

「逸脱情報および症例採否の取り扱い」に関するアンケート結果報告

令和7年6月

日 本 製 薬 工 業 協 会
医薬品評価委員会 データサイエンス部会
2024 年度 継続タスクフォース 3

目次

略語一覧	2
1. はじめに	3
2. 「逸脱情報および症例採否の取り扱い」に関するアンケート結果.....	4
2.1 治験実施計画書からの逸脱に関する各社背景	4
2.2 逸脱情報の収集について	5
2.3 症例検討会（採否検討会）について	14
2.4 CDISC 対応について	16
2.5 TRANSCELERATE の PROTOCOL DEVIATIONS SOLUTIONS について	32
3. 考察	33
3.1 アンケート結果より	33
3.2 SDTMIG v3.3 における逸脱情報および症例採否の取り扱い.....	33
3.3 DV ドメインに格納するデータのばらつき（重要性，日付）	33
3.4 プロトコール逸脱に関連する文書	34
4. 参考文献	38
5. 資料作成者	39

略語一覽

略語	用語
ADaM	Analysis Data Model
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CRO	Contract Research Organization
CSR	Clinical Study Report
CTMS	Clinical Trial Management System
EDC	Electronic Data Capture
GCP	Good Clinical Practice
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
SDTM	Study Data Tabulation Model
SDTM IG	Study Data Tabulation Model Implementation Guide

1. はじめに

治験の実施においては、ICH-E6 および治験実施計画書の遵守が必要だが、治験実施計画書からの逸脱は様々な理由により発生する可能性がある。ICH-E6 の第 22 条や第 46 条等において治験実施計画書からの逸脱が生じた際に必要な対応が定められており、また ICH-E3 においては、CSR の 10.2 章にて治験実施中に起きた重大な治験実施計画書からの逸脱について要約することが求められている。これらに従い、治験依頼者は治験実施計画書からの逸脱（逸脱情報）の収集及び分類を実施する必要があるが、その方法やタイミング、収集項目等については各製薬企業で異なっている [1] [2]。

また、申請電子データの観点からは、CDISC の SDTM には逸脱情報を格納する DV ドメインが定義されているが、作成要否や格納する情報について各社で判断が可能な範疇である。更に、SDTM IG v3.2 では SUPPDM ドメインへ症例採否フラグ変数の追加が認められていたが、2023 年 4 月に PMDA が受け入れを開始した SDTM IG v3.3 では、症例採否フラグ変数は SDTM に含めるべきではないと変更された。このような状況で、特に製薬企業の CDISC 担当者が SDTMIG v3.3 に対応するために逸脱情報および症例採否をどのように取り扱うべきか判断に迷うことが想定される [3] [4] [5]。

そこで逸脱情報および症例採否について各社の状況を調査することを目的としてアンケートを実施した（アンケート実施期間：2024 年 8 月 5 日～8 月 30 日）。アンケートの回答率は、データサイエンス部会 67 社中 47 社（外資系企業：13 社、内資系企業：34 社）で、70.1%であった。

本書ではアンケートの回答結果を示すとともに、治験実施計画書からの逸脱の更なる標準化に寄与する要素について報告する。

2. 「逸脱情報および症例採否の取り扱い」に関するアンケート結果

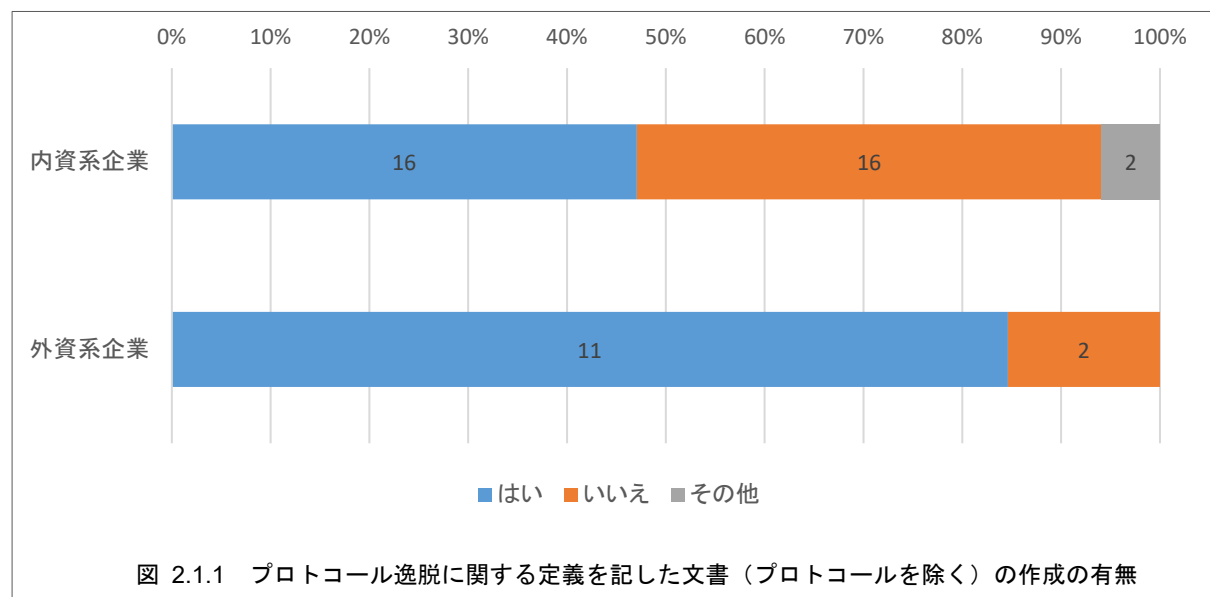
2.1 治験実施計画書からの逸脱に関する各社背景

治験実施計画書からの逸脱（以下、プロトコール逸脱）について、各社の状況を調査した。

2.1.1 プロトコール逸脱に関する定義を記した文書（プロトコールを除く）の作成の有無

プロトコール以外で、プロトコール逸脱に関する定義を記した文書（例：モニタリング計画書，Protocol deviation assessment plan）を作成しているか調査した。

外資系企業では8割以上の企業がそのような文書を作成していたが、内資系企業では半分程度であった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを一部要約して示す。

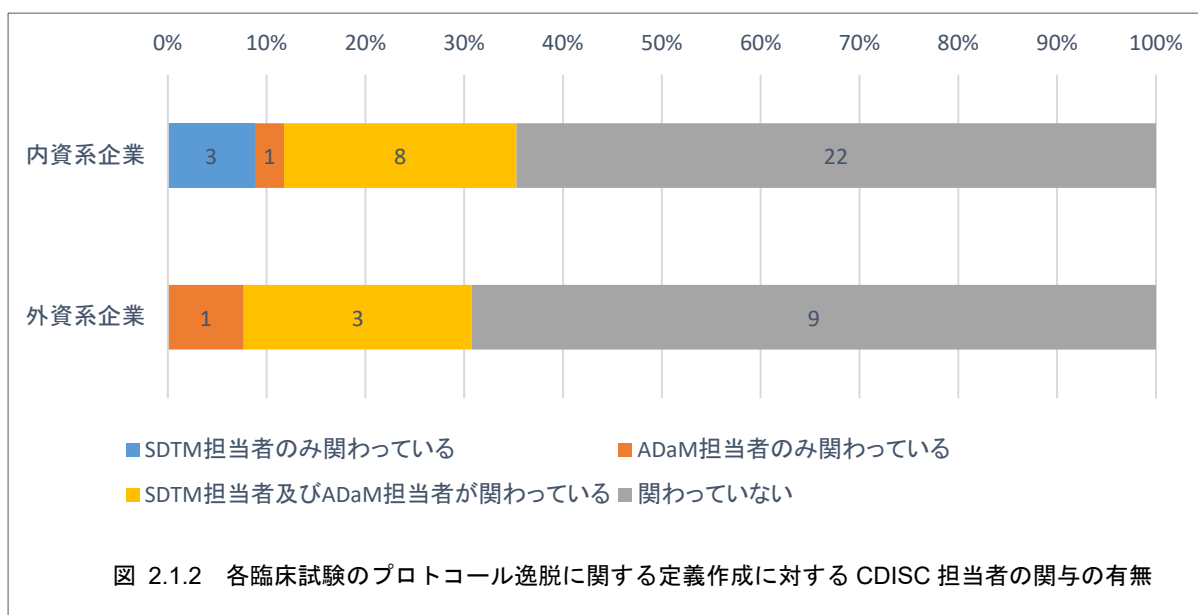
表 2.1.1 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
国内試験:作成していない
海外試験:試験によっては, Protocol Deviation Management Planを作成している
試験固有の取扱いをモニタリング手順書等であらかじめ定めることがある

2.1.2 各臨床試験のプロトコール逸脱に関する定義作成に対する CDISC 担当者の関与の有無

各臨床試験のプロトコール逸脱に関する定義作成に際し、CDISC 担当者の関与について調査した。

内資系・外資系に関わらず、6～7割の企業において、CDISC 担当者はプロトコール逸脱の定義作成に関わっていなかった。



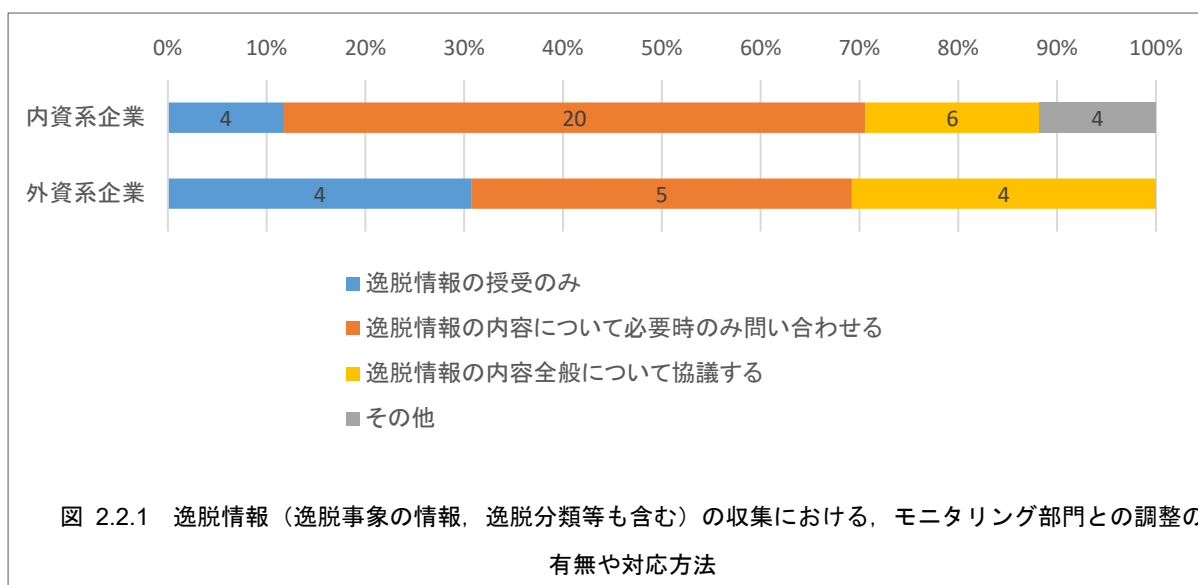
2.2 逸脱情報の収集について

逸脱情報の収集方法や収集する項目、逸脱事象の取扱いについて調査した。

2.2.1 逸脱情報（逸脱事象の情報、逸脱分類等も含む）の収集における、モニタリング部門との調整の有無や対応方法

逸脱情報（逸脱事象の情報、逸脱分類等も含む）の収集に際し、CDISC 担当者とモニタリング部門との調整の有無や対応方法について調査した。

内資系企業では必要時のみ問い合わせると回答した企業が最も多く、5 割以上であった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを一部要約して示す。

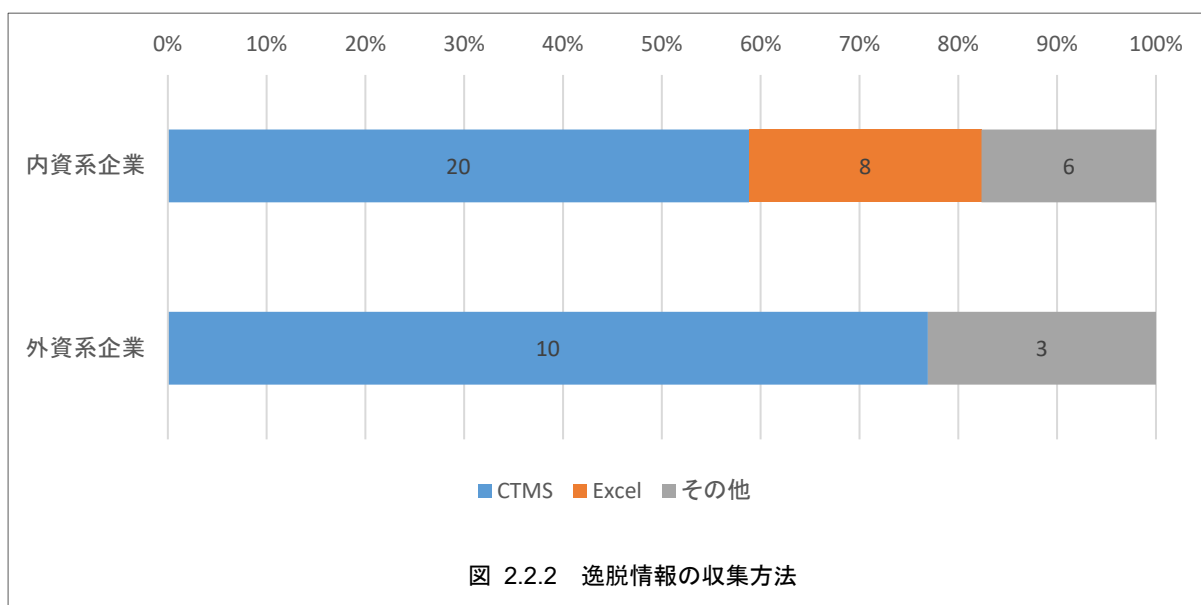
表 2.2.1 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
EDCに入力されたmajorな逸脱を授受するのみ
逸脱情報の定期レビュー参加, 及び逸脱情報の受領
解析対象集団の採否に関わるもののみ協議
原則として、チームメンバーが定期的にレビューを実施し、分類が不適切な場合や不適なフォーマット(ダブルバイト文字等)が使用されていた場合はFBされる

2.2.2 逸脱情報の収集方法

各社モニタリング部門が実施する逸脱情報の収集方法について調査した。

内資系・外資系企業共に CTMS で収集するが多数派であった。Excel で収集する企業は内資系企業のみであった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを一部要約して示す。

表 2.2.2 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
Agatha QMS
Oracle Cloud
TMFを使って収集し、Excelとしてデータをダウンロード可能
Veeva CTMS
逸脱報告書, ワークシート
試験やCROにより異なる(国内試験:CTMS, 海外試験:CTMSに限らない)
外資系企業
Protocol Deviation Management System

原資料の閲覧と施設スタッフからの聴取 EDCデータとして反映される項目（併用禁止薬の使用，過度な服薬未順守，検査未実施等）はEDCからも確認 Edit check specifications, PD specに定義されている＝Important PDはEDCにも記録され，モニタリング報告書（IMPACT）でもIssue sectionに記録 Non important PDはモニタリング報告書（IMPACT）のチェックリスト内への記録のみ
自社ツール

2.2.3 収集した逸脱情報の責任部門

逸脱情報の取り扱い（カテゴリ及び分類）における責任部門について調査した。内資系企業では，モニタリング部門の責務となることが多い傾向があった。

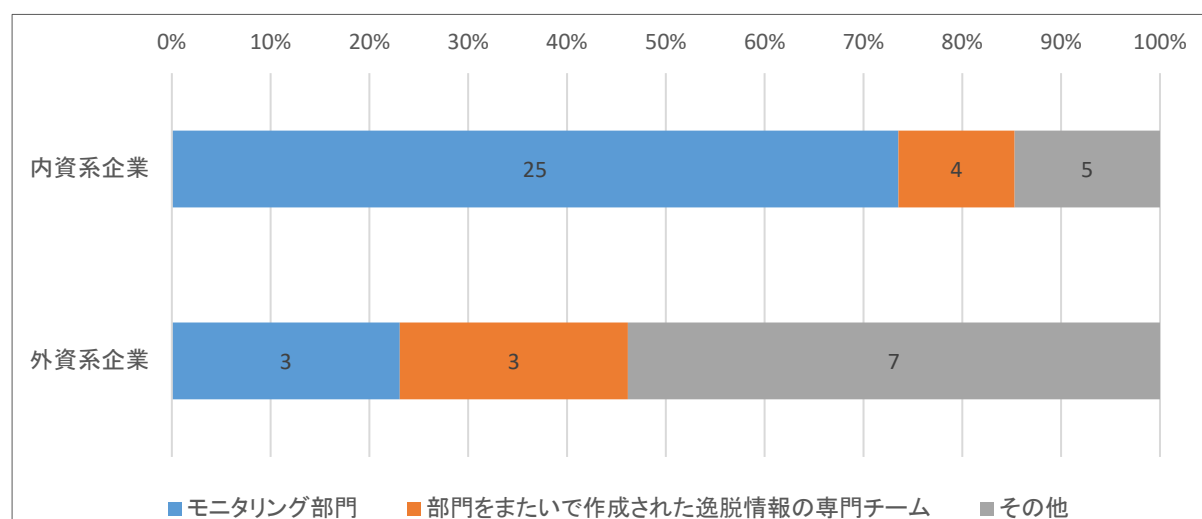


図 2.2.3 収集した逸脱情報の責任部門

以下に，アンケートの「その他」回答コメントを一部要約して示す。

表 2.2.3 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
SOPではなく運用レベルで実施 Excelの各項に入力担当部門を決めており，その入力担当部門の責任者が当該項の責任を持つ Excel全体の承認はQMS責任者が責任を持つ
オペレーション部門
逸脱の収集はモニタリング部門の責任であるが，重要度の判定はモニタリング部門の一次評価の後，開発責任者が二次評価を実施している
モニタリング部門，統計部門，クリニカルサイエンス部門を中心に，各部門のメンバーで構成された当該治験の実施チームが適宜Reviewする
逸脱を適切に収集する責任はモニタリング部門 EDCに入力された逸脱内容について適切にレビューする責任はDM部門

外資系企業
Data Managementにて取りまとめる
Study team
スタディマネジメント部門
試験実施チームによるレビュー
部門をまたいで編成されているStudy Management Team
臨床開発部門: Clinical Science Leader/ Clinical Pharmacology Leader
臨床部門, 臨床試験管理部門

2.2.4 逸脱情報の EDC (Electronic Data Capture) への入力の有無

収集した逸脱情報について、EDC (Electronic Data Capture) へ入力しているか調査した。
内資系・外資系企業共に、ほとんどの企業が EDC に入力していないと回答した。

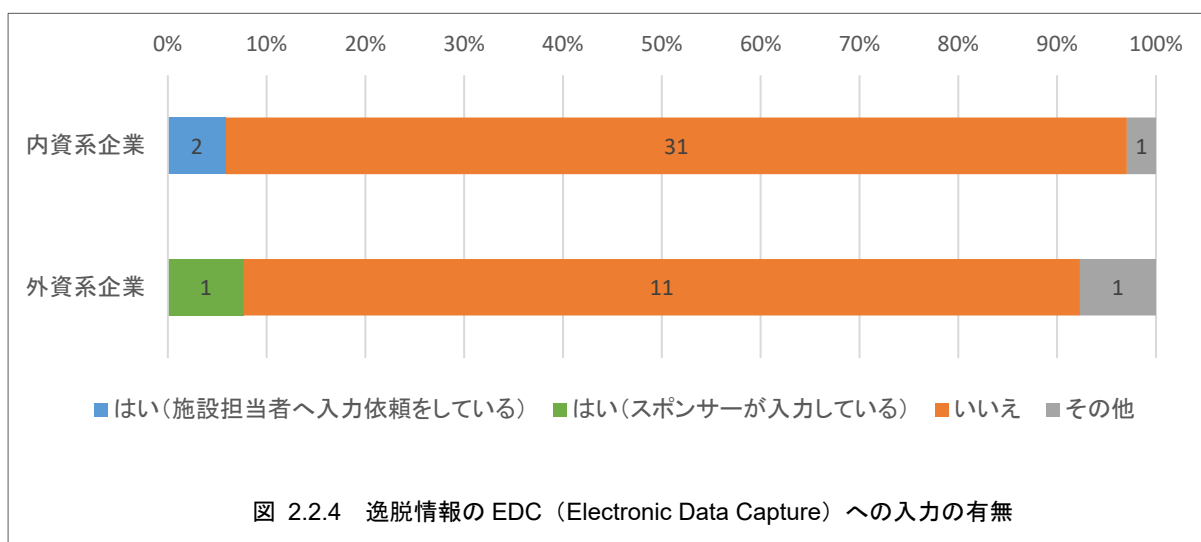


図 2.2.4 逸脱情報の EDC (Electronic Data Capture) への入力の有無

以下に、アンケートの「その他」回答コメントを一部要約して示す。

表 2.2.4 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
多くの試験では入力していないが、過去にEDCに入力を検討した試験も存在する
外資系企業
PDの定義書に定義されている逸脱(Important PD)のみスポンサーが入力している

2.2.5 逸脱情報の収集項目

逸脱情報の収集に際し、以下の項目以外を収集している場合の項目について調査した。

- ・ プロトコルの規定項目 (Section of Protocol)
- ・ 逸脱内容 (Contents of Deviation)
- ・ 施設名 (Study Site Name)

- ・ 被験者識別番号 (Subject ID)
- ・ 逸脱分類 (Classification of Deviation)
- ・ 重要な逸脱 (Important Protocol Deviation)
- ・ 逸脱のカテゴリ (Category of Deviation)

回答結果を『フラグ』、『日付』、『フリーコメント』、『属性』に分類し、収集項目の集計を行った。

内資系企業と外資系企業間での差はなく、『日付』に関する項目が多く収集され、その中でも「逸脱発生日」が最も多かった。次いで『フリーコメント』に関する項目が多く、「逸脱発生理由」や「逸脱に対するアクション」、「再発防止措置」などが収集されていた。

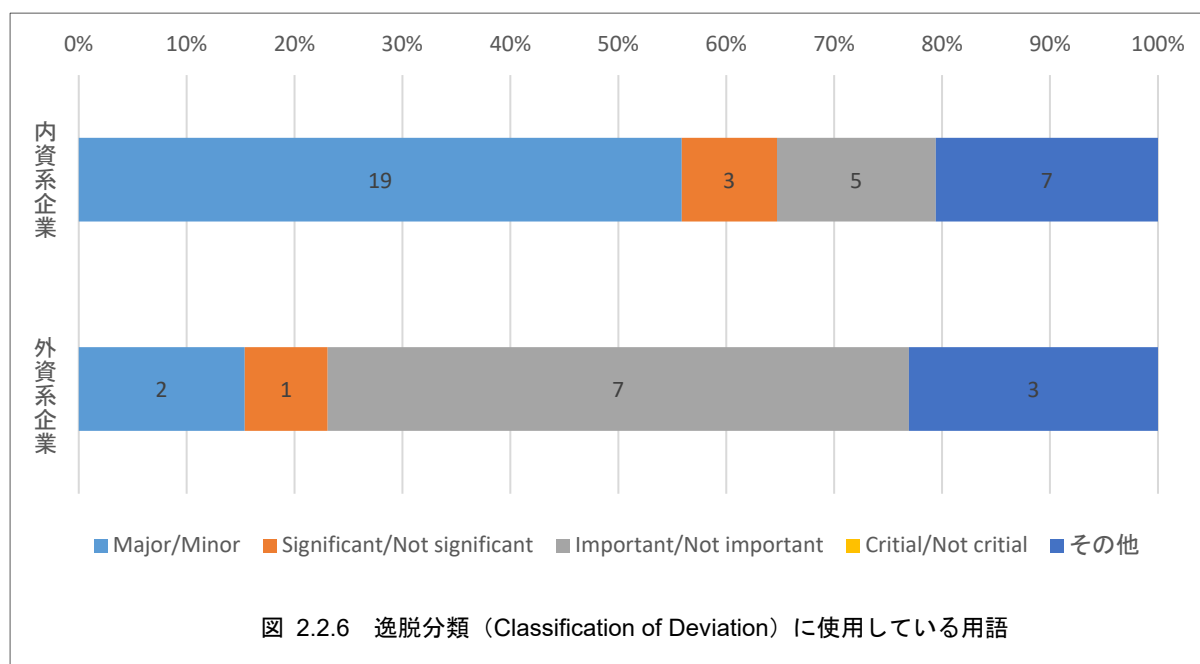
表 2.2.5 逸脱情報の収集項目

分類・項目	回答数	分類・項目	回答数
日付	28	フラグ	11
逸脱発生日	17	COVID-19 フラグ	4
逸脱報告日	4	緊急危険回避フラグ	2
逸脱発見日	3	IRB 報告の有無	1
逸脱終了/解決日	2	逸脱に対するアクションの有無	1
逸脱情報最終更新日	1	逸脱当否	1
逸脱当否判定日	1	施設レベル被験者レベルフラグ	1
フリーコメント	22	試験チームのレビュー要否	1
逸脱に対するアクション	6	属性	6
逸脱発生理由	6	ユニーク ID	2
再発防止措置	5	逸脱発見者	2
CRA 所見	3	逸脱発生施設名	1
逸脱分類の根拠	1	逸脱確認部門	1
試験チームコメント	1		

2.2.6 逸脱分類 (Classification of Deviation) に使用している用語

逸脱分類に使用する用語について調査した。

内資系企業では major/ minor が、外資系企業では important/ not important が多く使われる傾向であった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを一部要約して示す。

表 2.2.6 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
Important (Critical, Major) / Not Important (Minor)
Important / Non-important (Transcelerateに準拠)
逸脱レビュー時: Important / Not important
CSR: Major
Important / Minor
Minor / Major / Critical
治験実施計画書で定義している各「重要な逸脱」の用語
重要な逸脱: 該当Y, 非該当N
使用していない
外資系企業
Confirmed as major deviation / Confirmed no deviation / Confirmed as minor deviation / Suspected deviation
CRITICAL / MAJOR / MINOR / EXCEPTIONAL SITUATION MAJOR / EXCEPTIONAL SITUATION MINOR
IMP-PD / NONIMP-PD

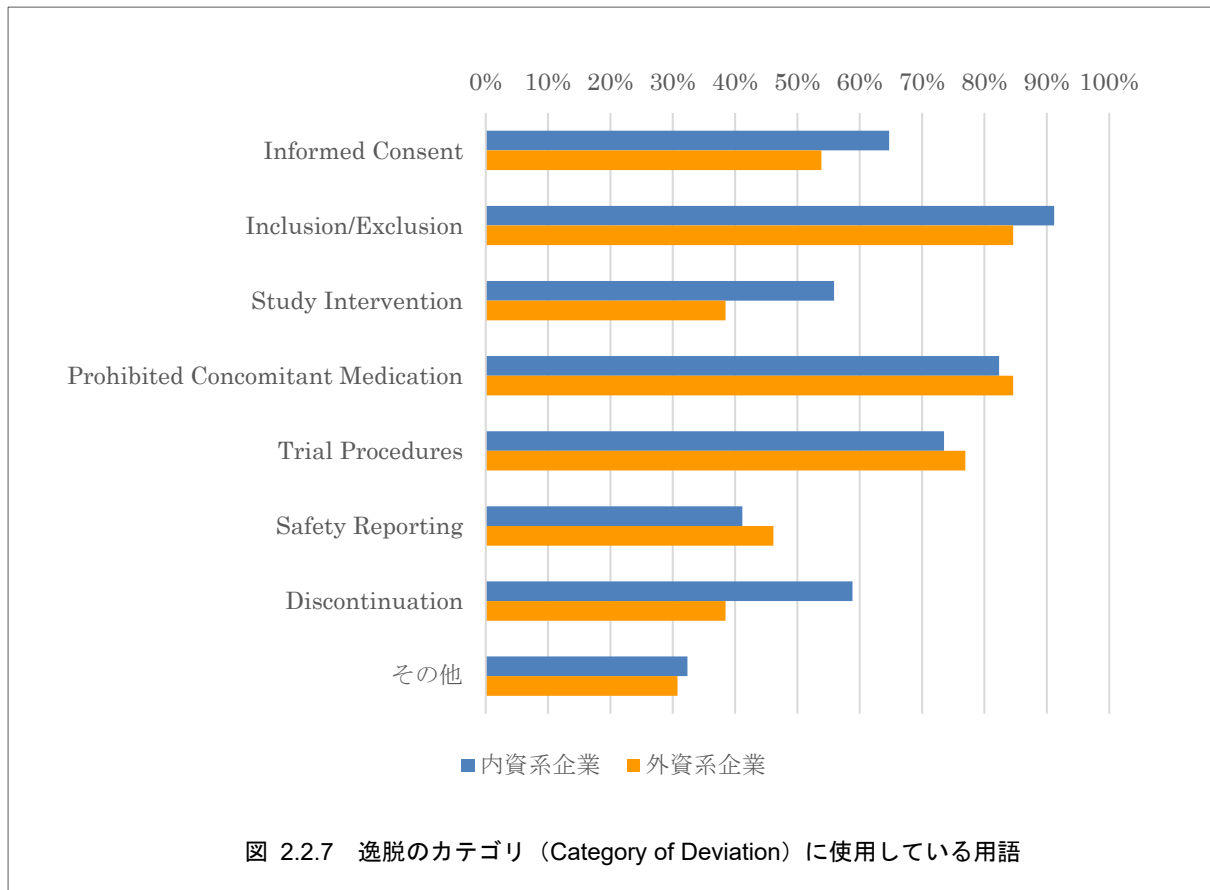
2.2.7 逸脱のカテゴリ (Category of Deviation) に使用している用語

以下に示す逸脱のカテゴリについて、使用している用語を調査した。

- ・ Informed Consent
- ・ Inclusion/Exclusion
- ・ Study Intervention
- ・ Prohibited Concomitant Medication

- ・ Trial Procedures
- ・ Safety Reporting
- ・ Discontinuation

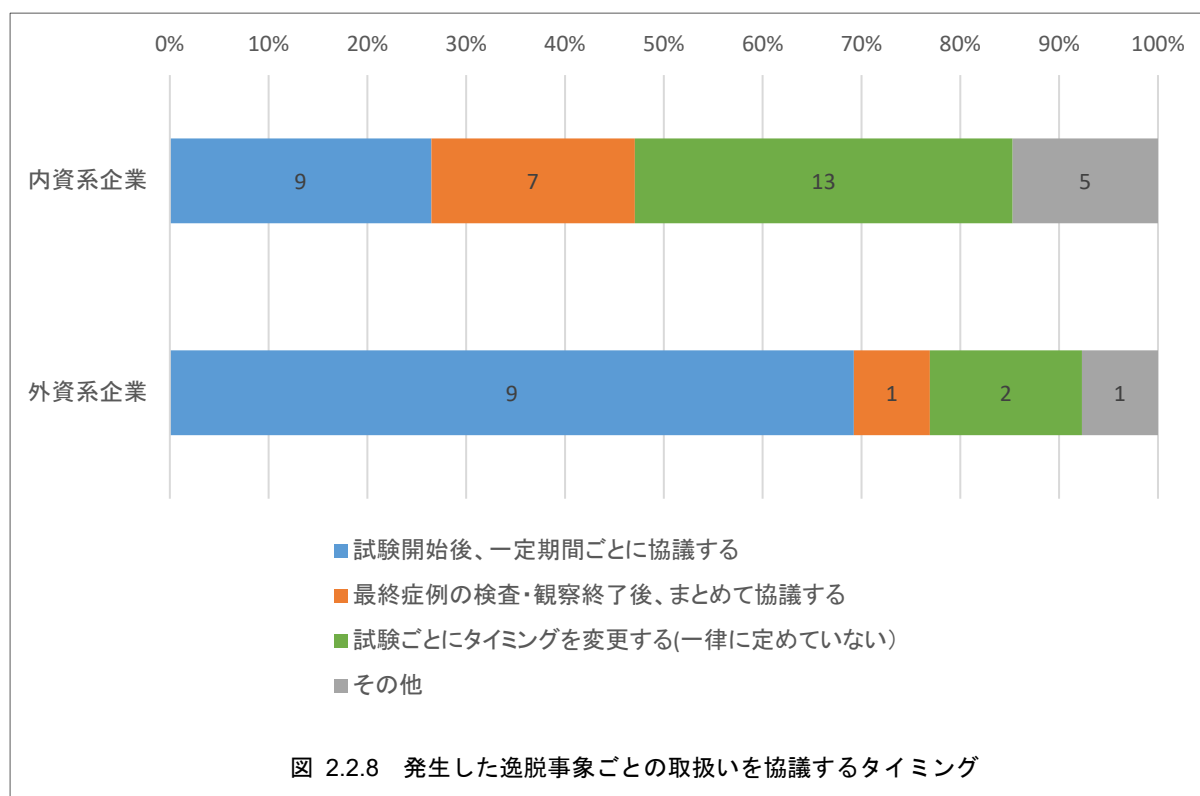
カテゴリの使用傾向には、特に内資系・外資系企業の差は見られなかった。



2.2.8 発生した逸脱事象ごとの取扱いを協議するタイミング

発生した逸脱事象の分類及びカテゴリを決めるタイミングについて調査した。

内資系企業では一定期間ごとに協議する企業は3割程度であるのに対し、外資系企業では定期的に逸脱について協議する企業が多い傾向であった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを一部要約して示す。

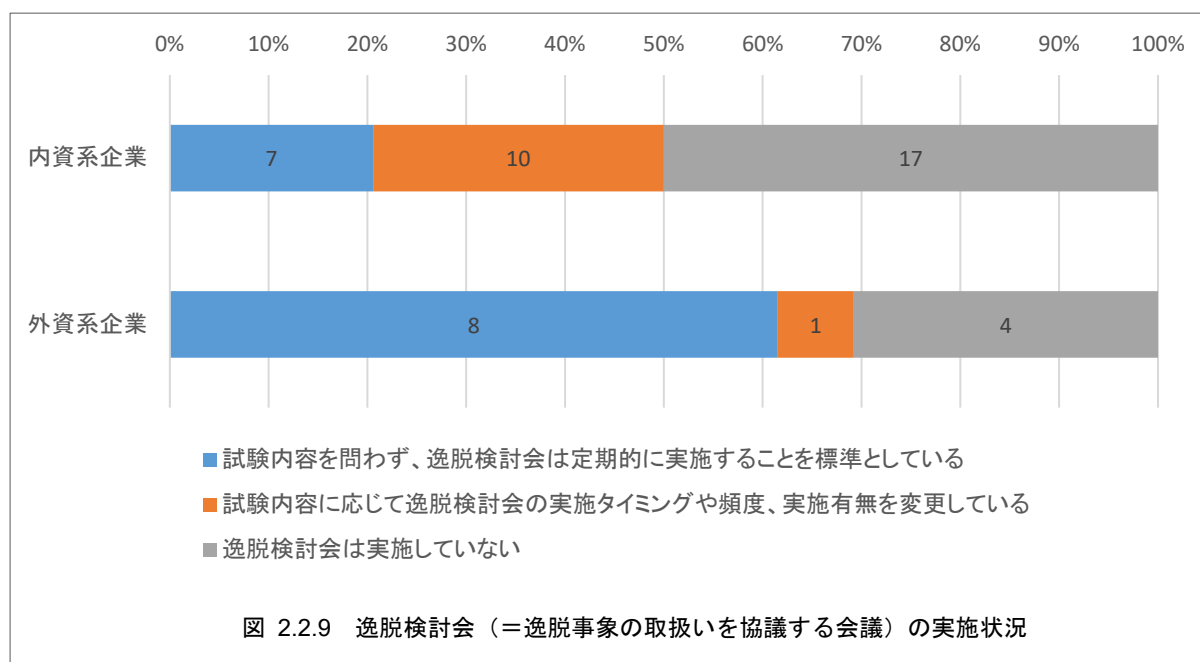
表 2.2.8 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
逸脱(issue)の発生を確認した業務担当者が、分類、カテゴリ等をモニタリング記録の一環として入力し、業務責任者がその内容を確認して最終承認している
逸脱が報告されるごとに逸脱分類、逸脱のカテゴリを決めている
逸脱発生時点ごとに決定している
試験開始前に想定される逸脱は、FPIまでに取扱いを規定している 事前に規定できない逸脱が発生した場合は、都度協議して決定している
事前に想定される逸脱事例について取扱いを決定し、新規に発生したものはその時点、もしくは最終症例の観察後に協議している
外資系企業
逸脱の定義や分類は試験開始前に規定し、その定義に基づいてCRFに逸脱を登録していく 分類に迷う逸脱や新たに報告対象として追加したほうが良いような逸脱が見つければ、発生ごとに対応を協議している

2.2.9 逸脱検討会（＝逸脱事象の取扱いを協議する会議）の実施状況

逸脱検討会の実施状況について調査した。

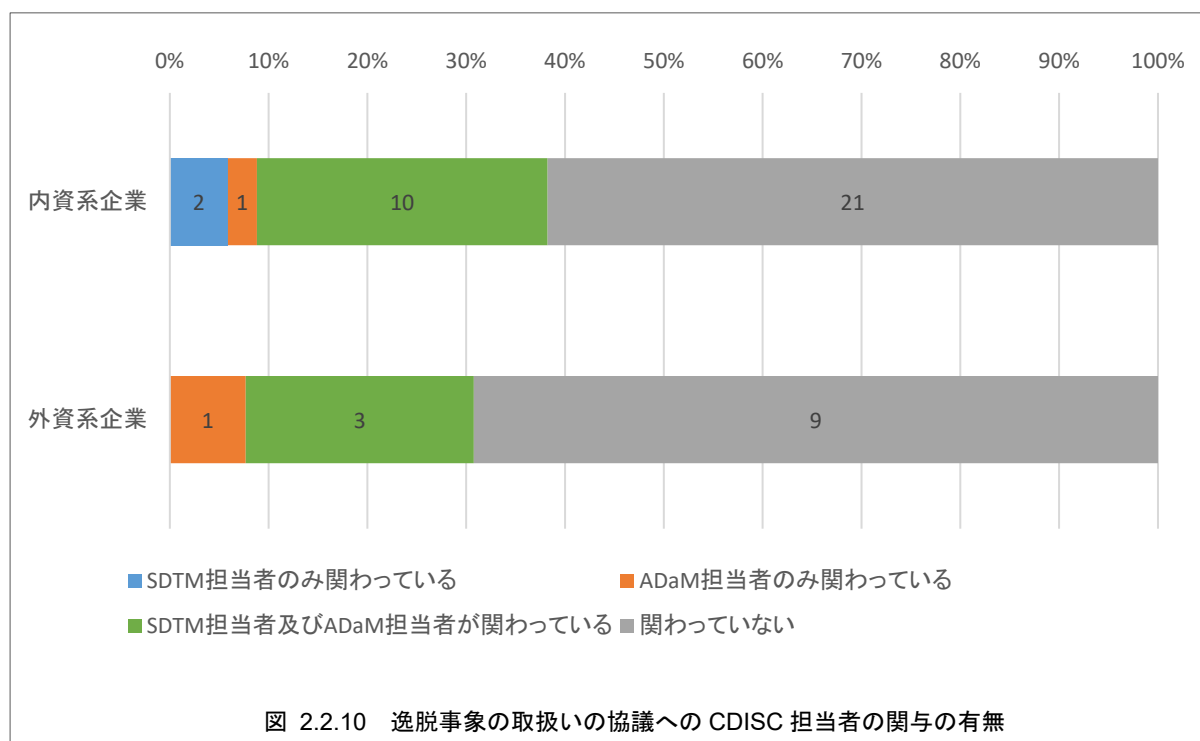
逸脱検討会を実施する場合、外資系企業の多くは定期的に行われるが、内資系企業は不定期で行われる割合がやや多かった。



2.2.10 逸脱事象の取扱いの協議への CDISC 担当者の関与の有無

逸脱事象の取扱いの協議に CDISC 担当者関わっているか調査した。

内資系・外資系企業に関わらず、取扱いに CDISC 担当者は関わらないと回答した企業が半数以上を占めた。この結果は図 2.1.2 の傾向とほとんど一致することが分かった。



2.2.11 同一のマイナーな逸脱事象が頻発した際の取り扱い変更の有無

同一のマイナーな逸脱事象が頻発した場合に、その逸脱事象の取扱いをどうしているかについて調査した。

表 2.2.11 同一のマイナーな逸脱事象が頻発した際の取り扱い変更の有無

是正措置・予防措置を作成し、実行性を検証する。
ありのままを収集し、取扱いを変更しない。
マイナーな逸脱は症例採否に影響を与えないと考え、特に対応しない。
ePROの欠測率や治験薬の未服薬など、重要な項目については閾値を変更してモニタリングする可能性がある。
マイナーな逸脱事象は特に対応しない。
メジャーな逸脱事象として取扱う。
逸脱の取扱い自体は変更せず、再発防止策を見直す。
逸脱の範囲・取扱いを設定する。
逸脱情報の取扱い変更は原則行わず、試験開始時に定義した逸脱分類に基づいてカテゴライズする。
同一のマイナーな逸脱事象が頻発した場合、特に何もしていない。
同一プロジェクト内で逸脱事項の取扱いを統一するようにしている。
逸脱事項が頻発するようであれば、臨床試験担当とともに原因を究明し、再発防止に努める。
モニターに依存するか、逸脱検討会（Data Review Meeting）で議論する。
症例検討会で個別に協議し、取扱いを検討する。
症例・データ採否に関わる逸脱については、SDTM/ADaM担当者も含めて協議する。
基準の変更をチームで議論する。
試験ごとに閾値を設定し、逸脱事象の取扱いの変更を協議する。
発生回数によって取扱いを変更せず、事前に決めた定義に従う。
品質マネジメント活動として、全体の数の閾値を設定する。
特に規定はしておらず、試験ごとで判断を行う。
特別な対応はしていない。

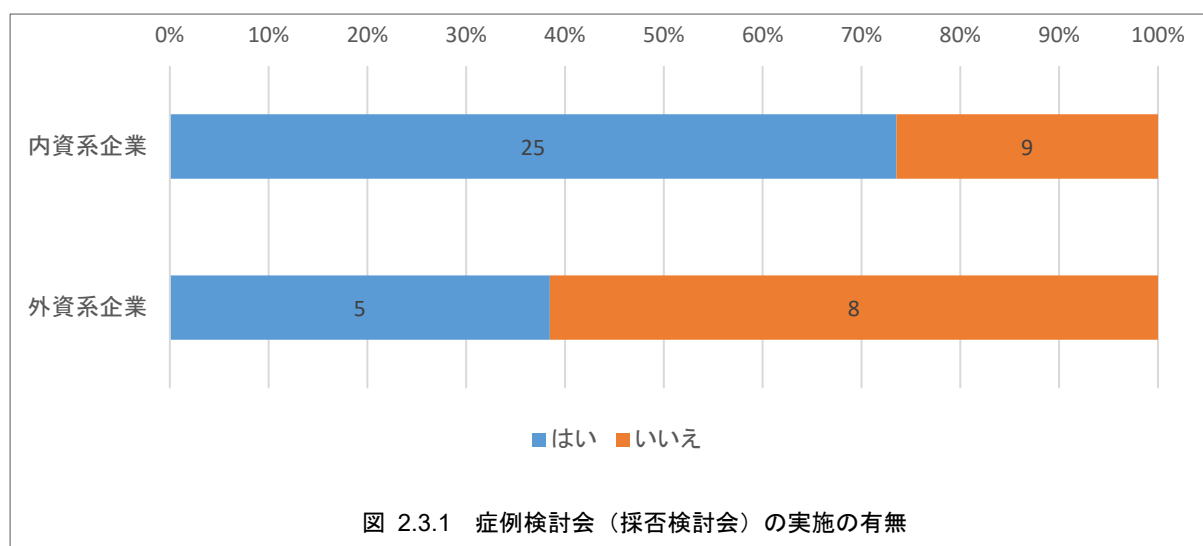
2.3 症例検討会（採否検討会）について

症例の採否やデータの取り扱いについて調査した。

2.3.1 症例検討会（採否検討会）の実施の有無

症例検討会（採否検討会）を実施しているか調査した。

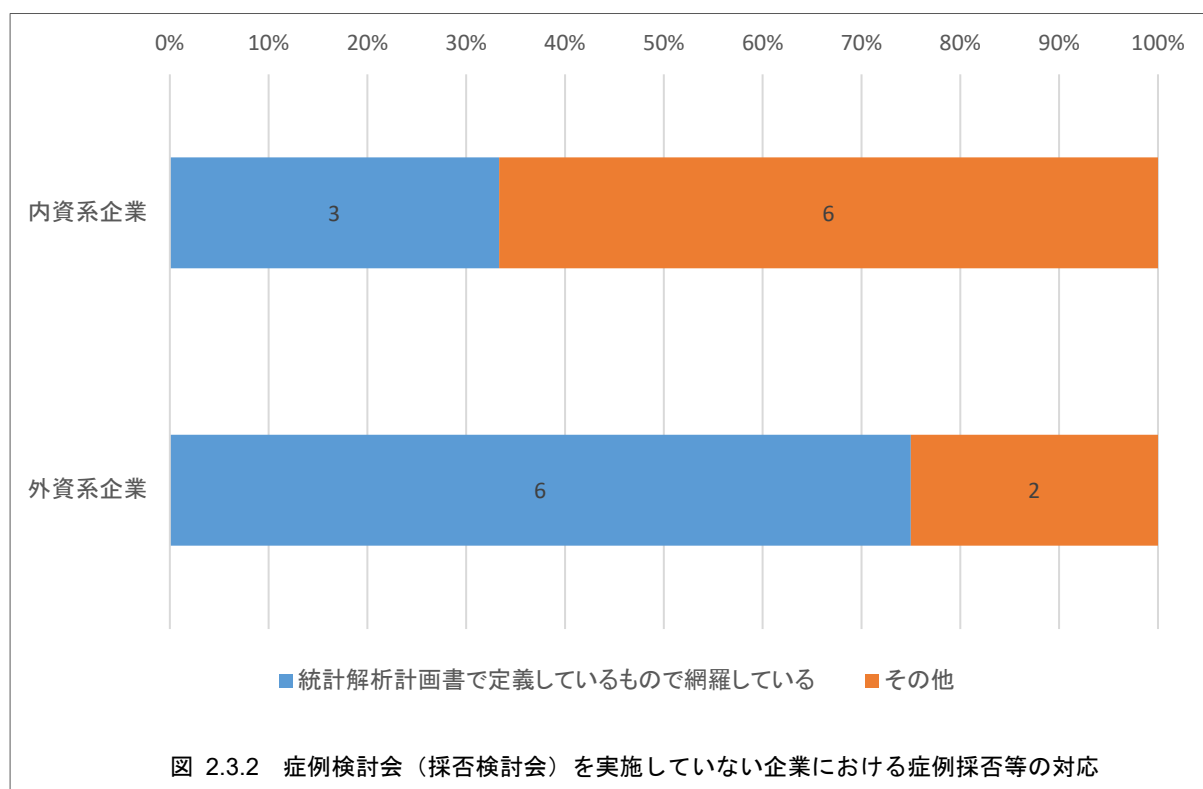
症例検討会（採否検討会）が実施されている企業は、内資系企業では7割以上であったが、外資系企業では4割足らずであった。



2.3.2 症例検討会（採否検討会）を実施していない企業における症例採否等の対応

2.3.1 の設問において症例検討会（採否検討会）を実施していないと回答した企業に対し、症例の採否やデータの取扱いについて、どのように対応しているか調査した。

統計解析計画書で定義している企業が、内資系企業で3割、外資系企業では7割であった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを一部要約して示す。

表 2.3.2 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業

Phi試験は、統計解析計画書及びProtocol Deviation Plan(プロトコール逸脱の定義、プロトコール逸脱による解析対象集団の定義に関する文書)で定義する
Ph2以降の試験は、それらに加えAnalysis Population Flag Definitions(プロトコール逸脱以外の情報も用いて解析対象集団の定義をする文書)を作成し、定義する
モニタリング部門で取扱い基準に従って機械的に採否を決定している
解析計画書で定義することを基本としている 定義が難しい場合は、別途文書を作成している
取扱いに特化した文書をClinical Scienceが作成している 定義されておらず、採否に関わる逸脱が発生した場合は、当該文書を改訂して対応を行う
症例検討会は実施していないが、担当者間で協議しながら症例検討資料を作成している
症例取扱い基準を事前に作成し、それに従って採否している 例外がある場合のみ、採否検討会を実施する可能性もある
外資系企業
プロトコールで定義しているもので網羅している
統計解析計画書で定義したもの以外については、症例の採否の基準を定めた文書に取扱いを定義している

2.4 CDISC 対応について

SDTM, ADaM への格納について、対象やドメイン、変数について調査した。

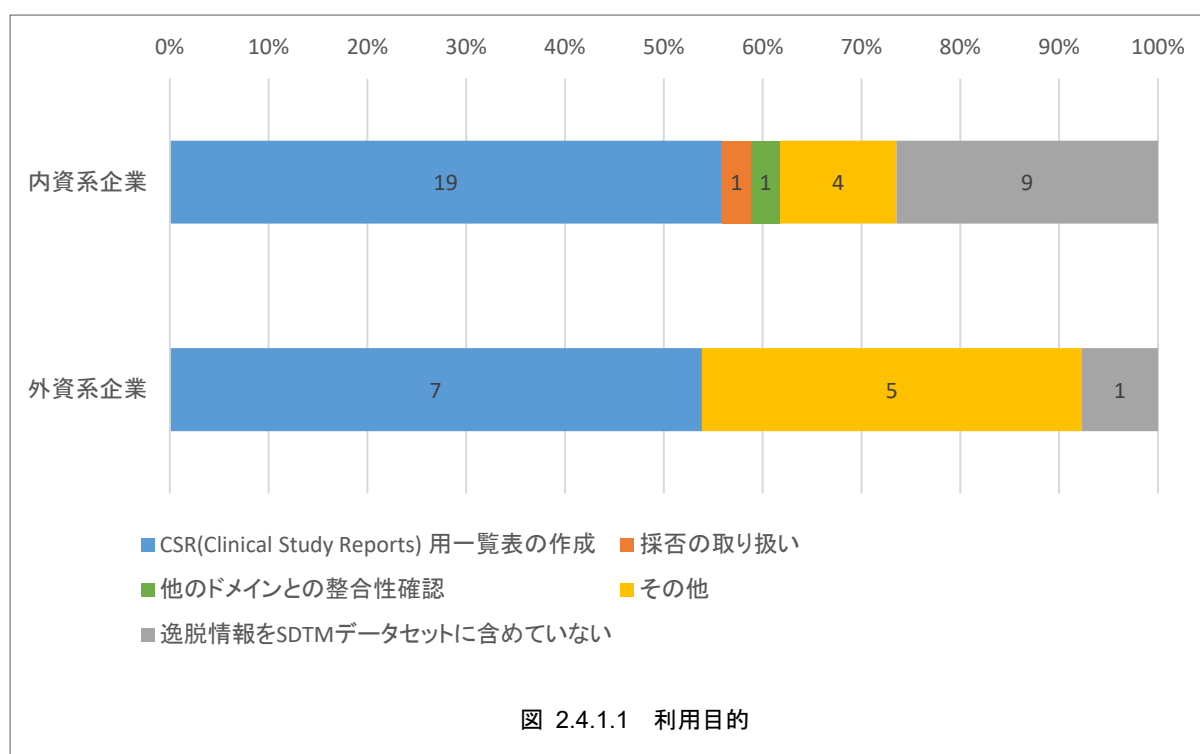
2.4.1 逸脱情報 (SDTM)

2.4.1.1 利用目的

逸脱情報を SDTM データセットに含める場合の利用目的について調査した。以下の項目に複数該当する場合は、詳細についても回答を収集した。

- ・ 採否の取り扱い
- ・ 他のドメインとの整合性確認
- ・ CSR (Clinical Study Reports)用一覧表の作成

内資系・外資系企業どちらも、半数が CSR 用一覧表の作成目的であった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを示す。

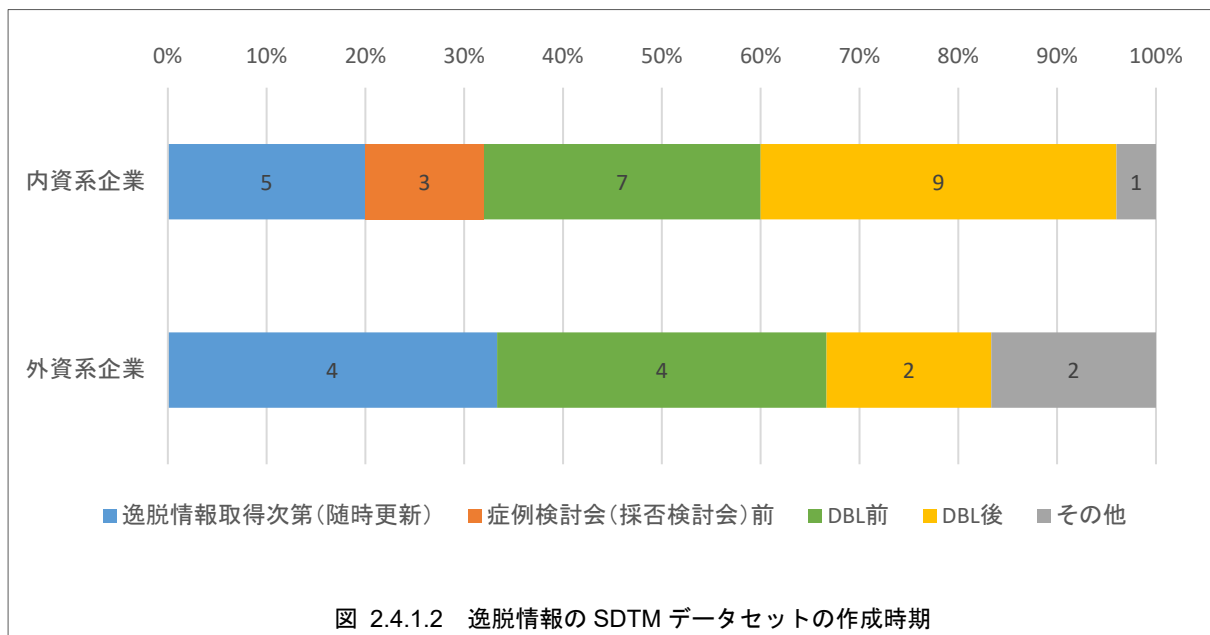
表 2.4.1.1 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
CSR(Clinical Study Reports)用一覧表及び集計表の作成
CSR用の帳票及び一覧表の作成, BIMOの作成(USのみ)
重要な逸脱例の群ごと, 施設ごとの集計のためのADaM(ADDV)の元データ
外資系企業
ADaM.ADDV作成のため
FDA申請用のBIMOの作成のため

2.4.1.2 逸脱情報の SDTM データセットの作成時期

2.4.1.1 の設問において「逸脱情報を SDTM データセットに含めていない」以外の回答をした企業に対し、逸脱情報を格納する SDTM のドメインはいつ作成しているか調査した。

各社それぞれであったが、内資系企業のほうが、DBL 後に作成する割合がやや多い傾向であった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを示す。

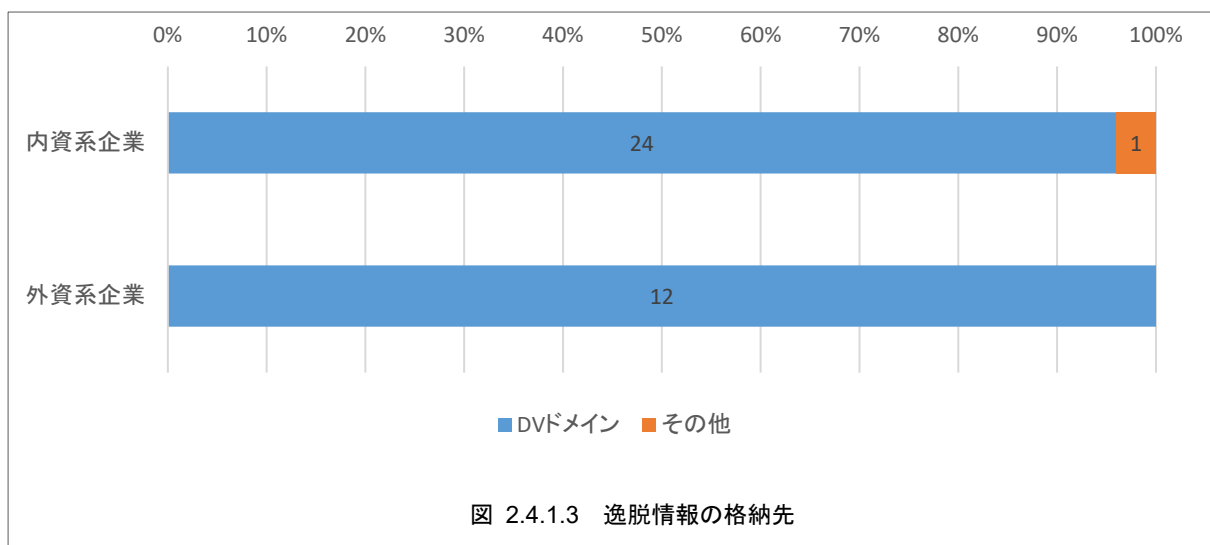
表 2.4.1.2 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
原則、PD Listの構造を読み込むのみ
外資系企業
DBL(Database Lock)前、盲検化データに関連するPDはDBL(Unblinding)後
主要なマイルストーン前

2.4.1.3 逸脱情報の格納先

逸脱情報を格納するドメインについて調査した。

内資系・外資系企業問わず、逸脱格納先に DV ドメイン以外が用いられることはなかった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを示す。

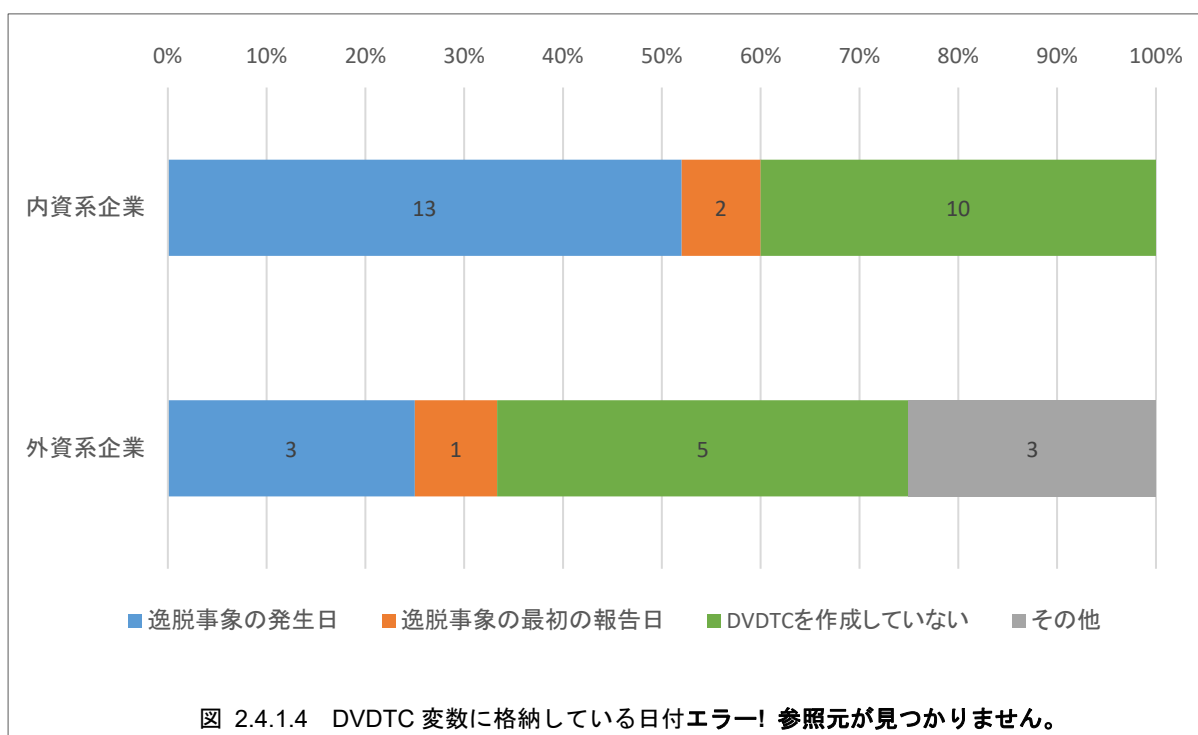
表 2.4.1.3 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
逸脱分類は、逸脱情報のデータとして収集している場合はDV.DVCATに格納する
逸脱情報のデータとして収集していない場合は、SDTMIには格納していない

2.4.1.4 DVDTC 変数に格納している日付

DVDTC 変数に格納している日付について調査した。

DVDTC 変数には、内資系企業では逸脱発生日が格納されることが多かった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを示す。

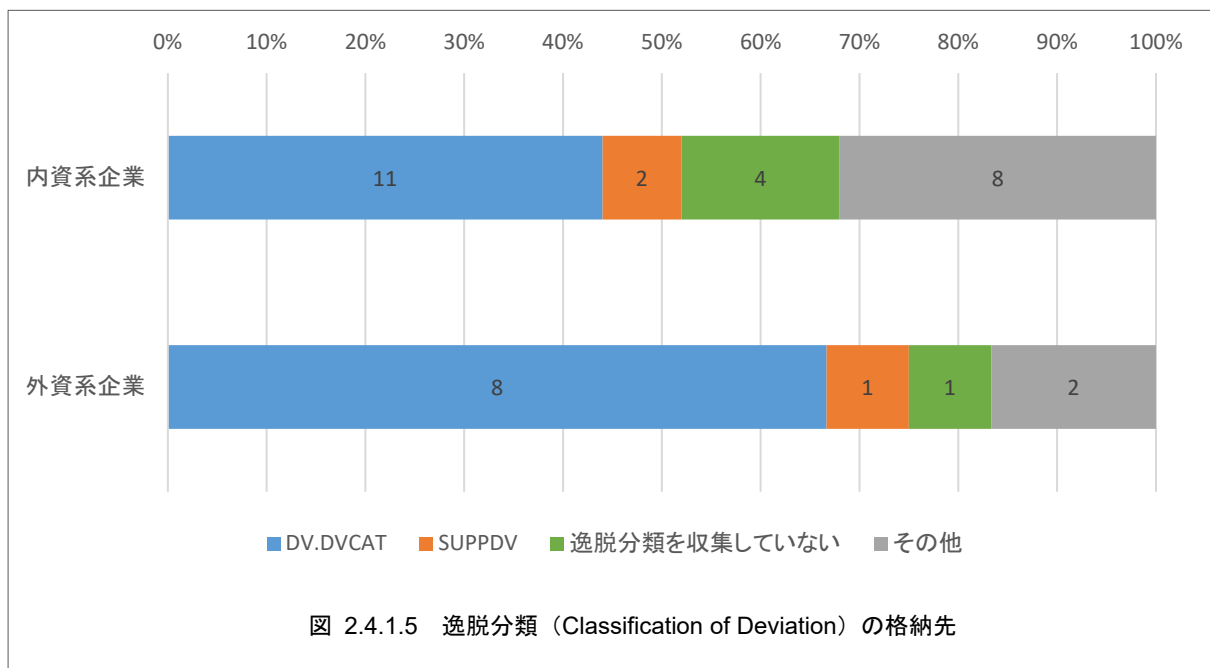
表 2.4.1.4 「その他」と回答した企業からのコメント

外資系企業
DVSTDTCに逸脱事象の発生日を格納
逸脱事象の発生日または逸脱事象の最初の報告日
逸脱情報の収集日

2.4.1.5 逸脱分類 (Classification of Deviation) の格納先

逸脱分類 (Classification of Deviation) の格納先について調査した。

逸脱分類は、DVCAT 変数で扱われることが多く、内資系企業で 4 割、外資系企業で 6 割であった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを示す。

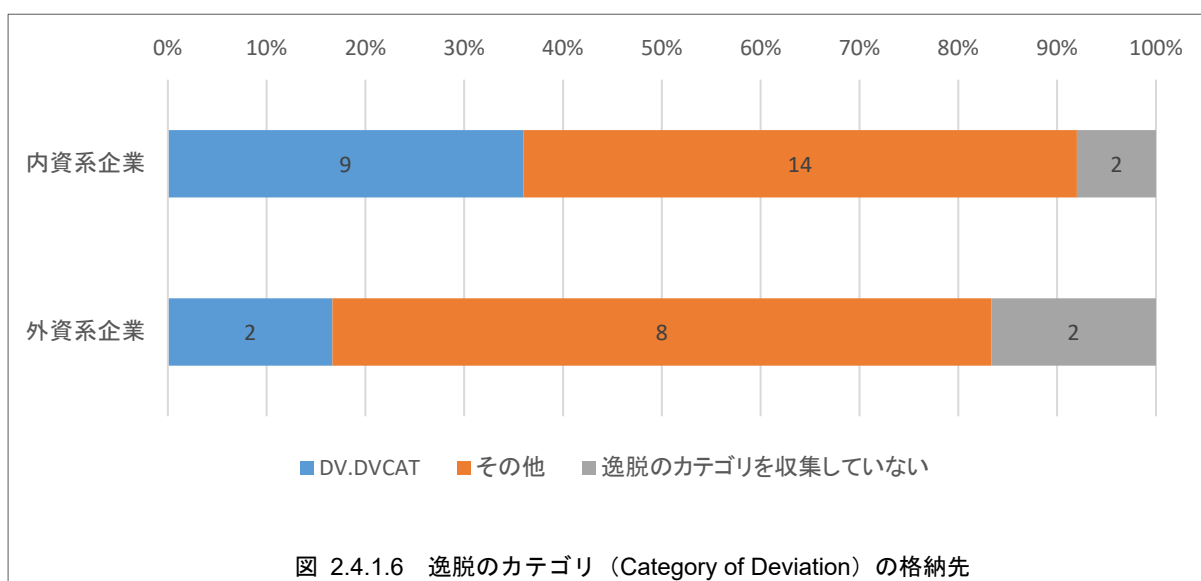
表 2.4.1.5 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
a-eの逸脱分類はDVDECOD, Major/ Minorの逸脱分類はDVCAT
DV.DVGRPID
DV.DVSCAT
DVDECOD
SDTMにはMajorな逸脱情報しか格納しない この前提で、SDTMデータに逸脱分類データを持たせない
SUPPDV.DVCLAS
逸脱分類は、逸脱情報のデータとして収集している場合はDV.DVCATに格納する 逸脱情報のデータとして収集していない場合は、SDTMには格納していない
外資系企業
CaseCardでは取られているが、SDTMには格納していない
DV.DVDECOD

2.4.1.6 逸脱のカテゴリ（Category of Deviation）の格納先

逸脱のカテゴリ（Category of Deviation）の格納先について調査した。

逸脱カテゴリは、内資・外資問わず、DVCAT 変数以外で扱われることが多い傾向であった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを示す。

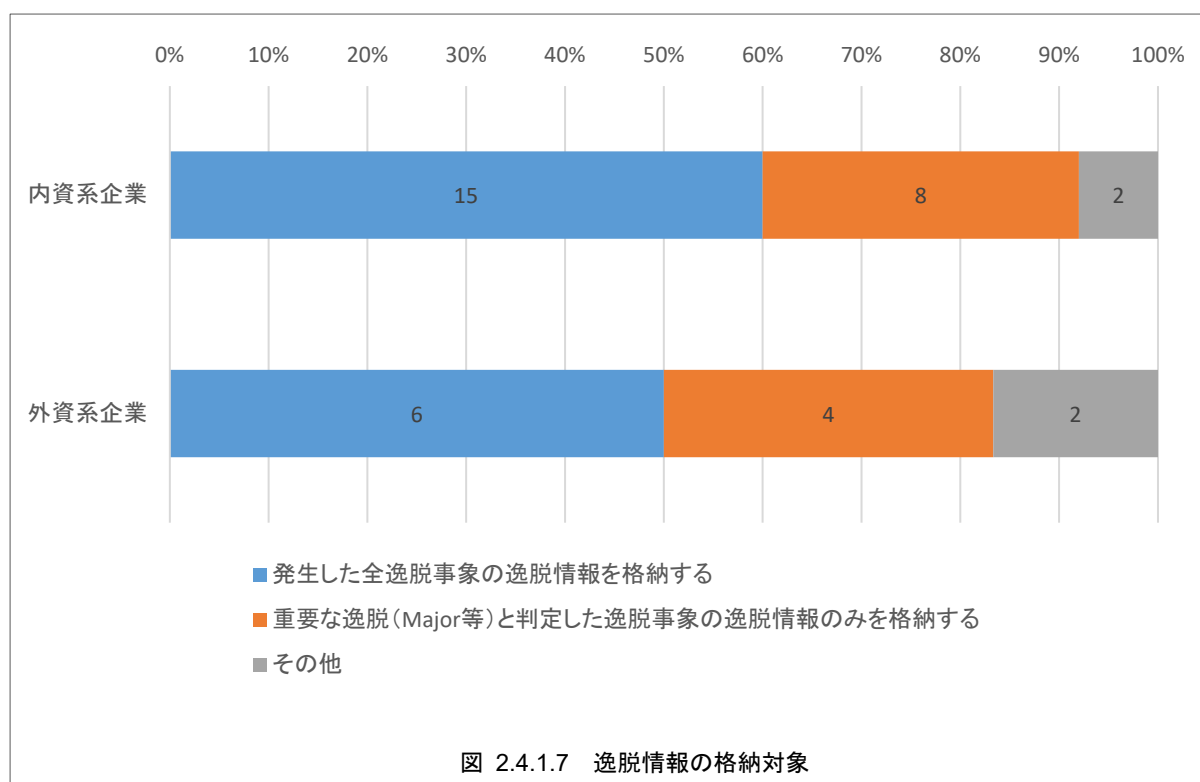
表 2.4.1.6 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
DV.DVDECOD
DV.DVSCAT
DV.DVSCATまたはSUPPDV
DVDECOD
DVTERM(DVDECOD)
DVTERMで定義する
アンケート上の逸脱のカテゴリは逸脱内容に該当するため、DVTERMに格納している
外資系企業
DV.DVDECOD
DV.DVSCAT
DVDECOD

2.4.1.7 逸脱情報の格納対象

逸脱情報を SDTM データセットに含める場合の逸脱情報の格納対象について調査した。

内資系・外資系企業によらず、全ての逸脱を含める企業が過半数であり、重要な逸脱 (Major 等) のみを格納する企業は 3 割程度であった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを示す。

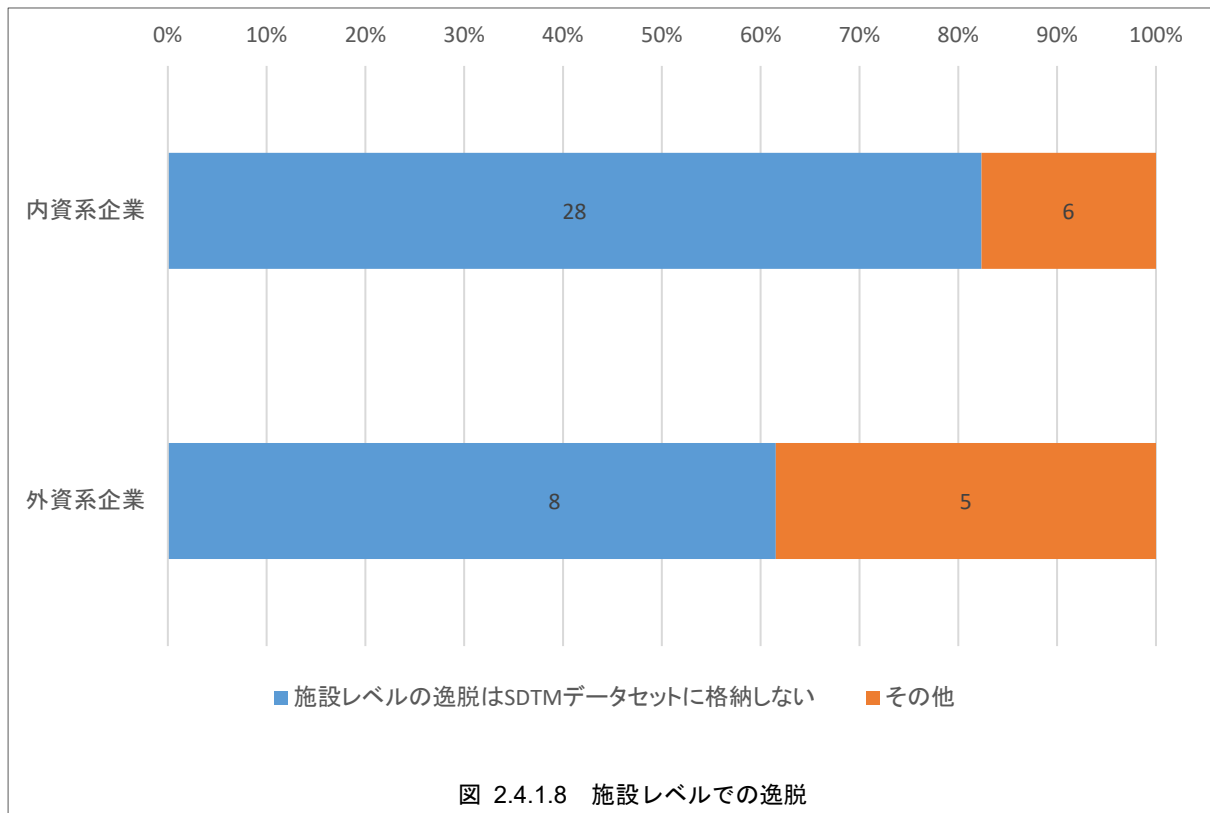
表 2.4.1.7 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
EDCで逸脱を収集しているため、被験者に紐付く逸脱のみ全てSDTMに格納している 例えば、特定の施設で治験薬の温度逸脱が起こった場合、その薬剤が被験者に割り当てられている、または投与が発生している場合はEDCに入力されるが、使用されなかった(割り当てられなかった)薬剤の場合、施設の逸脱として報告されるため、EDCには入力されず、SDTMにも格納されない
日本では、逸脱データについて、Database Lock直前に間違い等が見つかることでDatabase Lock or SDTM(DV Domainの)Lockが遅れる可能性を減らすため、特にCSR用の解析で不要となる「重要でない」逸脱については、SDTM.DVDメインに格納しない、という対応をすることがある FDA用では、BIMO作成のため、DVDメインに「重要でない」逸脱も含めた全ての逸脱を含め、SDTM.DVを作成している
外資系企業
Major/ Minorのうち、COVID related/ Regional Crisisと判定した逸脱情報
基本Majorで、試験によってはMWからの要望でMinorを格納するケースもある

2.4.1.8 施設レベルでの逸脱

施設レベルでの逸脱について、SDTM データセットに格納しているか調査した。

内資系・外資系企業共に、施設レベルでは格納しない企業が多く、内資系企業では8割、外資系企業では6割であった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを示す。

表 2.4.1.8 「その他」と回答した企業からのコメント

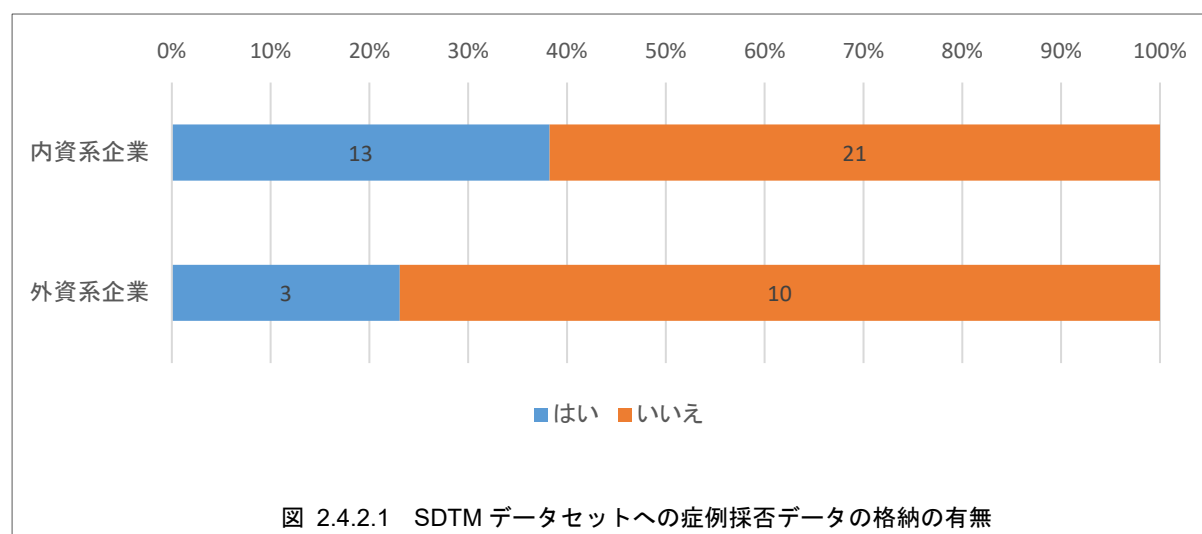
内資系企業
CDISC対応試験において、施設レベルの逸脱が報告された事例なし
経験なし
施設は特定せず、発生した重要な逸脱を全て格納
施設レベル、症例レベルの逸脱を分けていない
施設単位で発生した逸脱情報は保持していない
施設単位で逸脱が発生した場合、該当施設に登録されている全ての症例で同じ逸脱事象(重要なSOP違反等)を登録している
逸脱情報の収集段階で施設IDにて収集し、該当施設に登録されている全ての症例についてDVDメインへ反映することもある
症例ごとの逸脱としてSDTMに格納する
SUPPDVで施設レベルであることが分かるようにする
外資系企業
POOLDEF domainを作成し、DV.POOLIDで紐づける
SUPPDVにフリーテキストで記載
施設レベルの逸脱も症例番号に紐づけ、SDTMデータセットに収納している
試験ごとに対応

2.4.2 採否情報（SDTM）

2.4.2.1 SDTM データセットへの症例採否データの格納の有無

症例の採否情報を SDTM データセットに格納しているか調査した。

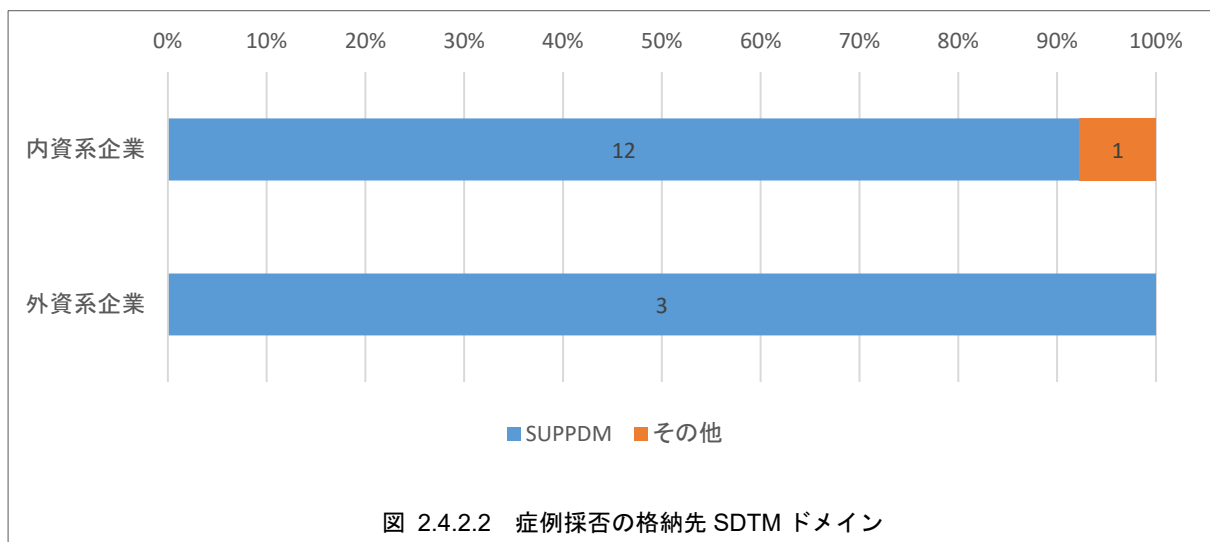
内資系・外資系企業どちらも採否情報を保持しないのが過半数であるが、内資系企業のほうが保持する企業の割合がやや多かった。



2.4.2.2 症例採否の格納先 SDTM ドメイン

2.4.2.1 の設問において症例の採否情報を SDTM データセットに格納していると回答した企業に対し、SDTM データセットのどのドメインに格納しているか調査した。

内資系・外資系企業問わず、採否はほとんどが SUPPDM ドメインに保持され、カスタムドメインを使用する企業はなかった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを示す。

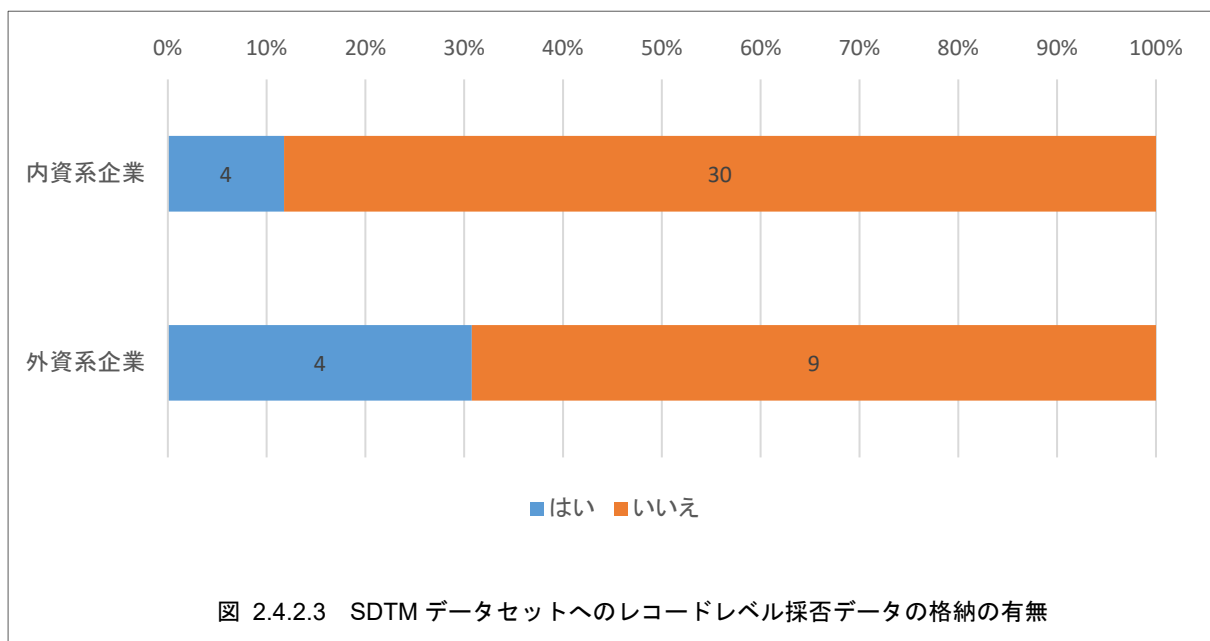
表 2.4.2.2 「その他」と回答した企業からのコメント

内資系企業
DVDメイン

2.4.2.3 SDTM データセットへのレコードレベル採否データの格納の有無

レコードレベルの採否情報を SDTM データセットに格納しているか調査した。

内資系企業では、レコードレベルの採否情報を SDTM データセットに保持することは非常に少なかった。また、外資系企業でも保持する企業は3割程度であった。



以下に、アンケートで収集したコメントを一部要約して示す。

表 2.4.2.3 SDTM データセットへのレコードレベル採否データの格納の有無

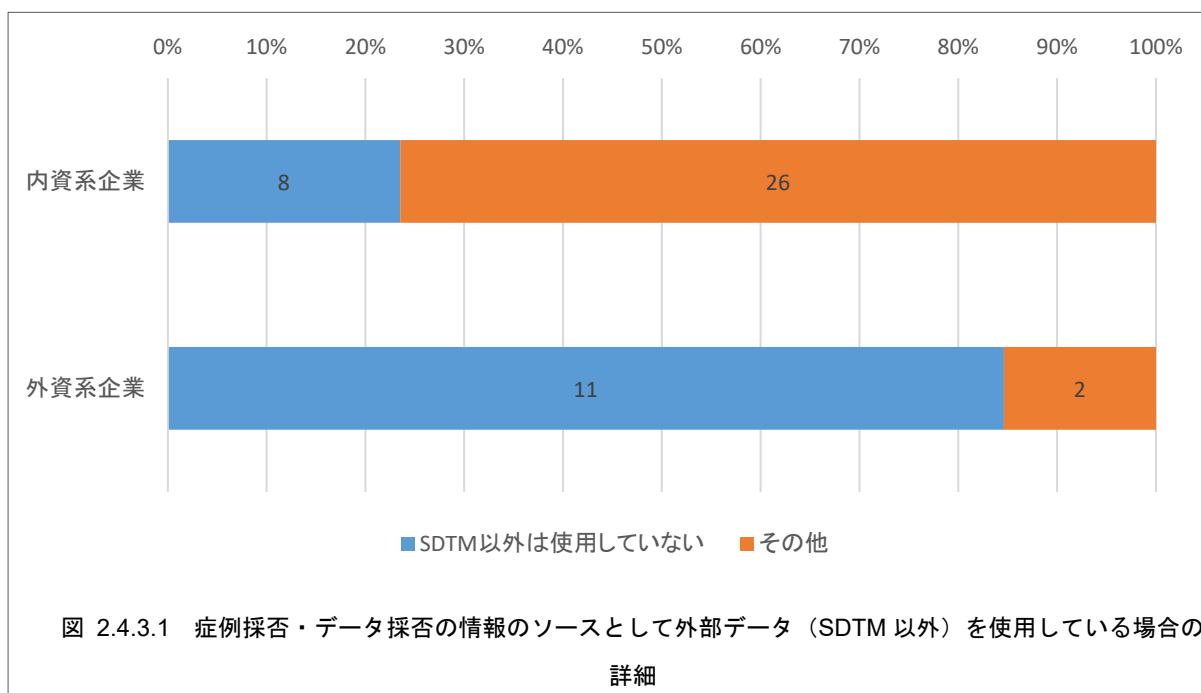
内資系企業
ADaMで格納している
Excelで作成
Not applicable
SDTMで要求されている情報ではなく、レコードレベルの採否の条件を試験実施計画書に規定していないため
SDTMには採否情報を格納せず、採否やデータの取扱いがADaMに格納している
ベースラインのフラグはSDTMに格納している
投与後に関しては、基本的にはSAPでAnalysis windowを定義し、必要な場合は複数レコードの平均値を新たにレコード導出するなどした上で、ADaMのAnalysis flagにて判別可能にしている
レコードレベルの採否はADaMのANLzzFL変数として格納している
レコードレベルの採否はADaMに格納している
レコードレベルの採否を実施していない
レコードレベルの採否情報はSDTMに格納していないが、逸脱として収集された情報はDVIドメインに格納している
特定の逸脱について、解析に用いないよう、ADaM上でフラグを設定する場合がある
レコード採否に関するデータセットを作成し、ADaMに反映させる
解析担当者にデータ採否情報が格納されたExcelファイルを提供し、ADaM(ADSL)にのみデータ採否フラグが存在
採否はADaMに格納している
採否情報はADaM作成時に反映している
採否情報を直接ADaMに格納
症例採否及びレコードレベルの採否情報にかかる外部データから、ADaMに直接格納している
被験者レベルでの採否のみ行っている
外資系企業
レコード採否については基本行っていないが、発生した場合はADaMに格納している
統計解析計画書で定義しているもので網羅している

2.4.3 ADaM 関連

2.4.3.1 症例採否・データ採否の情報のソースとして外部データ（SDTM 以外）を使用している場合の詳細

ADaM の作成に際し、症例採否・データ採否の情報のソースとして外部データ（SDTM データセット以外）を使用している場合の詳細について調査した。

外資系企業では SDTM データセット以外を使うことはほとんどないが、内資系企業では SDTM データセットではなく外部データ利用が多かった。



以下に、アンケートの「その他」回答コメントを示す。

表 2.4.3.1 「その他」と回答した企業からのコメント

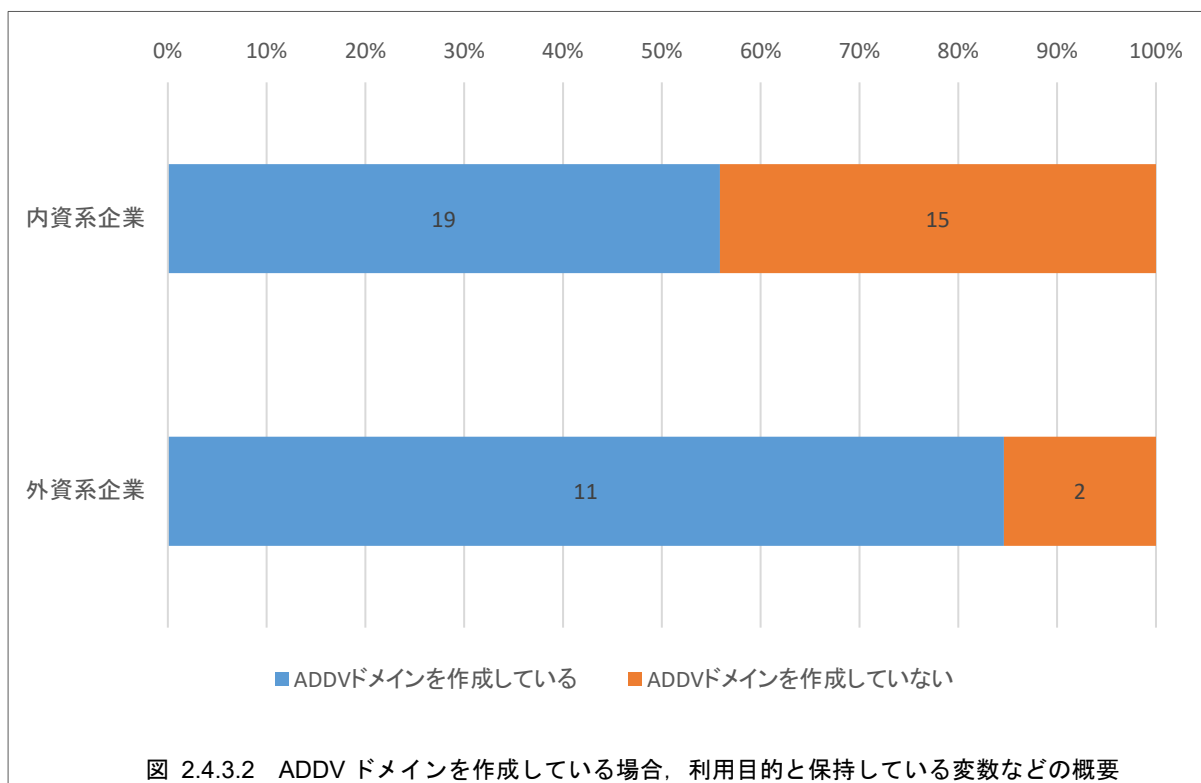
内資系企業
『平成30年10月16日 申請時電子データ提出にかかる実務担当者のためのワークショップ②の大日本住友製薬 大橋氏の発表(スライド11)』を基に、症例検討情報は「misc」フォルダにSASデータセット形式(*.sas7bdat)で格納し提出する予定である
CTMSから得られた情報(Protocol deviationの分類などを含む)を外部データとして利用している
DM担当者が作成した外部データから、直接ADaMに格納している
Excelで外部データを作成し、ADaMに取り込んでいる
Excelを使用
IVRSのデータを使用
SDTM以外の外部ファイルを使用
外部ファイル(エクセル, CSVファイル)
基本的に、症例採否に影響する事象は逸脱情報とともに収集している 症例採否のデータを作成する際に、収集された逸脱情報以外のRawデータや外部データを利用することもある なお、症例採否に関わる全ての情報はDBL前に固定している
採否検討会で取り決めた症例・データ採否の内容をADaM specのcomplex algorithmとして含める
採否情報をExcelで作成し、ADaMのソースとする
症例検討会で決定した症例、データの採否を、外部データとしてADSL作成時に取り込んでいる
症例検討会の結果をSASデータセットにして使用
症例検討会議事録
症例検討会議事録のAppendixとして外部データ(Excelなど)を作成する

症例採否(主にPer Protocol SetやPK Analysis Setの採否)において、その測定項目の値等からプログラミングで採否が判定できず、人の目での確認、pick upが必要な場合は、どの症例が採用されないかを記した外部データを作成し、それをADaM.ADSLのAnalysis Set Flag作成時に用いる
症例採否に関してはSDTMのSUPPDMを用いている データ採否については、データレビューミーティングなどでのデータ取扱い決定内容に準じてADaM作成プログラム内で対応している
症例採否の情報をExcelファイルに入力し、それを外部データとして使用している
症例採否はSDTMから、データ採否が発生した場合には、データ取扱い結果に基づいて外部データ(Excel)を作成し、ADaMに取り込んでいる
症例採否をExcel等の外部データとして用意し、ADaMに結合する ただし、SDTMだけから症例採否情報を導出する試験もあり、全ての試験で外部データを用いているわけではない
症例採否情報のExcelファイル(sasデータセット化)
症例採否定義書にて定義された条件に基づいてプログラムを作成し、抽出する 不採用理由は症例採否定義書を取り込む 症例採否定義書にて定義されなかったイレギュラーな採否が起こった場合、DMIにて作成された症例・データ一覧を取り込む
症例取扱い基準に従ってプログラムで作成された採否フラグのデータセット
症例不採用理由、全症例採否、レコード不採用の3つのデータセットを作成する
別途Excelを作成して取り込む
薬物濃度やPKパラメータの採否は、外部ファイルからADaMに取り込んで使用している
例外的に、SDTMデータ以外のデータをソースとする場合がある
外資系企業
プログラムでADaM.ADSLにフラグをセットしている
臨床部門によって作成された症例採否データ(外部データ)をADaMへ取り込んでいる

2.4.3.2 ADDV ドメインを作成している場合、利用目的と保持している変数などの概要

ADaM 作成に際し、ADDV ドメインを作成しているか、作成している場合の利用目的と保持している変数について調査した。

内資系企業においては、ADDV ドメインを作成していない割合が4割だった一方で、外資系企業においては、ADDV ドメインを作成していない割合は1割程度に留まった。



以下に、アンケートで収集したコメントを一部要約して示す。

表 2.4.3.2 企業からのコメント

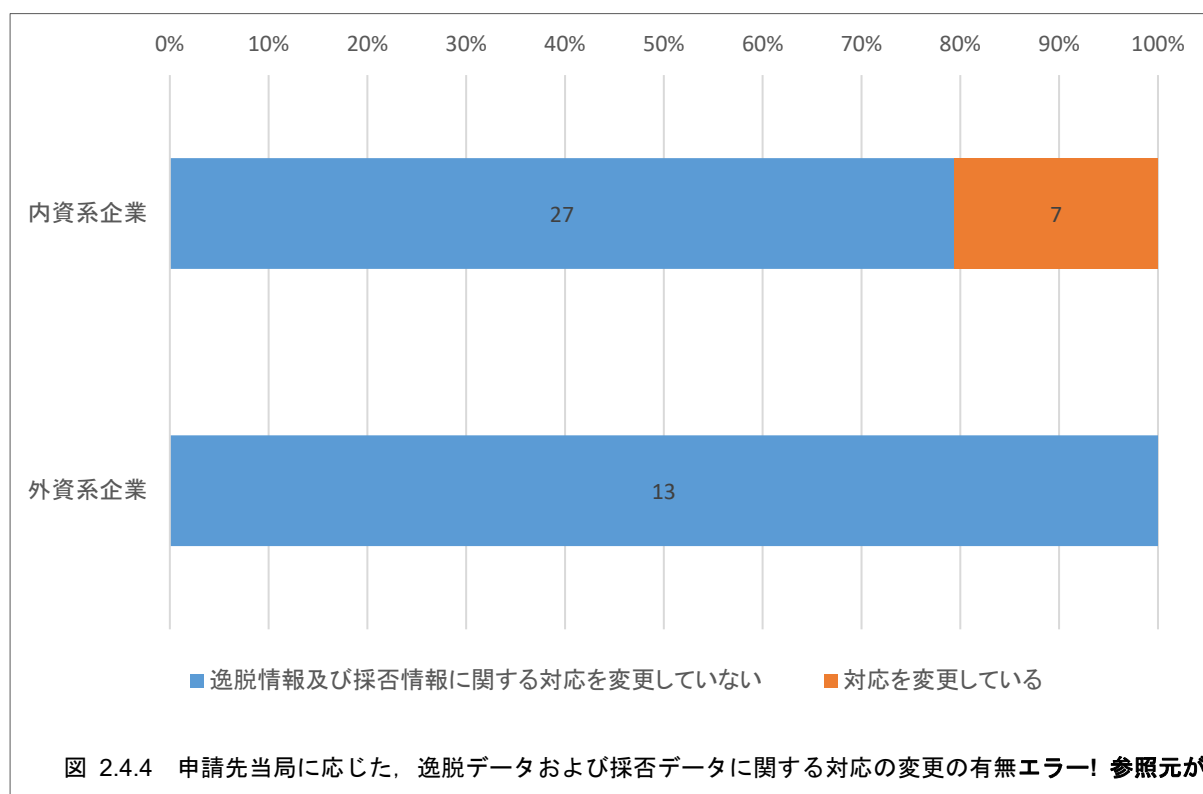
内資系企業
ADDVには逸脱情報に加えて、採否情報やarm情報を含めている 帳票作成しやすいように作成している
CSR(Clinical Study Reports)用の集計表を作成する場合は作成することもあるが、健康成人P1試験などMajor-PDが少なく、一覧表のみ作成する場合では、ADDVは作成していない
CSRに記載する逸脱情報の集計を目的にしている 試験ごとにADDVの有無や変数は異なる
CSRの帳票 変数は通常のADaMの項目+SDTM.DV
CSR一覧表、テーブルの作成のため
CSR作成のため DVSEQ, DVSPID, DVTERM, DVDECOD, DVCAT, EPOCH, DVSTDTC, DVSTDY, DVFRM(逸脱の項目 妊娠検査など), DVRVST(逸脱したVISIT)
CSR用の帳票、一覧表の作成, BIMOの作成(USのみ):IMPDEV(重要な治験実施計画書からの逸脱件数)
DVSEQ, DVTERM, DVDECOD, DVCAT, DVSTDTC, DVSTDY
Protocol deviationの分類, サブ分類, 日付, deviation term, deviation coded term if applicable, source of deviation
一覧表(重大な逸脱, 16.2-2)作成に使用
逸脱に関するTableを作成するために必要な変数を保持している

逸脱の集計目的
被検者ID, 採否フラグ, 逸脱カテゴリ等
逸脱症例の内訳一覧作成を目的としており, 症例ごとに「GCP違反」などの情報をフラグ立てしている
基本的には, ADDVドメインを作成している(集計と一覧表作成のため) 一覧表作成もADaMから行っている ADDV上で, 逸脱分類(important or minor)を導出することもある 集計及び一覧表の作成はimportant PDに絞って行うことが多い
重要な逸脱例の群ごと, 施設ごとの集計
帳票「16.2.2治験実施計画から逸脱した症例」を作成するため
目的:CSR用帳票の作成
目的:集計 項目:SDTMと同様
利用目的:CSR(Clinical Study Reports)用一覧表の作成 保持している変数などの概要:SDTMの変数と同じものを使用
外資系企業
目的:CSR(Clinical Study Reports)帳票用 保持変数:帳票出力用のカテゴリ変数, Relative Day変数, Rescreen前後を判定する変数
CSR用一覧表の作成
CTR作成
SDTM.DVドメインにAnalysis visit変数を追加, 及びADaM.ADSLドメインよりCore変数をマージ
TFLs作成のため
自社のスタンダードではデータセット名がADDVではない ADPRODEVというデータセットを作成しているが, 利用目的や保持している変数などはADDVと大きく変わらない
重要な逸脱(Major等)と判定した逸脱事象の逸脱情報のみを格納する CSR(Clinical Study Reports)用一覧表の作成が使用目的
変数はSDTM.DVと同様
保持している変数はDVドメインがほとんどで, Protocol DeviationにおけるTableやListingに使用している
利用目的:CSR用集計表, 一覧表の作成 保持している変数:DVとSUPPDVIに入っている情報をまとめて格納, 症例採否の変数
利用目的:Protocol Deviationsの集計, 作表 保持している変数:DVCAT(Protocol Deviation Category), DVTERM(Protocol Deviation Term), DVTERSP1~x (Protocol Deviation Term Specify 1~x)

2.4.4 申請先当局に応じた, 逸脱データおよび採否データに関する対応の変更の有無

申請電子データ提出先が日本, 日本以外で, 逸脱情報及び採否情報に関する対応を変更しているか調査した。また, 変更している場合の詳細についても調査した。

内資系企業の2割が申請先に応じてプロセスが変更されていることが分かった。



以下に、アンケートで収集したコメントを一部要約して示す。

表 2.4.4 「対応を変更している」と回答した企業からのコメントエラー! 参照元が見つかりません。

内資系企業
CDISCをIn houseで対応する場合と、委託する場合で対応を変更している 海外は基本的に委託のため社内の場合の対応にこだわらず、委託先の効率的な方法を採用している
国内申請しかしていない
国内申請のみ
日本では、逸脱データについて、Database Lock直前に間違い等が見つかることでDatabase Lock or SDTM(DV Domainの)Lockが遅れる可能性を減らすため、特にCSR用の解析で不要となる「重要でない」逸脱については、SDTM.DVDメインに格納しない、という対応をすることがある FDA用では、BIMO作成のため、DVDメインに「重要でない」逸脱も含めた全ての逸脱を含め、SDTM.DVを作成している
日本では決められた社内のテンプレートに従い情報を収集しているが、海外では海外CROの方法によって行っている 日本ではFAS, PPS, SSだが、海外試験ではmITTで行い、対象集団の定義も異なる
日本のみの申請の場合は、DVDメインを作成しないこともある 海外への申請の場合は、DVDメインを作成する

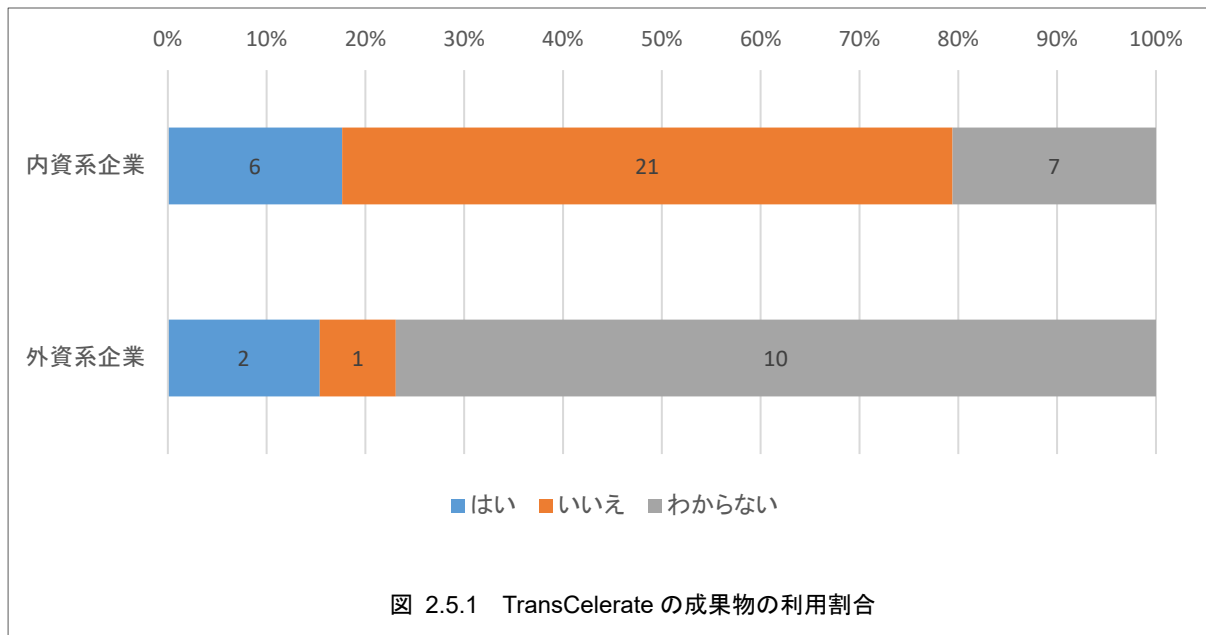
2.5 TransCelerate の Protocol Deviations Solutions について

TransCelerate の Protocol Deviations Solutions の活用について調査した。

2.5.1 TransCelerate の成果物の利用割合

TransCelerate の Protocol Deviation Assessment Plan (PDAP), Protocol Deviation Process Guide (PD Process Guide), PD Process Map (PD Process Map) を参考にしているか調査した。

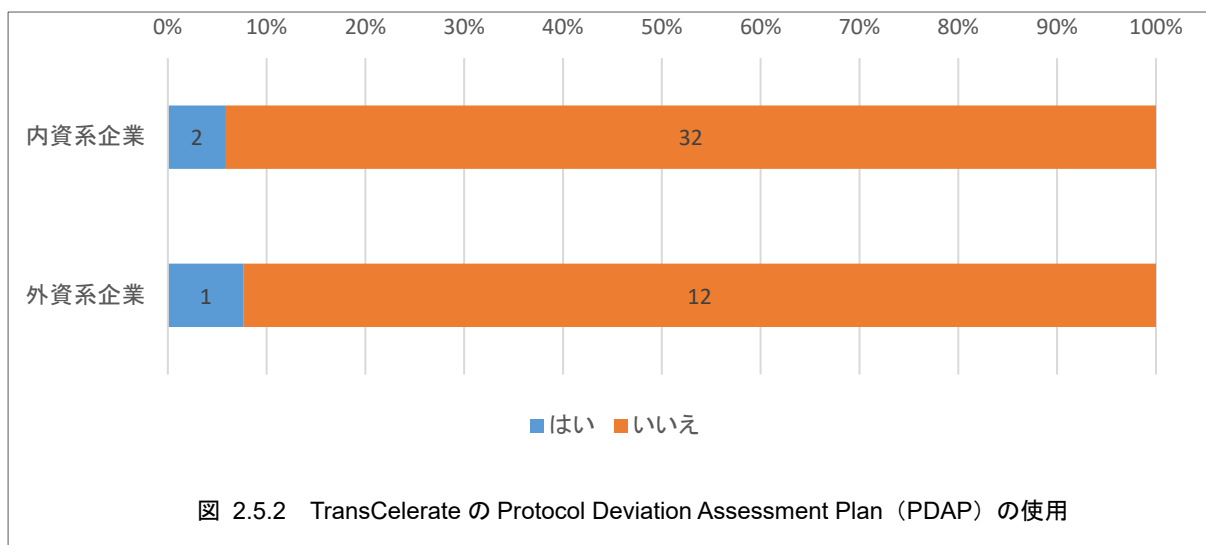
参考にしていると回答した企業は内資系・外資系企業ともに、1 割程度だった。



2.5.2 TransCelerate の Protocol Deviation Assessment Plan (PDAP) の使用

TransCelerate の Protocol Deviation Assessment Plan (PDAP) を使用しているか調査した。

ほとんどの企業が使用していなかった。



3. 考察

3.1 アンケート結果より

各社、逸脱情報の収集の準備からその利用まで、かなりばらつきのある対応となっていることが分かった。8 割以上の外資系企業においては、試験単位で逸脱の定義に関する文書が作成されていることから（図 2.2.1 ），国をまたいで治験を実施するために一定のルールを設ける必要性が表れているのではないかと考える。また収集項目や使用する用語にもばらつきが多く、更なる標準化の促進が業界全体の効率化に寄与すると考えられる。

3.2 SDTMIG v3.3 における逸脱情報および症例採否の取り扱い

SDTMIG v3.3 において、DM ドメインの Assumptions 5 に「*Study population flags should not be included in SDTM data.*」の記載が追加された [4]。以前の SDTMIG のバージョンに従い、SUPPDM ドメインに FULLSET, SAFETY 等の population flag を格納している企業にとっては、SDTMIG v3.3 実装に向けての最初の課題のひとつと言えるだろう。

外資系企業において、SDTM に症例採否を格納していない企業は 8 割以上であり（図 2.4.2.1 ），また ADaM の症例採否・データ採否情報のソースは「SDTM 以外は使用していない」と回答した企業も 8 割（図 2.4.3.1 ）であった。外資系企業の多くは SDTM データのみを使用して ADaM で採否情報（Population Flag）を導出していると考えられる。一方で内資系企業においては、ADaM の症例採否・データ採否情報のソースは SDTM 以外の外部データが使用されており、内資・外資での違いが顕著であることが分かった。

今後、SDTMIG v3.3 の実装や効率化を目指す企業は、統計解析計画書等で症例及びデータの取扱いを規定し、それらをもとに SDTM データを使用して、ADaM で採否情報を導出する方法は効果的かもしれない。そのためには、各部門との協力や手順の構築、導出に必要なデータの標準化など、課題は少なくない。今回のアンケートで TransCelerate の Protocol Deviation Assessment Plan（PDAP）の認知度は高いとは言えなかった（図 2.5.1 ）が、このような共通のツールが浸透していくことで、業界全体の標準化及び効率化の一助となることを期待する [6]。

3.3 DV ドメインに格納するデータのばらつき（重要性、日付）

逸脱分類に使用される用語およびその格納先の DV ドメイン変数は現状各社でばらつきがあることが分かった（図 2.2.6 ，図 2.4.1.5 ）。また格納対象とする逸脱情報にもばらつきがあることが分かった（図 2.4.1.7 ）。これらから、例えば DV ドメイン中の重要な逸脱データの抽出をしようとした際の抽出の条件も、各社により様々であることが推測される。

また DVDTC に格納している日付は様々で、「逸脱事象の発生日」「逸脱事象の最初の報告日」「逸脱情報の収集日」のいずれかが格納されている状況だった（図 2.4.1.4 ）。参考として、以下に CDISC の提示している SDTM v1.7 内、table 2.2.5.1 より一部抜粋する [7]。

Variable Name	Variable Label	Description
--DTC	Date/Time of Collection	Collection date and time of an observation

--STDTC	Start Date/Time of Observation	Start date/time of an observation
---------	--------------------------------	-----------------------------------

上表を踏まえると、DVSTDTC 変数には「逸脱事象の発生日」を格納するのが良いと考えるが、DVDTC 変数には「逸脱情報の収集日」として「最初の報告日」を格納するか、「最終の報告日」は判断が分かれるかもしれない。

3.4 プロトコル逸脱に関連する文書

各社の逸脱情報の取り扱いにおけるばらつきの原因を探るべく、プロトコル逸脱に関連するガイダンスから重要と思われる記載を以下に抜粋し、原因について検討した。

3.4.1 SDTMIG v3.3, Assumption for DV domain

SDTMIG v3.3 において、DV ドメインの目的として、CSR の 10.2 章に該当する逸脱情報の格納ということが明記されている [4]。

6.2.4 Protocol Deviations

DV – Assumptions

1. The DV domain is an Events model for collected protocol deviations and not for derived protocol deviations that are more likely to be part of analysis. Events typically include what the event was, captured in --TERM (the topic variable), and when it happened (captured in its start and/or end dates). The intent of the domain model is to capture protocol deviations that occurred during the course of the study (see ICH E3: Section 10.2 at

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf). Usually these are deviations that occur after the subject has been randomized or received the first treatment.

3.4.2 ICH-E3 (治験報告書) 10.2 章

ICH-E3 によると、CSR の 10.2 章においては、重要な逸脱について記述することを求められており、記述すべき治験実施計画書からの逸脱については 4 つの分類を提示されている [2]。

10. 治験対象患者

10.2 治験実施計画書からの逸脱

治験の組み入れ又は除外基準，治験の実施方法，患者の管理又は患者の評価に関する重要な逸脱について全て記述すること。

本文中で，施設ごとに治験実施計画書からの逸脱について適切に要約し，下記のような分類にまとめること。

- －組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず，治験に組み入れられた患者
- －治験期間中に中止基準に該当するようになったが，中止されなかった患者
- －治療方法や用量が不適切であった患者
- －禁止されている併用療法を受けた患者

付録 16.2.2 に，これらの治験実施計画書から逸脱した個々の患者の一覧表を添付し，多施設共同治験においては施設ごとに内訳を示すこと。

3.4.3 ICH-E6（GCP） 第 46 条，第 22 条の 2

ICH-E6 においては，原則として治験実施計画書から逸脱をしてはならないが，やむを得ない場合には，内容と理由を記録し，提出することを求められている [1]。

(治験実施計画書からの逸脱)

第 46 条 治験責任医師は，被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかった場合には，全てこれを記録し，その旨及びその理由を記載した文書を直ちに治験依頼者が治験を依頼する場合にあっては治験依頼者及び実施医療機関の長に，自ら治験を実施する者が治験を実施する場合にあっては実施医療機関の長に提出しなければならない。

2 治験依頼者が治験を依頼する場合における前項の規定による文書の提出については，第 10 条第 2 項から第 5 項までの規定を準用する。この場合において，これらの規定中「治験の依頼をしようとする者」とあるのは「治験責任医師」と，「実施医療機関の長」とあるのは「治験依頼者」と読み替えるものとする。

モニターにより逸脱が確認された場合には，モニタリング報告書で以下の項目の収集が必要とされている [1]。

(モニターの責務)

第 22 条 第 2 項

2 モニタリング報告書には、日時、場所(実施医療機関名)、モニターの氏名、治験責任医師又はその他の接触した相手の氏名、モニターが点検した内容の要約及び重要な発見事項又は事実、逸脱及び欠陥、結論、治験責任医師等に告げた事項並びに講じられた又は講じられる予定の措置及び本基準等の遵守を確保するために推奨される措置に関するモニターの見解等を記載すること。モニタリングの結果は、モニタリング計画書の遵守状況の検証に必要な情報を記録すべきである。

3.4.4 ICH-E9 (臨床試験のための統計的原則) 4.5 章

逸脱の発生状況に応じて、統計手法や試験デザインへの影響を検討する [8]。

4.5 中間解析と早期中止

予定した手順からの逸脱により常に試験結果の妥当性が損なわれる可能性がある。試験に変更を加える必要性が生じた場合、変更により必要となる統計手法の変更のすべてを、できるだけ早い機会に治験実施計画書の改訂に明記すべきである。特にそのような変更が原因となるおそれがあるすべての解析及び推測への影響を議論しておかなければならない。選択した中間解析の方法が、全体の第一種の過誤の確率を制御していることを保証すべきである。

3.4.5 プロトコル逸脱に関連する文書 総括

- CSR の 10.2 章で記載する必要のある逸脱は、重要な逸脱である。
- 重要な逸脱の例として、以下項目が挙げられている。
 - 被験者の組み入れの違反
 - 併用禁止薬の併用
 - 服薬不遵守
 - 中止基準該当の見過ごし
- ICH-E3 において CSR の 10.2 章にて治験実施中に起きた重大な治験実施計画書からの逸脱について要約することが求められているが、その要約にどのような要素が必要かまでは明示されていない [2]。また ICH-E6 においてモニタリング報告書に記録すべき項目が示されている [1]。これらを複合的に考え、また各社の運用手順との兼ね合いを考慮し、含めるべき日付の種類や ICH-E6 に定められた予防措置までを含めるか等は、各社の判断に委ねられている。各社の逸脱情報の利用目的・範囲に応じて、必要とされる項目が会社ごとに異なるのではないかと考えられた。
- プロトコル逸脱という観点では、ICH-E6 はモニタリング部門、ICH-E9 は統計解析部門、ICH-E3 は統計解析部門及びメディカルライティング部門が主に関係すると想定されるが、プロトコル逸脱に関して治験の各フェーズにおいて各部門が果たすべき責務が別々に

書かれており，各部門の連携を深める必要があると思われる。

4. 参考文献

1. **ICH.** 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスの改正 (ICH-E6 (R2)). (オンライン) <https://www.pmda.go.jp/files/000230974.pdf>.
2. -. 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン (ICH-E3). (オンライン) <https://www.pmda.go.jp/files/000156923.pdf>.
3. **CDISC.** Study Data Tabulation Model Implementation Guide: Human Clinical Trials Version 3.2 (Final). (オンライン) https://www.cdisc.org/system/files/members/standard/foundational/SDTMIG_v3.2.pdf.
4. -. Study Data Tabulation Model Implementation Guide: Human Clinical Trials Version 3.3 (Final). (オンライン) <https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtmig/sdtmig-v3-3/html>.
5. **PMDA.** 申請電子データ提出に関する技術情報 (FAQ、データ標準カタログ等) . (オンライン) <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0028.html>.
6. **TransCelerate BIOPHARMA INC., Protocol Deviations Initiative.** Protocol Deviations. (オンライン)
7. **CDISC.** Study Data Tabulation Model Version 1.7 (Final). (オンライン) <https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtm/sdtm-v1-7/html>.
8. **ICH.** 臨床試験のための統計的原則 (ICH-E9) . (オンライン) <https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>.

5. 資料作成者

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2024 年度継続タスクフォース 3

執筆者

堀田 智子	KMバイオロジクス株式会社
南雲 健太郎	ヤンセンファーマ株式会社
岡田 宏美	鳥居薬品株式会社
山崎 亜紀子	田辺三菱製薬株式会社

レビュワー

桐原 みらい	中外製薬株式会社
竹内 智哉	丸石製薬株式会社
橋本 千恵	大塚製薬株式会社
矢崎 直人	久光製薬株式会社

タスクフォースリーダー兼推進委員

磯崎 充宏	鳥居薬品株式会社
長谷川 秀美	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

担当副部長

加藤 智子	サノフィ株式会社
-------	----------