

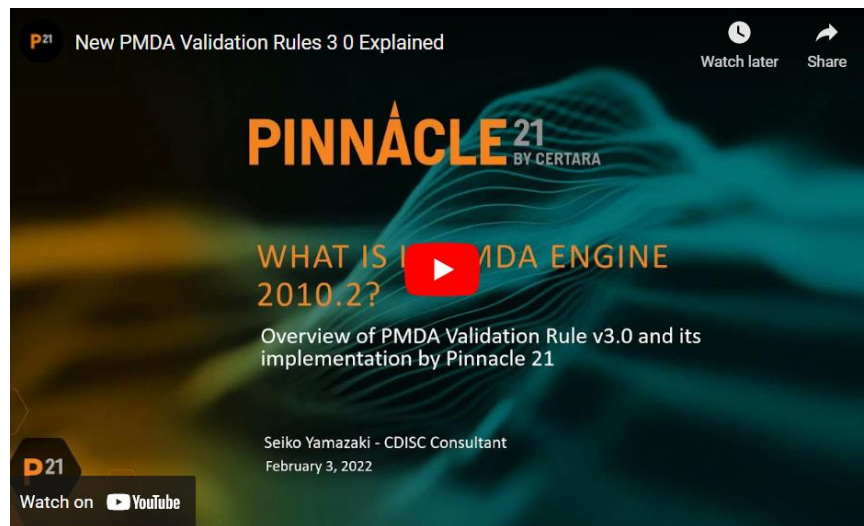
# 新しい PMDA バリデーションルール 3.0

*New PMDA Validation Rules 3.0 Explained*

著者：Philip Johnston, Pinnacle 21, Certara

※本稿は Pinnacle21 のホームページに掲載されたブログの翻訳版です。更新内容等は英語版が優先される点ご了承ください。

※オンデマンドウェビナーは[こちら](#)から視聴いただけます。



2021年12月15日、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、待望のSDTM、ADAM、Define-XMLのバリデーションルールを更新し公開しました。PMDA Validation Rules 3.0（通称：PMDA Engine 2010.2）では、CDISC Conformance ルールの追加、ADaM-IG 1.1 への対応など、多くの変更が行われました。CDISC ADaM Authorized トレーナーで Pinnacle 21 コンサルタントの山崎聖子が、先日のウェビナーでこのアップデートについての重要事項をご紹介いたしました。以下では、その他のキーポイントと、参加者から寄せられた質問への回答をご案内しています。

## エンジンバージョンの選択

PMDA は、P21 Enterprise 環境において試験データの独立したバリデーションを行い、その結果を申請者のバリデーション結果および説明文と照合します。PMDA と同じエンジンを選択することは、審査プロセスのリスクを軽減する最良の方法です。エンジンの不一致は、申請承認のタイムラインの遅延、あるいは受領不可の原因となりえます。

**Q: レガシーエンジンなど、異なるバージョンの PMDA エンジン在同一申請内で異なる試験に使用することはできますか。PMDA Legacy Engines はいつ廃止されるのですか。**

A: PMDA では、同一申請内で 1 つのエンジンのバージョン（すなわち、バリデーションルールのバージョン）しか選択することができません。

- PMDA の GATEWAY ウェブシステムでは、同一申請内の異なる試験に対して、異なるバージョンのエンジンを選択することはできません。例えば、ある申請の最初の申請で PMDA エンジン 2010.2 を使用した場合、その後新しい PMDA エンジンがリリースされても、その申請に関する今後の全ての試験には、ライフサイクルを通じて同じ PMDA エンジン 2010.2 を使用する必要があります。
- PMDA レガシーエンジンは、スポンサーと PMDA の双方が、最初の申請時のエンジンのバージョンで再バリデーションできるように維持されています。PMDA エンジン 1511.6 のような非常に古いバージョンは、再審査等で使われたい見込みが想定できる時期が来た際に廃止を予定していますが、その時期は未定です。

## エンジンリリース時期・内容

2021-Q4 時点で、PMDA および P21 Community と Enterprise のユーザー向けに PMDA Engine 2010.2 をローンチしました。主なハイライトは、以前の[ブログ記事](#)で取り上げています。

**Q: PMDA Engine 2010.2 へのアクセス方法を教えてください。一般公開はされていますか。**

A: はい、現在一般公開されています。P21 のすべての製品でご利用いただけます。

- P21 Community 3.0.0 以降に PinnacleID でログインすると、新しい PMDA Engine 2010.2 が **Validator** のオプションとして表示されます。
- P21 Enterprise 4.0.0 以降では、PMDA Engine 2010.2 が各 **Data Package Configuration** ページに表示されます。また、P21E では、PMDA 1810.3 (Legacy) から PMDA 2010.2 へ設定を変え、バリデーションを行った場合、相違点があれば自動的に比較または照合し、PMDA 申請用のレビューアーズガイドを生成することができます。

**Q: PMDA Engine 2010.2 にて変更されたバリデーションルール、特に ADaM-IG 1.1 関連のバリデーションルールは何ですか？**

A: PMDA が公開しています [Data Validation Rules Version 3.0](#) よりダウンロードいただけます。最大の変更点は、ADaM-IG 1.0 に関する 8 つの新規ルールと ADaM-IG 1.1 に関する 253 の新規ルールです。下図は、新規ルール、削除されたルール、アルゴリズム変更等の内訳です。

	ADaM 1.0	ADaM 1.1	SDTM 3.1.2	SDTM 3.1.3	SDTM 3.2	Define.xml
New	8	253	0	0	0	0
Removed	34	-	6	10	10	0
Severity change	4	-	0	0	0	0
Algorithm change	8	-	10	19	24	3
Description/Message	36	-	29	42	45	3
Rule assignments	38	-	1	1	6	0
Metadata	1	-	2	2	2	-
<b># of total rules</b>	<b>226</b>	<b>253</b>	<b>348</b>	<b>409</b>	<b>426</b>	<b>135</b>

**Q: P21 Enterprise では、P21 エンジンは単に最新の PMDA エンジンと FDA エンジンが組み合わされたものですか？**

A: 単に PMDA エンジンと FDA エンジンを足し合わせたものではありません。P21 エンジンはどの規制当局のエンジンに関係なく、最新のバリデーションルールのスーパーセットを目指しています。P21 エンジンは、カスタムチェックや用語をサポートする唯一のエンジンであるだけでなく、FDA と PMDA が同じルール ID に対して異なるアルゴリズムを採用している場合、最新の（より新しい）アルゴリズムが優先されるという点でもユニークなエンジンです。

※規制当局による審査の遅延を防ぐため、最終的なデータパッケージを提出前にその当局専用のエンジンでバリデーションを行い、見つかった問題をその当局の xDRG に反映することが常に最善の方法です。

## Reject に相応するデータを修正するには

バリデーションにおいて、重大性が Reject に相当する違反が見つかった場合、その違反が修正されるまで PMDA の審査は中断されます。また、ファイル破損等によりバリデーションそのものが失敗した場合も、PMDA の審査は中断されます。

- PMDA は、Reject に相応する違反やバリデーションの異常がない場合に限り、提出を受理します。PMDA は、P21 Enterprise を使用して、データセットのバリデーションを実行します。P21 Enterprise の提出用チェックリスト機能により、事前にすべての Reject を修正することができます。
- 2022 年 4 月より、PMDA は治験依頼者に対し、新医薬品承認審査予定事前面談で申請者が事前に実施したバリデーション結果に基づく Error に相当するバリデーションルール違反の説明と修正不可能な理由の説明を含めた Form A の提出を求めます（以前は申請電子データ提出確認相談で行われていました）。PMDA が独自にデータパッケージをバリデーションし、事前に説明のない Error を発見した場合、PMDA はスポンサーに問い合わせを行い、その不一致に対処することになります。

Q: PMDA に提出予定の申請パッケージには、バリデーション結果の重大性が Reject を示している過去の試験も含まれますか？このまま提出すべきですか？

A: いいえ、古い試験を申請書類に含める場合は、すべての Reject データを修正する必要があります。新しい試験についても同様です。Reject を修正しない場合、PMDA が受領不可とされる危険性が高くなります。

Q: PMDA への提出前の相談では、P21 Validation Report と修正が不可能な Error に相当するバリデーションルール違反についての説明だけが必要ですか、それとも XPT ファイル、define.xml、レビュアーズガイドを含むデータパッケージ一式を準備する必要がありますか？

A: レビューアーズガイドを含むデータパッケージ一式を準備する必要があります。Reject と Error の主要な問題を解決するには、define.xml、Reviewer's Guide、Form A などの必要なサポートドキュメントを含む**完全なデータパッケージを準備**し、バリデートする必要があります。

## 日本の PMDA と米国 FDA の相違点

PMDA の申請プロセスは、米国 FDA の申請プロセスとは大きく異なります。両規制当局ともにバリデーションの実施、未修正の違反については説明が求められますが、PMDA では、修正が不可能な Error に相当するバリデーション違反については、新医薬品承認審査予定事前面談の際に申請者が事前に実施したバリデーション結果に基づく Error に相当するバリデーションルール違反の説明と修正不可能な理由の説明を含めた Form A で PMDA に開示する必要があると指導されています。PMDA は 2022 年 2 月に[プロセス概要（日本語）](#) を発表しています。

Q: なぜ PMDA は重大性のカテゴリーを維持し、米国 FDA は維持しないのですか？

A: PMDA は、重大性のカテゴリーに応じた対応と相談プロセスを保つために、重大性カテゴリーを維持し、公開しています。しかし米国 FDA は Reject 以外の重大性を廃止し、現在ではすべての未修正の問題に説明を要求しています。

- FDA は、申請者により重大性の解釈が異なり、Warning を無視する申請者がいたため、重大性の使用を中止しました。FDA にとって、すべての問題を説明することが重要であり、Error だけを説明すればよいというわけではありません。
- FDA/PHUSE は、今のところ xDRG テンプレートの Severity 欄を残していますが、[ガイドライン](#)では、「使用する当局のエンジンに重大性が含まれていない場合、その欄を空白にしてください」と記載されています。将来的には、この欄自体が削除される可能性があります。

Q: データパッケージが米国 FDA の申請要件に適合している場合、そのパッケージをそのまま PMDA でも再利用できますか？

A: 必ずしもそうとは限りません。各規制当局が全く同じ要件を求めているわけではないからです。例を挙げます：

- PMDA が SI 単位を要求しているのに対し、FDA は Conventional Units を求めています。また電子申請の対象となる試験データの範囲が PMDA と米国 FDA で異なる場合があります。
- ファイル名の命名規則、TS ドメインの内容、各機関のデータ標準カタログで要求される標準のバージョンなどの違いがあります。
- 詳しくは、[技術的ガイド](#)、PMDA の[承認申請時等の電子データ提出に関する取扱いについて](#)をご参照ください。

**Q: PMDA への申請にあたり、Trial Summary (TS)のドメインから SNOMED に関連する項目を削除する必要がありますか？**

A: いいえ、SNOMED 管理用語(CT)に関連する項目をそのままにしておいても、問題ありません。SNOMED は PMDA の「申請電子データ提出に際して、利用可能な、規格一覧」に記述がないため、ルールから削除しました。詳しくは PMDA ウェブサイトの [Q4-6](#) を参照ください。

## 日英の言語エンコーディング

言語エンコーディングの取り扱いについては、PMDA の[技術ガイド](#)および PDMA ウェブサイトの [Q&A](#) に詳細が掲載されています。原則として、**英数字のみ**で構成されたデータセットを PMDA に提出してください。

**Q: SDTM データセットにダブルバイト文字が含まれている場合、それを修正する必要がありますか？**

A: 一般的には「はい」です。ただし、状況によっては異なるため、詳細は[申請電子データに関する FAQ の Q4-9](#) を参照してください。

その他、ご不明な点がございましたら、お気軽にお問い合わせください。

## Pinnacle21 について

# PINNACLE<sup>21</sup> BY CERTARA

Pinnacle21 のソフトウェアは、米国食品医薬品局（FDA）および日本の医薬品医療機器総合機構（PMDA）の電子データ申請において要求される CDISC 標準への適合性を確認するバリデーション用ツールです。ピナクル 21 が開発した Pinnacle 21 Enterprise は、FDA と PMDA、製薬企業の 22 社（研究開発費世界トップ 25 位中の 22 社）に採用されています。

*Original English:*

<https://www.pinnacle21.com/blog/new-pmda-validation-rules-30-explained>

2022 年 4 月翻訳