# 承認申請時の電子データ提出に関する 実務的/技術的事項について

安藤 友紀 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 次世代審査等推進室

# Practical and Technical Matters of Electronic Data Submission for New Drug Applications

Yuki Ando Advanced Review with Electronic Data Promotion Group, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

### 要旨:

医薬品医療機器総合機構(PMDA)における、臨床試験データを利用した次世代審査・相談体制の準備状況と、申請時電子データとして求められる内容について紹介する。

キーワード: 承認申請、臨床試験データ、データ標準、CDISC

# 次世代審查•相談体制

#### 承認申請時

電子データの提出

◆非臨床試験及び 臨床試験データの 電子データの提出

電子データの 専用サーバへの保管と データベースへの登録



データ閲覧ソフトの支援による データの視覚化、解析

#### 承認審查

電子データの利用

- ◆視覚化された電子データに 各審査員がアクセス可能
- ◆個別症例データ等の容易 な確認、データの掘り下げ
- ◆内部解析(\*)の実施
- \* 当面は部分集団解析等の簡易なもの







内部解析結果に基づく科学的議論・意思決定

#### 蓄積されたデータの利用

品目横断的な情報の統合

- ◆薬効群毎の網羅的な情報の 審査・相談への活用
- ◆特定テーマの内部での検討 例)M&Sの積極的利用
  - ー小児用量の検討
  - -疾患モデルの作成
  - 一評価指標の開発、等
- ◆ガイドライン作成への利用

全ての品目の情報を 入手できる審査当局 だからできることも

> 審査・相談、GL作成による 開発効率化への貢献 ドライラボでのさらなる分析

### 中長期的な展望

### 現時点の想定と期待

変更の可能性あり

- 申請データを滞りなく受け取り 適切に管理
- 審査でのデータ活用が可能
- ・承認までの期間維持、企業 負担徐々に減少へ

H28年度

- ・審査での有効 性・安全性の予 測向上
- ・毒性試験、製造 販売後調査等 の電子データ利 用の検討へ

~H30年度

個別品目審査でのデータ活用が定着

- 各ガイドラインや 留意事項等を策 定
- 品目横断的検討、 疾患モデルの検 討を本格化

疾患モデルを 策定

疾患別ガイドラインを策定

「世界 第一級の」 審査機関へ

H34~35年度

ガイドライン発信→ 開発への貢献



H31~33年度

品目横断的検討 本格的に開始



アジア人のデータに 基づくガイドライン、 疾患モデル等



現在(H27年度)

データ受け入れ 体制整備

ペーパーレス の促進

### データ提出開始までのスケジュール

Task	平成26年度	平成27年度	平成28年度
Task	5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3
通知等	▲ 基本的通知・Q&A	▲ 実務的通知・Q&A・技術的ガ ▲	
	関連情報を随時更新	申請電子データ提出確認材	目談に関する実施要項
			3.5年の猶予期間
審査	平成26年度第1回 平成26年度第	平成 <mark>27年度パイロット</mark> 2回	申請時電子データ提出開始
申請電子データ提出	相談試行(事前面)	淡)	
確認相談		相談 <mark>枠新設(申請電子</mark> ラ	データ提出確認相談)
システム			
構築	システム	構築・運用テスト/保守・運用・	改修

### 実務的通知と技術的ガイド

- ・ 平成27年4月27日薬食審査発0427第1号通知「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」
  - 平成26年6月に発出された基本的通知に記載されなかった詳細について記載
  - 事務連絡「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」に関する質疑応答集(Q&A)も同日に発出
- 平成27年4月27日 薬機次発第0427001号通知「承認申請時の電子データ提出に関する技術的ガイドについて」
  - より技術的な詳細について記載
  - 標準の改訂や審査の経験等に基づき改訂する可能性が ある

# 提出を求めるデータ等(CDISC準拠データ関連)

- SDTMデータセット
- ADaMデータセット
- SDTMデータセットの定義ファイル(Define-XML形式)
- ADaMデータセットの定義ファイル(Define-XML形式)
  - 解析結果メタデータ(Analysis Results Metadata)が含まれることが望ましい
- 解析用プログラム
- ADaMデータセット作成用プログラム
- データガイド(Study Data Reviewer's Guide)
- データガイド(Analysis Data Reviewer's Guide)
- 注釈付きCRF(Annotated CRF)

## 提出データの利用

多くの臨床試験 で共通の解析 方法による検討

- 被験者背景の分布の確認
- 臨床検査値の変動
- 有害事象の発現状況

JMP Clinical等 主にSDTMを使用

有効性・安全性 の比較的一般 的な解析方法に よる検討

• 評価変数の特徴(連続変数、離散変数、イベントまでの時間)に基づく一般的な解析方法による検討

JMP<mark>等</mark> 主にADaMを使用

比較的複雑な 解析方法による 検討

- プログラミングを要する解析方法(新しい解析方法、複雑な解析方法等)
- シミュレーション

SAS等 SDTM及びADaM を使用

### ADaMデータセットの利用に必要な点

### 解析に必要なデータセットの特定

- 治験実施計画書に記載の評価変数との関係
- 解析結果(CTD記載の結果)との関係

### 解析に必要なデータの特定

- BDSの構造の理解と必要なデータ行の特定
- 必要な変数とその値

### 解析方法の選択

- 評価変数の特徴に応じた一般的な解析方法
- 治験実施計画書・統計解析計画書に記載の方法 との関係

解析データセットの説明の ための資料の充実

- ーデータセット定義書
- 一解析結果メタデータ
- ーデータガイド(ADRG)

解析データセットの標準へ の準拠

- ーADaMへの準拠
- 推奨される方法の使用

機構内の関連する研修等

# CDISC準拠データのバリデーション

- PMDAにおけるCDISCバリデーション
  - OpenCDISC Enterpriseを使用
  - SDTM、ADaM(、Terminology)、Define-XMLに適用
  - 個々のルールに独自の重大性を設定
  - バリデーションルール、実施環境は公開する(今秋公開予定)
  - 「エラーがある場合には審査が開始されない」というルールがある
- 申請者は事前に、公開されているルール及び PMDAにおけるバリデーションの実施環境等の情報を参考に、CDISC標準への適合性を確認する

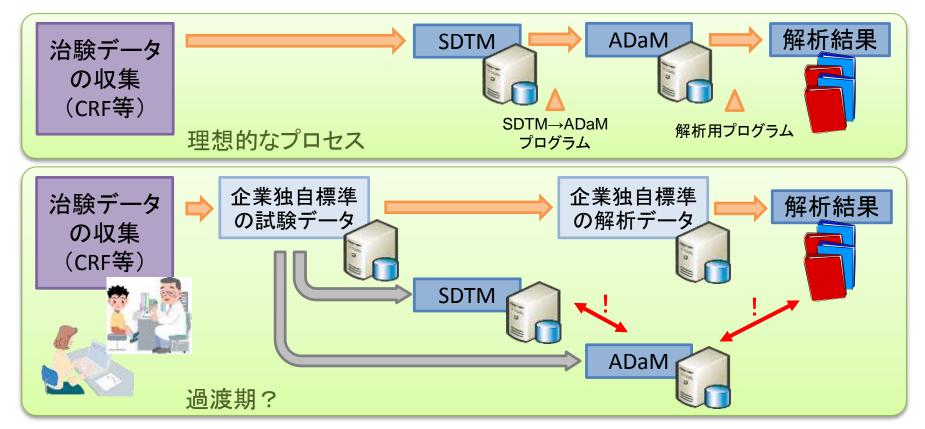
2015/08/07

### バリデーションルールの重大性のレベル

- 違反している場合には修正されるまで審査が開始されないルール
  - 非常に基本的なルール
  - 例)「ADSLがない」「--FLがY/Nでない」「--FNが1/0でない」
- 事前に説明がなく違反している場合には修正されるまで審査が開始されないルール
  - 多くの場合、各標準及び実装ガイドに明確に定められているルール
  - 違反している場合にはその理由及び修正が不可能な理由を申請前にPMDAに相談、さらにデータガイドにおいて説明する必要がある
- 違反した場合でも必ずしもその説明を求めないルール

### SDTM及びADaMデータの利用

- 提出データ間のトレーサビリティが問題になる場合も
  - 組み合わせて使用する際に確認が必要か



### 提出対象資料とデータセットの形式のまとめ

基本的			個々の 臨床試験 データ	解析データセット	
通知での記載箇所				有効性及び 安全性の解析に 関するもの	PK及びPK/PD解析に 関するもの
2. (2)ア	有効性、安全性及び用法用量の主要な根拠となると 考えられる全ての第 II 相試験及び第 III 相試験(長期 投与試験を含む)の成績に関する資料		SDTM	ADaM	ADaM
		抗悪性腫瘍剤での第Ⅰ相試験	SDTM	ADaM	ADaM
2. (2)イ	第 I 相試験及び 臨床試験	日本人と外国人の双方に対して 実施された第 I 相試験	SDTM	ADaM	原則、ADaM 他の形式でも受入れ可能 な場合がある
		ICH E14ガイドラインに基づく QT/QTc試験	SDTM	ADaM	ADaM
	2. (2)ア、イ以外 の第 I 相試験及	標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験	SDTM	ADaM	ADaMが望ましいが、他の 形式でも差し支えない
2. (2)	び臨床薬理試験 等で、PMDAが必	母集団解析	CDISC標準以外の形式で提出することで差し支えない		
	要と判断したもの	生理学的薬物速度論モデル解析	CDISC標準以外の形式で提出することで差し支えない		
2. (2)ア、イ以		- ・の参考資料で、PMDAが必要と判	SDTM	ADaM	ADaM
2. (2)	断したもの		注: 必要性に応じて事前に相談		
	. (2) 有効性又は安全性に関する統合解析(ISS/ISE)		SDTM	ADaM	ADaM
2. (2)			注: 原則としてADaMによる解析データセットを提出する必要があるが、 SDTMデータセットを解析に用いている場合にはその提出で差し支えない		

## これまでと今後のPMDAからの情報発信

通知、情報発信等(予定含む) 発出時期
<b>迪邓、情報先信寺()</b>
基本的通知·基本的通知に係るQ&A 2014/06/2
実務的通知・実務的通知に係るQ&A 2015/04/2
技術的ガイド 2015/04/2
申請電子データ提出確認相談に関する実施要項 2015/05/1
実務的通知に関する説明会 2015/05/2
申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧(データカタログ) 2015/07/3
バリデーションルール 2015秋
申請時電子データ提出にかかる実務担当者のためのワークショップ 2015/09/2
ポータルサイト使用マニュアル 2015年度
FAQウェブページ 2015年度
TAQ /エノ・・ / 2013 千皮

### 実務担当者向けワークショップ

「申請時電子データ提出にかかる実務担当者のためのワークショップ ~CDISC準拠データを中心に~」の開催について

今般、日本製薬工業協会及び日本CRO協会、PMDAの共催にて、承認申請時にPMDAに提出する電子データを、通知並びにCDISC標準に従って適正に作成するための一助として、電子データの作成に関わる実務担当者を対象としたワークショップを開催いたします。

本ワークショップでは、PMDAより、電子データ提出開始時に受け入れ可能なCDISC標準等のバージョン、CDISC標準に関するバリデーションルールの概要を含む、CDISC標準準拠データに関する内容を中心とした「技術的ガイド」の説明、並びにPMDAからの今後の情報発信の紹介などが行われます。

加えて、日本製薬工業協会、日本CRO協会、CJUG (CDISC Japan User Group) より、電子データ提出対応 にあたっての経験、実践上の課題や事例および技術的に留意すべき事項なども紹介されます。

#### 日時

平成27年9月28日(月) 10:30~17:00 (予定)

### 詳細は後日掲載します

#### 場所

銀座ブロッサム中央会館ホール (定員800名程度)

東京都中央区銀座2-15-6

(東京外口有楽町線 新富町駅1番出口 徒歩1分 東京外口日比谷線及び都営地下鉄浅草線 東銀座駅3・ 5番出口 徒歩8分)

### おわりに

- 申請電子データの活用は将来的には開発の効率化、有効性及び安全性の予測向上を通じ、国民の利益につながると考えています。
- 実務的通知、技術的ガイドの発出により、申請時電子データ提出の基本的な要求事項については周知できたと考えていますが、より詳細な事項については今後も情報発信し、議論していく予定です。
- 電子データの利用を含む円滑な承認審査業務、将来的な蓄積データの活用を実現するためにも、CDISC標準の利用と標準化の促進にご協力いただきたいと考えています。
- CDISC標準を申請電子データの標準として用い、審査に際しての利用が容易なデータを提出していただく上で、実務担当者、CDISC実装経験者の皆様のご協力が不可欠と考えていますので、今後ともよろしくお願いします。

# 参考

- ・次世代審査・相談体制について(申請時電子 データ提出)
  - http://www.pmda.go.jp/review-services/drugreviews/about-reviews/p-drugs/0003.html
- 技術専門職職員(データマネジメント担当)も 募集しています
  - http://www.pmda.go.jp/recruit/0265.html