

CDISC標準経験値ほぼゼロからの 申請時電子データ提出に対する挑戦

小野薬品工業株式会社

データサイエンス部

吉崎 正浩

おことわり

本発表は、会社を代表するものではなく、発表者個人の見解となります。

発表資料内及び質疑応答にて、申請時電子データ提出に関連する経験談等をお話しますが、関連するガイドライン等の記載やPMDAとの相談等が優先されると考えられますので、ご留意ください。

はじめに

申請時電子データ提出は、実際に経験できる回数に限られることから、社内で経験値を一度に積み上げることはできません。

私自身がデータ提出を行う際に、過去の本ワークショップを含めた様々な場面で実際に提出された方の経験を聞くことで大きな勇気と自信をいただきました。

本日はどちらかというところ、これから電子データ提出に本格的に取り組まれる方に向けたお話をさせていただきます。

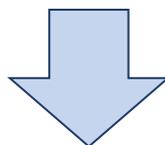
この発表が参加者のみなさまに対して何らかのヒントになれば幸いです。



電子データ提出経験

	〔 H27 パイロット 〕	提出A	提出B	提出C
提出時期	2015年	2017年	2018年	2018年
試験数	7	4	1	1
必要試験の提出：全部／部分	全部	全部	部分	全部
提出確認相談（現方法相談相当）	－	3回（2回）	1回	1回（1回）
レガシーデータ	含む	含む	×	×
共同開発会社のデータ提出	含む	含む	×	×
自社試験のデータ作成	CRO	CRO	CRO	自社
提出方法	窓口	Gateway	Gateway	Gateway

※提出Bは提出Aより先行する予定だったが、電子データとは関係ない理由により申請時期が遅延



段階的に新しい提出に挑戦した

アウトソース部分提出（提出B） → レガシーを含むアウトソース全部提出（提出A）
→ インハウス提出（提出C）

弊社のCDISC標準関連業務経験（時々課題）

2014年10月（パイロット通知発出）以前

CDISC標準でのデータ作成経験ほぼゼロ（アウトソース含む）

パイロット？
本当にできる？

2015年：平成27年度パイロットにてデータ提出

レガシーデータ変換の対応の経験ゼロ → アウトソース



2017年：1申請データ提出

Gateway & TSVファイルの経験ゼロ

社内の関連部門との役割分担の検討必須（データを作るだけじゃ提出できない！）

提出確認相談のタイミングと回数試行錯誤

CROに提出可能なデータを作ってもらうにあたり、申請者として必要な知識の収集

2018年：2申請データ提出

インハウスで速やかなdefine.xml（ARM）やADRGの作成

2017年とは別の担当者でも提出ができるようなノウハウの共有

平成27年パイロット頃の議論

- 義務化後、電子データを提出することにより申請が遅れることは絶対避けなければならない
- 義務化後、それなりの数の申請がすでに予定されている
- CDISC標準の経験がないからこそ、パイロットや猶予期間も可能な範囲で提出して経験を積む
- 社内でDS部門以外にCDISCの認知はほぼゼロであり、電子データ提出に対する社内の枠組み作りが必要

方針：提出の経験を得ながら、2020年4月より前に可能な限りの課題のあぶり出しと解決を目指して活動する！

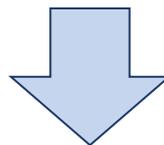
振り返ってみて

- パイロット以降、実際にデータを提出した申請、提出を検討したものの断念した申請などを振り返り、いくつかポイントとなった点をご報告したいと思います。
- 社内専門家の育成
- CROとの協業
- 共同開発会社との協業
- 部内、社内の体制構築
- その他

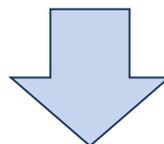


ポイント1：取り組み初期の社内専門家の育成

- アウトソースを用い、CDISC準拠ではない解析データセットを用いた、統計解析業務の運用経験は豊富にある



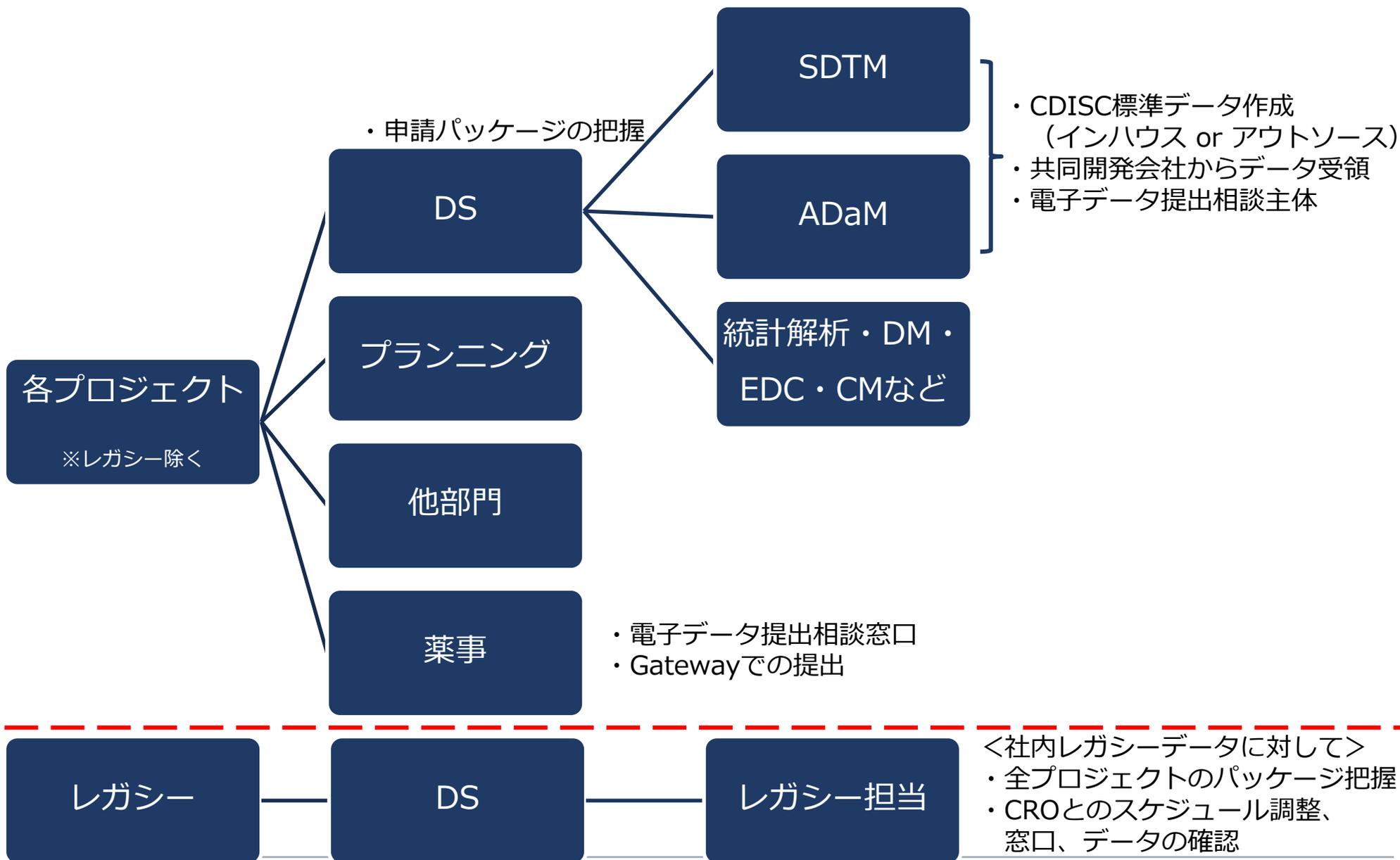
- 当面の育成の方針
 - ・ 医薬品の開発プランに沿って電子データの管理をできるヒト
 - ・ 社内他部門・共同開発会社などと議論・交渉できるヒト
 - ・ CDISC準拠データを作成する部分はCROに委託



DS部門からCDISC標準／電子データ提出を中心に取り組む
メンバーを選定し、一連の活動を開始

※業界活動、シンポジウムなどもかなり有用
既に経験された方の成功談／失敗談から学べることは本当に多い

電子データ提出に関連する体制と主な役割



ポイント2：CROとの協業

- データ作成・提出の経験を積む段階では、以下の方針を進める

1. データを作るところはCROにお任せする

- ✓ レガシーデータ変換は可能な限りCRO内で業務を完結してもらえる手順で実施する
 - ✓ 社内標準への対応にこだわらない
 - ✓ データの作成、解析結果の再現性確認、別紙8の作成など

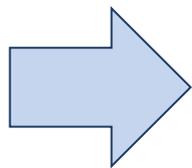
2. 電子データ提出全般はしっかり社内で判断できるようにする

- ✓ 提出までのスケジュール立案・管理、手順検討、情報収集など
- ✓ 特に、申請直前の試験（最終試験）ではスケジュールリングが大切！



実例：提出しようとしてできなかった申請

- 自社で実施の1試験のみの申請パッケージで、提出予定だった申請
- 申請の2年ほど前にCROとSDTM/ADaM/TFLs作成の契約締結
- スケジュールはDBL後約2カ月でm5パッケージ納品
- 実際DBL後2カ月弱で申請、DBL前に審査予定事前面談が行われ、別紙8やdefine.xml、データガイドなどの準備が間に合わず提出断念



今後へ向けて

- スケジュールは随時見直し
- 最終試験の成果物は早めに作成

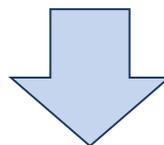


ポイント3：共同開発会社との協業

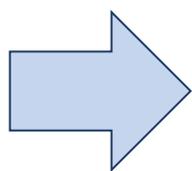
- 各試験で受領したデータに対してレガシー対応をするのは効率が悪いいため、可能な限りそのまま提出できるデータを作成してもらえるように協力をお願いする
 - ✓ 各種通知やFAQの英語版の送付
 - ✓ 提出経験を通じて実際の対応経験をシェアし、今後の対応を検討する
- 申請前の最終試験の実施主体が共同開発会社の場合、提出するデータの受領できる時期などを明確にしておく

実例：データ提出準備を途中でやめた申請

- 申請パッケージ内の試験を社内で検討した結果、15試験（複数回カットオフの試験も有）が提出対象とされた
- 状況によっては申請が2020年4月以降となる可能性があった
- その多くは共同開発会社が実施した試験



- レガシー対応をスタートしていたが、2020年4月より前に申請できることが確定し、業務量、コスト、リソース面などを検討した結果、提出をしないこととした



提出が必須となる今後に向けて

- 共同開発会社との早期のデータ授受・確認
- レガシー変換用のリソース確保（社内 or CRO）
- 会社・プロジェクトチームへの説明（予算、必要性）

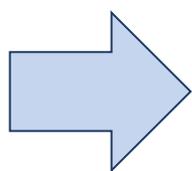
実例：提出の検討をする余地がなかった申請

- 導入のライセンス締結後、1年以内に承認申請を実施
- 提出をする場合は9試験以上と予想

・おおよその導入～申請までのタイムライン

月目	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
イベント	導入					事前面談		事前面談			申請前相談	申請

- 電子データの準備に関する工程が申請までに実施できないと考えられた
 - ✓ 共同開発会社より全データ入手
 - ✓ 全データの中身確認（中身の確認のやりとり含む）
 - ✓ 全データのレガシー変換
 - ✓ 電子データ提出確認相談
 - ✓ 審査予定事前面談前に別紙8固定



今後へ向けて

- 導入の際はCDISC準拠データの作成状況の確認

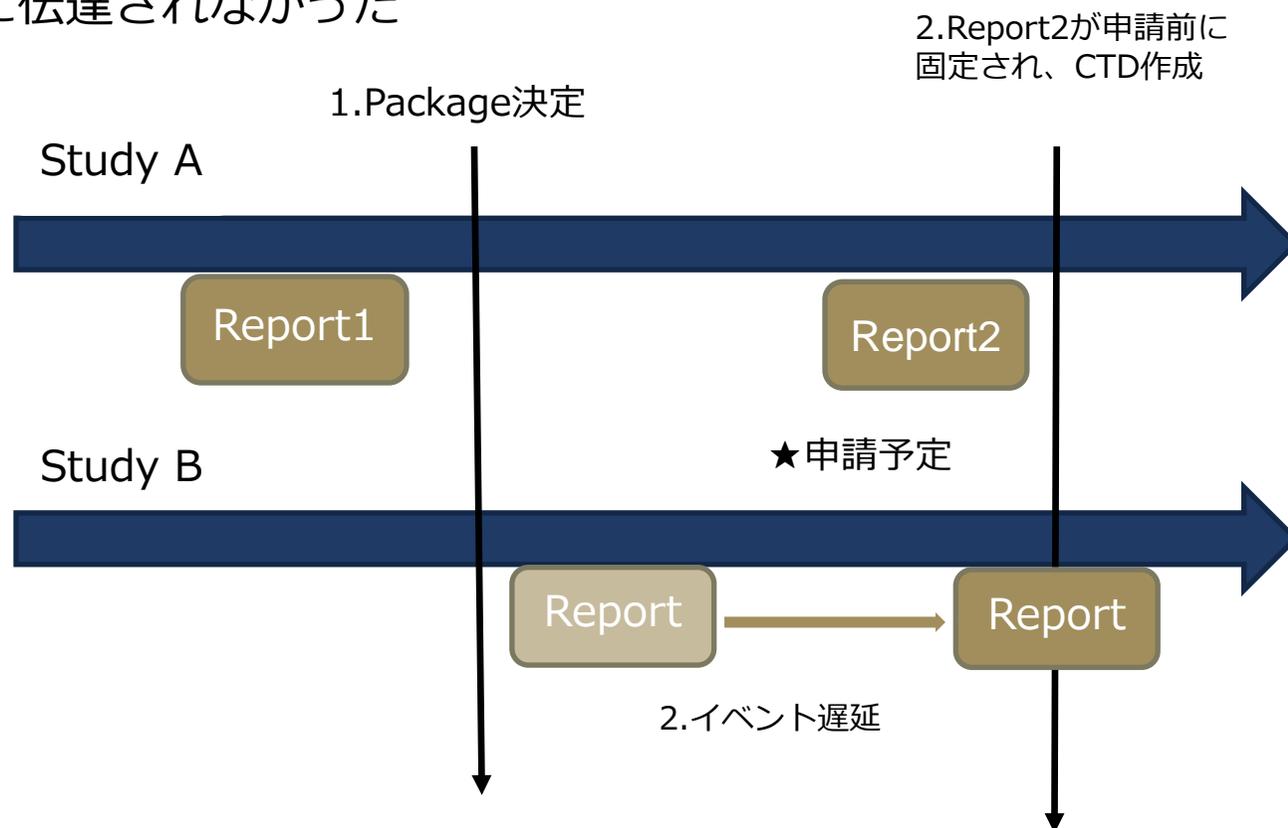
ポイント4：部内、社内の体制構築

- 薬事部門・プランニング部門とのデータ提出に関連する業務分担の検討
 - ✓ 連携手順書を作成し、部門間の役割を明確に！
- TSV作成などいくつかのツールの作成
 - ✓ 手作業によるミスを減らし、申請直前での作り直しを回避
- 社内の申請パッケージの管理体制構築
 - ✓ 社内の電子データ関連業務を抜け・漏れなく実行するため
 - ✓ 関連各部門に管理の重要性、インプットが欲しい情報の説明



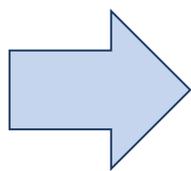
実例：申請に使用するパッケージの伝達

1. 申請パッケージ内のStudy Aについて、Report1で申請を行うことを合意し、レガシー変換を実施した。
2. 同申請パッケージ内のStudy Bの遅延により、その間にStudy AのReport2が作成され、CTDに利用された。
3. 上記の情報がDSのチームに伝達されなかった



実例：パッケージ管理の取り組み

- 2020年4月以降、すべての申請において漏れなく遅延なくデータ提出するためには、**電子データに関連する業務総量の把握**が必要
- レガシーデータ変換対応や共同会社への働きかけを、その難易度や試験数などに応じて、**かなり早い時期から**検討しないと手遅れとなる場合がある。
- パッケージの特性によっては、提出免除相談・提出方法相談などを早期に行わないと、業務量が確定できない。



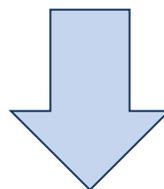
2021年申請までの全パッケージの情報をとりまとめた！

<プランニング部門から得る情報>

申請予定時期、対象試験、対象となるカットオフデータの種類、主導会社など

<DS部門で確認する情報>

CDISC準拠データの入手・作成状況、今後必要な変換・作成の種類、外部委託先など



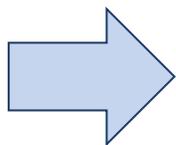
毎月更新有無を確認し、最新の情報を保ちつつ戦略を検討

実例：TSVファイルの作成

- Gatewayの操作は薬事部門、TSVファイルの作成はDS部門と規定している。

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
S	study-01		1						
S	study-02		2						
F	m5\datasets\study-02\analysis\adam\datasets\adsl.xpt	5faf6006-dda5-498a-9d32-ad91172fd5dd	new		Non-CP			2010/10/6	日本語なし
F	m5\datasets\study-02\analysis\adam\datasets\define.xml	634da3cb-5a43-4f9f-b70c-b2d71b9a1612	new		Non-CP			2010/10/6	
F	m5\datasets\study-02\analysis\adam\programs\autoexec.sas	a8638e09-2302-468a-93ee-4311e71a55fa	new		Non-CP			2010/10/6	
F	m5\datasets\study-02\analysis\adam_j\adsl.xpt	e0ae27b5-9172-4b34-a32e-46bb82ef27bc	new		Non-CP			2010/10/6	日本語なし
F	m5\datasets\study-02\analysis\cp\cp.csv	708f3c46-eecf-4b88-9b77-aa986efa2d11	new		Non-CP				
F	m5\datasets\study-02\analysis\cp\cp.txt	0132e0a5-2bf6-4754-9511-8466533dc935	new		Non-CP				
F	m5\datasets\study-02\analysis\cp\pdf1-cp.pdf	66aa28bf-5354-47e0-be1f-0e37a1c456de	new		Non-CP				
F	m5\datasets\study-02\analysis\legacy\datasets\adsl.xpt	72238717-95e0-42b0-86e6-0bb5c32a9ea0	new		Non-CP				日本語なし

PMDA WebのTSVサンプルより抜粋



直面した課題

SDTM/ADaMのCTの列（サンプルのH・I行）や文字コード列（同J行）がどの行に必要かわからず、作成→Errorを繰り返す事案が発生

実例：TSVファイルの作成（続き）

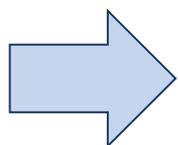
- Web会議システムを用い、Gateway操作を見せてもらうことで、内容が把握できた。

実際の提出品目のGateway提出の画面

フォルダー/ファイル一覧	Study ID	ファイルID	Operation	試験データ種別	Analysis Type	Description	Terminology (Tabulation)	Terminology (Analysis)	日本語文字コード
vs4.sas7bdat			new	▼	Non-CP ▼		▼	▼	▼
tabulation				▼	▼		▼	▼	▼
sdtm				▼	Non-CP ▼		▼	▼	日本語なし ▼
acrf.pdf			new	▼	Non-CP ▼		▼	▼	▼
ae.xpt			new	▼	Non-CP ▼		▼	▼	日本語なし ▼
ce.xpt			new	▼	Non-CP ▼		▼	▼	日本語なし ▼
cm.xpt			new	▼	Non-CP ▼		▼	▼	日本語なし ▼
co.xpt			new	▼	Non-CP ▼		▼	▼	日本語なし ▼
define.xml			new	▼	Non-CP ▼		▼	▼	▼
define2-0-0.xsl			new	▼	Non-CP ▼		▼	▼	▼

白いところが入力が必要な場所。

例えばacrf.pdfやdefine.xmlに日本語文字コードの情報は不要とわかる。



TSVファイルの作成精度が向上した

まだまだ検討の続く課題

- パッケージ内の試験数が多い申請品目の対応
 - ✓ 多くの場合レガシー試験が含まれる。
 - ✓ もし申請が少し前倒しになっても対応できるか？
- 共同開発会社から十分なデータが受領できない場合のレガシーデータの対応
 - ✓ 電子データ提出相談の最適なタイミングや中身、回数の決定
- パッケージの相談がされずに開発されている品目の対応
 - ✓ パッケージ相談よりも電子データの準備が先行する場合の手順・課題
- より早期のパッケージの把握、パッケージ相談のリクエスト
- 各極での同時申請が行える業務の進め方
- 多くのレガシーデータ変換に関するリソースの確保
- どの担当者でも同じように提出が行えるよう、ノウハウの共有



さいごに

- これからは“対応しやすい”申請／試験のみを選択して提出することはできず、提出へのハードルが高いプロジェクトにも取り組む必要がある
- 未提出の申請者は1回目の提出に向けて、既提出の申請者も更に複雑な提出に向けて多くの課題に直面する可能性が高い
- 業界あげて情報シェアして、データが原因となる申請／承認の遅延が起これないように協力しましょう！





Dedicated to Man's Fight against Disease and Pain

ご清聴ありがとうございました