SDTMマッピング仕様書でつなぐSDTMの輪

神谷 亜香里[1)], 平井 健太[2)], 財前 政美[1)],
惣田 隆生[1)], 坂井 絵理[1)], 小林 千鶴[1)]
[1)] 塩野義製薬株式会社 解析センター
[2)] 株式会社エス・シー・エー

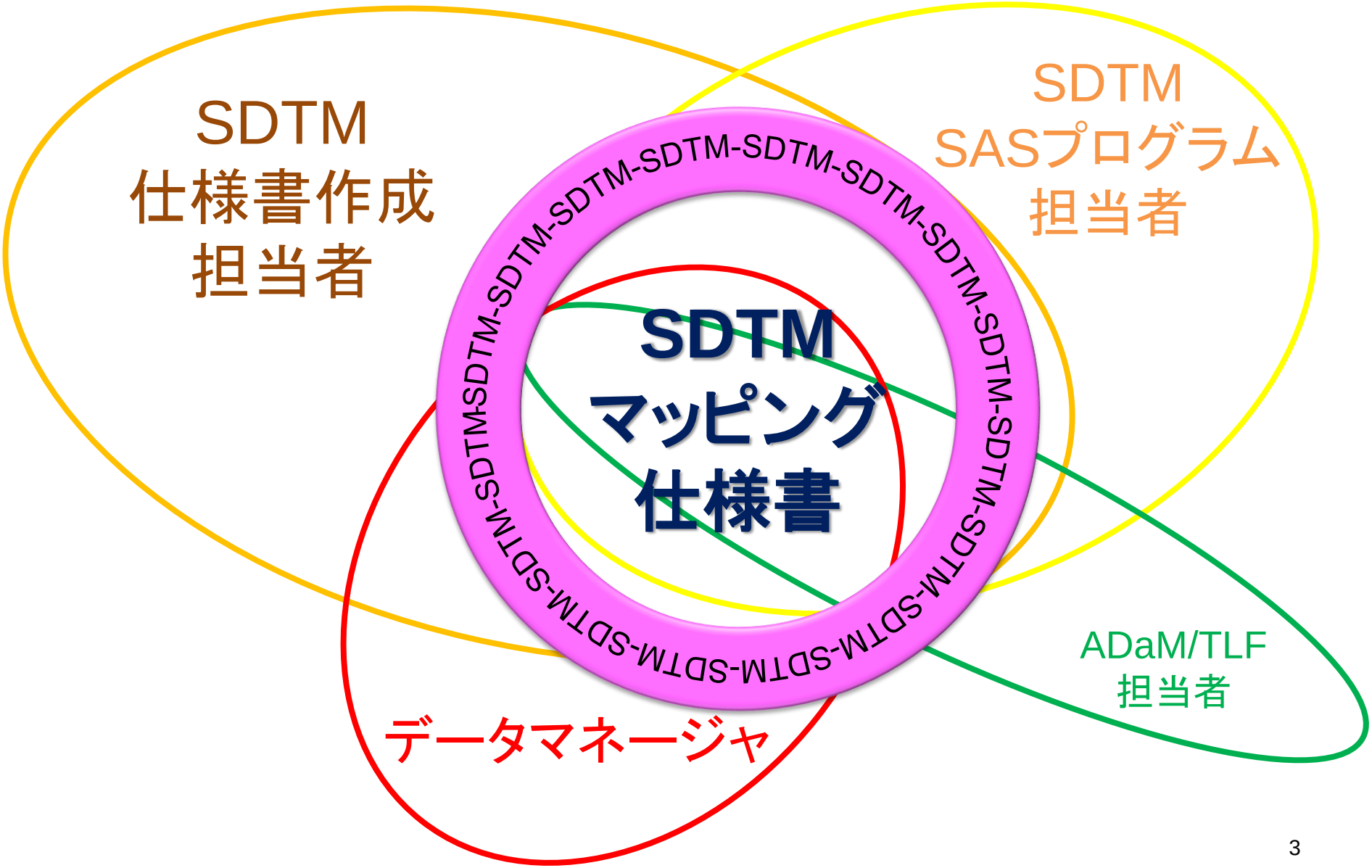
Ring of SDTM connected by SDTM mapping specification

Akari Kamitani[1)], Kenta Hirai[2)], Masami Zaizen[1)],
Takao Sooda[1)], Eri Sakai[1)], Chiduru Kobayashi[1)]
[1)] Biostatistics Department, SHIONOGI&CO.,LTD.
[2)] S.C.A Co., Ltd

要旨:

PMDAへの承認申請用CDISC標準電子データの作成に向けて，データマネージャ，SDTM仕様書作成者，SASプログラム担当者，ADaM担当者を結ぶためのSDTMマッピング仕様書の工夫点を紹介する.

キーワード: PMDA，SDTM，ADaM，SDTMマッピング仕様書，SASプログラム，データマネージャ，社内標準，効率化


SDTM
仕様書作成
担当者
SDTM
SASプログラム
担当者
SDTM
マッピング
仕様書
ADaM/TLF
担当者
データマネージャ

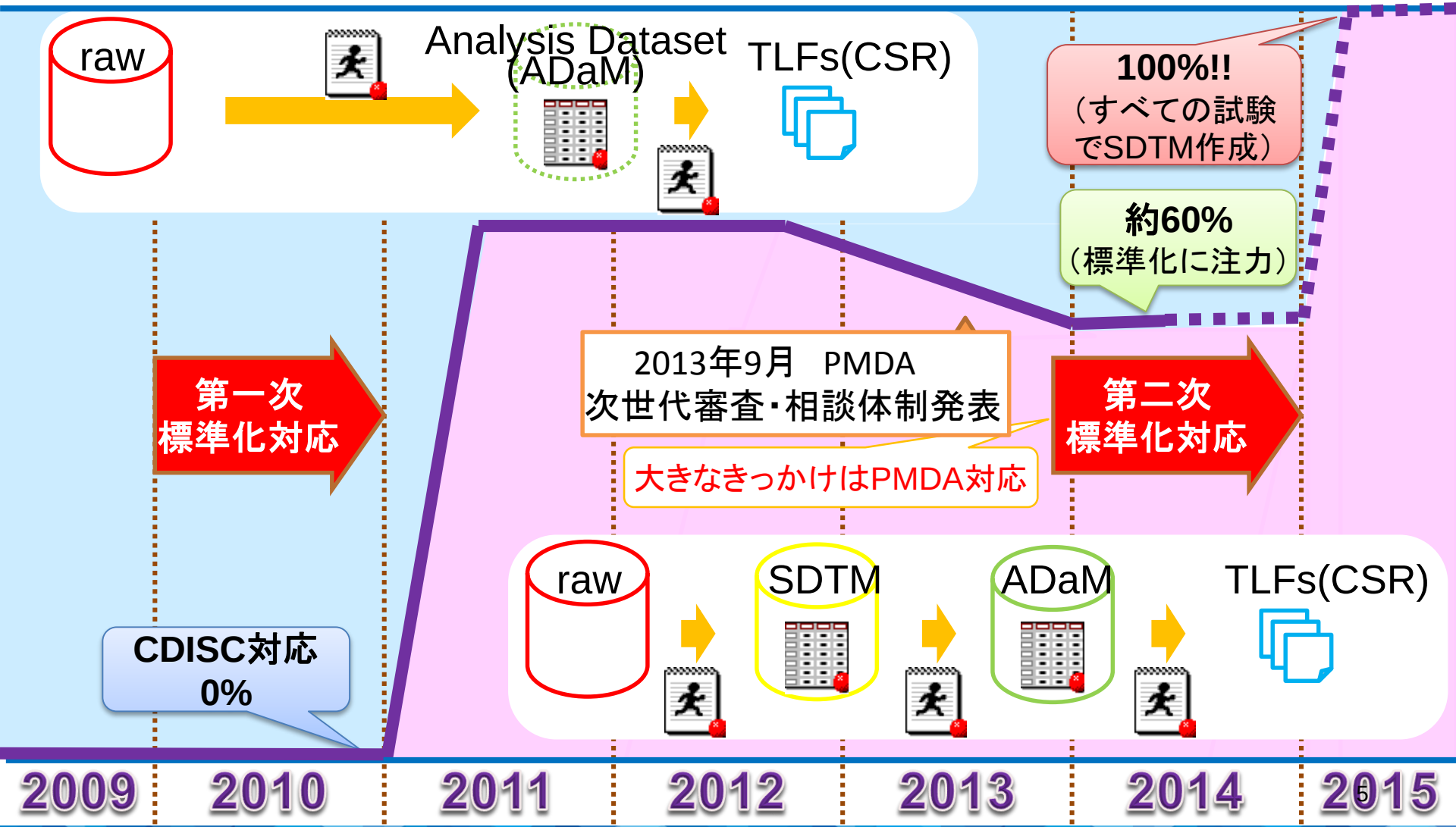
本報告の内容

- シオノギでのCDISC対応と体制のリモデリング
  - 昨年のSASユーザー総会より -
- SDTMマッピング仕様書での工夫
  - SDTMマッピング仕様書の充実度とプログラミング難度とのバランス
  - 担当者間の懸け橋となる仕様書
- 今後の課題

昨年のSASユーザー総会（神谷ら（2014））より

シオノギでの解析手順の変遷のイメージ

:CDISC対応の割合



昨年のSASユーザー総会
（神谷ら（2014））より

第二次CDISC標準化対応
For All Over the World（2013年～）

すべての試験を raw → SDTM → ADaM → TLF で

実施/実現するための体制をリモデリング

☆第二次標準化を行わなければならない課題および解決

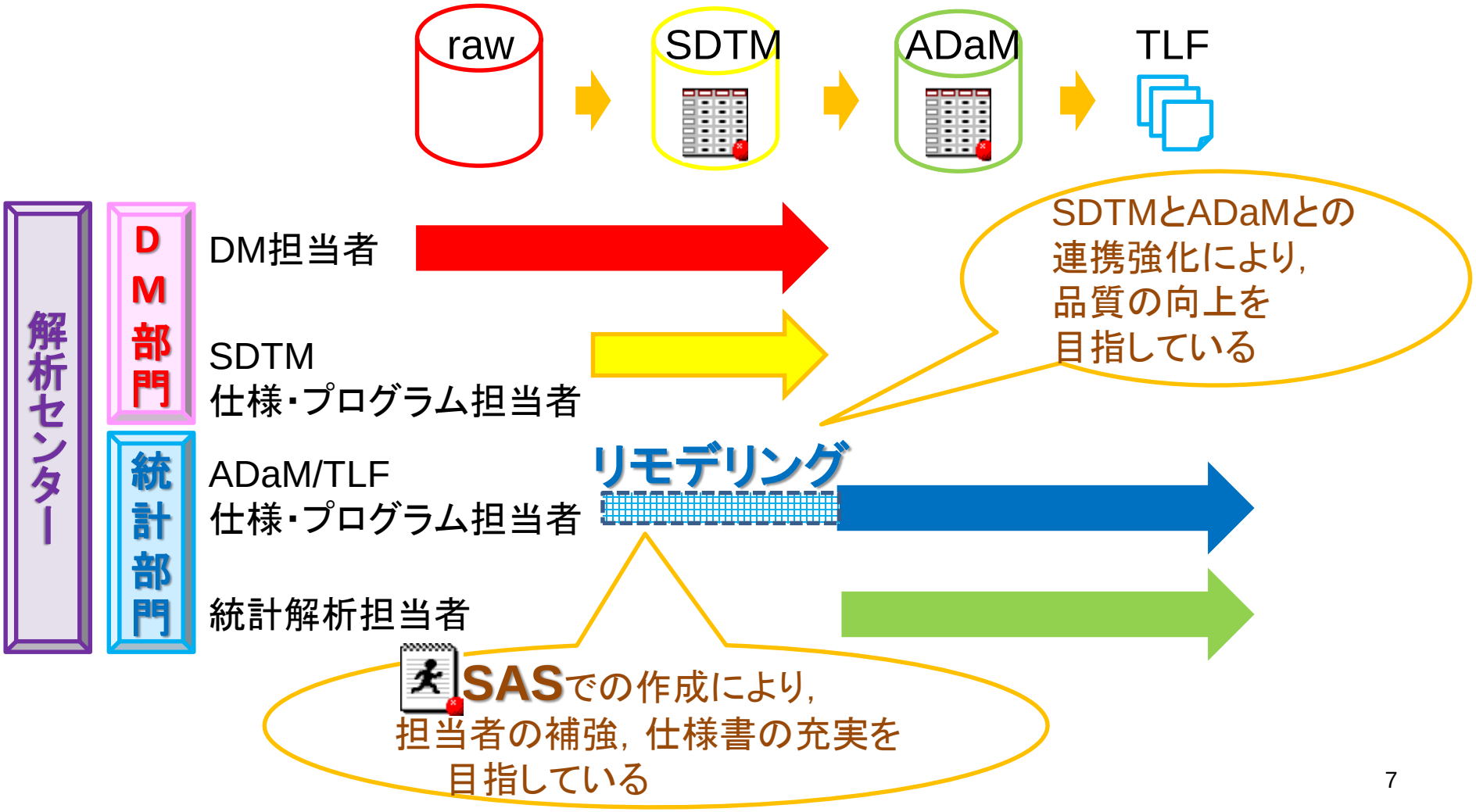
- ✓2013年9月 PMDAの発表「次世代審査・相談体制」
- ✓SDTMを介さずにADaMを作成する場合の問題
- ✓SDTM作成担当者の不足

⇩

- ✓手順の一本化
- ✓作成の工夫
- ✓リソースの補強

昨年のSASユーザー総会
（神谷ら（2014））より

体制と作成方法のリモデリング



リモデリングに向けての課題
～最終成果物SDTMの作成のために～

- モノができるか？
  - ●・・・仕様書，プログラム，作業フォルダ
- モノの保証のために
  - ●・・・文書，QC
- 常に一定のレベルで作成できるために
  - ●・・・ WI，マニュアル，手順書の整備
- 体制をどうするか？
- 同時並行の複数試験をどう対応するか？

仕様書，プログラム，作業フォルダにおける方針

- 現状の手順でよいところは取り入れたい！
- 手順の重複やオーバークオリティを見直したい！
- できる限り，ADaM/TLFと手順を共通にしたい！

- 仕様書作成のバランス

仕様書の作成を簡略！
プログラムは難しい！

プログラムしやすい！
仕様書の作成は大変！

- 作業フォルダ・・・ ADaM/TLFと共通のサーバを利用

プログラム担当者

仕様書

XX_META.xls

definexml.xls

プログラム仕様書

CDI

||

プログラム

CDI 設定

仕様書作成担当者

仕様書

XX_META.xls

definexml.xls

マッピング仕様書

~~プログラム仕様書~~

SAS

プログラムを組めるようにパワーアップ！

Programmer

Verifier

プログラム

Programming

Programming

☆ definexml.xls のパワーアップ方法を検討：[Variable]シート

VARIABLE	COMMENT	CODELIST	COMPUTATIONMETHOD	SOURCE	Program Note
USUBJID	Concatenation of STUDYID and SUBJID with "-"				
DOMAIN					"DM"
DTHDTC		ISO8601		AE.AEENDAT_YYYY, AE.AEENDAT_MM, AE.AEENDAT_DD	When (SDTM)AE.AEOUT = "FATAL“ then max((SDTM)AE.AEENDTC) Group by USUBJID
DTHFL		NY	DTHFL	AE.AEOUT	if (SDTM)AE.AEOUT = "FATAL" then "Y" else null

(a)処理の詳細を記載

(b)この欄のみ参照すればよいよう処理の詳細を記載

これらの欄の情報はdefine.xmlにも必要.
これだけでプログラミングできないか？

SDTM変数へのマッピングの詳細を記載するため,
従来のdefinexml.xlsに追加

SDTMマッピング仕様書を充実させると⇒プログラミングは楽に

＝検討①＝

仕様書作成者

タスク大

仕様書QC者

タスク大

SDTMマッピング仕様書（definexml.xls）

1. define.xmlとして必要な情報の作成（いままで通り）
2. （a） Variable（, Value）シートでdefine.xmlにも必要なCOMMENT欄に，処理の詳細を記載
   （b） Variable（, Value）シートに，Program Note欄を設けて，処理の詳細を記載（SOURCE, CODELIST，COMPUTATION METHODを参照しなくてもよい記載）
   （c） 処理の流れの整理のため，フロー図を作成
   （d） SASでのプログラミングを意識した記載（すべての工程でkeep変数の記載，SAS関数，など）

整合性確認

整合性，プログラム可否確認

プログラムしやすい

Programmer

仕様を詳細＆正確にすれば，
プログラムの作成：シングルプログラムで作成できるかも．
SASスキルが低い人でも可能かも．
プログラムのQC：簡単なチェックでよいかも（コードレビュー等）．

define.xml以外の追加が少ないと⇒プログラミングは難に

＝検討②＝

仕様書作成者

タスク減

仕様書QC者

タスク減

SDTMマッピング仕様書（definexml.xls）

1. define.xmlとして必要な情報の作成（いままで通り）
2. （a） Variable（, Value）シートでdefine.xmlにも必要なCOMMENT欄に，処理の詳細を記載
   （b） Variable（, Value）シートに，Program Note欄を設けて，処理の詳細を記載（SOURCE, CODELIST, COMPUTATION METHODを参照しなくてもよい記載）
   （c） 処理の流れの整理のため，フロー図を作成
   （d） SASでのプログラミングを意識した記載（すべての工程でkeep変数の記載，SAS関数，など）

整合性確認

整合性，プログラム可否確認

整合性，プログラム可否確認

プログラムしにくい

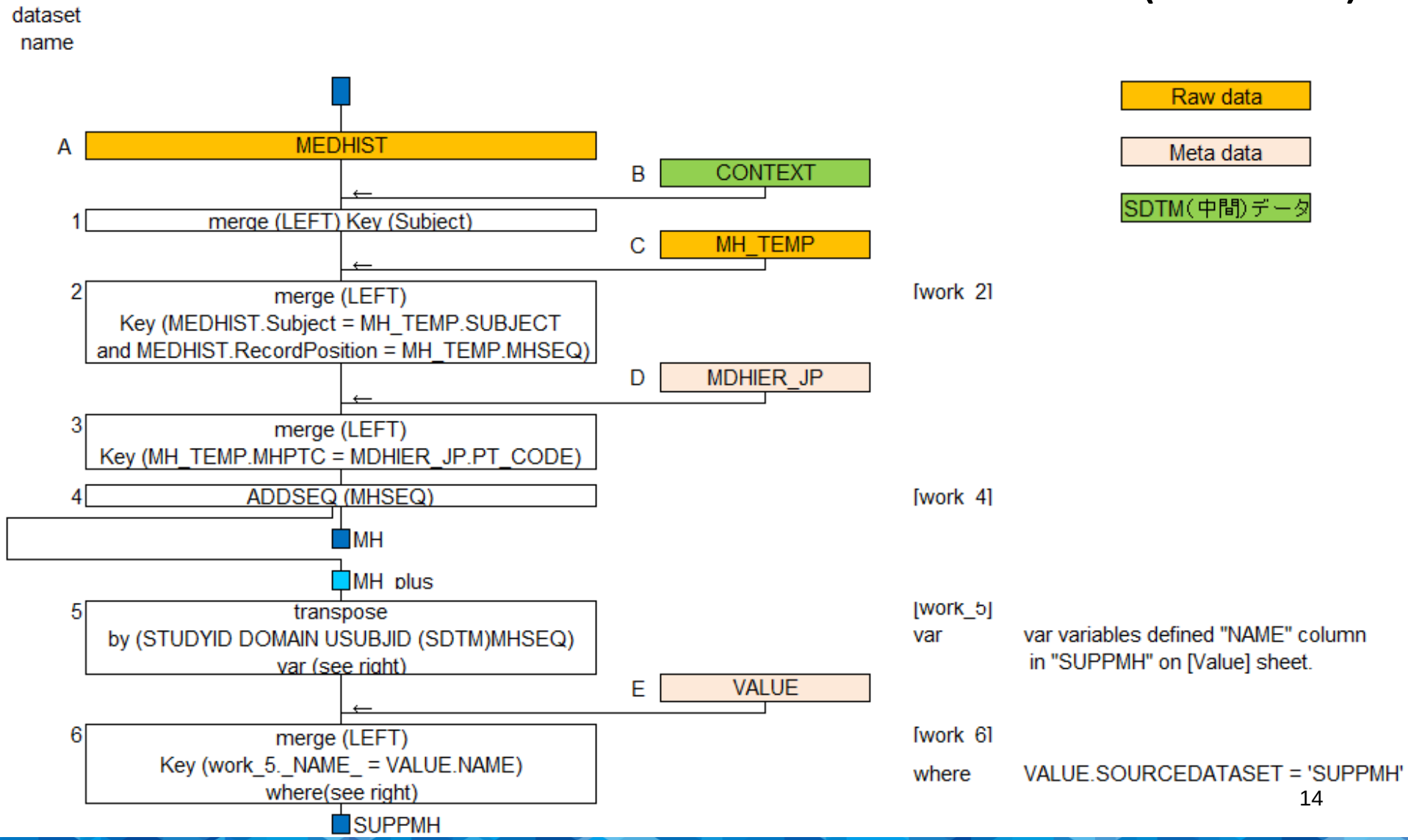
プログラムしにくい

Programmer

Verifier

何か**工夫**したい！

（c）処理の流れの整理のためのフロー図 (例：MH)

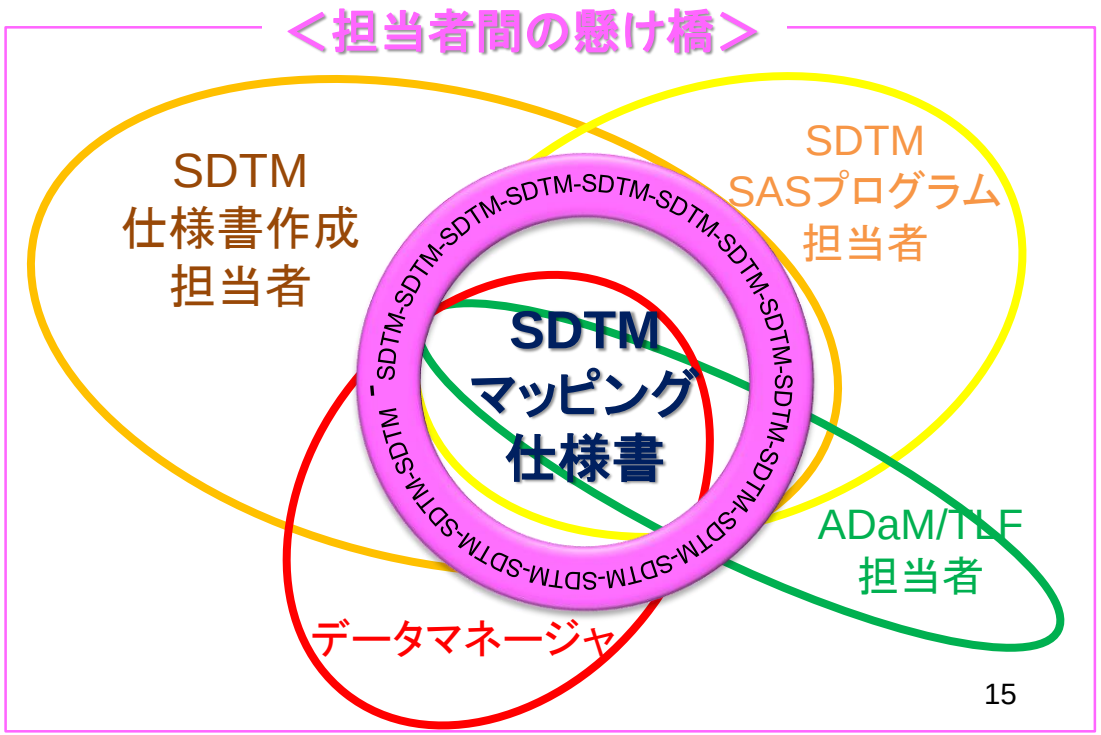


フロー図の目的

SASでSDTMを作成する際，非常に大事な情報！！

RawデータからSDTMドメインまでの変換プロセスを記載． ※各社工夫されている．
プログラムそのもののフローでなく，あくまで，データの流れ（データ加工の目視化）．
例）抽出条件，結合（merge）でのKey情報を定義．

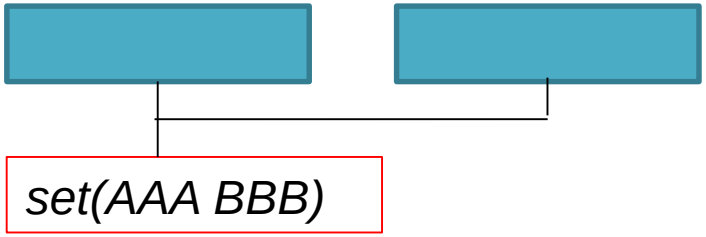
SDTMへのマッピングの詳細は，
「Program Note」欄に記載．
（情報の重複は原則避ける．）



フロー図で用いる「変換」と SDTM作成のためのSASスキル(1/2)

(1)結合 merge

(2)縦結合 Union



(3)抽出 Extract

結合

```
data work_1 ;
  merge MEDHIST(in=in1) CONTEXT ;
  if (in1 = 1) then output ;
  by Subject ;
run ;
```

```
data work_20 ;
  set work_11 work_12 ;
run;
```

抽出

```
data work_40 ;
  set work_31 ;
  where (XXXX = "abcde") ;
run;
```

フロー図で用いる「変換」と SDTM作成のためのSASスキル(2/2)

(4)転置 Transpose

transpose
by ()
var ()
create()

転置

```
proc transpose data=work_50 out=work_51 ;
  var MHLLTCD MHLLT MHPTCD MHHLTCD MHHLT MHHLGTCD
      MHHLGT MHBDSYCD MHSOC MHSOCCD MHMDVER ;
  by STUDYID DOMAIN USUBJID MHSEQ ;
run;
```

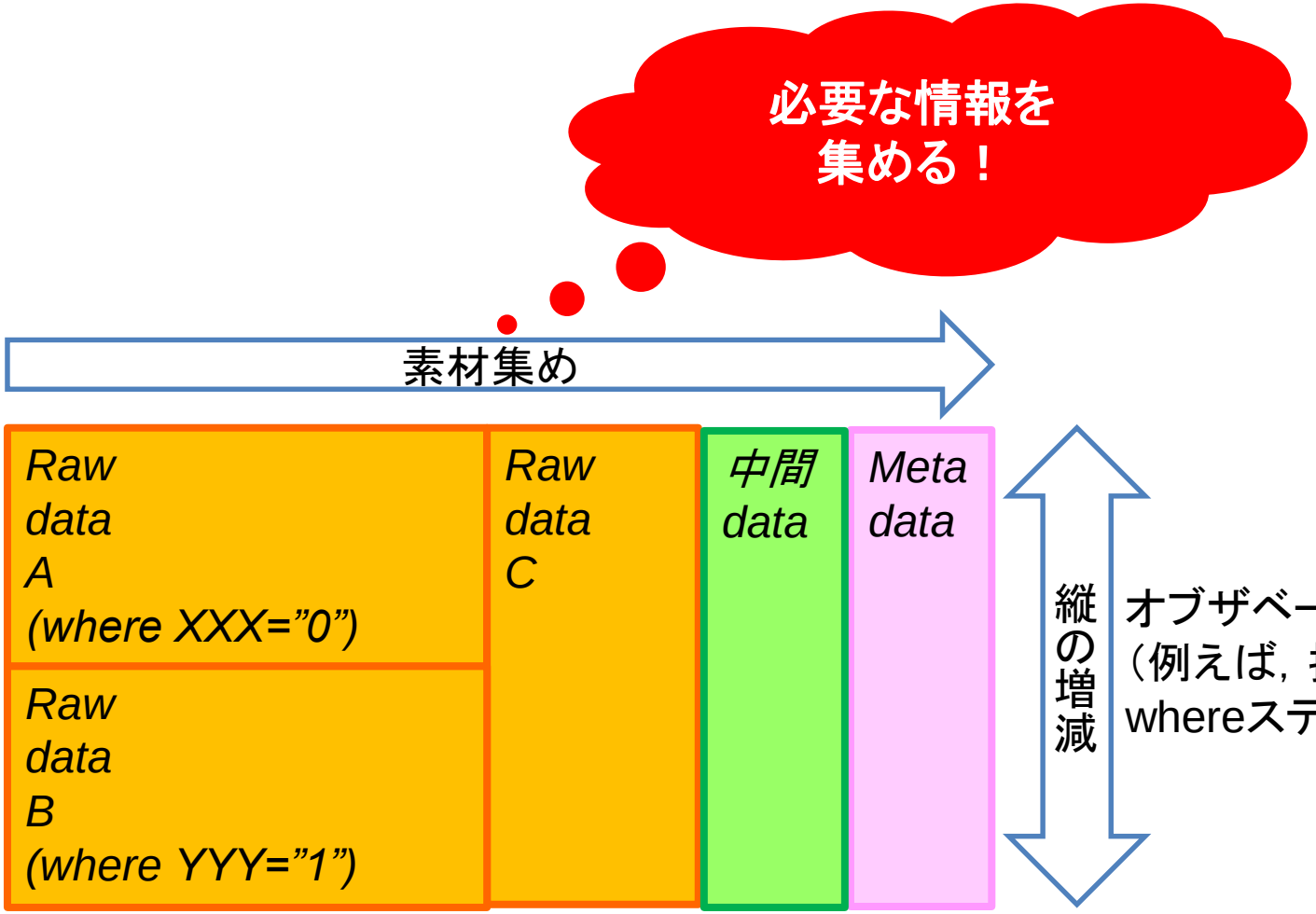
(5)連番付与 ADDSEQ

ADDSEQ
(XXSEQ)

SDTMなんて怖くない♪
(プログラミングはADaMより簡単？！)

(※CRFの構造に依存するかもしれません.)

☆フロー図は，素材集めと縦の増減



オブザベーションの増減
（例えば，抽出条件を
whereステートメント等で規定．）

（d）SASでのプログラミングを意識した記載

SASプログラム担当者からの歩み寄りとルール作り

- 気持ちが伝わり，誤解が生じない最低限のタスクで！
  - 仕様書での記載は，
    - 完全なSASのプログラミングコードでなくてよい．
      - dataステップでのkeep変数は省略してよい．
      - mergeのby変数の定義は，変数名，属性が異なっていてもよい．
      - transposeの前にsortを定義しなくてもよい．　　．．．など．
  - SASプログラム担当者は，仕様を理解して，適切に処理を行う．
  - 仕様書に全てを記載すると，
    - ✓ 仕様書作成者のタスクが増える．
    - ✓ 誤りに対する修正タスク増が懸念される．

➢ ADaM/TLF作成時にできているので，SDTMでも可能と考える．

SDTMマッピング仕様書の充実度とプログラミング難度とのバランス

仕様書作成者

仕様書QC者

＝結論＝

SDTMマッピング仕様書（definexml.xls）

1. define.xmlとして必要な情報の作成（いままで通り）
2. ~~（a）Variable（，Value）シートでdefine.xmlにも必要なCOMMENT欄に，処理の詳細を記載~~

（b）Variable（，Value）シートに，Program Note欄を設けて，処理の詳細を記載（SOURCE，CODELIST，COMPUTATION METHODを参照しなくてもよい記載）

（c）処理の流れの整理のため，フロー図を作成

~~（d）SASでのプログラミングを意識した記載（すべての工程でkeep変数の記載，SAS関数，など）~~

整合性確認

整合性，プログラム可否確認

整合性，プログラム可否確認

Programmer

Verifier

☆ definexml.xls：[Value]シート （XXTEST）

SOURCEVARIABLE	NAME	Program Note
VSTESTCD	HEIGHT	if VITAL.VSPERF = "0" then do; VSTESTCD = text defined in "NAME" column VSORRES = VITAL.HEIGHT_RAW VSSTRESC = VITAL.HEIGHT_RAW VSSTRESN = VITAL.HEIGHT
VSTESTCD	VITALALL	if VITAL.VSPERF = "1" then do; VSTESTCD = text defined in "NAME" column VSSTAT = 'NOT DONE'

[Variable]シートは簡略に（ValueとVariableでの情報の重複は避ける）

VARIABLE	Program Note
VSSTRESC	Refer to VALUE sheet
VSSTRESN	Refer to VALUE sheet

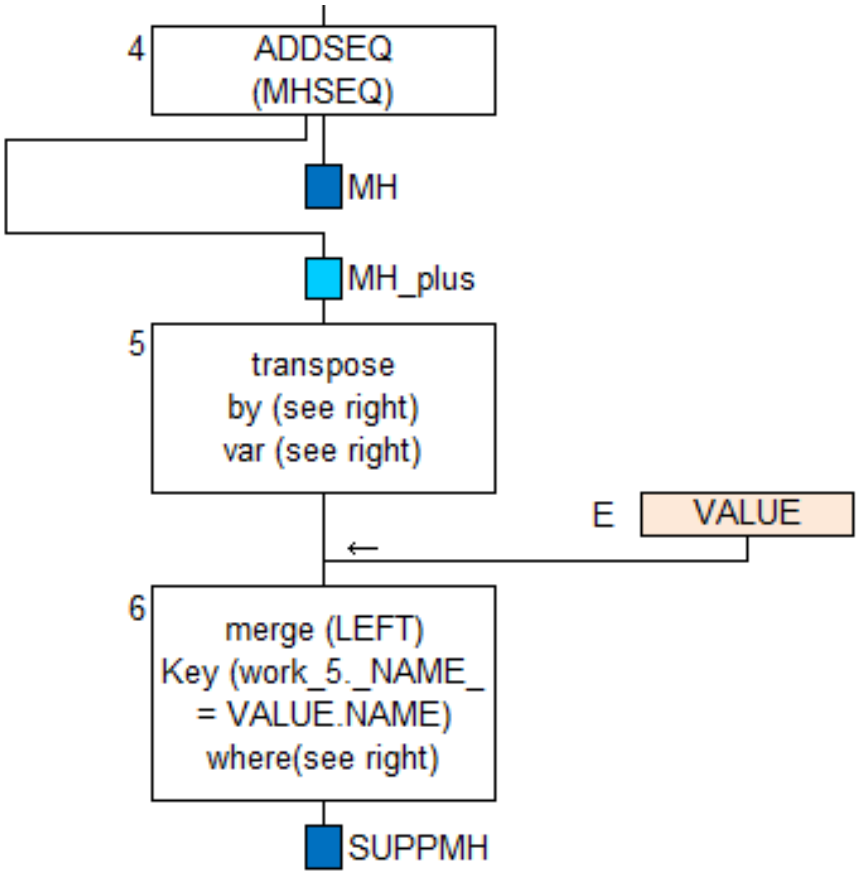
☆ definexml.xls：[Value]シート （SUPP）

SOURCE VARIABLE	NAME	Program Note
QNAM	MHLLTCD	case when MH_TEMP.MHLLTEN is not null then MH_TEMP.MHLLTC else '' end

[Variable]シートは簡略に（ValueとVariableでの情報の重複は避ける）

VARIABLE	Program Note
QLABEL	VALUE.LABEL
QVAL	transpose_MH_plus is a dataset transposed MH_plus. left(transpose_MH_plus.COL1)

☆ フロー図 （SUPP）



[work_4]

[work_5]
by STUDYID DOMAIN USUBJID (SDTM)MHSEQ
var var variables defined "NAME" column
in "SUPPMH" on [Value] sheet.

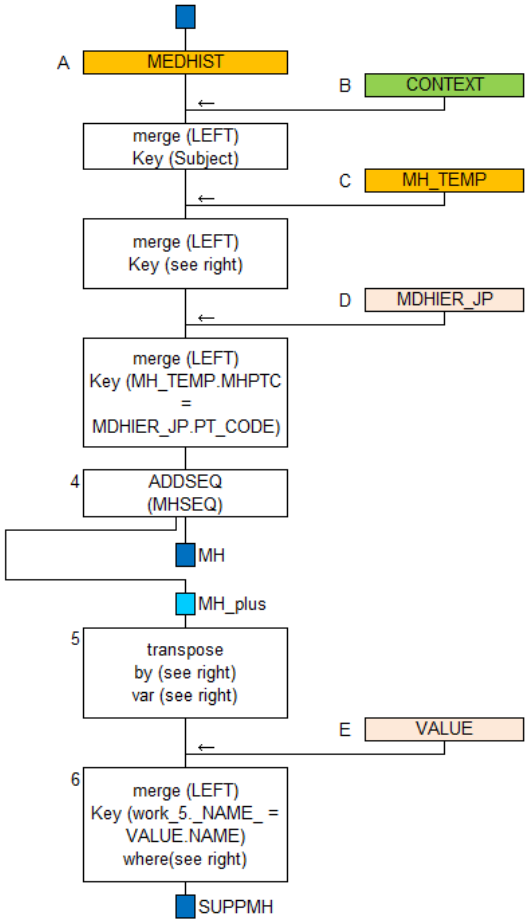
[work_6]

where VALUE.SOURCEDATASET = 'SUPPMH'

definexml.xlsのパワーアップ

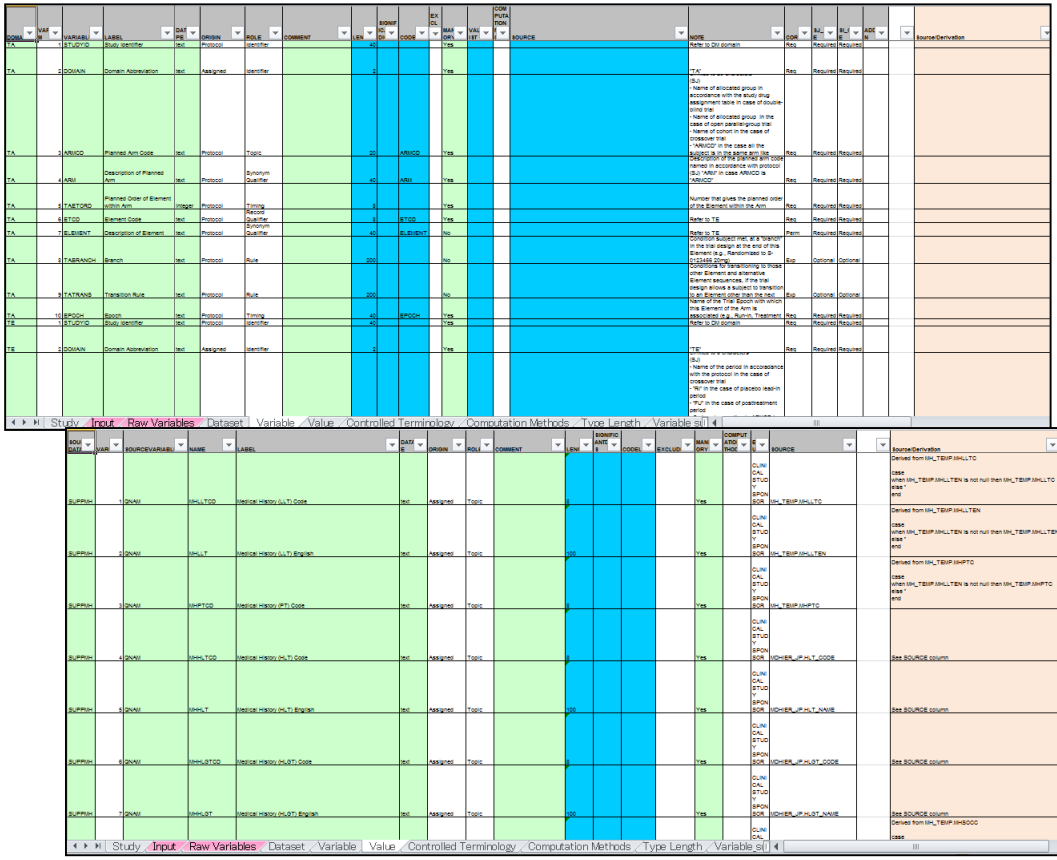
(1)各ドメイン作成のためのフロー図

“何を買うか？”



(2)[Variable], [Value]に「Program Note」欄を設けてマッピングの詳細

“どう調理するか？”



リモデリングに向けての課題
～最終成果物SDTMの作成のために～

- モノができるか？
  - ●・・・仕様書，プログラム，作業フォルダ

⇒光が見えてきた☆

- モノの保証のために
  - ●・・・文書，QC
- 常に一定のレベルで作成できるために
  - ●・・・ WI，マニュアル，手順書の整備
- 体制をどうするか？
- 同時並行の複数試験をどう対応するか？

⇒課題あり

今後の課題(1/2)

■ 手順書整備と教育
→ 担当者拡充
- SDTM仕様書作成者
- SDTMのSASプログラム担当者
- ADaM担当者
- データマネージャ

◆経験者から未経験者への「虎の巻」作成

今後の課題(2/2)

- SDTMマッピング仕様書
  - これで完成ではない.
  - よりわかりやすく！より書きやすく！
- SASプログラム
  - マクロ化の検討
  - シングルプログラムの可能性の探究
- 手順
  - 省けるところは省きたい(紙印刷, 署名, . . .)
- 将来
  - ADaMとの連携
  - ひとりの人が, SDTM → ADaM → TFL の流れで担当

参考資料

1. FDA. Study Data Technical Conformance Guide.; February 2014. Available from: URL : http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DataStandards/StudyDataStandards/UCM384744.pdf
2. PMDA. PMDAの次世代審査・相談体制に関する説明会.; September 2013. Available from: URL : http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyaku/jisedai/file/20130910-pmda-jisedai.pdf
3. 神谷亜香里, 坂井絵理, 惟高裕一, 北西由武, 角谷伸一, 小坂明子. PMDAへの承認申請時CDISC標準電子データ提出に向けた社内標準のリモデリング. SASユーザー総会. 東京. 2014.
4. 北原孝志, 東島正堅, 北西由武, 吉田祐樹. 解析業務プロセスにおいて効率的な仕様書作成とDefine.xmlへの変換. SASユーザー総会. 兵庫. 2011.
5. 惟高裕一, 藤原正和, 北西由武, 吉田祐樹. SASを使った情報管理事例 ～そしてリスクをやっつけろ～. SASユーザー総会. 東京. 2013.
6. 豊泉樹一郎, 北西由武, 吉田祐樹, 平井健太. FDA SubmissionのためのDefine.pdf作成事例-SAS®によるファイル変換のAutomation化-. SASユーザー総会. 東京. 2013.
7. 渡邉慶. SASソリューションを利用した臨床試験データリポジトリの構築. SAS Life Science Forum. 東京. 2011.
8. Holland C, Shostak J. Implementing CDISC Using SAS®: An End-to-End Guide. SAS Institute INC (NC); 2012.