

# 医薬品承認申請時電子データ提出の 現状について

○安藤 友紀(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

## Current status of Electronic Data Submission in Japan

Yuki Ando

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・相談体制の現状と、電子データ提出時の留意点に関する最新の状況について説明する。

キーワード： 申請時電子データ提出、データ標準、CDISC

# 次世代審査・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

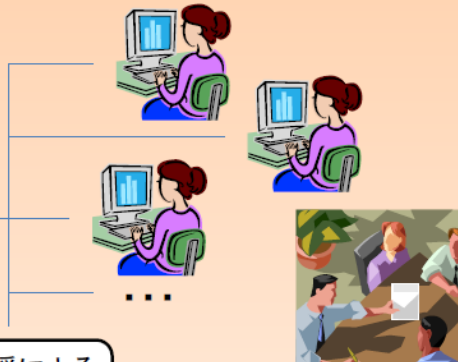


申請時電子データの受付が2016年10月から開始され、審査におけるデータ利用が始まっています

## 承認審査

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



ソフトの支援による視覚化、解析

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
  - 小児用量の検討
  - 疾患モデルの作成
  - 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



# これまでに発出された通知等

- 「基本的通知」
  - 平成26年6月20日薬食審査発0620第6号通知「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」
  - 将来的に新薬承認申請時に電子データの提出を求めるという最初の通知
  - 質疑応答集(Q&A)も事務連絡として同日に発出
- 「実務的通知」
  - 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」
  - 基本的通知に記載されなかった詳細について記載
  - 質疑応答集(Q&A)も事務連絡として同日に発出
- 「技術的ガイド」
  - 「承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドについて」の一部改正について(薬機次発第0824001号平成28年8月24日)
  - より技術的な詳細について記載
  - 平成27年4月27日に初版を発出し、2回改正しており、現在、3回目の改正を準備中

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0026.html>

# FAQの公表及び改訂

- FAQホームページ
  - 申請電子データに関して、通知や技術的ガイドに対する質問や、申請電子データ提出確認相談の内容等に基づいた、補足的な説明を提供
  - データ受領等の経験を踏まえて、一定期間ごとに新規FAQの追加を検討
- FAQ公表と追加
  - 平成27年11月にFAQの提供を開始
    1. 申請電子データに関する審査・相談制度についての質問
    2. 申請電子データとeCTDとの関連についての質問
    3. ゲートウェイシステムについての質問
    4. CDISC標準に準拠した申請電子データについての質問
    5. 臨床薬理領域の申請電子データについての質問
  - 直近では平成29年2月に追加及び修正
  - 海外で提出データが準備される場合も想定し、英語版も用意
  - 現在、追加及び修正、一部内容については技術的ガイドへの反映を準備中

# 申請電子データ提出に際して 利用可能な規格一覧

- データ標準等について受け入れ可能なバージョンを示したもので、申請電子データの標準と、統制用語および外部辞書標準の2シートからなる
- 初版を平成27年7月30日に公表、平成29年3月3日に更新
  - CDISC CTの2009-02-17以降2011-06-10より前のバージョンの受付終了時期(2017年6月30日)を追加

申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧（平成29年3月3日）－統制用語および外部辞書標準

統制用語標準	バージョン	受付開始時期 (YYYY-MM-DD)	受付終了時期 (YYYY-MM-DD)	備考
CDISC Controlled Terminology	2009-02-17以降、 2011-06-10より前	2016-10-01	2017-06-30	受付終了時期以降、やむを得ず当該バージョンを作成に用いたデータセットの提出を希望する場合は、申請電子データ提出確認相談で相談すること。
CDISC Controlled Terminology	2011-06-10以降	2016-10-01		



# 申請電子データ提出確認相談の実施状況

- 37社から99件の相談申込みがあった(2017/7/31時点)

年度	申込み件数
2015年度(2015年5月15日～)	13
2016年度	62
2017年度(～2017年7月31日)	24
計	99

- 既に複数回の相談が実施されている品目もある
  - バリデーションが終了した試験から順次相談、という例も多い
- 各相談の特徴は様々
  - 記録あり(有料)、記録なし(無料)
  - 企業(内資、外資)
  - 様々な疾患領域、ただし抗がん剤領域の品目が多い
  - 相談時期(申請まで数ヶ月～1年)



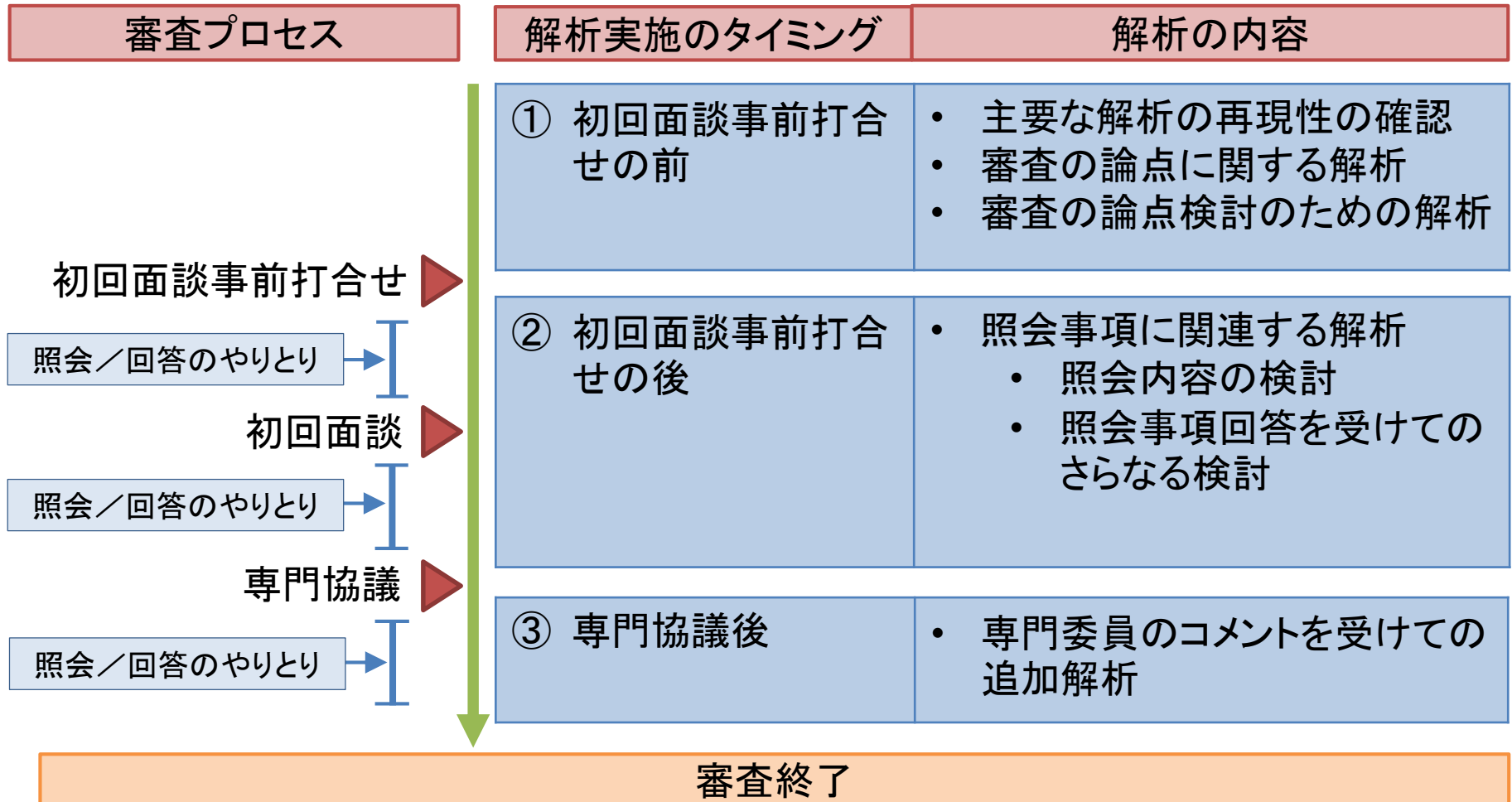
# 主な相談内容

- 現時点では多くの相談がバリデーション結果 (Errorの内容) の説明、確認
- その他の相談内容
  - 品目 (臨床試験) の状況に合わせたデータ格納方法等
    - SDTMDメインや変数の構成、カスタムメインの作成、SUPPQUALの使用等
  - トレーサビリティの説明
  - Trial Design Modelへの情報の格納内容
  - WHO DDsによるコード化と関連する事項
  - SI単位への変換
  - 複数時点のデータを提出する際の留意点
  - 臨床薬理領域のデータの提出方法

## 申請電子データの提出状況

- 20品目(15社)の申請に関して電子データが提出されている(2017/7/31時点)
  - 受け入れに関していくらかの問題はあったが、最終的には全てのデータが受領できている
    - データ転送段階でのシステムに関する問題
    - バリデーション段階での“Reject”に該当する違反
  - 品目の特徴
    - 内資系企業／外資系企業、新規／効能追加のいずれも経験あり
    - 様々な疾患領域、ただし抗がん剤領域の品目が多い
    - 臨床薬理試験データの提出もあり
- 他25品目が、電子データは提出されていないが、ゲートウェイシステムを用いて申請されている
  - ゲートウェイシステムを用いず電子データが提出された品目もありますが、可能な限りシステムをご利用ください

# 審査プロセスでの申請電子データの利用



# 申請電子データの利用例

## ① 初回面談事前打合せの前

- 主要な解析の再現性の確認
  - 主要評価項目、重要な副次評価項目、被験者背景の情報、有害事象
- 審査の論点に関する解析
  - 効能・効果、用法・用量
  - 解析結果の一貫性(利用モデル、部分集団、カットオフ時点)
  - 発現頻度が一定以上の有害事象
  - 個別症例の状況の確認
- 審査の論点検討のための解析
  - 有効性、安全性に影響を与える因子の検討

## ② 初回面談事前打合せの後

- 打合せにおいては、実施した解析内容を共有
- 照会事項に関連する解析
  - 照会内容の検討
  - 照会事項回答を受けてのさらなる検討

## ③ 専門協議後

- 専門委員のコメントを受けての追加解析(想定)

# 相談、データ受領、利用の経験から

- バリデーション
  - Errorに関する事前説明
    - Rule ID、Errorが生じている具体的な理由の説明
  - 使用する標準のバージョンの明確化 (SDTM、ADaM、CT、MedDRA)
  - Define.xmlに対するバリデーションの実施内容
- 複数時点のデータ提出
  - 中間解析、長期投与試験、延長投与試験等
  - eCTDのフォルダとの関係
- 解析データセットの重要性
  - 「Analysis Ready」なデータセット
  - Analysis Results Metadataの重要性

## 今後の課題

- 審査における提出データのさらなる活用
- FAQ内容の一般化と技術的ガイドへの反映
- 新規バージョンの標準の受入れ
- バリデーションソフトウェアの更新

# 申請時電子データ提出に関する情報発信

通知、情報発信等（予定含む）	発出時期
基本的通知・基本的通知に係るQ&A	2014/06/20
実務的通知・実務的通知に係るQ&A	2015/04/27
技術的ガイド	2015/04/27
申請電子データ提出確認相談に関する実施要項	2015/05/15
「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」等に基づく運用と技術的事項に関する説明会	2015/05/28 (東京) 2015/06/03 (大阪)
申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧	2015/07/30
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	2015/09/28
バリデーションルール	2015/11/18
FAQウェブページ	2015/11/27
ポータルサイト使用マニュアル・補足動画	2016/03/28
技術的ガイド一部改正	2016/06/30



# 申請時電子データ提出に関する情報発信

通知、情報発信等（予定含む）	発出時期
FAQウェブページ改訂（第二弾）	2016/07/08
申請電子データシステムに関する説明会	2016/07/14
技術的ガイド一部改正	2016/08/24
FAQウェブページ改訂（第三弾）	2016/08/29
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 第2回（臨床薬理セッション（半日）/ CDISCセッション（全日））	2016/08/31, 09/01
FAQウェブページ改訂（第四弾）	2017/02/03
申請時電子データ提出にかかる経験及び留意事項に関する説明会	2017/02/28
申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧更新（CDISC CT）	2017/03/03
FAQウェブページ改訂（第五弾）	2017/夏
技術的ガイド一部改正	2017/夏
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 第3回（臨床薬理領域の電子データについて/ CDISC 標準準拠データについて）	2017/10/02, 10/03

# 実務担当者のためのワークショップ

## 「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」の開催について

承認申請時にPMDAに提出する電子データ等を適正に作成するため、またPMDA相談などのプロセスを円滑に進めるための一助として、本年も2日間の実務担当者向けワークショップをPMDA、日本製薬工業協会、及び日本CRO協会の共催にて開催します。

ワークショップ初日には、臨床薬理関連の電子データに関するプログラムを予定しています。現時点の計画では、PMDAの演者からは臨床薬理領域の電子データ提出状況や通知・FAQ等の解説、業界側の演者からは、データ提出の準備に関わる社内体制や社外連携、提出データの内容等を、それぞれ実際の経験に基づいて紹介したいと考えています。また、既承認品目を題材としたケーススタディーを通じ、臨床薬理領域の電子データの提出範囲の考え方に対する理解を深めていただければと考えています。

2日目にはCDISC標準準拠データ関連の演題を扱います。PMDAより「技術的ガイド」の改訂点やFAQの追加内容に関する説明に加え、実際の相談や申請時のデータ受領から得られた情報の共有が行われます。また、日本製薬工業協会、日本CRO協会、その他業界の識者から、電子データ等の作成やバリデーションなどに際し技術的に留意すべき事項、また実際の申請で得られたPMDAとの相談や照会事項の受領・回答提出を含む経験などを出来るだけ具体的に紹介させていただきます。

臨床薬理領域の電子データについて：平成29年10月2日(月)  
CDISC 標準準拠データについて：平成29年10月3日(火)

## おわりに

- 昨年10月から医薬品承認申請時の電子データ提出が開始され、電子データの受領及び審査における電子データの使用が進んでいます。
- 電子データの受領、使用の実際の経験を踏まえての、技術的ガイドやFAQを通じた、皆様にお願ひしたい事項の明確化等も進めていきたいと考えています。その際、データ提出を経験された実務担当者の皆様、CDISC実装経験者の皆様のご協力が不可欠と考えています。
- 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て、国民の利益につながると考えています。
- 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ので、今後ともよろしくお願ひ申し上げます。