

「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(通知)」
に基づく運用に関する説明会
平成26年7月24日 メルパルクホール



電子データ利用に向けた検討状況と 今後の予定について

(独)医薬品医療機器総合機構

次世代審査等推進室／スペシャリスト(生物統計担当)

安藤 友紀

はじめに

電子データ利用に向けた検討状況と
今後の予定として、主に以下の内容について説明

- 審査プロセスの検討とパイロットの実施
- データ提出に関して検討中の内容
 - 実務的通知・技術的準拠ガイド等の検討状況
 - 申請電子データ提出計画相談(仮称)の検討状況

データ蓄積・利用のイメージ

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

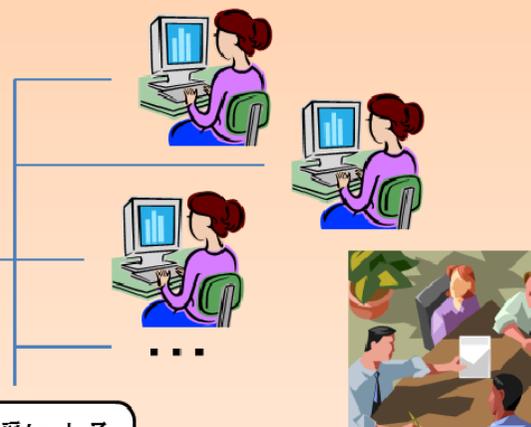


データ閲覧ソフトの支援によるデータの視覚化、解析

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
 - ー小児用量の検討
 - ー疾患モデルの作成
 - ー評価指標の開発、等
- ◆ガイドライン作成への利用

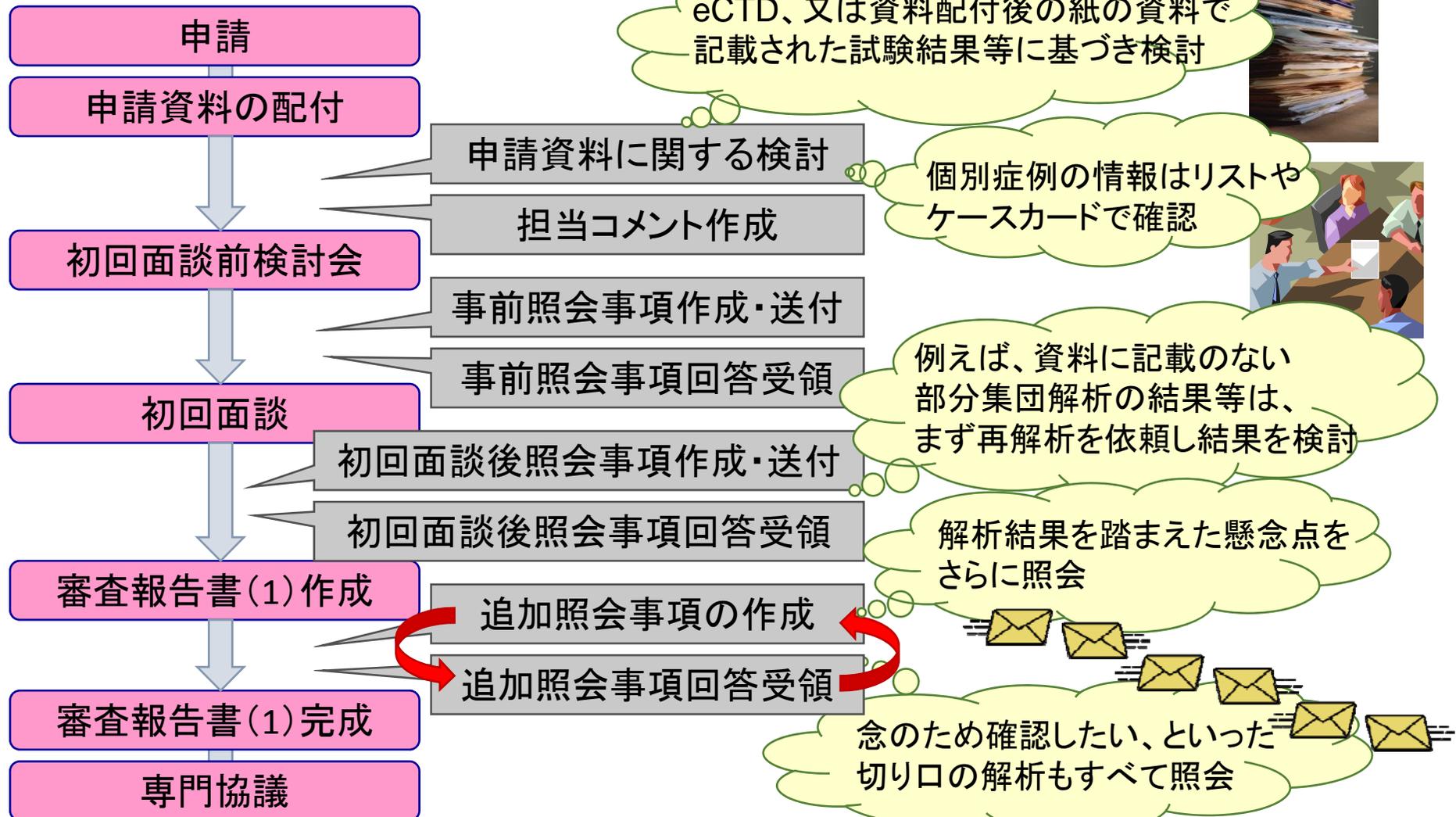


全ての品目の情報を入手できる審査当局だからできることも

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

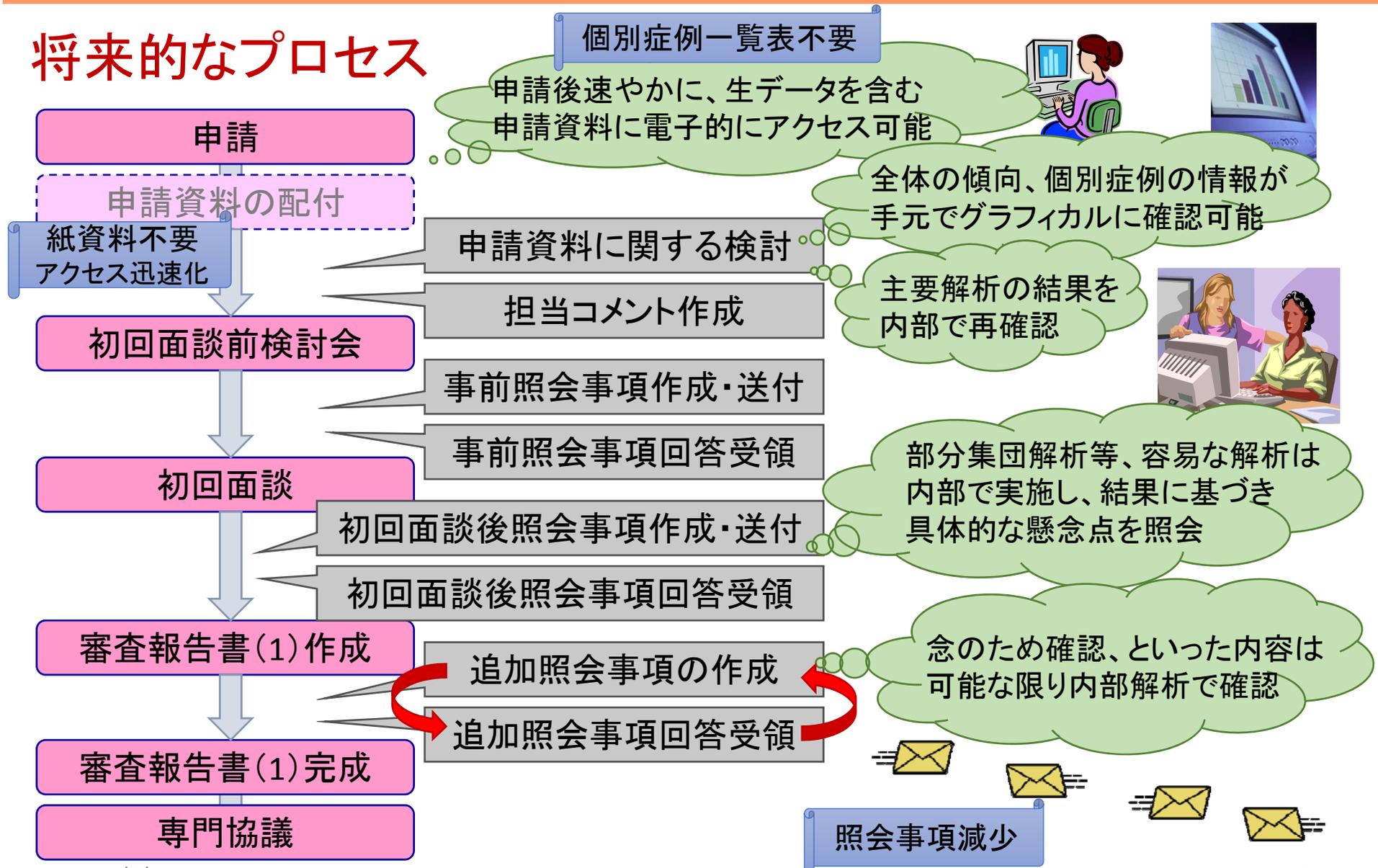
審査プロセスにおいて想定される変化

現在のプロセス



審査プロセスにおいて想定される変化

将来的なプロセス



電子データの承認審査への利用(受入れ当初)

- PMDAの内部での実施を予定している主な解析
 - 主要な臨床試験における主要解析の確認、感度解析
 - 有効性、安全性に関する部分集団解析
 - 内部での議論に用いるための各種データ、解析結果の視覚化
- これまで、確認のために申請者に実施していただいていたような解析は、まず内部で実施することを検討
- 審査報告書に反映されるような審査上の重要事項に関する解析については、これまでどおり、申請者に解析を依頼し、その説明と共に報告書に反映

電子データを利用した審査プロセスの詳細については、パイロットの実施状況も踏まえて検討中です

提出される電子データ等の審査における用途

- CDISC準拠データ
 - SDTM
 - 標準化されたデータを前提としたツール、テンプレートによるデータの視覚化、解析
 - 解析用ソフトウェアを用いた解析
 - ADaM
 - 主要解析とその感度解析
 - その他、解析用ソフトウェアを用いた解析
- 解析用プログラム
 - 解析アルゴリズムの確認
 - 可能な範囲での感度解析、部分集団解析への利用
- ADaM作成用プログラム
 - 解析用データセット内の変数の理解
- 各種定義書等
 - データセット内の変数、内容の理解

電子データ利用に関するパイロット実施

- 段階的なパイロットの実施
 - 機構におけるフィージビリティ確認
 - 電子データ利用と審査プロセスの検討
 - 審査を想定した電子データ利用の検討



← フィージビリティ確認 →

← データ利用・プロセス検討 →

← 審査を想定した検討 →

平成25年度パイロット

- 目的

- 新医薬品の承認申請時に提出される臨床試験データを、PMDA内のシステムにおいて適切に保管、管理し、担当者による導入ソフトウェアを使用した解析が実施可能であることを確認する、PMDAにおける臨床試験データ利用の
フィージビリティ確認

- 対象

- 日本で承認申請中又は申請予定の品目について、米国FDAにも承認申請されている(申請見込みも含む)こと等から、CDISC標準を用いて集積・取り纏められた、日本人データを含む臨床試験

平成25年度パイロットの結果概略

- 実施内容

- 5社から各社1品目、計5品目の臨床試験データが提出された
- 提出前に協力企業と事前確認事項(品目、臨床試験及びデータの内容、標準化への準拠状況等)に関して面談を実施
- 計約100名の審査員等が、平成26年1月～2月に解析等を実施
- 複数ソフトウェア(CDISC準拠データ対応ソフトウェア含む)を利用

- 結果

- PMDA内でデータの保管、管理等は問題なく実施
- データセットに関する理解度、ソフトウェアへの習熟度等に関して一定の水準を満たす審査員は、実際の解析等が可能

- 今後の課題

- 審査員のための各種研修の充実
- 新たな審査プロセスの検討
- データ標準への高い準拠状況の維持が重要

臨床薬理領域の解析データの検討

- 臨床薬理学的検討においては、複数試験から得られたデータが目的に応じた特定の手法で解析される場合がある。
 - 複数臨床試験で得られたデータに基づき実施する母集団解析
 - Modeling & Simulationの実施
- これら臨床薬理領域の特定の目的で実施する解析に用いる(必ずしもCDISCに準拠していない)解析データセットにも、別途対応できるようにしたほうがよいと考えられる。
 - 提出されるデータセットの形式
 - プログラムや解析実施内容の確認方法
- 臨床薬理学的検討に用いる解析データセットの利用についてもパイロットにおいて検討することとした。

平成26年度第1回パイロット計画骨子①

- 目的
 - 新薬承認申請時に提出される臨床試験データについて、担当者が一定の手順で導入ソフトウェアを使用した解析を行うことにより、審査に必要な解析結果が入手できることを確認するとともに、審査プロセスにおける解析結果の活用方法について検討する。
 - 母集団薬物動態解析用データをPMDA内のシステムにおいて適切に保管、管理し、担当者が導入ソフトウェアを使用した解析を行うことが可能であることを確認する。
- 実施対象：日本で既承認・承認申請中・申請予定の新医薬品
 - CDISC標準に準拠した臨床試験データの検討
 - 日本人データを含む臨床試験(第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験)
 - 母集団薬物動態解析用データの検討
 - 1つ又は複数の臨床試験で得られた日本人データを含む血中濃度データによる、母集団薬物動態解析用データセット

平成26年度第1回パイロット計画骨子②

- 実施期間(予定)
 - データ入手: 平成26年4月～5月
 - 実施期間: 平成26年6月～9月
- 実施内容(CDISC標準に準拠した臨床試験データの検討)
 - CDISC準拠状況確認
 - データ閲覧／探索的解析用ソフトウェアを利用して、一般的に申請資料に記載される内容に関連した試験結果の表示(背景因子の分布、有効性の主要及び副次評価項目の結果、有害事象の発現状況等)を得る。
 - 統計解析用ソフトウェアを利用した解析により、主要評価項目に関する主要な解析結果及び審査時に有用なその他の解析結果を得る。解析プログラムが提出された場合、内容の確認及び内容に沿った解析を実施する。
 - 審査プロセスにおいて実施可能と考えられる解析の範囲、想定される作業量、及び解析結果の活用方法について検討する。

平成26年度第1回パイロット計画骨子③

- 実施内容：母集団薬物動態解析用データの検討
 - 解析用ソフトウェア「NONMEM」での解析に用いる臨床試験データを適切に保管、管理し、審査担当者がアクセス可能であることを確認。
 - 「NONMEM」による解析の実施が可能であることを確認。
 - 「NONMEM」により、臨床試験において計画、実施された薬物動態に関する主要な解析について、提出された解析プログラム内容の確認及び解析を実施し、結果を確認。
- 実施担当者
 - プロジェクト担当者及び臨床試験データが提出された各品目の審査担当部の審査員
- 事前の面談の実施
 - H25年度パイロットと同様、臨床試験及びデータの内容、標準化への準拠状況等を事前の面談で確認。

➡ 申請電子データ提出計画相談(仮称)に向けた検討

臨床電子データの試行的提供へのご協力(お願い)

今後実施予定の、平成26年度第2回パイロット、平成27年度パイロットへのご協力をお願いします

- パイロットのためのデータ提供にあたって、事前に面談を実施し、提出いただけるデータ等の内容についての相談をさせていただきます。
- パイロット終了後にも面談を実施し、機構内での解析等を踏まえ、以下のような内容についてご報告及び意見交換を行います。
 - 提出されたデータセットのCDISC準拠状況と利用可能性について
 - 提出された定義書等の有用性について
 - 提出されたプログラムについて

臨床電子データの試行的提供へのご協力(お願い)

● 平成26年度第2回パイロット

- 実施の詳細はこれまでのパイロットの状況を踏まえ検討中ですが、対象については第1回から大きな変更はない予定です。
- 提出していただきたい内容については、今後の実務的通知の内容の検討を踏まえ、若干の変更を加える可能性があります。
- データ提出は9月末頃を予定しています。
 - 多数のお申し出をいただいた場合、最もパイロット計画の趣旨に沿った解析等が可能と考えられる品目に絞らせていただく場合がありますので、予めご了承下さい。
- 提供いただいた電子データはパイロットのみに利用し、当該品目の承認審査の評価・判断には影響しません。

● 平成27年度パイロット

- 実施の詳細は検討中ですが、審査を想定した電子データ利用の検討という観点から、可能な限り各審査チームが担当する領域の品目のデータに触れられるよう、データを提出していただく時期には幅を持たせて実施する予定です。

申請電子データ提出開始に向け、公表を予定している通知等(案)

➤ 提出開始に向けて新規発出が必要と思われる通知等

	発出予定通知等	内容
1	基本的通知	申請電子データ提出に係る基本的考え方を示すもの
2	基本的通知に係るQ&A	申請電子データ提出に係る基本的考え方を補足するもの
3	実務的通知(合わせて、実務的通知に係るQ&Aを発出する可能性も大)	申請電子データ提出に関する実務的な内容のうち、制度運用の骨格に関わる重要事項、かつ更新頻度が低いもの(少なくとも数年間は改訂しないもの。いわゆる、ビジネスルール等)
4	技術的準拠ガイド(仮称)	申請電子データに提出に関する実務的な内容のうち、更新頻度が高いものであって、特に技術色の強い事項
5	実務的通知及び技術的準拠ガイド(仮称)参照先Webページ	(3)実務的通知及び(4)技術的準拠ガイド(仮称)において引用する、さらに更新頻度の高い情報(データカタログ等)
6	FAQ Webページ	(1)～(5)をさらに補足する、あるいは(1)～(5)でカバーされていない留意点等
7	申請電子データ提出計画相談(仮称)に係る通知	申請電子データ提出計画相談(仮称)に関する相談手順等を示すもの

*なお、実務的通知発出と同時期に、既存通知(eCTD関連通知等)も改正予定

➤ 提出開始に向けた各種通知等発出スケジュール(仮)



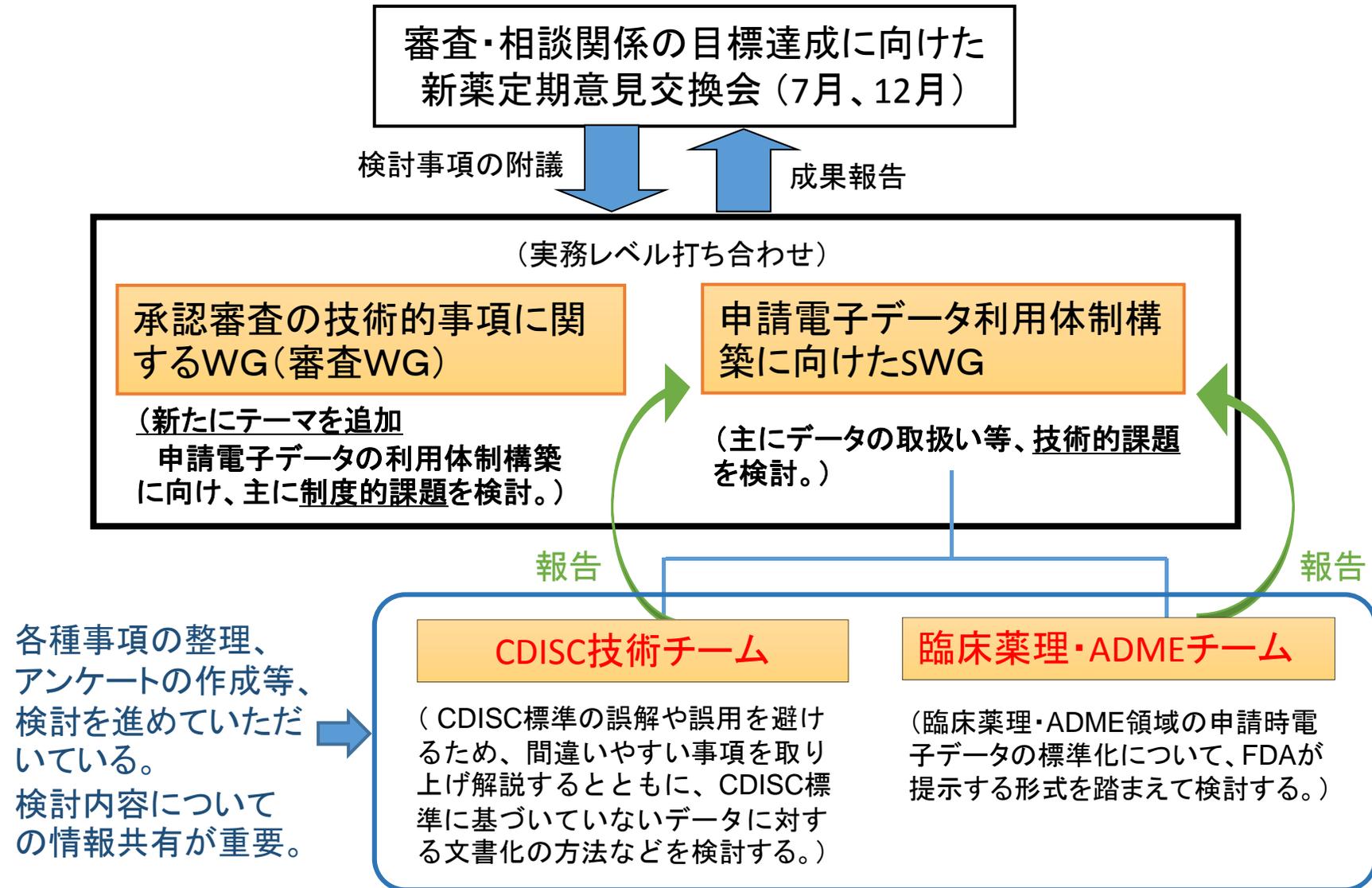
2014/7/

パイロット、調査等に基づく実態の把握

- CDISC準拠データに関するパイロットでの経験
 - 各社間の差異の減少や、差異が生じ得る部分の把握がPMDA内でデータを取り扱う上で非常に重要であると認識
 - CDISC標準への準拠状況の違い
 - 定義ファイル等のメタデータの内容
 - 臨床試験計画との関連の把握
- 薬物動態・臨床薬理領域に係るアンケート調査（協力：製薬協）
 - 製薬企業における薬物動態・臨床薬理領域のデータ解析及びデータ形式の実態等を把握
 - 薬物動態や薬力学を評価項目として含む臨床試験
 - 複数試験の併合を含む母集団解析
 - 米国FDAへの電子データ提出形式

【参考】<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyaku/jisedai/rinsyoyakuri.html>

申請電子データ利用体制構築に向けた業界との話し合い



申請電子データ提出開始に向けた通知等の検討

- パイロットの経験及びこれまで／今後の検討を踏まえ、電子データ提出に関する詳細は、
 - 基本的通知で「別途通知する」とした内容
 - 基本的通知案に対していただいたご質問、ご意見の内容も含めて、実務的通知、技術的準拠ガイド等に記載する予定
- 特に、CDISC準拠データや臨床薬理領域の解析データセットに関するより詳細については、それぞれ業界の実務担当者による、
 - CDISC技術チーム
 - 臨床薬理・ADMEチームでの検討も踏まえて、技術的準拠ガイドやQ&Aに記載される予定

実務的通知、ガイド等に含まれる項目(案)①

詳細は現在検討中です

- 電子データ提出方法に関連する事項
 - Gateway等による受付の設定や、具体的な申請の流れ、受付日の考え方
 - eCTDへの電子データ格納方法
 - CDISC標準等への適合性等のバリデーションについて
 - 一変申請や取り下げ時の考え方
 - 申請後の追加提出(中間解析に基づく申請等)
- 電子データ提出の対象となる臨床試験
 - 第Ⅱ及びⅢ相試験以外の試験に関する電子データ提出について
 - ISS/ISEに関するデータの提出について
 - 参考資料についてのCDISC標準データ提出の要否について

実務的通知、ガイド等に含まれる項目(案)②

詳細は現在検討中です

- 提出データ、プログラムに関する事項
 - CDISC準拠データについて
 - 提出すべきデータセット(SDTM、ADaM)の詳細について
 - 日本語を含むデータセットの取り扱いについて
 - データセットのファイル形式について
 - プログラムの提出について
 - Annotated CRF、Data Guide等、電子データに付随して提出すべき資料について
 - 臨床薬理領域の解析用データ及びプログラムの提出について
- 運用開始日と経過措置期間について

申請電子データ提出計画相談(仮称:検討中)

- 目的等

- 承認申請時の電子データ提出に伴う事項について、承認申請前の段階で個々の品目ごとに内容を検討し、承認申請の準備及び承認申請後の審査を円滑に進めることを目的とする。
- CDISC標準に基づく電子データの提出対象となる試験の範囲及び提出内容(定義ファイルやデータセット作成用プログラムを含む)等に関して助言を行う。データの評価を行うものではない。

- 相談開始時期

- 別途通知するが、H27年度中を予定

- 担当者

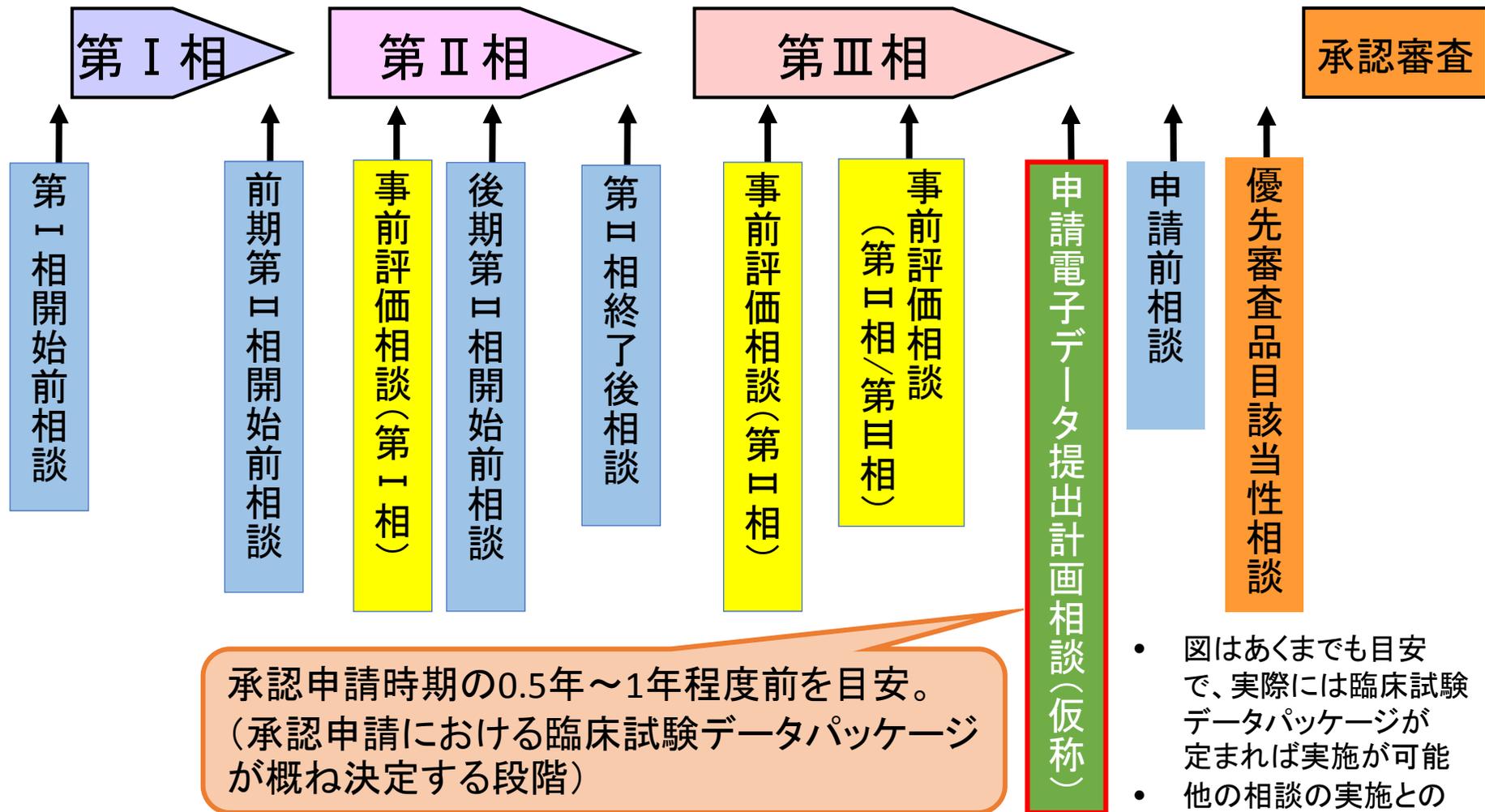
- 審査チームの関係者及び推進室関係者(開始当初)

- 開始までの対応

- 試行期間として平成29年度までに申請予定の品目を対象に、PMDAの事前面談において対応

申請電子データ提出計画相談(仮称:検討中)

従来の相談区分の実施タイミングとの関係(検討中)



申請電子データ提出計画相談(仮称:検討中)

- 相談のための資料については、現在、パイロットにおける事前の面談内容を参考に検討中
- 相談時提出資料に含めてもらうことを想定している項目
 - 申請予定品目の基本情報(一般名、申請予定効能・効果等)
 - 臨床データパッケージと各臨床試験の概略
 - 電子データ提出を予定している各試験等の情報
 - 試験／解析の概略
 - 電子データに関する情報(CDISC準拠状況、提出するデータセットの内容、使用した標準等のバージョン、電子データのサイズ等)
 - 解析に関する情報(プログラム提出の可否、使用した解析ソフトウェアとバージョン)
- 相談時提出資料と、申請時に添付されるいわゆるData Guideとの関係についても検討中

申請電子データ提出計画相談(仮称:検討中)

- 提出データ内容の基本的な確認以外の、具体的な相談内容の例
 - データを提出すべき臨床試験
 - 参考資料、統合解析データの提出が必要かどうか
 - 一変申請時の提出データ、プログラム等
 - 海外申請における提出データとの関係
 - 提出データ間のトレーサビリティ
 - ADaM以外の解析データセットの提出
 - 解析プログラムの提出範囲、利用可能性
- 相談実施の詳細は申請電子データ提出計画相談(仮称)に係る通知としてまとめる予定です。

通知を含むその他の文書での説明を検討している事項

- eCTD義務化範囲について
- 申請区分（法改正施行通知を踏まえて、修正が必要な場合）
- 事前評価相談における対応
- 審査プロセスへの影響について
- PMDAが実施した品目横断的解析結果の所有権、公表等に関する考え方
- CTD、総括報告書の英語化との関係等
- 電子データ提出に伴う信頼性適合性調査のあり方について

おわりに

- 申請電子データを利用した承認審査のプロセスについては、今後もパイロットの経験を踏まえて十分に検討していきます。
- 今後の実務的通知、技術的準拠ガイド等の作成においても、皆様のご意見を受けながら進めていきたいと考えています。
- 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た国民の利益につながると考えています。品目横断的検討の実施を含めて速やかに目指す姿を達成するため、パイロットへのご協力もよろしくお願いいたします。
- 今後ともご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

ご清聴ありがとうございました

- PMDA次世代審査・相談体制HP
 - <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyaku/jisedai.html>
- PMDA次世代審査等推進室事務局
 - E-mail: jisedaiPT@pmda.go.jp