



Legacy data conversionって何？ から始まるグローバルチームとの協働

ノバルティス ファーマ株式会社
データサイエンス・サイエンティフィックオペレーション部
上原 学, 和泉 奈穂子, 北原 孝志, 中嶋 優一

Disclaimer

- 本発表は、演者の個人的見解に基づくものであり、ノバルティス ファーマ株式会社及び演者の所属組織の公式見解を示すものではありません。

Agenda

1. Overview
2. PMDAの要件の説明・役割の明確化
3. Legacy data conversion(LDC)の実施方法の検討
4. Legacy data conversion(LDC)の実施
5. Key Takeaway

Agenda

1. Overview
2. PMDAの要件の説明・役割の明確化
3. Legacy data conversion(LDC)の実施方法の検討
4. Legacy data conversion(LDC)の実施
5. Key Takeaway

日本の申請電子データ提出の経験

	Project A	Project B	Project C
申請日	Nov. 2016	Apr. 2017	Jan. 2018
電子データを提出した試験数	1	1	1
対象となる全ての試験の電子データを提出したか？それとも部分的提出か？	Full	Partial	Partial
FDAと同時申請か？	Yes	No	No
Legacy studyは含まれているか？	No	No	No
申請電子データ提出確認相談の実施回数	2	4 (架電1回含)	1 (架電のみ)
臨床薬理試験は含まれているか？	No	No	No

本プロジェクトにおける解析プログラミングの組織体制

日本の申請
電子データ
提出をリード

プロジェクト
全体をリード

バルティス
全体の申請
電子データ
提出をリード



GOVERNANCE

ガバナンスチーム



日本のPMDA申請の
解析プログラミング責任者



プロジェクトの解析プログラミング
責任者



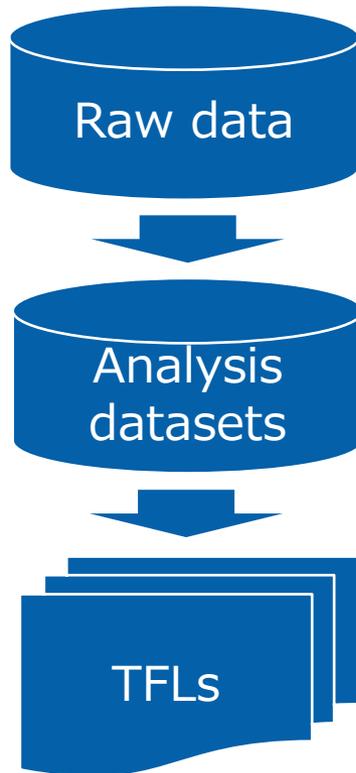
試験全体を
リード

試験の解析プログラミング責任者

Legacy Data Conversion(LDC)の定義

Legacy data conversion(LDC)

CDISC標準に準拠していないデータ



CDISC標準に準拠しているデータ



プロジェクトの概要・SDTM/ADaMの提出方針

- 概要

Category	Description
申請時期	2020年4月以降
申請方法	日米同時申請（申請パッケージは同じ）
申請電子データ提出をする試験数	20以上
LDCが必要な試験数	4
各試験の解析・統合解析の実施	グローバル

- SDTM/ADaMの提出方針

Category	ADaM	SDTM
Legacy study	一部のADaMのみ提出*	すべて提出
Legacy study以外	すべて提出	すべて提出

*: 通知に基づき、該当するデータのみADaMに変換し提出することをPMDAと合意済

申請電子データ提出の Milestone及び プロジェクトにおける申請電子データ提出の進捗

-2016

2017

2018

2019

2020

申請電子データ提出のMilestone



プロジェクトにおける申請電子データ提出の進捗



LDCに関するグローバルチームとのコミュニケーション

2017/4-2017/7

PMDAの要件
の説明

2017/8

役割の明確化

2017/9-2017/12

LDC実施方法
の検討

2018/1-

LDCの実施

非常に時間が掛かった・・・

- 対象試験は？
- 提出物は？
- LDCは必須なの？
- いつから実施する？
- リソースはどうする？
- FDAとPMDAの要件の違いは？

容易に合意

非常に時間が掛かった・・・

- ADaMデータセットの作成方法
- トレーサビリティの担保方法は？
- 複数試験を同時に進めるには？
- 必要な提出物は？
- CSRの再現は？

Agenda

1. Overview
2. PMDAの要件の説明・役割の明確化
3. Legacy data conversion(LDC)の実施方法の検討
4. Legacy data conversion(LDC)の実施
5. Key Takeaway

2017年当時の状況

- 申請時期

2020年4月より前を想定していたが、2020年4月以降になるかも・・・
→PMDAへの申請電子データ提出が必須になるかも・・・

- プロジェクトの解析プログラミング責任者



PMDAの
要件とは？

- LDC

PMDA用にLDCが必要になることは一部の人だけが理解



LDCって何？

PMDAの要件の説明

グローバルチームの理解を深めるために



実務通知，技術的ガイドの重要ポイントを
プロジェクトの解析プログラミング責任者に何度も説明

**プロジェクトの解析プログラミング責任者が正しく理解することで
チーム全体がスムーズに動き，成果物の品質向上にもつながる！**

- プロジェクトの解析プログラミング責任者が理解しなかったのは以下の2つ
 - どの試験が対象なのか？
 - どんな成果物が必要になるのか？

必要なリソースを見積もることができる情報が必要！

PMDAの要件の説明

重点的に説明した点：どの試験が提出対象なのか？
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

どの試験が評価
資料？

参考資料でも必要
になる可能性はあ
るのか？

1. Handling of clinical study data subject to electronic submission

(1) Scope of Data subject to electronic submission

In principle, the data that are subject to electronic submission for new drug applications are **evaluation data** that are considered to provide the major evidence for the efficacy, safety, and dosage and administration as indicated in the “notification of basic principles”.

第2相試験終了後面談の医薬品対面助言事後相談にて合意するよ！

出展：Notification on Practical Operations of Electronic Study Data Submissions



PMDAの要件の説明

重点的に説明した点：どんな成果物が必要になるのか？
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

ADaMデータ
セットの提出範
囲は？

Electronic data to be submitted

(1) Electronic data that conforms to the CDISC standards

a. Datasets and definition file to be submitted

(i) Necessity of the submission of SDTM and ADaM datasets

For data subject to electronic submission listed in 1. (1), submit the SDTM datasets and the ADaM datasets used for main analyses, except in the case of data on the results of a phase I study and clinical pharmacology study and a clinical pharmacology analysis as shown in 3. (2).

In principle, the SDTM datasets should be submitted after storing the data

PMDAと合意
するのか？

第2相試験終了後面談の医薬品対面助言事後相談にて合意するよ！

出展：Notification on Practical Operations of Electronic Study Data Submissions



PMDAの要件の説明

有用だった情報

Before

After

Table Types and submission formats of documents subject to electronic submission

Section in notification of basic principles	Content	Individual clinical study data	Analysis dataset	
			Concerning efficacy and safety analysis	Concerning PK or PK/PD analysis
2.2) a	Data on results from all phase II and phase III studies (including long-term studies) that are generally considered to be the major evidence for the proposed drug dose	SDTM	ADaM	
2.2) b Note		SDTM	ADaM	ADaM In principle, ADaM, but other formats may be acceptable in certain cases

C	D	G	H	I	J	K	L	N
Name	Study Status	Data Format	FDA (Submit eData)	PMDA (Submit eData)	Legacy data conversion*	Internal/External	TDM	SDTM
ABC001	Completed	Non-CDISC			Yes	Internal	Yes	Yes
ABC002	Completed				Yes	Internal	Yes	Yes
ABC003					Yes	Internal	Yes	Yes
ABC004					No	Internal	Not required	Not required

この表はどの試験が対象

この試験の

**グローバルチームにとってどの情報が有用なのかを考えて
必要な情報を伝えることが重要！**



日本チーム



グローバルチーム



日本チーム



グローバルチーム

電子申請データ提出における 解析プログラミングチーム内の役割の明確化

責任の範囲・リード する範囲	プロジェクトの解析 PGM責任者	試験の解析PGM 責任者	日本のPMDA申請 の解析PGM責任者
プロジェクト全体	✓		
試験に関する業務		✓	
FDA申請	✓		
FDA申請のサポート			✓
PMDA申請			✓



協働できる体制にするために、最初に役割を明確にすることが重要！

Agenda

1. Overview
2. PMDAの要件の説明・役割の明確化
3. Legacy data conversion(LDC)の実施方法の検討
4. Legacy data conversion(LDC)の実施
5. Key Takeaway

LDCの実施方法の検討



GOVERNANCE

ガバナンスチーム

Japan

日本チーム



Global

グローバルチーム



**プロジェクトとしての対応だけでなく、
標準化も踏まえたLDCの実施方法を検討**

LDCの実施方法を決めるまで

トレーサビリティの担保方法を説明するとともに必要な提出物を合意

LDC実施方法の検討

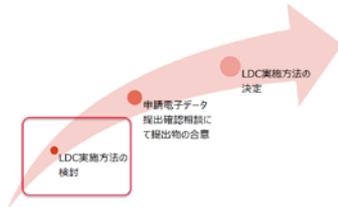
申請電子データ提出確認相談*にて提出物の合意

LDC実施方法の決定

4試験のLDCをどのようにしたら効率的にかつ確実に実施できるのかに焦点をあてて検討

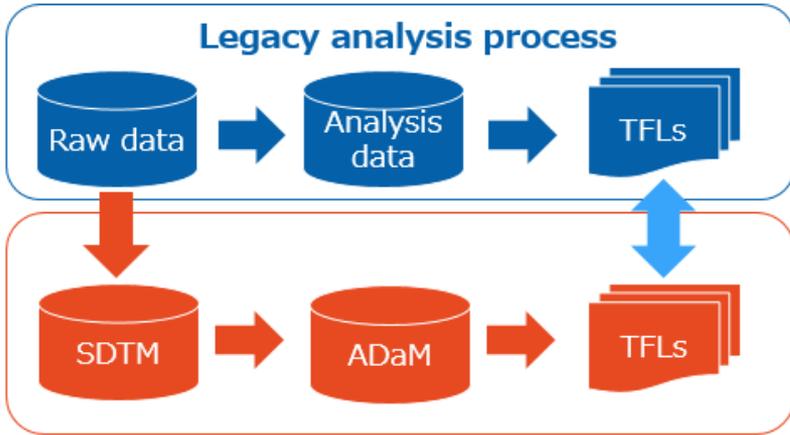
PMDAの見解を基に再検討し、グローバルチームからの提案を基にLDC実施方法を決定

*: 2019年3月以前



ADaMデータセットの作成方法

Option1: 変換したSDTMデータセットから作成

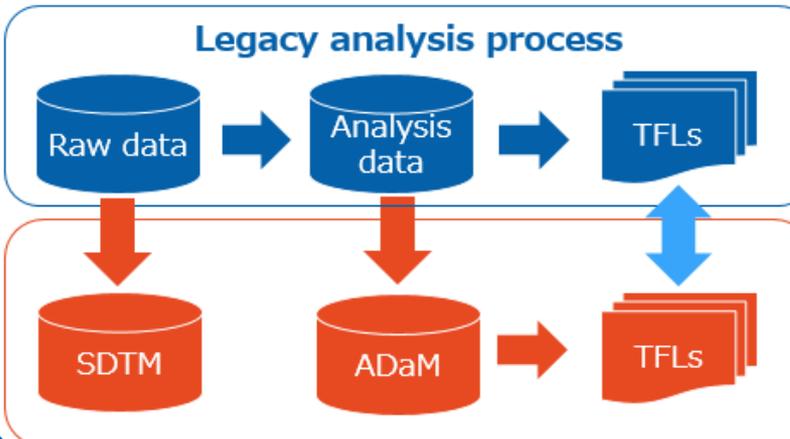


トレーサビリティを担保できる



CSRの再現が難しいかもしれない

Option2: Legacy analysis datasetsから作成

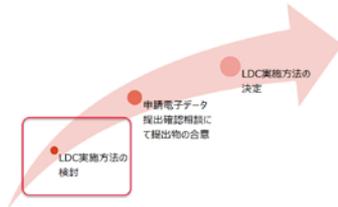


CSRの再現が容易かもしれない
SDTM/ADaMデータセットの変換作業を
並行して実施可能



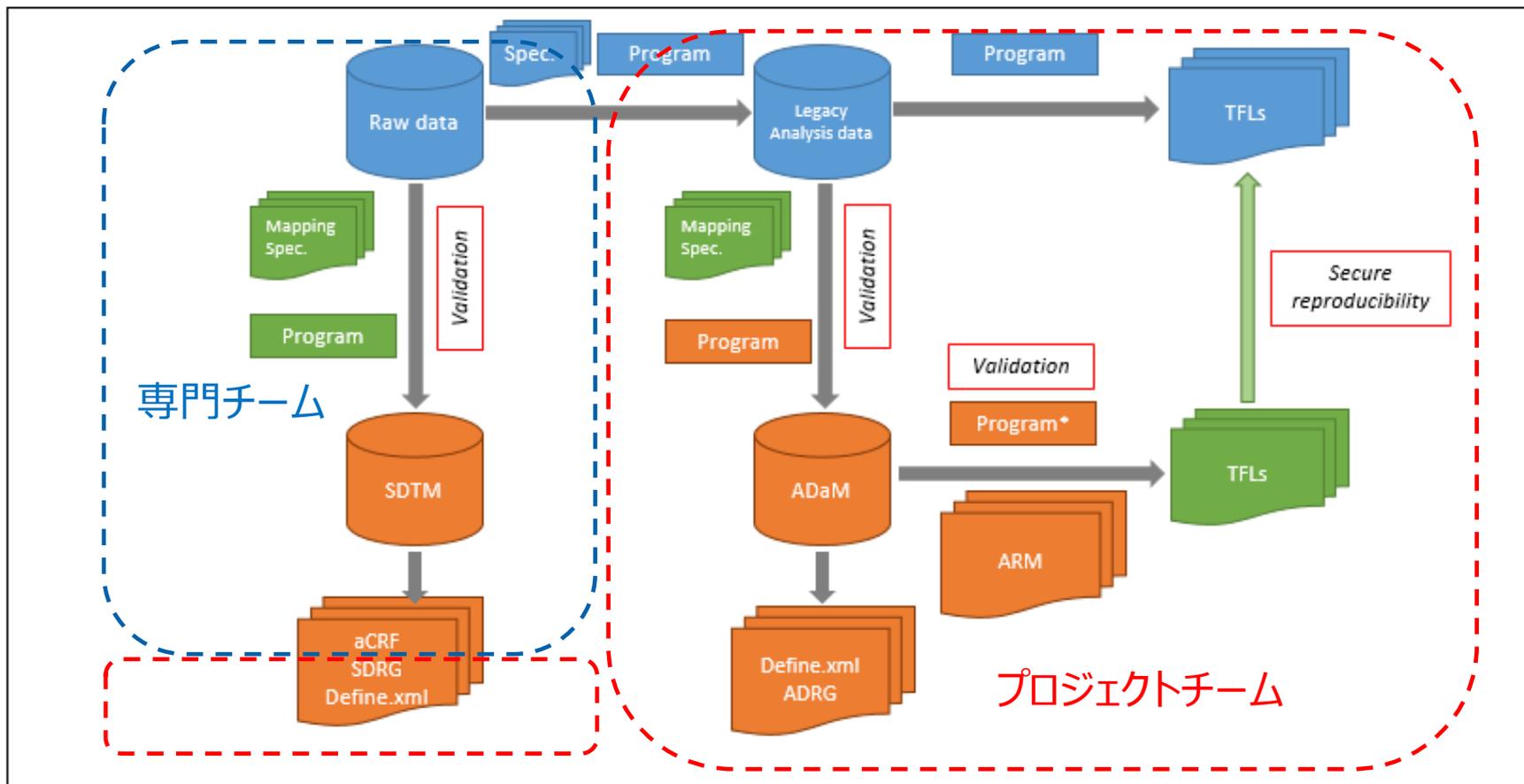
トレーサビリティの担保が難しいかもしれない

Legacy data conversion process

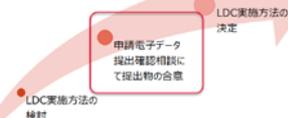


❗ CSRの再現が容易

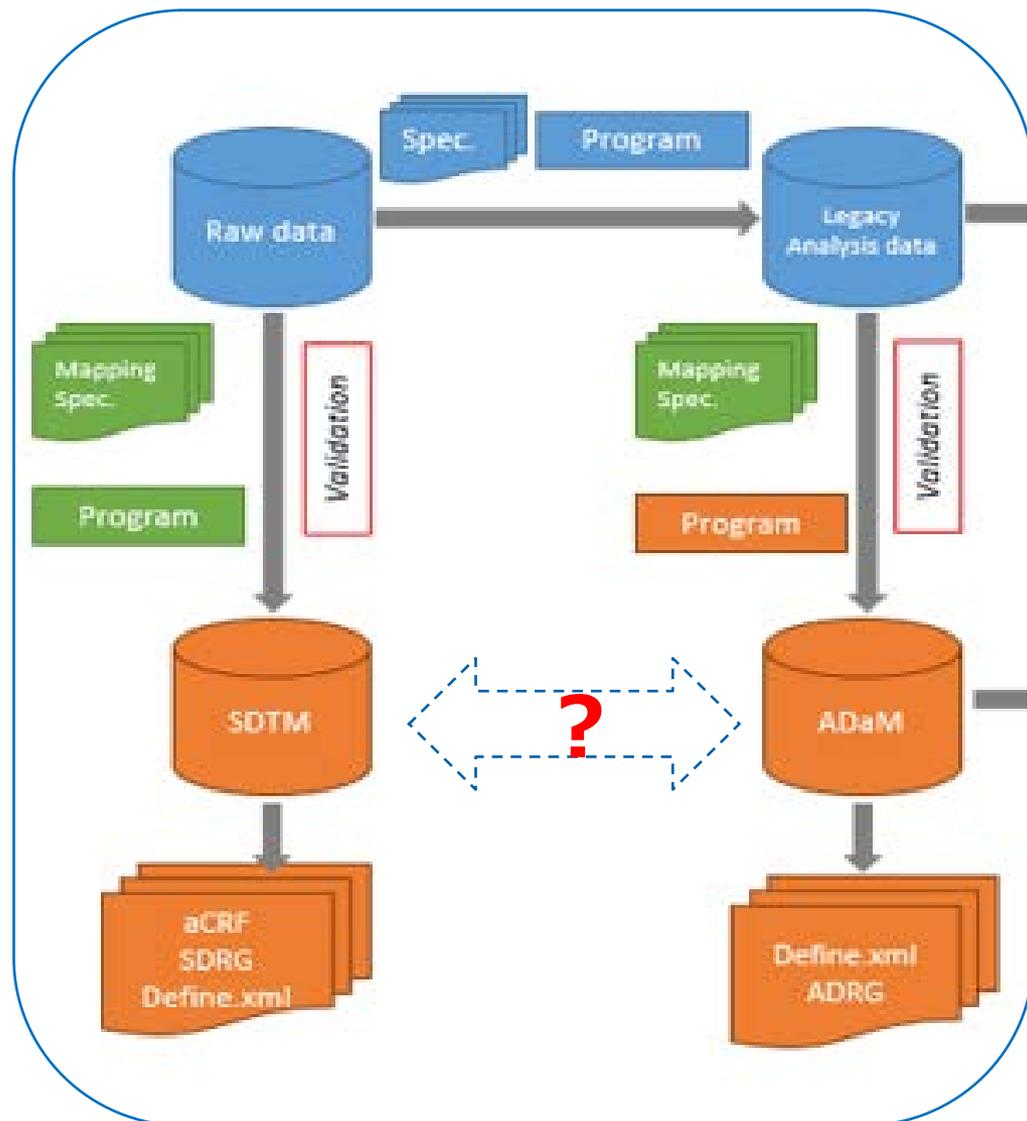
❗ SDTMデータセット, ADaMデータセットの変換作業を並行して実施可能



申請電子データ提出確認相談（2019年3月以前） に於いての提出物の合意



PMDA :
本プロセスにおけるSDTMデータセットとADaMデータセットの関係性を把握する必要があると考えている。
従って、SDTMとADaMのトレーサビリティを含む関係性についてデータガイド（ADRG）に記載すること。

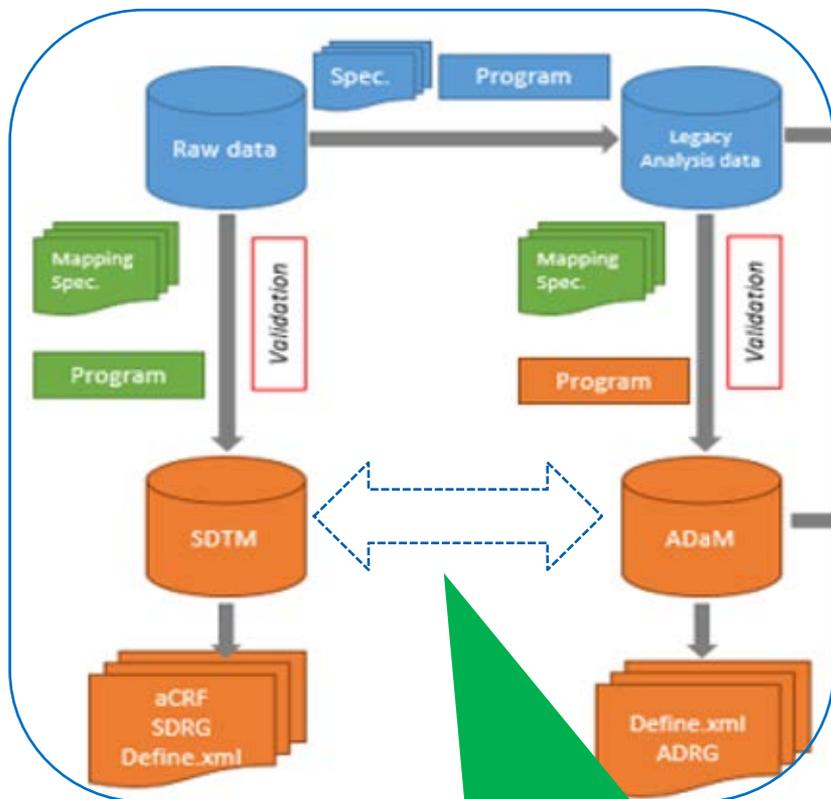


ADaM Define.xmlの作成方法

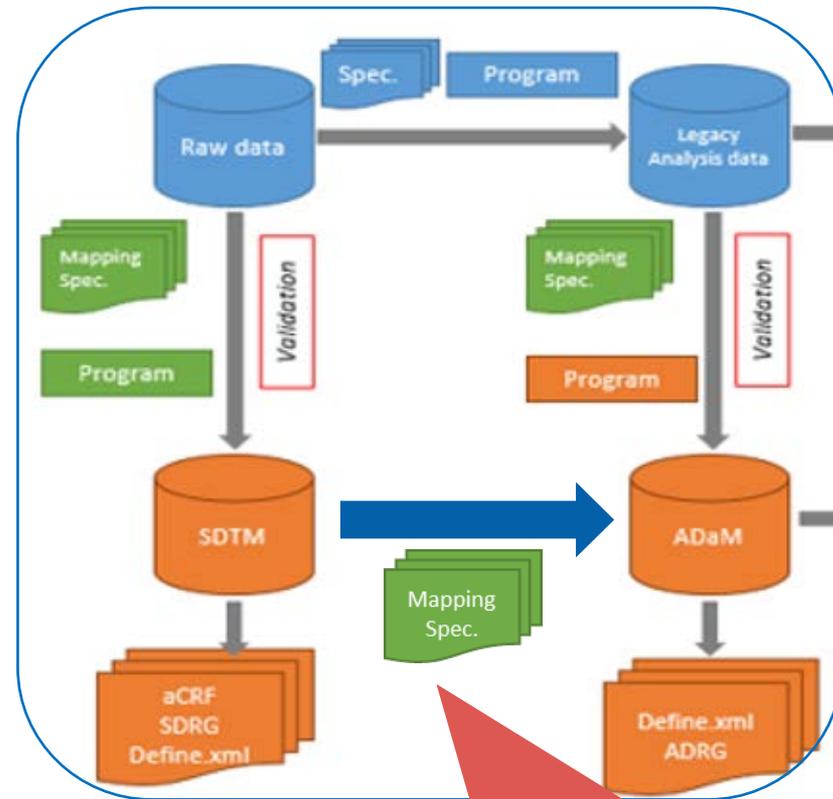
LDC実施方法の検討

申請電子データ提出確認相対にて提出物の合意

LDC実施方法の決定



ADaM Define.xmlは、Legacy Analysis dataとの関係性ではなくSDTMとの関係性を示す必要がある！



ADaMの作成完了後に、SDTMからADaMを作成する仕様書を作成し、この仕様書をもとに ADaM Define.xmlを作成する



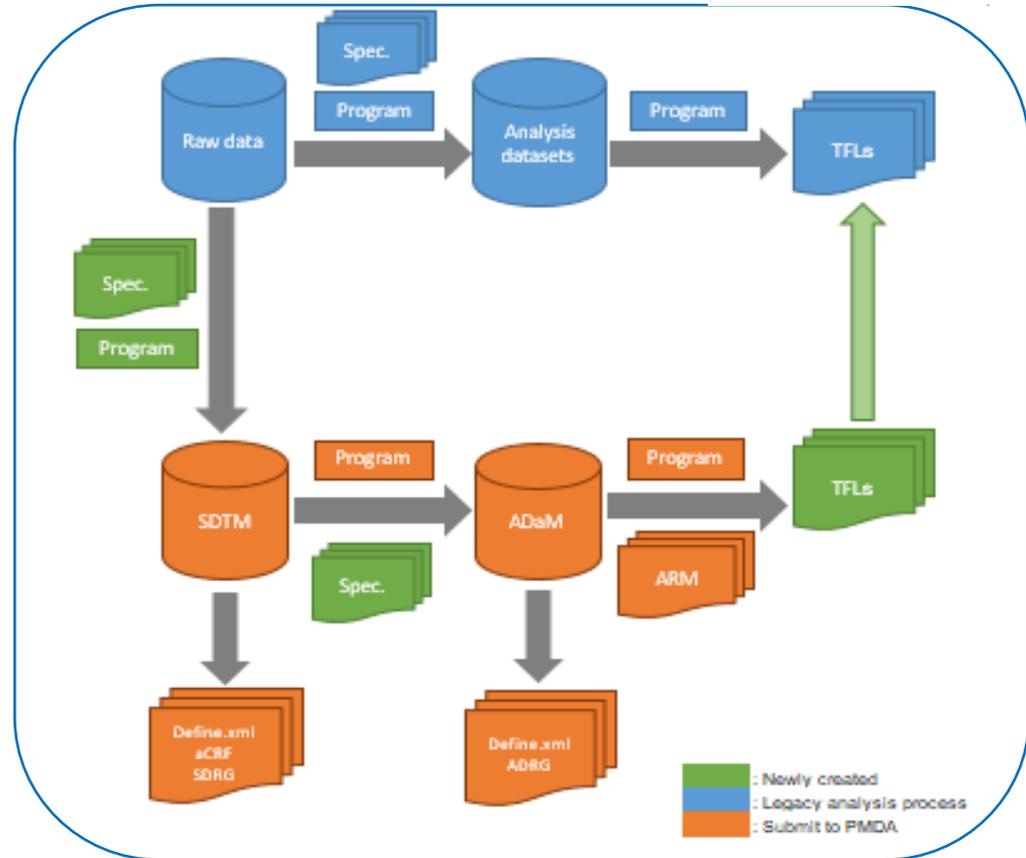
- LDC実施方法の検討
- 申請電子データ提出確認相談にて提出物の合意

グローバルチームからの提案

トレーサビリティを確実に担保できるこの方法で1試験だけ実施してから検討してみようよ！

4試験をこの方法でも間に合うよ！

グローバルチーム



PMDAの要件ということで、日本・ガバナンスチーム主導で議論をしてきた中で、グローバルチームからの提案は日本とグローバルチームの距離を縮めてくれるきっかけでした！

Agenda

1. Overview
2. PMDAの要件の説明・役割の明確化
3. Legacy data conversion(LDC)の実施方法の検討
4. Legacy data conversion(LDC)の実施
5. Key Takeaway

重点的に説明した点

PMDAとFDAの申請電子データ提出に関する要件の違い

	PMDA	FDA
Pinnacle 21 Validation tool	Community version 2.1.3	最新Version
Analysis Results Metadata(ARM)	可能な限り提出	不要*
Legacy Data Conversion Plan & Report (LDCP)	不要	必要

* Define.xml version 2.0ではARMを含めることが可能となったため、提出も可能

FDAとPMDAの要件の違いをどのように扱うか？

通常の試験と異なった記載が必要な箇所は？

LDCPの扱いは？

ARMの扱いは？

日米同時申請時には、PMDA用、FDA用に別々でSDRG/ADRGを作成すべき？
それとも一つのSDRG/ADRGを作成すべき？

Pinnacle 21 Validation toolの違いはどう扱う？

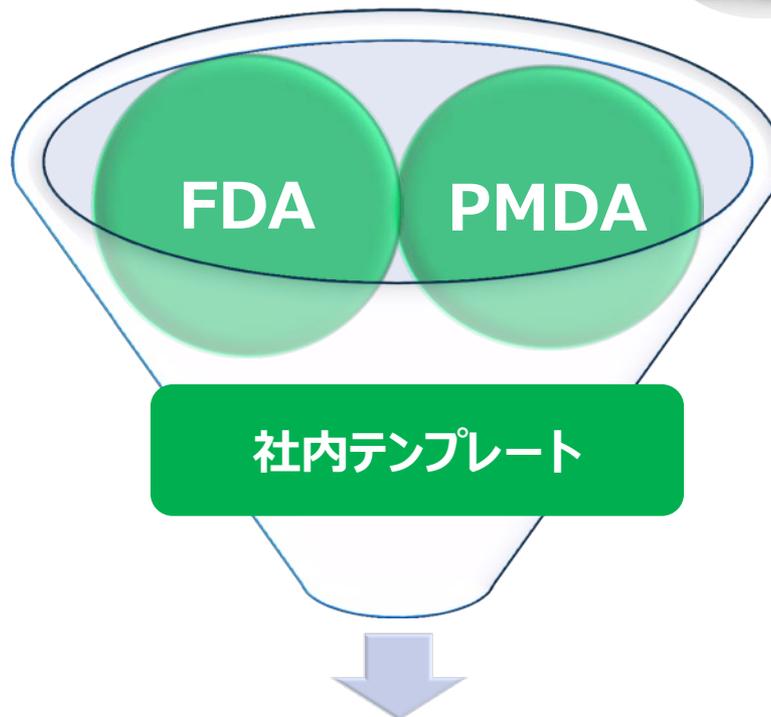
日米同時申請時のSDRG/ADRG作成の方針

3つのチームでの議論



GOVERNANCE

ガバナンスチーム



Japan

日本チーム



Global

グローバルチーム



**PMDA, FDAの双方の要件を満たす
一つのSDRG/ADRGを作成する！**



IS

LDCにおける日米同時申請時の申請電子データパッケージの作成方針

まとめ



PMDA, FDAの双方の要件を満たす一つの申請電子データパッケージを作成する

- ✓ SDRG・ADRGは一つ作成する
- ✓ Legacy Data Conversion Plan & Report(LDCP)を作成する
- ✓ Issue summaryには, PMDAとFDAの ERROR/WARNINGを記載する
- ✓ ARMを作成しDefine.xmlに含める

LDCを始めると・・・

標準化が必要・・・
最初の試験でやったこと
が他の試験に影響を及
ぼすから、しっかりと・・・

他の試験ではこの
ERROR/WARNING
はどう扱っている？

消せない
ERROR/WAR
NINGがあるんだ
けど・・・

Issue summary
のテーブルでの説明
はどう記載すべき？

LDCのFlowをどう
書こう？

この試験ではこの対応で
いいが、他の試験での
対応を考えないと進める
ことはできない

プロジェクト内でのLDCの進め方

1試験

- 会社全体の標準化を視野に入れ、ガバナンスチームと協議をしながら進める

確認相談*

- 申請電子データ提出確認相談にてERRORの共有

他の3試験

- 申請電子データ提出確認相談でのPMDAの見解を基に他の3試験を進める

*:申請電子データ提出確認相談

標準化をするには・・・

業界標準
Guideline



議論
経験



社内ガイダンス
Template

最初に実施する試験
の情報は重要！

社内での十分な議論をし、PMDAの見解を得ながら
標準化をしていく必要がある！



Agenda

1. Overview
2. PMDAの要件の説明・役割の明確化
3. Legacy data conversion(LDC)の実施方法の検討
4. Legacy data conversion(LDC)の実施
5. Key Takeaway

Key Takeaway



グローバル、日本、ガバナンスチームの協力が不可欠！



グローバルチームにとってどの情報が有用なのかを考えて必要な情報を伝えることが重要！



社内で最初に実施する試験は重要！



