



何から始める？ 導入品FDAパッケージをPMDA申請に使うために

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, 長谷川 準, 坂井 絵理, 北原 孝志

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. Background
2. Planning
3. Execution
4. Key takeaways

Agenda

1. Background
2. Planning
3. Execution
4. Key takeaways

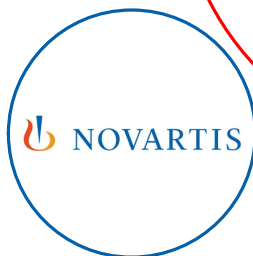
背景



導入元



開発品



承認申請



更新

申請電子データパッケージ
(提出済)

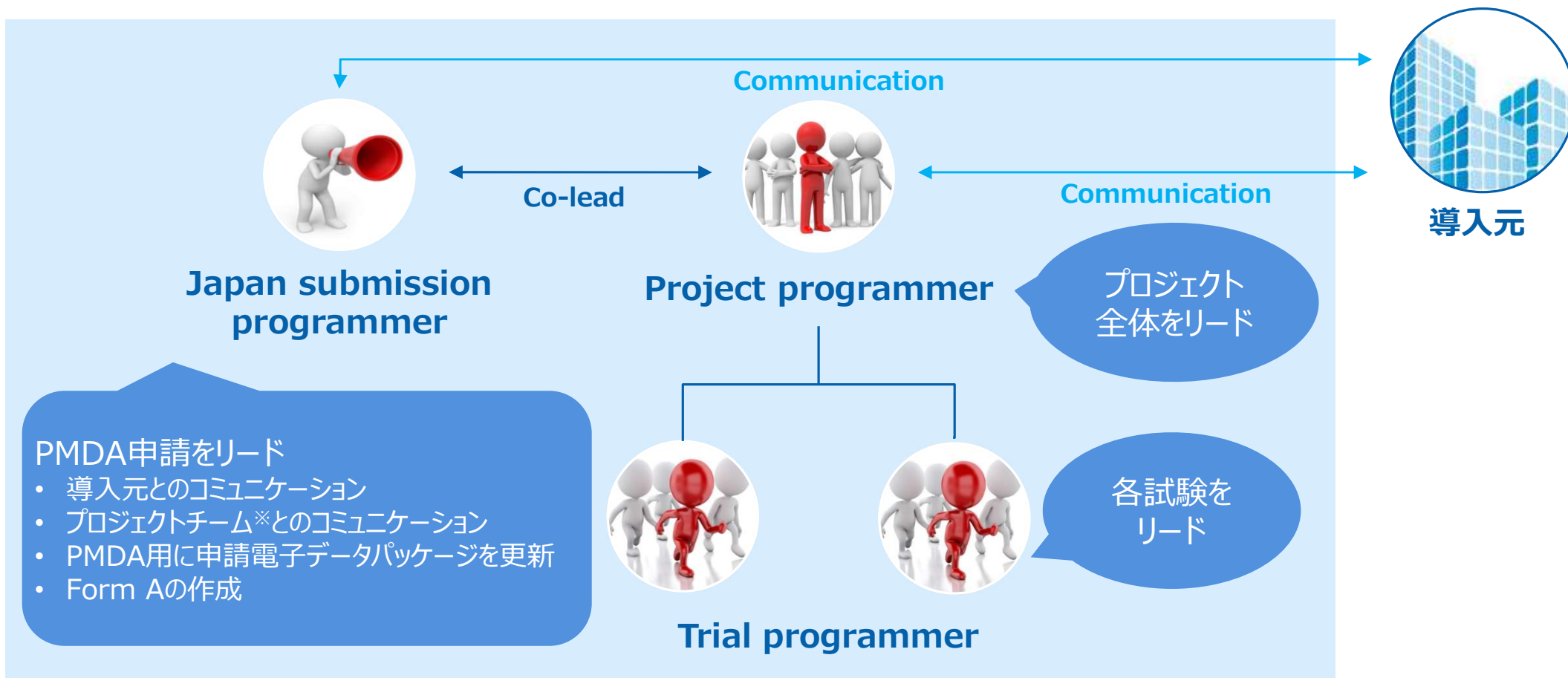


承認申請



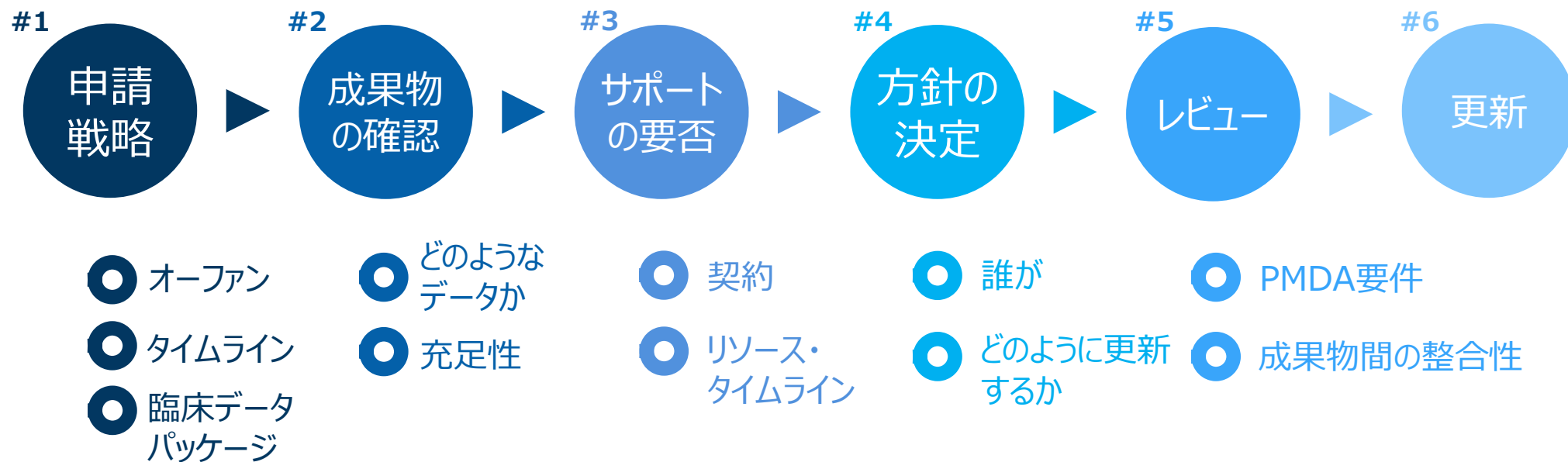
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

役割

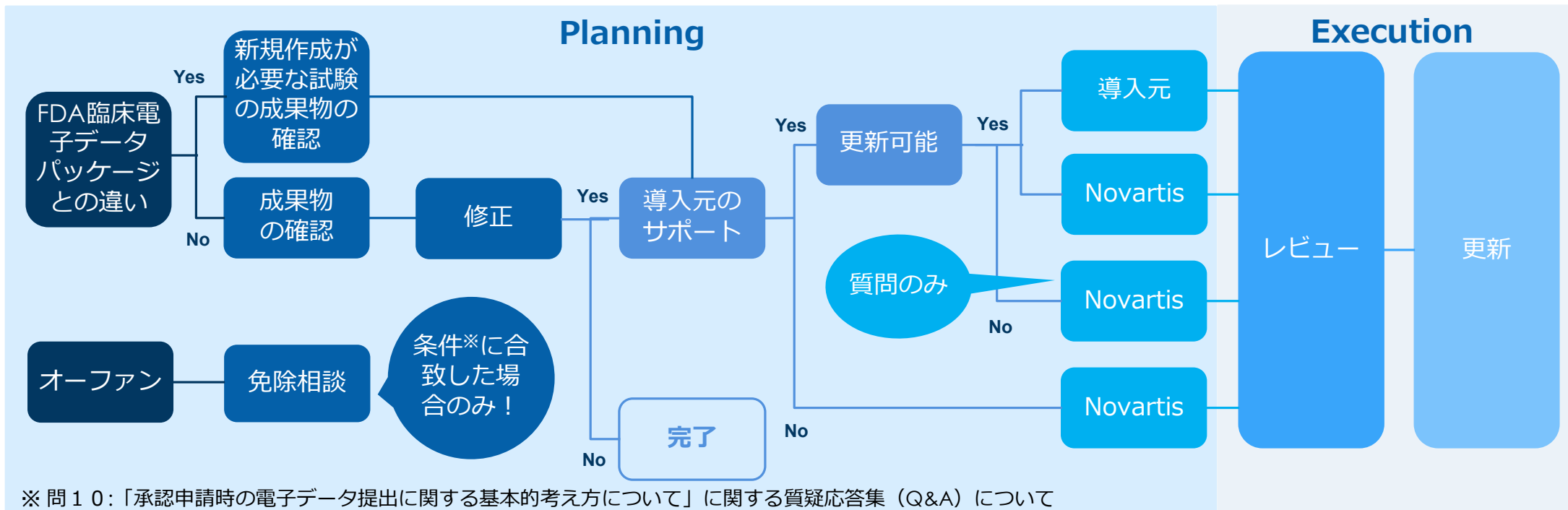


※PMDA申請の為のプロジェクトチーム

フロー



プロセス



※ 問10: 「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」に関する質疑応答集 (Q&A) について

Agenda

1. Background
2. Planning
3. Execution
4. Key takeaway



#1 申請戦略



PMDA用に更新する作業に時間やコストが掛かることをインプット！



Japan submission programmer

オーファン

タイムライン

臨床データパッケージ

プロジェクトチーム※

更新作業に影響を及ぼすので、評価試験なのか参考試験なのかもしっかりと確認！



※ PMDA申請の為のプロジェクトチーム

#1 申請戦略



○ オーフアン

免除相談は必要か・実施可能か

- ▶ オーフアン申請の可能性があり、条件※に合致するのであれば免除相談の実施可能性も検討

○ タイムライン

申請電子データの準備の期間を考慮しているか

- ▶ FDAの申請電子データがある場合すぐに申請可能と考えられやすい

○ 臨床データパッケージ

PMDA用の申請電子データは全て揃っているか

- ▶ PMDA申請用に追加で対応が必要な事項の洗いだし (e.g. Legacy data conversion)
- ▶ 更新作業には時間が掛かることをプロジェクトチームにインプット。特に追加対応が必要な場合には時間やコストが掛かることもインプット

※ 問10参照:「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」に関する質疑応答集 (Q&A) について

#2 成果物の確認



どのようなデータか

充足性



対応が必要な事項の把握



どの試験のどの成果物の更新が必要かの作業量を把握！



対応方針をできる限り早く決める為に、更新作業量を見積もる為に必要な情報に絞っての確認！

#2 成果物の確認



Word fileを受領できないととても大変...

○ どのようなデータか

どの時点のデータか (e.g. Interim analysis, Final analysis...)

ファイルの形式・格納場所

○ 充足性

必要な成果物が揃っているか

各種成果物がPMDAの要件を満たしているか

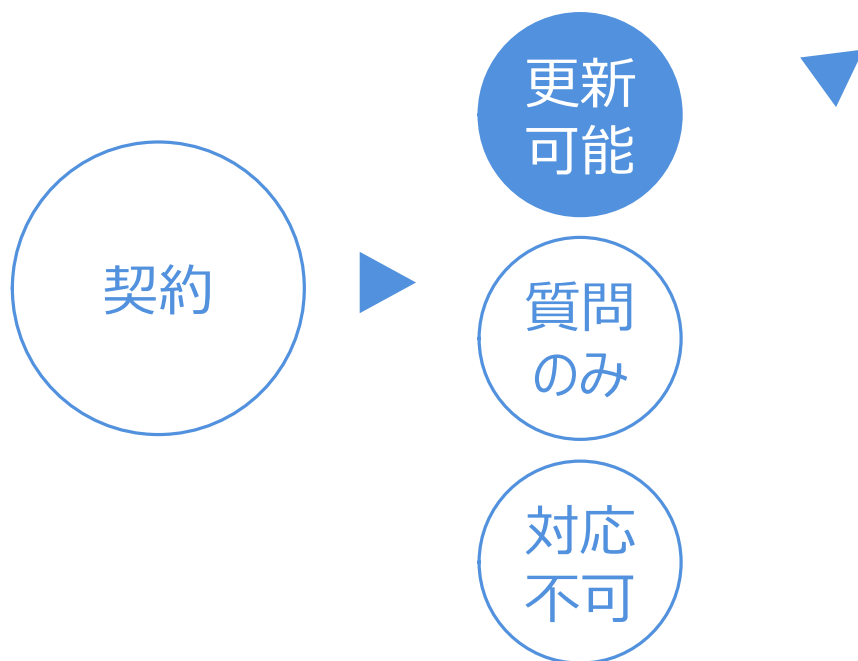
- ▶ PMDA申請に使う予定のデータか
- ▶ どのようなFile形式か (e.g. xpt, pdf...)
→RGsを更新するにはPDF fileではなく, Word fileが使い易い
- ▶ SDTM, ADaM, RGs, Define.xml, aCRF, ARM, Programsが全て揃っているか
- ▶ P21バリデーション結果がRejectを含んでいないか, 各種バージョン (IG, CT, MedDRA, WHODD) , RGsがPMDAの要件を満たしているか

#3 サポートの要否



○ 契約

どのような契約になっているのかをプロジェクトリーダーに確認



○ リソース・タイムライン

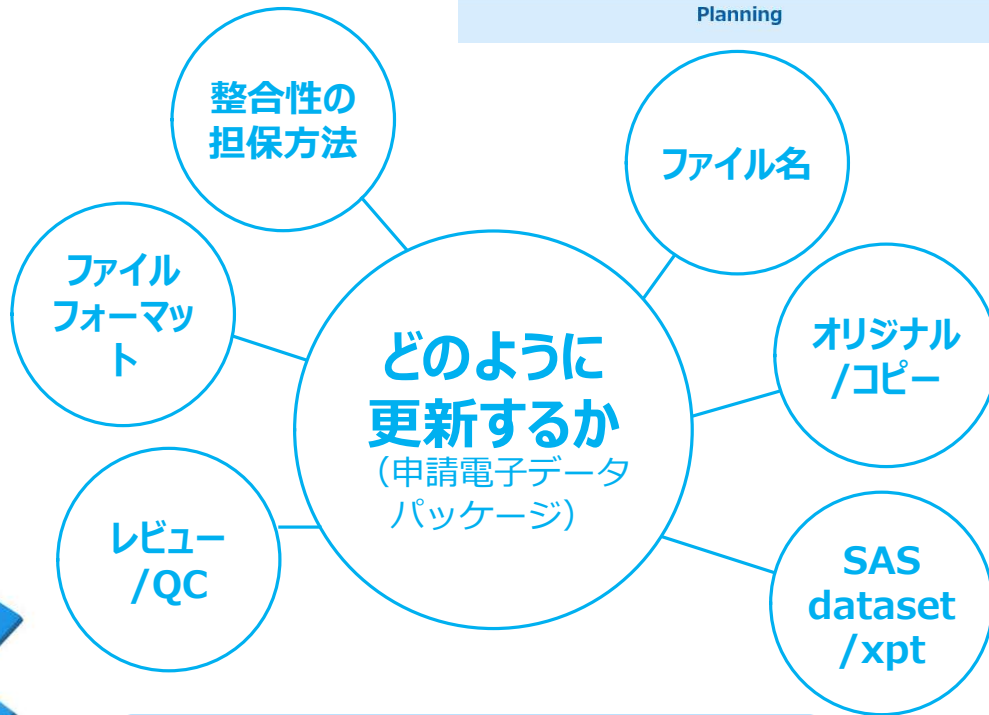
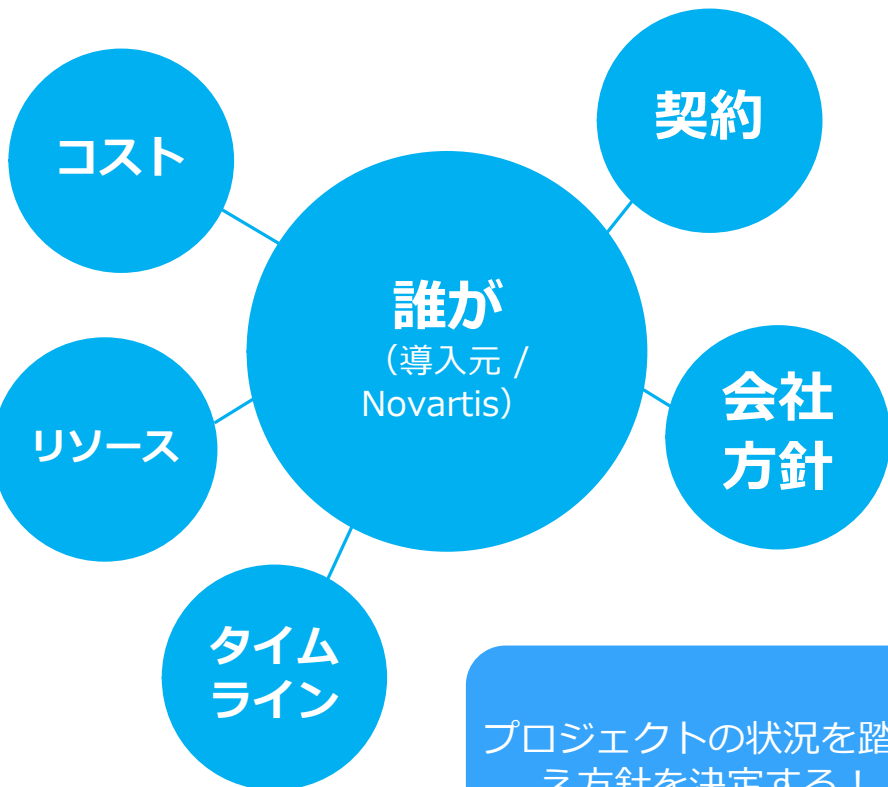
Novartisの求めるタイムラインで実施できるリソースを確保できるか

- ▶ 導入元/CROにリソースが無い
or
導入元が契約しているCROとの契約が切れている

Novartisの求めるタイムラインで実施できるリソースがない・等あり得るので、具体的なタイムラインを伝えることが重要！



#4 方針の決定



プロジェクトの状況を踏まえ方針を決定する！

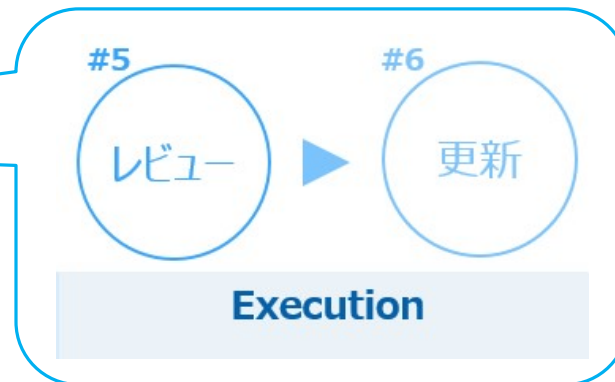


プロジェクトチーム※に提示されたタイムラインで対応が可能なかどうか、不可能な場合にはいつなら対応可能なかを共有！

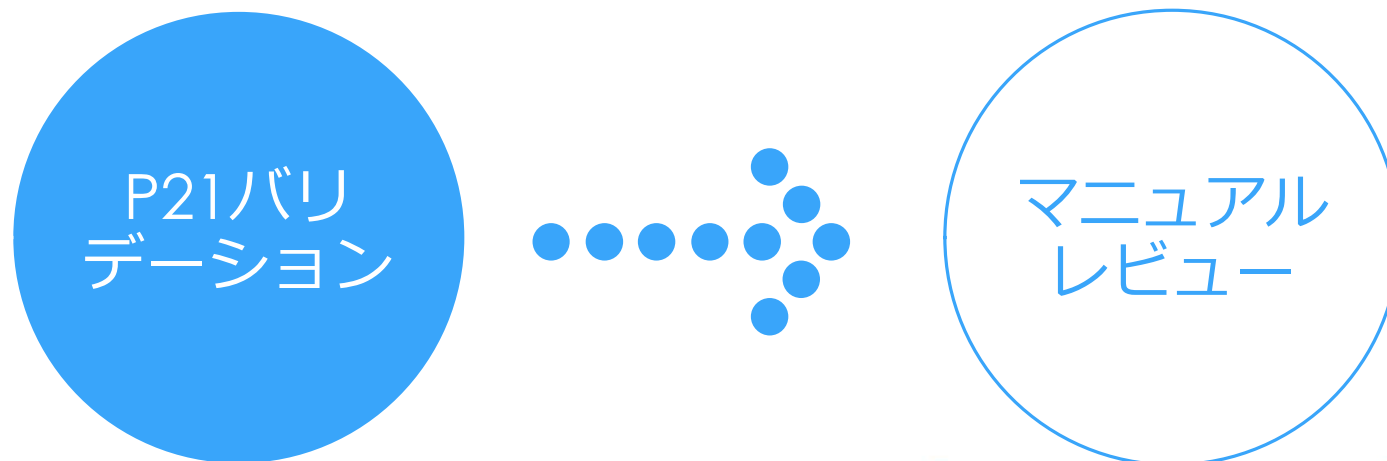
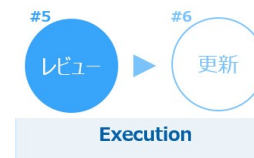
※ PMDA申請の為のプロジェクトチーム

Agenda

1. Background
2. Planning
3. Execution
4. Key takeaways



#5 レビュー



Datasetsの修正の可能性もあるので、
まずはP21バリデーションを実施！

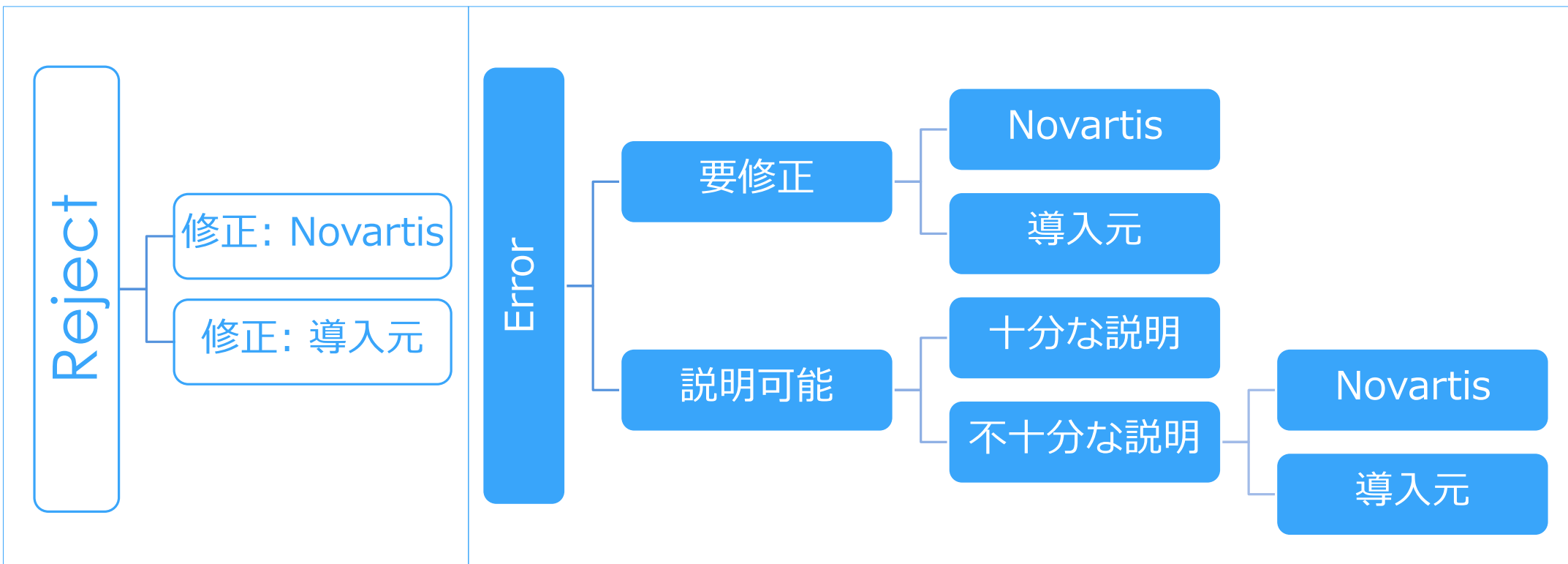


PMDA要件
を満たして
いるか



成果物間の
整合性

#5 レビュー P21バリデーション



3.6.1 Validation of CDISC-conformant data

The PMDA will perform validation of CDISC-conformant data using Pinnacle 21 Enterprise.

The rules used for validation have been classified by the level of importance taking into consideration the characteristics of each rule and based on conformity to the standards, ease of use of the data in review, quality of the clinical study data which the PMDA must know beforehand, and future uses of the clinical data by the PMDA. The levels of importance are shown below.

(a) Rules which, if violated, will cause the review to be suspended until corrections have been made

Very basic rules such as the presence/absence of necessary datasets for each clinical study

(b) Rules which, if violated without any prior explanation, will cause the review to

[\[Technical Conformance Guide on Electronic Study Data Submissions\]](#)

導入元にお問い合わせの際は、PMDAの要件をしっかりと伝えることが重要！



Reject

修正: Novartis

修正: 導入元

Error

Q1-23: Is there anything special to consider when the applicant provides the necessary explanation for the violations of "Error" (one of the severities of PMDA's validation rules) that cannot be corrected in data guide or the section of "Information about conformity of the electronic data to the CDISC standards" in Attachment 8, "Supporting Document on Consultation on Data Format of Submission of Electronic Study Data" based on section 2. (4) b of "Notification on Practical Operations of Electronic Study Data Submissions", hereinafter referred to as "notification on practical operations"?

A: Regarding violations of "Error" that cannot be corrected, PMDA evaluates the amount of influence on analyses conducted in the review process based on the explanation provided by the applicant. With the explanation such as "Data was stored as collected in CRF" or "Correction has not been made because it does not affect analyses conducted by the applicant", it is impossible to evaluate the influence on utilization of the data in the review process because it is not comprehensible how the data is stored. Therefore, please explain how the data is stored actually about the violation. When the

[\[FAQs on Electronic Study Data Submission\]](#)

不十分な説明

Novartis

導入元

#5 レビュー マニュアルレビュー



PMDA要件
を満たして
いるか



成果物間の
整合性

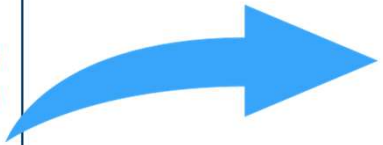
#5 レビュー マニュアルレビュー: PMDA要件を満たしているか

「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」

③ データセット及び定義書のファイル形式について
CDISC 標準に準拠したデータセット及び定義書のファイル形式については、技術的ガイド等を参照すること。なお、データセット内で英語を用いる場合はASCIIで規定されている文字セット (character set) を使用すること。英語以外の言語 (日本語を含む。) を用いる場合は、使用した文字セット及び符号化方式についてデータガイドで説明すること。

Q4-7: 実務的通知3.(1)ウに「薬剤コードとしてはthe WHO Drug Dictionaries Drug Code (WHO DDs)を利用すること」とありますが、WHO DDsの利用を必須とすることの背景を説明してください。また、SDTMのCMDメインへのWHO DDsデータの格納方法について例示してください。

A: 臨床試験データの国際的標準化の推進と、将来的に予定している品目横断的解析の実施のため、申請時に提出する申請電子データにおいては共通してWHO DDsを利用することを求めます。なお、WHO DDsの内容を網羅した上で、WHO DDsに存在しないものについては独自のコード等を使用することは可能ですが、その場合、一部で独自のコード等を使用した旨をデータガイドで説明してください。



プロジェクトのチェックリスト

データガイド確認内容	確認結果
英語以外の言語がデータに存在する場合、文字セット及び符号化方式についてデータガイドで説明されているか？ (実務的事項3.(1).ア.③)	<input checked="" type="checkbox"/>
提出するプログラムについてファイル名に拡張子が含まれているか？含まれていない場合、データガイドでファイル形式が説明されているか？ (FAQ 4-7)	<input checked="" type="checkbox"/>

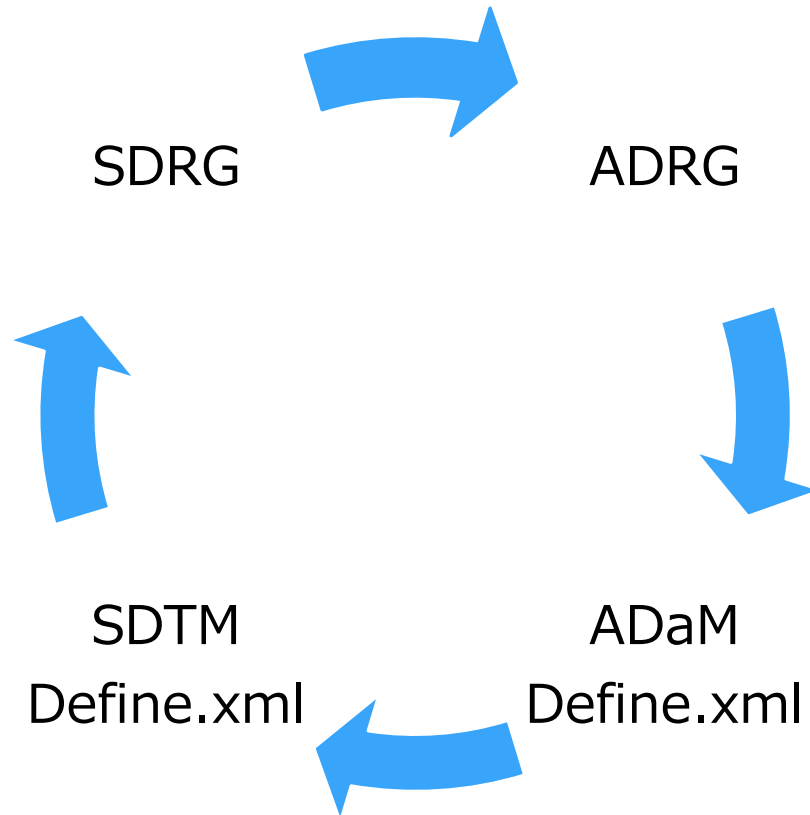
「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」に関する質疑応答集 (Q&A) について

プロジェクトのチェックリストを作成し、チェックリストに従ってのレビューは有用！




#5 レビュー

マニュアルレビュー: 成果物間の整合性

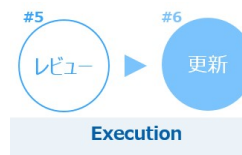


SDTM関連とADaM関連で作成者が異なるケースもあるので全ての成果物の整合性確認が重要!



Pivotal studyの電子データパッケージの出来は良い=他の試験も出来がいい・・・とは限らないから全試験しっかりレビューすることが重要!

#6 更新：事例紹介



SDRG

ADRG

Define
.xml

SDTM/
ADaM

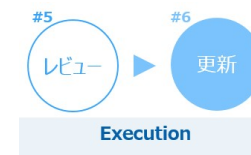
Programs

RG, ARM, Define.xmlの更新がメインではあるが、Datasets/Programsの修正が必要な場合もある！



更新が必要な範囲・量は試験/プロジェクトによって異なる！

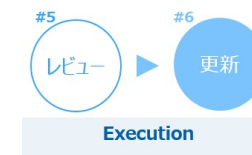
#6 更新：事例紹介



SDRG

- **文字セット及び符号化方式の情報**
 - ▶ Section 1: Study Data Standards and Dictionary Inventoryに追加
- **WHODDにない独自のコーディング**
 - ▶ Section 3.3のCM Sectionにリストを追加
- **拡張したCTリスト**
 - ▶ Section 3.3の各DomainのSectionにリストを追加
- **Issue summary**
 - ▶ Section 4.2のErrorの説明が足りない場合に説明を追記・変更
- **SI変換表**
 - ▶ Appendixに追加

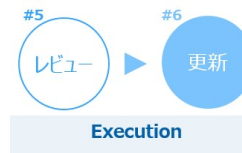
#6 更新：事例紹介



ADRG

- **文字セット及び符号化方式の情報**
 - ▶ Section 1: Study Data Standards and Dictionary Inventoryに追加
- **拡張したCTリスト**
 - ▶ Section 5.2の各ADaMのSectionにリストを追加
- **Issue summary**
 - ▶ Section 6.2のExplanationを更新（Errorの説明が不十分な場合）
- **プログラムを使用したオペレーションシステム、ソフトウェア及びそのバージョン**
 - ▶ Section 7に追記

#6 更新：事例紹介



SDTM & ADaM

○ Reject

- ▶ 事前に決めた対応方針に従い更新し、解析結果に影響が無いことを確認

○ Error

- ▶ プロジェクトによっては、以下のようなケースでSDTM/ADaMを修正
 - 説明が難しく、かつ修正が容易にできる場合
 - SDTM, ADaM間でのMedDRA versionの不整合があった場合

SAS datasetsから修正するのか、XPT fileのみ修正するかを事前に決めておくことが重要！



#6 更新 : 事例紹介

Define.xml

Page link

- ▶ RGのページのハイパーリンクを付けおり, かつRGのページが変更になった場合に更新

Variable	Label / Description	Type	Length or Display Format	Controlled Terms or ISO Format	Origin / Source / Method / Comment
CQ01NAM	Customized Query 01 Name	text	47		Derived Set to the customized imAE category [IRAE.CATEGORY] when AE.AEDECOD matches the IRAE.PT_TERM in the lookup table provided by DaiGene safety team. But exclude the PT "Hyperglycemia" Analysis Data Reviewer's Guide [25 4P]

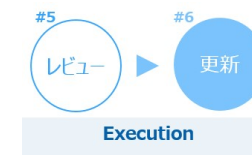
ADaM IG version

- ▶ IG 1.2をIG 1.1に修正

ARM

- ▶ ARMが作成されていない場合, プロジェクト・試験によってはARMを作成

#6 更新：事例紹介



Programs

○ コメント

- ▶ ロジックの補足説明のコメントがあるかを確認し、無い場合はコメントを付与

○ プログラム名の拡張子

- ▶ プログラム名に拡張子が入っていない場合はプログラム名を更新

○ マクロプログラムの確認

- ▶ マクロプログラムを含んでいる場合、マクロプログラムの提出可否を判断・確認し、提出が難しい場合はマクロプログラムの概要を記載

○ 提出プログラムの充足性

- ▶ PMDAに提出予定のプログラムが揃っていない場合、新たに提出用のプログラムを準備

Programが移
管されないこと
もある・・・

Agenda

1. Background
2. Planning
3. Execution
4. Key takeaways

Key takeaways : Planning

必要な情報をプロジェクトチーム※から得ると同時に、PMDA申請用に更新する作業に時間が掛かることもインプット

導入元からのサポートを受けられるのか？
受けられるのであれば
いつ、どの範囲のサポートが可能かを確認



対応方針をできる限り早く決める為に、どの試験のどの成果物の更新が必要かの作業量を把握

プロジェクトの状況を踏まえ方針を決定し、プロジェクトチーム※に提示されたタイムラインで、対応が可能なのかどうか、不可能な場合にはいつなら対応可能なのかを共有！

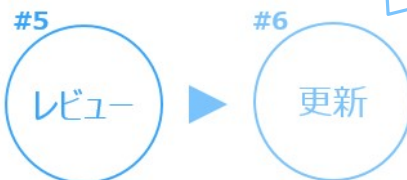
※ PMDA申請の為にプロジェクトチーム

Key takeaways : Execution

P21バリデーション :

導入元に作業をお願いする場合は,
PMDAの要件をしっかりと伝えることが重要

更新が必要な範囲・量は試験/プロジェクトによって異なる



Execution

マニュアルレビュー : SDTM, ADaM, 試験によって担当者が異なる事による成果物の品質の差がある場合があるので, 全試験しっかりとレビューすることが重要

更新をスムーズに行うためにも, 事前にしっかりと方針を決めることが重要!

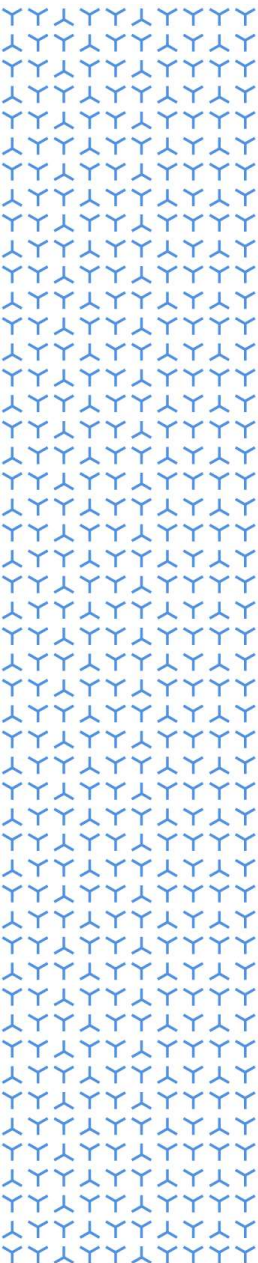
Key takeaways : Overview



Acknowledgements...

- *Mayumi Kominami*
- *Yasuhiro Iijima*
- *Tamaki Oku*
- *Yuichi Nakajima*
- *Makoto Abe*

THANK
YOU



Thank you