

SDTMIG v3.3, Define-XML v2.1に関する情報共有

～製薬協アンケート結果の紹介、及び変更点概要～



申請電子データ提出業務の円滑な実施について考える会

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 タスクフォース6
南雲健太郎、山崎亜紀子

2024年3月15日

- 本発表資料は製薬協参加企業を対象に行ったアンケート及びCDISC標準資料等を元に、データサイエンス部会タスクフォース6(TF6)が作成しています。
- 本資料の内容は、TF6の見解に基づくものであり、TF6メンバーが所属する企業・団体の見解を示すものではありません。
- 本資料中の事例については、同様の対応で一律にPMDAと合意が得られる事を保証するものではありません。対応方法については各社状況に応じて適時PMDAとの各種面談/相談を活用の上、ご確認ください。

- 製薬協TF6アンケート結果の紹介
- SDTMIG v3.3における変更点概要
- Define-XML v2.1における変更点概要

製薬協TF6アンケート結果の紹介

➤ 本タスクフォースの目的

- 申請電子データの作成・提出に関する知識・経験を共有し、申請電子データの円滑な提出を推進すること

➤ アンケート実施日時

- 2023年7月14日～7月31日

申請電子データの作成や提出業務に関するアンケートと同時に実施依頼

➤ 対象

- 製薬協データサイエンス部会 参加企業

➤ 回答会社数

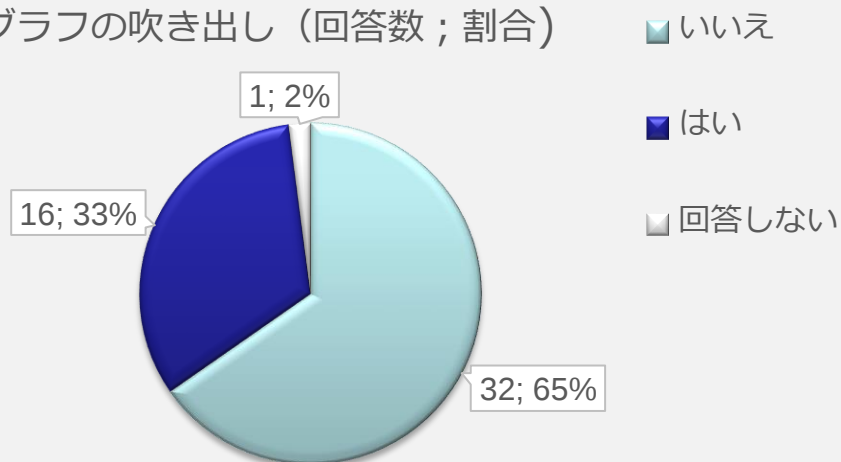
- 49社

SDTMIG v3.3の実装状況

➤ A-1: SDTMIG v3.3の実装を開始している

49社回答

※グラフの吹き出し（回答数；割合）



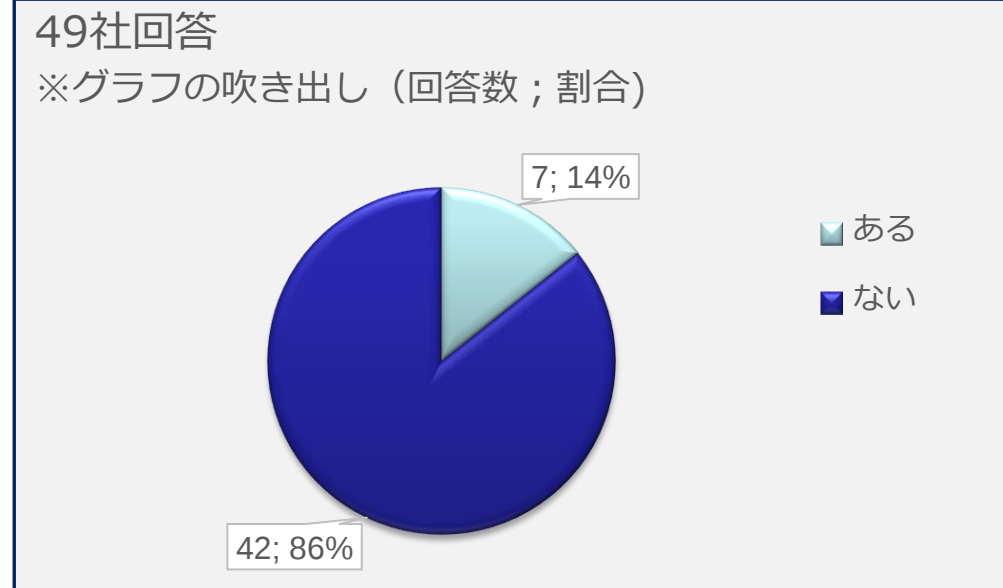
回答企業のうち65%が「いいえ」と回答している。まだSDTMIG v3.3の実装開始は多くはないと想定される。2023年4月にPMDAが受け入れ開始を通知してから間もない時期であったので（回答時期：2023年7月）、現在は実施企業が増えている可能性は高い。

➤ A-2: 実装開始している場合、SDTMIG v3.3を実装している国内試験がある

上記で「はい」と回答した16社のうち5社(31%)が「ある」と回答している。実装開始は海外試験から始められているケースが多く、国内試験はまだ多くないと想定される。

SDTMIG v3.3の実装(及びその検討)における困りごと

➤ B-1: SDTMIG v3.3の実装(及びその検討)に際し、困ったこと・困っていること・不安なことがある



回答企業のうち14%が「ある」と回答しており、多くはない。
ちなみに、A-1(スライド6)で実装開始していると回答した16社のうち、本設問に「はい」と回答した企業は2社のみである。
SDTMIG v3.3を実装する前の検討段階において、困りごとや不安を抱えている企業があることが想定される。

SDTMIG v3.3の実装(及びその検討)における困りごと

B-2: 具体例



- SDTMIG v3.3に従うとSDTMIG v3.2ではerrorとなる仕様がある(screen failureのARMなど)。
- 既存のメタデータとの整合。どこまで正しくmappingするか検討している。
- 新規ドメインの作成経験、参考例が少ない。Pinnacleのエラーに対するRGでの説明、PMDAからの疑義対応、及びデータ修正に対する受領の遅延が不安である。
- 社内標準の変更に労力が必要となることが不安である。
- 同一品目であれば仕様書やプログラムの使い回しをしたいと考えているが、「ある時期以降に開始する試験にはSDTMIG v3.3以降の規格を用いること」と通知が出た場合、SDTMIG v3.2に従って作成した過去の試験のファイルを使い回すことが困難になることが不安である。
- SDTM仕様の最終化タイミングについて。SDTMIG v3.3「4.5.9 Baseline Values」項より各ドメインに「--LOBXFL」が追加され、「--BLFL」ではADaMとの連携を求められているため。
- SDTMIG v3.3で「Study population flags should not be included in SDTM data」と記載されたため、record-levelの採否もADaMに直接格納する運用に変更することを検討している。一方、record-levelの採否情報はCRFデータに紐づいており、SDTMに格納する必要がある。例えばQSDメインは複数のCRFデータから構成されており、紐づけが煩雑になる。
- SDTMIG v3.3に対応するSDTM-MSGでaCRFのannotation styleやしおりが変わったので、対応を検討している。
- MLドメインが追加されたが、MLOCCURの設定がNYである。完食とか80%食べたといった情報を収集している場合、どのように格納すればよいか？

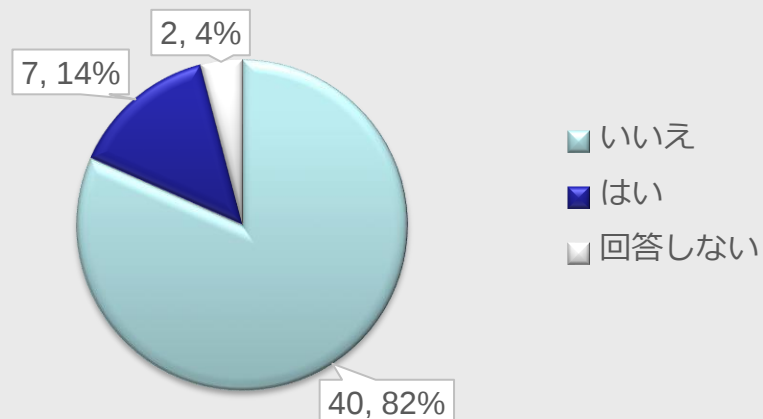
変更により多くの対応が求められるのではないかという体制上の不安、
SDTMIG v3.3の理解/経験が十分ではないことへの不安が多い。

Define-XML v2.1の実装状況

➤ C-1: Define-XML v2.1の実装を開始している

49社回答

※グラフの吹き出し（回答数；割合）



回答企業のうち82%が「いいえ」と回答している。Define-XML v2.1の実装開始は、まだ少ないと想定される。FDAはDefine-XML v2.1受け入れを開始しており、近い将来、PMDAが受け入れ開始を通知すれば、増えてくると考えられる。

➤ C-2: 実装開始している場合、Define-XML v2.1を実装している国内試験がある

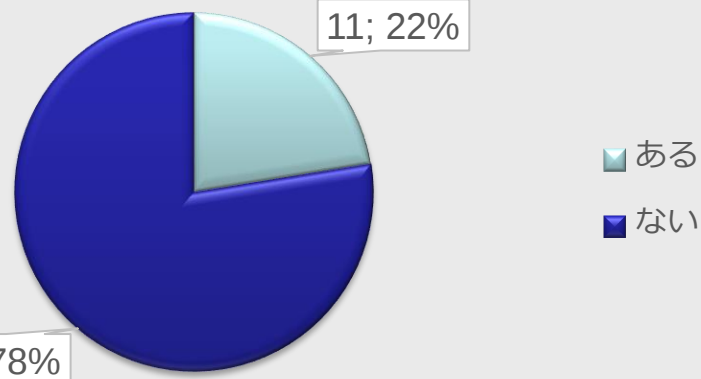
上記で「はい」と回答した7社中1社のみが「ある」と回答している。Define-XML v2.1の実装開始は海外試験から始められているケースが多く、国内試験はまだほとんど実装開始されていない状況であることが分かる。

Define-XML v2.1の実装(及びその検討)における困りごと

➤ D-1: Define-XML v2.1の実装(その検討)に際し、困ったこと・困っていること・不安なことがある

49社回答

※グラフの吹き出し (回答数 ; 割合)



回答企業のうち22%が「ある」と回答している。
ちなみに、C-1(スライド9)で実装開始していると回答した7社は、本設問において、全て「いいえ」と回答している。
Define-XML v2.1実装を検討段階中の企業において困りごとが生じているケースが想定される

Define-XML v2.1の実装(及びその検討)における困りごと

D-2:具体例



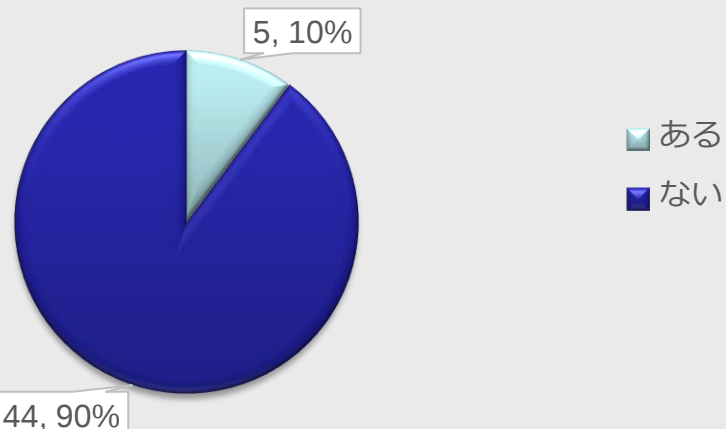
- 変更点を把握しきれておらず、まだ調査もできていない。確認すべき資料を探索中である。
- pinnacle21のDefine作成用のExcel specの構造がDefine-XML v2.1に対応するため大きく変更され、Define-XML v2.0で作成する試験にも影響している。
- 社内で利用しているツールが現状Define-XML v2.1に非対応なので、対応方法を検討する必要がある。
- 社内の教育体制が整っていない。
- PMDAの受入れ開始時期が読めず、いつから対応したらよいかスケジュール構築に苦慮している。
- Define-XML v2.0の作成方法と変更・改訂しなくてはならないところについて具体的な検討に至っていない。
- Define-XML v2.0とv2.1で各社のポリシーや申請のタイミングによるバージョンアップ/ダウングレードが発生すると考えられる。バージョンアップの際に不足する情報や、ダウングレードでDefineからはじかれる情報をどのようにフォローすればよいか？
- 協働会社が2023/3以降に開始される試験においてDefine-XML v2.1で成果物の作成を始めている。これらの試験データをPMDA申請する場合、Define-XML v2.0にダウングレードする必要が生じる。その場合Pinnacle EnterpriseのDefine作成機能を用いて個別にダウングレードすることを想定している。

SDTMIG v3.3と同様に、理解/経験が十分ではないことへの不安の声が多い。
さらに、スケジュールに関する不安や困りごとが見受けられる。

- E-1: SDTMIG v3.3を実装した試験データにおける、PMDAへの申請電子データの作成(及び/もしくは提出)に際し、困ったこと・困っていること・不安なことがある

49社回答

※グラフの吹き出し（回答数；割合）



回答企業のうち10%が「ある」と回答している。
A-1(スライド6)で「SDTMIG v3.3を実装開始している」と回答した16社のうち、本設問に「はい」と回答した企業は3社である。

申請電子データの作成(及び/もしくは提出)に際して、困りごとは見られるものの、多くはない状況と想定される。
なお、次スライドに具体例を紹介するが、SDTMIG v3.3で作成したデータをSDTMIG v3.2にダウングレードすることに関する困りごとの経験が多く、既に解消済みと考えられる。

- FDAへSDTMIG v3.3で提出したものをPMDAへ提出する際に、SDTMIG v3.2でValidationを実施することになるので、SDTMIG v3.3では生じなかったIssueが生じる。このIssueに対して説明することで受け入れられるのか、PMDAから指針を事前に示してほしい。
- SDTMIG v3.3が受け入れられるまで、SDTMIG v3.2にダウングレードして提出した。
- 提出予定の試験データのうち、一つだけGlobalでSDTMIG v3.3で作成されてしまい、SDTMIG v3.2へのダウングレードの対応を検討することとなった。
- Global試験でSDTMIG v3.3を余儀なくされているが、申請までにPMDAがSDTMIG v3.3をOKとせず、SDTMIG v3.3のデータであるが故のErrorがあったら不安である(PMDAにアクセプトされない?)。

SDTMIG v3.3で作成したデータをPMDAに提出するにあたってSDTMIG v3.2へダウングレードすることに関する困りごとが多い。

既にSDTMIG v3.3を受け入れ開始しているため、困りごとは解消しているケースが多いと想定される。

Define-XML v2.1:

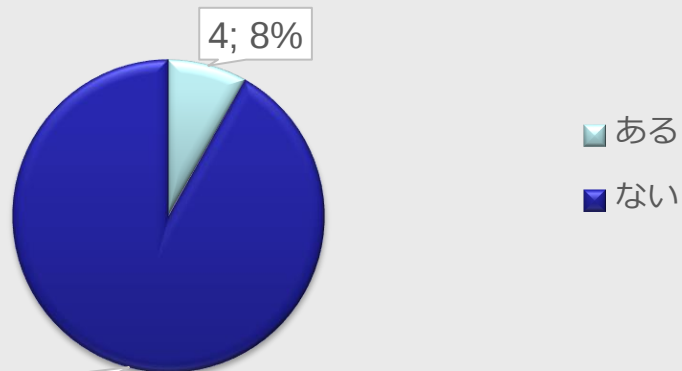
PMDAへの申請電子データの作成(及び/もしくは提出)に際する困りごと



- F-1: Define-XML v2.1を実装した試験データにおける、PMDAへの申請電子データの作成(及び/もしくは提出)に際し、困ったこと・困っていること・不安なことがある

49社回答

※グラフの吹き出し (回答数 ; 割合)



回答企業のうち8%が「ある」と回答している。
ちなみに、C-1(スライド9)でDefine-XML v2.1を実装開始していると回答した7社は、本設問において、全て「いいえ」と回答している。

申請電子データの作成(及び/ もしくは提出)に際して、Define-XML v2.1を実装開始していない企業において不安が見られることが分かる。

- 現段階でDefine-XML v2.0からの変更点や追加作業等を把握できていない。
- 協働会社は既にDefine-XML v2.1へ移行しており、該当試験のDefine-XMLをPMDAに提出することになるとDefine-XML v2.0へのダウングレードが必要な状況にある。ダウングレードのためのツール開発を最小労力で行う検討を行っている。
- Define-XML v2.1のデータで、Define-XML v2.0のValidationだと発生しないエラーはPMDA提出時しか発生しない。どこで、だれがDetectすべきか？ また、ハンドリングはどうすべきか？

PMDAのDefine-XML v2.1受入開始時期が未定のため、Define-XML v2.0へのダウングレード実施要否に関する不安の声がある。

- SDTMIG v3.3、Define-XML v2.1とも、実装開始している企業は多くはない。SDTMIG v3.3はPMDAが受け入れ開始しているため、実装企業が増える可能性が高いが、Define-XML v2.1は受け入れ開始が未定のため、様子を見ていると想定される。
- SDTMIG v3.3、Define-XML v2.1とも、実装(及びその検討)において困りごとや不安が発生している。
 - SDTMIG v3.3の実装において、SDTMIG v3.2へのダウングレードの必要性に関する不安は解消しているが、理解や経験が十分でないことへの不安は継続していると想定される。
 - Define-XML v2.1の実装において、Define-XML v2.0へのダウングレードの必要性やスケジュールに関する困りごと/不安が生じている。PMDAへの申請電子データの作成(及び/もしくは提出)に際しても、同様の不安が生じている。

次のセクションで、SDTMIG v3.3 / Define-XML v2.1の変更点概要等を説明します。
困りごとや不安の解消のために、少しでも役立ててもらえると幸いです。

謝辞：製薬協TFアンケートに回答してくださった各企業の皆様に心より感謝いたします。

SDTMIG V3.3における変更点概要

はじめに：主な変更点

1: DMドメインの変更点

2: Baseline -ADaMへの影響-

3: Domain-specific variables (SDTM v1.7)

4: 疾患特有のドメインの変更内容

4-1. TAUGの紹介

4-2. Questionnaires, Ratings, and Scales (QRS)ドメインの拡張(FT, RS)

4-3. Physiology/Morphology ドメインの拡張

4-4. Interventions ドメインの拡張 (AG, ML)

4-5. Disease Milestones関連の新規ドメイン (TM, SM)

Appendices

SDTMIG v3.3変更点概要

はじめに：主な変更点

- SDTMIG v3.3、SDTM v1.7:2018年11月リリース
- 2023年4月より PMDAがSDTMIG v3.3を受け入れ開始したため、
今後はSDTMIG v3.3の使用が増えると想定される。
- SDTMIG v3.2からの主な変更点
 - DM ドメインに関する変更
 - Baselineに関する新たな変数(--LOBXFL)の追加
 - Domain-specific variables (SDTM v1.7)
 - Questionnaires, Ratings, and Scales (QRS)ドメインの拡張(FT, RS)
 - Physiology/Morphologyドメインの拡張(CV, NV, OE, RE, MK, UR)
 - Interventions ドメインの追加 (AG, ML)
 - Disease Milestones関連の新規ドメイン (TM, SM)

 - その他の主な変更点は[Appendix 1](#)に記載

➤ 解析対象集団フラグ(SAF, ITT etc.)の対応変更

引用元: CDISC SDTMIG Version 3.3 (Final)

Section 5.2 DM – Assumptions 5

- 解析対象集団フラグはSDTMデータ(SUPPDMを含む)に持たせないこととする。
- (解決方法)解析のために必要な項目として、ADaM (ADSL)に導出する [[Appendix 2](#) 参照]

➤ スクリーニング脱落症例、及び割り付けられなかった症例のための変数追加

■ FDA Study Data Technical Conformance Guide

スクリーニング脱落症例について、ARM、ARMCD、ACTARM、ACTARMCDフィールドを空欄のままにする。投与群にランダム化されたが投与されなかった被験者については、予定された投与群(Arm及びARMCD)を入力するが、実際の投与群の変数(ACTARM及びACTARMCD)は空欄のままにする。

- SDTMIG v3.3に2つの新たな変数が追加され、説明情報を入れることが可能となった。

ARMNRS	ARM/ARMCD 及び/又は ACTARM/ACTARMCDがnullである理由. Examples: "SCREEN FAILURE", "NOT ASSIGNED"	Exp
ACTARMUD	予定されていた試験群に記載されている治療を受けなかった被験者に対する実際の治療の説明 Examples: ARMNRSが "UNPLANNED TREATMENT" のケース。"Drug B dispensed for part of Drug A element"	Exp

引用元: CDISC SDTMIG Version 3.3 (Final)

Section 5.2 DM – Specification, Assumptions 4

2: Baseline -ADaMへの影響-

- SDTMIG v3.2 : --BLFLをベースライン値の表示に使用しているが、治験依頼者が自由に定義することが可能であり、導出ロジックが統一化されていない。
- SDTMIG v3.3 : 新たな変数 -- LOBXFL (Last Observation Before Exposure Flag) が追加
 - -- LOBXFLは「RFXSTDTCの前の最後の非欠測値」と明確に定義されている。
 - -- LOBXFLは、ベースランフラグが設定されているドメインにおいて、CoreがExpectedとなっている。一方、-- BLFLはCoreがPermissibleに変更されている。
 - -- LOBXFL (-- BLFL (使用する場合)) はトレーサビリティのためにADaMにコピーすることができるが、解析のベースラインの特定としてはADaMの変数 ABLFLのみが使用される。解析に用いるベースラインが「RFXSTDTC前の最後の非欠測値である」ことが統計解析計画書に規定されている場合、-- LOBXFLとABLFLの内容は全く同じである。[Appendix 3 参照]

--LOBXFLを用いることで、ADaMの導出が容易になる

引用元: CDISC SDTMIG Version 3.3 (Final)

Section 4.5.9 Baseline Values

SDTMIG v4.0では--BLFLが非推奨になる可能性あり
[Appendix 3 参照]

3: Domain-specific variables (SDTM v1.7)

- Domain-specific variablesの定義: 特定のドメインのみで使用する変数
- 使用方法はSDTMIG v3.3の該当ドメインの箇所にて記載
 - 例. MHEVDTYP: Medical Historyの開始 and/or 終了日時 (MHSTDTC and/or MHENDTC) を特定した内容を明確に使用する変数。 入力事例: 診断

引用元: CDISC SDTMIG Version 3.3 (Final)

Section 6.2.6 Medical History

Table 2.2.12.1 Domain-Specific Variables for General Observation Class Domains

Observation Class	Domain	Variable Name	Variable Label	Type	Role	Description	Position
Events	MH	MHEVDTYP	Medical History Event Date Type	Char	Variable Qualifier of MHSTDTC and/or MHENDTC	Specifies the aspect of the medical condition or event by which MHSTDTC and/or the MHENDTC is defined. Examples: "DIAGNOSIS", "SYMPTOMS", "RELAPSE", "INFECTION".	After MHDECOD
Interventions	EX	EXMETHOD	Method of Administration	Char	Record Qualifier	Method of administration of the treatment. Not to be used with human clinical trials.	After EXLOC
Findings	EG	EGBEATNO	ECG Beat Number	Num	Variable Qualifier of EGORRES	A sequence number that identifies the beat within an ECG.	After EGPOS
Findings	IC	ICIMPLBL	Implantation Site Label	Char	Record Qualifier	Label or identifier that describes the location or position of a fetal implantation site in the uterus (or uterine horn) when classifying implantations during a uterine examination in a reproductive toxicology study. Not to be used with human clinical trials.	After ICSTRESC
Findings	MS	MSAGENT	Agent Name	Char	Record Qualifier	The name of the drug or other material for which resistance is tested. The agent may be used for in vitro testing or may be used in tests for genetic markers or in direct phenotypic drug-sensitivity testing.	After MSTEST
Findings	MS	MSCONC	Agent Concentration	Num	Variable Qualifier of MSAGENT	The amount of drug or other material listed in MSAGENT per unit volume or weight. Used when the agent is part of the pre-specified test. Not to be used when the concentration is a result of a test such as minimal inhibitory concentration, IC50, or EC50.	After MSAGENT
Findings	MS	MSCONCU	Agent Concentration Units	Char	Variable Qualifier of MSCONC	Unit of measure for MSCONC.	After MSCONC

引用元: CDISC SDTM Version 1.7 (Final)

Section 2.2.12

製藥協

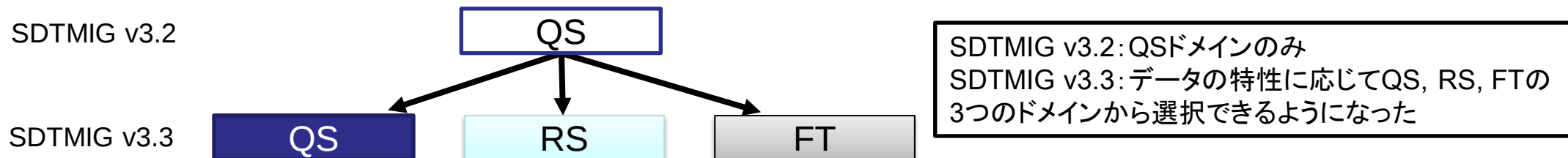
<https://www.cdisc.org/kb/articles/taug-examples-sdtm-domains>

- | Group/Therapeutic Area User's Guide | | | VERSION | DATE | PURPOSE | | INTERVENTIONS | | | | | | | EVENTS | | | | | | | FINDINGS | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|-----|------------|------|---------|----|---------------|----|----|----|----|----|----|--------|----|----|----|----|----|----|----------|----|----|----|----|----|----|----|------|----|----|----|----|----|----|----|----|---|--|
| | | | | | SM | DM | AG | CM | EC | EX | ML | PR | SU | AE | BE | CE | DS | HO | MH | DV | ER~ | DA | DD | EG | IE | BS | CP | GF | (PF) | IS | LB | MB | MS | MI | PC | PP | MO | A | |
| Endocrine | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Acute Kidney Injury | 1.0 | 2020-08-12 | | | | | * | | | | X | | * | | X | X | | X | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Diabetes | 1.0 | 2014-08-01 | | | | X | X | | X | X | | | | | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Diabetes Type 1 - Exercise and Nutrition | 1.0 | 2021-06-10 | | | | | | | | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | Diabetes Type 1 - Pediatrics and Devices | 1.0 | 2020-09-22 | | X | | | X | X | X | | | | X | | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Diabetes Type 1 - Screening, Staging and Monitoring of Pre-clinical Type 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Diabetes | 1.0 | 2021-12-16 | | | | | X | | | | | | | ** | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | Diabetic Kidney Disease | 1.0 | 2016-12-09 | | | | X | | | | | X | | | | X | | | X | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | Dyslipidemia | 1.0 | 2015-06-02 | | X | | | X | | | | | | * | | | * | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | Kidney Transplant | 1.0 | 2016-10-24 | | | | | | | X | | X | | X | | | | | X | | | | | | | | | ** | | X | | | X | | | | | | |
| 12 | Polycystic Kidney Disease | 1.0 | 2013-02-26 | | X | | | X | | | | X | X | | | X | X | X | X | | | X | | | | | ** | | | X | | | | | | | | X | |
| Gastrointestinal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | CDAD | 1.0 | 2019-04-30 | | | | X | X | | X | | | | | ** | X | | | X | | | | | | | | | ** | | | X | X | X | | | | | | |
| 16 | Crohn's Disease | 1.0 | 2021-07-16 | | | | X | X | | | | X | | | ** | | | | X | | | | | | ** | | | | | X | X | | X | | | | | | |
| Infectious | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | COVID-19 | 2.0 | 2023-09-07 | | | | X | X | | | | X | X | | | X | | X | X | | ** | | | | | | | | | X | X | X | | | | | | | |

23

SDTMIG v3.3変更点概要 4:疾患特有のドメインの変更内容説明

4-2. Questionnaires, Ratings, and Scales (QRS)ドメインの拡張(FT, RS)



引用元: CDISC SDTMIG Version 3.3 (Final)

Section 6.3.13.1 Functional Tests

➤ 新規ドメイン: FT (Functional Tests) Findings

- 被験者の機能的能力を評価する検査結果の格納に特化されたドメイン。
可動性、器用さ、及び認知能力の検査も含む
- 機能テストの事例:
 - Timed 25-Foot Walk (8メートルの歩行時間を測るテスト)
 - 9-Hole Peg Test (9本のペグで行い、運動協調性や視覚と手の協調性を評価するテスト)

SDTMIG v3.3変更点概要 4:疾患特有のドメインの変更内容説明

4-2. Questionnaires, Ratings, and Scales (QRS)ドメインの拡張(FT, RS)



引用元: CDISC SDTMIG Version 3.3 (Final)

Section 6.3.13.3 Disease Response and Clin Classification

➤ RS (Disease Response and Clin Classification) Findings

- 適用範囲が拡大され、OncologyドメインからQRSドメインに分類が変更された
- QS及びFTと同様に、測定又は検査の種類を示すカテゴリー(--CAT)変数を用いる。腫瘍学的効果判定基準以外の臨床分類にはRSCATが必要である
- 疾患状態/生理学的状態/生物学的状態 のランク化もしくはグレード化によって臨床的分類され、アウトプットは順序スコア又はカテゴリースコアのいずれかである
- LB、VS、又はCEなど、他のドメインにある複数の所見に基づく複合スコアで構成されることもある

□ Example: Smith Snoring Scale

rs.xpt

Row	STUDYID	DOMAIN	USUBJID	RSSEQ	RSTESTCD	RSTEST	RSCAT	RSORRES	RSSTRESC	RSSTRESN	RSLOBXFL	RSEVAL	VISITNUM	RSDTC
1	STUDYX	RS	P0001	1	SSS01001	SSS01-Snoring Volume	SMITH SNORING SCALE	loud	3	3	Y	SPOUSE	1	2012-11-16
2	STUDYX	RS	P0001	2	SSS01002	SSS01-Snoring Extent	SMITH SNORING SCALE	25-50% of sleep time	2	2	Y	SPOUSE	1	2012-11-16
3	STUDYX	RS	P0001	3	SSS01003	SSS01-Snoring Pattern	SMITH SNORING SCALE	very regular	1	1	Y	SPOUSE	1	2012-11-16
4	STUDYX	RS	P0001	4	SSS01004	SSS01-Total Score	SMITH SNORING SCALE	6	6	6	Y	SPOUSE	1	2012-11-16

RSORRESには分類範囲又は評価結果が含まれる。

Row 1 : soft / moderate / loud

Row 2: <25% of sleep time / 25-50% of sleep time / >50% of sleep time

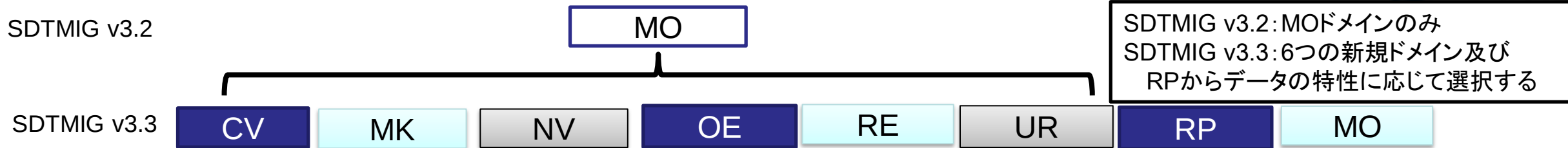
Row 3 : very regular / somewhat irregular / very irregular

Row 4 : total score

RSSTRESCには、RSORRESに記載されている結果の実際のスコアが含まれる。

SDTMIG v3.3変更点概要 4:疾患特有のドメインの変更内容説明

4-3. Physiology/Morphology ドメインの拡張



➤ 部位ごとの6つの新規ドメインは、同一のFinding データ構造である。

- CV (Cardiovascular System Findings) Findings
- MK (Musculoskeletal System Findings) Findings
- NV (Nervous System Findings) Findings
- OE (Ophthalmic Examinations) Findings
- RE (Respiratory System Findings) Findings
- UR (Urinary System Findings) Findings

引用元: CDISC SDTMIG Version 3.3 (Final)

Section 6.3.10 Morphology/Physiology Domains

➤ MO (Morphology) Findings

- 今後のSDTMIG バージョンでは廃止される(既にSDTMIG v3.4では廃止されている)。MOドメインに入れている項目はMO以外の適切なMorphology/Physiologyドメインに移すことになる。

引用元: CDISC SDTMIG Version 3.3 (Final)

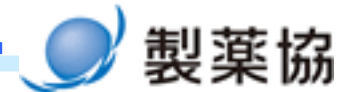
Section 6.3.9 Morphology

引用元: CDISC SDTMIG Version 3.4 (Final)

Section 6.3.6 Morphology

SDTMIG v3.3変更点概要 4:疾患特有のドメインの変更内容説明

4-4. Interventions ドメインの拡張 (AG, ML)



引用元: CDISC SDTMIG Version 3.3 (Final)

Section 6.1.1 Procedure Agents

➤ 新規ドメイン: AG (Procedure Agents) Interventions

- 治療を目的として投与される薬剤及び療法とは異なり、処置または評価の一環として被験者に投与される薬剤等のデータを格納するために使用する。
 - 気管支抗原チャレンジ(BAC)検査の一環として被験者に投与されたアレルゲン
 - 画像検査に使用される造影剤及び放射性標識物質

引用元: CDISC SDTMIG Version 3.3 (Final)

Section 6.1.4 Meal Data

➤ 新規ドメイン: ML (Meal) Interventions

- 摂取した食事に関する摂取量、形態(固体又は液体)、頻度などを格納する。臨床薬理の食事の影響試験などで使用する。
- EC/EX、CM、AG又はSUでは示されない食物又は栄養項目の摂取を示す。タイミング変数を追加しても良い。
 - Example: ・低血糖症発現の直前の食事に関するデータ
 - ・薬物性肝障害(DILI)が疑われる事象が発現する直前の、事前に規定した食物の摂取に関するデータ

Row	STUDYID	DOMAIN	USUBJID	MLSEQ	MLTRY	MLCAT	MLPRES	MLOCCUR	MLDOSE	MLDOSU	MLDTC	MLSTDTC	MLENDTC	MLEVLIN	RELMIDS	MIDS	MIDSDTC
1	XYZ	ML	XYZ-001-001	1	SNACK	HYPOGLYCEMIA-EVALUATION	Y	Y				2015-08-03T14:15			LAST MEAL PRIOR TO	HYP01	2015-08-03T19:20
2	XYZ	ML	XYZ-001-001	2	NUTRITIONAL-DRINK	HYPOGLYCEMIA-EVALUATION	Y	Y	8	oz		2015-09-03T08:30			LAST MEAL PRIOR TO	HYP02	2015-09-03T17:00
3	XYZ	ML	XYZ-001-001	3	MEAL	HYPOGLYCEMIA-EVALUATION	Y	Y				2015-12-31T19:00			LAST MEAL PRIOR TO	HYP03	2016-01-01T10:30
4	XYZ	ML	XYZ-001-001	4	WILD-MUSHROOMS	DILI-EVALUATION	Y	Y			2015-12-27	2015-12-24		-P1W			
5	XYZ	ML	XYZ-001-001	5	ACKEE FRUIT	DILI-EVALUATION	Y	N			2015-12-27			-P1W			
6	XYZ	ML	XYZ-001-001	6	CYCAD SEEDS	DILI-EVALUATION	Y	N			2015-12-27			-P1W			

引用元: CDISC SDTMIG Version 3.3 (Final)

Section 7.3.3 Trial Disease Milestones

➤ 新規ドメイン: TM (Trial Disease Milestones) Trial Design

- 対象疾患の経過中(治験前/治験中)に起こることが予想され、データ収集のきっかけとなるDisease Milestonesを格納する。

引用元: CDISC SDTMIG Version 3.3 (Final)

Section 5.5 Subject Disease Milestones

➤ 新規ドメイン: SM (Subject Disease Milestones) Special Purpose

- TMDメインで規定されているDisease Milestonesのタイミングを被験者ごとに記録するためのドメイン

➤ TM / SMが使用されるTAUG: Diabetes Type 1 - Pediatrics and Devices、Schizophrenia、Lung Cancer、Prostate Cancer

詳細はTAUG /TAUG Examples of SDTM Domainsをご参照ください

APPENDICES

Appendix 1: はじめに : 主な変更点

SDTMIG v3.3 その他の主な変更点



➤ ドメインに関する変更

- Study References (DI, OI, PB)に関するセクション追加 SDTMIG v3.3. 9 Study References
 - Device Identifiers (DI) : デバイスの識別情報を格納する新規ドメイン
 - Non-host Organism Identifiers (OI) : 既知の微生物又は寄生虫の分類学的命名を格納する新規ドメイン
 - Pharmacogenomic/Genetic Biomarker Identifiers (PB) : ファーマコゲノミクス/遺伝子バイオマーカーの識別情報を格納する新規ドメイン
- RELSUB ドメインに関するセクション追加。 RELSUB : 被験者間の関係(親族関係など) を格納する新規ドメイン
SDTMIG v3.3 – 8.7 Relating Study Subjects

➤ 変数に関する変更

- Identifiers関連変数の新設 (APID, FOCID, --RECID) SDTM v1.7 - 2.2.4 Identifiers for All Classes
 - APID(Associated Persons Identifier): 関係者のID
 - FOCID(Focus of Study-Specific Interest): 治験特有の関心事項を特定するID. 例. "Injection site 1", "Biopsy site 1"
 - --RECID(Invariant Record Identifier) : 試験期間を通じて不変である記録のID
- EPOCH変数について説明するセクションを追加 : SDTMIG v3.3 - 4.1.3.1 EPOCH Variable Guidance
- Disease milestones関連のTiming Variables : SDTMIG v3.3 - 4.4.11 Disease Milestones and Disease Milestone Timing Variables
セクションを追加して説明されている。
- CMドメインの変数追加(Interventions) : CMRSDISC (投与中止の理由)
- --ORREF、--STREFC変数の新設(Findings) : Reference Result を格納 (--ORREF: Original Unit, --STREFC: Standard format)
- --REPNUM変数の新設(Findings) : 所定の時間枠内の複数回の繰り返しを区別するために使用される。
- ヒト臨床試験での使用について評価されていないため、細心の注意を払って使用する変数の説明。以下、一部を示す。
 - --CHRON変数(Findings) , --DISTR変数(Findings)
- COドメインの変数追加 : CODY(Study Day of Comment), COEVALID(Evaluator Identifier)
- DSドメイン関連 : ドメインの仕様及び仮定を改訂。治験参加の継続状況と治験薬投与の継続状況の両方にDisposition Eventsを使用、等。

Appendix 2: 1:DMドメインの変更点に関する補足資料 Define-XML v2.1における ADaM defineのexample



SAFFL	Safety Population Flag	text	1	No Yes Response • "N" = "No" • "Y" = "Yes"	Derived (Source: Sponsor) Y if ITTFL='Y' and TRTSDT ne missing. N otherwise
ITTFL	Intent-To-Treat Population Flag	text	1	No Yes Response • "N" = "No" • "Y" = "Yes"	Derived (Source: Sponsor) Y if ARMCD ne ' '. N otherwise
EFFFL	Efficacy Population Flag	text	1	No Yes Response • "N" = "No" • "Y" = "Yes"	Derived (Source: Sponsor) Y if SAFFL='Y' AND subject has at least one record in QS for ADAS-Cog with QS.VISITNUM>3 AND at least one record in QS for CIBIC+ with QS.VISITNUM>3, N otherwise
COMP8FL	Completers of Week 8 Population Flag	text	1	No Yes Response • "N" = "No" • "Y" = "Yes"	Derived (Source: Sponsor) Y if subject has a SV.VISITNUM=8 and TRTEDT>= date of visit 8, N otherwise
COMP16FL	Completers of Week 16 Population Flag	text	1	No Yes Response • "N" = "No" • "Y" = "Yes"	Derived (Source: Sponsor) Y if subject has a SV.VISITNUM=10 and TRTEDT>=date of visit 10, N otherwise
COMP24FL	Completers of Week 24 Population Flag	text	1	No Yes Response • "N" = "No" • "Y" = "Yes"	Derived (Source: Sponsor) Y if subject has a SV.VISITNUM=12 and TRTEDT>= date of visit 12 , N otherwise
DISCONFL	Subject Discontinued Study Flag	text	1	No Yes Response - Y subset • "Y" = "Yes"	Derived (Source: Sponsor) Y if EOSSTT='DISCONTINUED'. Null otherwise
DSRAEFL	Subject Discontinued due to AE Flag	text	1	No Yes Response - Y subset • "Y" = "Yes"	Derived (Source: Sponsor) Y if DCSREAS='Adverse Event'. Null otherwise

<https://www.cdisc.org/standards/data-exchange/define-xml/define-xml-v2-1/defineV21-ADaM.html>
ADSL (Subject-Level Analysis) - [ADaMIG 1.1]

Appendix 3: 2.Baseline –ADaMへの影響– の補足資料

SDTMIG v3.3 section 4.5.9, SDTMIG v4.0のリリース情報



The table below shows a set of similar flag variables and their usage across SDTM and ADaM:

Variable	Structure Where It Is Defined	Requirement in That Structure	Definition	Intended Use
--LOBXFL	SDTM Findings	Expected or Permissible	Last non-missing value prior to RFXSTDTC (Operationally derived)	Consistent pre-treatment reference value baseline for use across all studies and sponsors
ABLFL	ADaM BDS	Conditionally Required	Flags the record that is the source of the baseline value for a given parameter specified in the Statistical Analysis Plan (May differ both across and within studies and datasets)	Baseline for ADaM analysis as specified in the Statistical Analysis Plan
--BLFL	SDTM Findings	Permissible (formerly expected in some domains)	A baseline defined by the sponsor (Could be derived in the same manner as --LOBXFL or ABLFL, but is not required to be)	Any sponsor-defined baseline use

<https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtmig/sdtmig-v3-3>
SDTMIG_v3.3_FINAL.pdf
4.5.9 Baseline Values

Home / Standards / Foundational / SDTMIG / SDTMIG v4.0

SDTMIG v4.0

Release Information

In Development

High-level Scope & Major Changes in SDTMIG v4.0

- SUPP to NSV
- Metadata restructuring
- Biospecimens domains
- Multiple subject instances (MSI)
- QX (QRS Instrument Reference) Domain
- Deprecate --BLFL
- Protocol Deviations
- Event Adjudication (EA) Domain

Define-XML v2.1における変更点概要

➤ Define-XML v2.1での変更点

- 追加、変更された各Elements, Attributeについて
- 追加されたExample: Multiple Subsets of CDISC CTについて

➤ Define-XML v2.1での変更点に関する考察

- 考察1 : def:IsNonStandardのvariableへの適用
- 考察2 : Ongoing study のSDTMデータと、def:HasNodata、def:Context
- 考察3 : Define.xml v2.1をv2.0にするには

➤ Define-XML v2.1での変更点

- 追加、変更された各Elements, Attributeについて
- 追加されたExample: Multiple Subsets of CDISC CTについて

➤ Define-XML v2.1での変更点に関する考察

- 考察1 : def:IsNonStandardのvariableへの適用
- 考察2 : Ongoing study のSDTMデータと、def:HasNodata、def:Context
- 考察3 : Define.xml v2.1をv2.0にするには

1.1.3 Relationship to Prior Define-XML Specifications

This document includes changes to the Define-XML Version 2.0 specification that was published in 2013. The major changes between versions 2.0 and 2.1 are:

- CDISC content standards used within a Define-XML document may be identified and referenced by dataset definitions.
- CDISC controlled terminology publications used within a Define-XML document may be identified and referenced by codelist definitions.
- Representation of SDTM Origin metadata has been enhanced to identify the source in addition to the origin details and to support multiple origins.
- The dataset Class attribute has been re-implemented as a child element with support for definition of Subclass.
- A def:Context attribute has been added to the ODM root element to indicate that Define-XML is for a regulatory submission.
- An optional def:DocumentRef/def:PDFPageRef/@Title attribute was added to allow a more specific and descriptive reference to a page link.
- Added support for providing SAS names longer than 8 characters to support legacy dataset submissions using the Alias element.

引用元: CDISC Define-XML Specification Version 2.1 (Final);
Section 1.1.3 Relationship to Prior Define-XML Specification

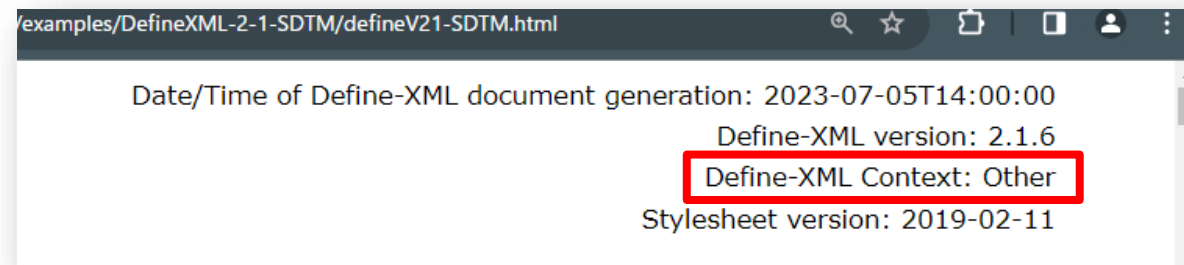
- 上記のほか、新たなelement (def:IsNonStandard, def:HasNoData)の追加がある
- Define-XML v2.1にて追加または変更されたElement/Attributeごとの説明、及びdefine.xml v2.0からv2.1にアップデートする場合にどのような変更が必要になるかを合わせて解説する

説明

- XPath: /ODM@def:Context

Usage	Allowable Values	Description
Required	"Submission" "Other"	Context in which the Define-XML document is used. This information can be used by a validator to perform checks conditional on the context.

- 当局提出用か否かを区別できる
- Define.xmlをブラウザで開いた際、右上に表示される



Define.xml 2.0 → 2.1の際に必要な対応

- ODM element中に、@def:Context="Submission"を追加する

def:Standard (1)

説明

- XPath: /ODM/Study/MetaDataVersion/def:Standards/def:Standard (Study-level)
ItemGroupDef@def:StandardOID (Domain-level)
CodeList@def:StandardOID (CodeList-level)
- 複数の標準に対応できるようになった。CTバージョンも含むことができる。

Study-level metadata

Date/Time of Define-XML document generation: 2023-07-05T14:00:00
Define-XML version: 2.1.6
Define-XML Context: Other
Stylesheet version: 2019-02-11

Study Name	CDISC01_1
Study Description	CDISC Test Study Modified to illustrate Define-XML 2.1 features
Protocol Name	CDISC01-1
Metadata Name	Study CDISC01_1, Data Definitions V-1
Metadata Description	Data Definitions for CDISC01-01 SDTM datasets. This metadata version contains only a subset of datasets compared to the prior version. The metadata provided is only intended to illustrate most Define-XML 2.1 new features and not meant to serve as a comprehensive example of all metadata expected to be defined to fully describe an SDTM dataset package. Notes: 1) Supplemental documents released in prior Define-XML versions were not updated to reflect changes to the metadata. 2) This example is prepared for a context other than submission; however, still using the approach of non-standard variables prepared as supplemental qualifiers datasets.

Standards for Study CDISC01_1			
Standard	Type	Status	Documentation
SDTMIG 3.1.2	IG	Final	The CDISC01 study was modeled on a very old SDTMIG and no attempt was done yet to upversion it to a newer SDTMIG
SDTMIG 3.2	IG	Final	As an example, the CDISC01 study was adjusted to include a new Domain available in SDTM IG 3.2
SDTMIG-MD 1.0	IG	Final	As an example, the CDISC01 study was adjusted to include a new Domain available in SDTMIG-MD 1.0. The XS Domain is expected to reference the device used with variable SPDEVID.
CDISC/NCI SDTM 2011-12-09	CT	Final	Assuming the CT was not upversioned for this study
CDISC/NCI SDTM 2015-12-18	CT	Final	The CT version applicable for the new Domain is the 2015-12-18 version
CDISC/NCI DEFINE-XML 2023-06-30	CT	Final	This is the CDISC CT Package 54 (2023-06-30) associated to the CDISC Define-XML Specification Version 2.1.6.

Datasets							
Dataset	Description	Class	Structure	Purpose	Keys	Documentation	Location
TS [SDTMIG 3.1.2]	Trial Summary	TRIAL DESIGN	One record per trial summary	Tabulation	STUDYID, TSPARMCD		ts.xml

Domain-level metadata

Datasets				
Dataset	Description	Class	Structure	Purpose
TS [SDTMIG 3.1.2]	Trial Summary	TRIAL DESIGN	One record per trial summary parameter value	Tabulation
DI [SDTMIG-MD 1.0]	Device Identifiers	SPECIAL PURPOSE	One record per device identifier per device	Tabulation
DM [SDTMIG 3.1.2]	Demographics	SPECIAL PURPOSE	One record per subject	Tabulation
EC [SDTMIG 3.2]	Exposure as collected	INTERVENTIONS	One record per constant dosing	Tabulation

Codelist

Domain Abbreviation (DI) [C66734] [CDISC/NCI SDTM 2015-12-18]	
Permitted Value (Code)	Display Value (Decode)
DI [C102618]	Device Identifiers

Domain Abbreviation (DM) [C66734] [CDISC/NCI SDTM 2011-12-09]	
Permitted Value (Code)	Display Value (Decode)
DM [C49572]	Demographics

def:Standard (2)

説明

- ドメインまたはコードリストごとに、適用した標準及びバージョンを示すことができるXML構造に変更された

Define-XML v2.0

```
<MetaDataVersion OID="MDV.CDISC01.SDTMIG.3.1.2.SDTM.1.2"
  Name="Study CDISC01, Data Definitions"
  Description="Study CDISC01, Data Definitions"
  def:DefineVersion="2.0.0"
  def:StandardName="SDTM-IG"
  def:StandardVersion="3.1.2">
```

Define-XML v2.1, def:Standards

```
<MetaDataVersion OID="MDV.CDISC01_1.1.SDTMIG.3.1.2.SDTM.1.2_X"
  Name="Study CDISC01_1, Data Definitions V-1"
  Description="Data Definitions for CDISC01-01 SDTM datasets. This metadata version contains only a subset of datasets compared to the prior version"
  def:DefineVersion="2.1.6">
  <def:Standards>
    <def:Standard OID="STD.1" Name="SDTMIG" Type="IG" Version="3.1.2" Status="Final" def:CommentOID="COM.STD1"/>
    <def:Standard OID="STD.2" Name="SDTMIG" Type="IG" Version="3.2" Status="Final" def:CommentOID="COM.STD2"/>
    <def:Standard OID="STD.2_1" Name="SDTMIG-MD" Type="IG" Version="1.0" Status="Final" def:CommentOID="COM.STD3"/>
    <def:Standard OID="STD.3" Name="CDISC/NCI" Type="CT" PublishingSet="SDTM" Version="2011-12-09" Status="Final" def:CommentOID="COM.CT1"/>
    <def:Standard OID="STD.4" Name="CDISC/NCI" Type="CT" PublishingSet="SDTM" Version="2015-12-18" Status="Final" def:CommentOID="COM.CT2"/>
    <def:Standard OID="STD.5" Name="CDISC/NCI" Type="CT" PublishingSet="DEFINE-XML" Version="2023-06-30" Status="Final" def:CommentOID="COM.STD5"/>
  </def:Standards>
```

Define-XML v2.1, ItemGroupDef

```
<!-- Dataset Definition (DM) -->
<ItemGroupDef OID="IG.DM" Domain="DM" Name="DM"
  Repeating="No" IsReferenceData="No" SASDatasetName="DM"
  def:Structure="One record per subject"
  Purpose="Tabulation" def:StandardOID="STD.1">
```

Define-XML v2.1, CodeList

```
<CodeList OID="CL.RACE" Name="Race" DataType="text" def:StandardOID="STD.3">
  <EnumeratedItem CodedValue="WHITE" OrderNumber="1">
    <Alias Context="nci:ExtCodeID" Name="C41261"/>
  </EnumeratedItem>
```

Define.xml v2.0 → v2.1の際に必要な対応

- /ODM/Study/MetaDataVersion@def:StandardName, @def:StandardVersionを削除する
- def:Standardsを/ODM/Study/MetaDataVersionの子elementとして配置する
- def:Standards elementの子elementに、適用するIGとCTの数だけdef:Standardを設置する
- 標準ドメイン(ItemGroupDef)、CT由来のコードリスト(CodeList)に@def:StandardOIDを設置し、適切なdef:Standard@OIDをセットする

def:IsNonStandard

説明

- XPath: /ODM/Study/MetaDataVersion/ItemGroupDef@def:IsNonStandard, (Domain-level)
CodeList@def:IsNonStandard, (CodeList-level)
ItemGroupDef/ItemRef@def:IsNonStandard, (Variable-level)
def:ValueListDef/ItemRef@def:IsNonStandard (Value-level)
- カスタムドメイン、スポンサー独自のコードリストに、def:IsNonStandard=“Yes”を含める必要がある

XS Non Standard]	S Findings	FINDINGS	One record per finding per visit per subject	Tabulation
---	------------	----------	--	------------

Age Group [Non Standard]	
Permitted Value (Code)	Rank
<65	1
65-80	2
>80	3

- ItemRefでの使用(所謂variable-level, value-level)も認められているが、現時点では申請提出時には不適切なので注意

Define.xml v2.0 → v2.1の際に必要な対応

- カスタムドメイン、スポンサー独自のコードリストに、def:IsNonStandard=“Yes”を追加する

def:Origin@Type, @Source (1)

説明

- Xpath: /ODM/Study/MetaDataVersion/ItemDef/def:Origin@Type, @Source
- (主にSDTMにおいて) Originがより詳細に示せるようになった

DM (Demographics) - [SDTMIG 3.1.2]

Related Supplemental Qualifiers Dataset: SUPPDM (Supplemental Qualifiers for DM)					
Variable	Label / Description	Type	Length or Display Format	Controlled Terms or ISO Format	Origin / Source / Method / Comments
STUDYID	Study Identifier	text	7		Protocol (Source: Sponsor)
DOMAIN	Domain Abbreviation	text	2	Domain Abbreviation (DM) • "DM" = "Demographics"	Assigned (Source: Sponsor)
USUBJID	Unique Subject Identifier	text	14		Derived (Source: Sponsor) Concatenation of STUDYID and SUBJID
SUBJID	Subject Identifier for the Study	text	6		Collected (Source: Investigator) Annotated CRF [3] [4]
RFSTDTC	Subject Reference Start Date/Time	date		ISO 8601	Derived (Source: Sponsor) RFSTDTC = first date/time of study drug, f Null for screen failures.

def:Origin@Type, @Source (2)

説明

- 適切な組み合わせのTypeとSourceを指定する

Define-XML v2.0

```
<ItemDef OID="IT.DM.AGE" Name="AGE" DataType="integer" Length="2" SASFieldName="AGE">
  <Description>
    <TranslatedText xml:lang="en">Age</TranslatedText>
  </Description>
  <def:Origin Type="Derived"/>
</ItemDef>
```

Define-XML v2.1

```
<ItemDef OID="IT.DM.AGE" Name="AGE" DataType="integer" Length="2" SASFieldName="AGE">
  <Description>
    <TranslatedText xml:lang="en">Age</TranslatedText>
  </Description>
  <def:Origin Type="Derived" Source="Sponsor"/>
</ItemDef>
```

Type	Source				Notes
	Subject	Investigator	Vendor	Sponsor	
Collected	ePro	CRF	Lab data, ECG	X	This term should be used for clinical data that were actually observed or recorded by a person or received from an instrument; it should not be used for data that have been interpreted, calculated, or derived from other information.
Derived	X	X	Lab data, ECG	SDTM	Derivation examples include calculations performed during data collection (e.g., --DY). Other derivation examples: calculations within ePRO (e.g., questionnaire section scores) and calculations within EDC (e.g., BMI, BSA).
Assigned	X	X	Adjudicator	SDTM	Examples of this include third-party attributions by an adjudicator, coded terms that are supplied as part of a coding process, and values that are set independently of any subject-related data values in order to complete SDTM fields such as DOMAIN and --TESTCD
Protocol	X	X	X	SDTM	An example would be VSPOS (Vital Signs Position), which could be specified in the protocol and be provided by other means (e.g. CRF, eDT).
Predecessor	X	X	X	X	Use when a value is an exact copy of another value in an SDTM dataset.

引用元: CDISC Define-XML Specification Version 2.1 (Final);

Section 4.3.2.1 Origin for SDTM Datasets

Define.xml v2.0 → v2.1の際に必要な対応

- SDTM: @Typeを適切にアップデートし、@Sourceを追加する
- ADaM: def:Origin@Type="Derived", "Assigned"に対して、def:Origin@Source="Sponsor"を追加する

説明

- XPath: /ODM/Study/MetaDataVersion/ItemGroupDef@def:HasNoData (Domain-level)
ItemGroupDef/ItemRef@def:HasNoData (Variable-level)
def:ValueListDef/ItemRef@def:HasNoData (Value-level)

- データセット、変数等で、結果としてデータが収集されなかったことを示すことができるようになった
(結果としてデータがないデータセットのメタデータの削除が不要になる)

SUPPVS [SDTMIG 3.1.2] [No Data]	Supplemental Qualifiers for VS (Vital Signs)	RELATIONSHIP	One record per IDVAR, IDVARVAL, and QNAM value per subject	Tabulation
XSORRESU [No Data]	Original Units			

- ただし、SDTMIG v3.3以前では空データセットおよびメタデータを提出時に含めるべきではないとの記載があるため、
使用には注意が必要と考えられる(SDTMIG v3.4にて、当該記載は削除された)

Define.xml v2.0 → v2.1の際に必要な対応

- 空のデータセット、変数等に対して、ItemGroupDef/ItemRef@def:HasNoData="Yes"を追記
- /ODM/Study/MetaDataVersion/def:CommentDef commentエレメントを追加、説明を記載
- ItemGroupDef/ItemDef@def:CommentOIDに対応するdef:CommentDef@OIDを追加

➤ def:Class, def:SubClass

- ItemGroupDef@def:Classから、ItemGroupDef/def:Classに変更された
- 標準に定義されたSubClassがある場合（現時点ADaMIG v1.2のみ）、ItemGroupDef/def:Class/def:SubClassに適切な値を保持させる
 - 使用できる値は、Define CTに定義されている（Define CT: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CDISC/Define-XML/>）

➤ def:DocumentRef/def:PDFPageRef/@Title

- Define.xml上で表示させる外部ドキュメントのタイトル（セクション名等）を指定しやすくなった
（Define-XML v2.0では、def:leafでセクションごとの表示したいタイトルを定義して利用するしかなかった）

➤ Long sas name

- Dataset-XML形式のlegacy study dataを転送する場合に、長い変数名を定義する方法が規定された

➤ Comments on Codelist

- Codelist elementにdef:CommentOID attributeが追加され、コードリストに対するコメントを定義できるようになった。

➤ Define-XML v2.1での変更点

- 追加、変更された各Elements, Attributeについて
- 追加されたExample: Multiple Subsets of CDISC CTについて

➤ Define-XML v2.1での変更点に関する考察

- 考察1 : def:IsNonStandardのvariableへの適用
- 考察2 : Ongoing study のSDTMデータと、def:HasNodata、def:Context
- 考察3 : Define.xml v2.1をv2.0にするには

Multiple Subsets of CDISC CT (1)

➤ 同一のControlled terminology由来の、コードリストサブセットの取り扱いの説明のセクションが追加された

4.4.1.7 Multiple Subsets of CDISC Controlled Terminology

In this example, 2 CodeList elements (Name="Frequency, Study Subset to be used in EX.EXDOSFRQ" and Name="Frequency, Study Subset to be used in SU.SUDOSFRQ") have been added by the sponsor to differentiate the allowed frequency terms for the --DOSFRQ variable in the SDTMIG Exposure (EX) and Substance Use (SU) domains, respectively.

- The Decode values shown here are taken from the CDISC Synonym field in the CDISC Controlled Terminology publication. The implementation guides for some CDISC standards may recommend use of specific Decode values. In other cases, the choice of the decode is at the sponsor's discretion.
- The child Alias element for each CodeList element refers to the C-Code "C71113" for the Name="Frequency" CodeList. The version of the Controlled Terminology is identified in the def:Standard element where the OID attribute value is STD.CT-20141219.

引用元: CDISC Define-XML Specification Version 2.1 (Final);

Section 4.4.1.7 Multiple Subsets of CDISC Controlled Terminology

Example 4.4.1.7.1 CDISC Controlled Terminology References, Multiple Subsets

```
<CodeList OID="CL.FREQ_EX" Name="Frequency, Study Subset to be used in
EX.EXDOSFRQ" DataType="text" SASFormatName="$FMT0049"

def:StandardOID="STD.CT-20141219">
  <CodeListItem CodedValue="Q24H" OrderNumber="1">
    <Decode>
      <TranslatedText xml:lang="en">Every 24 hours</TranslatedText>
    </Decode>
    <Alias Context="nci:ExtCodeID" Name="C64515"/>
  </CodeListItem>
  <Alias Context="nci:ExtCodeID" Name="C71113"/>
</CodeList>

<CodeList OID="CL.FREQ_SU" Name="Frequency, Study Subset to be used in
SU.SUDOSFRQ" DataType="text" SASFormatName="$FMT0050"

def:StandardOID="STD.CT-20141219">
  <CodeListItem CodedValue="EVERY WEEK" OrderNumber="1">
    <Decode>
      <TranslatedText xml:lang="en">Every week</TranslatedText>
    </Decode>
    <Alias Context="nci:ExtCodeID" Name="C67069"/>
  </CodeListItem>
  <CodeListItem CodedValue="PA" OrderNumber="2">
    <Decode>
      <TranslatedText xml:lang="en">Per Year</TranslatedText>
    </Decode>
    <Alias Context="nci:ExtCodeID" Name="C74924"/>
  </CodeListItem>
  <CodeListItem CodedValue="QD" OrderNumber="3">
    <Decode>
      <TranslatedText xml:lang="en">Daily</TranslatedText>
    </Decode>
    <Alias Context="nci:ExtCodeID" Name="C25473"/>
  </CodeListItem>
  <CodeListItem CodedValue="QM" OrderNumber="4">
    <Decode>
      <TranslatedText xml:lang="en">Every Month</TranslatedText>
    </Decode>
    <Alias Context="nci:ExtCodeID" Name="C64498"/>
  </CodeListItem>
  <Alias Context="nci:ExtCodeID" Name="C71113"/>
</CodeList>
```

- ## ➤ CT由来で複数のコードリストを作成する場合は、いずれもdef:IsNonStandard="Yes"を含めず、由来するCTのバージョンおよびC-codeを含めて構成することが明示されている。

Multiple Subsets of CDISC CT (2)

➤ SDTM-MSG v2.0にも同様の記載がある

Codelists

Codelists in Define-XML documents should contain only the values possible for a given use case.

In the sample submission:

- Units are defined for ECDOSU in one codelist and for ECPSTRGU in another codelist, even though they are both in Exposure as Collected (EC) and both contain units. Because ECDOSU can only contain "mL" and ECPSTRGU can only contain "g/L", it would not be meaningful to add them to the same codelist and apply it to both variables, and much less meaningful to add a codelist to both with the entire CDISC CT "Unit" codelist.
- A separate codelist was added to DOMAIN for each domain/dataset, although that level of granularity might be more than many sponsors would prefer to do.
- For Demographics (DM), RACE had multiple origins, "Collected" for the 5 individual races on the CRF, and "Assigned" for the value of MULTIPLE, which was assigned when multiple individual races were chosen. Origin was handled in the value-level metadata where different codelists were added to each with only the value(s) possible within that instance.

引用元: Study Data Tabulation Model Metadata Submission Guidelines (SDTM-MSG):
Human Clinical Trials Version 2.0 (Final);
Section 2 Define-XML Document

➤ Define-XML v2.1での変更点

- 追加、変更された各Elements, Attributeについて
- 追加されたExample: Multiple Subsets of CDISC CTについて

➤ Define-XML v2.1での変更点に関する考察

- 考察1 : def:IsNonStandardのvariableへの適用
- 考察2 : Ongoing study のSDTMデータと、def:HasNodata、def:Context
- 考察3 : Define.xml v2.1をv2.0にするには

考察1: def:IsNonStandardのvariableへの適用

➤ Define-XML v2.1本文中に例示があるものの、現時点で有用な利用方法はあるのか？

Use of attribute def:IsNonStandard for SDTM and SEND

A dataset is considered non-standard if it is either a sponsor-defined custom domain or a domain based on an unpublished draft of a CDISC dataset. For non-standard domain definitions, the ItemGroupDef for the dataset must include a def:IsNonStandard attribute.

In most cases, all variables within a dataset will be from the same content standard version. If a dataset variable is not part of the def:Standard referenced by the dataset, it is considered non-standard for regulatory submission purposes; even in the case where the variable is defined in a different version of the same standard, in the context of a regulatory submission the ItemRef element for the variable will include the attribute def:IsNonStandard. The use of non-standard variables, whether based on an unpublished draft of a CDISC dataset or part of a sponsor-defined custom domain, should be discussed with the relevant regulatory authorities prior to use within a submission.

引用元: CDISC Define-XML Specification Version 2.1 (Final);
Section 4.1 Standards References

Example 4.1.2.3.1 Non-Standard Variables

```
<ODM
  xmlns="http://www.cdisc.org/ns/odm/v1.3"
  xmlns:xlink="http://www.w3.org/1999/xlink"
  xmlns:def="http://www.cdisc.org/ns/def/v2.1"
  ODMVersion="1.3.3"
  FileOID="www.cdisc.org.Studydisc01-Define-XML_2.1.0"
  FileType="Snapshot"
  CreationDateTime="2018-04-30T14:25:44"
  Originator="CDISC Data Exchange Standards Team" def:Context="Other">
  <MetaDataVersion OID="MDV.CDISC01.SDTMIG.3.1.2.SDTM.1.2" Name="Study CDISC01,
  Data Definitions"
    Description="Study CDISC01, Data Definitions"
  def:DefineVersion="2.1.0"def:CommentOID="COM.MDV">
    <def:Standards>
      <def:Standard OID="STD.SDTMIG-3.3" Name="SDTMIG" Type="IG" Version="3.3"
      Status="Final" />
      <def:Standard OID="STD.SDTMIG-3.2" Name="SDTMIG" Type="IG" Version="3.2"
      Status="Final"/>
    </def:Standards>
    <ItemGroupDef OID="IG.AE" Domain="AE" Name="AE" Repeating="Yes"
    IsReferenceData="No" SASDatasetName="AE"
      Purpose="Tabulation" def:Structure="One record per adverse event per
  subject"
        def:ArchiveLocationID="LF.AE" def:StandardOID="STD.SDTMIG-3.2">
          <Description>
            <TranslatedText xml:lang="en">Adverse Events</TranslatedText>
          </Description>
          ...
          <ItemRef ItemOID="IT.STUDYID" OrderNumber="1" Mandatory="Yes"
          KeySequence="1"/>
          <ItemRef ItemOID="IT.AE.DOMAIN" OrderNumber="2" Mandatory="Yes"/>
          <ItemRef ItemOID="IT.USUBJID" OrderNumber="3" Mandatory="Yes"
          KeySequence="2" MethodOID="MT.USUBJID"/>
          <ItemRef ItemOID="IT.FOCID" OrderNumber="4" Mandatory="No"
          def:IsNonStandard="Yes"/>
          ...
          <def:Class Name="EVENTS"/>
          <def:leaf ID="LF.AE" xlink:href="ae.xpt">
            <def:title>AE.xpt</def:title>
          </def:leaf>
        </ItemGroupDef>
        <ItemGroupDef OID="IG.OE" Domain="OE" Name="OE" Repeating="Yes"
        IsReferenceData="No" SASDatasetName="OE"
          Purpose="Tabulation" def:Structure="One record per ophthalmic finding per
  method per location per time point per visit per subject"
            def:ArchiveLocationID="LF.OE" def:StandardOID="STD.SDTMIG-3.3">
```

➤ SDTMIG v4.0で、SUPPを作らなくなるのか？そのための布石？

Home / Standards / Foundational / SDTMIG / SDTMIG v4.0

SDTMIG v4.0

Release Information

In Development

High-level Scope & Major Changes in SDTMIG v4.0

- SUPP to NSV
- Metadata restructuring
- Biospecimens domains
- Multiple subject instances (MSI)
- QX (QRS Instrument Reference) Domain
- Deprecate --BLFL
- Protocol Deviations
- Event Adjudication (EA) Domain

CDISC Foundational Standards

- CDASHIG 2.3/3.0
 - Sexual Orientation & Gender Identity (SOGI)
- SDTM/IG 2.2/4.0
 - Preparing for SUPP to NSV Transition
- ADAM 3.0/1.4
- SEND/IG 2.2/4.0
- Define-XML v2.1
 - upversioning from 2.0 experience
- CT domain changes

引用元: 2024 Japan Interchange Call for Abstracts

<https://www.cdisc.org/form/2024-jp-c4a>

引用元: SDTMIG v4.0

<https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtmig/sdtmig-v4-0>

考察2: Ongoing studyのSDTMデータと、def:HasNoData、def:Context



- 試験実施中でデータ量が豊富でない場合に、その時点でまだデータが集まっていない変数やデータセットは、Define-XML v2.1適用時にはどうすべきか。
 - Ongoing studyのSDTMにおいて、データに合わせたdef:HasNoDataの値を設定すべきなのか
 - def:Contextの値は、バリデータで利用できる、と説明されているが、その実態は？

- Pinnacle21
 - 現時点、def:Context=Otherの場合に、スキップされるバリデーションルールはない

- Define-XML v2.1 Conformance rule
 - いくつかのruleで、def:Context=Otherの場合にスキップされるルールが存在する
 - しかしvariable(/value-level)のdef:HasNoDataの評価は、def:Contextが条件に含まれていないため、def:Context=Otherとしていても、空白の変数はdef:HasNoData="Yes"が指定されていないとruleに抵触する

- 現時点はOngoing studyのSDTMにおいて、空白となっている変数に対してdef:HasNoData="Yes"が設定されていなくともPinnacle issueとはならない

- 今後、def:Contextの値に応じたルールが追加定義されるかもしれない

考察3: Define.xml v2.1をv2.0にするには

- Define-XML v2.1に同梱のdefine.xmlをv2.0にダウングレードする場合、どのような修正が必要か調査した。
 - 目標: define.xml v2.1をv2.0に変更する
 - 達成要件 1. RejectとErrorは回避する(PMDA2211.0使用)
 - 2. Warningは容認する(PMDA2211.0使用)
 - 3. 元々含まれている不具合は作業対象としない
- Reject回避のための修正ステップ
 - /ODM@xmlns:def="http://www.cdisc.org/ns/def/v2.1"から"http://www.cdisc.org/ns/def/v2.0"に変更
 - /ODM/Study/MetaDataVersion@def:DefineVersion="2.1.n"から"2.0.0"に変更
 - /ODM/Study/MetaDataVersion@def:StandardNameを追記
 - /ODM/Study/MetaDataVersion@def:StandardVersionを追記
 - /ODM/Study/MetaDataVersion/ItemGroupDef@def:HasNoData="Yes"を持つItemGroupDefを削除
- Error回避のための修正ステップ
 - ItemGroupDef@def:Classを追記
 - <def:Origin Type="Collected" Source="Investigator">と<def:Origin Type="Collected" Source="Subject">を<def:Origin Type="CRF">に変更
 - <def:Origin Type="Collected" Source="Vendor">を<def:Origin Type="eDT">に変更
- 上記の修正により目標は達成されると思われるが、多数のWarningを含む(Define-XML v2.0で規定されていないElementやAttributeが含まれる)、健全ではないDefine.xmlとなる。

➤ 参考資料

- Study Data Tabulation Model Implementation Guide: Human Clinical Trials Version 3.3 (Final)
<https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtmig/sdtmig-v3-3>
- Study Data Tabulation Model Implementation Guide: Human Clinical Trials Version 3.2
<https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtmig/sdtmig-v3-2>
- Study Data Tabulation Model Version 1.7(Final)
<https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtm/sdtm-v1-7/html>
- FDA Study Data Technical Conformance Guide - Technical Specifications Document. December 2023
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/study-data-technical-conformance-guide-technical-specifications-document>

メンバー紹介

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 タスクフォース6

会社名	氏名(敬称略)	備考
ヤンセンファーマ株式会社	南雲 健太郎	
田辺三菱製薬株式会社	山崎 亜紀子	
大塚製薬株式会社	橋本 千恵	
中外製薬株式会社	桐原 みらい	
鳥居薬品株式会社	岡田 宏美	
久光製薬株式会社	矢崎 直人	
丸石製薬株式会社	竹内 智哉	
鳥居薬品株式会社	磯崎 充宏	推進委員/リーダー
日本ベーリンガーインゲルハイム	長谷川 秀美	推進委員/リーダー
サノフィ株式会社	加藤 智子	担当副部会長