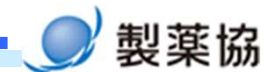


新バリデーションルールに対する 業界側の対応及び課題



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7

小泉 慶一

2021年2月15日

- 本発表資料は製薬協データサイエンス部会 TF7参加メンバーからの情報に基づいて作成しています
- 本資料の内容は、TF7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ありません
- 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ありません。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/相談を活用の上ご確認下さい

目次

- 背景
- バージョン1.0とバージョン2.0の差分
- 事例紹介
- 総括

背景

➤ バリデーションルール バージョン2.0の運用開始

- 2020年4月1日から受付開始
- 2021年4月1日以降の申請時に提出される電子データはバージョン2.0でのバリデーションが必須となる
- 旧バリデーションルール(バージョン1.0)で承認申請時の電子データ提出確認相談(以降、電子データ確認相談)実施済みの場合も、申請日が2021年4月1日以降の場合はバージョン2.0のバリデーション結果で確認相談の実施が必要
- バージョン2.0でのバリデーションが必須となる時期が迫っているこのタイミングで、改めてバージョン2.0でのバリデーションの実施を周知すると共に、バージョン1.0とバージョン2.0の差分について考察し、TF参加企業における事例を紹介する

バージョン1.0とバージョン2.0の差分

バージョン1.0とバージョン2.0の差分

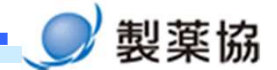
- Summary

Type	総ルール件数	区分	件数*1	Reject/Error (Total)
SDTM	441	新規追加	116	0/48 (48)
		ルール変更	39	0/7 (7)
		ルール削除	4	0/0 (0)
ADaM	251	新規追加	16	1/11 (12)
		ルール変更	16	8/5 (13)
		ルール削除	1	0/0 (0)
Define	139	新規追加	34	1/19 (20)
		ルール変更	27	3/13 (16)
		ルール削除	3	0/3 (3)

*1記載整備は含まず

バージョン1.0とバージョン2.0の差分

- 考察



- **新規/ルール変更となったバリデーションルールが相当数存在**
 - バージョン1.0で対応方針検討(または電子データ確認相談実施)済みの電子データに対する追加対応が必要になる可能性あり
 - Rejectについてはデータ修正が必須となる為、影響大きい
 - データ修正に伴う各種資料(Define-xml, Reviewer's Guide)の修正が必要になる場合がある
 - 余裕をもってバージョン2.0でバリデーションの実施及び結果確認、対応方針を検討する事が望ましい
 - データを修正しない場合でもErrorについて電子データ確認相談での説明は必要

事例紹介

Case1: SDTM

FDA提出済み(2016年)電子データ



- バージョン2.0で追加となったバリデーションルールの為、新たなErrorが検出された

RULE ID	MESSAGE
SD1121	Neither AGE nor AGEXT values are populated
SD1238	--RFTDTC is populated when --TPTREF is not populated
SD1249	'EXDOSE does not equal 0 when EXTRT = 'PLACEBO'
SD1256	DTHFL does not equal 'Y' when DS.DSDECOD = 'DEATH'

■ 対応事例

- 電子データ確認相談でErrorの理由を説明し、データの修正は行わなかった

■ 留意事項

- Errorについての修正要否はErrorの理由等により異なる為、データの修正が必要になった場合に備えて対応方法を事前に検討する事が望ましい

Case2: SDTM

バージョン2.0で新規追加されたバリデーションルール



- 特定変数の値に”OTHER”, “MULTIPLE”が格納されている場合にErrorとなる

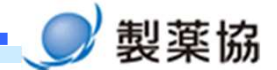
RULE ID	MESSAGE
SD1272	--TESTCD equals 'OTHER'
SD1273	--TRT equals 'OTHER'
SD1274	--TERM equals 'OTHER'
SD1275	--TESTCD equals 'MULTIPLE'
SD1276	--TRT equals 'MULTIPLE'
SD1277	--TERM equals 'MULTIPLE'

■ 対応事例

- Ongoingの試験は値を修正した。
 - ✓ SDTM IG v3.2 section. 4.1.2.7.3に基づき、specified textを格納した
- 既に試験が終了している等の理由で修正できなかった場合は、電子データ確認相談でOTHERまたはMULTIPLEが格納されている理由を説明した

Case3: ADaM

FDA提出済み(2016年)電子データ



- チェック対象範囲の変更により、バージョン1.0で検出されていなかったデータでRejectが発生した

RULE ID	MESSAGE	DOMAIN
AD0005	*FL value is not Y, N or null	ADSL ⇒ ALL
AD0033	*RFL value is not Y or null	BDS ⇒ BDS, ADAM OTHER
AD0034	*PFL value is not Y or null	
AD0035	*RFN value is not 1 or null	
AD0036	*PFN value is not 1 or null	

■ 対応事例

- Rejectが解消するようデータを修正した

✓ Rejectがある場合、電子データは受け付けられない為

■ 留意事項

- 上記以外にAD0006, AD0178, AD0212 (Rejectに該当するバリデーションルール)もチェック対象が変更となっているため注意が必要

Case4: ADaM

バージョン2.0で新規追加されたバリデーションルール



- ADaM.ADAEにSDTM.AEの全レコードが格納されていない場合やKey変数で1対1対応が取れていない場合に以下のErrorが検出された

RULE ID	MESSAGE
AD0253	Record key from SDTM AE is not traceable to ADaM ADAE (not enough ADAE recs)

■ 対応事例

- データ確認相談で全レコードが格納されていない理由を説明し、ADRGにも理由を記載した
- 電子データ確認相談でKey変数の不一致の理由及びKey変数の代わりに使用する変数について説明し、ADRGにも同内容を記載した
- 除外されたレコードが意図したものであるかを確認し、ADRGにerrorの説明を記載する

■ 留意事項

- ADaMのバリデーション実施の際にSDTM.AE(DM, EX)を含めて実行する

Case5: Analysis Results Metadataが検証対象となった事で検出される可能性のあるIssue (Define-xml)



- ARMが検証と対象となった事でDD0000 (ARM metadata included) がなくなり, ARMの中でのみ参照されていたファイルに対する、DD0078 (Document 'LF.xxx' is not referenced) が出なくなる。一方で以下のIssueが検出される事がある

RULE ID	MESSAGE	Severity/ 区分
DD0015	Referenced Document is missing	Error / 既存ルール
DD0078	Document <document> is not referenced	Warning / 既存ルール
DD0093	Improper use of ParameterOID	Warning / 新規ルール
DD0094	Missing required def:CommentOID	Error / 新規ルール
DD0117	Incomplete Documentation for Analysis Results Metadata	Error / 新規ルール
OD0046	Referenced ItemDef is missing	Error / 既存

■ 対応事例

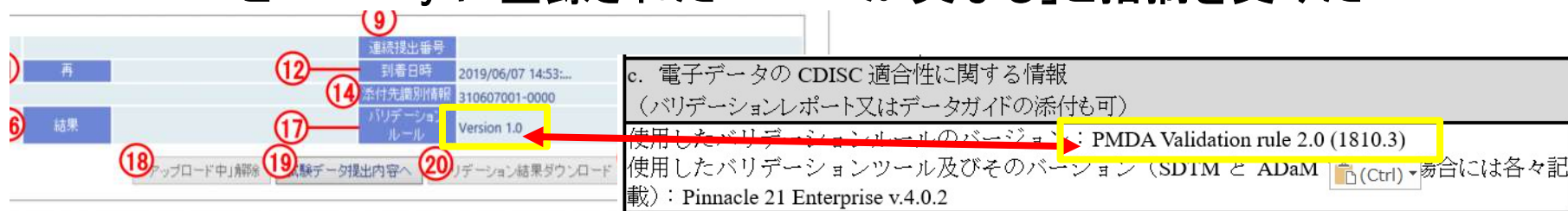
- DD0015: ARMから参照されるべき外部ファイルが適切に保存されていない事に起因するIssueの為、修正した

■ 留意事項

- ARMをDefine-xml中に作成している場合は注意が必要
- DD0015以外のIssueについても必要に応じて対応する

Case6: FormAとGatewayに登録されたバリデーションバージョン (その他)

➤ 「FormAとGatewayに登録されたVersionが異なる」と指摘を受けた



再	連続提出番号	9
	到着日時	2019/06/07 14:53:...
	添付先識別情報	310607001-0000
6 結果	バリデーションルール	Version 1.0

12 14 17 18 19 20

c. 電子データの CDISC 適合性に関する情報
(バリデーションレポート又はデータガイドの添付も可)
使用したバリデーションエンジンのバージョン: PMDA Validation rule 2.0 (1810.3)
使用したバリデーションツール及びそのバージョン (SDTM と ADaM 場合には各々記載): Pinnacle 21 Enterprise v.4.0.2

■ 対応事例

- Gatewayのバージョン情報をVersion 2.0に修正しGateway 経由で再提出した

※バリデーションエンジン

- ✓ 1511.6 (バリデーションルール バージョン1.0適用時)
- ✓ 1810.3 (バリデーションルール バージョン2.0適用時)

■ 留意事項

- バリデーションルール バージョン1.0の受付期間中(2021月3月31日まで)はGatewayとFormAのバリデーション情報の一致を確認。
- Gateway入力担当とCDISC担当が異なる場合バリデーションルールのバージョンが二種類存在する事を周知し正しい情報を入力する

総括

- 2021年4月1日以降に提出される電子データはバージョン2.0でのバリデーションが必須
 - 申請時期が2021年4月1日以降になる可能性のある電子データについてはバージョン2.0でバリデーションを実施する事が望ましい

- バージョン1.0で電子データ確認相談実施済みの場合もバージョン2.0での再バリデーションが必要
 - 今回提示した事例はあくまで一部の事例である。バージョン2.0への移行に伴い新たに検出されるIssueが発生する可能性を考慮する
 - 追加の電子データ確認のリスクを考慮し、速やかにバージョン2.0での再バリデーションを実施する事が望ましい

- バージョン2.0の運用開始に合わせた社内標準の見直し
 - 各社のデータ標準の改定
 - Errorが発生した際の対応方針の策定 etc…

タスクフォースメンバー

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7

会社名（社名五十音順）	氏名
MSD株式会社	福田 裕章
キッセイ薬品工業株式会社	五月女 想
サノフィ株式会社	月田 あづさ
サノフィ株式会社（タスクフォースリーダー）	羽地 博
鳥居薬品株式会社	磯崎 充宏
中外製薬株式会社	小泉 慶一
日本新薬株式会社	田中 慎一
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	長谷川 秀美
バイオジェン・ジャパン株式会社	犬嶋 嘉代
久光製薬株式会社	矢崎 直人
ファイザーR&D合同会社（タスクフォースリーダー）	三沢 秀敏

END OF SLIDE