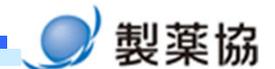


Legacy data conversionに関する アンケート結果の考察



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 継続タスクフォース4

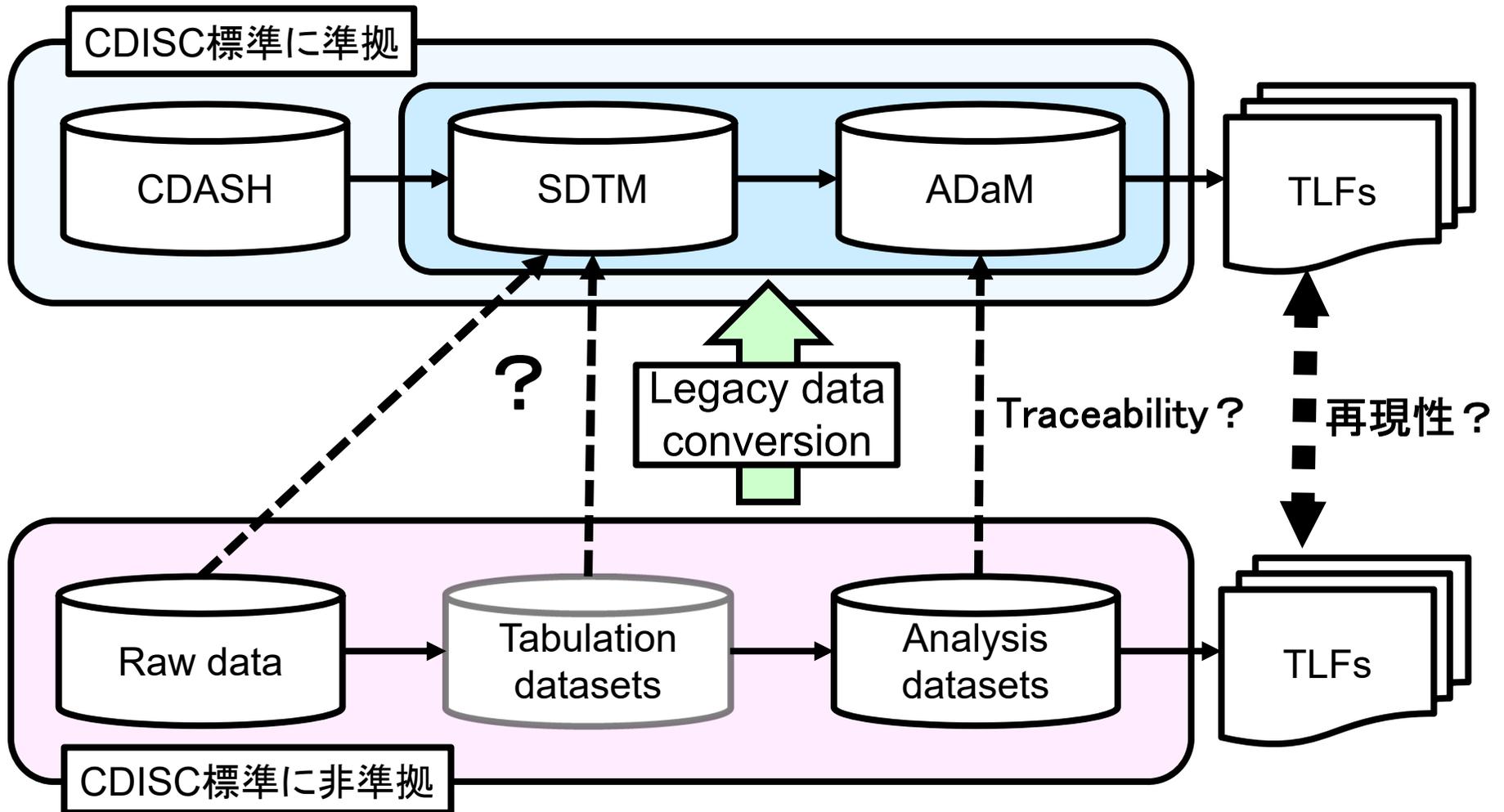
磯崎 充宏

2022年2月21日

- 本発表資料は製薬協参加企業を対象に行ったアンケートを元に、データサイエンス部会KT4が作成しています
- 本資料の内容は、KT4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
- 保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために緊急に使用されることが必要な医薬品については、事例もなく、本発表の対象としておりません
- 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

- 本タスクフォースの活動の目的
 - 2020年4月より義務化された申請電子データ提出を取り巻く状況変化を踏まえて、より円滑な申請電子データ提出を可能とすること
- 申請電子データ提出
 - 2020年3月31日をもって経過措置期間が終了
 - 対象となる試験は全てCDISC標準でのデータ提出が義務化
- Legacy data conversion (LDC)
 - 各社取り組んでいるが、決まったやり方がない
 - 再現性の確認にも苦慮している状況
 - LDCに関する現状を把握し、その情報を共有、考察するためにアンケート実施

Legacy data conversionとは

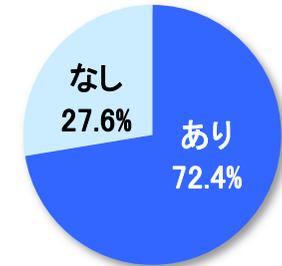


アンケートの概要

- 目的: Legacy data conversionに関する国内の製薬会社の現状を把握アンケート
- 期間: 2021年9月6日～24日
- 内容
 - LDCの実施方法
 - 再現性の確認方法
 - LDC特有の対応
 - LDCに関する懸念点 など
- 回答: 58社/65社

LDCの実施経験及び作業の実施担当者

- LDC実施経験なし: 16社 (27.6%)
- LDC実施経験あり: 42社 (72.4%)



■ 実施担当者(複数選択可)

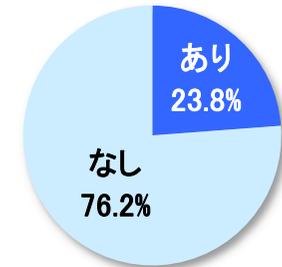
- CRO (33)
- 自社 (18)
- 他社(導入元など)(4)
- その他 (2)
 - ✓ 海外グループ企業, 海外本社

多くの会社でLDCを経験。
LDCはCROに委託した会社が多かった。

LDCの実施時期の方針または経験

➤ 方針あり(10社:23.8%)

- 申請の6か月～1年前に実施(3)
- OngoingのP3試験中に実施(2)
- 電子データ提出範囲がPMDAと合意できた後、速やかに実施(2)
- 申請予定品目はほとんど対応済み(1)



➤ 方針なし(32社:76.2%)

- 申請スケジュールに影響のない範囲で実施(12)
- 電子データ提出範囲がPMDAと合意できた後、速やかに実施(5)
- 2試験分を申請前約6カ月から開始した/複数のLDCを委託したが半年から1年程度の時間を要した(各1)
- 時間がかかるため、なるべく早く着手した/LDCが無駄にならないように、申請前最後の試験を実施中に実施した。(各1)

申請スケジュールに影響がでないように、申請1年前ぐらいから実施している。

LDCの変換プロセス

- Raw dataからSDTM作成後, SDTMからADaMを作成(Linearフロー)(31)
- SDTM like/ADaM like/Legacy Analysis datasetがある場合はそこから作成(8)
- 自社データ標準のデータセットからSDTMを作成し, ADaMを作成(2)
- 審査終了後に申請電子データに関する意見交換をPMDAと実施し, Legacy Analysis datasetから直接作成して問題ない旨, 回答を得た(1)

Linearフローがほとんどだが, SDTM/ADaM likeや Legacy Analysis datasetから作成する事例もあった。

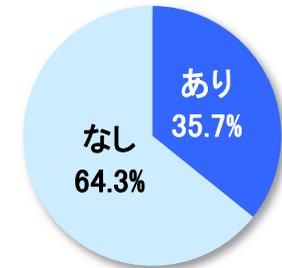
LDCを実施したデータの提出範囲

➤ 方針あり(15社:35.7%)

- SDTM, ADaMともにすべて提出(7)
- SDTMは全て, ADaMはADSL, 主要評価と安全性項目(7)
- ADaMは治験相談であらかじめ提出する範囲をPMDAと合意し, 対象となったデータのみ作成(2)

➤ 方針なし(27社:64.3%)

- 方針がある会社とほぼ同じ傾向だった



LDCを実施する試験は時間及び費用を最小限に抑えるためADaMを選択する一方, CDISC準拠(LDCを実施しない)試験はADaMも全てを提出する会社がほとんどだった。

LDCを行った試験のADaM, TLF作成プログラム及び Analysis results metadataの提出範囲の社内方針



➤ 方針あり(15社:35.7%)

■ ADaMプログラム

- 提出するADaMデータセットと同じ範囲

■ TLFプログラム

- 有効性・安全性の主要な解析に限定
- TLF作成プログラムは提出しない(1)

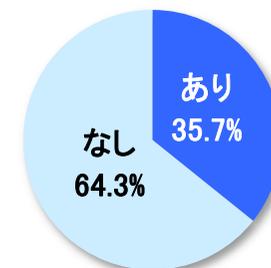
■ ARM

- 主要な有効性及び安全性, 再現したTLFのうち主要なもの

➤ 方針なし(27社:64.3%)

■ 方針がある会社とほぼ同じ傾向だった

- ADaMプログラム, TLFプログラムとARMは, 可能な限り全て提出している(3)
- TLFはLegacy dataより作成したものを扱い, プログラムの再作成はしていない(1)
- 臨床薬理試験においてはTLF作成プログラムを提出せずARMのみ提出(1)
- ARMは提出しない(1)



技術的ガイドを参考にして必要な範囲を絞って提出。

CDISC準拠(LDCを実施しない)試験はすべてのプログラムを提出しているが, ARMについてはLDCを実施した試験と同じように対象を絞って提出している。

データセットの確認方法とTLFの再現性確認範囲

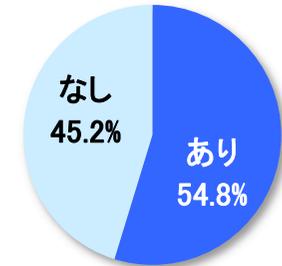


- SDTM
 - ダブルプログラミングによる確認(28)
 - シングルプログラミング及びコードレビューによる確認(2)
 - P21によるチェックとTLFの再現性を確認(2), SDTM単独では確認していない(1)
- ADaM
 - ダブルプログラミングによる確認(25)
 - シングルプログラミング及びコードレビューによる確認, 旧ADaMと新ADaMの比較, TLFの再現性を確認(各1)
- TLF
 - ダブルプログラミング(7)
 - 主要な解析や背景情報をCSR帳票と比較
 - CSR本文中に掲載された帳票(3)
 - 各ADaMデータセットにつき数表(3)
 - 全てのTLFをCSR帳票と比較(3)

データセットはダブルプログラミングによる確認がほとんど。
TLFの確認はCSR帳票と比較して再現性を担保している。

オリジナルデータや解析結果の間違いの対応

- 間違いの経験なし(19社:45.2%)
- 間違いの経験あり(23社:54.8%)



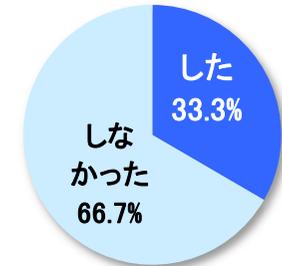
■ 対応方法

- データガイドまたはLegacy Data Conversion Plan and Report(FDAのSTUDY DATATECHNICAL CONFORMANCE GUIDEに規定)に記載(7)
- CSRを修正(6)
- CSRの正誤表や補遺を作成(5)
- 間違い修正前・後の二つのデータセットを作成(2)
- 軽微な間違いは修正せず(4)

半数以上の会社が間違いを経験。対応方法は、状況によって様々。場合によってはPMDAと相談。

MedDRAや医薬品辞書を更新又は変更後の再現性確認

- 更新または変更しなかった(28社:66.7%)
- 更新または変更した(14社:33.3%)



■ 再現性の確認方法

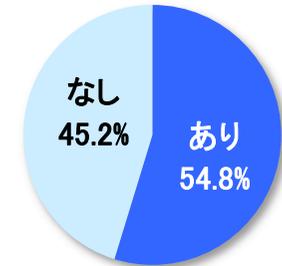
- 変更前の辞書データもデータセットに保持 (5)
- 変更部分を確認(目視, コンペア)(4)
- WHO Drugなど別の辞書の追加・変更で, 再現性の確認はしていない(6)
- 全体的な件数と例数のみを確認(1)
- WHO Drugに読み替え後, 差異の一覧表をSDRGに記載(1)

別の辞書への変更は再現性の確認は困難。

LDCを実施した試験のデータガイドへのLDC特有の記載



- 特有の記載なし(19社:45.2%)
- 特有の記載あり(23社:54.8%)



■ 記載内容

- LDCの方針及びトレーサビリティに関する記載(11)
- Legacy data conversion plan/reportを添付(10)
- 結果が再現できなかった等の問題点やCSRとの差分を記載(2)
- SI単位への変換表やFDAとPMDAのValidation ruleの差分で新たに生じたissueを追記(1)

半数以上の会社でトレーサビリティに関する記載などLDC特有の記載をしたが、記載をしていない会社もあった。

LDCに関する方法相談

➤ 実施しなかった(25社:59.5%)

➤ 実施した(17社:40.5%)

■ 提出物の確認(8)

Rawデータが入手できない

Legacy dataの提出の要否

ADaMの提出範囲(*Q&Aあり, 右下参照), 作成プログラムの提出の要否

Trial Designの提出の要否

■ データやプログラムの格納方法(6)

複数時点のカットオフがあった場合の格納方法

医薬品辞書/MedDRAのコーディングがされていない

CTと異なるカテゴリーのデータの格納方法

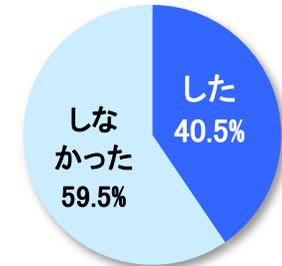
特殊なデータの格納方法

SI単位の格納方法

■ トレーサビリティの妥当性(3)

■ Rejectの回避方法(2)

■ 再現性が取れなかった際の対応方法(2)



Q:「方法相談」に関する内容で「ADaMの提出範囲」という回答があったが、通常の治験相談ではなく方法相談で回答いただけるのでしょうか？

A:方法相談ではADaMの提出範囲については相談できない内容になっています。アンケートの回答では「ADaMにおける変換の範囲」となっていて、詳細な背景については読み取れなかった。

LDCを実施したデータの提出及びPMDAからの指摘

➤ 提出しなかった(13社:31.0%)

➤ 提出した(29社:69.0%)

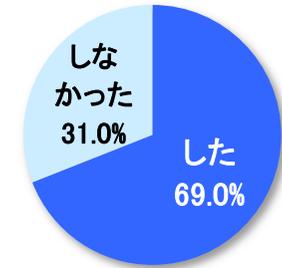
■ PMDAから指摘なし(27)

■ PMDAから指摘あり(2)

□ 海外提携先から受領したADaM define.xmlのdef: Standard Versionが“1.1”に設定されたままだったため、PMDAでのバリデーションで異常発生が表示された。

Pinnacle 21 CommunityとEnterpriseの結果差分(define.xmlのリンク先のパスの大文字・小文字の差異を、Communityでは検出しないが、Enterpriseでは検出する)

□ SDTMにTE/TVのTrial DesignデータはあるがSE/SVがない。当局ではSE/SVも必要と考えているため、別品目の申請ではSE/SVの提出を留意すること。



LDCの懸念点

- LDCにリソースやコストがかかっている(7)
- 国内CROのリソースが不足していると感じている(2)
- 再現性確認に非常な労力が必要(2)
- LDCに必要なデータやプログラムの状態が不十分な場合がある(4)
- バリデーションルールに抵触してしまう場合の対応方法(2)
- Traceabilityの担保(6)

➤ 疑問点

- Legacy Data Conversion Plan/Reportの作成の必要性(3)
- 過去の解析結果に誤りがあった場合の対応方法(2)
- Traceabilityが担保できない時の対応方法(1)
- 方法相談を実施するか、データガイドへの記載でよいかの判断材料はあるか(1)

➤ 要望

- PMDAルールの変更によるLDCの再バリデーションは結構な負担。新たに出てきたErrorは全て許容して欲しい(2)
- LDCを行ってPMDAに提出する場合のガイドラインのようなものがあると助かる(1)
- LDCが必要な試験のデータ提出や再現性確認の免除(1)

- LDCの実施時期
 - 電子データ提出範囲がPMDAと合意できた後、試験数に応じて申請の6か月～1年前から実施していた
- LDCのプロセス
 - Raw dataからSDTM作成後、SDTMからADaMを作成することが多いが、SDTM Likeや解析データセット等からSDTM/ADaMを作成していた
- 提出範囲
 - ADaMや提出プログラムの範囲を絞る事で、時間及びコストの削減に寄与することができる
- 再現性の確認方法
 - データはダブルプログラミング、帳票はCSR帳票と比較を実施していた
- CSRの解析に間違いがあった場合
 - 軽微なものはデータガイドやLegacy Data Conversion Plan and Reportに記載またはCSRの正誤表を作成していた

タスクフォースにおける考察

- LDCを実施する場合、Traceabilityの観点からRaw dataからSDTM, SDTMからADaM, ADaMからTLFを作成することを推奨するが、Legacy dataから作成することも可能と考える
- LDCを伴う試験のデータやプログラムの提出範囲については、ガイドラインを満たす必要はあるが、個別で判断しながら必要に応じてPMDAと相談し、対象を絞ることも可能と考える
- 再現性の確認については、SDTM及びADaMについてはダブルプログラミング、TLFについてはシングルプログラミング及びCSR帳票との比較を実施することで品質を担保できると考える
- データガイドには、LDCの方針またはトレーサビリティーに関して記載することを推奨する
- LDC実施時に解析結果の不備が見つかった場合は、軽微なものはデータガイドへの記載やCSRの正誤表を作成することで対応可能と考える

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 継続タスクフォース4

会社名(社名五十音順)	氏名
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
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