

「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



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

(独)医薬品医療機器総合機構
次世代審査等推進室
宇山 佳明

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

<p>薬食審査発0620第6号 平成26年6月20日</p> <p>各都道府県衛生主管部（局）長 殿</p> <p>厚生労働省医薬食品局審査管理課長 (公 印 省 略)</p> <p>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</p> <p>医薬品の承認審査に関しては、「日本再興戦略」（平成25年6月14日閣議決定）において独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）の強化の必要性が指摘され、さらに、「健康・医療戦略」（平成25年6月14日関係大臣申合せ）において、PMDA自らが臨床データ等を審査等に活用することとされている。</p> <p>そのような中、厚生労働省では、平成26年度から「希少疾病用医薬品等実用化促進事業」において、希少疾病用医薬品等の開発が効率的に進むよう、PMDAにおける臨床試験データの集積・分析・解析等に関するシステム構築への支援を開始したところである。また、PMDAにおいても、平成25年9月1日に「次世代審査・相談体制準備室」が設置され、さらに、平成26年4月1日に「次世代審査等推進室」へ改組の上、承認申請データを一層活用した承認審査や相談の実施について具体的な検討が進められている。</p> <p>今般、これまでの検討結果を踏まえて、平成28年度以降、電子データの受付を開始するべく、現時点での考え方を、「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方」として別添のとおり取りまとめたので、貴管下製造販売業者等の業務に活用するよう、周知方お願いします。</p> <p>なお、本通知は一般的な原則を示すものであり、承認申請時の電子データ提出に関する詳細事項については、今後、別途通知する予定であるので留意されたい。</p> <p>また、本通知の写しを日本製薬団体連合会他関連団体宛てに発出していることを申し添える。</p>	<p>Provisional Translation (as of June 2014) *</p> <p>Notification number: 0620-6 June 20, 2014</p> <p>To: Prefectural Health Department (Bureau)</p> <p>Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare</p> <p>Basic Principles on Electronic Submission of Study Data for New Drug Applications</p> <p>The Japan Revitalization Strategy (adopted by the Cabinet on June 14, 2013) indicated that it is essential to strengthen the system of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (hereinafter referred to as PMDA) with respect to both quality and quantity, and the Healthcare and Medical Strategy (an agreement among relevant ministers, June 14, 2013) further states that PMDA shall take the initiative in utilizing clinical data for its reviews.</p> <p>With this, from fiscal year 2014, the Ministry of Health, Labour and Welfare has been providing support for PMDA for establishing its system to collect and analyze clinical study data for efficient development of orphan drugs, etc. as a part of the Initiative to Facilitate Development of Orphan Drugs. PMDA also established the Task Force for Advanced Review and Consultation with Electronic Data on September 1, 2013 and reorganized it into the Advanced Review with Electronic Data Promotion Group on April 1, 2014 to discuss specific operations of reviews and consultations that will further utilize the application data.</p> <p>Based on the results of discussions we have had, we have compiled the principles entitled "the Basic Principles on Electronic Submission of Study Data for New Drug Applications" as shown in the Appendix in order to start accepting electronic study data from fiscal year 2016. We ask you to inform marketing authorization holder placed under your administration to utilize it for their business operations.</p> <p>Please note that this notification describes only the general principles and that the details regarding electronic submission of study data for new drug application will be notified at</p> <p>* This English version of the Japanese Notification is provided for reference purposes only. In the event of any inconsistency between the Japanese original and the English translation, the former shall prevail.</p>
---	--

平成26年6月20日付
薬食審査発0620第6号

厚生労働省医薬食品局
審査管理課長通知

通知、QAとも日本語と英語で公表

日本語：<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyaku/jisedai/file/140620-tsuchi.pdf>

英語：http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyaku/jisedai/file/140620-tsuchi_e.pdf

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

1. 承認申請時に電子データ提出を求める背景
2. 電子データの提出対象となる品目と資料の範囲
3. 電子データの提出方法とその種類
4. 電子データ提出とeCTDとの関連
5. 電子データに関する相談プロセス
6. 電子データ提出に関する情報管理
7. 電子データ提出と信頼性適合性調査との関連
8. 電子データの提出開始時期
9. 用語解説

1. 承認申請時に電子データ提出を求める背景

PMDAが、臨床試験の電子データを収集することで、

◆個々の品目の承認審査において様々な解析が可能となり、
客観的でより科学的な意思決定、承認審査のさらなる質の
向上につながる。

◆様々な品目に関する試験データを同様に集積することで、
品目横断的な検討が可能となる。

<例>

- ・PK-PD model
 - ・日本人患者における疾患モデル など
- 効率的な開発に向け、根拠に基づく助言

2. 電子データの提出対象となる品目と資料の範囲

(1) 対象となる承認申請区分

原則として「医薬品の承認申請について」(平成17年3月31日付け薬食発第0331015号厚生労働省医薬食品局長通知)の別表2-(1)に掲げる(1)から(7)、(9)及び(9の2)に該当する品目

※(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): 新剤型医薬品

(6): 新用量医薬品

(7): バイオ後続品

(9): 類似処方医療用配合剤

(9の2): 類似処方医療用配合剤

(再審査期間中でないもの)

* (8) 剤型追加に係る医薬品や一般用医薬品は対象ではありません。

2. 電子データの提出対象となる品目と資料の範囲(続き)

(2) 電子データでの提出を必要とするのは、当面は新医薬品の承認申請資料に含まれる臨床試験(評価資料)

<基本的に提出を求める試験>

- 一般的に有効性、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)。
- 第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験のうち、以下の試験。
 - ・抗悪性腫瘍剤分野
 - ・日本人と外国人の双方に対して実施された第Ⅰ相試験(国際共同試験やブリッジング試験など)
 - ・ICH E14ガイドラインに基づくQT/QTc試験
- その他の試験データ(ISS/ISEを含む)については、PMDAが必要と判断した場合に提出を求める場合がある。

2. 電子データの提出対象となる品目と資料の範囲(補足)

- 参考資料についても、提出対象となる場合があります。
 - 安全性等に懸念がある場合等
 - ISSあるいはISEに含まれる参考資料が評価上重要な位置づけとなる場合

- 提出対象となる臨床試験については、全体の試験データパッケージにおけるその試験の位置づけを勘案して判断。
 - 相談において個別に検討
 - 前期第Ⅱ相試験も対象となる場合があります

- * 臨床試験以外の試験(非臨床試験等)、承認後に実施した臨床試験等に関する電子データの活用についても並行して検討中。

3. 電子データの提出方法とその種類

(1) 提出時のデータ標準 : CDISC標準

(2) 提出すべき電子データの種類

➤ 個別の試験データ

- Study Data Tabulation Model (SDTM) を用い、変数等の定義ファイル(Define.XML等)も提出。
- Analysis Data Model (ADaM)に基づく解析データセット、その定義ファイル(Define.XML等)、ADaM作成用のプログラムを提出。

➤ ISSやISEに関する電子データ(PMDAが必要と判断した場合)

- 原則としてADaMに基づくデータ、定義ファイル(Define.XML等)及びADaM作成用のプログラムを提出。
- 具体的な提出内容は、個別にPMDAに確認することが望ましい。

3. 電子データの提出方法とその種類(続き)

- 日本語で収集されたデータの取り扱い
 - CDISC標準において推奨される統制用語(**Controlled Terminology**)及びコードリストの設定がない場合も、可能な限り英語での記載。
 - **日本語での記載が必要かつ適切と考えられる項目**(例: 各症例の経過等に関する文章での説明、医師のコメント等)においては、日本語での記載も可能。

* 具体的な提出方法について検討中

3. 電子データの提出方法とその種類(続き)

(3) 解析用プログラムの提出

- 原則として、電子データを提出する場合は、**検証的試験の主要評価項目に対する主要解析のプログラム**を提出。
- その他の解析プログラムは、重要性を考慮して個別に判断。
 - 原則として、**ADaMデータセットを基データとする解析プログラム**を提出。
 - 場合によっては、解析内容等の説明を別途個別に求める。

(4) 電子データの作成と使用するコード

- 使用するCDISC標準やMedDRAのバージョンについては、最新バージョンだけではなく旧バージョンも含めて**複数のバージョン**を受け入れる(具体的には、別途通知予定)。
- データのコード化については、原則としてCDISCにおいて推奨される**統制用語 (Controlled Terminology)** 及びコードリスト、単位は**SI単位**を使用(具体的には、別途通知予定)。

4. 電子データ提出とeCTDとの関連

- 資料の提出方法:原則、eCTD
- 提出を求める対象や範囲、提出方法及びその時期、個別の電子データをeCTDのどのフォルダに格納するかなどの事項等については検討中(具体的には、別途通知予定)。
- 承認審査過程の電子化を推進し、媒体での資料の提出を簡略化する方向で検討中(具体的には、別途通知予定)。

5. 電子データに関する相談プロセス

- 承認申請時の電子データ提出に関する個々の事項については、今後、PMDAに新たに設けられる予定の「申請電子データ提出計画相談(仮称)」において、承認申請前の段階で相談することが望ましい。
- 具体的な相談開始時期、相談内容、プロセス等の詳細について検討中(別途通知予定)。
- 相談制度が正式に開始されるまでの期間は、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。

6. 電子データ提出に関する情報管理

- 承認申請資料の一部として提出が求められる。
 - 電子データの行政文書としての公開は、これまでの承認申請資料と同様に、情報公開法上の考え方、手続きに基づき対応。
 - 提出された電子データの内容が、開示が可能であることの確認を申請者にとることなく、第三者に閲覧されるようなことはない。
- * ただし、秘密保持契約に基づき、海外の薬事規制当局との情報共有が行われる場合はある。また、被験者ごとの電子データへの直接のアクセスは、PMDA及び厚生労働省医薬食品局の関係者（PMDA及び厚生労働省の職員その他、秘密保持契約締結の下、PMDA内に常駐するシステム担当者等を含む。）のみに限定。PMDA外への漏洩、紛失等がないよう適切に保管・管理。

7. 電子データ提出と信頼性適合性調査との関連

➤承認申請資料の信頼性適合性調査

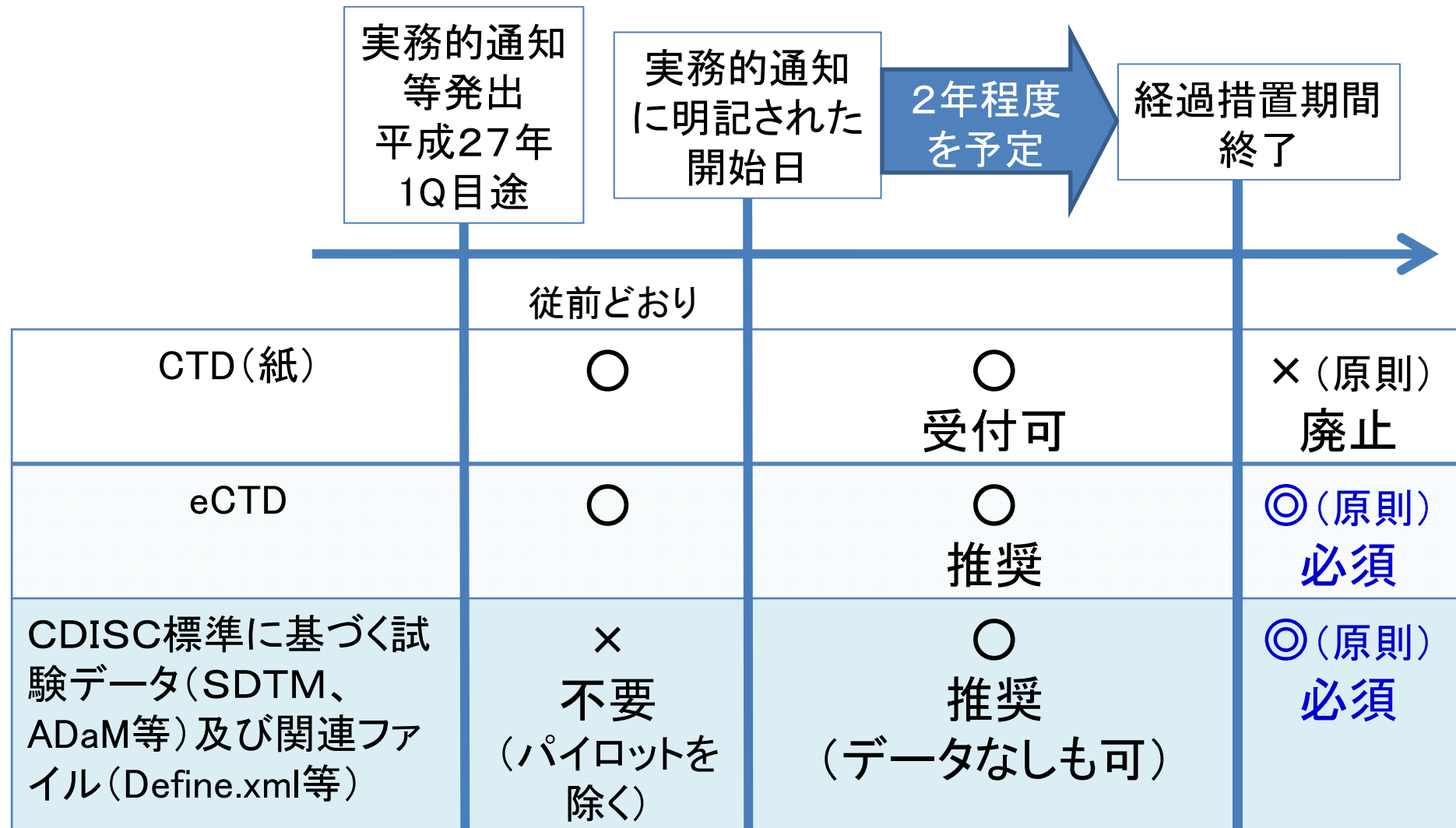
- 電子症例報告書におけるデータの収集段階からCDISC標準 (CDASH: Clinical Data Acquisition Standards Harmonization 等) が導入され、その電子データに基づき治験総括報告書でのデータが作成されているような試験成績を対象とする場合には、承認申請者等の負担軽減を考慮した、より効率的な実施方法を検討。
- 当面の間は、承認申請時に試験データを電子的に提出した場合であっても、症例一覧表等の提出も含め、従前どおり*に実施。

*「医薬品の承認申請資料に係る適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続きについて」(平成24年10月12日付け薬機発第1012063号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知)参照

8. 電子データの提出開始時期

- 提出開始時期: 平成28年度以降の、別途通知で定める日
- 経過措置期間: 2年程度を想定
- 経過措置期間中は、従前どおり、電子データの提出を必ずしも求めるものではないが、可及的速やかに、すべての対象品目において電子データの提出を求める。
- 経過措置期間等において、CDISC標準でのデータを提出することができない場合には、従前どおり、PMDAからの照会事項に対して、必要な解析を実施した上で回答することが求められる。

経過措置の考え方



「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」に関する質疑応答集(Q&A)について

【問1】

電子データの提出対象となる品目について、「医薬品の承認申請について」(平成17年3月31日付け薬食発第0331015号厚生労働省医薬食品局長通知)の別表2-(1)に掲げる(1)から(7)、(9)及び(9の2)の医療用医薬品とする。」と記載されているが、薬事法等の一部を改正する法律(平成25年法律第84号)が施行された際には、新たに定義される「**再生医療等製品**」は含まれるのか。

【答1】

含まれない。

「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」に関する質疑応答集(Q&A)について

【問2】

医師主導治験や既に過去に実施した治験で電子的にデータが収集されていないような試験のデータについても、電子データとして提出する必要があるのか。

【答2】

原則として、「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」の記の2に該当する資料については、経過措置期間が終了した後に承認申請する場合、電子データとして提出することが必要。

「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」に関する質疑応答集(Q&A)について

【問3】

既にCDISC標準に基づく電子データを、過去の承認申請においてPMDAに提出している場合、新たな承認申請における評価資料とする際、再度、同一の電子データを提出することは不要と考えてよいか。

【答3】

- 基本的に、再度、同一の電子データを提出する必要はない。
- 新たな承認申請のために追加で解析が実施された場合など、同じ試験であってもデータセット、プログラム等を新たに提出することが必要な場合もある。
- 上記2点目に該当する場合は、承認申請前に個別に相談することが望ましい。

「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」に関する質疑応答集(Q&A)について

【問4】

「臨床試験以外の試験(非臨床試験等)、承認後に実施した臨床試験等に関する電子データの活用についても並行して検討を進めており、将来的には、提出すべき申請電子データの範囲が変更となる可能性がある」とのことだが、具体的にはどのようなことが想定されているのか。

【答4】

- 臨床試験以外のデータとしては、毒性試験等の非臨床試験データに関して、CDISC標準の一つであるSEND(The Standard for Exchange of Nonclinical Data)に基づき、電子的なデータ提出を求める可能性について検討中。
- 品質データについても電子的な提出を求める可能性はあるが、現時点では未検討。
- 製造販売後臨床試験のデータについては、治験の場合と同様に電子データの提出を求める可能性があるが、詳細については、今後検討中

「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」に関する質疑応答集(Q&A)について

【問5】

承認申請後の審査の過程で新たに必要となった試験データをCDISC標準で提出するために、時間を要する場合も想定されるが、そのような場合に承認審査は遅延するのか。

【答5】

- 円滑な承認審査のためには、今後、PMDAに新たに設けられる予定の「申請電子データ提出計画相談(仮称)」を活用し十分に相談しておくことが重要。
- 上記手順を経ても、例外的に承認申請後の審査の過程で新たに電子データの提出が必要となる場合もあるが、一般的には承認審査を継続しながら対応可能な事項が多いと考えられ、承認審査が遅延することのないよう可能な限り対応する予定。

「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」に関する質疑応答集(Q&A)について

【問6】

提出すべき電子データとして、同意取得前のスクリーニングにおける不適格例に関するデータは必要か。

【答6】

原則として、不要であるが、審査の過程で必要と判断された場合には、提出を求めることがある(例として、組み入れ症例数に比して、多数の当該不適格例が発生している場合や組み入れ基準に懸念がある場合等)。

* 本ケースについては、あくまでも例外的なケースと考えており、同意取得前のデータを積極的に取得することを求めているわけではありません。

「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」に関する質疑応答集(Q&A)について

【問7】

Integrated Summary of Safety (ISS)/Integrated Summary of Effectiveness (ISE)の基となるデータセットについて、どのような場合に提出が必要であるのか。

【答7】

- 申請者において複数試験のデータを併合した解析が実施され、その結果がCTDに記載され、審査を行う上でその結果が重要と考えられる場合。
- 具体的な事項については、今後、PMDAに新たに設けられる予定の「申請電子データ提出計画相談(仮称)」において相談することが望ましい。

- * 手集計等のものは個別の試験結果として取り扱う。
- * 外国人のみでの結果も提出対象となる場合がある。
(例:安全性に関する併合解析結果)

「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」に関する質疑応答集(Q&A)について

【問8】

電子データの活用については、将来的にはアカデミアとの連携も想定されていると思われるが、どのような連携が想定されているのか。

【答8】

- アカデミアとの連携については、提出されたデータの機密性や知的所有権に配慮し、今後検討予定。
- 具体的には、今後、製薬企業等をはじめ、関係者の意見を聴取しながら科学的かつ適切な検討を円滑に進められるよう検討予定。

「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」に関する質疑応答集(Q&A)について

【問9】

治験を実施する段階からCDISC標準に準拠している必要があるのか。

【答9】

- 治験時にCDASH等のCDISC標準を利用した症例報告書のデータ収集の実施を、現時点で必ずしも求めるものではない。
- 治験実施時のCDISC標準の利用に向け、前向きに検討することが望ましい。

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)

H26年度											H27年度	H28年度		
4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月			
		(1,2) 基本的通知, QA発出						(3,4,5)実務的通知等発出					申請電子 データ提出 計画相談 (仮称)開始	申請電子 データ 提出開始
			(2)QA随時更新					(7)データ提出計画相談通知発出			(6)FAQ随時更新			

- これまでにも多くのコメントをいただき、ありがとうございます。
- いただきましたコメントにつきましては、今後検討させていただきます。
- 基本的には、国際的整合化にも配慮して検討を進めていく予定です。

- より具体的な事項については、今後発出を予定している通知、QA、その他の文書等において公表する予定です（関連する通知も改訂予定）。

例)

- 電子データの具体的な提出方法
- CDISCバリデーションルール
- PMDAが必要と判断する場合の考え方
- 臨床薬理試験データの提出方法や範囲
- 承認申請後の追加での電子データ提出の考え方
- 申請電子データ提出計画相談の具体的内容
- 知的所有権等の考え方 など

- 今後とも、関係者の意見を聴取しつつ、必要な検討を実施していく予定。
- 本プロジェクトへのご協力とご理解の程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次世代審査等推進室 事務局

E-mail: jisedaiPT@pmda.go.jp

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