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
ーCDISC標準準拠データについてー

申請電子データ提出及び利用の現状と経過措置期間終了に向けた取り組み等について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
スペシャリスト（生物統計担当）
安藤 友紀

本日の内容

- 申請電子データの相談及び受領の現状
- 相談及びデータ提出時の留意点
- 経過措置期間終了に向けた取り組み等
- 蓄積されたデータの利用

本日の内容

- 申請電子データの相談及び受領の現状
- 相談及びデータ提出時の留意点
- 経過措置期間終了に向けた取り組み等
- 蓄積されたデータの利用

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

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

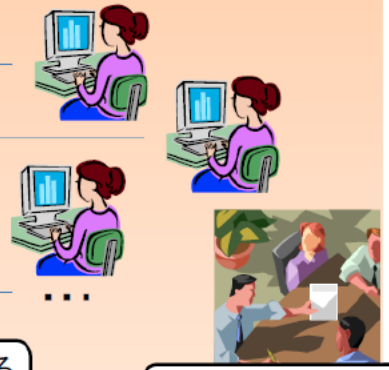
電子データの利用

◆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



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

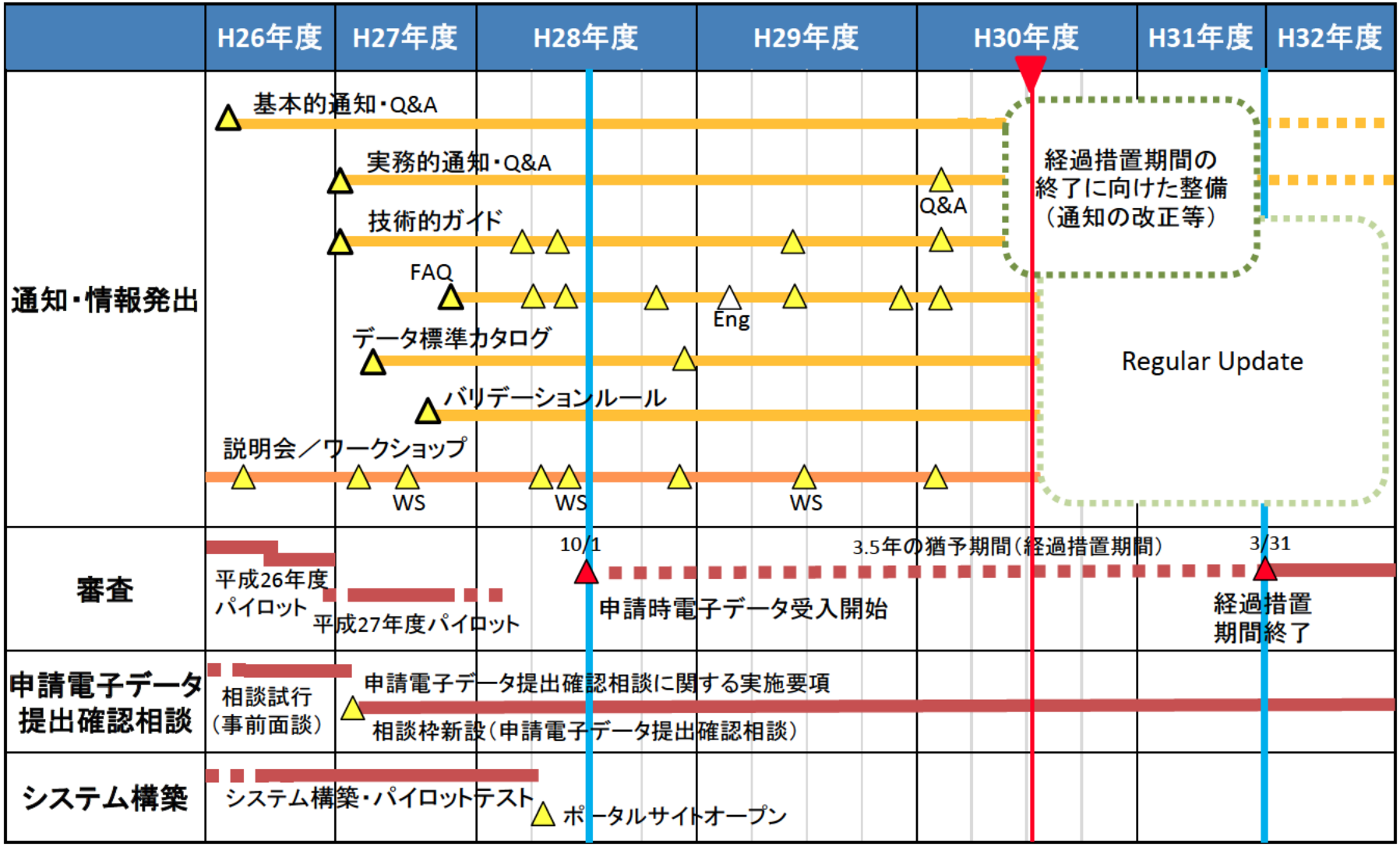
全ての品目の情報を入手できる審査当局だからできることも

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

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進んでいます

平成32年度までのスケジュール（案）



申請電子データ提出確認相談の実施状況

- 53社から183件の相談申込があった（2018/09/30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	65
2018年度（～2018年9月30日）	43
計	183

- 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
- 経過措置期間終了後に申請予定の品目の相談も増えてきている

- 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）
  - 当初は抗がん剤領域の品目が多かったが、他の疾患の相談も増えている

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
    - SDTMドメインや変数の構成、カスタムドメインの作成、SUPPQUALの使用、日本語データの作成等
  - 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、SI単位への変換等
  - 複数時点のデータを提出する際の留意点
  - Analysis Results Metadataの提出
  - 臨床薬理領域のデータの提出方法
  - 別紙8の記載方法

円滑なデータの提出およびデータの活用のため、是非申請電子データ提出確認相談を活用してください

申請電子データの提出状況

- 61品目（34社）の申請に関して申請電子データが提出されている（2018/09/30時点）

年度	品目数
2016年度（2016年10月1日～）	10
2017年度	31
2018年度（～2018年9月30日）	20
計	61

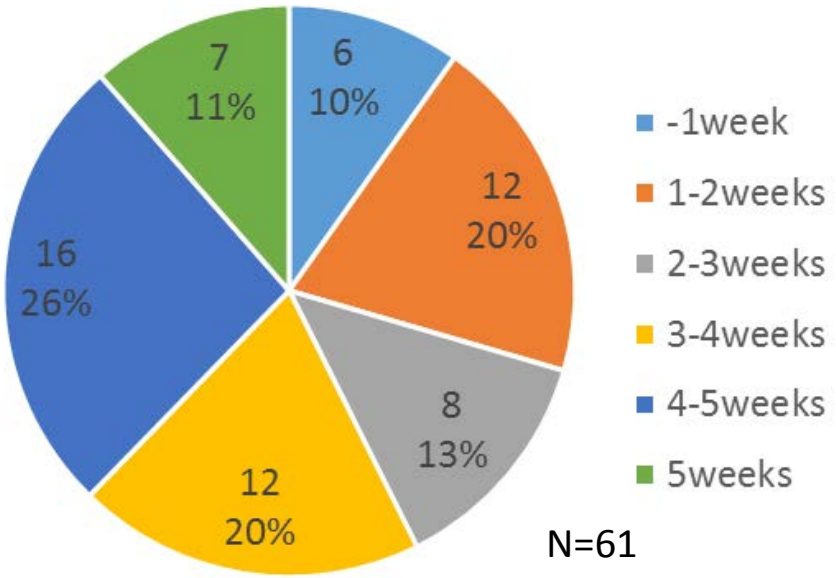
  - 受入れに関していくらかの問題はあったが、最終的には全てのデータが受領できている
    - データ提出時のシステムに関する問題
    - PMDAのバリデーションにおける、”Reject”に相当する違反や、事前に説明のない”Error”に相当する違反の検出
  - 初回提出時に何らかの修正指示書を送付したのは24/61品目（39%）

申請電子データの提出状況

- 品目の特徴
  - 内資系企業／外資系企業のいずれも経験あり
  - 新有効成分含有医薬品25品目（41%）、それ以外36品目（59%）（2018/09/30時点）
  - 当初は抗がん剤領域の品目が多かったが、他の疾患領域の品目も増えてきている
  - 34/61（56%）の品目で、臨床薬理試験データが提出されている（2018/09/30時点）
  - 同一疾患に対する複数品目のデータ提出や、同一品目の複数疾患に対するデータ提出の例もある

申請電子データの提出状況

- 申請電子データの提出時期（初回提出日から申請日までの期間）



- 申請者からのデータ送信完了からPMDAでの受領可否判断までは概ね5営業日以内だったが、受付開始～1年目までは数例でそれを超えた例があった。

申請電子データの利用

- 初回面談事前打合せの前
  - 主要な解析の再現性の確認
    - 主要な解析と必要な感度解析の実施
  - 審査の論点に関する解析
    - 効能・効果、用法・用量の妥当性、結果の一貫性等
  - 審査の論点抽出のための解析
    - 有効性、安全性に影響を与える因子の検討等
- 初回面談事前打合せ及びその後
  - 打合せにおける実施した解析内容の共有
  - 照会事項に関連する解析
    - 照会内容の検討や、照会回答を受けてのさらなる検討
- 専門協議前後
  - 専門委員の助言に基づく追加解析

審査のより早い段階で、意思決定の道筋を付ける

申請者及び専門委員とのより効率的なやりとり

内部で実施した解析の例

- 体重に応じた用法・用量案の提示に対して、体重による用量選択が適切かどうか、内部解析により検討
  - 用量ごとに体重が有効性に及ぼす影響や、その他の要因による影響の検討を行い妥当性を評価
- 被験者が満たす選択基準と有効性評価項目の関係について内部解析により検討
  - 特定の評価項目で示される有効性を検討し、結果の一貫性を確認
- 主要評価項目に用いられた変数変換や分布の仮定、有効性解析のモデルに対して、その頑健性を検討
  - 変数変換前の値による解析、分布やモデルによらない解析に基づき結果を評価

データ提出と個別品目審査への利用

- 申請電子データが提出される品目が増加し、個別品目の審査におけるデータ利用が進んでいます。
  - 前ページに上げた解析内容はあくまでも例で、実際には審査チーム内で、臨床医学担当の意見やチーム内の議論に基づき、内部解析による審査上の懸念点の確認等が随時行われてきています。
  - 内部解析結果に基づいて、申請者に送付する照会事項の絞り込みが行われ、また、結果の一貫性の確認等については、審査チームによる一定の判断（＝照会事項を送付しない）も行われています。
- 今後も申請電子データを活用し、個別品目の審査を円滑に進めていきたいと考えています。
- 個別品目の審査での電子データの活用状況については、審査終了後の意見交換の場を利用してフィードバックすることが可能ですので、必要に応じて担当審査部にご要望ください。

参照：FAQ 1-20

本日の内容

- 申請電子データの相談及び受領の現状
- 相談及びデータ提出時の留意点
- 経過措置期間終了に向けた取り組み等
- 蓄積されたデータの利用

申請電子データ提出に係る主な流れ

時期、順番、回数は様々

治験相談	申請電子データの提出対象となる試験又は解析の範囲について議論
申請電子データ提出確認相談	申請電子データに係る技術的な内容について議論
新医薬品承認審査予定事前面談	申請電子データの提出範囲及び承認申請予定時期等についてのPMDAとの最終確認 • 別紙8「申請電子データ提出確認相談資料様式」の最終化
バリデーション	別紙8「申請電子データ提出確認相談資料様式」に基づき、結果を確認

申請電子データ提出

申請電子データ受領

申請

充足性確認	別紙8「申請電子データ提出確認相談資料様式」に記載されたデータセット等が提出されているかを確認

審査員による解析

相談及びデータ提出時の留意点

- データ提出範囲の相談について
- ADaMデータセット等の提出範囲について
- 申請電子データ提出確認相談に関する留意点
- 別紙8の記載について
- 必要なバリデーションの内容について
- バリデーション時の留意点
- 申請電子データ受領後のやりとりについて
- 文字コードについて

経過措置期間の終了

申請電子データ提出に係る経過措置期間が2020年3月31日に終了します

承認申請日が
2016年10月1日

承認申請日が
2020年3月31日

申請電子データ
の受入れ開始

経過措置期間終了

提出範囲とされた試験・解析に係る電子データのうち一部のみを提出する又は全く提出しないことが可能

承認申請日が2020年4月1日以降になる場合は、提出範囲とされたすべての試験・解析に係る電子データを提出する必要がある

電子データの提出対象となる品目：原則として、局長通知（「医薬品の承認申請について」（平成26年11月21日付け薬食発1121第2号））の別表2一（1）に掲げる（1）～（7）、（9）、（9の2））の医療用医薬品

経過措置期間の終了

申請電子データ提出に係る経過措置期間が2020年3月31日に終了します

承認申請日が
2016年10月1日

承認申請日が
2020年3月31日

申請電子データ
の受入れ開始

経過措置期間終了

提出範囲とされた試験・解析に係る電子データのうち一部のみを提出する又は全く提出しないことが可能

承認申請日が2020年4月1日以降になる場合は、提出範囲とされたすべての試験・解析に係る電子データを提出する必要がある

申請後に必要なデータが提出されていないことが分かるということがないように、提出範囲についてあらかじめ担当審査部と合意しておくことが重要

データ提出範囲の相談について

- 申請電子データの提出範囲については、臨床データパッケージが議論となる通常の治験相談の相談事項として相談してください。
  - 申請電子データ提出確認相談では議論することができませんので、注意してください。
  - 臨床データパッケージが議論となる治験相談時（第Ⅱ相試験終了後相談、追加相談及び申請前相談、等）に、併せて申請電子データ提出範囲を相談することをお奨めします。
  - 申請予定時期が経過措置期間終了後、つまり、平成32年4月以降となる品目は特に留意してください。

データ提出範囲の相談について

- 提出範囲が相談事項となる治験相談では、各試験／解析（統合解析、臨床薬理領域の解析）のデータ提出範囲について検討します。
- 臨床データパッケージにおける各試験／解析の位置づけを踏まえ、各種通知等に基づき、申請電子データの提出範囲を予め検討してください。
- 相談資料では、実施済み及び実施予定の試験／解析に関し、
  - 各試験／解析の目的とデータパッケージでの位置づけ
  - 提出の有無
  - 提出が必要／不要と判断した理由

  について説明してください。

データ提出範囲の相談について

Q

既に過去の治験相談で、臨床データパッケージに関する議論をしてしまっているのですが．．．。

A

申請電子データ提出確認相談が開始された2015年5月15日より前に治験相談で臨床データパッケージに関する相談をしている場合には、事後相談で対応します。

治験相談として臨床データパッケージに関する相談が申し込まれたのが2015年5月15日以降の場合、追加相談で対応します。

詳細は個別にご相談ください。

ADaMデータセット等の提出範囲について

- ADaMデータセットの提出範囲は、技術的ガイド4.1.1.3に記載の通りです。
  - 「解析計画書に記載された全ての解析についてADaM データセットを提出する必要はないが、有効性に関する主要解析、副次解析（主要評価項目に関する副次解析や重要な副次評価項目に関する解析）、安全性に関する主要解析や有害事象に関する基本的な解析、安全性や有効性に関する重要な因子の影響を検討するための解析等、有効性、安全性の主要な結果及び用法・用量の設定の根拠に関わる臨床試験結果を得るための解析については、ADaM データセットを提出すること。
  - 提出するデータセットの十分性については、事前にPMDA に相談することが望ましい。」
- ADaMデータセット作成用プログラム及び解析用プログラム、解析結果メタデータ（Analysis Results Metadata）の提出範囲も同様です（技術的ガイド4.1.2.1、4.1.6.1参照）。
- ADaMデータセット等の提出範囲の十分性について相談が必要な場合には、通常の治験相談の相談事項としてください。

ADaMデータセット等の提出範囲について

Q

「全てのADaMデータセットを提出する予定である。」

「4.1.1.3の記載と対象疾患領域の特徴等を踏まえて、必要と考えられるADaMデータセットを準備していて、特に提出範囲に懸念を持っていない。」

このような場合でも治験相談において相談したほうがいいのでしょうか。

A

以上のような場合には、特にご相談いただく必要はありません。

ADaMデータセット等の提出範囲について

- 技術的ガイド4.1.1.3には、以下の記載もあります。
  - 「ADaM データセットではないデータセットを用いて治験総括報告書の解析結果が作成されている場合にも、上述の有効性、安全性の主要な結果及び用法・用量の設定の根拠に関わる解析については、当該結果の再現が可能なADaM に基づく解析データセットを提出すること。」
- 新たにADaMデータセットを作成していただく場合にも、提出範囲は4.1.1.3に記載された内容となりますので、注意してください。
  - このような場合に、主要評価項目の主要な解析に関するデータセットのみを提出すればよいと考えられていた事例があり、4.1.1.3の記載に基づき検討するよう指摘しています。
  - なお、ADaMデータセットによる結果の再現性の確認のために申請者が作成したテストプログラムを「解析アルゴリズムの分かる仕様書」の代わりに提出できる場合がありますので、個別にご相談ください。

申請電子データ提出確認相談に関する留意点

- 具体的に相談したい事項（懸念点）を、相談事項として明確にし、資料に含めてください。
  - 当日の相談事項の追加や、相談事項に関連しない新たな質問事項等への回答は困難となる場合があります。
  - もしも、資料搬入後に相談事項の追加や相談資料の修正等が発生した場合には、判明した段階で速やかにご連絡ください。
- 相談は対象とされている特定の品目について具体的な内容を議論します。一般的な事項に関する質問には回答できない（または、通知の該当部分の紹介等の、一般的な回答になる）可能性があります。
  - 他の品目に関する相談は、別途申し込んでください。
- 例えばエラーへの対応等、他の品目／試験で同様の対応をしている場合でも、品目／試験ごとに相談していただく必要がありますので、留意してください。

別紙8へのバリデーション結果の記載

- PMDAが公表しているPMDA Study Data Validation RulesのRule ID を記載してください。

FAQ 1-22

- PMDAで、審査時に実施する解析への影響の程度が検討可能となるような説明をお願いします。

FAQ 1-23

  - バリデーションルール違反の原因となったデータの実際の格納内容を記載してください。
  - 相談者側の解析に影響がないと説明する場合、その判断に至った理由を記載してください。
- バリデーションソフトウェアの不具合によるものと考えられるバリデーションルール違反が検出された場合、明らかに当該違反には該当しないと判断できる理由を記載していただきますが、バリデーションソフトウェアの不具合である旨がソフトウェア開発会社から公表されている場合は、その旨を説明することで差し支えありません。
  - むしろ、公表されている場合にはその旨を記載してください。

参考）FAQ 1-17

別紙8の英訳版について

Q

別紙8の英訳版は公開されないのでしょうか。必要な情報に関する海外本社とのコミュニケーションのため、あると大変便利なのですが。

A

別紙8の英訳版については作成中です。今後の通知等の改正及びその英訳版の公開時に、併せて公開することを検討しています。

（なお、作成については製薬協TF関係者のご協力もいただいています。ありがとうございました。）

必要なバリデーションの内容について

機構におけるバリデーションの実施内容については、これまでの説明会及びFAQ1-24で説明しています。

FAQ 1-24

Q 申請電子データに対してPMDAが実施するCDISC標準への適合性に関するバリデーションにおいて、どのような内容のバリデーションを実施していますか。

A PMDAにおいては、個々のSDTM及びADaMデータセットのバリデーションに加え、SDTMデータセットとADaMデータセットの整合性に関するバリデーションも実施しています。

また、define.xmlに関しては、define.xmlに対するXMLの構造等のバリデーションに加え、SDTM又はADaMデータセットの内容とそれぞれのデータセットに対するdefine.xmlの内容との間の整合性に関するバリデーションを実施しています。

必要なバリデーションの内容について

具体的には、

- SDTMデータセット＋SDTMのdefine.xml
- ADaMデータセット＋ADaMのdefine.xml＋SDTMデータセット（クロスチェック）
- SDTMのdefine.xml（XMLの構造等）
- ADaMのdefine.xml（XMLの構造等）

という4種のバリデーションが必要となります。

申請電子データ提出確認相談や申請電子データ提出時に、必要な事前のバリデーションを全て実施していない（実施していなかった）のではないか、と思われる事例が見られます。
相談時及び提出時には、上述の4種全てのバリデーションが実施されているか、念のため再度ご確認ください。

バリデーション時の留意点

統制用語や外部辞書に関するバリデーション時の留意点については、これまでの説明会及びFAQ4-27で説明しています。

2017年10月のワークショップで解説

- PMDAにおいては、
  - define.xmlに記載されたCDISC標準とMedDRAのバージョン
  - ゲートウェイシステムに登録されたCDISC Controlled Terminology（CT）等のバージョン

  を適用してバリデーションが実施されます。
  - それぞれ単一のバージョンを使用することになります。
- 申請者においても、define.xmlに記載するバージョンのSDTM IG、ADaM IG及びMedDRA、並びにゲートウェイシステムに登録予定のバージョンのCDISC CT等を使用してバリデーションを実施し、必要なデータ修正や説明をしてください。

バリデーション時の留意点

FAQ 4-27

Q 同一試験において、複数のバージョンのCDISC標準、統制用語（CDISC Controlled Terminology ）や外部辞書を用いた場合に留意する点はありますか。

A （・・・前略・・・）ゲートウェイシステムでは、データセットの定義書に記載されたCDISC標準及びMedDRA、並びにゲートウェイシステムに登録されたCDISC Controlled Terminology等の単一バージョンを適用し、バリデーションが実施されます。

したがって、申請者においてもデータセットの定義書に記載するSDTM IG、ADaM IG及びMedDRAのバージョン、並びにゲートウェイシステムに登録予定のCDISC Controlled Terminology等のバージョンを適用してバリデーションを実施し、必要なデータ修正又は説明をする必要があります。

バリデーション時の留意点

一方、これまでに以下のような事例が見られています。

- 申請電子データ提出確認相談時
  - 事前バリデーション時にMedDRAが設定されていない
  - 別紙8、データガイド間で記載されている標準のバージョンが異なる
- 申請電子データ提出時
  - define.xml内のMedDRA等のバージョンの記載誤り
  - 別紙8の（事前バリデーション時の）標準のバージョンと、提出されたdefine.xmlに記載されている標準のバージョンが異なる
  - 別紙8（事前バリデーション）とゲートウェイで提出時に選択したCDISC統制用語のバージョンが異なる

これらの相違等は、結果として、

- バリデーションが正常に終了しない
- 機構のバリデーションで事前に説明のないReject、Errorが発現する

という状況につながります。

相談時及びデータ提出時には、標準、統制用語、外部辞書等のバージョン記載について、念のため再度ご確認ください（長期投与試験の追加データ提出時等にも気をつけてください。）

申請電子データ受領後のやりとりについて

データ受領後の申請者との間のやりとりの多くは、

- 審査チームによるデータの充足性確認で、別紙8で提出予定とされていた内容と比較して不足が見つかった
- 提出データに関する資料間の記載に齟齬があった

といったことによる問い合わせとその対応です。

申請電子データ提出前には再度十分に、別紙8やデータガイドに記載されたデータセット等と、実際に提出するデータセット等が一致しているか、最終確認をしてください。

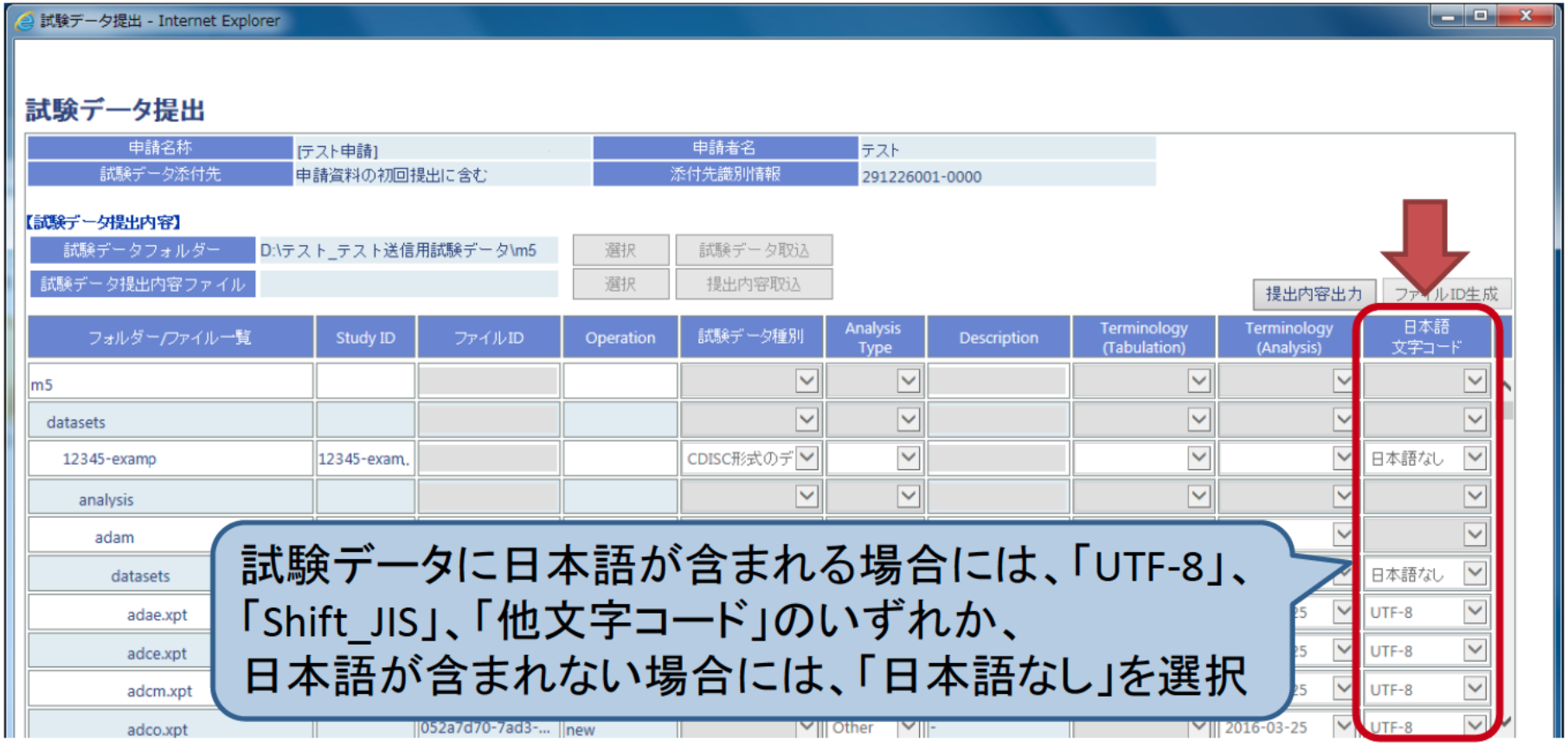
申請電子データ受領後のやりとりについて

- 審査員が申請電子データ（CDISC標準準拠データ）を利用する際には、データに関する説明文書等を活用しています。
  - Define.xml
  - Analysis Results Metadata
  - データガイド
  - ADaMデータセット作成用プログラム
- これらの説明文書等により、これまでのところ、データ受領後のデータの構造や変数の内容に関する申請者への問合せは発生していません。

今後も説明文書等の作成と提出にご協力ください。

文字コードについて

- 試験データとして提出いただいたSAS XPORT形式のファイルを、PMDA側でSASデータセットに変換する際に必要な情報として、文字コードを提出時に連絡していただいています。



文字コードについて

- ローマ数字等の特殊な記号を含むためUTF-8やShift_JISでエンコードされた試験データを提出する際に、記号は日本語ではないと考えられ、「日本語なし」が選択されている事例がありました。
- 正しい文字コードが選択されていないため、PMDAでSASデータセットに変換できない、変換できても文字化けする、といった問題が生じたことがあります。
- 文字コードについて、データガイドに記載がある場合は記載の文字コードで変換を試行しますが、不明な場合は申請者に問い合わせをさせていただくことがありますので、ご理解下さい。

本日の内容

- 申請電子データの相談及び受領の現状
- 相談及びデータ提出時の留意点
- 経過措置期間終了に向けた取り組み等
- 蓄積されたデータの利用

経過措置期間の終了

申請電子データ提出に係る経過措置期間が2020年3月31日に終了します

承認申請日が
2016年10月1日

承認申請日が
2020年3月31日

申請電子データ
の受入れ開始

経過措置期間終了

提出範囲とされた試験・解析に係る電子データのうち一部のみを提出する又は全く提出しないことが可能

承認申請日が2020年4月1日以降になる場合は、提出範囲とされたすべての試験・解析に係る電子データを提出する必要がある

電子データの提出対象となる品目：原則として、局長通知（「医薬品の承認申請について」（平成26年11月21日付け薬食発1121第2号））の別表2一（1）に掲げる（1）～（7）、（9）、（9の2））の医療用医薬品

経過措置期間終了に向けて

経過措置期間後の申請電子データの提出、受付に支障が生じないよう、主に以下の内容について、既存の通知の改正を含めた対応を順次進めています

通知の改正等で対応済み

- やむを得ない場合のゲートウェイ提出から窓口提出への切替えについて
- 申請区分と電子データ提出、eCTD、ゲートウェイ利用の関係について
- テスト送信機能の拡張

今後対応予定（一部）

- 承認審査の前に実質的な審査が行なわれる場合の電子データ提出について（先駆け審査品目等）
- 製造販売後臨床試験に関するデータ提出について

やむを得ない場合のGW提出から窓口提出への切替え

以下の対応を実施

- 実務的通知Q&A改正
  - 「「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）について」（事務連絡　平成30年5月17日）
  - 問4を修正し、問4の2を追加
  - 「ポータルサイトを介して提出できなかった資料のみを、承認申請予定日の一勤務日前までにPMDA 窓口に提出する」とした
  - 内容の詳細は同日改正したFAQに記載
- 技術的ガイドの一部改正
  - 「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0517001号　平成30年5月17日）
  - 「3.7 システム障害発生時の対応とその場合の申請方法」を、「3.7やむを得ない事情によりゲートウェイシステムの利用が困難な場合の対応とその場合の申請方法」とし、ゲートウェイシステムの利用が困難な場合を追記
- FAQの改正（平成30年5月17日）
  - 窓口提出に関連するFAQ3-17及び3-24を集約し改正（3-17は廃止）
- 受付通知の一部改正

やむを得ない場合のGW提出から窓口提出への切替え

- 実務的通知Q&A改正

問4
ポータルサイトで申請予告を行った後、何らかの理由でポータルサイトを介して提出できなかった電子ファイルをPMDA窓口で提出することは可能か。

（答）やむを得ない事情による場合は可能である。
ポータルサイトを介して提出できなかった資料のみを、承認申請予定日の一勤務日前までにPMDA窓口に提出すること。

問4の2
ポータルサイトで申請予告を行わず、承認申請時にゲートウェイシステムを使用せずPMDA窓口で電子ファイルを提出した場合、以降の当該申請に関わる電子ファイルの提出をポータルサイトを介して行うことはできるか。

（答）できない。
当該申請に関わる電子ファイルの提出は全てPMDA窓口にて行うこと。

これまで問4に記載のあった内容を、問4と問4の2に分けて記載しました。合わせて、窓口提出の提出方法の詳細が記載されていたFAQについても改正しました。

やむを得ない場合のGW提出から窓口提出への切替え

- 技術的ガイドの一部改正

3.7 やむを得ない事情によりゲートウェイシステムの利用が困難な場合の対応とその場合の申請方法

ポータルサイトを構成する機器及びそれらを設置・管理するデータセンターとインターネットを接続する回線に障害が発生した場合等のように、ゲートウェイシステムの利用が困難な場合にはゲートウェイシステムを介して申請電子データの提出が行えない可能性がある。その場合、PMDA窓口にて受付処理を行うので、申請に必要な書類及び電子媒体に記録された電子ファイルを窓口に提出すること。また、臨床試験データ提出内容をタブ区切り形式（TSVファイル）で作成し、「m5」フォルダと同パスに配置して提出すること。なお、TSVファイルの作成方法については、PMDAのWEBサイト（http://www.pmda.go.jp/）に別途掲載するので参照するとともに、3.5に定めるデータセットのファイル名に係る規定に従い任意のファイル名を付与すること。

やむを得ない場合のGW提出から窓口提出への切替え

FAQ 3-24（修正）

- FAQの改正

Q

実務的通知Q&A問4に関連して、承認申請にあたり、やむを得ない事情により、ゲートウェイシステムで提出する予定であった電子ファイルを、PMDA窓口提出に切替えて提出する予定です。その際の留意点を教えてください。

A

ゲートウェイシステムを用いて電子ファイルの送付を試みたものの、やむを得ない事情によりPMDA窓口提出に切替える場合は、以下の点に留意する必要があります。

（以下、

事前提出時

申請予定日

に分けてそれぞれ注意事項を記載）

申請区分と電子データ提出、eCTD、GW利用の関係

これまで、

- 申請電子データ提出と申請区分の関係
- 申請電子データ提出とeCTDとの関係
- 申請電子データ提出とゲートウェイ利用との関係

については、基本的通知、実務的通知及びそのQ&A、技術的ガイド等で説明してきましたが、例えばCTDによる申請が求められていない申請区分（９の２）の申請資料の型式やデータ提出方法等、分かりにくいというご意見もありました。

よって、それぞれの関係が分かりやすくなるよう、実務的通知Q&AにQAの追加等を行いました。

申請区分と電子データ提出、eCTD、GW利用の関係

- 実務的通知Q&A改正（新規追加）

問16
実務的通知において、対象品目の承認申請に添付すべき資料の提出については、原則としてeCTDによるものとされており、さらに、同通知において、FD申請データ、eCTD、電子データはゲートウェイシステムにより提出することとされている。eCTDによる資料の提出、電子データの提出及びゲートウェイシステムの利用について、局長通知の別表２－（１）による申請区分との関係はどうなるのか。

（答）CTD提出、eCTD提出、電子データ提出及びゲートウェイシステム利用の関係をまとめると以下の表のとおりである。

結果として、例えば申請区分（９の２）については、
- 原則として、申請電子データ提出は必須
- 承認申請添付資料について、CTD形式、eCTD形式での提出は必須ではない
- 申請電子データは、ゲートウェイシステムによる方法で提出する
- 承認申請添付資料をeCTD形式で提出しない場合、申請電子データは、技術的ガイド3.で規定する方法により提出できる

という点を明らかにしています。

局長通知別表2－(1)医療用医薬品	CTD提出（※1）	eCTD提出	申請電子データ提出	ゲートウェイシステム利用
(1) 新有効成分含有医薬品	○	○	○	○
(2) 新医療用配合剤	○	○	○	○
(3) 新投与経路医薬品	○	○	○	○
(4) 新効能医薬品	○	○	○	○
(5) 新剤形医薬品	○	○	○	○
(6) 新用量医薬品	○	○	○	○
(7) バイオ後続品	○	○	○	○
(8) 剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）	○	△	×	不可
(8の2)剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）	○（※2）	△	×	不可
(9) 類似処方医療用配合剤（再審査期間中のもの）	○	○	○	○
(9の2)類似処方医療用配合剤（再審査期間中でないもの）	△	△（※3）	○	○
(10)その他の医薬品（再審査期間中のもの）	○	△	×	不可
(10の2)その他の医薬品（(10)の場合あって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの）	○	△	×	不可
(10の3) その他の医薬品（再審査期間中でないもの）	○（※2）	△	×	不可
(10の4) その他の医薬品（(10の3)の場合あって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの）	○	△	×	不可

○：必須、△：任意、×：不要

前表の注釈

※1：「医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取扱いについて」（平成28 年3月11日付け薬生審査発0311第3号）、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成26年11月21日付け薬食審査発1121第12号）及び「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成13年6月21日付け医薬審発第899 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）により規定している。

※2：(8の2)及び(10 の3)のうち、以下のものは「△：任意」としている。

①生物学的製剤、②放射性医薬品、③遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品
④医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「医薬品医療機器法」という。）施行令(昭和36年政令第11号)第80 条第2項第7号への規定に基づき厚生労働大臣が指定する製造管理又は品質管理に特別の注意を要する医薬品
(ア) 人又は動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品
(イ) 細胞組織医薬品
(ウ) 特定生物由来製品
⑤ 生物由来原料、生薬又は動植物抽出物を原薬とする医薬品、⑥ 体外診断用医薬品、⑦ 医薬品医療機器法施行規則(昭和36 年厚生省令第1号)第96 条各号に掲げる医薬品(「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(平成16年厚生労働省令第179 号)への適合を要しない医薬品)

※3：（9の2）について、eCTD形式でない場合で、電子データのみをゲートウェイシステムを利用して提出する方法については、「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」（平成27年4月27日付け薬機次発第0427001号）の3の項で規定する方法に準じること。

申請区分と電子データ提出、eCTD、GW利用の関係

- 実務的通知Q&A改正（新規追加）

問17
基本的通知において電子データの提出対象品目とされている局長通知別表２－（１）に掲げる（１）から（７）まで、（９）及び（９の２）の医療用医薬品のうち、電子データの提出対象となる資料がない品目については、承認申請に際して添付すべき資料をeCTD形式で提出しなくてもよいか。また、ゲートウェイシステムを利用しなくてもよいか。

（答）質問の品目についてはeCTD形式で提出しなくてもよく、また、ゲートウェイシステムを利用しなくてもよい。

問１８
電子データの提出対象となる資料がない場合、FD申請データやeCTDの提出にゲートウェイシステムを利用することは可能か。

（答）ゲートウェイシステムは電子データの提出を主たる目的として構築したものであるが、承認申請に係る手続の効率化の観点から、電子データの提出対象となる資料がない承認申請についても、局長通知別表２－（１）に掲げる（１）から（７）まで、（９）及び（９の２）の申請区分である場合は、FD申請データやeCTDの提出にゲートウェイシステムを利用することを可能とする。

テスト送信機能の拡張

2018年8月20日のシステム改修で、提出予定ファイルの送信テスト機能として、提出予定のファイル（試験データとeCTD）について、ゲートウェイ送信、ウイルスチェック及び署名検証をテストする機能を追加しました。

- 申請予定日8週間前から2日前まで利用可能です。
- 試験データ提出内容の入力を伴わず、ウィルスチェック、署名検証の工程までの処理結果のみが提示されます。
- 1申請につき、試験データとeCTDそれぞれ原則1回のみ利用が可能です。
- 処理が失敗した場合の原因究明は行いません。

2018年9月30日までの実施状況は以下の通りです。

- 申請電子データ　7品目
- eCTD　4品目

承認審査の前に実質的な審査が行なわれる場合

先駆け審査品目等、承認申請の前に実質的な審査が行なわれる品目等について、主に以下の内容をまとめ、今後の通知改正時に反映させる予定です。

- 実質的な審査が行われる、申請前の評価時のタイミングで、可能な限り電子データを提出していただきたい
- 申請前の評価時にも、承認申請時と同じ質のデータを提出していただきたい
- ただし、申請時期への影響を考慮し、申請前の評価時の電子データの提出は任意とし、必須とはしない
- 申請時における電子データの提出は必須とする

提出タイミングの詳細や提出方法については、改訂後の通知を参照してください。

製造販売後臨床試験に関するデータ提出

製造販売後臨床試験についてはこれまで、電子データを添付して承認申請された品目については製造販売後臨床試験に関する電子データの提出を求めることがある、としてきました。

今後、主に以下のような点について、通知改正時に反映させる予定です。

- 経過措置期間の終了に伴い、平成32年4月1日以降に電子データを添付して承認申請された品目で、その審査の過程で実施することを求められた製造販売後臨床試験については、原則として再審査申請時に電子データの提出を求めることとなります。
- なお、その製造販売後臨床試験の結果に基づいて、再審査申請前に医薬品添付文書改訂相談や承認条件解除の要望等を行なう場合、（実質的な試験結果の評価をそのタイミングで行うと考えられることから、）可能な限り、当該時点に電子データを提出していただきたいと考えています。

CDISCバリデーション関連の今後の予定

- バリデーションツールのアップデート
  - Pinnacle21 Enterprise Ver.4.0へのアップデートを予定しています。
- バリデーションルールの改訂
  - CDISCのSDTM conformance rules公表等を踏まえて、バリデーションルールの改定を予定しています。

申請者によるバリデーション事前実施の状況も考慮した移行期間の設定等も併せて検討中です。
移行期間も含めた正式な導入予定等は、今後、準備が整い次第アナウンスさせていただく予定ですので、もうしばらくお待ち下さい。

本日の内容

- 申請電子データの相談及び受領の現状
- 相談及びデータ提出時の留意点
- 経過措置期間終了に向けた取り組み等
- 蓄積されたデータの利用

蓄積されたデータの利用

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

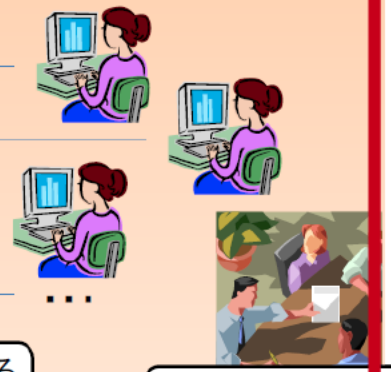
電子データの利用

◆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



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

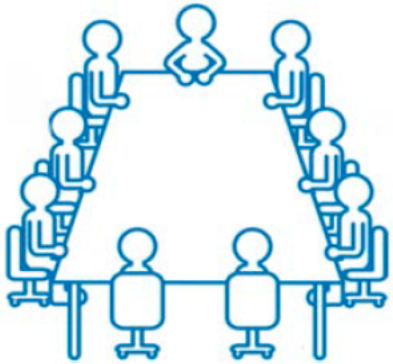
蓄積されたデータの利用

- 薬効群や作用機序ごとの網羅的な情報の収集
  - 特定疾患での品目横断的な情報の抽出（有効性、安全性、プラセボ効果等）
  - 特定品目の疾患横断的な安全性の評価
- 特定テーマに関する検討
  - M&Sの積極的利用
- ガイドライン作成への利用
  - 疾患領域や特定テーマに関するガイドラインの作成
  - 特定の方法論に関する留意点の作成
    - 例えば、これまで一般的に用いられてこなかった解析手法について、その挙動を蓄積された臨床試験データに基づき確認
    - 一般的な手法を用いることが困難な場合や特定の状況での利用可能性を検討し、留意点等を示すことができる

データの蓄積状況に応じて、今後、以上のようなデータ利用が可能と考えている

M&S利用に関する取り組み

- M&S事例検討プロジェクトチーム
  - M&Sに関する知識と経験の利用/共有体制の強化



専門分野・審査チームを超えて議論可能な体制の強化

- ◻ 臨床薬理・薬物動態、生物統計、臨床医学、その他
- ◻ 部横断的な共有が可能な体制
- ◻ PMDA内の他のプロジェクトとの協力

（小児医薬品WG、オーファン医薬品WG、心血管リスク評価PT）

- ➢ 個別品目のM&S関連事項の科学的評価・方針決定
- ➢ 知識と経験の内部共有、外部発信
- ➢ 海外当局との協力

これまでのM&S検討事例：用法・用量の設定、QT評価、特殊集団の検討等
その他、特別研修等での最新事例の情報収集も

M&S利用に関する国際的な協力活動

EMA、FDA、HC等との
Pharmacometrics/M&Sに関するクラスター活動

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Home | Find medicine | Human regulatory | Veterinary regulatory | Committees | News & events | Partners

- EU partners
- Regulators outside the EU
  - United States
    - Cluster activities
  - Canada
  - Japan
  - Switzerland
  - Australia
  - New Zealand

Home ▸ Partners & Networks ▸ Regulators outside the EU ▸ United States ▸ Cluster activities

Cluster activities

The European Medicines Agency (EMA) holds regular meetings by phone or videoconference with other non-EU regulators in so-called 'clusters'. The clusters are areas of cooperation focusing on special topics and therapeutic areas identified as requiring an intensified exchange of information and collaboration.

The type of information exchanged includes applications for marketing authorisation and extensions of indications, including risk-management plans and evaluation of safety signals.

The clusters were initially set up by EMA and United States (US) Food and Drug Administration (FDA). Other global regulators, including Health Canada, the Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) and the Australian Therapeutic Goods Administration (TGA), now participate in some of the clusters.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000655.jsp&mid=WC0b01ac0580953d98

Pharmacometrics / Modelling and simulation

- Established: 2016
- Meeting frequency: quarterly by teleconference
- Participants: EMA, FDA, PMDA, Health Canada

The objective of the cluster is to exchange information and perspectives on pharmacometrics, including guidelines, workshops, publications and products under parallel assessment. The Agencies will also work towards the harmonisation of their practices and activities in this area.

FDAのSurrogate endpoint情報

https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm606684.htm

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

A to Z Index | Follow FDA | En Español

Search FDA

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tobacco Products

Drugs

Home > Drugs > Development & Approval Process (Drugs) > Development Resources

Development Resources

- Antibacterial Drug Development Task Force
- BEST Resource Taxonomy
- Clinical Outcome Assessment Compendium

Surrogate Endpoint Resources for Drug and Biologic Development

SHARE | TWEET | LINKEDIN | PIN IT | EMAIL | PRINT

Drugs

Home > Drugs > Development & Approval Process (Drugs) > Development Resources

Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure

SHARE | TWEET | LINKEDIN | PIN IT | EMAIL | PRINT

Downloadable Table of Surrogate Endpoints (XLS-38KB)

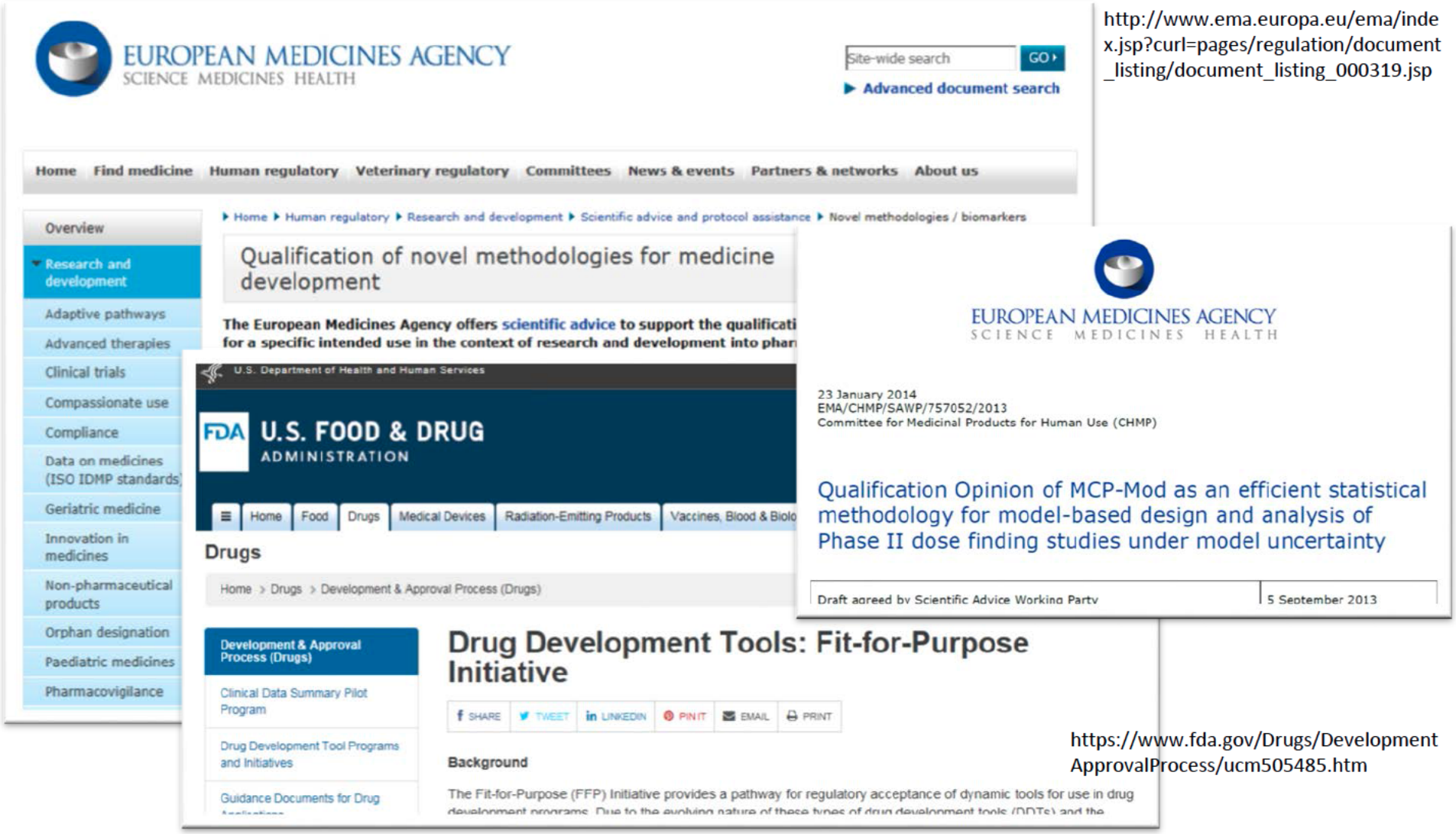
What is the purpose of the Surrogate Endpoint Table?

https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm613636.htm

例）M&Sの積極的利用

- 評価指標の開発
  - 長期間又は多数の被験者による評価が必要な臨床反応の指標に関し、短期間又は少ない被験者で評価可能なバイオマーカー等の検討
    - 曝露量と臨床反応の指標との関係が明確でない場合でも、間にバイオマーカーを考慮することにより、曝露量～バイオマーカー～　臨床反応の関係が把握できる可能性がある
- モデルを用いた曝露－臨床反応の評価に関する経験の蓄積と利用
  - 曝露－臨床反応の関係について、集団間で類似性が確認できれば、他の集団のエビデンスを開発対象の集団に利用する手助けになる（例：小児用医薬品開発における外挿、他効能の成績の利用、用法・用量の変更、国際的な医薬品開発等）
    - 臨床評価ガイドライン等で特定の集団間の曝露－臨床反応の類似性を言及できれば、より効率的な医薬品開発戦略が進められる可能性がある

方法論の利用に関する国際的な動向



http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000319.jsp

https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm505485.htm

例）国際共同治験の地域毎の治療効果の推定

ICH-E17「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則」（薬生薬審発0612第1号 平成30年6月12日）

- 2.2.7 統計解析計画
  - 地域毎の治療効果の推定
    「地域の症例数が少なく、外れ値が過度に影響を及ぼしている場合には、全体集団の効果の推定値と個々の地域のデータを利用した推定値の加重平均を用いる方法（縮小推定値）が考慮できる場合もあるかもしれない。」

承認審査での結果の解釈や従来の手法との比較等について、蓄積された臨床試験データによる検討が可能であり、特定の留意点があればそれを共有することも可能となる

臨床データソースに関する国際的な動向

http://www.ich.org/products/gcp-renovation.html

ICH: 医薬品規制調和国際会議
ICH E8:「臨床試験の一般指針」
ICH E6:「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」

ICH
harmonisation for better health

About ICH | Work Products | Meetings | Training | Newsroom | Search Our Site

GCP Renovation / Work Products /

ICH Reflection on "GCP Renovation": Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6

The reflection paper on Good Clinical Practice (GCP) "Renovation" contains the ICH proposal for further modernization of the ICH Guidelines related to clinical trial design, planning, management, and conduct. The scope of the renovation includes the current E8 General Considerations for Clinical Trials and further revision to the E6 Guideline for Good Clinical Practice, which is already undergoing modernization with the recent production of ICH E6(R2).

The E8(R1) Concept Paper and Business Plan are available via the following link:

- E8(R1) Concept Paper
- E8(R1) Business Plan

Related Links

E8(R1) page

Reflection paper - GCP Renovation

GCP RenovationのReflection Paper
（Public Commentが実施された）

GCP Renovationの第一段階としてICH E8の改訂に着手

ICH E8(R1)

http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html#8-2

E8 General Considerations for Clinical Trials

Code	Document Title	Previously coded
E8	General Considerations for Clinical Trials	
E8(R1)	**Revision on General Considerations for Clinical Trials**	

Rapporteur : Dr. Lisa M. LaVange (FDA, US)

Regulatory Chair : Dr. Fergus Sweeney (EC, Europe)

Description : ICH is proposing a modernisation of ICH E8 in order to incorporate the most current concepts achieving fit-for-purpose data quality as one of the essential considerations for all clinical trials. The revision would propose to: identify a basic set of critical-to-quality factors that can be adapted to different types of trials to support the meaningfulness and reliability of trial results and to protect human subjects; address a broader range of trial designs and data sources; and provide an updated cross-referencing of all other relevant ICH Guidelines that should be referred to when planning clinical studies.
The modernisation of ICH E8 is the first step towards the GCP Renovation initiated in 2017.

Status : *Step 1*

- Concept Paper
- Business Plan
- E8(R1) Experts list

Modernization of ICH E8

Fit-for-purpose data quality

Critical-to-quality factors

Broader range of trial designs and data sources

Updated cross referencing of all other relevant ICH Guidelines

例）レジストリデータの利用

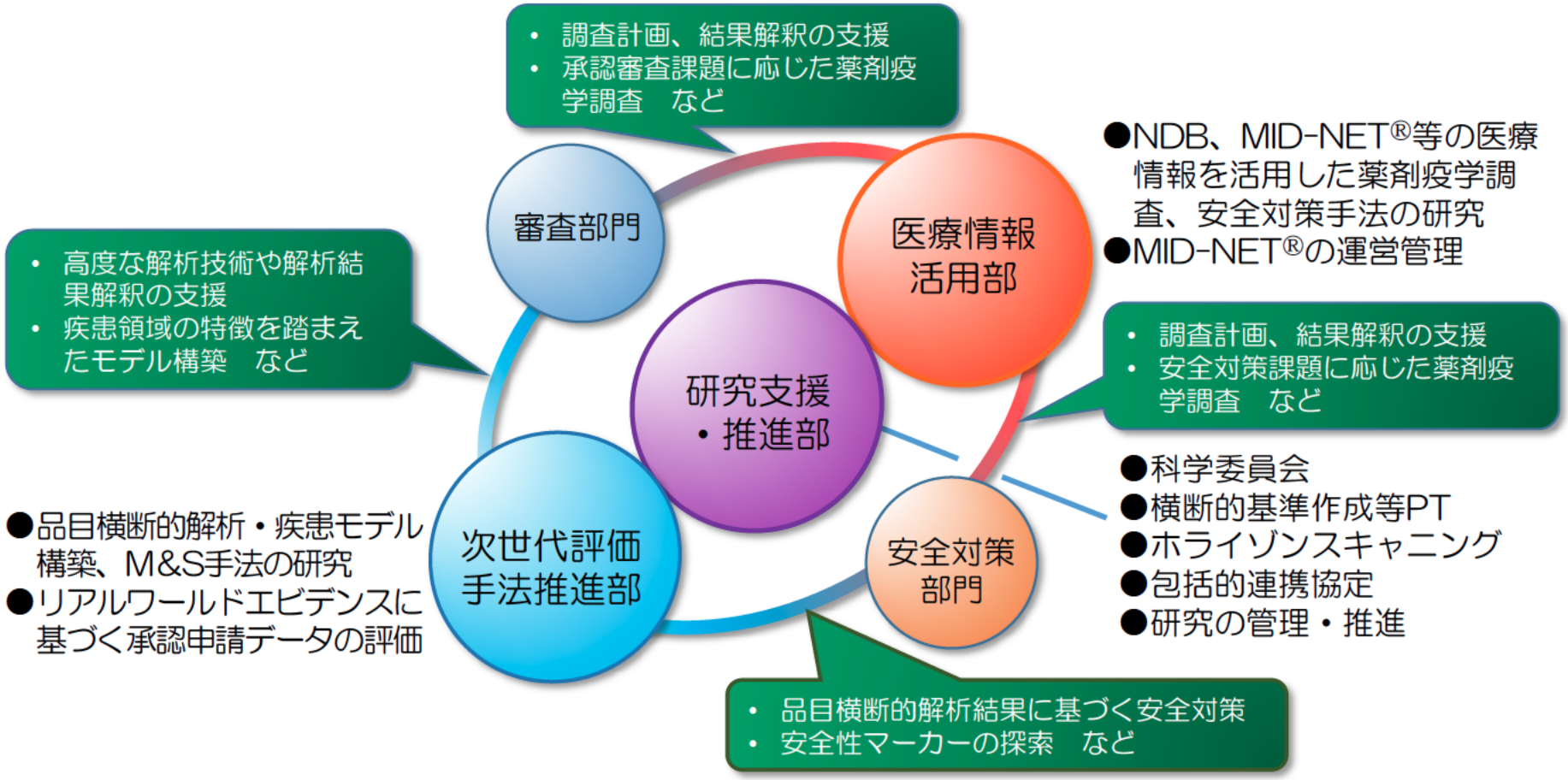
医薬品の有効性、安全性評価に用いられるデータソースは今後多様化していくと考えられる

- 本邦でも、臨床試験以外のデータソースとして、レジストリの利用がCIN（Clinical Innovation Network）で検討されている。
- 例えば医薬品開発段階でレジストリを対照とした比較を行う場合、従来の比較臨床試験では用いられてこなかった特定の統計手法を用いる必要がある。

多様なデータソースを用いるための解析手法について、蓄積された臨床試験データに基づく模擬的な検討を行い、性能評価を行うことが考えられる

他の規制当局等と、データを用いた検討結果に基づく議論をし、国際的に整合性のある留意点を提供できる可能性もある

レギュラトリーサイエンスセンターの設立



- リアルワールドデータ、電子データを用いた承認審査と市販後調査・安全対策の連携強化
- アカデミア等外部機関との連携によるレギュラトリーサイエンスの推進

審査・安全対策の質の向上、革新的医薬品等の開発に資するガイドライン等を積極的に発信する。

今後の医薬品開発及び評価に向けて

提出データの品目審査での利用

- 有効性、安全性の予測可能性の向上
- M&S利用結果の確認
- 最新の評価方法の確認
- 迅速な意思決定

・データ集積
・評価事例集積

蓄積されたデータの利用

- 品目横断的情報の整理
- M&Sの積極的利用
- データに基づく手法の性能評価
- 標準化データの統合の経験

・横断的情報に基づく助言
・疾患ガイドライン
・方法論に関する留意事項

標準化されたデータの提出

効率的な医薬品開発

- 品目横断的情報に基づく助言の利用
- M&Sの積極的利用
- 目的に応じ適切な手法を用いた評価

・高度な解析手法に関する助言や留意点
・データ標準化への貢献

将来的な多様なデータソースの利用

・試験の質、データの質、標準化の重要性
・解析における高度な手法の利用

おわりに

- 2016年10月から医薬品承認申請時の申請電子データ提出が開始され、データの受領及び審査におけるデータの使用が進んでいます。
  - 今後も、新薬審査部の審査員と次世代評価手法推進部が協力して、申請電子データの利用を進めていきます。
- 経過措置期間の終了が2020年3月31日と、約1年半後となりました。
  - データ提出に際しては是非、申請電子データ提出確認相談、治験相談を活用してください。
  - 申請電子データ提出の義務化を円滑に進めるため、今後も業界の皆様と協力して、通知の整備等を進めていきます。
- 蓄積されたデータの利用も視野に入ってきているところです。
  - データの蓄積状況にもよりますが、早期に開発に資する情報を提供できるよう検討していきたいと考えています。
- 申請電子データの更なる活用のため、今後もご協力の程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/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0003.html
- 関連通知等
  - http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0026.html
- 申請電子データ提出に関する技術情報（FAQ、データカタログ等）
  - http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0028.html
- 新医薬品の申請電子データ提出確認相談
  - http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0040.html
  - 実施要綱：http://www.pmda.go.jp/files/000215080.pdf
- 次世代審査・相談体制に関する問合せ
  - jisedaiPT@pmda.go.jp