

CJUG ADaM Team アンケート結果の共有

太田 裕二（マルホ株式会社/CJUG ADaM Team）

栗矢 芳之（大鵬薬品工業株式会社/CJUG ADaM Team）

飯島 康浩（ノバルティス ファーマ株式会社/CJUG ADaM Team）

坂上 拓（中外製薬株式会社/ CJUG ADaM Team）

CJUG ADaM Team 2021年度の活動

#	テーマ
1	臨床薬理関連のCDISC対応を円滑に進める★
2	CDISC library
3	RWDへのADaMの活用
4	ARM作成における懸念点★
5	ADRG記載内容及び書き方の工夫★
6	何でもアンケート★

★ CJUG ADaM Teamでアンケートを取ったタスク

CJUG ADaM Team 2021年度の活動

- 何でもアンケート結果

飯島 康浩（ノバルティス ファーマ株式会社/CJUG ADaM Team）

- 解析結果メタデータ（Analysis Results Metadata）に関するアンケート結果

太田 裕二（マルホ株式会社/CJUG ADaM Team）

- Analysis Data Reviewer's Guide に関するアンケート結果

栗矢 芳之（大鵬薬品工業株式会社/CJUG ADaM Team）

- ディスカッション

坂上 拓（中外製薬株式会社/ CJUG ADaM Team）

なんでもアンケート結果

Preアンケート/本アンケート

テーマ6ではPreアンケートと本アンケートの2回を実施。

Preアンケートでは下記8項目について困り度と、困っている内容についてアンケートを実施した。得られた困り度の高さと、アンケートによる解決のしやすさを考慮し、本アンケートを作成し、実施した。

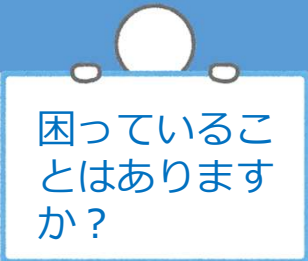
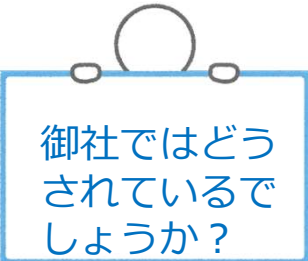
- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング（電子データ、解析業務、etc.）
- 8.その他

困っているのはうちだけかな？

他の会社はどうしているんだろう？



アンケート実施期間

アンケート	実施時期	対象	回答数	
Preアンケート： 業務での困りごとに 関するアンケート	2021.06.24(木)～ 2021.07.02(金)	CJUG ADAM	29	 <p>困っていることはありますか？</p>
本アンケート： Preアンケートを基に したアンケート	2021.09.21(火)～ 2021.10.15(金)	CJUG ADAM CJUG SDTM	27	 <p>御社ではどう されている でしょうか？</p>

本アンケート結果

Q SDRGレビューの際に重要視していることを教えてください。

- ✓ 整合性チェック (SDRG、ADRG、Define.xml、Form A間で重複しているもの)
- ✓ 提出するデータとのSDRGのリストとの整合性
- ✓ ドメインの説明の適切性
- ✓ バリデーションエラーの説明の適切性
- ✓ PC、PPドメインの記載の妥当性
- ✓ 記載すべき内容に漏れはないか
 - supp--の説明に漏れがないか
 - EDCからのトレーサビリティ
 - PMDA通知等でSDRGでの説明が求められている事項が記載されているか
 - 試験中のイレギュラーな事項に対する説明
 - 提出するデータセットの抜け漏れがないか
- ✓ その他
 - スペシャリストのスキルを持つ担当者のレビュー
 - 試験担当者以外のレビュー

- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング
- 8.その他

記載内容の記載漏れ、記載内容の適切性、
資料間の整合性の確認が重要



ADaM作成

Q ADaMの受け入れチェックの際、Pinnacle 21によるバリデーション結果以外で必須の確認事項があれば教えてください。

- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング
- 8.その他

回答の一覧

ADaM関連成果物納品に関するQC結果リスト	解析結果のチェックを社内で行う
解析帳票の作成にしようとしてみて、 Analysis readyな状態かを確認 します。	各辞書のバージョン等
社内のチェックリストで規定	主要、副次のデータについては、社内プログラムで作成したデータとの一致を確認。
主要な解析結果が再現できること（仕様書は問題なし、数値に間違いがないという前提です）	主要な解析結果の確認、抜き取りチェック
当該ADaMを使用した 解析結果の妥当性 の確認。	導出している項目のチェック（PRT/SAPの規定通りに算出されているか、補完がSAPの規定通りになされているか、AVISIT、PARAMに過不足ないか、など）。
導出変数の確認	複雑な導出ルールの変数について、意図通りのロジックになっているか確認
目視での Analysis ready であることの確認	N = 13

解析結果は主要な解析や抜き取りチェック、ADaMはAnalysis readyかどうかチェックポイント



プログラム提出

Q 承認申請時に提出するプログラムの**提出範囲**はどのように決定していますか？

- PMDAに相談している×5件
- 提出できるもの全て×2件
- FDAの提出物に合わせて×2件

- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング
- 8.その他

N = 18

その他のコメント

- 自社で解析を行っている場合は**全部提出**、レガシーデータ変換では**再現確認している範囲**を提出
- **Table**について、ほぼ全て
- 主要解析であること、**ARMに含まれる解析**
- **解析の重要性とプログラムの難しさ**を考慮して決定
- ADaMは基本提出。**主要・副次評価項目のTFLs**は、出せる場合は提出
- 提出するADaMを作成するためのプログラムは全て、帳票を作成するプログラムは**ARMの範囲と同じ**
- 申請によって範囲は異なる
- ADaMプログラムに関しては、提出するADaMデータセットと同じ範囲、TFL作成プログラムに関しては、**主要な解析**のプログラムを提出
- 帳票プログラムについては**大体10ファイルくらい**を提出
- **臨床薬理領域の試験においてはTFL作成プログラムは提出せず、ARMのみ提出**

プログラム提出

Q 提出範囲のプログラムにマクロを含んでいる場合の対応とその理由があれば教えてください

- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング
- 8.その他

✎ 全て提出している × 4件


✎ 解析に関するマクロのみ提出 × 5件

✎ マクロを提出しない × 3件

✎ その他 × 2件

極力提出するが全て提出できないケースがある
CROに任せている

N = 15

- 
- 環境設定のマクロ、標準集計マクロは除く
 - マクロの内容は別資料で説明しています



マクロを提出しない場合は、以下のような対応をしています

- マクロを使用していないコードを提出する
- ARMを提出する



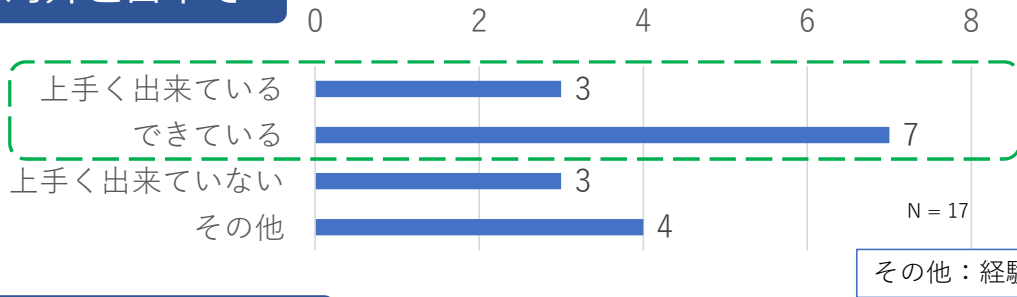
社内コミュニケーション

Q

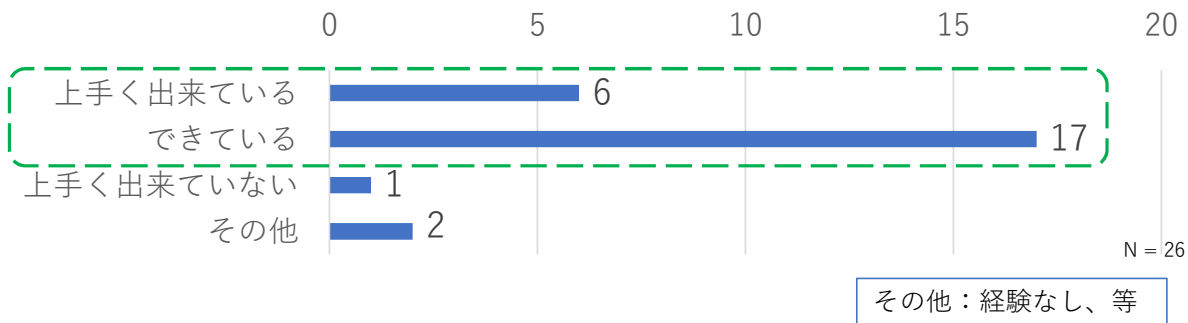
電子データ提出に関するスケジュールの管理・共有やコミュニケーションは上手くできていますか？

- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング
- 8.その他

海外と日本で



日本の部署間で



社内コミュニケーション



- 海外の申請が先の場合、PMDAルールでのバリデーションを考慮せずデータが作成されることがある。
- 文化の違い、CDISCに対する理解度の違い
- 海外チームがCDISC標準対応についての知識が乏しい。
- 海外のカウンターパートの電子申請に関する知識がどの程度あるかわかりにくく、何から話すと効率的かわかりづらい
- 海外チームは純粋な統計家でCDISCを知らない



- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング
- 8.その他

- PMDA独自のルールを理解してもらうこと
- 日本の承認申請までに発生する相談ステップを理解してもらうこと。申請スケジュールを理解してもらうこと。

- 事前にスケジュールを共有、どこで誰が忙しくなるか明確にしている。小人数で会議をして、課題を共有、Actionとタイムラインをクリアにする。問題がある場合はチャットを用いて迅速に解決している。
- Role&Responsibilityを作ってタスクとその役割を明確化している。

- 申請準備キックオフのタイミングで、CDISCの準備について毎回一通りの説明をするようにしている。
- Gatewayに入力する事項はCDISC担当部署から情報を渡している



Q

Define.xml、データガイド、Form A、提出データ等、整合性をどのように管理していますか？

- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング
- 8.その他

それぞれ独立に管理



最終確認で整合性を担保



作成時に整合性を担保

- 基本情報を仕様書に記載し仕様書ベースで成果物を作成



情報の重複を減らす

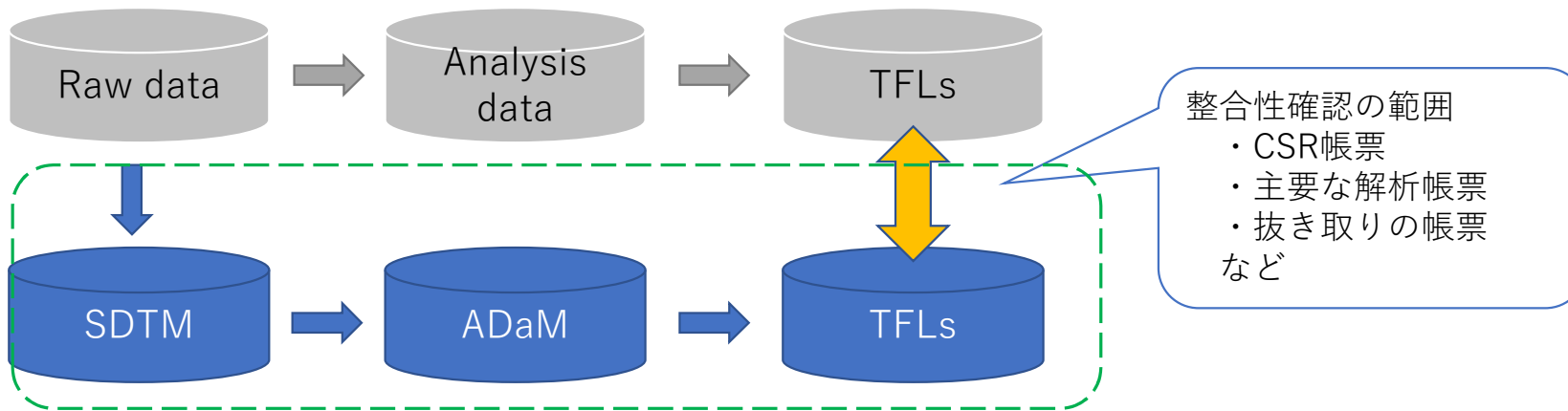
- Form Aにデータガイドを添付



☑ : 情報の妥当性を担保する箇所

Q レガシーデータ変換のトレーサビリティはどのように確保していますか？

- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング
- 8.その他



N = 13

「トレーサビリティは解析結果の再現性を確認することで担保している」という回答が6件ありました。また、変換作業について3件具体的な回答があり、その全てがレガシーデータからSDTMを作成し、そこからADaM、解析帳票を作成するという流れでした。



Q

データをGateway提出した際に、システム上のエラーが生じたことがありますか？

- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング
- 8.その他

- ✎ ファイル名に大文字が含まれておりエラーが表示された。大文字を小文字にすることで解消された。
- ✎ SDTM/ADaMとのクロスチェック漏れがあった。
- ✎ バリデーションルールのバージョンに誤記があった。
- ✎ DefineのIGバージョン誤記。
- ✎ PMDA側のシステムエラー。問い合わせを行い解決した。
- ✎ データセットに日本語データやダブルバイトの文字が混じっていた。

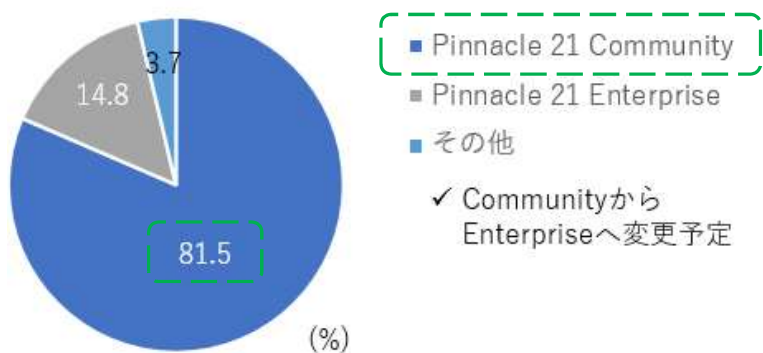


Pinnacle 21

- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング
- 8.その他

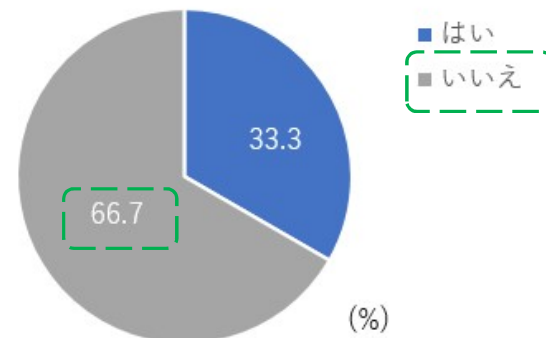


Q CDISC標準への適合性に関するバリデーションを実施する上で、**主に利用しているソフトウェア**はどれですか？



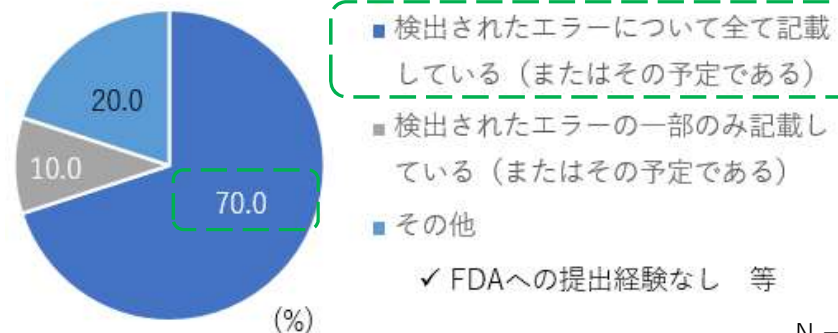
N = 27

Q PMDAに提出するデータガイドにおけるCDISC標準への適合性に関するバリデーション結果の記載について、バリデーションルールでSeverityがWarningに分類されるエラーも記載していますか？



N = 27

Q FDAバリデーションルールにおいてRejectを除くSeverityの表示がなくなりましたが、**FDAに提出するデータガイドにおけるCDISC標準への適合性に関するバリデーション結果の記載範囲**について、最も該当するものはどれですか？



N = 20

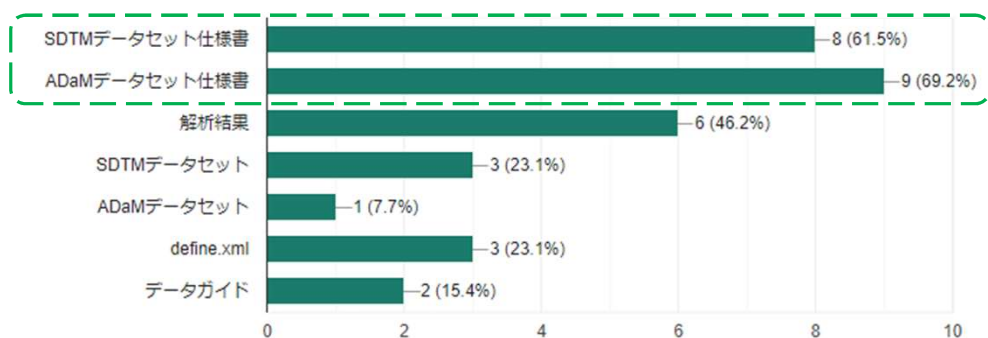
アウトソーシング

- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング
- 8.その他



Q 【CROへの質問】業務受託の経験上、比較的作業時間を要するものは次のうちどれでしょうか？

13件の回答



Q 【CROへの質問】データ固定から電子データ提出に関連した成果物の固定までに標準でどれぐらいの期間を要しますか？

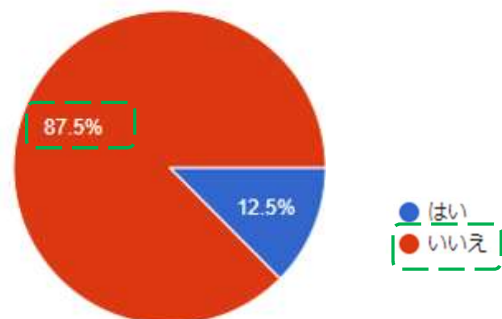
N = 16

最短14日～最大150日

回答に幅がありました

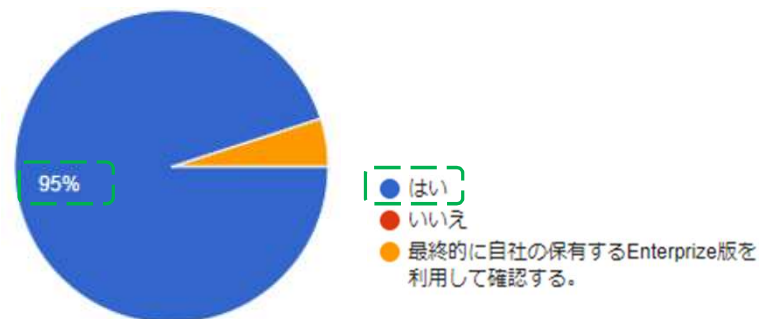
Q 【CROへの質問】CDISC関連の受託業務でPinnacle 21 Enterpriseを使用していますか？

N = 8



Q 【メーカーへの質問】業務委託時にPinnacle 21 Communityの使用を提案された場合、許容できますか？

N = 20



その他【レガシーデータ変換】

Q レガシーデータ変換で大変だったことがありましたら教えてください。

- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング
- 8.その他

- レガシーデータ変換に対する知識が少なく、必要なリソースが確保できない
- 必要な、**コストやリソースの見積もりと確保**
- データ変換のプロセス、担当者の検討

リソース、プロセス

- **導入元**から必要な試験の資料を電子形式で入手できない
- 導入元に詳しい担当者が存在せずコミュニケーションに時間がかかる
- データの中身の把握(当時の**担当者不在**のため)
- **海外データ**の変換

担当者不在

結果の再現

- 解析結果が**再現不可能**
- 当時の資料が十分でなく解析結果が**再現困難**
- 変換後のデータから解析結果が再現できなかった場合の対応の検討
- 過去の**CSR**の結果が間違っていた

その他

- **コメント**などのテキスト処理
- 検査値単位の統一、**コード**体系の整備
- WHO DD等の**バージョン**のUPDATE



その他【方法相談】

Q どのような内容で方法相談の実施を検討しましたか？

- ✎ LDCの変換方法について
- ✎ LDCのプロセスを説明すると共に、申請電子データ提出において**必要な提出物**を確認したい
- ✎ LDCにおいて、収集データからCDISC標準形式への**変換ができない変数**が存在するため、対応方法を確認したい
- ✎ ひとつのADaMから複数の解析報告書を作成した場合の、**m5フォルダ**の作成方法
- ✎ **格納フォルダについて**：IAを2回を実施予定だが、一回目の結果を通常通り格納し、2回目の結果を**MISCに格納**することで問題ないか
- ✎ 古い試験での**TSドメイン**の更新要否。
- ✎ **臨床薬理領域**のデータ及び解析プログラム (PPK, PBPK等)
- ✎ バリデーションルール、臨床薬理領域のデータ提出指示で**明確になっていない点の確認**

- 1.SDTM作成
- 2.ADAM作成
- 3.プログラム提出
- 4.社内コミュニケーション
- 5.電子申請全般
- 6.Pinnacle21
- 7.アウトソーシング
- 8.その他



解析結果メタデータ
(Analysis Results Metadata)
に関するアンケート結果

背景

承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドより

有効性、安全性の主要な結果及び用法・用量の設定の根拠に関わる臨床試験結果を得るための解析について、解析結果と対応する解析データセットや利用される変数等との関係を示す解析結果メタデータ (Analysis Results Metadata) が含まれることが望ましい。

申請時電子データ提出にかかる実務担当者のためのワークショップ (2017/10/03) より

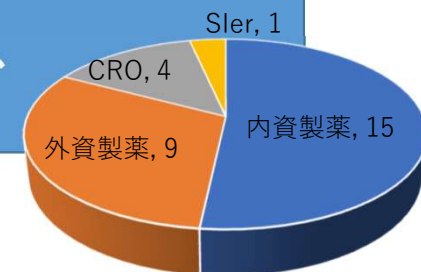
Analysis Results Metadata提出のお願い

- 多くの審査員は、申請資料(CTD)から、関連するデータの表示や主再現に着手します。
- Analysis Results Metadataは、CTDに解析結果(図表)と、データセットや解との対応が明確であることから、**審る上で、大変有用**です。
- 可能な限り提出をご検討ください。
- define.xmlとは別に、PDF形式等に可能です。

提出が望まれていることは理解している。
各社の解析結果メタデータ (ARM) の取り組み状況は？

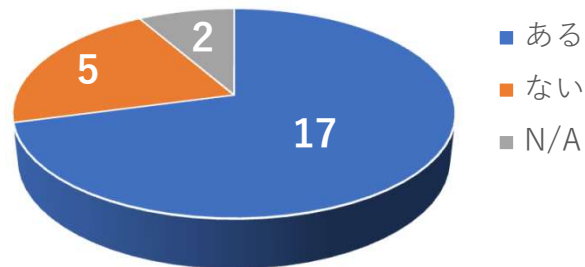
↓
CJUG ADaMメンバーへアンケートを実施 (29社より回答)

↓
ARMに対する対応は各社各様であること、
懸念点も多く存在することがわかった



ARMの提出経験 製薬メーカー24社が対象

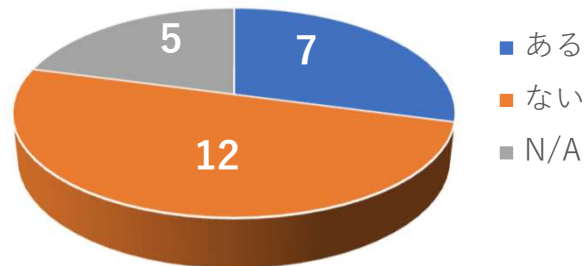
PMDAにARMを提出した経験はありますか？



- ✓24社のうち、17社（70.8%）はARMの提出経験あり
- ✓提出時のARMのファイル形式（重複回答あり）

define.xml形式	14/17社（82.4%）
PDF形式	11/17社（64.7%）

ARMを含めずに申請電子データを提出した経験はありますか？



- ✓24社のうち、7社（29.2%）がARMを含めずに申請電子データを提出した経験あり
- ✓そのうち、5社（71.4%）は「できるかぎりARMを提出してほしい」といった要望事項のコメントをPMDAから得ていた

作成方法

承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドより

解析結果メタデータの形式については可能な限り CDISC による Analysis Results Metadata Specification for Define-XML を参考とすることとするが、定義書に含めて提出することが困難な場合には、eCTD通知及び eCTD 取扱い通知によって定められている PDF により別途提出することが可能である。

申請時電子データ提出にかかる実務担当者のためのワークショップ（2017/10/03）より

Analysis Results Metadata提出のお願い

- 多くの審査員は、申請資料(CTD)の解析結果を見てから、関連するデータの表示や主要な解析結果の再現に着手します。
- Analysis Results Metadataは、CTDに提示されている解析結果(図表)と、データセットや解析に使用する変数との対応が明確であることから、**審査でデータを用いる上で、大変有用**です。
- 可能な限り提出をご検討ください。
- **define.xmlとは別に、PDF形式等にて提出することも可能です。**

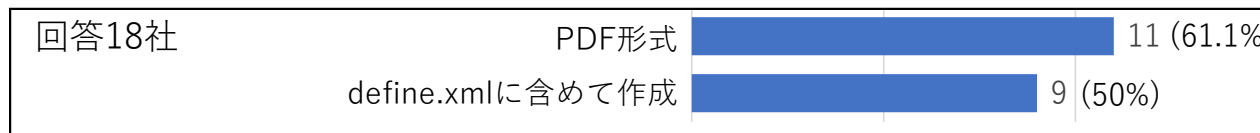
作成方法 製薬メーカー・CRO・Sler 29社が対象

すでにCDISC成果物がありARMのみ追加作成した時のファイル形式（複数選択可）



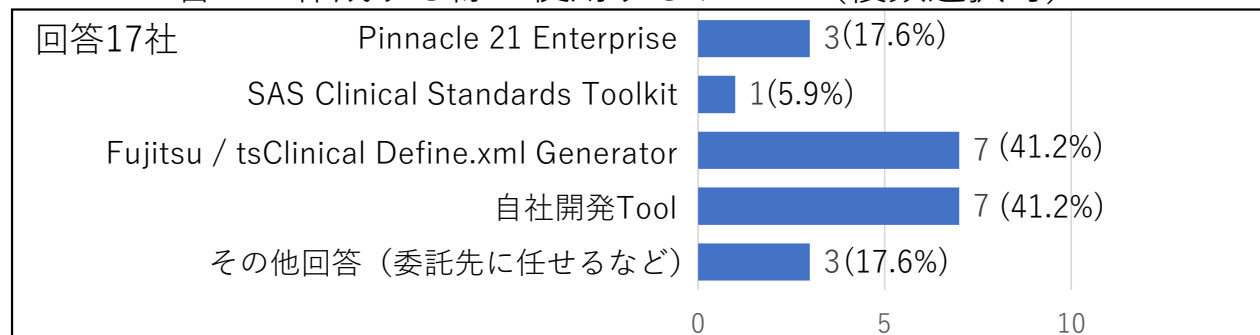
✓ARMのみ追加作成する際は、PDF形式で作成されるケースが多かった。

他のCDISC成果物と同時にARMを作成した時のファイル形式（複数選択可）



✓CDISC成果物と同時にARMを作成する際にもPDF形式で作成されているという回答もあった。あくまでこれまでの経験についての質問であることから、今後はdefine.xmlに含めて作成することも増えてくるかもしれない。

define.xmlに含めて作成する際に使用するツール（複数選択可）



✓導入・維持に係るコスト、不具合対応のためのカスタマイズの可否などが考慮され、ツールが選択されていた。

対象帳票

承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドより

有効性、安全性の主要な結果及び用法・用量の設定の根拠に関わる臨床試験結果を得るための解析について、解析結果と対応する解析データセットや利用される変数等との関係を示す解析結果メタデータ (Analysis Results Metadata) が含まれることが望ましい。

申請時電子データ提出にかかる実務担当者のためのワークショップ (2021/02/15) より

解析データセット、プログラム、ARMの提出対象

Q ADaMデータセット、プログラム、解析結果メタデータ (ARM: Analysis Results Metadata) の提出対象となる解析を教えてください。

ADaMデータセットは、技術的ガイド4.1.1.3にあるように、

- 有効性に関する主要解析、副次解析 (主要評価項目に関する副次解析や重要な副次評価項目に関する解析)
- 安全性に関する主要解析や有害事象に関する基本的な解析
- 安全性や有効性に関する重要な因子の影響を検討するための解析

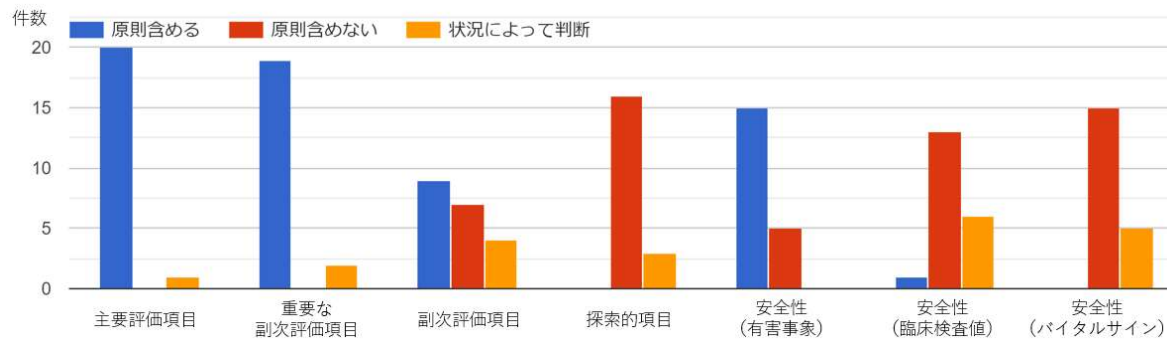
A 等、有効性、安全性の主要な結果及び用法・用量の設定の根拠に関わる臨床試験結果を得るための解析

に関するデータセットを提出して下さい。

プログラム (ADaMデータセット作成用プログラム及び解析用プログラム)、及びARMについても、それぞれ技術的ガイド4.1.6.1及び4.1.2.1で4.1.1.3を参照しているように、同様の内容の解析に対するものを提出して下さい。

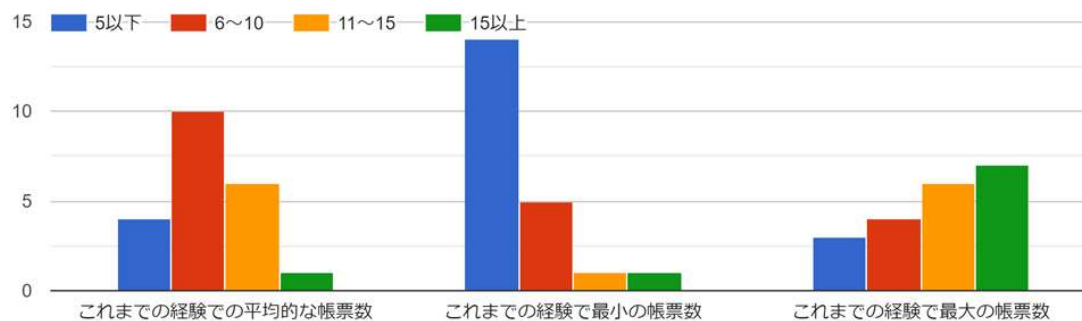
対象帳票 製薬メーカー24社が対象

ARMの対象とする帳票はどのような種類を含めていますか？



- ✓ 「状況によって判断」の内容
ARMに含める帳票数の制限や、解析ロジックの複雑性に応じて判断が変わる等
- ✓ 「PK解析」、「被験者背景」、「治験薬の投与状況」に関する帳票をARMの対象とした経験がある旨の回答あり

ARMの対象とした帳票数について教えてください



- ✓ 平均的な帳票数は、ほとんどの会社が15表以下となっている
- ✓ これまでの最大・最小の帳票数の分布が異なっており、試験ごとに帳票数が検討されているようである

記載内容

承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドより

解析結果メタデータにおいては、各解析について以下の項目が含まれることが望ましい。

- 治験総括報告書に表示される解析結果を示す図表番号等及び表示名
- 解析の内容と実施理由
- 使用するパラメータ名とコード
- 解析対象となる変数
- 使用するデータセット
- 解析対象となるレコードの選択基準
- 解析計画書における対応する記載、解析プログラム名、解析方法の概略
- 解析方法に対応する解析用プログラムの抜粋

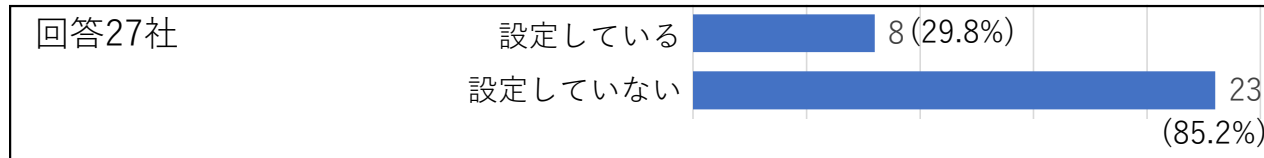
Analysis Results Metadata (Detail) for Study CDISC-Sample	
Table 14-3.01	
Display	Table 14-3.01 Primary Endpoint Analysis: ADAS-Cog - Summary at Week 24 - LOCF (Efficacy Population)
Analysis Result	Dose response analysis for ADAS-Cog changes from baseline
Analysis Parameter(s)	PARAMCD = "ACTOT" (Adas-Cog(11) Subscore)
Analysis Variable(s)	CHG (Change from Baseline)
Analysis Reason	SPECIFIED IN SAP
Analysis Purpose	PRIMARY OUTCOME MEASURE
Data References (incl. Selection Criteria)	ADQSADAS [PARAMCD = "ACTOT" and AVISIT = "Week 24" and EFFF = "Y" and ANL01FL = "Y"]
Documentation	Linear model analysis of CHG for dose response; using randomized dose (0 for placebo; 54 for low dose; 81 for high dose) and site group in model. Used PROC GLM in SAS to produce p-value (from Type III SS for treatment dose). SAP Section 10.1.1
Programming Statements	[SAS version 9.2] <pre>proc glm data = ADQSADAS; where EFFF='Y' and ANL01FL='Y' and AVISIT='Week 24' and PARAMCD="ACTOT"; class SITEGR1; model CHG = TRTPN SITEGR1; run;</pre>

Analysis Results Metadata Specification
Version 1.0 for Define-XML Version 2より

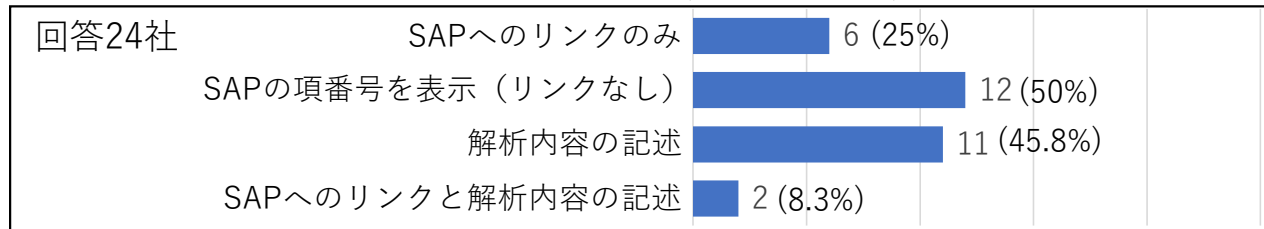
記載内容

製薬メーカー・CRO・Sler 29社が対象

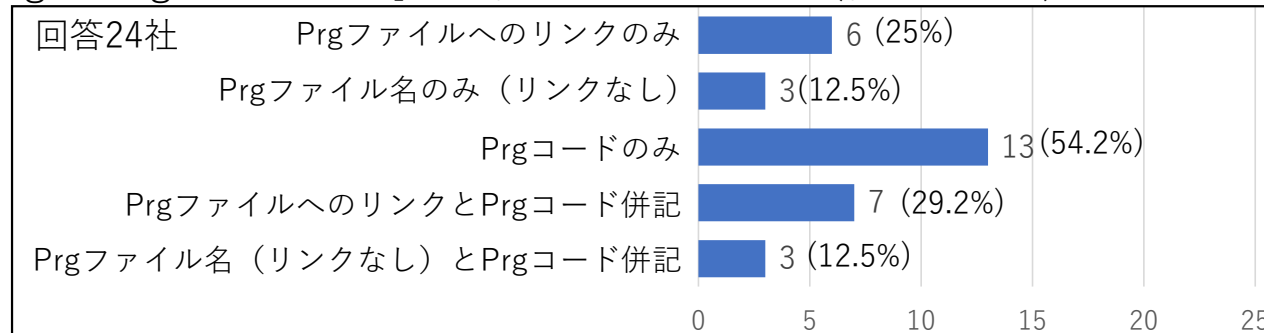
[Display]で解析結果へリンクを設定していますか？（複数選択可）



[Documentation]の内容を教えてください（複数選択可）



[Programing Statements]の内容を教えてください（複数選択可）



- ✓いずれの項目についても「作業を最小限に抑えるため」ことを考慮して対応しているという理由が多かった
- ✓一方で、レビュアーに有益な情報を考えて、「Documentation」にはSAPを要約した内容を記載している、「Programing Statements」にはプログラムの主要な部分のみを記載している、といった回答も見られた

ARMを提出するために

ARMの提出形式・作成方法

各社の体制や経験、試験データの状況によっては、ARMをdefine.xmlに含めるよりもPDF形式の方が作成に要する負担が軽減できることもあるため、PDF形式での提出も選択肢とし、柔軟に使い分ける。

ARMの対象帳票

対象帳票数がARM作成に係る工数に直結するため、解析プログラムの提出対象よりも注意深く考える必要がある。
試験結果の解釈に重要な影響を与える解析を軸に、解析ロジックの複雑性を加味しながら優先順位を定め選択する。

ARMの記述内容

レビュアーが必要な情報を容易に確認できることを目的とする。
解析計画書や解析プログラムなどのファイルへリンクするのみ、あるいはファイルからのコピペのみで十分な場合も多々あるため、解析項目・内容に応じて記載レベルを変えて対応する。

Analysis Data Reviewer's Guide に関するアンケート結果

背景

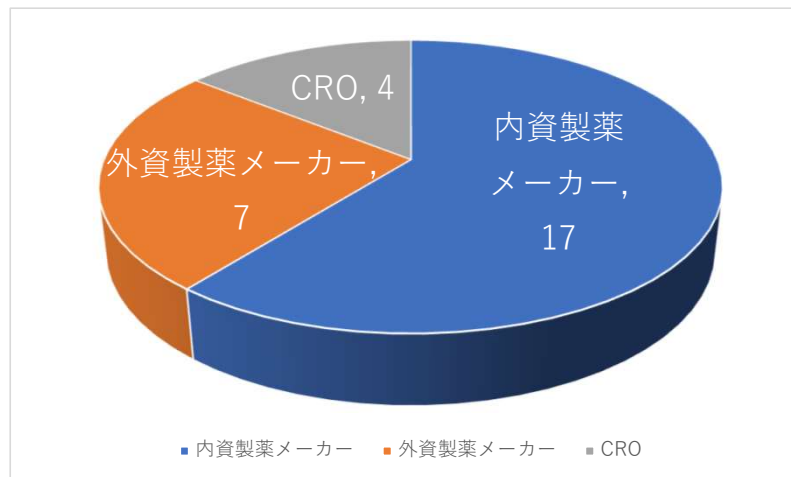
技術的ガイド 4.1.2.3 データガイド

承認審査時の審査員によるデータセットの内容、特徴の理解を促進するとともに、申請者によるデータセット作成にあたってのデータ標準の利用状況及び準拠性に関する説明を可能とするため、SDTMデータセット及びADaMデータセットのそれぞれについて、データセットの定義書に加えてデータガイドを作成し、原則として対応するデータセットと同じフォルダに格納して提出すること。

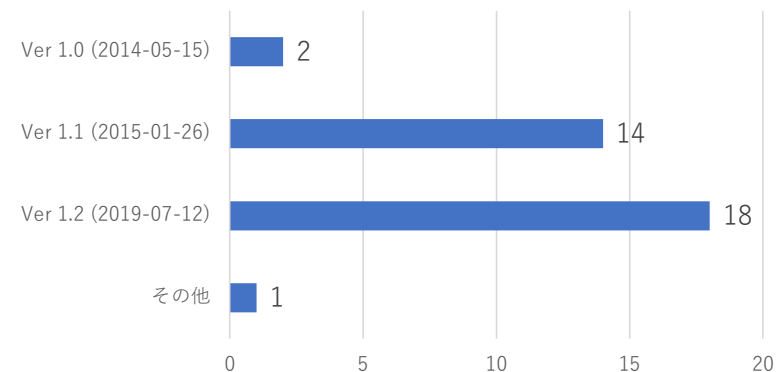
- 申請電子データ提出時に必要となるAnalysis Data Reviewer's Guide (ADRG) 作成にあたり、PHUSEのCompletion Guideを参照しているものの、どこまで記述するか悩ましい
- 多くを記述することによりPMDAの審査官としては恩恵を受けられる一方、企業としてはQC等の作業に多く時間が掛かる
- 各社がADRGに記載している内容について調査したアンケート結果を紹介する

ADRG アンケート

- アンケート期間：2021年10月21日～2021年11月12日
- 内容
 - 全59問。章ごとの作成や記載方針に関する質問
- 回答：28社

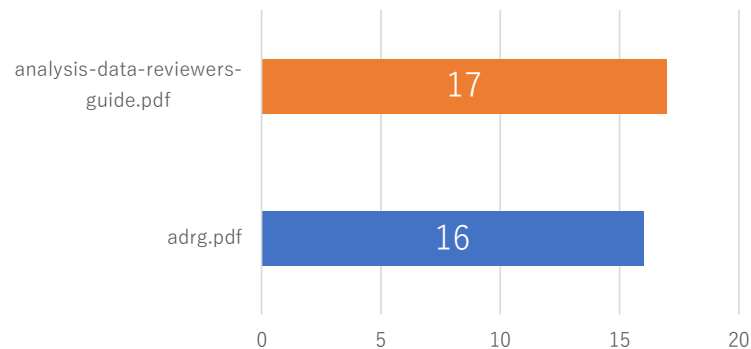


利用バージョン結果（複数回答可）

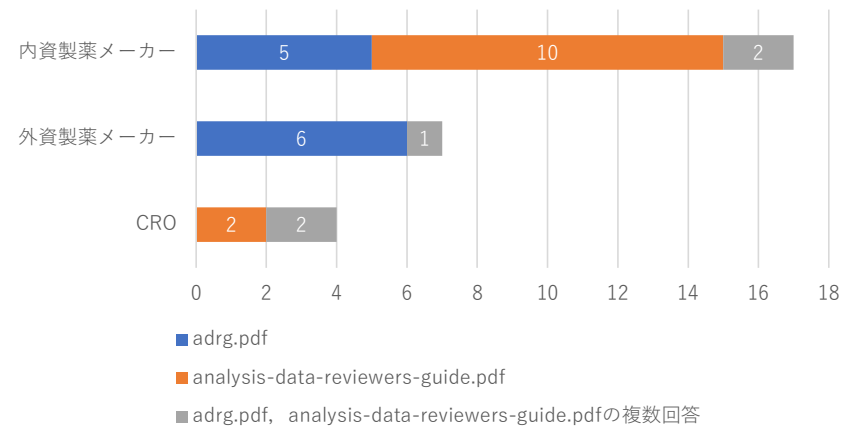


ADRG ファイル名

良く利用するファイル名（複数回答可）



企業情報別



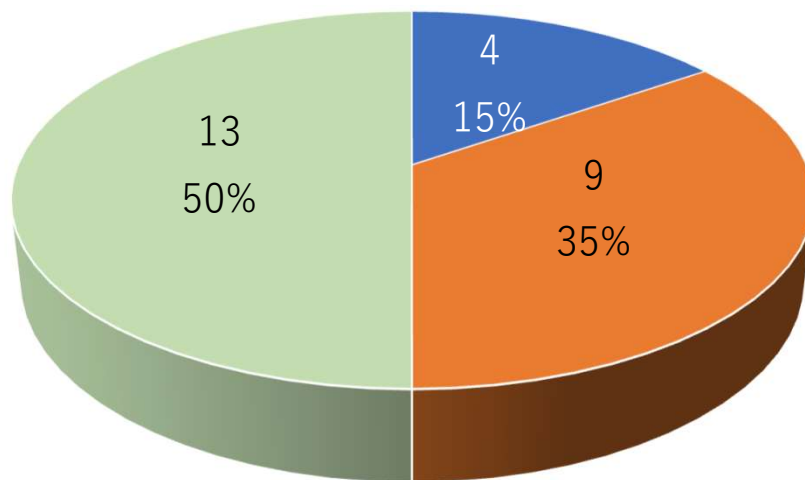
- 企業種別では、内資製薬メーカーは「analysis-data-reviewers-guide.pdf」が、外資製薬メーカーは「adrg.pdf」の利用が多くなっている

- ・「analysis-data-reviewers-guide.pdf」等、内容が明確となるファイル名とすることが望ましい（PMDA 技術的ガイド）
- ・An ADRG for clinical data should be called an ADRG and the document should be a PDF file 'adrg.pdf' upon submission.（FDA の Study Data Technical Conformance Guide）

- PMDA・FDA両局に提出を予定している場合、ファイル名を「adrg.pdf」で統一して作成することが望ましい

2.1 Protocol Number and Title

解析または評価に影響する治験実施計画の変更があった場合、変更内容を記載していますか？（回答：26社）

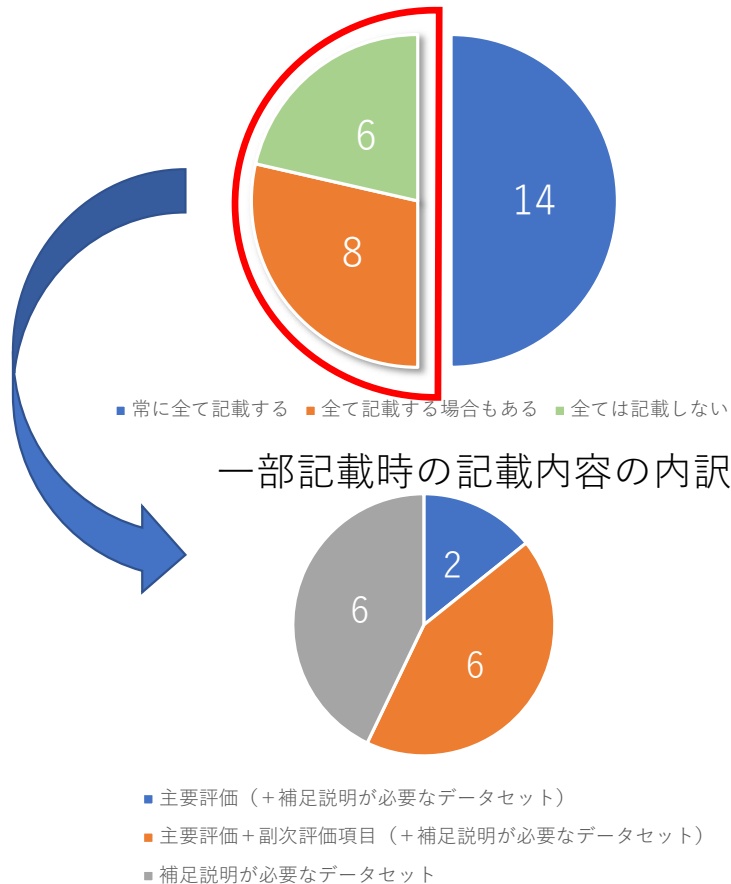


■ 常に書く ■ 書く場合もある ■ 書かない

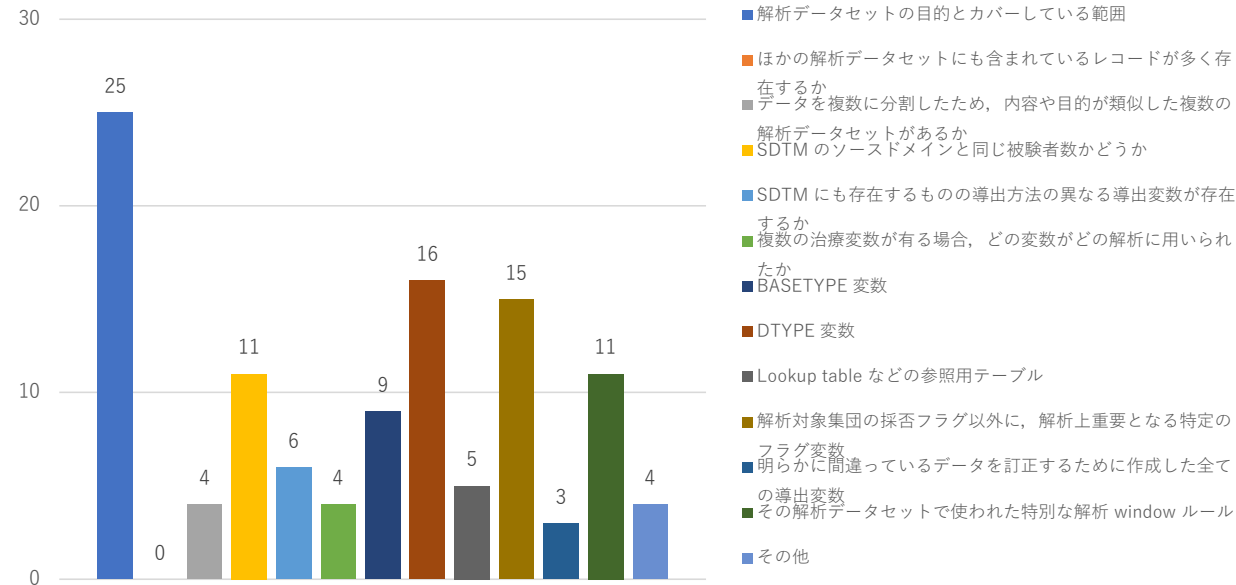
- 治験実施計画の変更内容があっても、全体の13/26(50%)の企業は変更内容を記載していない
- ICH E3で総括報告書（CSR）の9.8章では治験の実施又は計画された解析に関する変更の記載が求められている
- PMDAのレビューワーに、変更内容はCSRを参照してもらうことでADRGの記載を省略出来る可能性がある

5.2.x Dataset – Dataset Label

5.2章の一覧に記載したADaM全てについて章を起こして記載していますか？



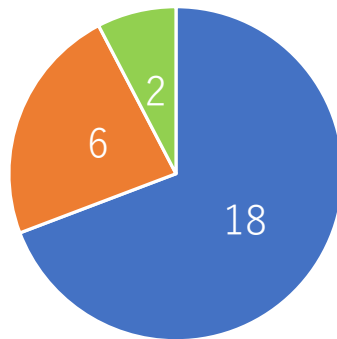
良く説明する内容は？



- 作成したADaM全てに対して章を設けている企業と一部に限定して記載している企業が半々であった
- Define.xmlの補足説明が必要なADaMのみ説明することも可能である

6.2 Issues Summary

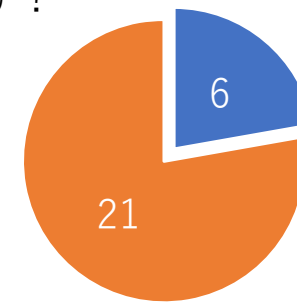
PMDA申請時に検出されたIssueについて、どこまで記載していますか？



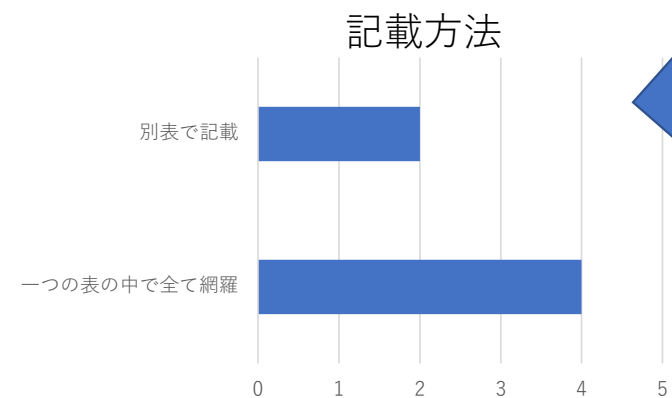
■ Errorのみ ■ Error及びWarning ■ Error, Warning, Noticeのすべて

- Issue Summaryは18社/26社(69.2%)がErrorしか記載していない
- WarningやNoticeの説明を省くことで作成時間の短縮になる
- 複数の規制当局に電子データを提出予定の場合は、1つのファイルにFDA、PMDA用のバリデーション結果をまとめることも有用である

複数の規制当局に提出予定の試験の場合、提出する全ての規制当局のvalidation ruleに基づいて検出されたISSUEを説明していますか？

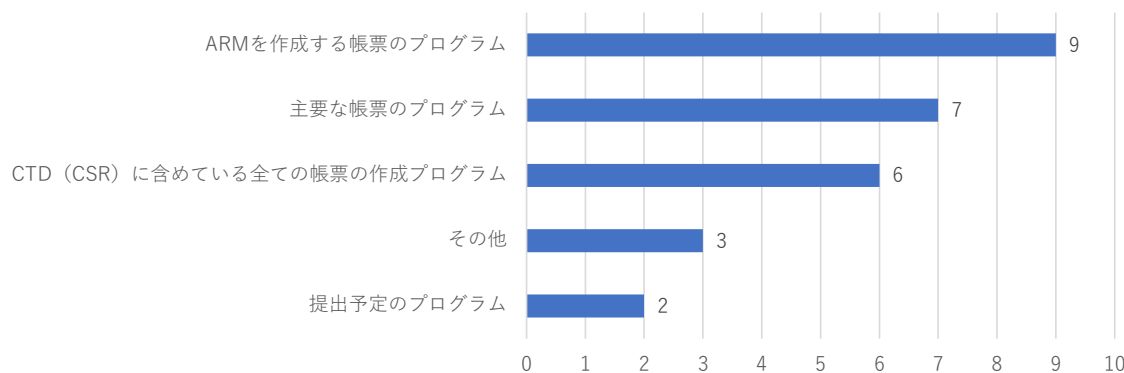


■ 1つのファイルで複数の規制当局のIssueを説明
■ 規制当局ごとにデータガイドを作成、複数当局への提出なし。



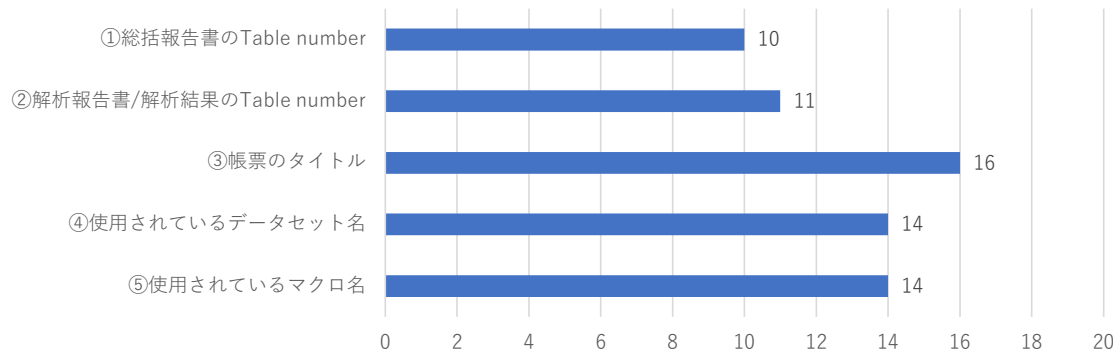
7. Submission of Programs

7章に記載する帳票作成プログラムの対象(回答27社)



- 試験用に作成した帳票プログラムを本章に全て記載している企業は6/27(22.2%)と少なく、何らかの省略をしている企業は21/27(77.8%)であった

用途などの詳細として記載している内容(複数回答可：回答24社)



- Analysis Result Metadataに含まれることが望ましい情報として「治験総括報告書に表示される解析結果を示す図表番号等及び表示名」と技術的ガイドにあるが、データガイドについては特に規定は無い。データガイドを作成するタイミングによっても記載できる内容が変わるため、①②で回答が分かれたと考える

タスクメンバー



なんでもアンケート		Analysis Data Reviewer's Guide に関するアンケート	
飯島 康浩	ノバルティス ファーマ株式会社	岩淵 裕之	シミック株式会社 (2021年6月まで参加)
伊藤 典子	独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター	宇野 勇次	株式会社アールピーエム
伊藤 正登	エイツーヘルスケア株式会社	加藤 美沙紀	TIS株式会社
阪本 勇樹	SCSK株式会社	叶 健	日本化薬株式会社
橋本 泰広	サノフィ株式会社	栗矢 芳之	大鵬薬品工業株式会社
福田 裕章	MSD株式会社	島村 文也	キッセイ薬品工業株式会社
堀田 智子	KMバイオロジクス株式会社	鈴木 著方	ファイザーR&D合同会社
保田 郁子	アッヴィ合同会社	高津 正寛	持田製薬株式会社
解析結果メタデータ (Analysis Results Metadata) に関するアンケート		竹内 英理子	大塚製薬株式会社 (2021年8月から新規参加)
渥美 淳	東レ株式会社	永水 一裕	大塚製薬株式会社 (2021年7月まで参加)
岩崎 智昭	バイエル薬品株式会社	伴 毅	インクロムCRO株式会社 (2021年9月から新規参加)
江森 俊介	旭化成ファーマ株式会社	宮浦 千香子	アストラゼネカ株式会社
太田 裕二	マルホ株式会社	山崎 広徳	大正製薬株式会社
神浦 俊文	日本新薬株式会社	山崎 美幸	株式会社インテリム (2021年4月から新規参加)
辻野 拓人	アステラス製薬株式会社	山村 亜由子	日本イーライリリー株式会社
野田 斐子	ヤンセンファーマ株式会社	山村 健人	シミック株式会社 (2021年7月から新規参加)
柳井 朋子	株式会社 日本科学技術研修所		
山本 和広	大日本住友製薬株式会社		
米田 茂広	株式会社大塚製薬工場		
羅 崢焱	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社		

(五十音順)

ディスカッション

Analysis Results Metadata

• 作成対象とする解析帳票について

承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドより

有効性、安全性の主要な結果及び用法・用量の設定の根拠に関わる臨床試験結果を得るための解析について、解析結果と対応する解析データセットや利用される変数等との関係を示す解析結果メタデータ（Analysis Results Metadata）が含まれることが望ましい。

- 複雑なデータの抽出条件
- ADaMから解析結果に至るまでの処理が複雑なもの
- 統計処理（検定・信頼区間・統計モデル）があるもの
 - SASのオプションや、モデル式を示す
- 集計方法が特殊でレビューアーとの共通認識を得る必要があるもの

Analysis Results Metadata

- 記載内容

Analysis Results Metadata (Detail) for Study CDISC-Sample	
Table 14-3.01	
Display	Table 14-3.01 Primary Endpoint Analysis: ADAS-Cog - Summary at Week 24 - LOCF (Efficacy Population)
Analysis Result	Dose response analysis for ADAS-Cog changes from baseline
Analysis Parameter(s)	PARAMCD = "ACTOT" (Adas-Cog(11) Subscore)
Analysis Variable(s)	CHG (Change from Baseline)
Analysis Reason	SPECIFIED IN SAP
Analysis Purpose	PRIMARY OUTCOME MEASURE
Data References (incl. Selection Criteria)	ADQSDAS [PARAMCD = "ACTOT" and AVISIT = "Week 24" and EFFFL = "Y" and ANL01FL = "Y"]
Documentation	Linear model analysis of CHG for dose response; using randomized dose (0 for placebo; 54 for low dose; 81 for high dose) and site group in model. Used PROC GLM in SAS to produce p-value (from Type III SS for treatment dose). SAP Section 10.1.1
Programming Statements	[SAS version 9.2] <pre>proc glm data = ADQSDAS; where EFFFL='Y' and ANL01FL='Y' and AVISIT='Week 24' and PARAMCD="ACTOT"; class SITEGR1; model CHG = TRTPN SITEGR1; run;</pre>

SAPの記載のままの場合は、SAPの章番号を提示。
SAPの記載の補足や要約する場合は、その文書と共に、SAPの章番号を提示。

統計処理（検定・信頼区間・統計モデル）があるものは、SASのオプションや、モデル式を提示。それ以外は、提出したプログラムを提示。

Reviewer's Guide

- 5.2.X – ADaM詳細
 - 有効性、安全性の主要な結果及び用法・用量の設定の根拠に係るデータの内、define.xmlで説明ができなかった仕様がある場合に章を起こし説明する。

Reviewer's Guide

- Issues Summary

(ウ) 違反した場合でも必ずしもその説明を求めないルール

なお、上記 (ウ) についても、臨床試験データの質の観点から、違反の理由について別途説明を求める場合がある。

承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドについて
「3.6.1 CDISC 準拠データに対するバリデーション」

過去に、Warningで申請者に違反の理由について別途説明を求めたことがある？

Reviewer's Guide

- Submission of Programs

- 記載対象としては、申請電子データと共に提出したプログラムを対象。
- 記載内容については？
 - 総括報告書Table number
 - 帳票タイトル
 - 使用されているデータセット名
 - 使用されているマクロ名（マクロを提出している場合に限る）

ARMやdefine.xmlとの情報の重複も避けたい（提出物間の整合性の問題が発生するリスク）。実際にどのような情報が必要？



Appendix

- CJUG ADaM Team テーマ6 2021年度成果物

2021テーマ 6 : なんでもアンケート

Preアンケート/本アンケート

テーマ6ではPreアンケートと本アンケートの2回を実施した。

Preアンケートでは下記8項目について困り度と、困っている内容についてアンケートを実施した。得られた困り度の高さと、アンケートによる解決のしやすさを考慮し、本アンケートを作成し、実施した。

- SDTM作成
- ADAM作成
- プログラム提出
- 社内コミュニケーション
- 電子申請全般
- Pinnacle21
- アウトソーシング（電子データ、解析業務、etc.）
- その他

アンケート実施期間

アンケート	実施時期	対象	回答数
Preアンケート： 業務での困りごとに関するアンケート	2021.06.24(木)～ 2021.07.02(金)	CJUG ADAM	29
本アンケート： Preアンケートを基にしたアンケート	2021.09.21(火)～ 2021.10.15(金)	CJUG ADAM CJUG SDTM	27

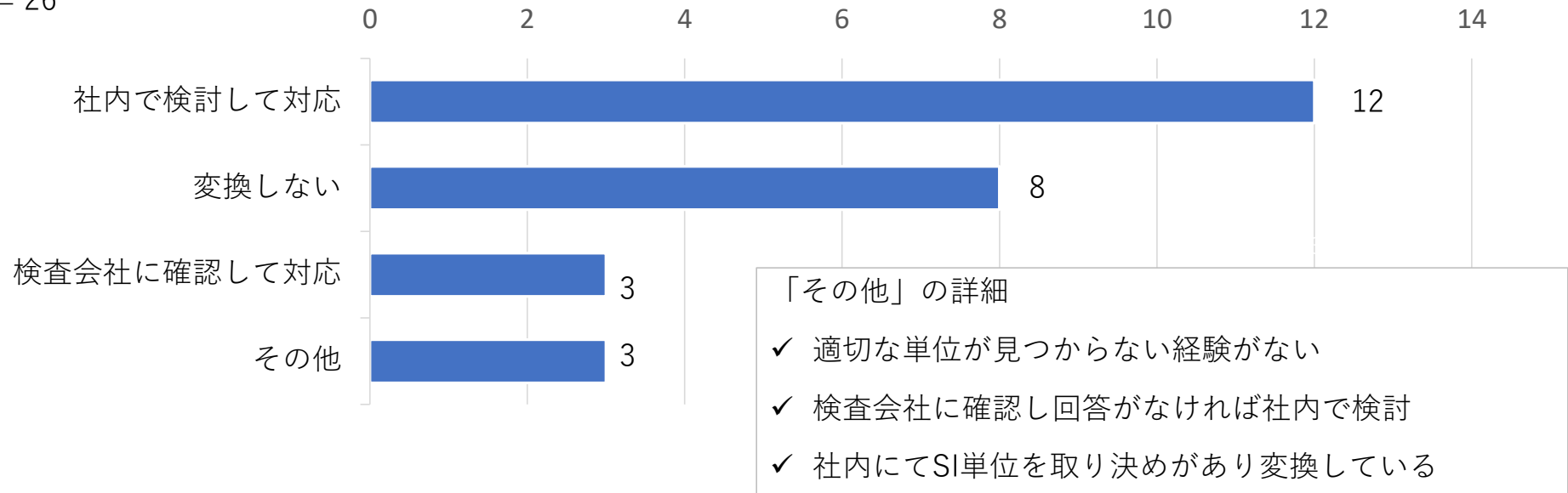
テーマ 6 : 本アンケート結果

SDTM作成

本アンケート結果：SDTM

Q1 SI単位に変換する際に適切な単位が見つからない場合、どのように対応していますか？

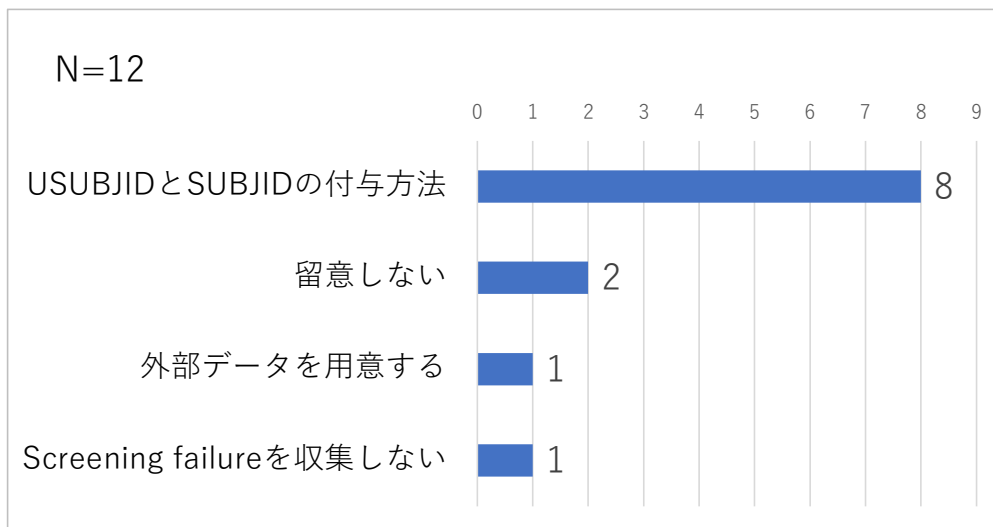
N = 26



➡ 半数近くが社内で検討して対応

本アンケート結果：SDTM

Q2 スクリーニング脱落した被験者を再度組み入れる場合に留意すべきと考えている点があれば教えてください



留意点についての意見

- ✓ USUBJIDは最後のスクリーニング(組み入れされた時)のSUBJIDをベースにする
- ✓ DMドメインの格納方法
- ✓ スクリーニング脱落までに収集された際のデータの取り扱い
 - SUPPDM に格納する
 - SUPP-- で識別可能にする
- ✓ 社内ガイドラインに沿って対応
- ✓ 同一症例を特定する外部データを用意

➡ USUBJIDとSUBJIDの付与方法に留意しているところがほとんどであった
 脱落前の情報もDMドメインに格納するという意見も複数みられた
 CDISC公式やPharmaSUGなどの資料を参考にしているという意見もあった
 SDTMではないが、ADSLでは1レコード/USUBJIDなので注意が必要という意見もあった

本アンケート結果：SDTM

Q3

CTのバージョンはどのように管理・更新していますか？また、バージョンアップの際に留意すべきことなどあれば教えてください。

N=20

CTのバージョンの管理

- ✓ 最新のバージョンを使用
- ✓ 標準のメタデータの一部としてを管理している
- ✓ CRFテンプレートで管理している
- ✓ 試験単位で管理している
- ✓ 数年に1回アップデートしている。
- ✓ 領域、品目に関わらずバージョンを使用する1つに定めている。
- ✓ 特に管理してない

バージョンの際の留意点

- ✓ 前回バージョンのと差分の確認
- ✓ バージョンアップしない



最新バージョン（CRF作成時、試験開始時、プロトコル固定時）のCTを使用しているという回答が9件で一番多かった。

その際には、試験途中でバージョンアップを実施していないようであった。

バージョンアップ時の留意点としては「前回バージョンとの差分の確認」とされており、実際に使用していたTest Codeが削除されていた、単位の表記が変わっていたという具体的な意見もあった。

本アンケート結果：SDTM

Q4 SDRGレビューの際に重要視していること、それを可能にするもの（例：チェックリスト、手順書など）があれば教えてください。

N=17

- ✓バージョンの整合性チェック（CT、各Dictionary、Standard等のSDRG、ADRG、Define.xml FormA内で重複しているバージョン情報）
- ✓ドメインの説明の適切性
- ✓バリデーションエラーの説明の適切性
- ✓提出するデータとのSDRGのリストとの整合性
- ✓PC、PPドメインの記載の妥当性
- ✓記載すべき内容に漏れはないか
 - supp--の説明に漏れがないか
 - EDCからのトレーサビリティ
 - PMDA通知等でSDRGでの説明が求められている事項が記載されているか
 - 試験中のイレギュラーな事項に対する説明
 - 提出するデータセットの抜け漏れがないか

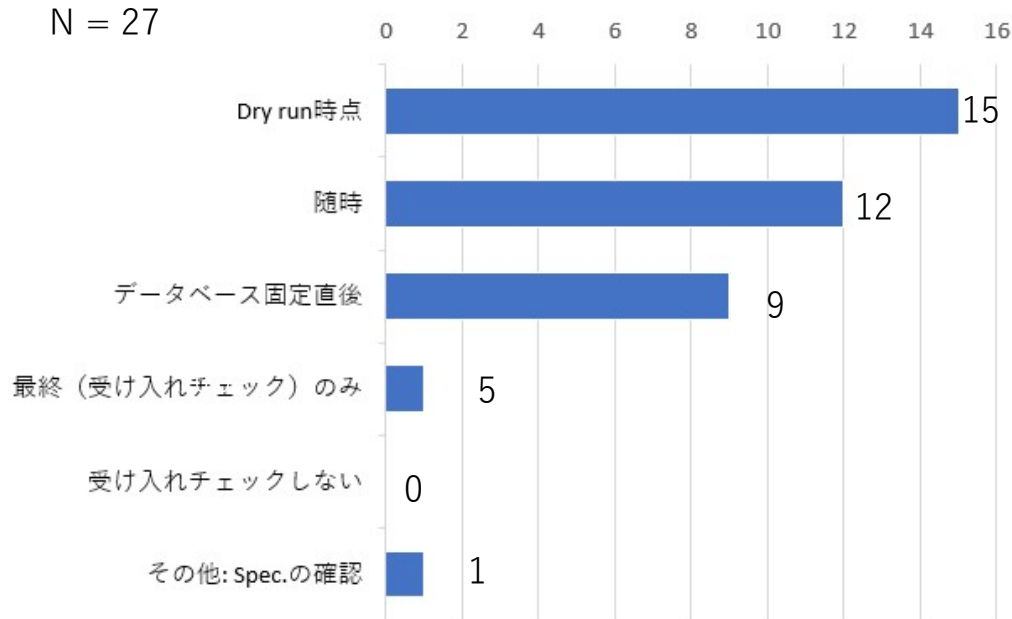
✓その他

- スペシャリストのスキルを持つ担当者のレビュー
- 試験担当者以外のレビュー
- テンプレートがあり最低限記載すべき内容を事前に規定している
- FormAとの整合性（バージョン、Issue Summary）
- PHUSEのClinical Study Data Reviewer's Guideのテンプレートと製薬協がまとめたSDRG Completion Guidelines解説を基に確認しているが、PHUSEのテンプレのみがバージョンアップされたため、少し苦勞している

➡ 確認にはチェックリスト・ツールを用いているという意見が8件あり一番多かった。

本アンケート結果：SDTM

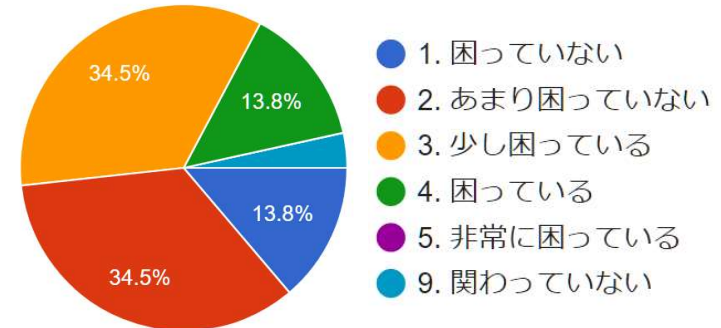
Q5 SDTMの事前確認をどのタイミングで実施していますか？（または依頼されることが多いですか？）
（複数回答可）



➡ Dry Run時点では27回答中15件の回答で半数以上が実施

Q1~5に対する考察

【プレアンケートの結果】
SDTM作成に関して困っている度

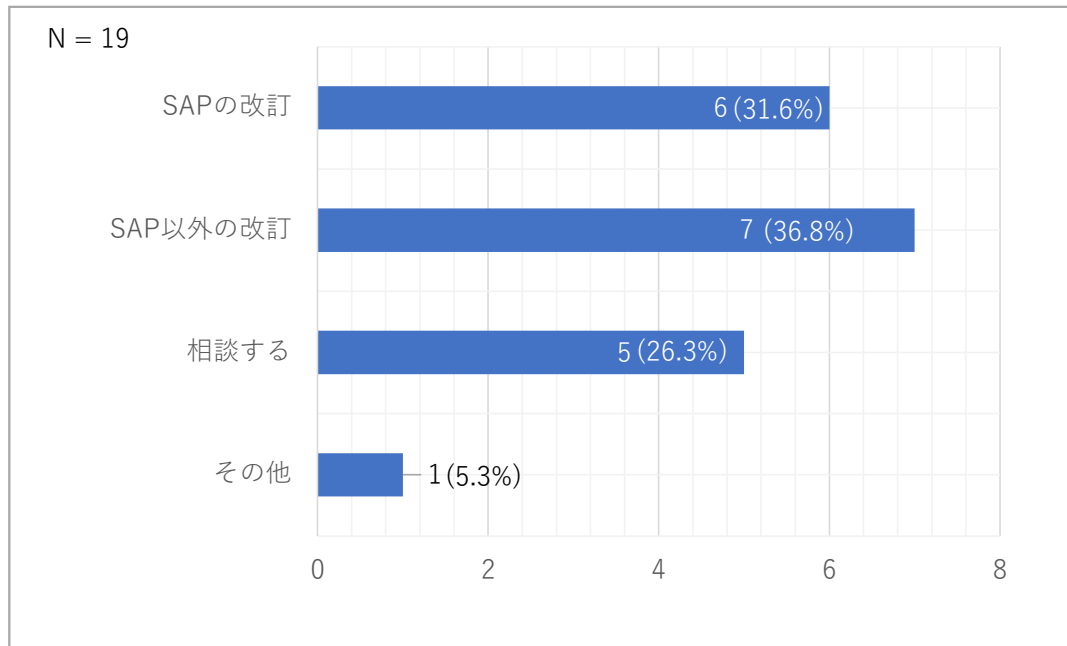


- 上記のプレアンケートでは「困っている」約14%、「非常に困っている」0%であった。SDTMで困っているの方が少ない状況である。
- アンケートの回答はばらつきもあり、各企業間で状況に応じた対応がとられているのではないかと想定される。企業間で実施されている運用や手順に整合性を持たせる必要はなく、お互いの情報をシェアし生産性向上や効率化が実施できればよいのかもしれない。

ADaM作成

本アンケート結果：ADaM

Q1 統計解析計画書（SAP）上に、ADaMデータセット仕様書の作成に必要な情報が不足している場合、どのようにしていますか？



➡ フリー記載の内容を要約してグラフ化した。要約した結果、SAP以外を改訂するとの回答がやや多かった。

SAPの改訂

- On-goingの試験では原則SAPに追記します
- SAPに必要な情報であれば改訂
- SAPの改訂、それができない場合には協議の記録を作成する
- SAPの修正
- 統計解析担当者に仕様を相談(必要に応じてSAPに追記依頼)
- 追記する(自社作成の場合)、追記を依頼する(提供の場合)

SAP以外の改訂または修正

- ADRG等、SAPの内容変更を可能ならばしない方向で整備する。
- SAPを改定するほどのものでなければ、統計解析担当者や関連部署と相談し、別資料のTFLシェルへ反映するか、ADaMデータセット仕様書に反映します
- 規制当局への提出に耐えうる補足文書を作成する
- 他の文書で補っている
- 帳票レイアウトから判断
- 統計担当者と相談。プログラム仕様書に反映。
- 例えばどんな情報でしょうか。Shellやshellに記載されたノートにも記載がないなら、ADaMデータセット仕様書で決めます

STAT担当者またはクライアントに相談する

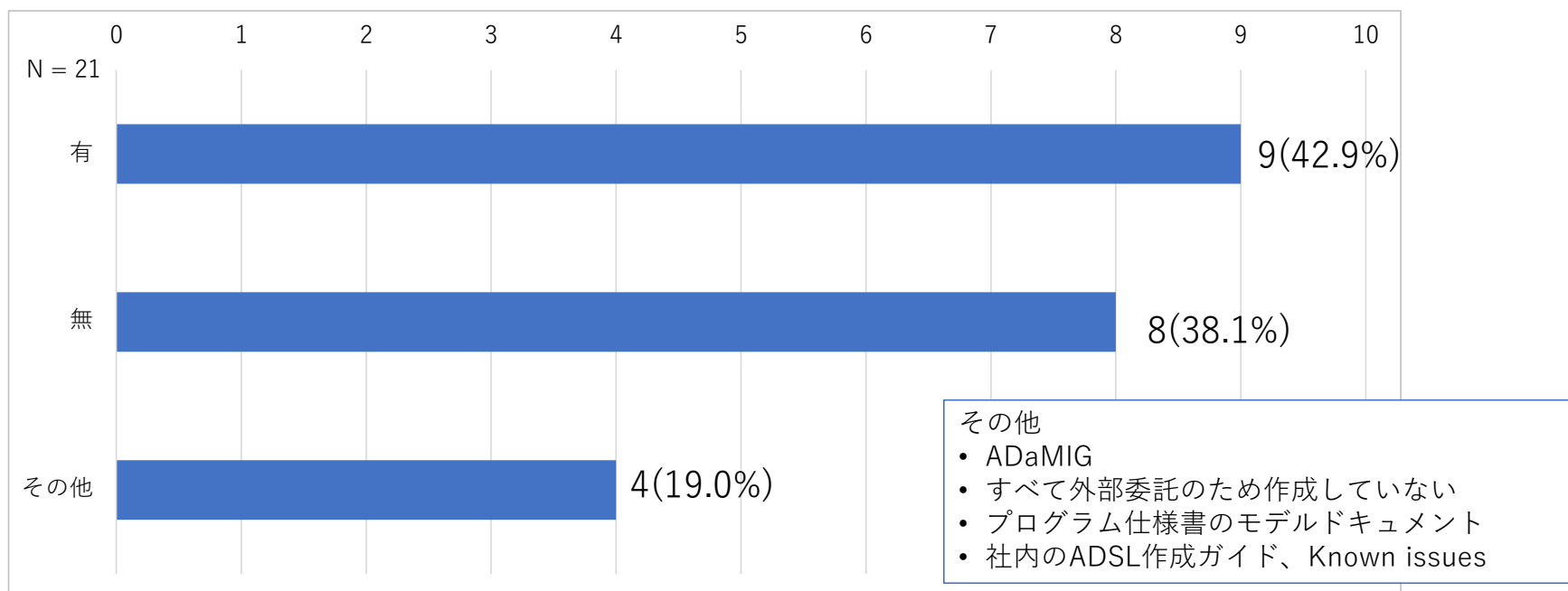
- Standard teamに相談する
- Statの担当者に問い合わせしている
- お客様と相談
- 解析担当に問い合わせ 場合によってはDM,企画に問い合わせ
- 聞く、聞いてダメならあきらめる

その他

- SAP作成者とADaMデータセット仕様書作成者が原則同一担当者のため問題が生じていない

本アンケート結果：ADaM

Q2 ADaMのメタデータ以外で、ADaMデータセット仕様書を作成するためのガイドやマニュアルのようなものはありますか？



➡ ADaMデータセット仕様書を作成するためのガイド、マニュアルが有の回答がやや多かった。

本アンケート結果：ADaM

Q3 ADaMの受け入れチェックの際、Pinnacle 21によるバリデーション結果以外で必須の確認事項があれば教えてください。

N = 13

回答の一覧

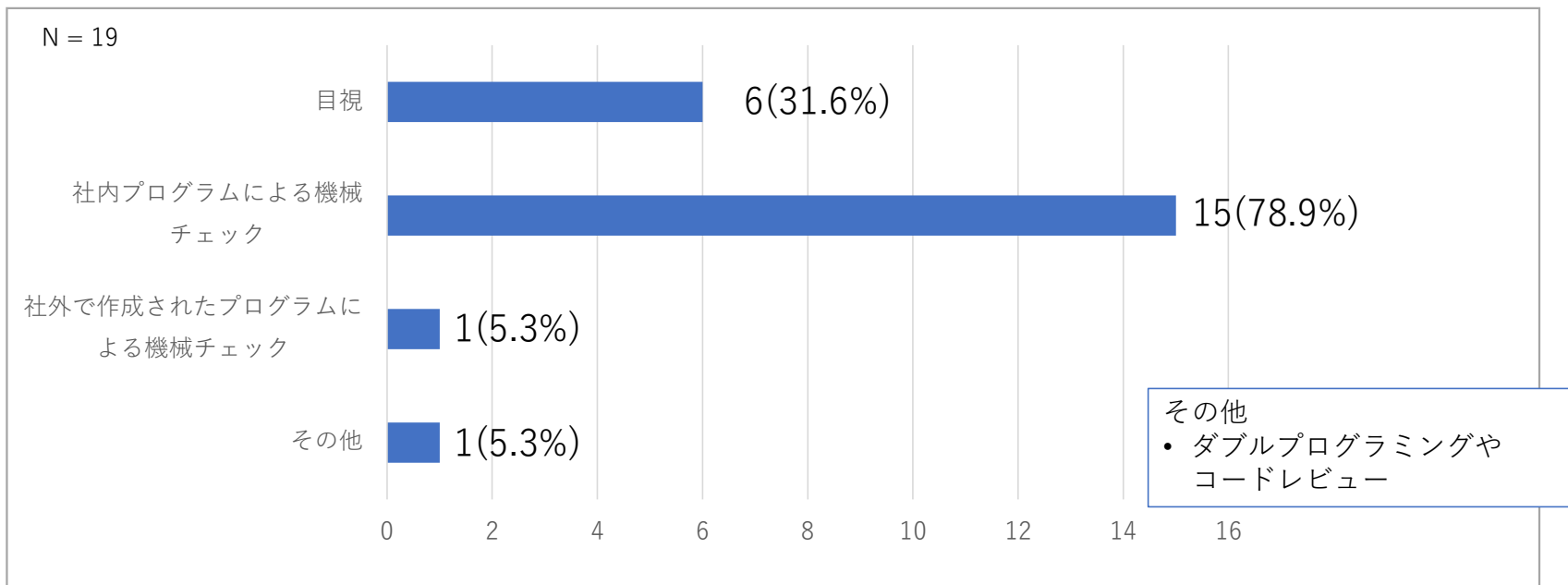
ADaM関連成果物納品に関するQC結果リスト	解析結果のチェックを社内で行う
解析帳票の作成にしようとしてみて、Analysis readyな状態かを確認します。	各辞書のバージョン等
社内のチェックリストで規定	主要、副次のデータについては、社内プログラムで作成したデータとの一致を確認。
主要な解析結果が再現できること（仕様書は問題なし、数値に間違いがないという前提です）。	主要な解析結果の確認、抜き取りチェック
当該ADaMを使用した解析結果の妥当性の確認。	導出している項目のチェック（PRT/SAPの規定通りに算出されているか、補完がSAPの規定通りになされているか、AVISIT、PARAMに過不足ないか、など）。
導出変数の確認	複雑な導出ルールの変数について、意図通りのロジックになっているか確認
目視でのアナリシスレディであることの確認	

➡ AnalysisReady、各辞書のVersion、導出された変数の確認等を行い、解析結果（主に主要評価項目）を行っているという回答が多かった。

本アンケート結果：ADaM

Q4

ADaMデータセットに対するコンペアチェックはどのようにしていますか？（複数回答可）

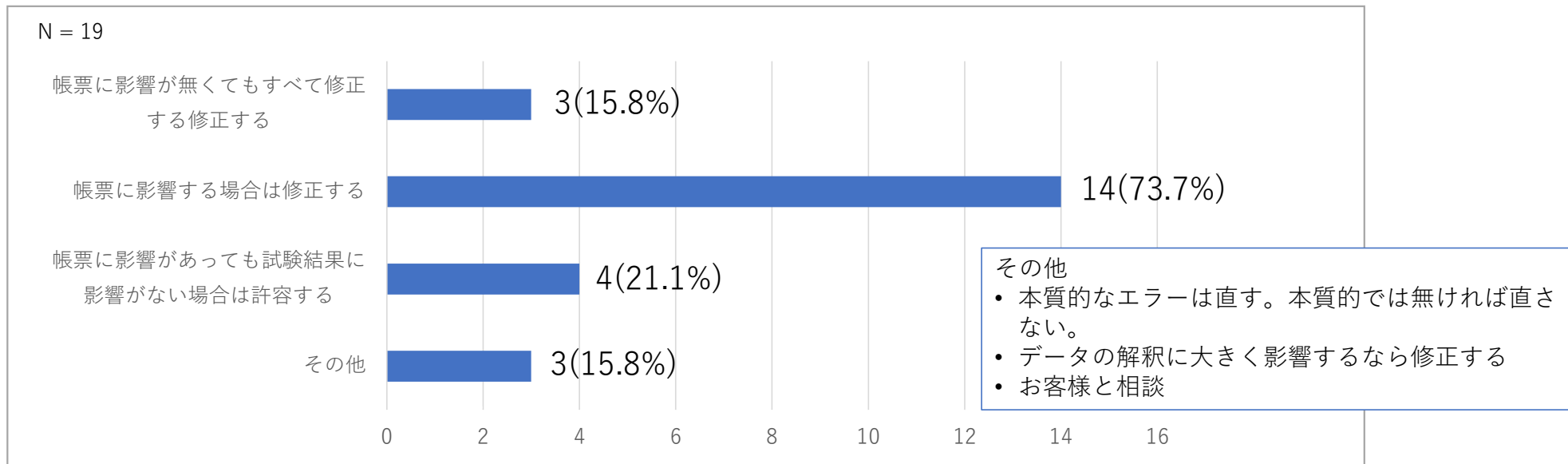


➡ 社内で用意した機械チェックを使用という回答が非常に多く、半数ほどは目視によるチェックを併用して行っているとの回答だった。

本アンケート結果：ADaM

Q5

帳票のQC終了後に発覚したADaMのエラーはどこまで許容しますか？（複数回答可）



➡ 回答のほぼすべてが修正するとなっており、その中で帳票に影響する場合に修正するとの回答が圧倒的に多かった。なお、帳票に影響する場合に修正するとの回答と併せて、帳票に影響があっても試験結果に影響がない場合は許容すると答えられた方も複数いた。

本アンケート結果：ADaM

Q1~5に対する考察

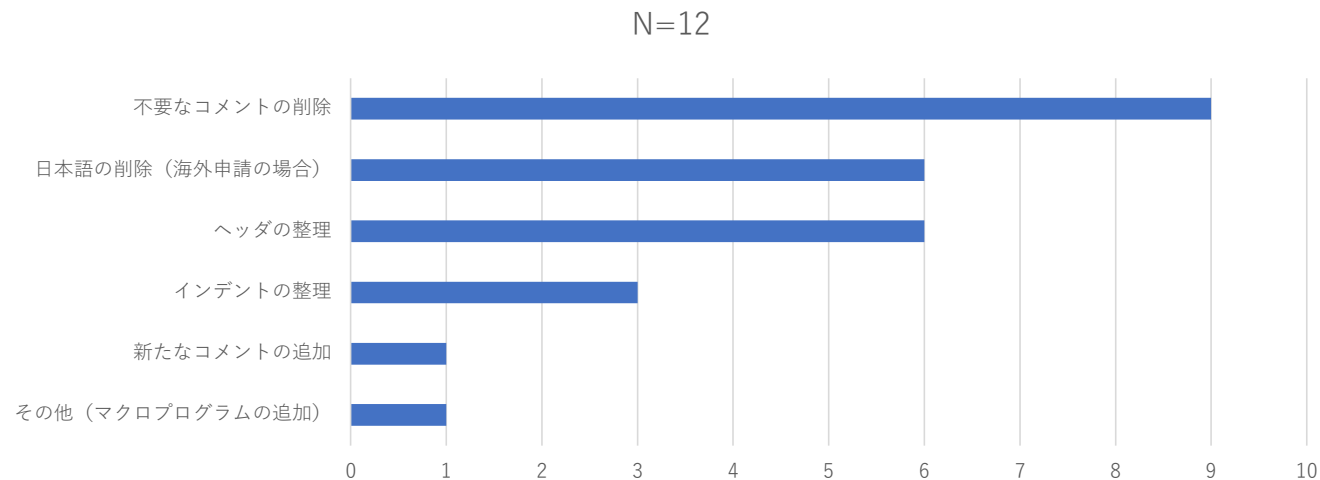
- ADaM作成に必要な情報がSAP上に無い場合のSAP修正やADRG・ADaMデータセット仕様書等に記載する対応については、その情報の内容により、修正先が変わると考えられる。SAPを修正するのはできる限り避けたい場合が多いと思われるので、SAPに漏れた情報に対する処理をまとめることができれば、ADRG等での対応で済ませることができる内容も増えると考えられる。
- ADaMデータセット仕様書を作成するためのガイドやマニュアルの有無により、出来上がるADaMデータセット仕様書に差が出るのであれば、今後ガイドやマニュアルを共通化することも検討するべきかと考える。
- ADaMの受け入れチェックの際の必須の確認事項の回答はさまざまであり、会社の特色がでると思われる。オーバークオリティにならない程度の確認事項をまとめることができれば有用ではないかと考える。
- ADaMデータセットに対するチェックの仕方については、目視のみとの回答が2例で、それ以外はプログラムによる機械チェック、もしくは機械チェックと目視の併用であった。
- 帳票のQC終了後に発覚したADaMのErrorの修正は、帳票に影響がある場合に修正することがほとんどであった。帳票に影響がない場合でも修正が必要であったCase等を収集できれば、今後有用であると考えられる。

プログラム提出

本アンケート結果：プログラミング【プログラムの更新】

Q1 承認申請時に提出するプログラムについて、対応していることがあれば教えてください。

選択肢（複数選択可）：不要なコメントの削除、新たなコメントの追加、日本語の削除（海外申請の場合）、ヘッダの整理、インデントの整理、その他



➡ ・12件の回答があった。その内7件は複数の対応を行っている。不要なコメントの削除やヘッダーの整理、また海外申請の場合は日本語の削除等を行っている。申請時のこれらの対応はプログラム作成時の質にもよるかもしれない。

本アンケート結果：プログラミング【提出範囲】

Q2 承認申請時に提出するプログラムの提出範囲はどのように決定していますか？（例：PMDAに相談している、提出のプログラム数依存、FDAへの提出物に合わせるなど）

18件の回答が得られた。

- PMDAに相談している×5件
- 提出できるもの全て×2件
- FDAの提出物に合わせて×2件

その他のコメント

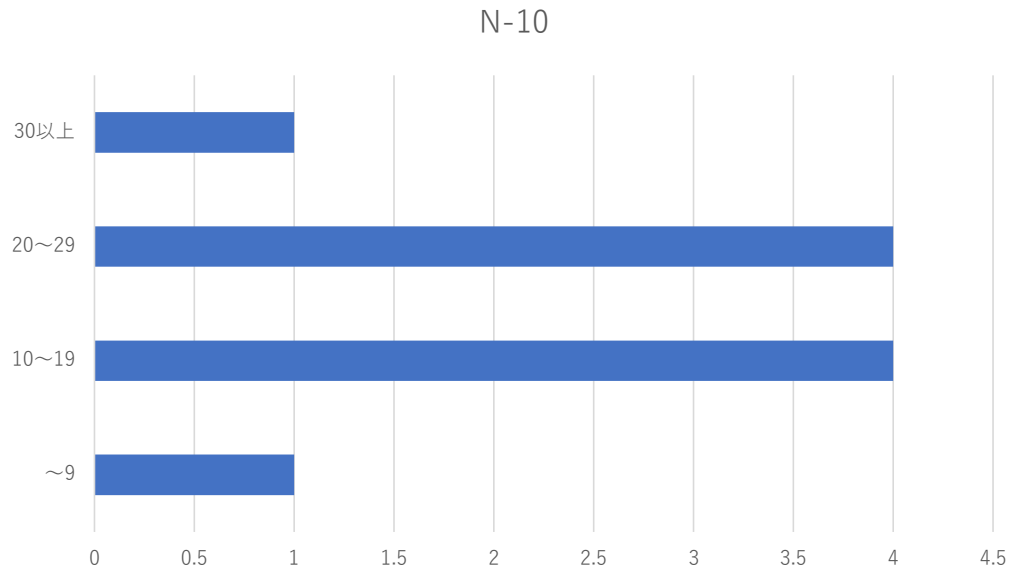
- **自社で解析を行っている場合は全部提出**、レガシーデータ変換では**再現確認している範囲**を提出
- **Table**について、ほぼ全て
- 主要解析であること、**ARMに含まれる解析**
- **解析の重要性とプログラムの難しさ**を考慮して決定
- ADaMは基本提出。**主要・副次評価項目のTFLs**は、出せる場合は提出
- 提出するADaMを作成するためのプログラムは全て、帳票を作成するプログラムは**ARMの範囲と同じ**
- 申請によって範囲は異なる
- ADaMプログラムに関しては、提出するADaMデータセットと同じ範囲、TFL作成プログラムに関しては、**主要な解析**のプログラムを提出
- 帳票プログラムについては**大体10ファイルくらい**を提出
- **臨床薬理領域の試験においてはTFL作成プログラムは提出せず、ARMのみ提出**

➡ 基準に多少のばらつきがある

本アンケート結果：プログラミング【レガシーデータ変換】

Q3

レガシーデータ変換を実施した場合、提出対象としているプログラム（例：再現性確認用のプログラムなど）と提出したプログラムのおおよその数を教えてください。



※ 範囲で回答頂いた場合（10~20等）、
最大値・最小値の平均で集計

- 提出しているプログラムの数は5~50の範囲であった。
- ケースによって提出する数は異なるといった回答が多かった。
- その他の回答として提出対象は「ADaM、主要・副次評価項目用TFL」「再現性確認用プログラム」を提出するとの回答、また、「臨床薬理では1試験あたり3程度のケースが多い」との回答があった。

本アンケート結果：プログラミング【マクロが含まれる場合】

Q4 提出範囲のプログラムにマクロを含んでいる場合の対応（例：マクロは提出しない、解析に関するマクロのみ提出しているなど）とその理由があれば合わせて教えてください。

各社により基準にばらつきがあるが、概ね以下の方針で対応されている。

- 全て提出している
 - ✓ 再現性の確保のため全て提出
- 解析に関するマクロのみ提出
 - ✓ マクロの内容は別資料で簡易的に説明
 - ✓ 社内の環境設定をするような内部マクロ、標準集計マクロなどは提出していない
- マクロを提出しない
 - ✓ 代替としてARMを提出
 - マクロを使用していないプログラムを提出
- その他
 - ✓ 外部委託先のCROに任せている

➡ 概ね上記4つの対応であった。マクロを提出しない場合はARMや別資料などで補足説明をしている。

本アンケート結果：プログラミング【考察】

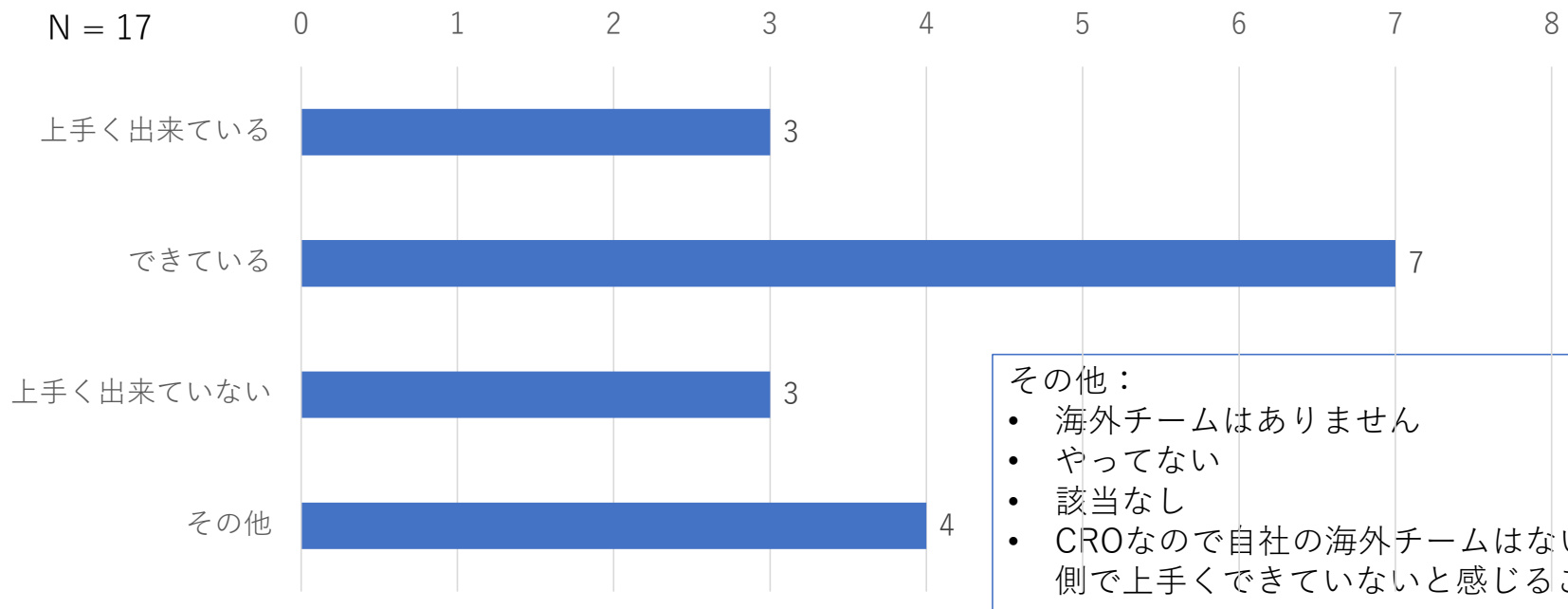
Q1~4に対する考察

- 承認申請時に提出するプログラムについては、特段考慮を実施していない会社が多くみられる。また、考慮を実施する場合、不要なコメントの削除・海外申請時の日本語の削除・ヘッダの整理 を実施する会社多い。
- 承認申請時に提出するプログラムの提出範囲や提出本数については、各社の実態に合わせて判断している。
- マクロを提出する・しないは各社により対応が異なる。
 - マクロを提出する場合、社内環境設定をするような内部マクロ、標準集計マクロは除くとしているところもある
 - マクロを提出しない場合、以下を実施している会社も見受けられる
 - マクロを使用しないようプログラミングする
 - ARMを提出する

社内コミュニケーション

本アンケート結果：社内コミュニケーション

Q1 海外チームと日本チームの間で電子データ提出に関するスケジュールの管理・共有やコミュニケーションは上手くできていますか？



➡ ・「上手く出来ている」「できている」を合わせると10件であった。

本アンケート結果：社内コミュニケーション

Q2 海外チームと日本チームの間のコミュニケーションに関して困っていることや、工夫されている事がありましたら、その内容を教えてください。

10件の回答が得られた。

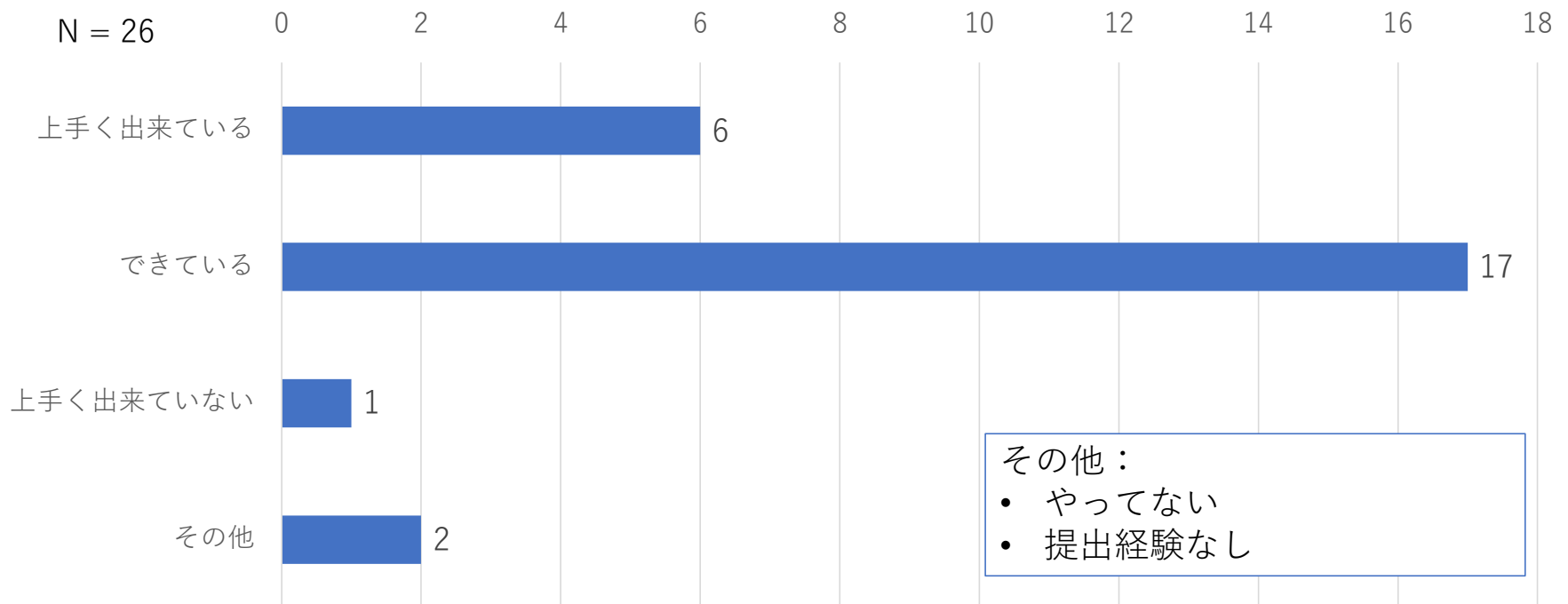
- 事前にスケジュールを共有、どこで誰が忙しくなるか明確にしている。小人数で会議をして、課題を共有、Actionとタイムラインをクリアにする。問題がある場合はチャットを用いて迅速に解決している。
- R&Rを作ってタスクとその役割を明確化している。
- PMDA独自のルールを理解してもらうこと
- 日本の承認申請までに発生する相談ステップを理解してもらうこと。申請スケジュールを理解してもらうこと。
- 海外チームの申請が日本より先の場合、時間の都合からPMDAルールでのバリデーションを一切考慮せずデータが作成されることがある。
- 国によって文化、教養、CDISCに対する理解度が全く違う。
- 海外チームがCDISC標準対応についての知識が乏しい。(知識があっても、否定的で理解が少ない)
- 困っていること： 海外のカウンターパートの電子申請に関する知識がどの程度あるかわかりにくく、何から話すと効率的かわかりづらい 工夫していること：キーな情報(タイムライン、使用するバージョン、懸念点)の共有のためのキックオフ会議の実施、定期的な進捗会議の設定、コミュニケーションツール(MS TEAMS)の積極的な利用、etc."
- 弊社の場合、海外チームは純粋な統計家でCDISCを知らないため、日本チームの手厚いフォローが必要。
- 中国当局への電子データ申請において、お互い(日本チーム、中国チーム)経験がないため、どこまでの準拠が必要が最終的な判断ができない。



- スケジュールや役割を明確にしている。
- CDISCや日本の承認申請について日本から海外へのフォローが必要。

本アンケート結果：社内コミュニケーション

Q3 社内の部署間で電子データ提出に関するスケジュールの管理・共有やコミュニケーションは上手くできていますか？



➡ ・ 「上手く出来ている」「できている」を合わせると23件であった。

本アンケート結果：社内コミュニケーション

Q4 社内の部署間でのコミュニケーションに関して困っていることや、工夫されている事がありましたら、その内容を教えてください

11件の回答が得られた。

- ミーティングを設定している。必要に応じて教育も行っている。
- 工夫していること：Gatewayに入力する事項（TSVファイル）はCDISC担当部署から情報を渡している
- 申請準備キックオフのタイミングで、CDISCの準備について毎回一通りの説明をするようにしている。
- 部署間でRole&Responsibilityやプロセスマップを整理した。
- 部門横断的な手順を作成しているため、その手順に従えばスムーズに作業ができる。
- 経験がそこまであるわけでないので、全体的に困っていることはある。
- 申請パッケージが早めに決まらない事。
- 困っていること：他部署のメンバーがどの程度電子申請について理解しているか、to doが理解できているかがわかりづらい点

工夫していること：キーな情報(タイムライン、リソース、懸念点)の共有のためのキックオフ会議の実施。必要なメンバーとこまめに1 to 1を行い、情報交換や、懸念点などを共有する。コミュニケーションツール(MS TEAMS)の積極的な利用。

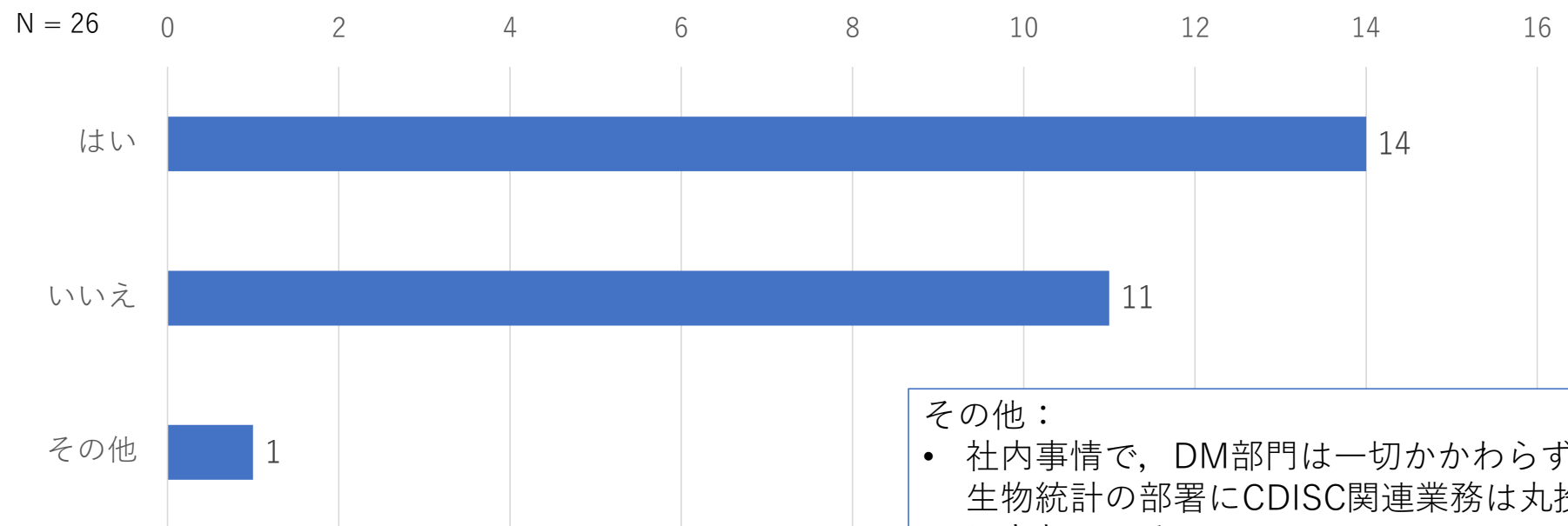
- 申請電子データ提出に関する業務 (Gateway, PMDAとの各種相談) のスケジュールの設定は、薬事担当者にリーダーシップを発揮してもらいたい。どこか他人事で無責任な担当者もいる。
- 業界全体として、臨床薬理と統計解析はまだうまく連携できていない。
- 特にない



- 社内手順の整備をやCDISC準備のインプットをする工夫が見られた。
- 部署間の理解のばらつきや、役割分担が不明確な場合に上手くいかないケースが見られた。

本アンケート結果：社内コミュニケーション

Q5 SDTMとADaMで作成部署を分けていますか？



その他：

- 社内事情で、DM部門は一切かかわらず、生物統計の部署にCDISC関連業務は丸投げにされている。

➡ ・作成部署を分けているのは、ほぼ半数であった

本アンケート結果：社内コミュニケーション

Q6 SDTMとADaMで作成部署を分けている場合、連携を取る際に工夫されていることがあれば、その内容を教えてください。

10件の回答が得られた。

- CDISC関連であれば、メールにCCに必ず関係者を入れている
- DMと解析の連絡をちよくちよく取り合う。
- 作成部署は異なるが、スケジュールは統一して管理している。
- 以下の情報を事前に十分に共有すること
 - タイムライン、期待すること
 - データ 이슈、懸念点
- SDTM Mapping仕様書を作成する段階からADaM作成部門と情報共有するようにしている。
- SDTM仕様書をADaM作成部署でレビューし、意見交換をするようにしている。
- 社内のSDTM標準が変更される場合は、ADaM作成部署にTrainingを実施する。SDTMが格納されるフォルダは常にADaM作成担当者が閲覧権限を付与。新規のSDTMが格納された場合はADaM作成担当者に通知する。
- SDTM、ADaMの両方に関わる人を置く
- 作成部署は分かれているが両方ともにアサインされている担当者を置いている
- EDCを構築又は仕様を決定する部署がSDTM作成を担当した方が、良いと思う。

- ➡ 作成部署を分けているが両方をカバーできる担当者を置くことや、早期からADaM作成部署がSDTMに関連するレビューをする工夫が見られた。

本アンケート結果：社内コミュニケーション

Q7 試験開始時から終了時までの成果物でデータが連動するためにすべきことや、意識すべきことがあれば教えてください。（プロトコル、CRF、外部データ、SDTM、ADaM、CSR、TLF）

11件の回答が得られた。

- できる限り早期の段階から担当者をアサインし、試験にかかわる時間を確保すること。各成果物の担当者の途中変更をしないこと
- CRF、外部データ、SDTM、ADaMPRTからTLFs/CSRまでを一気通貫で見渡せる人材を育成すること。統計家とプログラマーによって見渡す観点が異なる部分はあると思われるが、そこは両者のR&Rをしっかりと定めておくことでカバーできる。
- プロトコルでtrial designとSDTM CTが決まり外部データ関係が把握できることが重要と思います
- CDISC標準で実施されるという共通認識
- プロトコル作成時からCDISCのデータを意識してレビューを行う。
- 各成果物の担当者間のコミュニケーションはメールのほかに、口頭で話す機会を必ず作ること
- 変更が発生した場合は、次のグループへ連絡し、影響の範囲を特定する。
- プロトコル、CRF、TLFモックアップ同士はうまくかみ合っているのに、CDISC標準から離れている状況は最悪です。苦労してSDTMにMappingし、ADaMを作成してから、また逆変換のようなことをしなければならないからです。CDISC標準から離れた社内標準が確立されてしまっている場合が該当します。将来を考えて、社内標準をCDISC標準に変えていくことが必要だと思います。
- 社内のWPに従って作業する。
- 連動できるようにあらかじめテンプレート等標準化を行う。
- 思いつきません。

➡ • 担当者のアサインや育成の工夫や、プロトコル作成段階からCDISCを意識することが重要。

本アンケート結果：社内コミュニケーション

Q1～Q7に対する考察

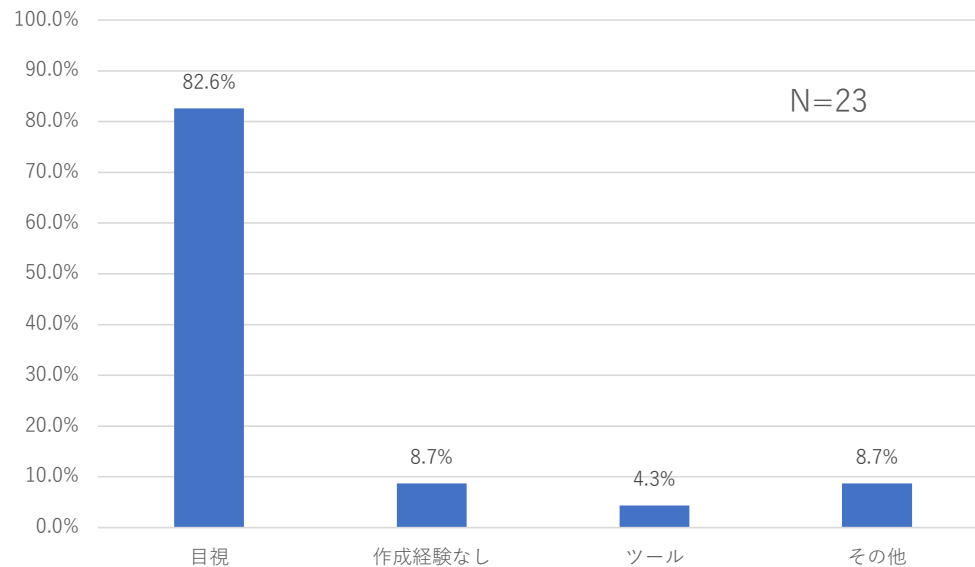
- 海外チームと日本チームの間のコミュニケーションは比較的多くの会社が上手く出来ている結果であった。海外チームがCDISCの知識が乏しい場合や、PMDA独自のルールを把握していない場合、日本の申請を考慮せず作業を進めるといった問題がある。この点は継続的に日本から積極的なコミュニケーションやフォローを継続していく必要があると考えられる。
- 社内部署間のコミュニケーションは、ほぼすべての企業で問題ないという結果となった。こちらもコミュニケーションを上手く取る事や社内手順書（R&R）の整備が進んできたことによると考えられる。ただし、部署間での申請電子データに対する理解度合いのばらついていたり、役割分担が明確でない場合には上手くいかないケースもある事がうかがえた。
- SDTMとADaMの作成部署を分けている企業は約半数であった。作成部署を分けているが両方をカバーできる担当者を置くことや、早期からADaM作成部署がSDTMに関連するレビューをする工夫をしていた。
- 試験開始時から終了時までの成果物でデータが連動するためにすべきことや意識すべきこととして、担当者のアサインや育成を工夫することや、プロトコル作成段階からCDISCを意識することが大切であるということが改めて伺えた。また、社内標準等をCDISCに標準に合わせて変えることに対し企業によってばらつきがあることが推察された。

電子申請全般

本アンケート結果：電子申請全般

Q1

申請電子データに係る説明資料（Form A）はどのように確認していますか？（誤記防止の具体的な対策があればその他にご記載ください）（複数回答可）



その他詳細：

- ✓ 第3者によるQC
- ✓ 作成者以外でその試験に携わるプログラマーが確認
- ✓ SDRG, ADRG, DEFINE.xmlとの整合性については、さらに第3者のチェック



8割程度が目視による確認をしている状況であった

本アンケート結果：電子申請全般

Q2

Define.xml、データガイド、Form A、申請電子データシステムにおける試験データ提出内容など、情報が重複しますが、どのように管理していますか？

それぞれ独立に管理



作成時に整合性を担保

- 基本情報は仕様書に記載し仕様書ベースで成果物を作成
- 資料を順番に作成しそれらを原資料として後続の資料を作成



最終的に整合性を担保



情報の重複を減らす

- Form Aにデータガイドを添付



☑ : 情報の妥当性を担保する箇所



各資料の情報の管理の仕方を大別すると、独立に妥当性を担保、作成時に整合性を担保、最終的に整合性を担保するという回答が得られた。また、情報の重複を減らすという回答も見られた。

本アンケート結果：電子申請全般

Q3 試験データをGateway提出した際に、申請電子データシステム上のエラーが生じたことがありますか？
(回答可能な範囲で、エラーの状況や対応した内容を教えてください。)

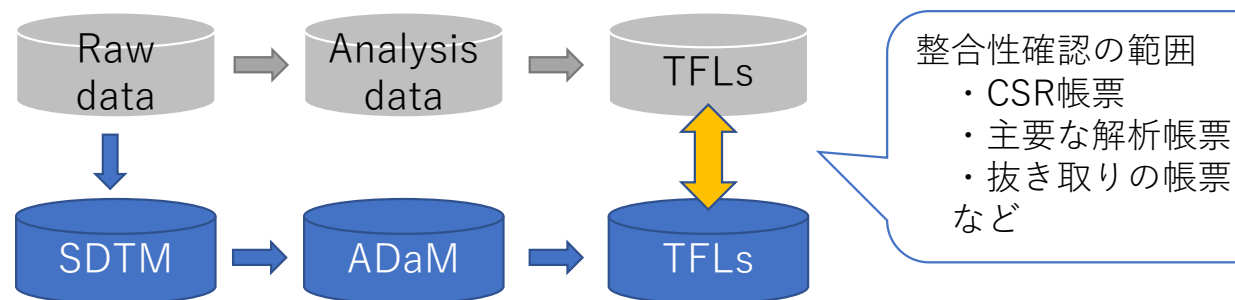
次の6件が報告された

- ファイル名に大文字が含まれておりエラーが表示された。大文字を小文字にすることで解消された。
- SDTM/ADaMとのクロスチェック漏れがあった。
- バリデーションルールのバージョンに誤記があった。
- DefineのIGバージョン誤記により、バリデーション異常が生じた。
- PMDA側のシステムエラーにより、データ送信後、バリデーションステップに進まなかった。問い合わせ票を作成し、問い合わせを行い解決した。
- データセットに日本語データやダブルバイトの文字が混じっていた。

本アンケート結果：電子申請全般

Q4 レガシーデータ変換のTraceabilityはどのように確保していますか？また、データガイドのどのセクションに記載しているかも教えてください。

Traceabilityは解析結果の再現性を確認することで担保しているという回答が6件あった。変換作業について具体的に回答のあった3件が、レガシーデータからSDTM、ADaM、解析帳票を作成するという回答であった。



レガシーデータ変換の説明について6件回答があり、そのうち5件が Legacy Data Conversion Plan and Report Appendix、1件がSDRG「3.1 Overview」に記載するという結果であった。

本アンケート結果：電子申請全般

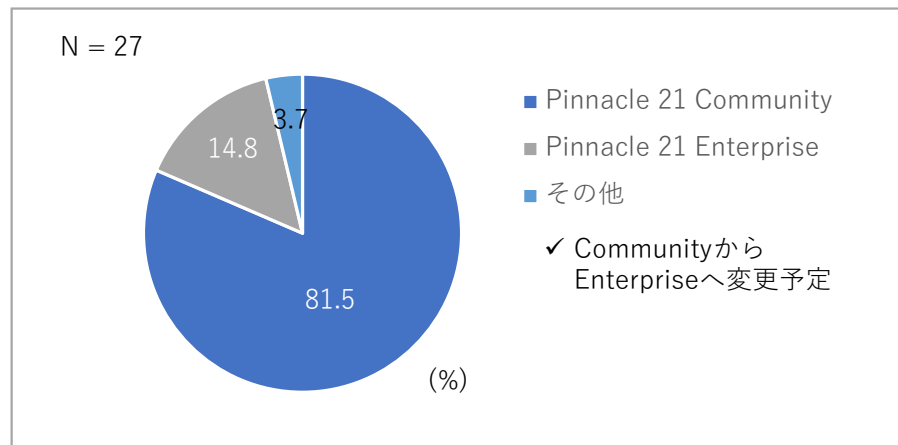
Q1~4に対する考察

- Form Aの確認方法は目視が大多数であったが、目視で確認せざるを得ないケースやツール開発にリソースをかけない又はかける必要がないと考えているケースが多いことが予想される。PMDA WSでも発表されているようにForm Aの誤記は散見されているようなので、目視による品質の担保に加えた方法も今後期待される。
- 各種資料において情報が重複する場合、それぞれの資料でその妥当性を確保することは可能であるが、文書間の整合性を担保する、マスターファイルから情報を転記する、妥当性が担保された文書を引用する、といったことにより、より情報に一貫性を持たせやすくなるのではないかと考えられる。
- Gateway提出の際のエラー事例を共有することで、各社が試験データを提出する前にの確認の観点や課題解決のヒントになることを期待したい。
- レガシーデータ変換には、レガシーデータからSDTM、レガシー解析データからADaMを作成する方法もあるが、今回の回答にはなかった。各社がよりTraceabilityを担保できる方法を選択していると考えられる。帳票の整合性を確認し、変換の詳細をLegacy Data Conversion Plan and Report Appendixに従い記載することが、Traceabilityの担保とその説明についての参考となる可能性がある。

Pinnacle21

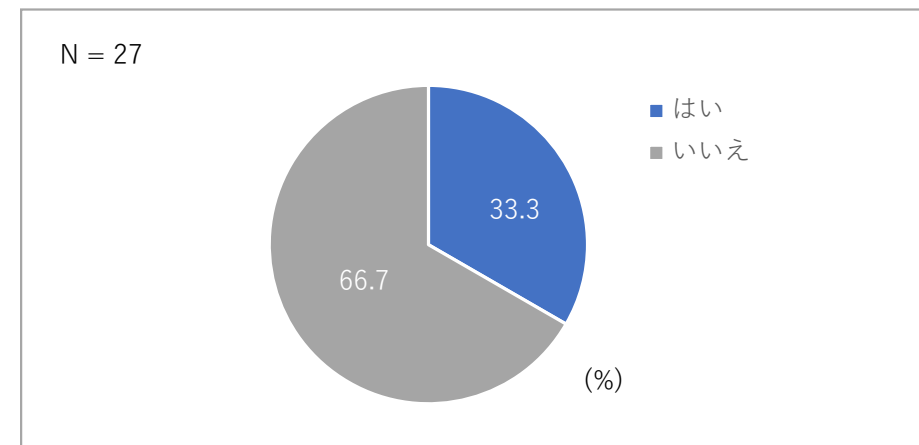
本アンケート結果：Pinnacle 21

Q1 CDISC標準への適合性に関するバリデーションを実施する上で、主に利用しているソフトウェアはどれですか？



➡ Communityを利用しているケースが8割以上であった。

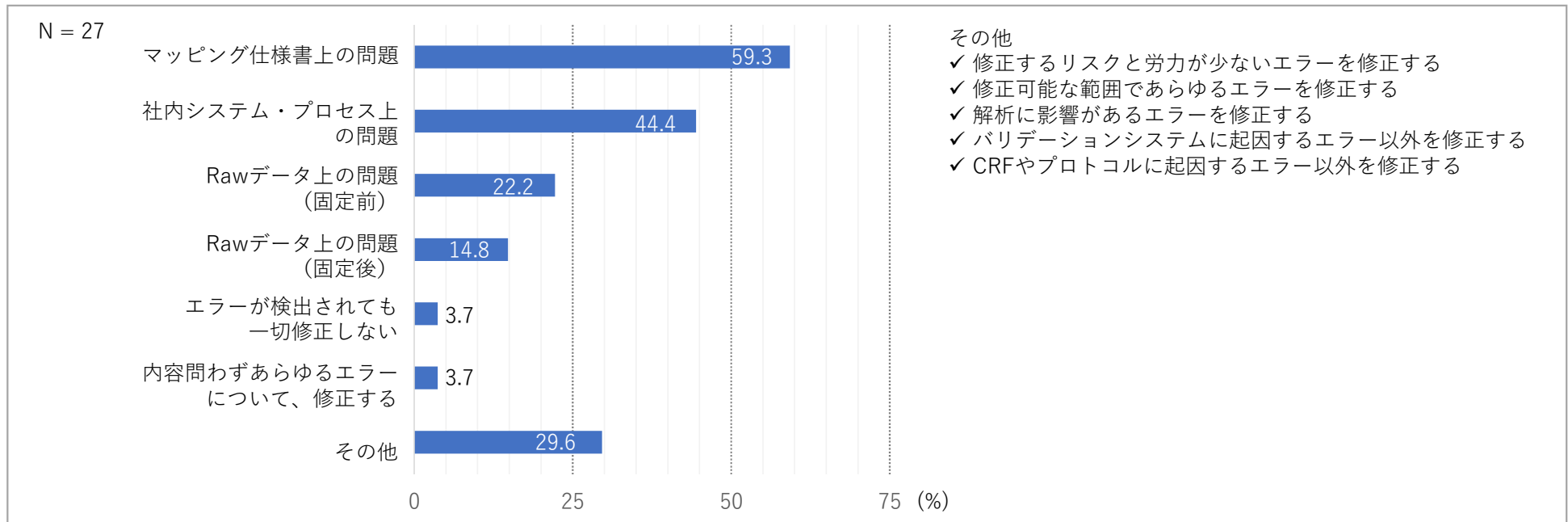
Q2 PMDAに提出するデータガイドにおけるCDISC標準への適合性に関するバリデーション結果の記載について、バリデーションルールでSeverityがWarningに分類されるエラーも記載していますか？



➡ 2/3のケースでWarningを記載していなかった。

本アンケート結果：Pinnacle 21

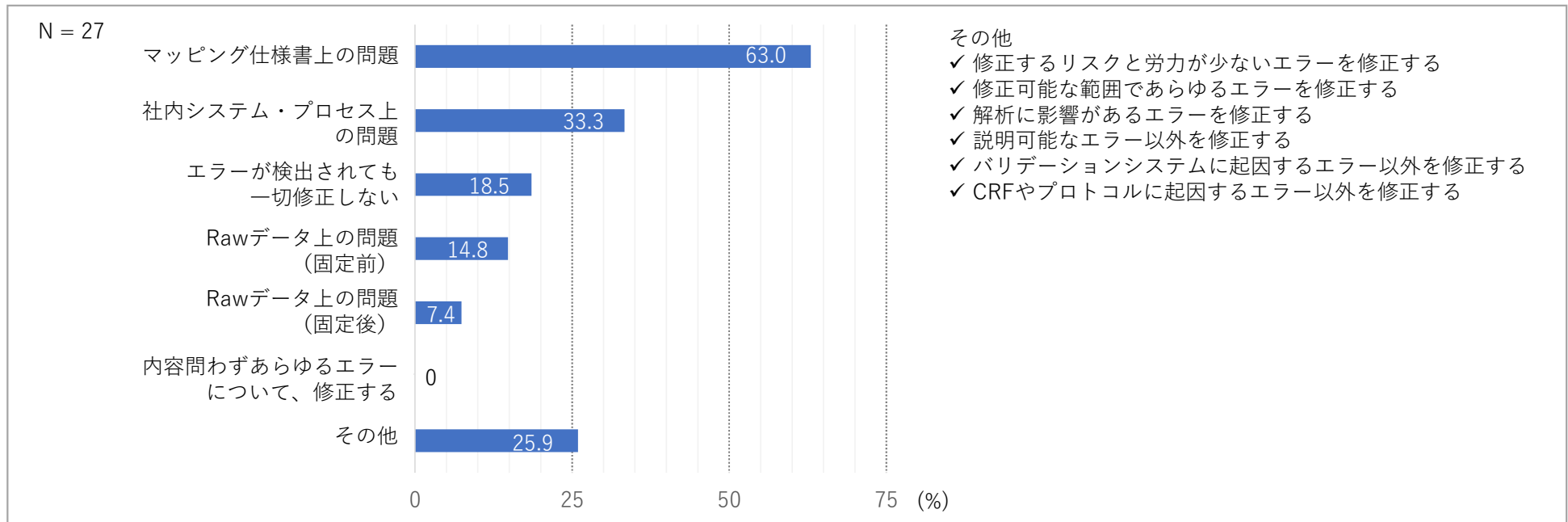
Q3 バリデーションルールでSeverityがErrorに分類されるエラーが検出された場合、どのような内容のエラーの場合に修正しますか？（複数回答可）



➡ マッピング仕様書の問題を6割、社内システム・プロセス上の問題を4割強が修正対象としていた。Rawデータを修正対象としているケースは2割前後であった。

本アンケート結果：Pinnacle 21

Q4 バリデーションルールでSeverityがWarningに分類されるエラーが検出された場合、どのような内容のエラーの場合に修正しますか？（複数回答可）



➡ マッピング仕様書上の問題は6割強が修正対象としていた。一方で、Rawデータを修正対象としているケースは1割前後であり、一切修正しないという場合も2割程度見られた。

本アンケート結果：Pinnacle 21

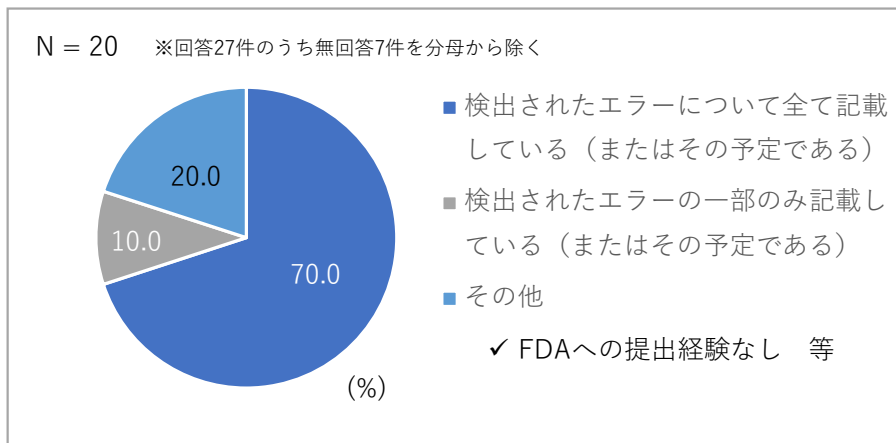
Q3, 4 個別に見たときに変化があった（ErrorとWarningで対応を変えている）回答

Error	Warning
内容問わずあらゆるエラーについて、修正する	社内システム・プロセス上の問題;マッピング仕様書上の問題
Rawデータ上の問題（固定前）;Rawデータ上の問題（固定後）; マッピング仕様書上の問題	Rawデータ上の問題（固定後）;マッピング仕様書上の問題
Rawデータ上の問題（固定前）;社内システム・プロセス上の問題; マッピング仕様書上の問題	社内システム・プロセス上の問題;マッピング仕様書上の問題
Rawデータ上の問題（固定後）;社内システム・プロセス上の問題; マッピング仕様書上の問題	マッピング仕様書上の問題
社内システム・プロセス上の問題;マッピング仕様書上の問題	マッピング仕様書上の問題
お客様と相談	エラーが検出されても一切修正しない
Rawデータ上の問題（固定後）;社内システム・プロセス上の問題	エラーが検出されても一切修正しない
社内システム・プロセス上の問題;マッピング仕様書上の問題	マッピング仕様書上の問題
マッピング仕様書上の問題	マッピング仕様書上の問題;エラーが検出されても一切修正しない
極力修正しない方針をとるが、ケースバイケースで修正することもある。	エラーが検出されても一切修正しない

➡ Warningの方がErrorより修正対象を減らすケースが散見された。

本アンケート結果：Pinnacle 21

Q5 FDAバリデーションルールにおいてRejectを除くSeverityの表示がなくなりましたが、FDAに提出するデータガイドにおけるCDISC標準への適合性に関するバリデーション結果の記載範囲について、最も該当するものはどれですか？



➡ 回答のあったケースのうち、検出されたエラーをすべて記載するケースが7割を占めていた。

Q1~5に対する考察

- 電子データ提出の実施経験がある数は不明だが、Pinnacle 21 Communityを利用することは、実務上支障をきたさないと考えられる。
- PMDAへ提出するデータガイドにはErrorに分類されるバリデーションルールのみを記載することで特段問題ないことが伺える。
- 検出されたエラーについて修正の是非を迷うようであれば、次の方針が参考となる可能性がある：
 - マッピング仕様書や社内システムに起因する内容であれば修正を前向きに検討する。
 - Warningに分類されるエラーは、簡単に修正できるエラーを第一に修正対象として検討する。
 - Rawデータに起因するものは、データガイドで説明できないかを検討する。
 - 実際には、以上のことは企業それぞれで事情が異なるので、修正のコストや試験運用上のリスク、解析への影響等を考慮して修正の是非を決定する必要がある。
- FDAへ提出するデータガイドにおけるバリデーション結果の記載範囲について迷うようであれば、基本的に検出されたすべてのエラーを記載する方が堅実だと考えられる。

アウトソーシング
(電子データ、解析業務、etc.)

本アンケート結果：アウトソーシング

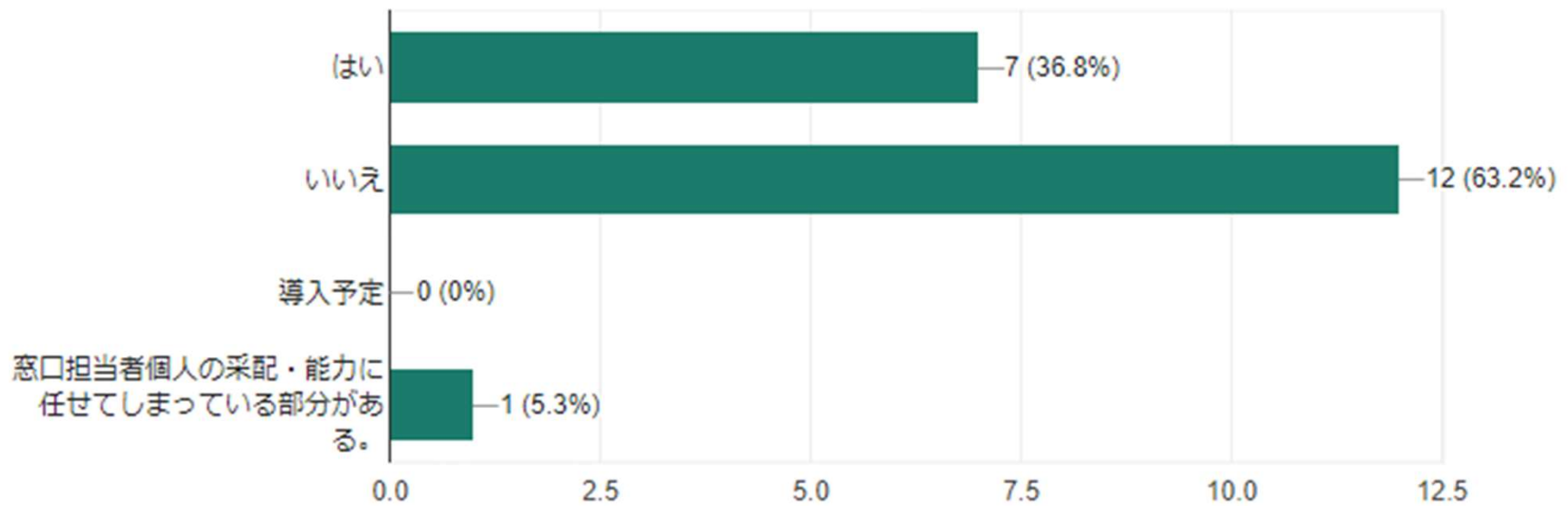
Q1 【メーカーへの質問】 CROから納品された成果物に対してどのような品質点検をしていますか？
(18件の回答)

- 社内基準はない
- Pinnacle21のチェック、事前にチェックリストを作成する
- チェックリストを作成
- 非常に簡単なチェックリストはあるが、窓口担当者個人の采配に任せてしまっている現状。
- チェックリストを用いて目視で点検を実施している。
- 納品されたものについては、ファイル数や最終版なのか程度。
- 目視、ロジカルによる点検
- 抜き取りチェック
- 担当者の経験依存で、特に間違いが多いと思われる箇所を中心に確認
- 手順書及び納品物、確認記録のレビュー
- データについてはSpecやデータセットの目視チェック。データガイド等については主にPMDA要件チェック、資料間の整合性チェック。
- p21のエラーの確認、その他社内チェックプログラムを用いた確認
- QC結果リストの確認、主要評価項目結果のみプログラムで内容の再現性を確認
- チェックリストを作成し、その項目について確認を行う
- Pinnacle Validation。SDTMは一覧表の出力に必要な変数に不足がないかデータがきちんと格納されているかを中心に点検する。ADaMは一部の変数を第3者がプログラミングし、一致するかどうかを確認する。
- 予定された成果物がそろっているか。受け入れ検査を実施しているが、個々の裁量に任されている。
- 成果物に応じて必要な場合のみ目視で確認
- 当局が電子データを受領してくれる最低限の品質レベルを確認

本アンケート結果：アウトソーシング

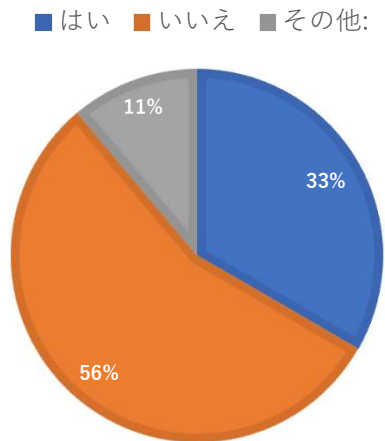
Q2 [メーカーへの質問]受入点検業務を効率化するためにプログラムやツールを用意されていますか？

19件の回答



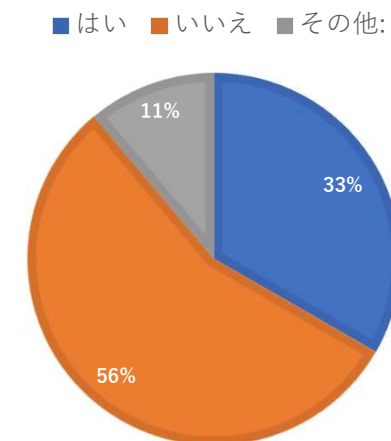
本アンケート結果：アウトソーシング

Q3 【メーカーへの質問】CROの品質が安定しないという印象はありますか？（19件の回答）



その他：CROの担当者ごとで安定しない印象
各社に求める品質が異なる
委託会社を絞っているため安定している 他

Q4 【メーカーへの質問】CROへの委託費用は高いと感じますか？（18件の回答）



その他：日本のCROについてはそれほど高くないという印象

➡ 委託費用は高くなく、品質はやや安定しないとの印象。

本アンケート結果：アウトソーシング

Q5 【メーカーへの質問】 アウトソーシングの範囲について、どこまで業務委託していますか？

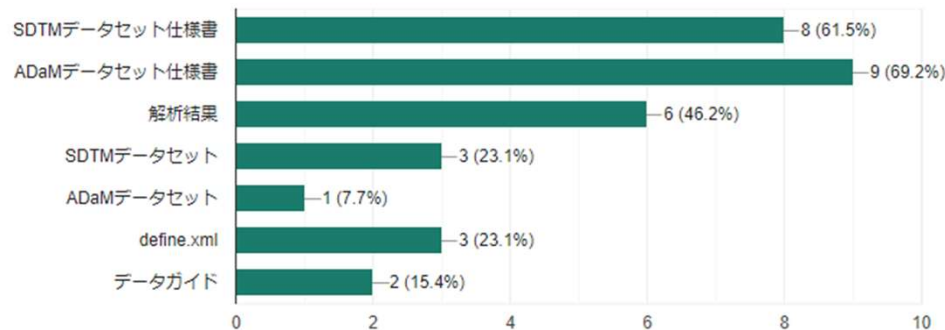


回答19件中16件が「SDTM及びADaM (define.xml, データガイド含む)」であった。

本アンケート結果：アウトソーシング

Q6 [CROへの質問]業務受託の経験上、比較的作業時間を要するものは次のうちどれでしょうか？

13件の回答



Q7 [CROへの質問]データ固定から電子データ提出に関連した成果物の固定までに標準でどれぐらいの期間を要しますか？ 16件の回答

14日
 1ヶ月以内
 30日×2, 30営業日
 60日, 60日(休日含む)
 1~2ヵ月。解析結果の固定タイミング次第。
 ARMが影響するので。
 最低2ヵ月
 60-90日程度(一試験)
 90日
 100日前後
 3ヶ月×2
 150日
 データ固定から申請までの期間に比例して、
 所要日数が長くなる傾向があり、標準の日数
 をお示しするのは難しいです。

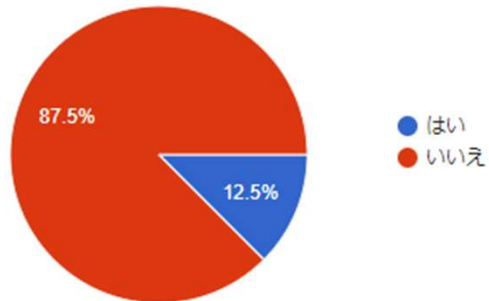
➡ アウトソーシングの際は、電子データに関連する仕様の作成はデータ固定前に十分な時間をかけるべき。

本アンケート結果：アウトソーシング

Q8

【CROへの質問】 CDISC関連の受託業務で Pinnacle 21 Enterpriseを使用していますか？

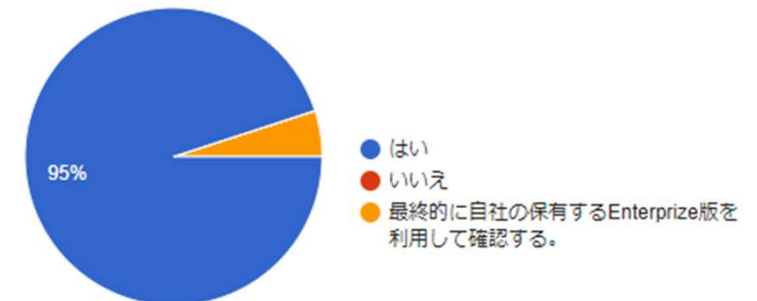
8件の回答



Q9

【メーカーへの質問】 業務委託時にPinnacle 21 Communityの使用を提案された場合、許容できますか？

20件の回答



Q10

【CROへの質問】 業務委託時にPinnacle 21 Communityを使用する場合で困ったことはありませんでしたか？
6件の回答

- ・ Enterpriseで検出されるエラーが、Communityでは検出されない事がある。
- ・ システムのバージョンアップによる再実行可否の判断
- ・ 特になし

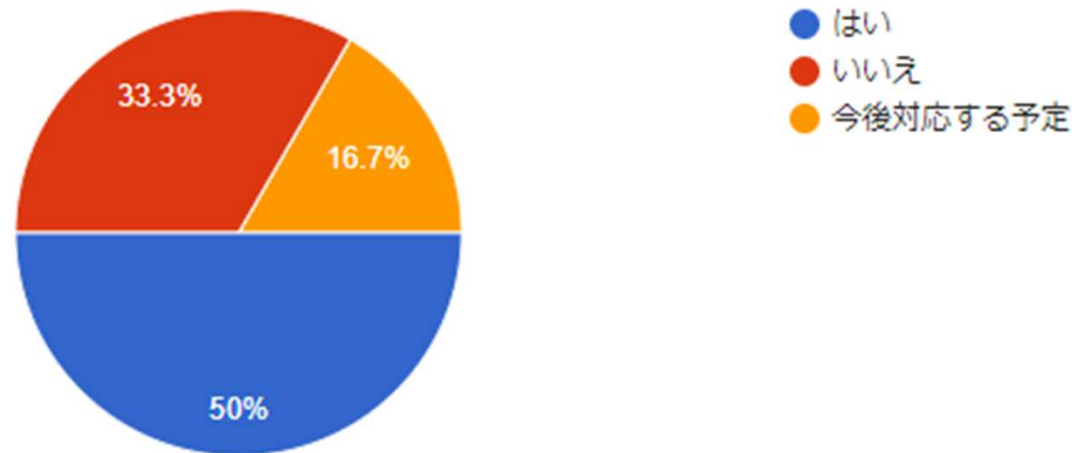
➡ CROはPinnacle 21 Enterpriseを使用していないケースが多いが、サービスとしては充分機能している。

本アンケート結果：アウトソーシング

Q11

【CROへの質問】FDAの要件について対応は可能ですか？

6件の回答



FDA対応が可能なCROは約半数である。

その他

その他 【方法相談】

Q1 どのような内容で方法相談の実施を検討しましたか？また、実際に方法相談を実施したでしょうか。

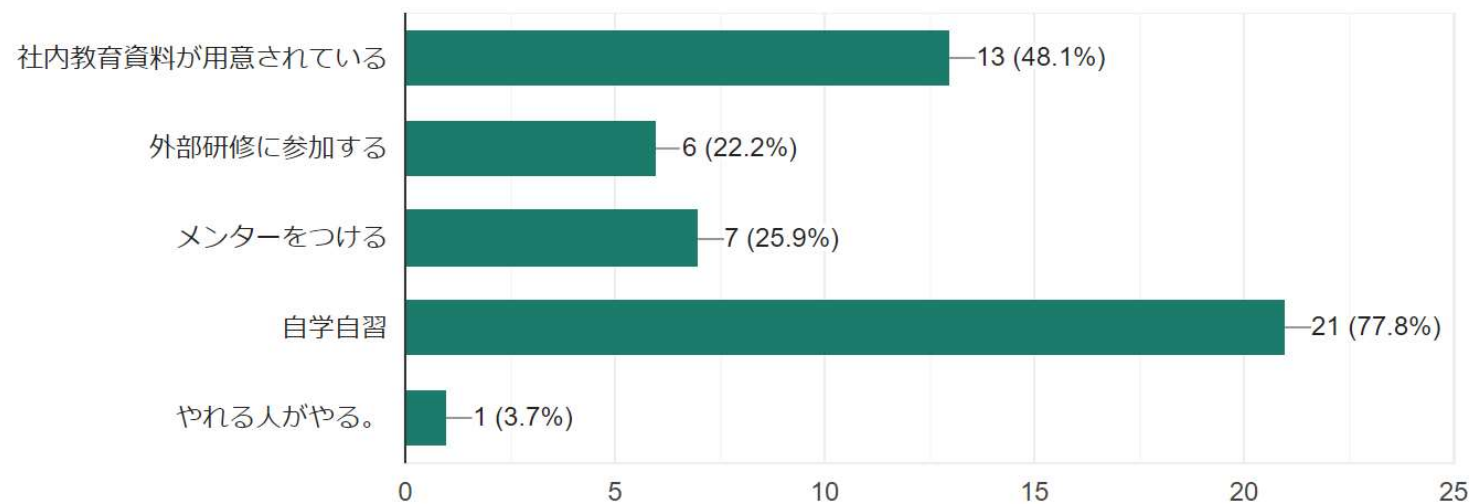
- **LDC**の変換方法について
- **LDC**のプロセスを説明すると共に、申請電子データ提出において**必要な提出物**を確認したい
- **LDC**において、収集データからCDISC標準形式への**変換ができない変数**が存在するため、対応方法を確認したい
- **臨床薬理領域**のデータ及び解析プログラム (PPK, PBPK等)
- ひとつのADaMから複数の解析報告書を作成した場合の、**m5フォルダ**の作成方法
- 古い試験での**TSドメイン**の更新要否。
- バリデーションルール、臨床薬理領域のデータ提出指示で**明確になっていない点の確認**
- **格納フォルダについて**: IAを2回を実施予定だが、一回目の結果を通常通り格納し、2回目の結果を**MISCに格納**することで問題ないか

その他 【社内研修】

Q2

CDISCに関する社内研修は、どのような方法をとっているでしょうか。

27件の回答



➡ 外部研修に参加しているところは全体の2割程度で、あとは社内で自主学習や、社内資料でのトレーニングをしている

その他【レガシーデータ変換】

Q3 レガシーデータ変換で大変だったことがありましたら教えてください。

- 上長がレガシーデータ変換に対する理解がなく必要なリソースが確保できない
- 必要な、**コストやリソースの見積もりと確保**
- データ変換のプロセス、担当者の検討

- **導入元**から必要な試験の資料を電子形式で入手できない
- 導入元に詳しい担当者が存在せずコミュニケーションに時間がかかる
- データの中身の把握(当時の**担当者不在**のため)
- **海外データ**の変換

- 解析結果が**再現不可能**
- 当時の資料が十分でなく解析結果が**再現困難**
- 変換後のデータから解析結果が再現できなかった場合の対応の検討
- 過去の**CSR**の結果が間違っていた

- **コメント**などのテキスト処理
- 検査値単位の統一、**コード**体系の整備
- WHO DD等の**バージョン**のUPDATE

リソース、プロセス

当時の担当者不在

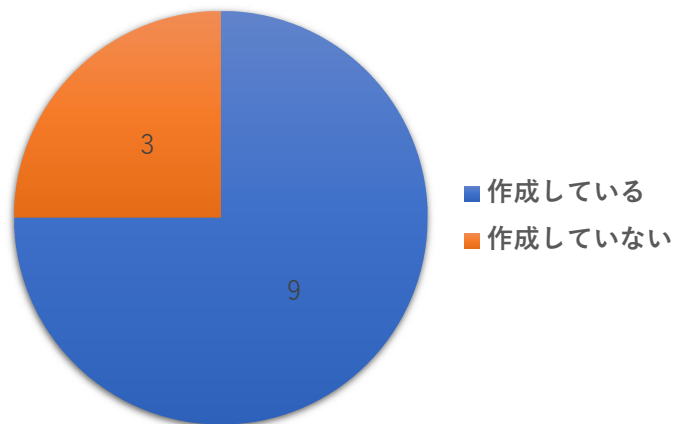
結果の再現

その他

その他：【日本語が含まれるのデータの取り扱い】

Q4 言語が日本語の患者日誌などのデータをSDTM/ADaMに格納する際、**sdtm_j/adam_j**を作っていますか？また、翻訳している場合、**翻訳版の適切性をどのように担保していますか？**

sdtm_j/adam_jを作っていますか？



翻訳版の適切性をどのように担保していますか？

- MWや薬制に翻訳の確認を取っている
- 臨床チーム、DMチーム、Statチームに確認してもらっています
- DMで翻訳結果を確認し、翻訳証明をもらう
- 社内翻訳グループに依頼している（翻訳グループから外注するケースもあり）、翻訳証明等はとっていない。

本アンケート結果：まとめ

- 各社の気になっている事項を中心に、様々な観点でアンケートを実施した。
- 各結果より、各企業で状況に応じた対応がとられていることが見受けられる。
⇒企業間で実施されている運用や手順に整合性を持たせる必要は必ずしもありませんが、
お互いの情報をシェアすることにより、業務効率化・生産性向上が実施できるかもしれません。

本アンケートが皆様の『気づきのきっかけ』になれば幸いです。

最後に、本アンケートにご協力いただいた、CJUG ADAM、 CJUG SDTMの皆様にご感謝を申し上げます

テーマ 6 メンバー



伊藤 典子	独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター
福田 裕章	MSD株式会社
保田 郁子	アッヴィ合同会社
飯島 康浩	ノバルティスファーマ株式会社
橋本 泰広	サノフィ株式会社
伊藤 正登	エイツーヘルスケア株式会社
堀田 智子	KMバイオロジクス株式会社
阪本 勇樹	SCSK株式会社