

臨床薬理領域の電子データ提出に向けた 組織・管理体制について

アストラゼネカ株式会社
研究開発本部 サイエンスアフェアーズ統括部
臨床薬理・非臨床安全性動態開発部
東森 光雄

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

平成29年10月2日



本日の発表内容

1. 弊社の組織体制について
2. 弊社の提出経験のご紹介
3. 今後の課題





免責事項

- 本発表の内容は、弊社における申請電子データ提出の経験に基づきますが、組織体制等は暫定的なものであることをご承知おきください。
- 今後の課題については個人的な意見であり、アストラゼネカ株式会社を代表するものではないことを予めご理解ください。
- 本発表で引用している通知等の記載は、2017年8月時点のものであり、発表時点のものとは異なる場合がございます。





1. 弊社の組織体制

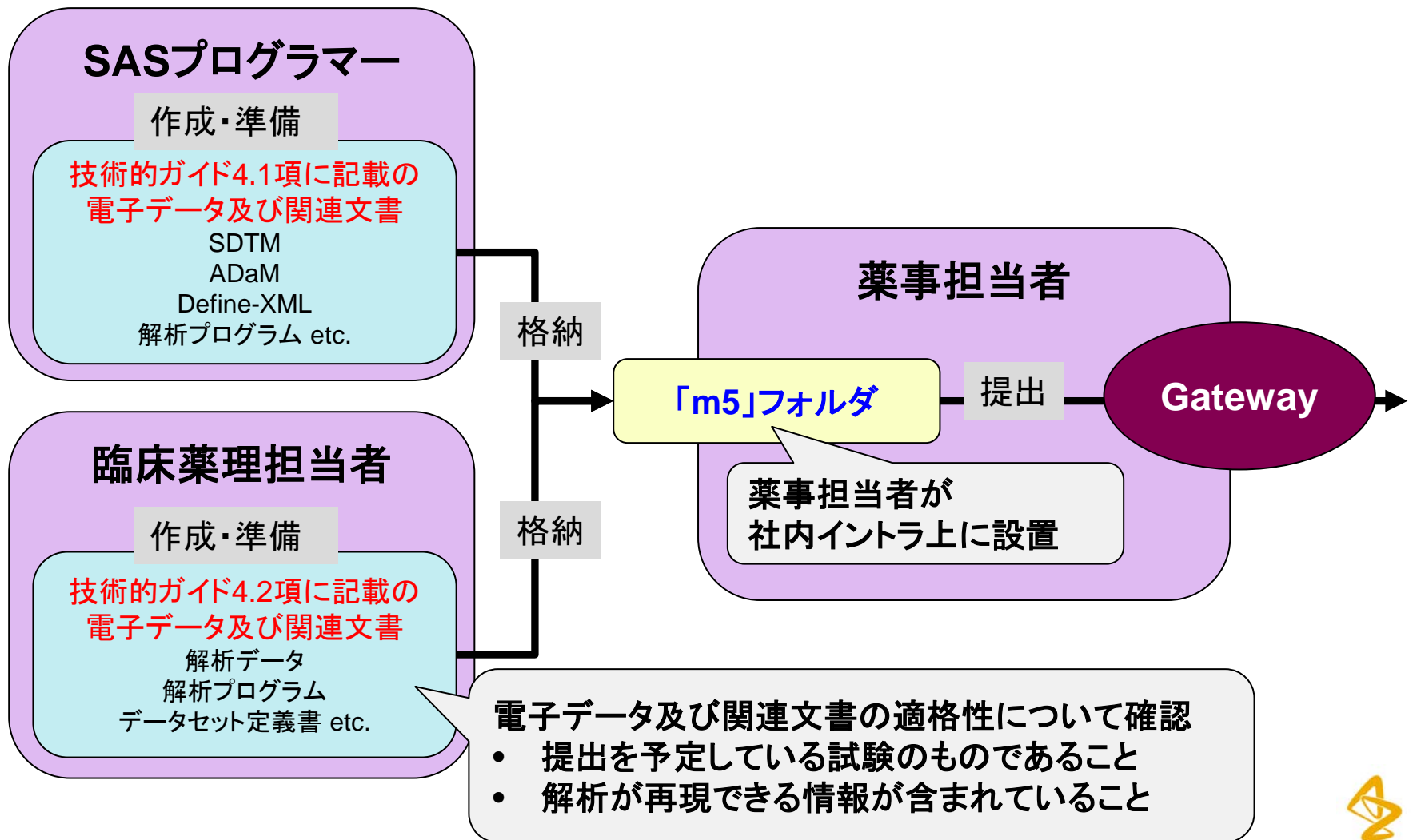


臨床薬理領域の電子データの作成・準備

- 臨床薬理領域の電子データはすべて臨床薬理担当で準備すべきか？
 - 基本的通知2. (2)イに掲げる抗悪性腫瘍剤での第 I 相試験及びQT/QTc評価試験については、CDISC標準に準拠したデータ(SDTM及びADaMデータセット)の提出を求める。【実務的通知1. (1)】
 - 標準的な薬物動態解析はCDISC標準に準拠したデータセットを用いて実施していない
 - 作業効率・信頼性の観点から、CDISC標準に準拠した解析データを提出する場合にはSASプログラマーに作成を依頼したほうがよい



電子データ提出に関わる部門と役割(暫定)





2. 弊社の提出経験のご紹介

提出内容: 抗悪性腫瘍剤での第 I 相試験

- 標準的な薬物動態解析データセットはADaMデータセット (ADPC)を提出
 - 電子データの提出対象となる第 I 相試験、臨床薬理試験等の成績及び臨床薬理領域の解析に関する資料のうち、基本的通知2. (2)イに掲げる資料に関する電子データについては、原則として、CDISC 標準に準拠した形式でデータを提出すること。【実務的通知3(2)】
- その他
 - ~~WinNonlin Files (*.pmo、*.pwo)~~
 - Analysis Specification (解析手順書)
 - WinNonlinのText Output (*.pto)

使用を禁止されている文字がファイル名に含まれていた。ファイル名の変更により、ファイルが開かなくなる可能性を危惧

消失半減期算出に使用した血中濃度評価時点を解析手順書に落とし込むのが困難であったため、ptoファイルで代弁

反復投与時の累積係数算出がWinNonlin外で行われており、ptoファイル提出のみでは不足する情報を説明





ADPCを提出する際の留意点

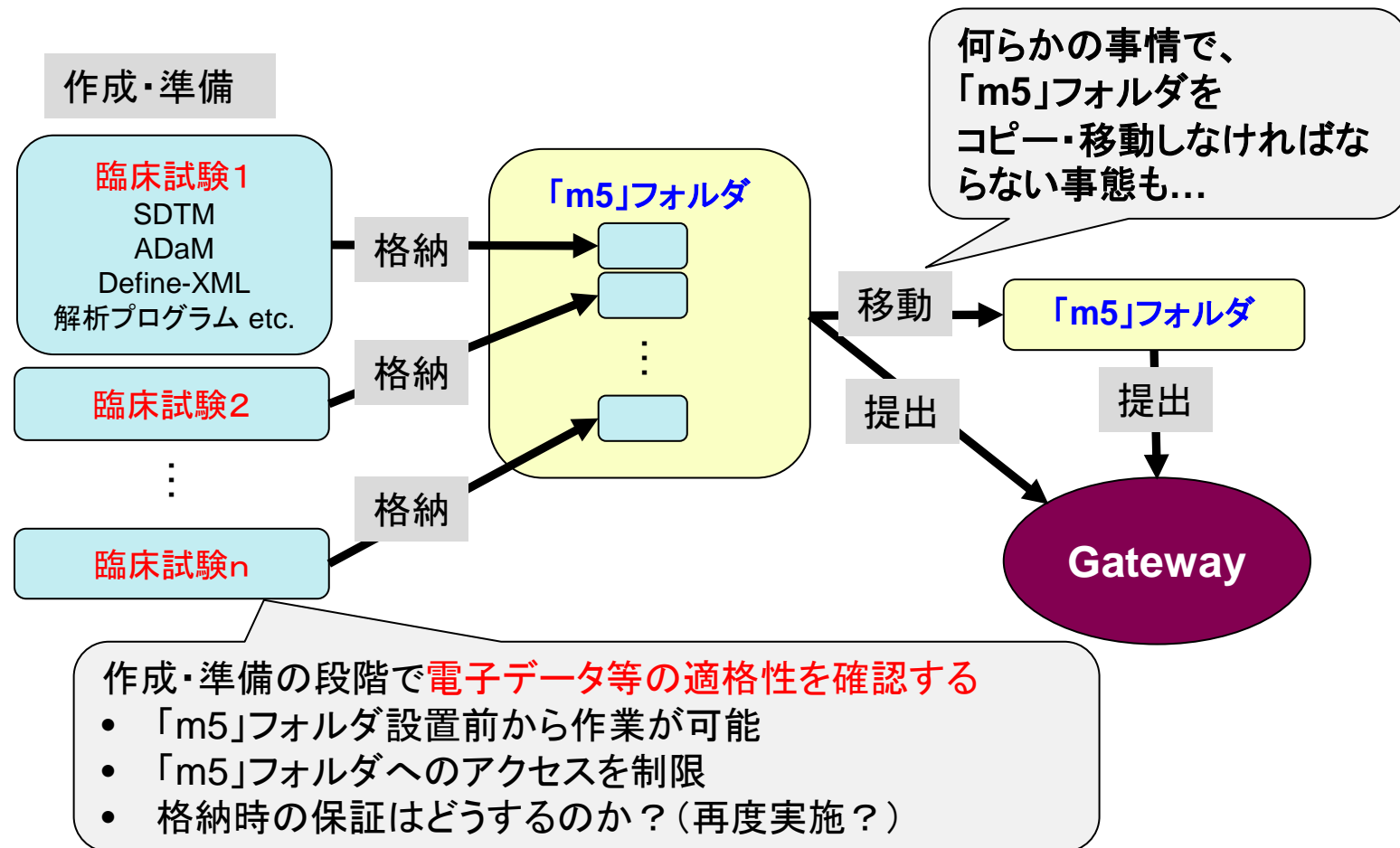
- Analysis readyの原則
 - ADaM IGで必須とされる変数に加えて解析に必要な変数を、追加の加工をせずにそのまま解析に用いることのできる形で格納した(いわゆる、Analysis readyな)データセットを提出してください。【申請電子データに関する FAQ Q5-17の回答】
- 新しい変数をADPCに追加
 - 投与後経過時間を処理した変数(e.g.投与前は0に置換)
 - 定量限界値未満の濃度データを置換した変数(e.g.欠損値)
- その他
 - Analysis Specificationには、ADPCの変数のうちで解析に使用すべきものについて明記





3. 今後の課題

①ファイルのコピー・移動の信頼性担保





①ファイルのコピー・移動の信頼性担保／解決策

- ファイル情報に基づき判断する
 - ファイル名(ファイル数)、サイズ、作成日時といった情報が一致したとしても、正しく移動・コピーできた保証にはならない
- コピー・移動後に電子データ等の適格性を再確認
 - 「m5」フォルダへのアクセス制限が緩むことで、ヒューマンエラーによりファイルが削除されるなどのリスク
 - 再確認に要する時間や人的リソースの確保
- Windows robocopyコマンドの利用
 - 通常のCopy & Pasteによるコピーよりも速く、頑健
 - コピー元・コピー先の情報とともに、コピーしたファイルに関する情報、コピー時のエラーの有無について履歴を出力できる



②ファイル・フォルダにおける要件

- ファイル名（フォルダ名）に使用可能な文字、文字数に制約【技術的ガイド3.5項】

- データセット作成時に制限を踏まえたファイル名を付与
- 「m5」フォルダ格納時・後に問題のあるファイル名を変更

どのように対象となるファイルを検出？

- 格納するファイルがない場合は、フォルダを作成しない【技術的ガイド3.5項】

- ファイル格納時に必要なサブフォルダを適宜設置
- 試験フォルダごとに、すべてのサブフォルダを有する「m5」フォルダを設置し、電子データを格納し終えた後に、ファイルが格納されていないフォルダを削除

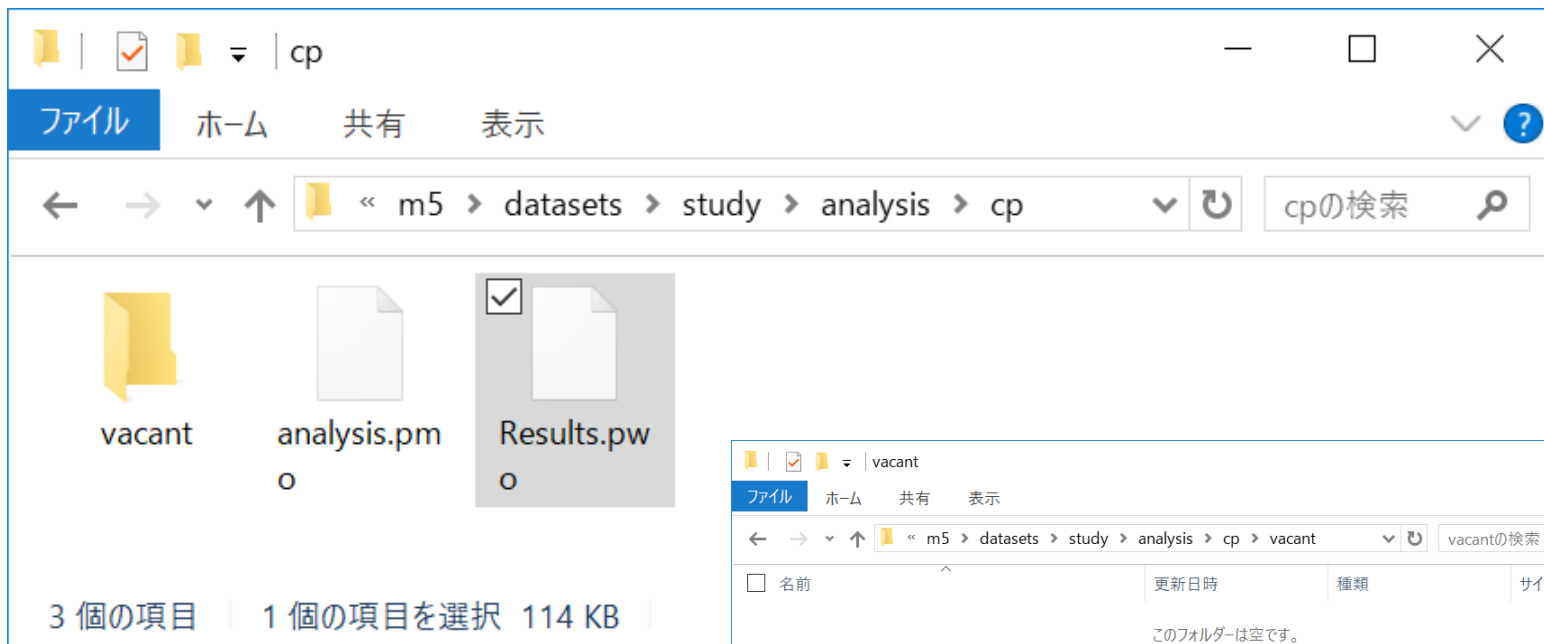
正しいフォルダ構造を構築できるか？

どのように空フォルダを特定するか？



②ファイル・フォルダにおける要件／解決策(1)

- Screen shotを印刷して、目視で確認する
 - サブフォルダごとに実施？
 - 見落とすリスクは？



②ファイル・フォルダにおける要件／解決策(2)

- 「m5」フォルダ内の情報取得アプリの開発
 - 見落とすリスクは低下
 - アプリ開発能力が必要

ファイル/ フォルダ	格納場所	フォルダ内の ファイル総数	文字数	使用禁止 文字数	総パス長
datasets	m5	67	8	0	11
study	m5¥datasets	67	5	0	17
analysis	m5¥datasets¥study	25	8	0	26
adam	m5¥datasets¥study¥analysis	23	4	0	31
cp	m5¥datasets¥study¥analysis	2	2	0	29
analysis.pmo	m5¥datasets¥study¥analysis¥cp		12	0	42
Results.pwo	m5¥datasets¥study¥analysis¥cp		11	1	41
vacant	m5¥datasets¥study¥analysis¥cp	0	6	0	36



③ポータルサイト上での情報入力

- 「臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書」と関係
 - 申請電子データをゲートウェイシステムにより提出する際にポータルサイト上で入力される臨床試験データ提出内容の情報からPMDAが作成することから、文書として提出することは不要【技術的ガイド4.2.1】
 - ⑧～⑬の項目について、入力(一部、プルダウンから選択)が必要
 - 特にポータルサイト上で、⑧臨床薬理領域の電子データに関するファイルの内容の説明(Description)を入力することは大変
 - 入力時(後)の信頼性はどうする？

TSV ファイルのレイアウト

①	②	③										
S	study-01	1										
S	study-02	2										
S	study-03	3										
F	m5\datasets\study-01\tabulations\sdtm\ae.xpt	0d6c9914-3bd0-4497-85c9	new			Non-CP		2014-12-19			UTF-8	
F	m5\datasets\study-01\tabulations\sdtm\blankcrf.pdf	4c2a7135-6490-4c4d-9f41	new			Non-CP		2014-12-19			UTF-8	
F	m5\datasets\study-01\tabulations\sdtm\cm.xpt	b7e7aa00-da1c-490a-8ccd	new			Non-CP		2014-12-19			UTF-8	
F	m5\datasets\study-01\tabulations\sdtm\define.pdf	0adc1176-1550-45f3-824f	new			Non-CP		2014-12-19			UTF-8	
F	m5\datasets\study-01\tabulations\sdtm\define.xml	a12dee02-fbf1-4299-ac19	new			Non-CP		2014-12-19			UTF-8	
F	m5\datasets\study-01\tabulations\sdtm\dm.xpt	2ad2aaeb-39d6-4b05-b752	new			Non-CP		2014-12-19			UTF-8	
④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬			



③ポータルサイト上での情報入力／解決策

- TSVファイルの活用
 - 作業の効率化（入力及び確認をTSVファイル上で実施）
 - TSVファイルは[試験データ提出]画面から出力可能だが、試験データファイルの取り込み後の作業となる
 - TSVファイルを新規に作成すると、作業はすぐに開始できるが、TSVファイルの構造を正確に理解しておく必要がある





まとめ

- 電子データ提出に向けて、各部門の役割の明確化、部門間の連携が重要
- 旧WinNonlinを用いて実施されたSTSについては、提出する解析アルゴリズムの不足がないか注意（累積係数や腎クリアランス算出など、WinNonlin外で実施されている場合がある）
- 申請電子データがファイル名や格納場所などの要件を満たしていることの確認は大きな課題
- 作業効率・信頼性保証の観点から、TSVファイルの活用が望まれる



Confidentiality Notice

This file is private and may contain confidential and proprietary information. If you have received this file in error, please notify us and remove it from your system and note that you must not copy, distribute or take any action in reliance on it. Any unauthorized use or disclosure of the contents of this file is not permitted and may be unlawful. AstraZeneca PLC, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AA, UK, T: +44(0)203 749 5000, www.astrazeneca.com

