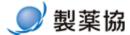
Fitness for Purposeに基づいた効率的なDM業務 ~リスクに基づくアプローチ/新たなデータレビュー手法/Automationに関するアンケートと事例紹介~



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 2021年度 タスクフォース1

2022年8月

目次



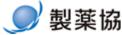
- > はじめに
- ➤ DM業務におけるリスクに基づくアプローチ
- ⇒ 新たなデータレビュー手法
 - ■クエリに基づくデータクリーニングについての考察
 - Audit Trail Review (ATR)
- ➤ <u>Automation</u> ~先進的な臨床試験に向けて~
 - ■製薬協アンケート調査結果
 - ■事例紹介
- **> さいごに**



はじめに

目次に戻る

はじめに



> 本書の背景・目的

- DS部会 2020年度 TF2の成果物にて、3つのSCDM reflection papers^{1,2,3} が紹介され、今後予測される臨床試験環境の大きな変化と Fitness for purpose⁴な臨床データ戦略のもとデータマネジメント(CDM) の目指すべき将来像が示された。
- ■本書では、目指すべき将来像へ向けて、CDMに求められる新たな要素のうち「リスクに基づくアプローチ」「新たなデータレビュー手法」「Automation」の3つに着目し、現在の情報・事例に基づき効率的なDM業務の観点から検討を進めた。

- 1. SCDM, June 2019, The Evolution of Clinical Data Management to Clinical Data Science A Reflection Paper on the impact of the Clinical Research industry trends on Clinical Data Management. Available at https://scdm.org/wp-content/uploads/2020/12/SCDM-Reflection-Paper-Evolution-to-Clinical-Data-Science.pdf
- 2. SCDM, March 2020, The Evolution of Clinical Data Management to Clinical Data Science (Part 2: The technology enablers) A Reflection Paper on how technology will enable the evolution of Clinical Data Management to Clinical Data Science. Available at https://scdm.org/wp-content/uploads/2020/03/SCDM-Reflection-Paper-Evolution-to-Clinical-to-Data-Science-Part-2.pdf
- 3. SCDM, August 2020, The Evolution of Clinical Data Management to Clinical Data Science (Part 3: The evolution of the CDM role) A Reflection Paper on the evolution of CDM skillsets and competencies. Available at https://scdm.org/wp-content/uploads/2020/08/SCDM-Reflection-Paper-CDM-Role-Evolution-Part-3-.pdf
- 4. ICH E8(R1) draft Guideline, May 2019, General Considerations for Clinical Studies. Available at https://www.pmda.go.jp/files/000230977.pdf

はじめに



■ 各章で学会発表・論文を踏まえたメンバーの見解やアンケート結果等を紹介する。

ロDM業務におけるリスクに基づくアプローチ

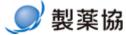
DM業務全体のなかでのアプローチについて、PHUSE Conferenceの発表演題とトピックメンバーの見解を紹介

口新たなデータレビュー手法

新たなデータレビュー手法検討の足掛かりとなる文献2報を紹介

□Automation ~先進的な臨床試験に向けて~

製薬協アンケートを実施しその調査結果を報告、および自動化検討の足掛かりとなる具体的事例を紹介



DM業務におけるリスクに基づくアプローチ

目次に戻る

DM業務におけるリスクに基づくアプローチ



- ▶ リスクに基づくアプローチというとモニタリングを中心にした検討が多く、DM業務に焦点を当てた検討が少ない。一方で、モニタリングへの適応と同様、DM業務にも多くの変化が出てきている。
- ▶ PHUSE The Clinical Data Science Conferenceで発表された 演題「What does Risk Based Monitoring mean for Data Management?」※1を 参考にTF内で検討し、改めてDM業務のリスクに基づくアプローチについて整理した。
- ▶ 次頁ではDM業務も含まれる一般的なリスクに基づくアプローチ、 次々頁以降ではDM業務に特化したリスクに基づくアプローチ、 について記載した。
- ➤ なお、次々頁以降の下線部はConferenceの発表からの引用である。



リスクに基づくアプローチ導入時の考慮点(DM業務を含む一般的事項)

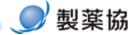


- 試験の品質に影響を与える重要なデータやプロセスの特定などのリスクアセスメント
 - □業務開始時からCRO等も含めたプロジェクトチーム全体で共有し、同じvisionを 持つ事が重要

■各種手順書やトレーニング

- □重要なプロセスに関わる部分は、特に手厚く記載した資料を作成
- □プロジェクトチームメンバーの経験値なども考慮し、トレーニング計画を立て適宜フォ □ーも実施
- □試験運用中に発生した問題に対する取り扱いは、随時蓄積。重要度や問題発生の頻度が高い内容は、適切な時期に該当する資料に反映できるような管理体制を整備

リスクに基づくアプローチの導入とDM業務



■導入の恩恵を受けられるDM業務

試験開始時	CRF設計、データレビュー/バリデーション計画
試験中	データレビュー実施とクエリ発行、外部データとのReconciliation

■ 導入とは無関係で恩恵が受けられないDM業務

試験開始時	データマネジメント計画書の作成、
	データベース設計およびSDTM仕様書作成
試験終了時	データベース固定、アーカイブ

√ なお、データマネジメント計画書の内容自体は、リスクに基づくアプローチ導入の効果により 恩恵を受けられると考えられる

注意:以下の発表からの引用部分に、下線を引いている。

PHUSE The Clinical Data Science Conference ,10-13 November 2019, What does Risk Based Monitoring mean for Data Management?, Pothula https://www.lexjansen.com/phuse/2019/ar/AR05.pdf

リスクに基づくアプローチ導入時の考慮点(DM)



CRF設計

- 解析に使用しないデータ等の不要なデータを収集しない
 - ✓ 適格性確認のためだけの検査結果
 - ✓ スクリーニング脱落者の脱落理由以外の検査結果
 - ✓ 注目すべき併用薬以外の併用薬の詳細情報
 - ✓ 注目すべき既往歴以外の既往歴の詳細情報
 - ✓ 念のため、当局からの問い合わせ対応のため等という理由での データ取得
- ▶ 重要なデータおよびプロセスに中心にSDVを実施

データレビュー計画書やバリデーション計画書

- 標準CRF: 社内標準のチェック
- 試験特有のCRF: 重要なデータやプロセスを中心にチェック
- 試験の特徴*を加味しチェックの種類**を検討
 - ✓ <u>試験の特徴*:症例数、実施医療機関数、標準CRFの有無</u>等)、試験の相
 - ✓ チェックの種類**:「エディットチェック(EDCシステム上のチェック)」、「ロジカルチェック(EDCシステム外で実施するチェック)」、「リスティングによるチェック」、「マニュアルチェック」等)
 - ◆ <u>例1:被験者数100人未満:ロジカルチェックではなくリスティング</u> を実施
 - ◆ 例2:被験者数60人未満:マニュアルチェックを実施
- ▶ セントラルモニタリングを実施する場合は、他のレビュー・チェック 計画との関係性を合わせた検討が推奨される

データクリーニングやクエリ

- 全てのデータに対するレビューやクエリ発行が必要なのかなど、 チーム内で方針を合意しクリーニングを実施
- ▶ 次章「新たなデータレビュー手法」参照

外部データとのReconciliation

誤りが発生しやすい箇所(例えば、新規、試験特有、標準と異なる…等)に重点を置き、資料内容を充実させ実施

注意:以下の発表からの引用部分に、下線を引いている。

リスクに基づくアプローチ導入時の課題

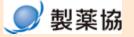


- ▶ 重要ではないと認識されたデータへのクリーニングなどのアプローチ
 - 時間とコストを踏まえて、チーム内での議論と合意が必要
- ▶ 重要な誤りが「ない」ことをどのように示すか
 - DM業務では「重要な誤りがない」ことに焦点を当てるべき
 - ■重要な誤り≒解析結果や試験の結論に影響を与える誤り
 - □CDMだけでなく、解析担当者を含めたチーム内での議論と合意が必要

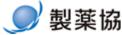
注意:以下の発表からの引用部分に、下線を引いている。

解析結果や試験の結論に影響を与える誤り?





- ▶ TF内で「解析結果や試験の結論に影響を与える誤りを試験開始前に定義できるか?」についてディスカッションを実施
 - RBAをベースに重要なデータとその他のデータの切り分けを行い、重要なデータの品質に重点を置いた方策を検討するのは、TF内で共通認識であった。
 - しかし、「解析結果や試験の結論に影響を与える誤り」を試験開始前に完全に規定することは難しく、進捗に従って見直しを行なったり、問題が発生した際にプロジェクトチーム内で議論するとの意見が多かった。
 - その中でも、「解析結果に影響を与える誤り」をできる限り早期に検出する方策案として以下のよう なコメントが挙がった。
 - □データベース固定(DBL)に向けたアクティビティが、DBLの数ヶ月前から開始される。この段階で、重要なデータをある程度評価するようにする
 - □品質許容限界(QTL)に関わる指標(例:試験中止、逸脱、欠測、追跡不能症例等)の確認を行い系統的な問題を特定する。作業量と得られる効果のバランスを考慮して、対象となる試験を選択している。



新たなデータレビュー手法

新たなデータレビュー手法



> 各種文献における提言

- クエリに基づくデータクリーニング*は、費やした時間・リソースと比較して寄与が低い
- セントラルモニタリングツール(異常値、異常なデータの傾向、体系的な誤差、データの完全性の問題検出など)により、エラーをより効率的かつ体系的にクリーニングできる。そして、リソースを大量に消費するクエリに基づくデータクリーニング*は、最も重要なデータに絞ることができる。
- Riskに基づくAUDIT TRAIL REVIEW (ATR) を実施することで、データインテグリティを効率的に高めることができる。

▶ 本TFとしての考察

- 昨今は QMSプロセスにて重要なデータ・プロセスを特定するようになった。重要なデータ以外のデータに対しては、提言のように、セントラルモニタリングと組み合わせ、またATRを取り入れることで、クエリに基づくデータクリーニング*の実施度合いを再検討する意義があると考える。
- セントラルモニタリングやATRにおけるFraud Detectionの検出に関しては、今後の検討に期待したい。

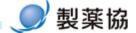
*従来行なわれてきた、全データに対して自動および手動クエリをあげ、修正要否を確認する手法

次ページ以降で、「クエリに基づくデータクリーニングについての考察」「ATR」に関する文献を紹介する



新たなデータレビュー手法 クエリに基づくデータクリーニングについての考察

クエリに基づくデータクリーニングについての考察 文献概要

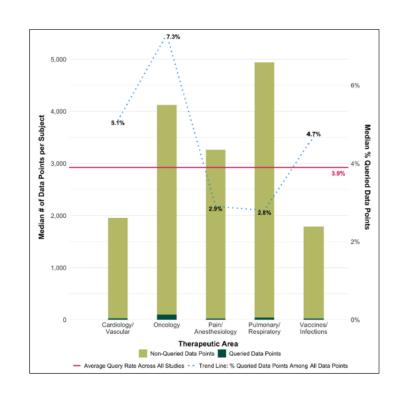


- ➤ 文献情報: Risk-based Quality Management in CDM
 An inquiry into the value of generalized query-based data cleaning
 Journal of the Society for Clinical Data Management. 2020; 1(1): 1, pp. 1–8.
- > 概要
 - クエリに基づくデータクリーニングがどの程度有効かを調査
 - ■「SDVが1.1%のデータ修正にしか寄与しなかった」という研究結果(Sheetz N, Wilson B, Benedict J, et al. Evaluating Source Data Verification as a Quality Control Measure in Clinical Trials. Ther Innov Regul Sci. 2014; 48(6): 671–680)に端を発した研究
 - (著者らの知る限り)手動および自動クエリプロセスの有効性を定量化し、直接的、間接的なデータ変更を評価した最初の大規模研究
- > 主要結果
 - <u>クエリ発出は全データの3.9%のみ、クエリによるデータ変更は1.7%未満</u>であった

クエリに基づくデータクリーニングについての考察 結果サマリ



- > 対象試験・データポイント
 - 5治療領域・20のPhase3試験(複数の製薬会社) 補足)フォーム/ドメイン名、フィールド/変数名の標準化作業が発生
 - 参加者:20,125人
 - 全データポイント数: 49,259,945
 - 試験期間の中央値:29.3ヵ月
- > 結果
 - 全クエリ発出数: 1,939,606
 - 全クエリ発出率: 3.9% (1,939,606 / 49,259,945)
 - 補足)治療領域ごとのクエリ発出率は、図を参照
 - □うち、自動クエリ: 68% (1,327,526 / 1,939,606)
 - □うち、手動クエリ:32%(612,080/1,939,606)
 - クエリ発生傾向: 5フォーム(併用薬、Lab、AE、被験薬曝露、服薬管理)が全クエリの半数以上を占めた(手動クエリの61%、自動クエリの57%)



クエリに基づくデータクリーニングについての考察 結果サマリ



> 結果 (続き)

- クエリ有効性(クエリ発生数に対する、変更に至ったクエリの割合)
 - □全体: 42% (818,921 / 1,939,606)
 - ✓ うち、直接的な変更:85.1%(697,185 / 818,921)
 - ✓ うち、間接的な変更: 14.9% (121,736 / 818,921)
 - ✓ 補足)直接的な変更:クエリが出されたデータポイントと、変更されたデータポイントが同じ。クエリ発出時のオリジナルデータ値と、クローズされたクエリの回答データ値の比較により検出。
 - ✓ 補足)間接的な変更: クエリプロセスによって生じた他の何らかの変更。クエリが出されたデータポイントとは異なるデータポイントの変更、関連する原資料の変更などが含まれる。クエリのテキスト回答から、直接的な変更が行われたことを示す一般的な用語(「更新」、「データ修正」、「追加」など)を用いて、間接的な変更につながったクエリを特定。
- データ変更率 (全データポイント数に対する、変更に至ったクエリの割合)
 - □全クエリ: 1.7% (818,921 / 49,259,945)
 - □自動クエリ: 0.9% (421,339 / 49,259,945)
 - □手動クエリ: 0.8% (397,582 / 49,259,945)

クエリに基づくデータクリーニングについての考察 文献の結論と提言



- 文献結論①
 - 全データに対して3.9%のみにクエリが発出され、このうち42%のクエリが有効、つまり全データの1.7%未満がデータ変更に至ったのみ、であった
- 文献提言①
 - 従来の治験の品質マネジメントプロセスが、非常に正確なデータセット作成をもたらすことを示している
 - 一方で、クエリ1件あたりのコストを28~225ドルの範囲と仮定すると、1試験あたり2.7~22百万ドルもを費やしたと推定され、費やした時間・リソースと比較して寄与が低い
 - ■「SDVが1.1%のデータ修正にしか寄与しなかった」という研究結果(Sheetz N など)と類似している
 - セントラルモニタリングツール(異常値、異常なデータの傾向、体系的な誤差、データの完全性の問題検出など) により、エラーをより効率的かつ体系的にクリーニングできる。そして、リソースを大量に消費するクエリに基づくデータ クリーニングは、最も重要なデータに絞ることができる。
- > 文献結論②
 - クエリ有効性は、クエリの種類、フォームの種類およびクエリ発出者に依存していた
- ▶ 文献提言②
 - 自動クエリについては、チェックの質を向上させ、現在32%のクエリ有効性を改善できる可能性がある
 - 手動クエリについては、例えば単なる入力情報の確認依頼のためだけのクエリを発行しないなど、見直しの余地がある
 - 重要でないフォーム・フィールドについては、Phase3試験では、クエリに基づくデータクリーニング実施の終了を推奨する



新たなデータレビュー手法 AUDIT TRAIL REVIEW (ATR)

目次に戻る

Audit Trail Review (ATR) の効果



ATRは各規制当局がリフレクションペーパー^{2,3}等に記載している一方で、具体的な実施については各国のガイドライン等に明記されておらず、明確な説明も提供されていない。

しかし、ATRを実施することで以下のような目的を達成できる可能性がある。

- データインテグリティの問題の調査
- 疑わしい正当化や不正が行われたデータの検知
- 代替原データの検知(原データの特定)
- 許可されていないアクセスやデータ入力、修正の検知
- 重要なデータの修正の監視
- トレンドに基づいたプロセスの改善
- ユーザーパフォーマンスの評価

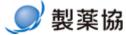
リスクに基づくATRを実施することで、データインテグリティを効率的に高めることができる。

^{1.} SCDM, 01 October 2020, AUDIT TRAIL REVIEW: A KEY TOOL TO ENSURE DATA INTEGRITY An Industry Position Paper, Available at https://scdm.org/wp-content/uploads/2020/10/eCF_SCDM-ATR-Industry-Position-paper-Final-Editorial-Edits.pdf

^{2.} MHRA 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions, March 2018

^{3.} FDA Data Integrity for CGMP, Q&A December 2018

Audit Trail Review (ATR) のユースケース



> ユースケース

Category	Scope
System access	 適格な人がアクセスしているか 不要なユーザーが残っていないか(異動・退職者等) アクセスログから、適切な人が適切なタイミングで、トレーニング/レビュー/オーバーサイトを実施しているか システム連携が機能しているか
Data Changes	 データの修正/削除の検知 ✓ クリティカルなデータの修正、DBL後のデータの修正 ✓ 大量の修正 ✓ データ入力後、時間が経ってからの修正
Data Collection	 データ入手のタイミング データの欠測、PI署名の欠如 エディットチェックによって修正されたデータ 被験者によって変更されたデータ (ePRO等)
Reporting	・ データの重複・ 不正データ、システム連携時等のデータ転送エラー
Device Concerns	デバイスのタイムスタンプの変更データの結合(施設間移動やデバイスの交換によって発生した同一症例が持つ複数症例IDの統合等)

ATRを実施することで、データインテグ リティに関わる様々な確認を行うことが できる。

次のページでは、Data Changesに 関する実際のイメージを紹介する。

^{1.} SCDM, 01 October 2020, AUDIT TRAIL REVIEW: A KEY TOOL TO ENSURE DATA INTEGRITY An Industry Position Paper, Available at https://scdm.org/wp-content/uploads/2020/10/eCF SCDM-ATR-Industry-Position-paper-Final-Editorial-Edits.pdf

Data ChangeのATRの例①

→大量の修正を検知できる



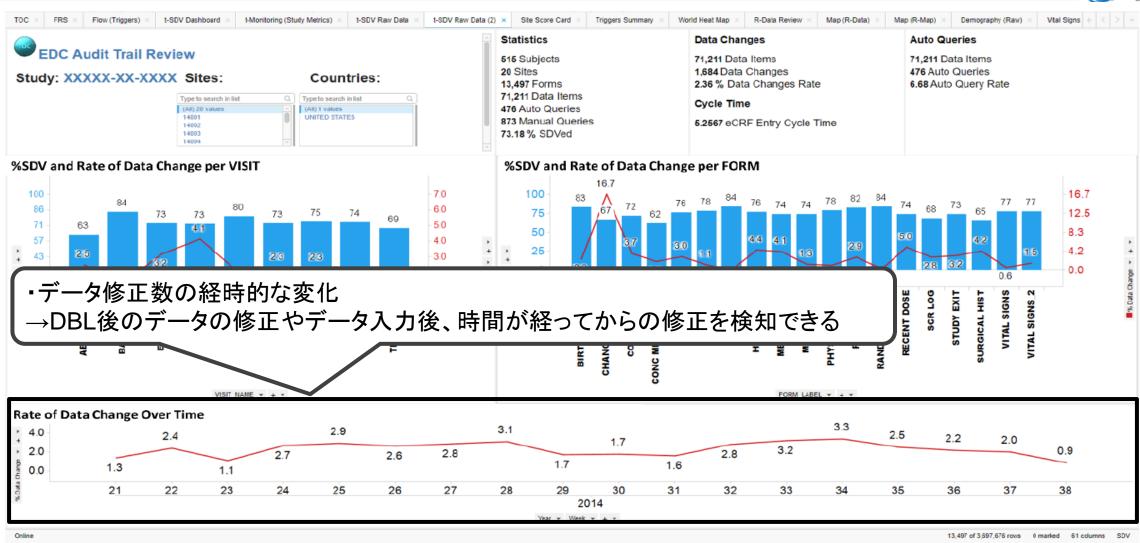


1. SCDM, 01 October 2020, AUDIT TRAIL REVIEW: A KEY TOOL TO ENSURE DATA INTEGRITY An Industry Position Paper, Available at https://scdm.org/wpcontent/uploads/2020/10/eCF SCDM-ATR-Industry-Position-paper-Final-Editorial-Edits.pdf

大量の修正を検知できる

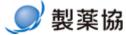
Data ChangeのATRの例②





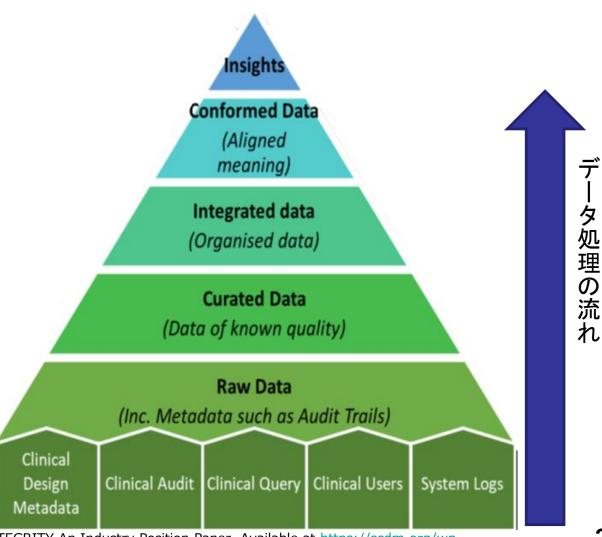
1. SCDM, 01 October 2020, AUDIT TRAIL REVIEW: A KEY TOOL TO ENSURE DATA INTEGRITY An Industry Position Paper, Available at https://scdm.org/wp-content/uploads/2020/10/eCF SCDM-ATR-Industry-Position-paper-Final-Editorial-Edits.pdf

Audit Trail Review (ATR) に必要なデータ

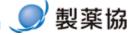


ATRを実施してInsightsを得るためには、以下のデータのような流れで処理されたデータを準備する必要がある。

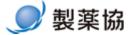
- > Insights
 - データから得られる示唆。これに基づいて様々な決断を下す。
- Conformed Data
 - Integrated Dataをその値の本当の意味や整合性に着目して整理をしたデータ。 システム間で用語の定義が異なるといった不整合に対応する。
- > Integrated Data
 - 様々なデータセットを重複や漏れの無いように 標準のマスターデータセットにまとめたデータ。 CDISCのような業界標準を用いて得られたデータは 解釈が容易になる。
- Curated Data
 - 品質が明確なデータ。 例えば大量のメタデータの欠損は 誤ったInsightsに導く可能性がある。
- Raw Data
 - 全てのデータおよびそのメタデータ。 Audit trailだけではなく、データそのものもATRに必要となる。



Audit Trail Reviewについての結論(文献引用)



- ➢ データインテグリティは臨床試験において最も重要であるが、本文献はデータインテグリティを担保するための一つの手法として、通常のATRを最大限活用する方法を紹介した
- ➢ データが不完全、不正確、アクセスコントロールが欠如している可能性がある箇所に 対するATRを5つのユースケースのカテゴリーに分けた
- ▶ 様々な監査証跡データを共通フォーマット化し、ビジュアル化することで、トレンドや異常値を特定することができる



AUTOMATION ~先進的な臨床試験に向けて~

自動化 (Automation)



- SCDMのReflection paper "The Evolution of Clinical Data Management to Clinical Data Science "において、以下にあげる自動化技術によって、DM業務での活用が 可能になることが期待されていた。
- ▶ 近年、DX(デジタルトランスフォーメーション)の推進の中、企業においては一つの目的として、 業務の効率化としてITシステム/ツール活用の促進を試みる気運が高まりつつある。
- ▶ また、業務のIT化(自動化)の技術は迅速に導入することが可能となり、人の手を介さずに データの処理を随時行うことが可能になった。それにより、一部の既存の業務の作業の効率化 及び低コスト化(コストの削減)を進めることが可能となった。

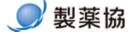
> DM業務の自動化に活用可能な技術

各技術を個別 or 組み合わせることにより自動化を実現 Machine Intelligent Process Natural Language Natural Language Artificial Generation Learning Intelligence Automation (NLG) (ML) (AI) Advanced Human like Basic Automation Automation Language and Generate text Pattern behaviors of non-routine text analysis and voice recognition Self optimization predictable tasks and Learning tasks Some decision Prescriptive and No / simple Knowledge Knowledge Deductive predictive making and gathering analysis oroblem solving analysis

Part 2, Fig 5. Technologies powering automations

^{1.} SCDM, March 2020, The Evolution of Clinical Data Management to Clinical Data Science (Part 2: The technology enablers) – A Reflection Paper on how technology will enable the evolution of Clinical Data Management to Clinical Data Science. Available at https://scdm.org/wp-content/uploads/2020/03/SCDM-Reflection-Paper-Evolution-to-Clinical-to-Data-Science-Part-2.pdf

自動化(Automation)



≫ 業務プロセスを改善・改革する自動化の手段に、先にあげられていたAIやRPA等以外に BotやCobotなど多岐にわたる手段が生まれている。その違い、それぞれの特徴を把握し 、現在抱えている課題や目的に適したシステムやツールを導入することが大切である。

Bot (Bot)

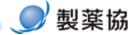
- プログラミングされたタスクや情報処理を自動的に行うアプリケーション、またはプログラム
- ◆ 学習能力がなく、事前に指定したタスクを行う。

Collaborative robot (Cobot)

- 一般的には、人と協働して作業することができるロボットとして定義される。 (注)本書では、成果物に対してRPA/Botを用いた上で、人が協働作業しているもの をCobotとして記述する
- ➢ 治験業務の効率化の課題はCDM以外の部門も抱えており、データを管理しているDMは、そういった他部門の課題の検討にも参加することで、治験業務の効率化に寄与する機会が増えている。
- > 次頁から、Automation技術の導入状況について製薬協加盟会社を対象に調査を実施した結果及び効率化の実例を挙げる。



AUTOMATION 〜先進的な臨床試験に向けて〜 製薬協アンケート調査結果



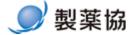
Automation技術の導入状況について製薬協会員会社を対象に調査を実施した。

【調査項目】

- 1) 外資系会社・内資系会社の別
- 2)-1 Data management (DM) 業務でRPA (Robotic Process Automation)を活用した事例
- 2)-2 「導入済み」「検討中」の場合、具体的な事例
- 3)-1 DM業務でAI (Artificial Intelligence)を活用した事例
- 3)-2 「導入済み」「検討中」の場合、具体的な事例
- 4)-1 RPA及びAI以外の新技術やDM業務では利用してこなかった技術を活用したDM業務の自動化の事例
- 4)-2 「導入済み」「検討中」の場合、具体的な事例
- 5)-1 臨床試験の範囲内(DM業務に限らない)で、RPAやAIを含む新しい技術を活用した自動化の事例
- 5)-2 「導入済み」「検討中」の場合、具体的な事例

【結果】製薬協会員会社:65社

有効回答数:53社



1) DM領域のAutomation技術の導入状況(RPA、AI、RPAやAI以外)

2)-1 Data management (DM) 業務でRPAを活用した事例					
企業形態 導入済 検討中 未検討※ TOTAL					
外資企業	7	1	8	16	
内資企業	2	3	32	37	
TOTAL	9	4	40	53	

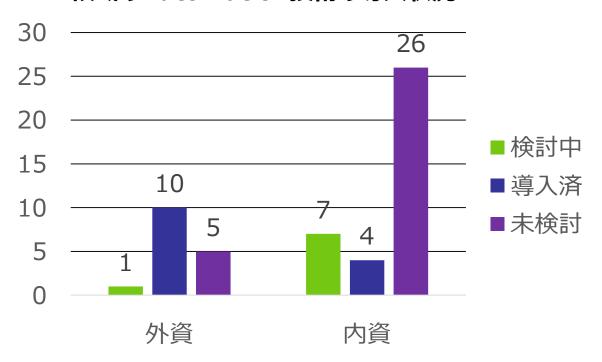
3)-1 DM業務でAIを活用した事例				
企業形態	導入済	検討中	未検討※	TOTAL
外資企業	2	3	11	16
内資企業	1	4	32	37
TOTAL	3	7	43	53

4 -1 RPA及びAI以外の新技術やDM業務では利用してこなかった						
技術を活用したDM業務の自動化の事例						
企業形態 導入済 検討中 未検討※ TOTAL						
外資企業	1	3	12	16		
内資企業	0	1	36	37		
TOTAL	1	4	48	53		

※「未検討」には、既に検討を終了し、導入しない 判断をされた場合も含まれる



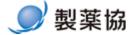
DM領域のAutomation技術の導入状況



質問2)~4)の回答をもとに、DM領域におけるRPA、AIも含め何等かの自動化導入状況について、外資企業/内資企業ごとに集計を行った。

Automation技術の導入状況に関するアンケート結果より、外資企業(計16社)では11社が何らかのAutomation技術を「導入済もしくは検討中」と回答しており、外資企業では導入又は導入検討が進んでいるという現状が明らかとなった。また、内資企業(計37社)では、11社が「導入済もしくは検討中」と回答しており、外資企業と同数程度の企業で自動化の導入の動きが認められた。

一方、それ以外の外資企業5社、内資企業26社では「未検討」と回答しており、多くの企業においてはまだ導入予定がないという現状が示された。



2) DM領域外での自動化導入状況

5)-1 臨床試験の範囲内(DM業務に限らない)で、RPAや						
AIを含む新しい技術を活用した自動化の事例						
企業形態	導入済	検討中	未検討※	TOTAL		
外資企業	5	2	9	16		
内資企業	2	5	30	37		
TOTAL	7	7	48	53		

※「未検討」には、既に検討を終了し、導入しない 判断をされた場合も含まれる

外資企業(計16社)では7社が何らかのAutomation技術を「導入済もしくは検討中」と回答しており、外資企業では他領域においても導入又は導入検討が進んでいるという現状が明らかとなった。また、内資企業(計37社)では、7社が「導入済もしくは検討中」と回答しており、外資企業と同数程度の企業で自動化の導入の動きが認められた。

一方、それ以外の外資企業9社、内資企業30社では「未検討」と回答しており、多くの企業においてはまだ導入予定がないという現状が示された。



3) DM領域のAutomation技術の導入事例

導入	具体的事例
RPA	データレビューレポートの自動作成Botを作成
RPA	eCRF外で行うデータチェックの実施、結果からeCRFへのクエリー発出、 siteの回答への対応、までをRPA化。規定のストーリーから外れる事 例は途中からマニュアルに移行。
RPA	annotated CRFの作成
RPA	治験データ・モニタリングデータの定期DL、加工、シグナル検出、注意 喚起
RPA	eTMF管理システムへのファイルのアップロード
RPA	eCRFに入力された併用薬情報と添付文書情報との整合性チェック
RPA	長期間解決されないクエリのリマインダーメール送付
RPA	eCRFのCRF tracking情報の作成
RPA	Sharepoint上のファイルアップデート時の自動配信メール設定

導入	具体的事例
RPA	Data Review用のReport出力。
RPA	臨床検査機関からの検査結果データの自動取得
RPA	システム利用者の自動登録
RPA	個々の試験に必要な論理チェックの仕様をライブラリーから抽 出する。
AI	コーディング
AI	EDC System構築の一部のプロセス。
AI	CRFデータ内のReconciliationを行い,クエリーテキストを自動生成する
自動化	Power Automate

RPA,AI, Power AutomateといったAutomation技術が実際に様々なプロセスで導入済みであることが報告された。



4) DM領域以外のAutomation技術の導入事例

具化	本	的	事	例
----	---	---	---	---

安全性情報部門でのTrackingデータの収集

当局提出用データ/関連資料の自動的なチェック

特定の条件を満たした場合に送信するメールの自動配信

MRからの問い合わせ対応をするチャットボット

AIによる文書のQC

AIによる翻訳

RPAによるシステムのマスター登録

文書改訂やplanned deviation報告等のワークフロー

記録文書作成・保管、システムアカウントの変更申請

手順書の作成(スクリーンショットの自動取り込み)

帳票プログラムの自動生成

具体的事例

外部Vendorとの契約件数の管理

安全性情報の一斉配送

有効性評価グラフ作成

RPAやAIではない文書作成を支援する自社開発の自動化ツール.

- ・総括報告書,Common Technical Document (CTD)など文書に関わらず、貼り付けを指示した位置に該当図表を貼付ツール
- ・総括報告書計画部分を治験実施計画書から自動で貼り付けるツール
- |・略号一覧作成・初出位置チェックツール|・変更対比表作成ツール|
- ・略語・単位・記号を入力するための文書作成サポートツール
- ・Centralized Monitoringのツール作成

RPA:医療機関提供用の安全性情報資料の自動作成ツール

DM領域以外においてもAutomation技術は様々なプロセスで取り組みが行われていることが明らかになった。

また、RPA単独ではできなかった、判断やデータ化されていない情報の読み取り等を、NLPなどをもちいてRPA以外の技術を持ちいることでより高度な業務を自動化している事例も報告され、今後複数の技術を組み合わせることにより、より自動化が進むことが期待される。

製薬協アンケート調査結果



5) 検討事例

導入	具体的事例
RPA	CRF Specification
RPA	SAE reconciliation
RPA	外部データの定期的なダウンロード及び指定場所へのファイル保存
RPA	データレビュー資料作成、ドキュメントのレビュー者の設定
AI	プロトコルからSDTMデータの一部の自動作成
AI	画像診断
AI	コーディング
AI	コーディングで活用できれば良いと考えています
自動化	Draft CRFの自動作成
自動化	CRO費用の比較補助、EDC仕様書案の作成補助、CROドキュメントレビューの補助
自動化	有害事象などのディクショナリーコーディングを支援する
その他	Document作成自動化(英語のCSRの安全性を主とした記述については、NLP等を活用した文章の自動作成を導入済み)
その他	CDISC標準データセット作成におけるAIの利用を検討しています。



AUTOMATION 〜先進的な臨床試験に向けて〜 事例紹介



- ▶ 先の章では、Automation技術の導入状況について製薬協加盟会社を対象に調査を 実施した結果を報告した。
- ▶ 本章では、その中から、TF参加企業の協力のもと、詳細調査を実施し、得られた実際の効率化の事例をあげる。
- ▶ 事例を報告するにあたり、Automation技術を用いているプロセスは、 にて示す。



事例 1

eCRF specificationの比較(試験 vs. Standard)

Automation

RPA/Bot

■ 開発経緯

- ✓ DXを進めるにあたり、DM業務で効率化できるプロセスを精査することになり、以下の要件にあうプロセスの自動化 を検討することとした。
 - 手作業、マニュアル作業で減らせるところがないか。

- ✓ 自社開発
- ✓ Data Management groupがLeadし、ユーザ要求使用を作成、IT部門がシステム開発を実施



Flow

試験のeCRF specification を取得



試験のeCRF specificationの設定と Standard Templateの設定を比較



比較結果のReport出力

- 導入後の効果
- ✓ DM担当者の確認作業時間の削減

- 導入後課題
- ✓ 現時点はなし



事例2

コーディング業務におけるMedDRA Codeの候補コード検索及び 業務委託先のコーディング実施結果の検証

Automation

Bot - Natural Language Processing (NLP)を使用、Pythonにて構築

■ 開発経緯

コーディング結果の検証作業に以下のような問題が認められ、プロセスの見直しをすることとした。

- 検証するための社内の確認プロセスが確立しておらず、担当者依存で作業を実施
- データ毎MedDRAの辞書から用語検索しながら、点検を実施するため、作業時間が割かれる。

機械学習を取り入れることも検討したが、MedDRAバージョンアップごとのメンテナンスの煩雑さと、NLPでも十分は結果が得られることから、学習プロセスは省いた。

- ✓ 自社開発
- ✓ データサイエンス部門でシステム開発を実施。CDMは同部門と協働し、ユーザ要求仕様作成、UATを実施。



Flow

コーディング実施結果を 所定の場所へ保管



医師記載用語に対して 候補用語を5個選出



コーディング実施結果と候補 用語の比較実施



Report* 出力

*医師記載用語とLLTとの完全一致、またはDMによるCoding実施結果とNLPによる候補との完全一致があった場合はそれがわかるように判別フラグを付与

導入後の効果

- ✓ Coding実施結果の確認プロセスの統一
- ✓ 候補用語(LLT)の選出の精度 90%強となり、担当者は、判別フラグがないデータを確認することになるため 確認工数が削減

■ 導入後の課題

- ✓ 処理スピードが遅い(各担当者のPC:1000件処理に約2時間)
- ✓ 精度向上のため、シノニム用語も含めた用語検索Flowに改定したが、シノニム語彙数が少ないため、現時点では、精度はさほど上がらなかった



事例3

FDA提出用の電子データのQCチェック

Automation

Bot

■ 開発経緯

・ 電子データ提出準備作業時のヒューマンエラーの低減を目的とし、マニュアルチェックリストを利用した確認作業の自動化

- ✓ 自社開発
- ✓ DX関連の専任部門でシステム開発を実施



Flow

データファイルを 所定の場所へ保管



ファイル点検*



点検結果自動連絡



FDA提出用フォルダに データファイル保管

*点検:ファイル名やプロパティについて所定の内容になっているかを確認

■ 導入後の効果

- ✓ ヒューマンエラーの減少、および作業工数の削減
- ✓ BOTプロセスは作業時間、時差を考慮する必要が無く柔軟な対応が可能

■ 導入後課題

✓ 現時点はなし



事例4

モニタリング部門におけるCentralized monitoringの帳票作成

Automation

Pipeline Pilot (Application software)

■ 開発経緯

帳票の作成の以下の課題について、プロセスが効率化ができないか検討した。

- 帳票作成の工数に時間が割かれる
- システムに詳しい担当者に作成業務が偏る(人依存)
- 試験期間が短い場合、他業務と並行して、帳票の作成に時間がかけることができない
- 試験毎に帳票を作成しているが、標準化されているCRFの帳票の構成はどの試験も同じ

- ✓ 自社開発、DX促進部門の専任の担当者が担当部門からの課題に優先順位をつけシステム開発を実施
- ✓ 上記のシステム開発において、CDMは開発を要望するUserとシステム側の間をつなぐサポートの役割で参画



Flow



帳票作成、出力

- ✓ 出力したEDCのReportをもとに、帳票に必要な変数を読み込み、確認したい内容の帳票を作成する
- 導入後の効果
- ✓ Pilot study 実施中であるが、作成工数の削減が見込まれている
- 導入後課題
- ✓ Toolの手順の課題がみつかり、現在改善に取り組んでいる



事例5

解析結果(解析帳票)及びデータより、Clinical summary report (CSR)のSafety章のdraft作成

Automation

Natural Language Processing (NLP) を使用し、Cobotにて執筆

■ 開発経緯

- ✓ CSR作成におけるCSR Draft作成の効率化の可能なプロセス(作業工数の削減、解析帳票(図表も含む)からの転記ミスの削減等)を選定し、記載内容が標準化されているSafetyの章の自動作成を試みる
- ✓ CSRの使用言語は英語。英語は英語は単語の前後が半角スペースで区切られており、形態素を分割することが容易といった特徴を有している

- ✓ Vendorとの共同開発
- ✓ Medical writing部門内の専門チームがLeadし、Medical writer、統計解析部門、IT部門が協力して段階的 にパイロットを重ねて導入



Flow

解析データ及び解析帳票の作成 → 所定場所へ保管

試験用パラメータ設定*



Report draft作成、出力

* 記述する有害事象の閾値(発症率)、着目すべき有害事象の指定等

■ 導入後の効果

- ✓ Medical writing(MW)担当者のCSR Draft作成作業工数の削減
- ✓ 全試験に導入し、MWの作業工数の削減、他業務への時間の振り分けが可能となる

導入後の課題

- ✓ 試験用のパラメータの設定は試験中に策定・実施する手順であり、解析内容をMWへ早期に提示する必要があり、従来より前倒しで解析を準備する必要がある
- 標準的な帳票以外のものは、本システムへの組み込みが難しい



さいごに

目次に戻る

さいごに



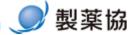
- ▶ 本書ではDS部会2020年度TF2の成果物にて示されたCDMに求められる新たな要素である「リスクに基づくアプローチ」「新たなデータレビュー手法」「Automation ~ 先進的な臨床試験に向けて~」に着目し、現在の具体的な情報・事例の紹介に努めた
- ▶ 本TFでの検討は、臨床試験環境の変化とFitness for purposeに基づく新たな 臨床データ戦略のもとでCDMが目指すべき将来像に向けた取り組みを扱っており、 現在のDM業務の効率化にもつながると考えている
- ➤ 新たな概念、規制要件の追加や新規技術の導入により、将来像そのものの変化も想定されるが、本書がCDMの進化へ向かう足掛かりとなる事を願う

謝辞



- 本書の作成にあたり、製薬協会員会社のうち53社からアンケートに回答いただきましたこと、深く感謝いたします。
- ▶ なお、本書で使用しているReflection papersから引用した図表は、著作権が保護されており、 SCDM からの許諾なしに如何なる手段によっても複製、再発行、配布は認められないことにご留意ください。利用は個人の利用に限られ、団体等への譲渡も認められていません。

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 2021年度 タスクフォース1



執筆者

大多和 修平 中外製薬株式会社

宮本 奈緒子 ゼリア新薬工業株式会社

谷川 彩子 バイエル薬品株式会社

渋澤 絵美 鳥居薬品株式会社

レビューワー

池浦 秋実 第一三共株式会社

永田 優一 ヤンセンファーマ株式会社

伊藤 義典 大塚製薬株式会社

大石 千夏 EAファーマ株式会社

棚田 都 ノバルティスファーマ株式会社

篠田 光孝 塩野義製薬株式会社

釜萢 宏史 MSD株式会社

松山 友映 協和キリン株式会社

西野 真紀 住友ファーマ株式会社

永島 将子 アステラス製薬株式会社

日比野 翔 中外製薬株式会社

成宮 大貴 あすか製薬株式会社

小谷 綾子 アストラゼネカ株式会社

吉牟田 智之 旭化成ファーマ株式会社

小林 淳治 参天製薬株式会社

片山 裕子 日本イーライリリー株式会社

山本 道宏 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

畠山 信也 杏林製薬株式会社

タスクフォース推進委員

加藤 智子 サノフィ株式会社

蔵多 雅子 中外製薬株式会社

田中 久貴 鳥居薬品株式会社