

# バリテーションIssueに関する 対応事例

2022/2/21

日本CRO協会 CDISC検討チーム  
株式会社EPクロア 鈴木 薫

# 発表の目的

- 2020年4月に申請電子データの提出義務化が始まり、CRO協会加盟各社では、申請電子データ作成の経験を積んできている。
- CRO協会加盟各社に『申請電子データ作成時に経験したバリデーションIssueに関する対応について』のアンケートを実施した。
- 本発表ではアンケートをもとに、Issueの分類分け、対応事例のピックアップをおこなった結果を紹介する。

# 免責事項

- 本資料の内容は、日本CRO協会データサイエンスWG CDISC検討チームの見解に基づくものであり、協会に加盟している全CROの公式見解を示すものではありません。
- 業務委託内容の詳細・対応方針については、各CROにお問い合わせください。

# Agenda

- アンケートの実施
- アンケート結果からのIssue分類
- ✓ Issue事例紹介
  - 回避できないIssue
  - 状況に応じて対応検討が必要なIssue
- Issue対応のフローチャート紹介
- まとめ

# アンケートの実施

- 「CDISCにおけるバリデーションエラーへの対応方針に関するアンケート」
  - アンケート期間 2021/10/20～2021/11/5
  - アンケート項目
    - 判断基準、対応、エラーメッセージ、背景、Reviewer's Guideの記載例



Issueの分類、事例のピックアップ



試験的に  
フローチャートを作成

# アンケート結果からのIssue分類

- 収集した事例の傾向





# Issue事例紹介

- I. 回避できないIssue
- II. 状況に応じて対応検討が必要なIssue

※提唱する解決策はCRO協会データサイエンスWG CDISC検討チームが提案するものであり、CRO各社およびPMDAの見解ではございませんので、ご注意ください

# I. 回避できないIssue

## 1. CRFで収集していないデータに起因するError

### <判断基準>

- データが収集されていないことが起因しているか。

### <Errorが発生した背景>

- 1日に複数回の検査をする試験において、CRFで検査時刻を収集していないため、--DTCに日付のみが格納された。
- 異なる測定時点において測定日時は異なるはずだが、同一の日付(値)が格納された。

# I. 回避できないIssue

## 1. CRFで収集していないデータに起因するError

<VSの格納値>

USUBJID	VSTESTCD	VSDTC	VSTPT	VSDTC
ABC100	TEMP	2021-09-10	PREDOSE	2021-09-10T08:45
ABC100	TEMP	2021-09-10	POSTDOSE	2021-09-10T09:30

検査時刻が収集されていないため、日付のみ格納

### ◆ SDTM Error メッセージ

Inconsistent value for --TPT (ID:SD2239)

### ◆ Error説明

Planned Time Point Name (--TPT) value must be consistent for all records with same Subject (USUBJID) and Assessment Date/Time (--DTC).

# I. 回避できないIssue

## 1. CRFで収集していないデータに起因するError

### ◆ Reviewer's Guideへの記載例

CRFで検査時刻を収集しない代わりに、測定時点毎で異なるvisitで収集しており、同一の検査日(--DTC)で測定時点(--TPT)が異なるレコードが発生しているため。

# I. 回避できないIssue

## 2. XXにOTHERを格納した場合

SDTMのバリデーションルールに「'OTHER'という値を、格納すべきではない」というErrorがあります。同様のErrorメッセージでも、Errorが発生している背景が異なる事例を回避できないIssueと対応検討が必要なIssueで紹介します。

--TESTCD: 検査名

--TRT: 治療、薬物、薬剤、療法の報告名称

--TERM: 事象名

RULE ID	MESSAGE	DESCRIPTION
SD1272	--TESTCD equals 'OTHER'	Test Code variables (--TESTCD) should not be populated with values of 'OTHER'.
SD1273	--TRT equals 'OTHER'	Name of Treatment variables (--TRT) should not be populated with values of 'OTHER'.
SD1274	--TERM equals 'OTHER'	Reported Term variables (--TERM) should not be populated with values of 'OTHER'.

# I. 回避できないIssue

## 2. XXにOTHERを格納した場合

<判断基準>

- CRFで収集している値かどうか。

<Errorが発生した背景>

- CRFで中止理由を「その他」とし、詳細情報を収集していない。

### ◆ SDTM Error メッセージ

'--TERM equals 'OTHER' (ID:SD1274 )

### ◆ Error説明

'Reported Term variables (-TERM) should not be populated with values of 'OTHER'.

# I. 回避できないIssue

## 2. XXにOTHERを格納した場合

<DSの格納値>

USUBJID	DSSEQ	DSTERM	DSDECOD
XYZ100		OTHER	OTHER REASON
XYZ100			

※CRFで入力された  
とおり、  
**DSTERM = 'OTHER'**  
を設定した。

CRFで中止理由が' OTHER'として収集されている

◆ Reviewer's Guideへの記載例  
CRFにて' OTHER'が収集されたため。

# I. 回避できないIssue

## 3. バリデーションツール(Pinnacle 21)のKnown Issue

<判断基準>

- Pinnacle社のWebサイトに記載されているKnown Issueの事象か。

<Errorが発生した背景>

- データセット上では、PPSTRESNとPPSTRESCの値は一致しているが、Pinnacle21でxptファイルを取り込む際にPinnacle内でPPSTRESNの桁数が丸められてしまう。

◆ PPのSASデータセット ◆

USUBJID	PPTTEST	PPORRES	PPSTRESN	PPSTRESC
ABC100	Xxxxxx	5.825530498	5.825530498	5.825530498
ABC100	yyyyyy	収集された測定値	標準単位数値形式	標準単位文字形式

# I. 回避できないIssue

## 3. バリデーションツール(Pinnacle 21)のKnown Issue

<Pinnacle21の実行結果Report>

Domain	Variables	Values
PP	PPSTRESN, PPSTRESC	5.8255305, 5.825530498

小数点以下第7位で丸められてしまい、誤差が発生

### ◆ SDTM Error メッセージ

PPSTRESN does not equal PPSTRESC (ID:SD1212)

### ◆ Error説明

**Standardized Result in Numeric Format** (--STRESN) variable value should be equal **Standardized Result in Character Format** (--STRESC) variable value, when Standardized Result in Character Format (--STRESC) variable value represents a numeric value.

# I. 回避できないIssue

## 3. バリデーションツール(Pinnacle 21)のKnown Issue

### ◆ Reviewer's Guideへの記載例

Pinnacle社のWebサイトの情報より、XPTのフォーマットに起因するErrorと考えられる。SASデータセットではPPSTRESNとPPSTRESCの値は一致しているため、修正不要と判断いたしました。  
(<https://www.pinnacle21.com/comment/3791>)

### ☆ 補足説明

Pinnacle21のCOMMUNITY FORUMで、Rule IDで検索することでKnown Issueを確認することができる( <https://www.pinnacle21.com/comment/3791> )

- ・ Technical support questions about **SDTM** standard and validation rules
- ・ Technical support questions about **ADaM** standard and validation rules

## II. 状況に応じて対応検討が必要なIssue

### 1. Warningに対する対応①

各社でさまざまな対応がとられているので、2つの事例を紹介します。

<判断基準>

- Warningの場合、仕様書通りにデータセットが作成されており(プログラム不備がない)、CRFの項目やプロトコル内容に対して適切な仕様となっているか。

#### ◆ 対応例

上記に該当する場合、Warningはそのまま残す。

➡ Reviewer's GuideにWarningは記載しない。

『Reviewer's Guideへ説明を記載する』、『Warningのため記載するかは協議する』、  
というアンケート結果もあった

## II. 状況に応じて対応検討が必要なIssue

### 1. Warningに対する対応①

#### ☆ 補足説明

1. 修正可能なものは修正を行ったうえで、以下のようなWarningは回避ができずWarningのまま残ると思われる。
  - データに依存するWarning
  - バリデーションツールのKnown IssueによるWarning
2. 『Reviewer's Guide』へのWarningの説明について  
「承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドについて」
  - 3.6.1 CDISC 準拠データに対するバリデーション  
**(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。
  - バリデーションルール バージョン2.0の「PMDA Severity」の説明  
**Warning : Rules which, even when violated, will not necessarily require any explanation.**

## II. 状況に応じて対応検討が必要なIssue

### 1. Warningに対する対応②

<判断基準>

- FDA申請済みのレガシー変換試験か。

#### ◆ 対応例

依頼者合意のうえで、Warningは特に確認しない。

#### ☆ 補足説明

依頼者との合意について、考えられる事

- ・修正によりFDA申請時の解析結果を、再現確認する必要がある可能性がある
- ・既にFDA申請済であるので、仕様の不備やプログラムの不具合は解消されている
- ・必要最低限の対応のみをする（Warningに対しての説明は必須ではない）

# II. 状況に応じて対応検討が必要なIssue

## 2. XXにOTHERをやむを得ず格納した場合

### <判断基準>

- Terminologyへの変換が困難でErrorが生じる際、解析項目か、そうでないか、で対応を検討する。

### <Errorが発生した背景>

- CRFで--TESTCD/TESTに該当する項目をフリーテキストで収集している場合、数多くの記載があり、Terminologyへの読替が困難だった。  
例: 通常診療としてプロトコルに定めていない検査で異常を認めた場合、その検査項目を入力している

#### ◆ SDTM Error メッセージ

--TESTCD equals 'OTHER' (ID:SD1272 )

#### ◆ Error説明

'Test Code variables (--TESTCD) should not be populated with values of 'OTHER'.

## II. 状況に応じて対応検討が必要なIssue

### 2. XXにOTHERをやむを得ず格納した場合

変換が困難なため、Errorが生じるがTESTCDにOTHERを格納。

<LBの格納値>

DOMAIN	USUBJID	LBSEQ	LBTESTCD	LBTEST
LB	ABC100	5	WBC	Leukocytes
LB	ABC100	6	OTHER	Other examination

<SUPPLBの格納値>

DOMAIN	USUBJID	IDVAR	IDVAR	QNAM	QLABEL	QVAL
LB	ABC100	LBSEQ	6	OTHEXM	Other examination	フリーテキストの内容

プロトコルで定めていない検査でかつ、Terminologyへの読み変えが困難であった。

# II. 状況に応じて対応検討が必要なIssue

## 2. XXにOTHERをやむを得ず格納した場合

### ◆ 対応例

- ・解析項目ではない: Errorのままにし、Reviewer's Guideで説明する
- ・解析項目である: 読替表を作成し、Terminologyに変換する

### ☆ 補足説明

『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』

- ・「4.1.1 提出するデータセット」の「4.1.1.3 ADaM データセット」
- ・「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は、ADaM データセットを提出すること。」

## II. 状況に応じて対応検討が必要なIssue

### 3. Ongoing、レガシー変換試験でのError、Warning

<判断基準>

- Rawデータから変換をおこなうCDISC変換業務の受託か。

#### ◆ 対応例

極力Errorを回避する。Warningは必要に応じて回避する。  
回避できないIssueはReviewer's Guideで説明する。

## II. 状況に応じて対応検討が必要なIssue

### 4. FDA申請済みデータをPMDA申請する場合

状況に応じて、さまざまな対応事例があります。  
修正するという方針もありますが、反対に修正することによりFDA申請時の解析結果への影響がでる可能性があるため、修正しないといった方針もありました。

<判断基準>

- FDA申請済みのレガシー変換試験の場合、解析結果への影響を与えるかどうか。

#### ◆ 対応例

Errorも極力修正せずにReviewer's Guideに記載する。ただし、解析結果に影響せず、修正しない理由が考えつかない場合は修正を検討する。  
(Trial Summaryの誤記等)

## II. 状況に応じて対応検討が必要なIssue

### 5. 上位バージョンのIGの変数を利用している場合

FDA申請済みデータをPMDA申請するケースとして収集された事例ですが、上位バージョンのIGを参照する場合にも発生する内容です。

#### <判断基準>

- 海外CROから受領したCDISCデータに、SDTMモデルに存在しない変数が含まれる場合、上位バージョンのIGで追加された変数かどうか。

#### <Errorが発生した背景>

- SDTM IG v3.1.3では定義されていない変数(EXDIR、EXFAST、EXLAT)がEXドメインに含まれていた。

## II. 状況に応じて対応検討が必要なIssue

### 5. 上位バージョンのIGの変数を利用している場合

- SDTMモデルに存在しない変数が含まれたケース

<EXの変数>

側性

方向性

絶食ステータス

USUBJID	EXDOSE	EXLAT	EXDIR	EXFAST
ABC100		LEFT	LOWER	Y
ABC100		RIGHT	UPPER	N

IGv3.1.3では定義されていないが、IGv3.2で追加されている変数だった。

#### ◆ SDTM Error メッセージ

Variable appears in dataset, but is not in SDTM model (ID: SD0058 )

#### ◆ Error説明

'Only variables listed in SDTM model should appear in a dataset. New sponsor defined variables must not be added, and existing variables must not be renamed or modified.'

## II. 状況に応じて対応検討が必要なIssue

### 5. 上位バージョンのIGの変数を利用している場合

#### ◆ 対応例

上位IGで追加された変数を追加変数という扱いとし、修正はしなかった。

#### ◆ Reviewer's Guideへの記載例

SDTM IG v3.1.3では、記載されていない変数(EXDIR、EXFAST、EXLAT)がEXドメインに含まれているため出力されたErrorです。

SDTM IG v3.2では、EXドメインにPerm変数として記載されているため、修正不要と判断いたしました。

#### ☆ 補足説明

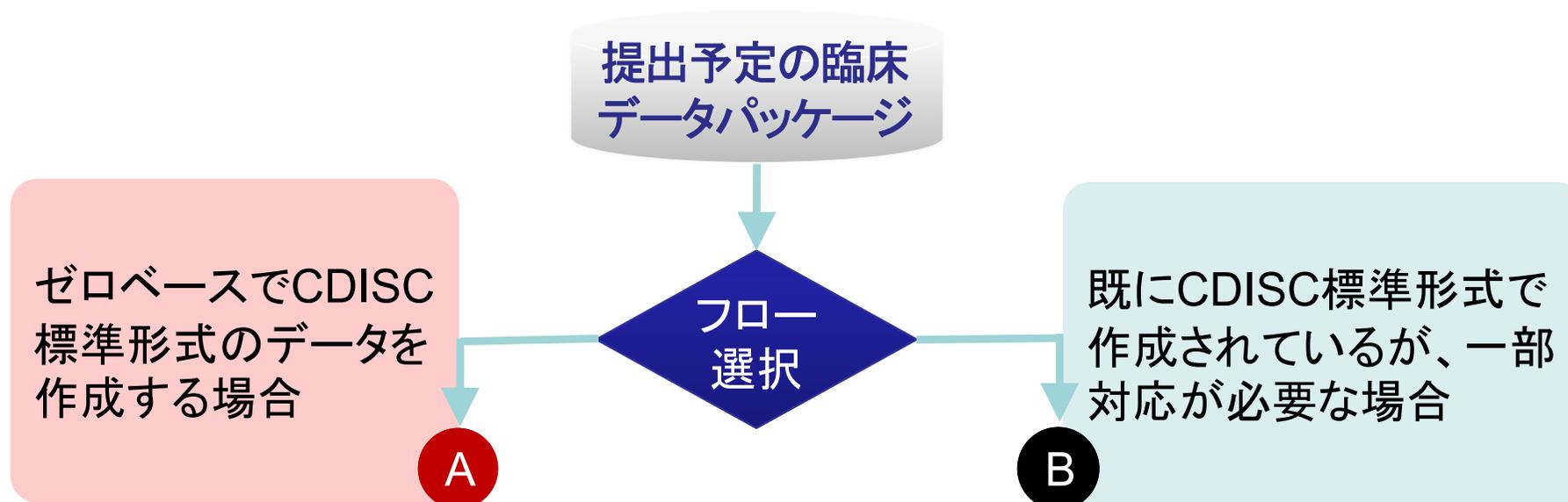
Reviewer's GuideのIssue Summaryへ上記のような説明を加えると同時に、各ドメインの説明で、「〇〇ドメインについては、SDTM IG vX.Xを参照して作成している」といった説明を追加することを推奨。

# Issue対応のフローチャート紹介

 ※ご紹介するフローチャートは、あくまでCRO協会データサイエンスWG CDISC検討チームが試験的に作成したものですので、ご留意ください

# 既にCDISC標準形式のデータがあるか？

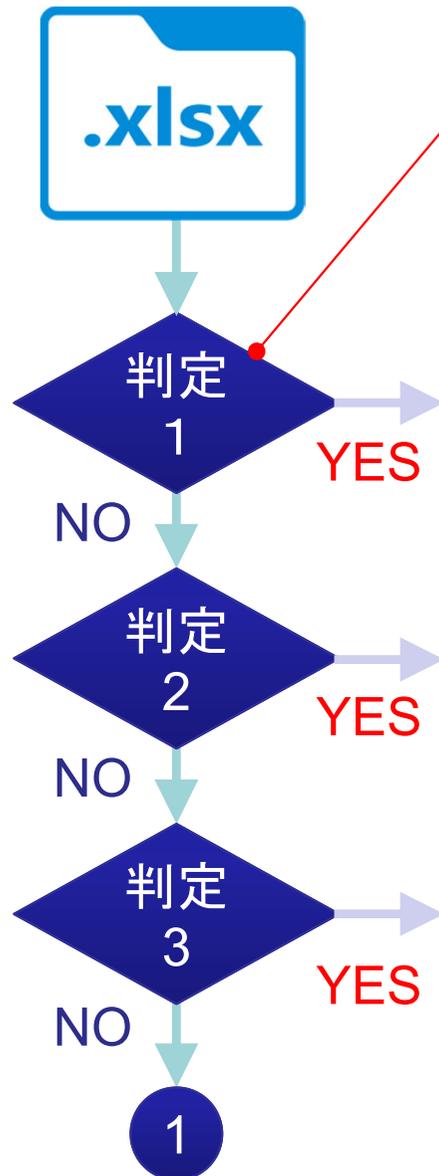
- 提出対象のデータはどちらに該当するか？



## ◆ 一部対応が必要な場合の例

- ・CDISC likeの形で作成されたデータが既にあるが、CDISC準拠のチェックが行われていない場合
- ・海外当局(FDA, EMA)に提出済みのデータをPMDAに向けに提出する

# Issue対応のフローチャートA(ゼロベース)



## バリデーション結果ファイル(SDTM, ADaM)

判定1~3はゼロベースの場合に必要

- 判定1: SDTM/ADaM 仕様書の誤りか？

SDTM/ADaMの仕様書を修正し、その後、データセット作成プログラムを修正する

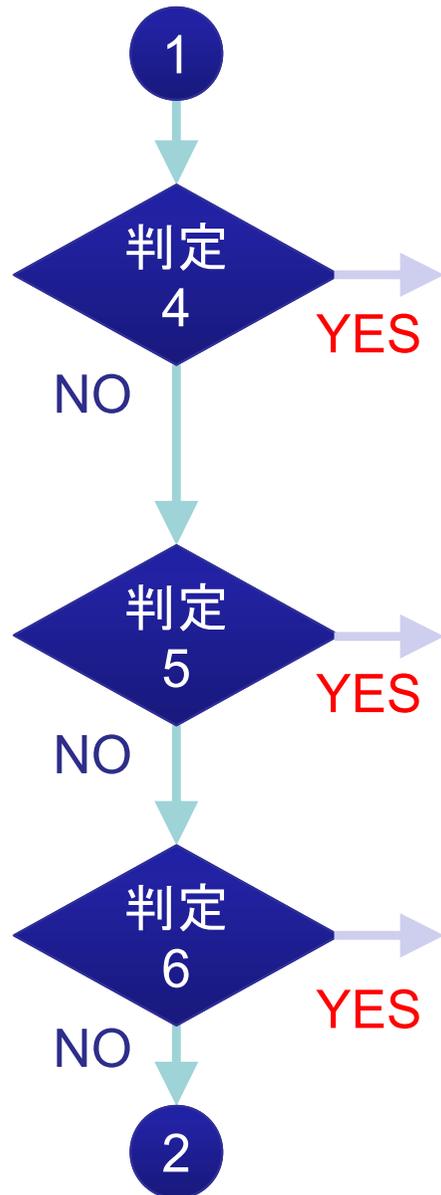
- 判定2: SDTM/ADaM データセット作成プログラムの不具合か？

該当プログラムを修正する

- 判定3: SDTM/ADaM define.xml の設定不備か？

該当のdefine.xmlを修正する

# Issue対応のフローチャートA(ゼロベース)



- 判定4: データが収集されていないことが起因しているか？

データが収集されていないことが原因である場合、Errorを回避できないため、Errorは残しReviewer's Guideにデータの状況を記載する

回避できないIssue-1

- 判定5: 収集されたデータどおりに格納していることが起因しているか？

データを収集されたとおりに格納している場合、変更のしようがないので、Errorは残しReviewer's Guideにデータの状況を記載する

回避できないIssue-2

- 判定6: Pinnacle 21のKnown IssueによるErrorか？

回避できないため、Errorは残しReviewer's Guideに説明を記載する

回避できないIssue-3

# Issue対応のフローチャートA(ゼロベース)

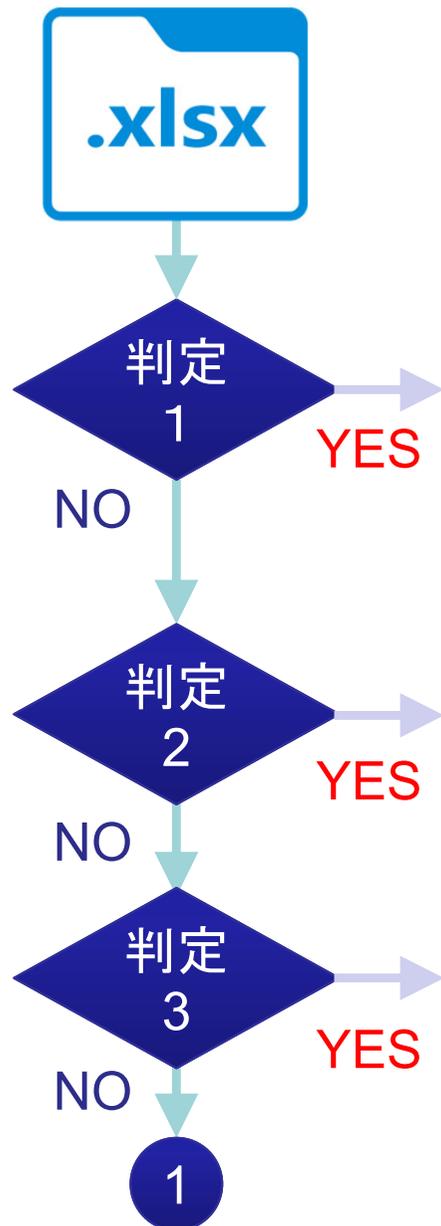
2

上記以外については、回避できないもの(回避できるが回避しない理由があるもの)は、Errorは残しReviewer's Guideに説明を記載する。  
Errorの内容、発生している背景に応じて、各社で判断する必要がある。

## ◆対応を検討する際に、考慮すべきポイント

Errorが発生している背景、CRFのデータの状況、解析結果への影響

# Issue対応のフローチャートB(一部対応)



## バリデーション結果ファイル(SDTM, ADaM)

- 判定1: データが収集されていないことが起因しているか？

データが収集されていないことが原因である場合、Errorを回避できないため、Errorは残しReviewer's Guideにデータの状況を記載

回避できないIssue-1

- 判定2: 収集されたデータどおりに格納していることが起因しているか？

データを収集されたとおりに格納している場合、変更のしようがないので、Errorは残しReviewer's Guideにデータの状況を記載

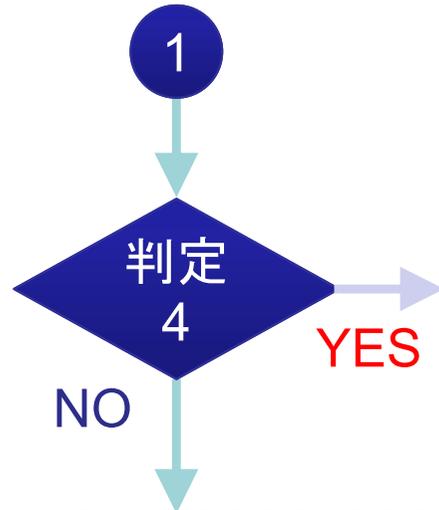
回避できないIssue-2

- 判定3: Pinnacle 21のKnown IssueによるErrorか？

回避できないため、Errorは残しReviewer's Guideに説明を記載

回避できないIssue-3

# Issue対応のフローチャートB(一部対応)



- 判定4: 修正することにより、解析結果に影響がある可能性のあるErrorか？

解析結果に影響を与える可能性のあるデータは修正せず、Reviewer's GuideへErrorの状況と解析結果と整合性を保つためにそのままとする説明を記載

状況に応じて対応検討が必要なIssue-4

上記以外については、回避できないもの(回避できるが回避しない理由があるもの)は、Errorは残しReviewer's Guideに説明を記載する。Errorの内容、発生している背景に応じて、各社で判断する必要がある。

## ◆対応を検討する際に、考慮すべきポイント

Errorが発生している背景、CRFのデータの状況、解析結果への影響

※海外当局(FDA, EMA)に提出済みのデータをPMDAに向けに提出する場合は、FDAバリデーションルールとPMDAバリデーションルールの差異によって発生するErrorも考えられるので、上記を考慮の上で、対応する必要がある。

# まとめ

- アンケートの結果から、対応が決まってくるIssue(回避できるIssue、回避できないIssue)とIssueが発生している背景に応じて検討が必要なIssueに分類された。
- 提出対象がゼロベースで作成するものか、既に作成されているものの修正かによって、判断方法が変わってくる。  
(Issue対応のフローチャートは、単なる一例)
- ご紹介した事例を各社にてIssueの対応を検討する際に参考としていただきたい。

# 謝辞

本発表を纏めるにあたり、多くの意見を頂いた  
日本CRO協会データサイエンスWG CDISC  
検討チームの皆様にご感謝致します。

- ◆ 牧野 奈緒 (イーピーエス株式会社)
- ◆ 水上 七帆 (イーピーエス株式会社)
- ◆ 増田 晃士 (イーピーエス株式会社)
- ◆ 白石 友太郎 (エイツーヘルスケア株式会社)
- ◆ 湯川 智仁 (エイツーヘルスケア株式会社)
- ◆ 新城 博子 (エイツーヘルスケア株式会社)
- ◆ 水畑 淳之介 (エイツーヘルスケア株式会社)
- ◆ 宮崎 乃絵 (エイツーヘルスケア株式会社)
- ◆ 田野 貴洋 (パレクセル・インターナショナル株式会社)
- ◆ 久保 桃子 (株式会社EPクロア)
- ◆ 小阪 英明 (株式会社EPクロア)
- ◆ 染谷 優子 (株式会社アイ・ディー・ディー)
- ◆ 小林 俊木 (株式会社インテリム)
- ◆ 薄 美有 (株式会社新日本科学PPD)
- ◆ 王 克義 (DOTワールド株式会社)
- ◆ 土手 宣人 (PRAヘルスサイエンス株式会社)

(敬称略、所属名順)

ご清聴ありがとうございました