

“Legacy” CDISC Data Conversion の経験と今後の課題

野田 斐子

ヤンセンファーマ株式会社 生物統計部

Abstract

PMDAでは2016年10月1日以降に承認申請する品目から電子データ受付が開始され、2020年4月より義務化が予定されている。一方、周知のとおりFDAでは1997年より申請時に電子フォーマットでのデータが受理できるようになり、2016年12月17日以降に開始された試験(非臨床試験を含む)からは、CDISC標準に準拠した電子データの収集及び申請時の提出が義務化となった。FDAに電子データを提出していたとしてもCDISC標準についての考え方や程度の違いから、特に2016年12月17日より前に開始された試験の場合、PMDAのバリデーションの基準や考え方とは一部整合しないことがある。そのため、日米で同じ申請品目について電子データを提出する際に、PMDA申請で評価資料として提出する試験についてはPMDA申請用としてCDISC標準に準拠した電子データへの変換が必要となる場合がある。本ポスター発表では、FDA申請時に提出した“legacy” CDISC analysis data (CDISC標準に完全に準拠していないが、試験全体のデータ構造としてはCDISC標準に近い構造)を基に、PMDA申請用として一部のデータセットについて最小限の変換を行い、ADaM形式のデータセットとしてPMDAに提出した経験及びCDISCに近い構造であったものの複雑な変換となるためにADaM形式のデータセットへの変換を断念した経験について事例を含めて紹介する。

Introduction/Objective

FDA及びPMDAの電子データ提出における要件には差異があり、FDA申請の要件のみを満たした電子データ申請パッケージをそのままPMDA申請用として提出することはできず、PMDAに評価資料として提出する電子データに関して、PMDA用申請パッケージの作成が必要となる。

表1. FDA - PMDAの要件

	FDA	PMDA
When is it mandatory?	Data for study which starts after Dec 17, 2016	NDA after Apr 1, 2020
Data/ related files	SDTM ADaM TLF creation programs pPK SEND	SDTM ADaM ADaM creation programs TLF creation programs NCA-PK related files pPK PBPK
Data validation	SDTM SEND There are a lot of differences between the rules of FDA and PMDA. PMDA requires data validation by single system version.	SDTM ADaM Define.xml

Cases

PMDA申請の要件を満たす電子データを作成するために、FDAに提出した“legacy” CDISC analysis dataから一部のデータセットをADaMに変換してPMDAに提出した事例(図1)及び複雑な変換となるためにADaMへの変換を断念した事例(図2及び図3)を示す。

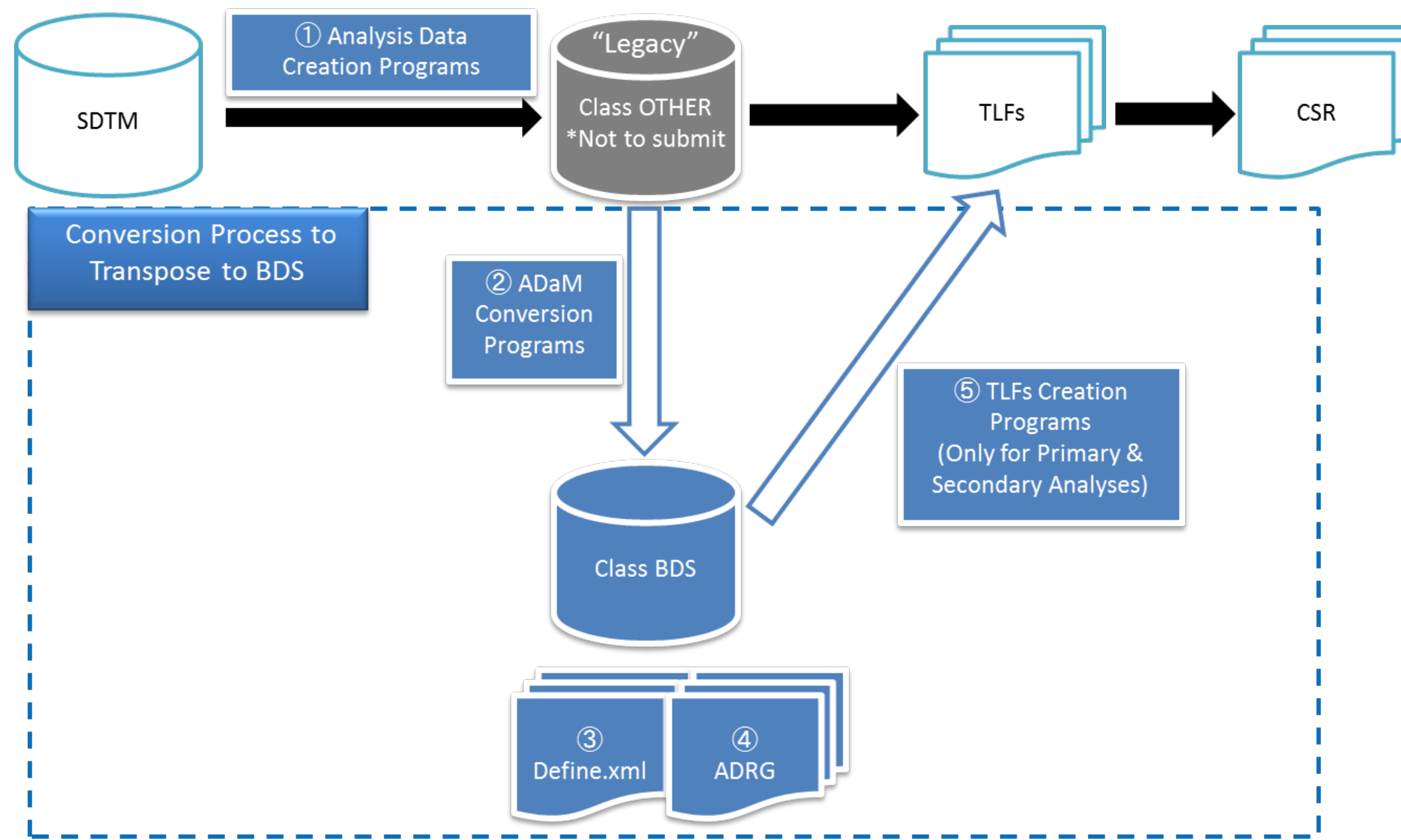


図1. “Legacy” CDISC analysis dataからADaMへの変換 (PMDAへの提出例)

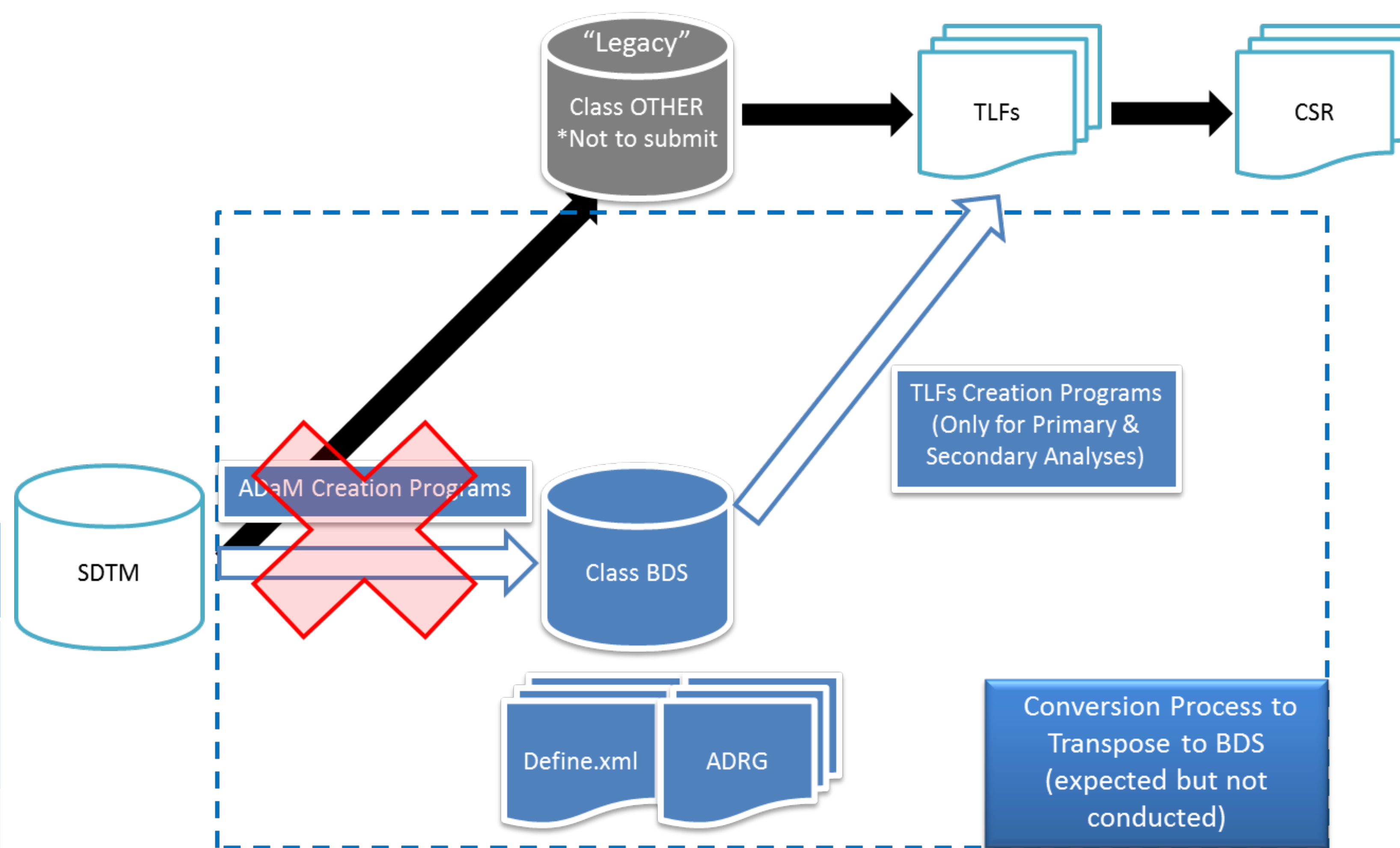


図2. SDTMからADaMへの変換 (実施しなかった例)

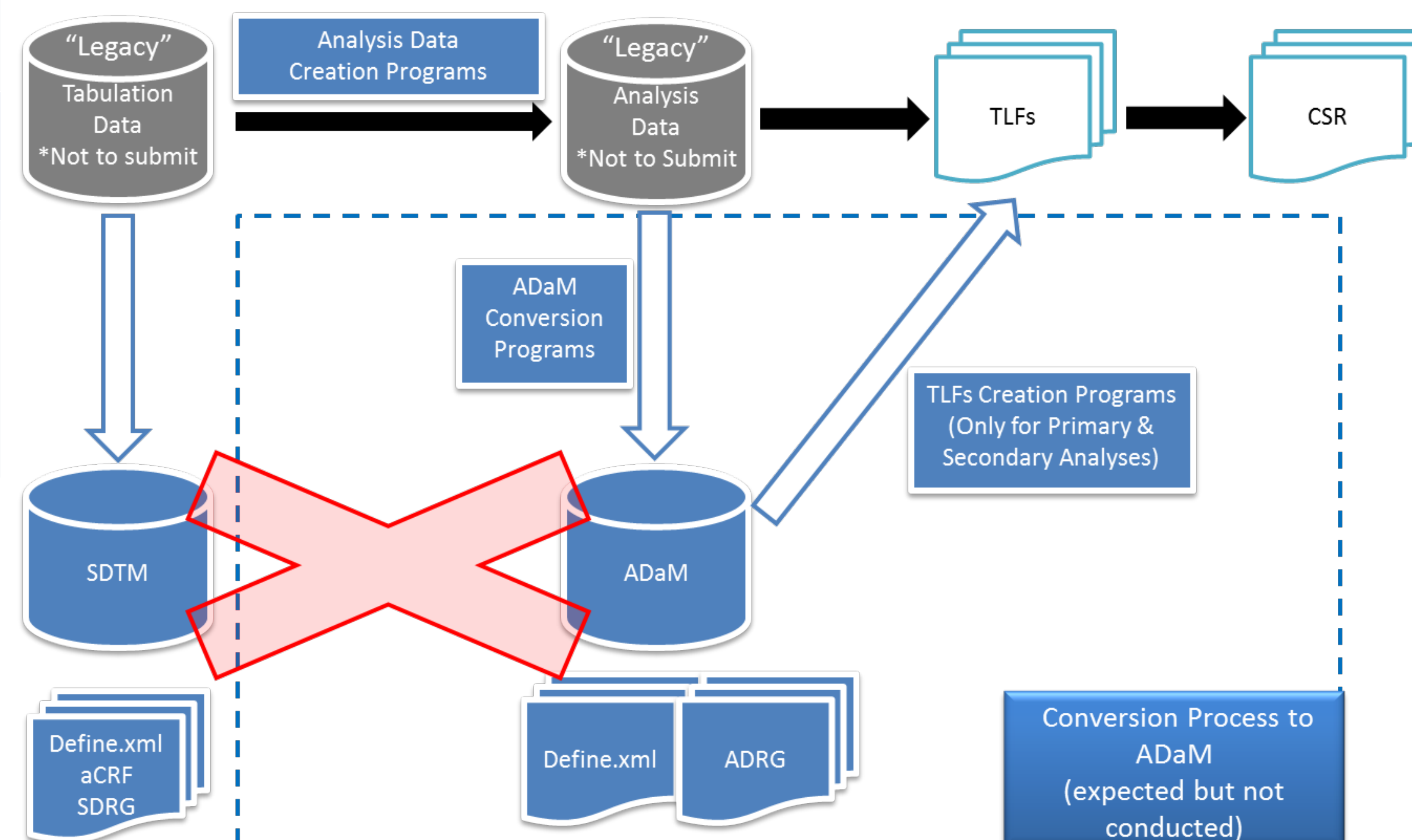


図3. “Legacy” tabulation dataを基に作成した“legacy” analysis dataからADaMへの変換 (実施しなかった例)

Discussion/Conclusions

SDTMから“legacy” CDISC analysis dataが作成されている場合に、CDISC標準に準拠したADaMとして全てのデータセットを作成し直すことなく、最小限のリソースでトレーサビリティを確保したADaMを作成するために、一部のデータセットのみをADaMに変換してPMDAに提出した(図1)。PMDA申請用パッケージとして、ADaMに加えて以下の資料を提出した。

- ① “Legacy” CDISC analysis data作成用プログラム
- ② “Legacy” CDISC analysis dataからADaMに変換したプログラム(一部データセットのみ)
- ③ 一部データセットのADaM変換に関連する部分を更新したDefine.xml
- ④ 一部データセットのADaM変換に関連する部分を更新したADRG
- ⑤ 解析用プログラム(一部データセットについては、変換したADaMから主要評価項目に対する主要/副次解析の帳票を作成するプログラム)

SDTM以外の形式のデータセットからSDTM及びADaMを作成する場合、「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」に従い、提出されるデータ間のトレーサビリティに関する事項(両データセットの作成手順、作成に用いたデータベースとSDTM及びADaMデータセットとの変数間の関係、ADaMデータセット作成時に利用したSDTMデータセットに含まれていない情報の有無等)をデータガイド等で説明する必要がある。この場合でも、SDTM以外の形式のデータセットから“legacy” CDISC analysis dataが作成されている場合は、“legacy” analysis CDISC dataからADaMへ変換することにより、各導出変数の導出ミス等を防ぐ可能性が高まり、バリデーションの観点からも“legacy” tabulation dataから変換したSDTMを基に作成する場合に比べて、作業にかかるリソースを軽減できると考えられる。一方で、SDTM以外の形式のデータセットからCDISC標準に準拠した構造からは程遠い“legacy” analysis dataが作成されていた場合、その“legacy” analysis dataの基本構造を読み解くことに時間を要するのであれば、変換されたSDTMを基にADaMを作成した方が効率的な場合もあり得る。

PMDA申請用としてCDISC標準に準拠した電子データへ変換する際に留意すべき点を以下に示す。

- 早い段階でのデータ状況の確認
- 各試験の状況により、リソースや品質を考慮した上での効果的なデータ変換プロセスの検討
- 早い段階での新医薬品の申請電子データ提出確認相談

2020年4月以降のPMDAへの電子データ提出の義務化に向けて、FDA及びPMDAの両方の要件を満たした電子データ作成プロセスを早期に社内でも確立することが望ましい。

References

- 1.承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について(薬食審査発0427第1号)
- 2.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(薬機次発第0427001号)
- 3.Study Data Technical Conformance Guide - FDA
- 4.米国他におけるCDISCに関連する現状と将来展望 - UMIN