

申請時電子データ提出の 経験から (1)

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

メルクセローノ株式会社
研究開発本部 北東アジアハブ 非臨床・臨床薬理・CMC部
シニア サイエнтиスト 臨床薬理
黒木 義弘
2018年10月15日

The Merck logo is displayed in the bottom right corner of the slide. It consists of the word "MERCK" in a bold, blue, sans-serif font. The letters are slightly shadowed, giving it a three-dimensional appearance as if it's floating above the background.

Disclaimer

私はメルクセローノ株式会社の社員であり、同社との利害関係を有します。

本発表内容は私個人の見解を示しており、メルクセローノ株式会社としての意見ではありません。

本日の内容

- ① 申請品目概要
- ② 申請電子データ提出までの道のり
- ③ 臨床薬理領域の申請電子データの構成
- ④ まなび

申請品目概要

- 抗がん剤（固形がん、単剤療法）
- バイオロジクス（抗体薬）
- 臨床データパッケージ
 - First-in-Man試験（拡張パートあり）
 - 国内第1相臨床試験（拡張パートあり）
 - 国際共同第2相臨床試験（ピボタル試験）
 - 統合解析など
 - Integrated Safety Analysis
 - Population PK Analysis
 - Exposure – QTc Analysis
 - Exposure – Safety Analysis
 - Exposure – Efficacy Analysis

本日の内容

- ① 申請品目概要
- ② 申請電子データ提出までの道のり
- ③ 臨床薬理領域の申請電子データの構成
- ④ まなび

電子データ提出までの道のり

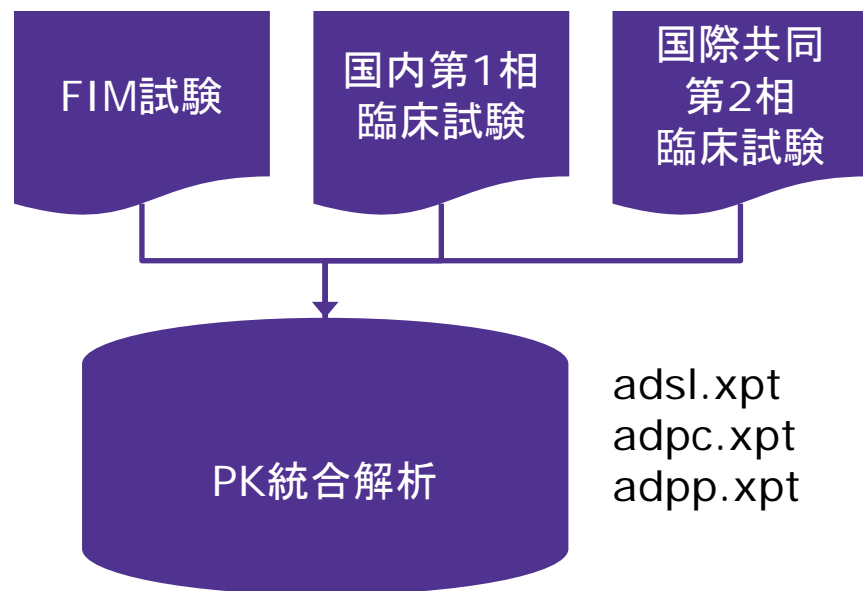


本日の内容

- ① 申請品目概要
- ② 申請電子データ提出までの道のり
- ③ 臨床薬理領域の申請電子データの構成
- ④ まなび

臨床薬理領域の申請電子データの構成 標準的な薬物動態解析

臨床薬理領域 標準的な薬物動態解析
当初予定していたデータセット



FIM試験、国内第1相臨床試験の
CDISCデータセット

SDTM

PC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PP
PP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PC

ADaM

ADMH	Medical History Analysis Dataset
ADTTE	Time to Event Analysis Dataset

ADaMにADPC/ADPPがない

臨床薬理領域の申請電子データの構成 USFDA用申請電子データの利用

- 当該申請品目の標準的薬物動態解析データセットとして、FIM試験、国内第1相臨床試験を併合したPK統合解析用のデータセットをUSFDAに提出した
- 各試験のCDISCデータセットはSDTMにSDPC、SDPPを含むが、ADaMにADPC、ADPPは含まない
- USFDAに提出したFIM試験、国内第1相臨床試験（PK解析データセットを含まない）及びPK統合解析のデータセットをPMDAにも提出する予定だった

臨床薬理領域の申請電子データの構成 実務的事項Q&A問11（3）回答との整合性

基本的 通知での 記載箇所	内容	個々の 臨床試験 データ	解析データセット	
			有効性及び安 全性の解析に 関するもの	PK 又は PK/PD 解析 に関するもの
2. (2) イ ※	第 I 相試験及び臨床 薬理試験のうち、次 に掲げる試験の成績 に関する資料	SDTM	ADaM	ADaM
				原則 ADaM だが、他 の形式でも受入れ 可能な場合がある
				ADaM

申請電子データの実務的事項Q&Aにしたがい、統合解析用データセットに加え、FIM試験、国内第1相臨床試験にADPC、ADPPを備えた完全なCDISCデータセットをそれぞれ提出するようPMDAからの指示

臨床薬理領域の申請電子データの構成 ファイル名

- ファーマコメトリクス解析のデータは、同一内容のデータをCSVファイルとXPTファイルの両方でUSFDAに提出
- 解析用プログラムで実際に読み込むデータファイル（CSVファイル）
ABC1234567D_nonmem_123_abcdefgh_DDMMYY.csv
- 上記CSVファイルから作成した同内容のデータファイルであることを明示するため、ファイル名の拡張子以外をCSVファイルと同一にしたXPTファイル
ABC1234567D_nonmem_123_abcdefgh_DDMMYY.xpt

臨床薬理領域の申請電子データの構成 技術的ガイド「3.5フォルダ構造」におけるファイル名要件の記述

- ファイル名は、データセットについては 32 文字以下、データセット以外のファイルは 64 文字以下（それぞれ拡張子を含む）とし、拡張子及び直前のピリオドを除く名称部分を以下の文字から構成すること。
 - アルファベットの"a"から"z" [U+0061 から U+007A]
 - 数字の"0"から"9" [U+0030 から U+0039]
 - ローライン"_" [U+005F]
 - ハイフン-マイナス"- " [U+002D]

アルファベット
大文字は使えない



ファイル名の大文字を小文字に修正してrename
しかし . . .

臨床薬理領域の申請電子データの構成

SAS XPORTファイルのファイル名（技術的ガイド4.1.1.4と4.2.2）

臨床薬理

ファイル名の制限

(参考)

- 技術的ガイド4.1.1.4及び4.2.2のとおり、データセットをSAS XPORT形式で提出する際には、データセット名とファイル名は同一とする必要があります。
- sas7bdatのデータセット名が9文字以上だと、申請者側でSAS XPORT形式に変換できません。



SAS XPORT形式ファイルの作成に当たっては、実質上、ファイル名は9文字未満とする必要があります。

1. xptファイルのファイル名を9文字未満に収めるようPMDAから指示
→対応
2. xptファイルのデータセット名とファイル名を同一にするよう指示
→???

つまり、データセット名
qwerty1.sas7bdatのファイルから
SAS XPORT形式に変換したファイル名
qwerty1.xptから変更してはならない

平成30年5月10日開催「申請時電子データ提出にかかる経験及び留意事項に関する説明会」質疑応答資料より

<https://www.pmda.go.jp/files/000224203.pdf>

臨床薬理領域の申請電子データの構成

解析／シミュレーションプログラムで指定されているデータファイル名の修正

- データファイルと同時に提出する解析／シミュレーションプログラムでデータファイル名が指示されているため、データファイル名だけを書き換えることはできない

```
data <- read_csv("ABC1234567D_nonmem_123_abcdefgh_DDMMYY.csv")
```

- SAS XPORTフォーマット、CSVフォーマットの既存データファイルはデータセットに残したまま、技術的ガイドに準拠したファイル名を有するxptファイルを新たに作成しデータセットに追加
- データファイルについてcsvファイルと新旧xptファイルの対応を示す読み替え表を作成し、define.pdfファイルとしてデータセットに追加

単純にSAS XPORT形式のデータファイルをデータセットから除外し、CSV形式のデータファイルだけを残すことも可能だったが、あえて上記の方針で対応した

本日の内容

- ① 申請品目概要
- ② 申請電子データ提出までの道のり
- ③ 臨床薬理領域の申請電子データの構成
- ④ まなび

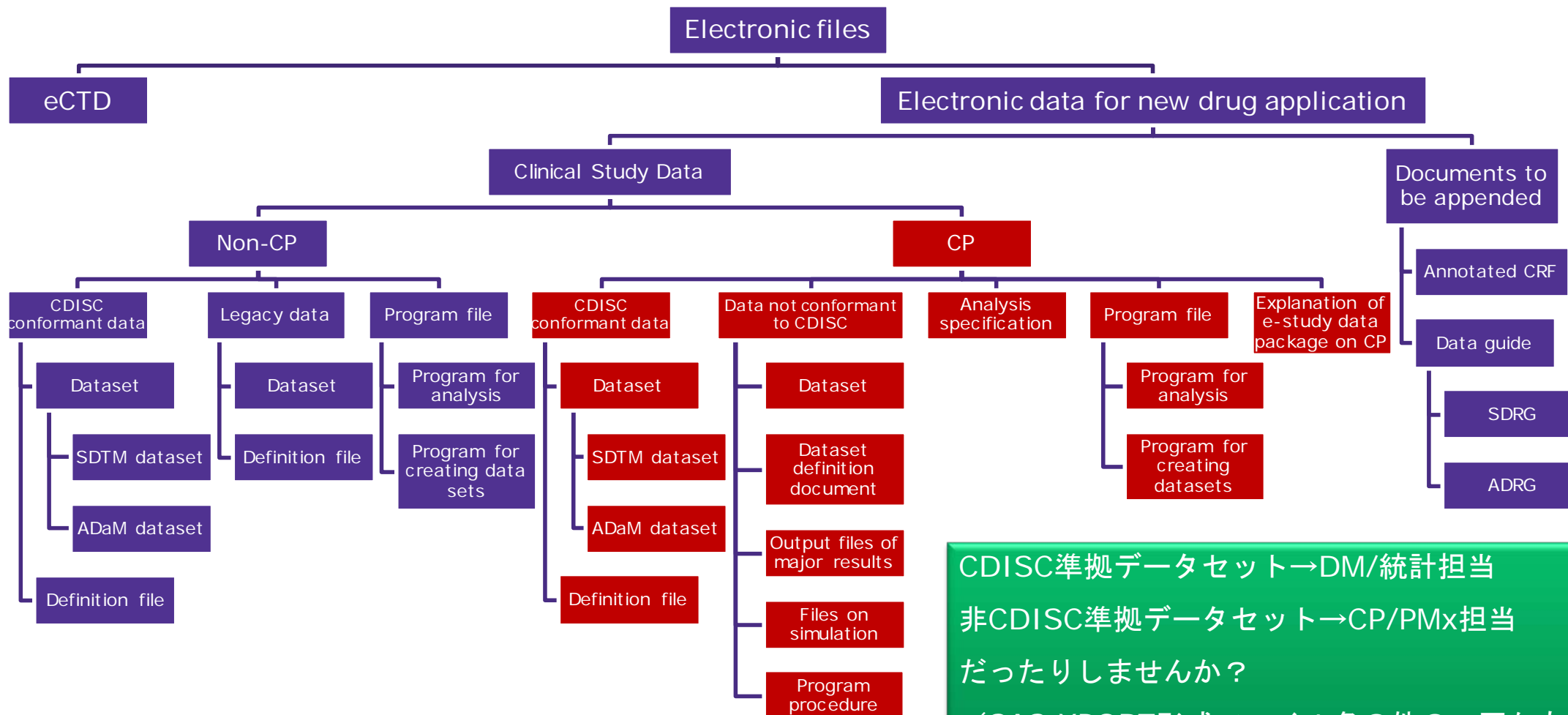
USFDAとPMDAの要件の違い

- 既にUSFDAに提出した臨床薬理領域電子データを利用してPMDAに提出する申請電子データを準備した
- USFDAに提出した臨床薬理領域電子データは、現状のままではPMDA提出用に流用できないことがある
- USFDAの申請電子データに関するガイダンス、技術的ガイドには臨床薬理領域電子データに特化した要件は記載されていない
- USFDAとPMDAの要件の差を理解し、グローバル開発こそ系統的なデータ管理計画を
 - Oncology Phase I StudyはCDISC準拠データセット
 - ファイル名規則
 - xptファイルとsas7bdatファイルのファイル名、など

時間的余裕をもってPMDAと相談していれば、これらの問題に早く気づくことができたはず

まなび

臨床薬理領域のデータセットは多岐にわたる



CDISC準拠データセット→DM/統計担当
 非CDISC準拠データセット→CP/PMx担当
 だったりしませんか？
 (SAS XPORT形式ファイル名の件の一因かも・・・)

まなび そして反省

- 早めの相談で申請者もPMDAもストレスのない電子データの準備を



PK解析、PMx解析、統計解析担当の海外カウンターパートの皆様
CDISCについてご教示いただいたデータマネジメント担当者様
日々当局との連絡を取り次いでくださった薬事担当者様
そして

厳しい指導と現実的な解決案で
申請電子データ提出にご協力くださった
PMDA次世代審査等推進室(現次世代評価手法推進部)の皆様

ありがとうございました