

# 他社作成データを用いた申請電子データ提出の Best Practiceの提案



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 タスクフォース6-2

岡田 宏美

2023年 3月 2日

- 本資料はデータサイエンス部会TF6-2のチームメンバーの業務経験に基づき検討し作成した
- 本資料の内容は、TF6-2の見解に基づくものであり、チームメンバーが所属する企業・団体の見解を示すものではない
- 本資料中の事例については、同様の対応で一律にPMDAと合意が得られる事を保証するものではない
- 対応方法については各社状況に応じて適時PMDAとの各種面談/相談を活用し検討すること
- 本資料中で言及している「Pinnacle」はCertara社の登録商標である

- 本発表の目的
- 他社作成データを用いた申請電子データ提出までのステップ
  - 課題事例と回避策の紹介
- 本TFからのご提案

# 本発表の目的

# 本TFの活動目的

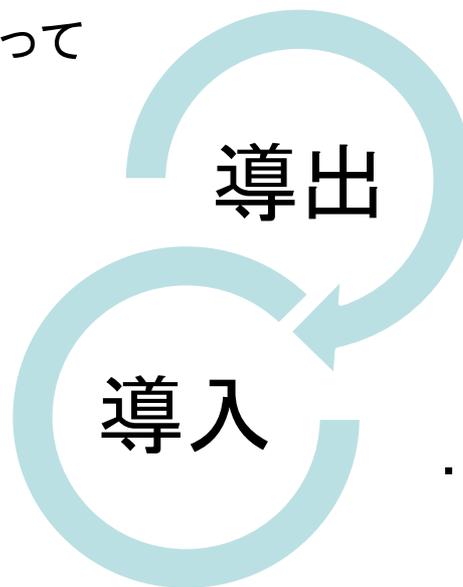
- 申請電子データ提出を取り巻く状況変化を踏まえて、申請電子データの効率的・効果的な作成および提出を推進すること

- 2020年4月以降，本邦で申請電子データ提出が必須となったことにより，他組織で作成したデータも，申請時に提出する対象となった
- 本TFメンバーで「他社作成データ」を含めた申請電子データを準備するにあたり，苦労した経験について情報交換を実施した結果，多くの企業で類似した問題に直面していることが分かった
- 問題事例の紹介と回避するための提案事項をまとめ，発表する

# 他社作成データとは

- 試験データ作成者と申請電子データ提出者が異なる条件下での試験データのこと
- 主なパターンとして、新薬候補化合物の「導出／導入」がある

- ・ 試験データ作成者にとっての自社作成データ



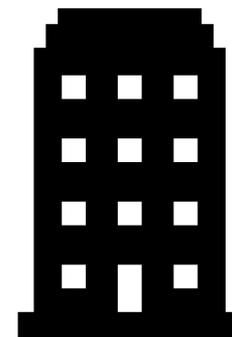
- ・ 申請電子データ提出者にとっての他社作成データ

# 本発表における定義「他社作成データ」

- 今回の発表は「導入」のパターンにおける申請電子データ提出者に焦点を当てた内容
- カードの表裏の関係のため、「導出」のパターンで対応する際にも参考にしてほしい



申請電子データ提出者



## 他社作成データ



試験データ作成者  
例)

医師主導治験を実施する医療機関  
共同開発会社  
海外CRO

# 他社作成データを用いた申請電子 データ提出までのステップ

# 他社作成データを用いた申請電子データ提出までのステップ

## ➤ 本資料での検討対象

### ■ 申請電子データパッケージの準備に関する事例



# 1. 申請計画

## 課題事例と回避策の紹介

# 1. 申請計画 [役割と責務を決める]

## ➤ 事例

### ■ 役割

- 試験データ作成者: アカデミア-CRO
- 申請電子データ提出者: 企業

### ■ 起きてしまった問題

- CRO-アカデミア-企業の3社契約をして申請を実施した後、データ修正が発生した場合の対応者が決まっていなかった
- 申請後のデータ修正が必要になったタイミングで、CROとの契約がなかった
- CRO-アカデミア間のデータ仕様に関する認識齟齬がデータ不整合の原因になっていた(責任の所在が分からなくなった)

# 1. 申請計画 [役割と責務を決める]

## ➤ 回避するための提案

- 契約時, もしくは申請電子データ準備開始時に, 申請電子データ提出者が申請電子データパッケージの確定までに実施しなければならない事かつ各申請電子データに対する責任を誰が負うのかを明確にする
  - 成果物レビューの必要性
  - 実施するタスクおよび実施者の明確化
    - ✓ 申請電子データの提出後に発生したデータ修正についても, 実施するタスクに含める
    - ✓ 申請後の発生タスクについても準備が必要なことを念頭におく必要がある

# 1. 申請計画 [進捗管理計画を立てる]

## ➤ 事例

### ■ 役割

- 試験データ作成者: 海外のCRO(導入元が管理)
- 申請電子データ提出者: 企業

### ■ 起きてしまった問題

- 日米欧同時申請品目において、FDA/EMA申請が先行し、PMDA申請の優先度が低くなった結果、スケジュールが遅延したうえ、品質の悪い成果物が提供された
  - ✓ 導入元がFDA, EMA申請対応を実施していた
  - ✓ FDA>EMA>PMDAの順で申請したため、FDA/EMAの照会事項対応が優先された
  - ✓ 試験データ作成者がPMDA要件を把握していなかった

# 1. 申請計画 [進捗管理計画を立てる]

## ➤ 回避するための提案

- 試験データ作成者による成果物作成と授受のタイミングの明確化
- 申請電子データ提出者の組織内で、申請計画を管理している部門(申請電子データ提出者のプロジェクトマネジメント等)と連携する
  - 申請計画にDS担当者も参加し、必要なデータの全容を把握して準備を進める
  - カウンターパートを明確化する
  - 定期的な会議の開催要否を確認する
- 遅延等が発生した場合は上位の会議体にエスカレーションする

# 1. 申請計画 [規制当局の要件を確認する]

## ➤ 事例①

### ■ 役割

- 試験データ作成者: 海外CRO
- 申請電子データ提出者: 企業

### ■ 起きてしまった問題

- 見積もりの段階で、海外CROがFDAとPMDAの要件が異なることを把握していなかった
- FDA, PMDAへほぼ同時に申請するタイムラインだったが、海外CROにPMDA申請に関する説明を実施する必要があった

# 1. 申請計画 [規制当局の要件を確認する]

## ➤ 事例②

### ■ 役割

- 試験データ作成者: 共同開発企業(FDA申請)
- 申請電子データ提出者: 企業(PMDA申請)

### ■ 起きてしまった問題

- PMDAルールでのバリデーションが行われていなかった

- ✓ 試験データ作成者はFDA Engineでのバリデーションのみ実施していた
- ✓ 申請電子データ提出者がPMDAルールでのバリデーションを追加で行った

# 1. 申請計画 [規制当局の要件を確認する]

## ➤ 回避するための提案

- 業務委託前に、できれば見積もりの作成段階で、試験データ作成者として「PMDA要件に従った成果物」を作成できるか、できないかを明確にする
  - 海外のCROに委託した場合に、思うような協力が得られなかったという事例もあったので、「どこまで対応可能か」を協議しておくが良い
  - 「試験データ作成者では対応不可」となる事項が発生した場合は、どう対応するかも併せて検討する必要がある

# 1. 申請計画 [規制当局の要件を確認する]

## ➤ 事前説明の必要な代表的な要件

- CDISCに準拠した申請電子データが必要となる試験の範囲の違い
- FDA申請時には作成しなかったが、PMDA申請時に追加で作成が必要になったことのある成果物
  - Analysis Result Metadata
- Pinnacleでのバリデーションエンジンの違い
- 参考資料
  - [FDA and PMDA Study Data Submission Distinctions](#)
    - ✓ Released by PhUSE on 12-Feb-2021(WP-047 ver.1.1)
    - ✓ FDAとPMDAのデータ申請時の要件について、違いがまとめられている

## 2. データの確認 課題事例と回避策の紹介

## 2. データの確認 [データ提出の要否を決める]

### ➤ 提出予定のデータがそろわなかった事例

- 全ての試験データ(ドメイン, 薬剤コード)がそろわなかった
- PK関連データの外部データがなかった
- データが古く, 作成元でも過去の経緯を追求することができなかった
  - CSR一覧表とrawデータの不整合が解消できず, 一部の項目についてはCSRの一覧表から申請電子データを作成し, 当局へ提出した

## 2. データの確認 [データ提出の要否を決める]

### ➤ 回避するための提案

- 申請のために必要なデータは何か
  - 追加されそうな試験(特にその時点で終了している可能性の高い薬理試験やPOC試験)について、見当をつけておく
- 不足しているデータの入手に関しては以下の事項に留意する必要がある
  - 入手不可能な場合は作成可能か
  - 作成可能な場合、だれが作成するか
  - 作成するか、当局に相談するか
    - ✓ 早い段階で免除相談を活用するのが有効

## 2. データの確認 [データ提出の要否を決める]

### ➤ 免除相談活用事例

#### ■ 対象領域が希少疾患の場合，Legacy Data Conversion が免除となるケースもある

- FDAに提出した試験データ，統合解析データは，PMDAルールに準拠していなくても，CDISC標準に準拠していない形式のデータとして提出が認められている事例がある
- 提出不可能な理由は詳細な説明が必要

#### ■ 参考資料

##### □ 申請電子データ提出免除相談に関するアンケート結果の紹介

- ✓ 製薬協 申請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(2021年02月15日)
- ✓ 現在までに，免除相談の実績は増えているため，最新の見解とは異なる可能性がある

## 2. データの確認 [データ提出の要否を決める]

### ➤ 提供されたデータに問題があった事例

- 海外での申請に際し、日本語で作成した申請電子データの英訳を追加実施した
  - SDTMデータでは”JAPANESE DATA IN TEXT”として保持していた
- 申請電子データ提出者が、提供された試験データを開けなかった
  - SASのバージョンやOSの違いに起因する問題だった

## 2. データの確認 [Legacy Data Conversion]

### ➤ 回避するための提案

- 他社データの状態について、入手予定が決まった段階で少なくとも以下の事項を確認する

- Legacy Data Conversionが必要か

- ✓ 必要な場合は誰がいつまでに行うか
- ✓ エラー対応はどこまで行うか

- 言語／辞書情報に不足はないか

- 採否データ等の外部データは必要か

- 参考資料

- Legacy data conversionに関するアンケート結果の考察

- ✓ 製薬協 申請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(2022年2月21日)

# 3. データの整備 課題事例と回避策の紹介

### 3. データの整備[再現性確認]

- Legacy Data Conversionで発生した問題事例
  - CDISC標準に準拠していない元データの仕様が複雑すぎて、SDTMへのマッピングが不可能だった
  - 作成したCDISCデータから、解析結果、一覧表の再現性を確保できず、原因の解明に時間を要した
- 回避するための提案
  - SDTMへのマッピング実施可能性について予め検討する
    - 本来、試験データ作成の段階で申請要件を満たす配慮をする必要がある

### 3. データの整備[再現性確認]

#### ➤ 事前確認事項の例示

- 解析に使用されているデータが全て提供されるか
- Rawデータ仕様書については以下に留意する
  - CRF項目が網羅されているか
  - 改訂経緯が追跡可能か
    - ✓ 改訂前後のデータ取り扱いに一貫性があるか
    - ✓ 改訂前後で、データの格納先が異なり、重複していた事例がある
- CDISC標準に準拠していない試験データにおける解析データ仕様書については以下に留意する
  - 記載された仕様が判読可能か
  - 記載された変数で集計結果が網羅できるか

# 本TFからの提案

- これまでに出てきた事例の回避策を踏まえ、TF6-2内で他社作成データを用いた申請電子データ提出のBest Practiceについて検討した
- 回避策を実業務に活かすための【他社作成データを用いた申請電子データ提出補助シート】を作成した
  - 関連業務や問題事例の起こりやすかったポイントをあらかじめフォローし、スムーズに業務が実施できる

1. 必要なデータを整理する
  - 移管データ分析シート
    - 必要な資料, 使える資料を特定する
2. 実施するタスクと担当者を確認する
  - 確認事項リスト
    - 申請電子データ提出者は1. で特定した状況に応じ確認すべき事項を事前に整理しておく
    - コンタクトリスト
3. 実施するタスクと予定をすり合わせる
  - タスクリスト

# 1. 必要なデータを整理する

## ➤ 移管データ分析シート

### ■ 申請電子データ提出者が、必要な資料を特定する

Study ID		XXX-XX	
Status		Ongoing/Complete	
Planned/Actual completion date		2022/11/8	
SDTM/ADaM data package作成状況		Complete/Partial/ Unknown/Not yet	
[Additional study/analysis status or comments etc...]			
Items	Memo	Availability	Comments
CSR	バージョンに関する情報をCommentsに記載		..X
Protocol	バージョンに関する情報をCommentsに記載	Yes	..X
SAP	バージョンに関する情報をCommentsに記載	No	..X
SDTM datasets	適用されたバージョンをCommentsに記載	Caution (use Comment column)	XX.X
PP domain			
SDTM define.xml	適用されたバージョンをCommentsに記載		XX.X
SDRG	適用されたバージョンをCommentsに記載		XX.X
SDTM validation report			
acrf			
SDTM program	当局への提出は不要		
ADaM data package	適用されたバージョンをCommentsに記載		XX.X
ADaM datasets			
ADPC domain	該当する試験の場合		
ADaM define.xml	適用されたバージョンをCommentsに記載		XX.X
ARM (in define.xml)			
ADRG	適用されたバージョンをCommentsに記載		XX.X
ADaM validation report			
ADaM program			
Statistical program			
Pharmakinetik analysis spec			
Pharmakinetik analysis datasets	適用されたバージョンをCommentsに記載		XX.X

## 2. 実施するタスクと担当者を整理する

### ➤ 確認事項リスト

- 申請電子データ提出者は、1.で特定した内容に従い、タスク、スケジュール、成果物の要件について整理する
- 申請電子データ提出者は、整理した内容について試験データ作成者に確認する

#### 確認事項リスト

各タスクに必要な事項を精査し、チェック項目は削除、修正、追加して使用してください。

例) LDC対応不要の場合はLDC対応主体の行と列を削除する

例) 申請電子データ提出者の成果物レビューを不要とする場合、全般事項の項目は削除する

申請電子データ提出者  
試験データ作成者  
LDC対応者

A社 データサイエンス部 AAA  
B社 データサイエンス部 BBB  
C社 データサイエンス部 CCC

全事項確認完了 xxx年xx月xx日  
全事項確認完了 xxx年xx月xx日  
全事項確認完了 xxx年xx月xx日

##### 全般

全ての成果物は、最終納品の前に申請電子データ提出者のレビューを受ける

##### 業務範囲

全ての成果物に対し、試験データ作成者が申請後の修正対応も含めて実施する

成果物はCDISCに対応していない→LDC対応状況を確認する

##### 申請先の規制当局要件

PMDA要件のうち、以下の2点について確認する

CDISCのパラメータエラー対応(=RGでの説明が必須である)

FDAでは求められないが、PMDAに求められる成果物(=当試験は該当する)

##### 進捗管理

成果物のレビュー、最終納品予定については対応可否も含めて事前合意をし、変更する場合も同様の対応とする

##### 連絡方法

R&Rを含めたコンタクトリストを作成する

申請電子データ提出者 試験データ作成者 LDC対応者

## 2. 実施するタスクと担当者を整理する

### ➤ コンタクトリスト

- 複数の関係者が存在する場合，窓口を決める
- 問題が起こった場合にエスカレーションする関係者も明記する

#### コンタクトリスト

連絡方法はメールとし，toとccは以下のリストに従う。本リストに変更が必要な場合は，本リストを更新し，速やかにメンバーへ周知する。  
メールに添付ファイルは付けず，AAA社の指定するCloud Storageフォルダに格納すること。

						最終更新日: 日付
役割	▼ 所属	▼ 名前	▼ メールアドレス	▼ 携帯電話	▼ 留意事項	
申請電子データ提出者_to	AAA社 データサイエンス部	AAA1	AAA1@AAA.com	888-8888-8888	時短勤務のため，緊急の対応が必要なときはAAA2をtoに追加してください。	
申請電子データ提出者_cc	AAA社 データサイエンス部 部長	AAA2	AAA2@AAA.com	888-8888-8888		
申請電子データ提出者_cc	AAA社 データサイエンス部	AAA3	AAA3@AAA.com	888-8888-8888		
申請電子データ提出者_cc	AAA社 データサイエンス部	AAA4	AAA4@AAA.com	888-8888-8888		
申請電子データ提出者_cc	AAA社 データサイエンス部	AAA5	AAA5@AAA.com	888-8888-8888		
申請電子データ提出者_cc	AAA社 データサイエンス部	AAA6	AAA6@AAA.com	888-8888-8888		
申請電子データ提出者_cc	AAA社 データサイエンス部	AAA7	AAA7@AAA.com	888-8888-8888		
試験データ作成者_to	BBB社 データサイエンス部	BBB1	BBB1@BBB.co.jp	888-8888-8888	拠点がUSのため，時差にご留意ください。	

# 3. 実施するタスクと予定をすり合わせる

## ➤ タスクリスト

- 対応時期について、関係者間で認識齟齬を残さない
- 申請電子データ提出者がタスクを漏らさない
- 進捗が悪い場合は組織間の課題として上位組織にエスカレーションする

タスクリスト								
タスク内容	申請電子データ提出者	試験データ作成者	LDC対応者	開始日	期日	達成率	完了	メモ
事前確認会議	✓	✓	✓	日付	日付	0%		確認事項リスト及びコンタクトリストの内容について合意する
試験データ作成者からの資料提供 (試験実施計画書, SAP, blank CRF, aCRF, CRFデータ定義書, DB定義書, 解析用データセット仕様書, TLF一式)		✓		日付	日付	0%		データも同時にもらえる場合は同時にもらうことも検討する。ただし、仕様書レベルで必要なdomain等を絞れる場合は絞ってからデータもらった方が確認しやすい可能性がある。
LDC対応者での資料確認と結果連絡			✓	日付	日付	0%		LDC対応に当たり、必要な情報に過不足がある場合はここで連絡する。
PMDA相談	✓			日付	日付	0%		免除相談等を実施する場合はタイミングも含め調整する
試験データ作成者からのデータ提供(CRFデータ, 外部データ, 解析用データセット)		✓		日付	日付	0%		段階的にレビューを実施する場合は行を分けて記載する
LDC対応者でのデータ確認とLDC対応			✓	日付	日付	0%		
LDC対応者からSDTM一式提供			✓	日付	日付	0%		段階的にレビューを実施する場合は行を分けて記載する
申請電子データ提出者でのSDTM確認と結果連絡	✓			日付	日付	0%		
LDC対応者からのADaM一式, TLF再現プログラム提供			✓	日付	日付	0%		段階的にレビューを実施する場合は行を分けて記載する
申請電子データ提出者でのADaM, TLFプログラム確認と結果連絡	✓			日付	日付	0%		

- 他社作成データを用いた申請電子データ提出において苦勞した事例について、経緯を整理し、回避策を提案した
- 今後他社作成データを用いた申請電子データ提出を実施する際に、円滑に業務を進めるための補助資料を提案した
  - 必要なデータは何か【移管データ分析】
  - 準備してほしいデータはどんなものか【確認事項リスト】
  - いつまでに、何が必要か【タスクリスト】



補助資料

# メンバー紹介

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 タスクフォース6-2

会社名	氏名(敬称略)	備考
日本ベーリンガーインゲルハイム	長谷川 秀美	推進委員/リーダー
鳥居薬品株式会社	磯崎 充宏	推進委員/リーダー
久光製薬株式会社	矢崎 直人	
大塚製薬株式会社	橋本 千恵	
ヤンセンファーマ株式会社	南雲 健太郎	
中外製薬株式会社	小泉 恵一	
中外製薬株式会社	桐原 みらい	
鳥居薬品株式会社	岡田 宏美	
サノフィ株式会社	加藤 智子	担当副部会長