

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



# 申請電子データの相談及び受領 に関する現状について

---

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
次世代評価手法推進部  
諏訪 貴美

# 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
  - 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

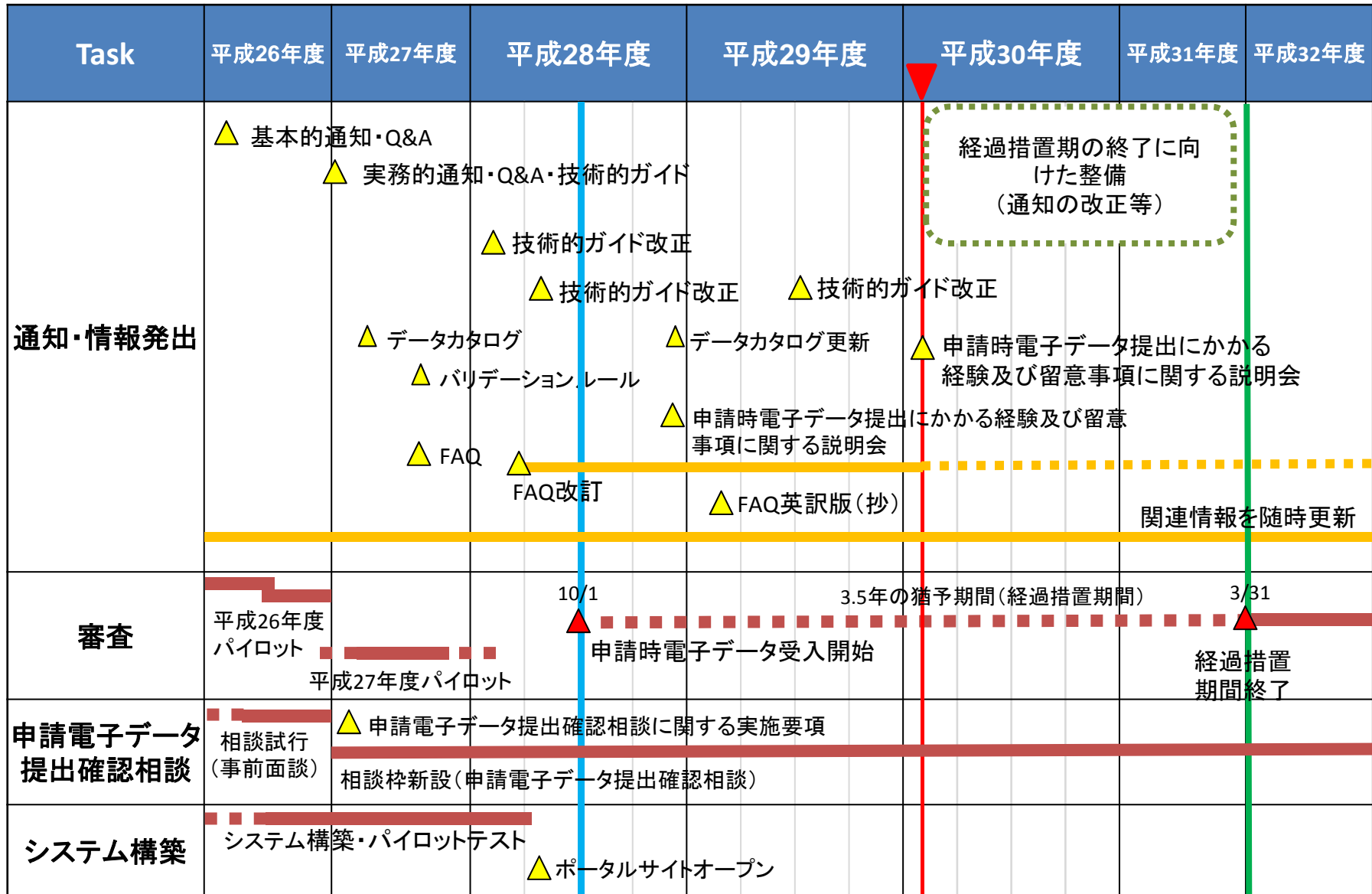


全ての品目の情報を入手できる審査当局だからできることも

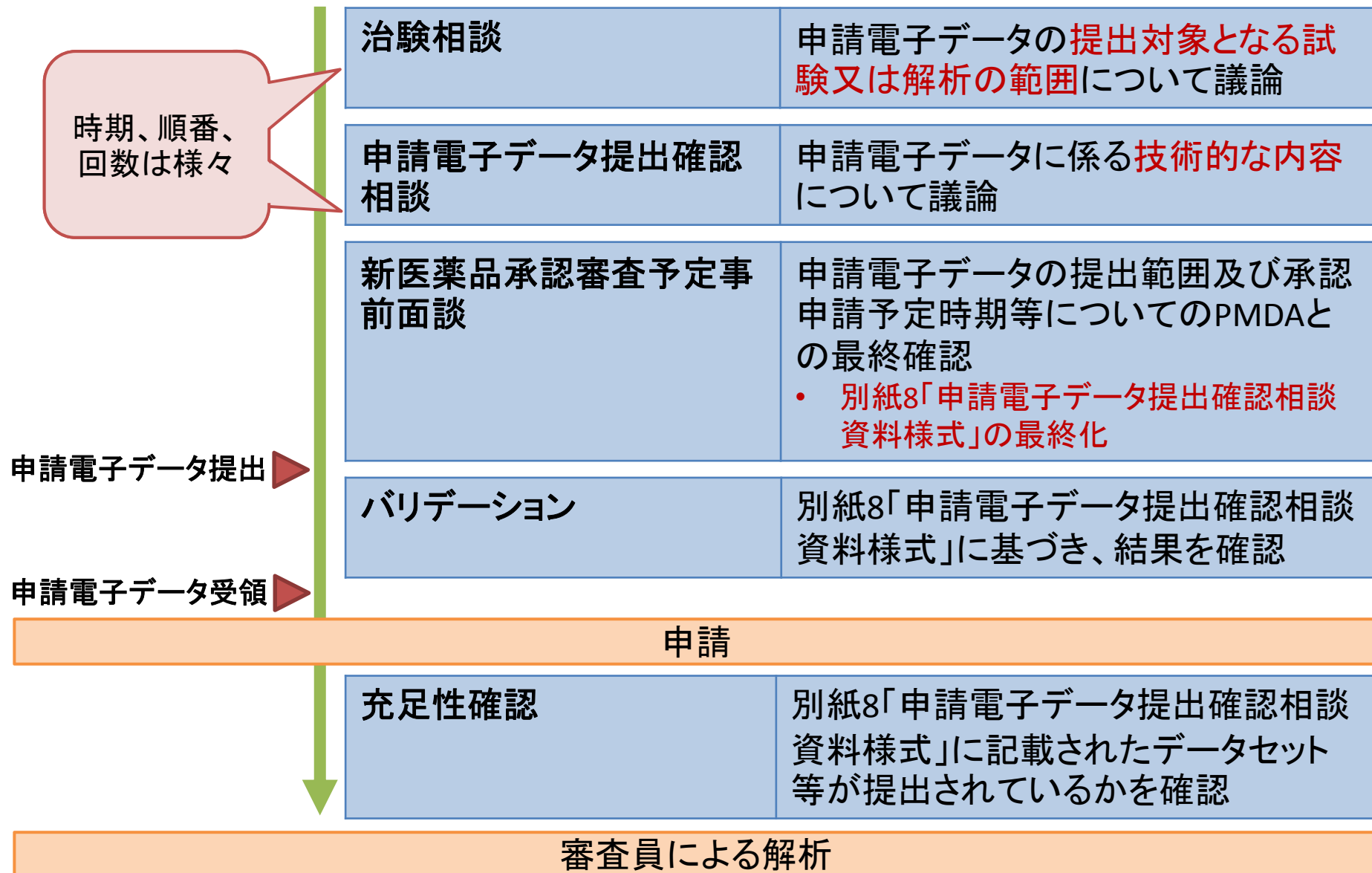
審査・相談、GL作成による開発効率化への貢献  
ドライラボでのさらなる分析

申請時電子データの受付が平成28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に係る主な流れ



# 本日の内容

---

1. 申請電子データに関する相談等の経験と留意点
  - 治験相談
  - 申請電子データ提出確認相談
2. 申請電子データ受領の経験と提出にあたっての留意点
  - 申請電子データの提出及び利用の状況
  - 申請電子データ提出時の留意点

# 本日の内容

---

## 1. 申請電子データに関する相談等の経験と留意点

- 治験相談
- 申請電子データ提出確認相談

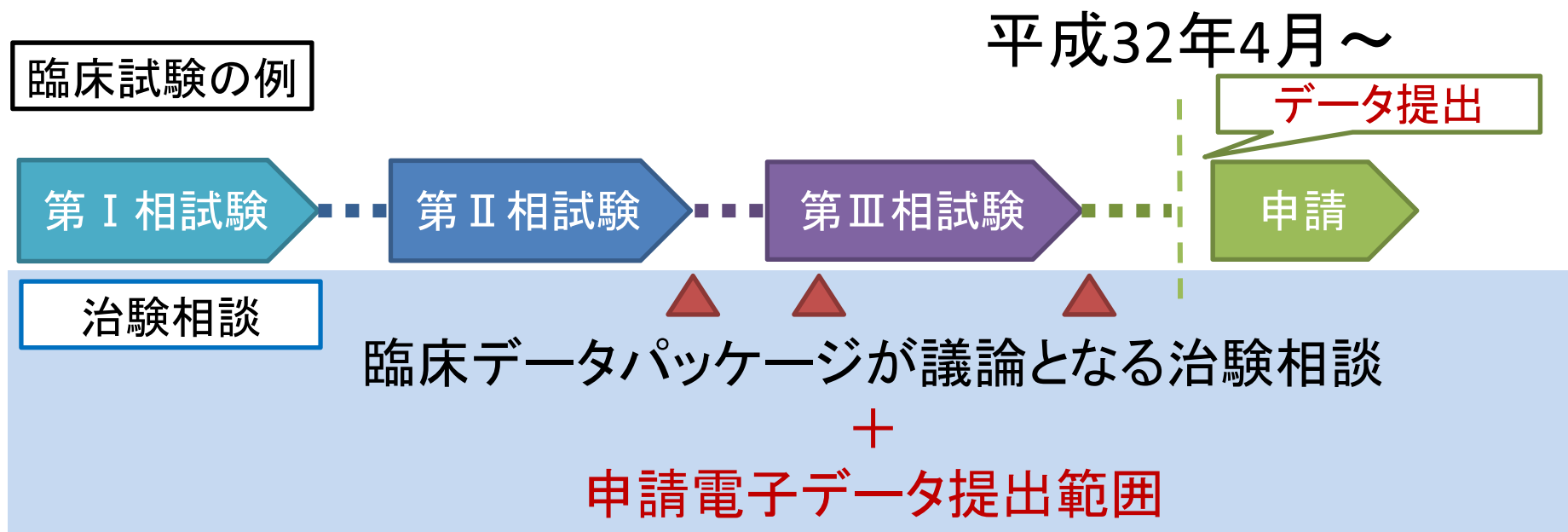


## 2. 申請電子データ受領の経験と提出にあたっての留意点

- 申請電子データの提出及び利用の状況
- 申請電子データ提出時の留意点



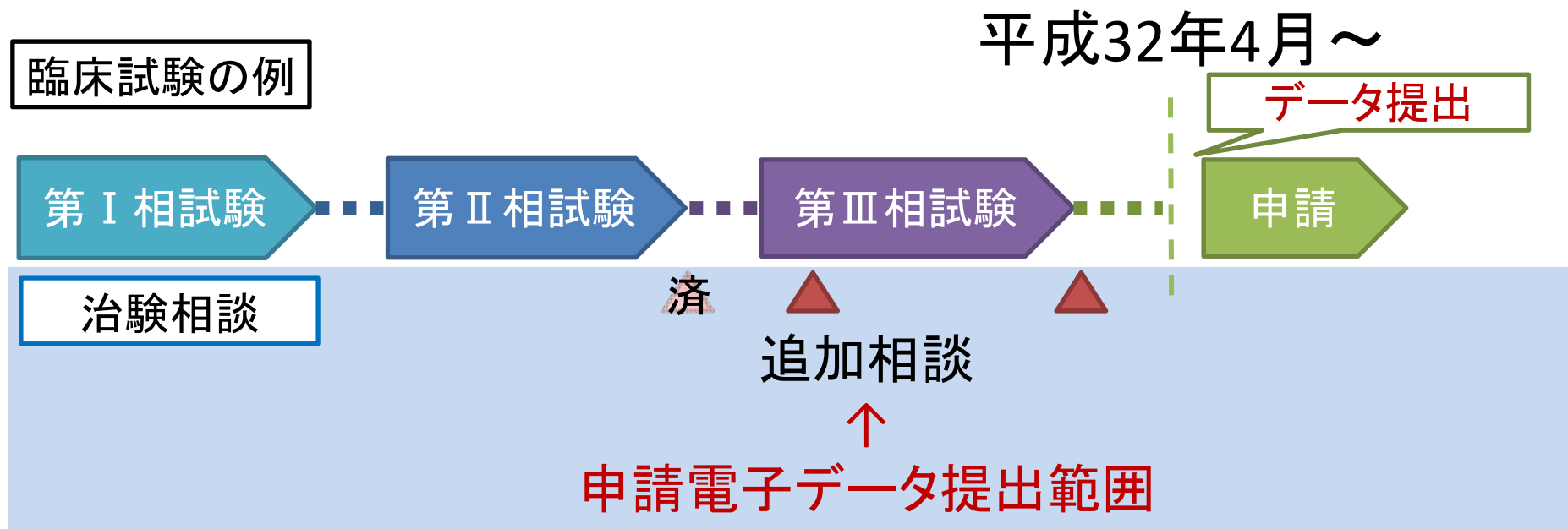
# 治験相談の実施と経過措置期間の終了①



- 平成32年3月31日をもって、申請電子データの一部のみを提出することでも受入れ可能とする経過措置期間が終了となります。
- 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勧めます。申請予定時期が平成32年4月以降となる品目は特に留意してください。



## 治験相談の実施と経過措置期間の終了②



- 第Ⅱ相試験終了後相談等により、既に臨床データパッケージが合意済みの品目で、申請電子データ提出範囲を確認したい場合は、基本的に追加相談(場合によっては事後相談)において相談する必要があります。



# 申請電子データ提出範囲について

---

- 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**通常の治験相談において相談する必要があります。**
  - **申請電子データ提出確認相談では取り扱えません。**
- 参考資料等も提出範囲となる可能性があります。
  - 臨床データパッケージにおける各臨床試験及び解析の位置づけを踏まえた上で、各種通知等に基づき、申請電子データの提出範囲を検討してください。
  - 申請電子データの提出範囲となる試験や解析は、**評価資料だけでなく、参考資料も対象となる場合があります。**

# 申請電子データ提出範囲について

---

- 試験だけではなく、各種解析の提出範囲についても検討してください。
  - 有効性及び安全性に関する統合解析、臨床薬理領域の解析（母集団解析、生理学的薬物速度論モデル解析等）についても、実施済み又は実施予定の解析を相談資料中に説明してください。
- 提出範囲と考えた根拠を資料中に提示してください。
  - 臨床試験や解析に関する申請電子データ提出の有無のみだけではなく、**判断理由も併せて相談資料中に説明してください。**

# 本日の内容

---

## 1. 申請電子データに関する相談等の経験と留意点

- 治験相談
- 申請電子データ提出確認相談



## 2. 申請電子データ受領の経験と提出にあたっての留意点

- 申請電子データの提出及び利用の状況
- 申請電子データ提出時の留意点

# 申請電子データ提出確認相談の実施状況

- 44社から140件の相談申込があった（2018/3/30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（～2018年3月30日）	65
計	140

- 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）

ご都合や  
ご相談の内容に合わせて  
ご利用頂いています

# 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
  - 臨床薬理領域のデータの提出方法
  - 電子データのファイルサイズ
  - 別紙8の記載方法

# 複数時点のデータ提出

---

- 申請電子データは試験単位での提出が必要です。
  - 審査中に追加でデータを提出する試験（長期投与試験など）について、経過措置期間中にかかわらず、追加提出時には承認申請時に提出された申請電子データに追加分のデータを含む形で提出する必要があります。
  - 追加分の申請電子データの提出について、基本的に総括報告書を格納するeCTDのフォルダと試験データを格納するフォルダを1対1で対応させる必要があります。
  - 企業によって総括報告書やデータの作成方法は様々のため、確認したい点があれば、申請電子データ提出確認相談で相談することを勧めます。

# 本日の内容

---

## 1. 申請電子データに関する相談等の経験と留意点

- 治験相談
- 申請電子データ提出確認相談

## 2. 申請電子データ受領の経験と提出にあたっての留意点

- 申請電子データの提出及び利用の状況
- 申請電子データ提出時の留意点



# 申請電子データの提出状況

---

- 41品目(26社)の申請に関して申請電子データが提出されている(2018/3/30時点)
  - 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”に相当する違反の検出
    - PMDAのバリデーションにおける事前に説明のない“Error”に相当する違反の検出
  - 品目の特徴
    - 内資系企業／外資系企業、新規／一変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や各種解析の提出もあり



# 申請電子データの提出状況

- 申請電子データが提出されている41品目中2品目は、社内体制の構築・整備に関する申請者側の理由により、ゲートウェイシステムの利用が困難であったため、システムを用いずに申請電子データが提出された。
  - 可能な限りシステムを利用してください
- 他56品目が、申請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eCTD等が提出されている。

平成28年10月以降、申請電子データの提出数及びゲートウェイシステムの利用数は増えている。

# 申請電子データの利用例

## 実際に行った解析等の事例

### ① 初回面談事前打合せの前

- 主要な解析の再現

- 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・用量の妥当性
- 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



審査の道筋をより早い段階でつけることができる。

# 申請電子データの利用例

## 実際に行った解析等の事例

### ② 初回面談事前打合せの後

- 実施した解析内容を共有した上で議論及び検討
- 照会事項に関連する解析
  - 照会内容の検討
  - 照会事項回答を踏まえたさらなる検討

### ③ 専門協議前後

- 専門委員のコメントを受けての追加解析(想定)



- 焦点を絞った明確な照会事項を送付できる。
- 申請者及び専門委員とのよりスムーズなやりとりにつながる。

# 申請電子データを利用した解析事例①

## 薬物A


- 背景：申請者は体重に応じた用法・用量案を提示。
- 疑問例：体重による用量選択は適切か？

## これまでの審査の例

- 体重別の有効性について用量毎の提示及び考察を申請者に照会。

## 電子データを用いた審査の例

- 体重が有効性に及ぼす影響について審査チームで用量毎に解析。
- その他の要因についても審査チームで探索的に解析。

- 
- ✓ 申請者に照会事項を提示する前に審査チームで詳細な検討が可能。
  - ✓ 要因が明確になることにより、解析に関する照会事項をより具体化できる。

# 申請電子データを利用した解析事例②

## 薬物B


- 背景：申請者は国内外の試験のデータを利用した母集団薬物動態解析を提示。
- 疑問例：日本人の予測にも問題なく用いることができるモデルか？

## これまでの審査の例

- モデルの評価の際に、日本人と非日本人の部分集団ごとの診断プロット、Visual predictive check等、確認したいモデル診断の結果が提示されていなければ照会。

## 電子データを用いた審査の例

- 審査チームでもモデル診断を実施し、足りない情報を内部解析で補いながらモデルの適格性を評価。



✓ 申請者に照会事項を提示する前にモデルの適格性が評価可能になり、早い段階でシミュレーション結果を利用した説明に関する議論に進むことができる。

# 本日の内容

---

1. 申請電子データに関する相談等の経験と留意点
  - 治験相談
  - 申請電子データ提出確認相談
2. 申請電子データ受領の経験と提出にあたっての留意点
  - 申請電子データの提出及び利用の状況
  - 申請電子データ提出時の留意点



# 申請電子データ提出時の留意点①

---

- 申請電子データについて、提出前に資料の最終確認をお願いします。
  - 使用した標準のバージョンについて、別紙8、データガイド、define.xml、申請電子データシステムの記載内容に誤記や齟齬がないか。
    - バリデーション異常や新たなErrorが生じた場合は、データの修正又は説明の追加が必要となります。
  - バリデーション結果のErrorについて、別紙8に記載の説明と同様の内容がデータガイドに記載されているか。
    - 別紙8で説明されていた内容と異なる場合や、一部が省略されている場合には、データガイドの修正が必要となる場合があります。

## 申請電子データ提出時の留意点②

---

- 申請電子データについて、提出前に資料の最終確認をお願いします。
  - define.xmlに記載の参照先のファイルについて、バリデーション後にファイル名を変更したり、フォルダから削除したりしていないか。
    - バリデーションで新たなErrorが生じた場合は、データの修正又は説明の追加が必要となります。
  - 提出されたデータセットや解析ファイルについて、別紙8で提出予定とされた内容に不足はないか。
    - 審査チームによる充足性確認において、内容に不足が見つかった場合は、追加提出が必要となります。



# Analysis Results Metadata提出のお願い

---

- 多くの審査員は、申請資料(CTD)の解析結果を見てから、関連するデータの表示や主要な解析結果の再現に着手します。
- **Analysis Results Metadata**は、CTDに提示されている解析結果(図表)と、データセットや解析に使用する変数との対応が明確であることから、**審査でデータを用いる上で、大変有用**です。
- 可能な限り提出を検討してください。
- define.xmlとは別に、PDF形式等にて提出することも可能です。

## おわりに

---

- 平成32年3月31日をもって経過措置期間が終了します。
- 申請電子データの提出範囲は、臨床データパッケージが議論となる治験相談時に確認してください。
- 平成28年10月から申請電子データ提出が開始され、申請電子データの受領及び審査における使用が進んでいます。
- 申請電子データ提出前に、資料の最終確認をお願いします。
- 今後も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。

# ご清聴ありがとうございました

---

- 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>
  - 実施要項:<http://www.pmda.go.jp/files/000215080.pdf>