

申請電子データの提出に関する 現状と留意点等について

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
次世代評価手法推進部 岩田 大祐

本日の内容

- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- バリデーションルールの追加等について
- 通知等の改正について
- データ受領時の対応変更
- その他の情報提供
- おわりに

本日の内容

- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- バリデーションルールの追加等について
- 通知等の改正について
- データ受領時の対応変更
- その他の情報提供
- おわりに



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

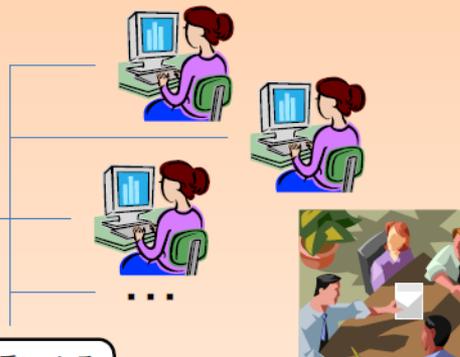


データ閲覧ソフトの支援によるデータの視覚化、解析

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月から開始されました。
2020年3月31日には経過措置期間が終了し、
現在、審査におけるデータ利用が進んでいます

申請電子データの提出状況

- 2020年度までに、238品目の申請に関して電子データが提出されました。

年度	品目数
2016年度(2016年10月1日～)	10
2017年度	31
2018年度	33
2019年度	42
2020年度	122
計	238

- なお、経過措置期間終了後(2020年度以降)のデータ提出品目数は、申請件数に近い数値となることが明らかのため、今後の毎年の情報提供は控えたいと考えています。

申請電子データの提出状況

- 2020年度までに、76/238品目（32%）で、初回提出時に何らかの修正指示書を送付しました。

年度	品目数
2016年度（2016年10月1日～）	7/10
2017年度	13/31
2018年度	10/33
2019年度	10/42
2020年度	36/122
計	76/238

※修正指示書を送付した品目数/電子データが提出された品目数

申請電子データが再提出となる状況

- 修正指示書送付による再提出
 - 事前に説明のないErrorやRejectに相当するエラーの発現が原因で、その内容を示した修正指示書により再提出をお願いしています。
- バリデーション異常等による再提出
 - バリデーション異常 (define.xmlに受付不可のバージョンが記載されている場合に発生) や、バリデーション対象であるフォルダ名やフォルダ構造に誤りがある等、バリデーションの実施や正常な終了に至らない場合です。
 - 架電で状況についてお伝えし、再提出をお願いしています。

事前に説明のないError等を避けるために

- 必要なバリデーションが全て実施されていないことが原因と考えられる事例
 - ➡ FAQ1-24を参考に、全てのバリデーションが実施されているか確認して下さい。
- 事前バリデーション後のファイル格納場所やファイル名の変更が原因と考えられる事例
- define.xmlやゲートウェイでの標準やバリデーションルールのバージョン記載の誤りが原因である事例
 - ➡ 事前バリデーション後のデータ／ファイル内容やファイル格納先の変更、ゲートウェイ提出時のバージョン選択には十分注意して下さい。

バリデーション異常等を避けるために

- Define.xmlに受付不可のバージョンが記載されていた事例
 - ➡ Define.xmlでの標準のバージョン記載に注意して下さい（ただし、ほとんどがADaM IG v1.1を記載していた事例ではありました。）
- フォルダ名やフォルダ構造に誤りがあった事例
 - ➡ 技術的ガイド3.5を参照の上、正しいフォルダ名・フォルダ構造にデータを格納して下さい（特に「tabulations」、**「datasets」**といった点にも注意して下さい。）

対面助言における提出範囲の確認

- 現時点まで、審査中に追加で新たな電子データの提出を指示するような事例は出ていません。
- 今後も、申請後／審査中に追加のデータ提出が必要になる状況を避けるため、申請電子データの提出範囲について予めPMDAと合意しておいて下さい。

臨床データパッケージについて議論する、できるだけ早いタイミングの対面助言での相談を推奨します。

- 対面助言では、特に以下の点に注意して提出範囲について説明して下さい。
 - 各種通知に基づき検討した、各試験／解析の提出有無とその判断根拠
 - 特に各種解析の実施有無（PBPKモデル解析や統合解析の実施の有無について照会することがとても多いです）、データ提出有無とその判断根拠

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

CDISC標準準拠データの審査での利用

● 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

審査のより早い段階で、
意思決定の道筋を付ける

- 主要解析／副次解析の感度分析／補足的解析
 - 異なる解析方法／共変量／欠測値の取扱い等による解析、
その他の各種調整解析、試験計画変更前後の比較、等
- 様々な要因による部分集団解析
- 個別症例／個々のデータの確認や視覚化

「申請者に照会や確認をする必要がなかった」

「照会に提示する内容を明確化できた」との審査員の意見がありました。

CDISC標準準拠データの審査での利用

解析実施内容については、初回面談事前打合せの前に実施されるものとそれほど大きな違いはありませんでしたが、それらの解析の実施により、

「照会に提示する内容を明確化できた(絞り込めた)」
「より詳細に状況を把握した上で審査ができた」
との審査員の意見が多くありました。

- 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

申請者及び専門委員とのより効率的なやりとり

CDISC標準準拠データの審査での利用

● 初回面談事前打合せの前

状況により各種解析を、

- 専門協議のための事前検討や、専門協議での結果提示
- 専門協議で追加の検討が必要とされた点に対する回答
- 専門協議後照会事項の回答に必要な検討対象／解析方法の検討や、回答の予測

といった観点から実施し、

「申請者に照会や確認をする必要がなかった」

「照会に提示する内容を明確化できた(絞り込めた)」

「より詳細に状況を把握した上で審査ができた」との意見がありました。

● 専門協議前後

- 専門委員の助言に基づく追加解析

申請者及び専門委員とのより効率的なやりとり

CDISC標準準拠データの審査での利用

- 主に生物統計担当が、解析(ADaM)データセットを利用して各種解析を実施しています。
 - － 短期間での対応品目数が多い場合等、チームや時期により利用状況に若干の違いはありますが、審査の論点等に合わせて有効に活用しています。
- データの利用状況等については、承認後のフィードバック面談等で品目毎にご紹介していますので、審査部にご相談いただきたいと思います。
- 定義書(Analysis Results Metadataを含む)及びデータガイド等の説明文書を提出いただくことにより、現状、データの内容の理解が困難であったとの声はなく、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も発生していません。

今後もデータの説明文書等の作成と提出にご協力ください。

本日の内容

- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- バリデーションルールの追加等について
- 通知等の改正について
- データ受領時の対応変更
- その他の情報提供
- おわりに



申請電子データ提出確認相談の運用変更

- 2021年4月より、申請電子データ提出確認相談の運用変更を行いました。
- それまで申請電子データ提出確認相談で行っていたいたバリデーション結果に関する事前の説明(Errorの説明)を、審査予定事前面談に際してForm Aを提出し報告いただくことに変更しました。
 - － 主にFAQ1-5及び1-6等を変更することで対応しました。
- 審査予定事前面談でのバリデーション結果に関するPMDAからの指摘は内容的に重要／必要なものに限定しています。
 - － 誤脱字等は指摘していません。
 - － この段階でErrorの内容に基づきデータ修正を求める状況はほぼないと想定しています。
- 資料確認の一環として本来の目的を超えて行ってきた指摘等については、その後のデータ受領に影響を与える内容のみを審査予定事前面談で伝達しています。
 - － 標準やバリデーションソフトウェアのバージョンの記載がないといった点を指摘することがあります。

申請電子データ提出に係る相談

FAQ1-5(改正、概要)

相談の種類	内容
治験相談	<ul style="list-style-type: none"> 申請電子データの提出対象となる資料の範囲(試験、解析データセット等)に関する議論
申請電子データ提出に係る相談	申請電子データ提出 確認 相談 <ul style="list-style-type: none"> 電子データ提出前に新医薬品承認審査予定事前面談の実施が想定されない状況での電子データのバリデーション結果(Errorの内容)の説明の確認
	申請電子データ提出 方法 相談 <ul style="list-style-type: none"> 各種データの格納方法に関する議論 臨床薬理領域の電子データの提出方法に関する議論
	申請電子データ提出 免除 相談 <ul style="list-style-type: none"> 通知に基づく電子データの一部又は全部の提出免除の可否や、提出内容に関する議論
新医薬品承認審査予定事前面談	<ul style="list-style-type: none"> 申請電子データの提出内容及び承認申請予定時期等の最終的な確認 承認申請時に提出予定の申請電子データの内容を、申請者が事前に実施したバリデーション結果に基づくErrorに相当するバリデーションルール違反の説明と修正が不可能な理由の説明を含め、Form Aを用いてまとめて提出

バリデーション結果の説明のための相談

FAQ 1-6(改正)

Q

技術的ガイド3.6.1、CDISC準拠データに対するバリデーションについて「承認申請にあたっては申請者が申請電子データ転送前にバリデーションを行い、ルールに違反している箇所を特定した上で必要な説明を行う必要がある。」と記載されていますが、ルールの違反について必要な説明は、医薬品申請電子データ提出確認相談を実施せず、新医薬品承認審査予定事前面談で対応してもよいでしょうか。

A

承認申請にあたっての事前に説明が必要なバリデーションルール違反の説明について、新医薬品承認審査予定事前面談が後日予定される場合は、医薬品申請電子データ提出確認相談を申込む必要はありませんので、新医薬品承認審査予定事前面談の申込み時に全ての臨床試験・解析についてのErrorの説明を含む「対面助言、証明確認調査等の実施要綱通知」の別紙8付録「申請電子データに係る説明資料(Form A)」を提出し、報告してください。

なお、承認申請受付時には、新医薬品承認審査予定事前面談時に提出されたForm Aの内容に基づき、提出されたデータの内容を確認することを想定しています。

事前バリデーション結果の説明について

2021年4月の申請電子データ提出確認相談の運用変更は、事前バリデーション結果の説明(Errorの説明)について、基本的に充実した内容を準備していただいていたため、今後も同様のご対応をいただけることを前提に実施したものです。

- 引き続きErrorの十分な説明のご対応をお願いします。
- まれに、「CRFで収集されたとおりにデータを格納した」、「(相談者側の)解析に影響しないため、修正は行わない」といった内容のみが説明として記載されている例がありますが、その際には説明を求めています。Errorの発現している具体的な理由が明確になるようご留意下さい。
 - 参考:FAQ1-23
- なお、昨年度の説明以降も、事前バリデーション結果(Errorの内容)に基づいてデータの修正依頼をした例はほとんどありません。

(参考)FAQ1-23

Q

実務的通知2(4)イに基づき、修正が不可能なErrorに相当するバリデーションルール違反に関する必要な説明をデータガイドやForm Aの「電子データのCDISC適合性に関する情報」欄に記入する際、留意点はありますか。

A

修正が不可能なErrorに相当するバリデーションルール違反に関して、PMDAでは、相談者の説明内容に基づいて審査時に実施する解析への影響の程度を検討しています。

例えば、「CRFで収集されたとおりにデータを格納した」や「(相談者側の)解析に影響しないため、修正は行わない」といった記載では、具体的なデータの状況が把握できず、審査時のデータ利用に影響があるかどうかの判断ができません。

したがって、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。

また、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。

なお、当該バリデーションルール違反の修正が不可能な理由についても漏れなく記入してください。

※様式名等、一部省略、改変しています。

申請電子データ提出に係る相談の実施状況

- 715件の相談を実施済みです(2021年12月31日時点)。

年度		実施件数	
2015年度(2015年5月15日)～2019年度		226	
2019年度	申請電子データ提出 確認 相談	114	161
	申請電子データ提出 方法 相談	44	
	申請電子データ提出 免除 相談	3	
2020年度	申請電子データ提出 確認 相談	207	282
	申請電子データ提出 方法 相談	57	
	申請電子データ提出 免除 相談	18	
2021年度(～2021年12月31日)	申請電子データ提出 確認 相談	10*	46
	申請電子データ提出 方法 相談	24	
	申請電子データ提出 免除 相談	12	
計		715	

*: 2021年3月までに申込みがあり今年度になって実施した相談、及び審査予定事前面談が想定されない品目の相談です

申請電子データ提出方法相談の状況

最近では、主に以下のような内容の相談が申し込まれています（昨年度と大きな違いはありません）。

- 臨床薬理領域のデータ提出に関する事項
- 事前バリデーションでのRejectへの対応方針
- 複数時点について提出される試験データの格納・提出方法
- 複数のコホートからなる試験のデータの格納方法
- レガシーデータ変換に関連した事項
- 同一試験内の複数のバージョン使用
- 臨床試験－統合解析間のデータの参照
- 承認申請後のデータ提出について

相談の要否については引き続き適切に検討いただけていると考えています。

なお、一部の内容は、今後のFAQ改正に反映する予定ですので、相談前に再度FAQをご確認いただくことをお勧めします。

申請電子データ提出免除相談の状況

- ほとんどが希少疾病用医薬品のCDISC標準準拠の免除に関する相談であり、以下のような説明を受けています。
 - － CDISC標準に準拠していない
 - － 基本的にはCDISC標準に準拠し、又はその上で海外規制当局に提出されているが、PMDAへの提出のための整備が十分ではない
 - PMDAではこれを、本邦での提出のための整備を基準に、「CDISC標準に準拠していない」と表現しています。
- 希少疾病用医薬品に関するものではない相談としては、以下のような例があります。
 - － 未承認薬・適応外薬検討会議からの開発要請品目
 - － 過去に他社により実施された海外臨床試験の試験データの入手が契約上の問題等から困難で、データを提出できないとされた例
 - － (開発経緯との複合要因もあるが)いわゆる古い試験のため、一部のデータの提出が困難であるとされる例

申請電子データ提出免除相談の留意点

免除相談を申し込む前に...

- 基本的には免除相談の前に事前面談を申し込んでいただき、通知に基づいて免除相談に該当する状況であるか、及び準備すべき資料の内容について確認して下さい。

申請電子データ提出免除相談の留意点

免除相談に関する事前面談や、免除相談の相談資料の作成時には、以下のような点に留意して対応して下さい。

- 他の企業からの導入、提携企業との関係等が背景にあることによりデータの入手等が困難な場合には、経緯やデータの所在を可能な限り詳細に説明して下さい。
 - － 臨床試験実施、データの提供等の経緯の詳細
 - 開発の経緯
 - 臨床試験から直接得られたデータの所在
 - 臨床試験データ、解析データセットの作成や移管の経緯
 - － 相談者が受領しているデータの内容
 - － 現時点での（他社との交渉等を経ての）入手可能性

申請電子データ提出免除相談の留意点

- CDISC標準に準拠していないデータについても、基本的にはCDISC標準準拠データについて得られるのと同程度のデータに関する情報が得られることを期待しています。
- どの程度の情報があり提出可能であるかを相談資料中で明確に示して下さい。
 - CDISC標準準拠データであればdefine.xml、データガイド、Annotated CRFで把握することができる情報が、どの程度把握可能か
 - 提出予定の試験の試験データ及び解析データセットについて、相談者が提出予定としている定義書等にそれらに相当する情報が含まれているか
 - 提出予定の定義書等以外の、データセットの情報が含まれる資料(データガイドに相当／類する資料等)の有無
 - 技術的ガイド(4.1.2.3)でデータガイドに含めるべきとされている情報が提出データでどの程度網羅されているか

申請電子データ提出免除相談の留意点

- いわゆる定義ファイルの有無が明確ではない／提出が困難な場合
 - データの定義等を把握可能な仕様書等の文書の有無
 - 該当する文書が存在する場合はその文書の提出可否
 - 該当する文書が存在しない場合は、社内で解析を実施する際にデータの定義等をどのように把握する予定であるか
 - データファイル名及びその内容等を示した資料の作成及び提出の可否
- 治験実施計画書からの逸脱データ等、特定の電子ファイルがない場合
 - 解析データセット等、提出されるデータのいずれかに当該情報が含まれているか

免除相談においては、ここまで示したような内容の照会事項を提示することが多いです。事前面談の申し込みと、予めの資料のご準備をよろしくお願いいたします。

Form B修正案

4. データの保有状況等

相談資料に記載したデータの保有状況等の説明の概略を記載すること。なお、当該相談対象の試験・解析が複数ある場合には、以下に、試験・解析ごとに説明すること。

データの保有状況等の説明の概略

CDISC 標準以外の形式のデータを提出する予定の臨床試験については、例えば、以下のような表を用いて、試験ごとに CDISC 標準準拠データで提出されるファイルに相当するファイルの保有状況や提出有無等を説明することも可能である。

<臨床試験データセット等>

試験番号 (又は報告書名)	データセット	定義書	データガイド等	aCRF

<解析データセット等>

試験番号 (又は報告書名)	データセット	定義書	データガイド等	解析データ セット作成 プログラム	解析用プログラム

CDISC標準準拠データで提出されるファイルに相当する情報のファイルの有無等を示すイメージとして、表を入れておく予定ですので、適宜参考にして下さい。

本日の内容

- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- バリデーションルールの追加等について
- 通知等の改正について
- データ受領時の対応変更
- その他の情報提供
- おわりに



ADaM IG v1.1の受付開始

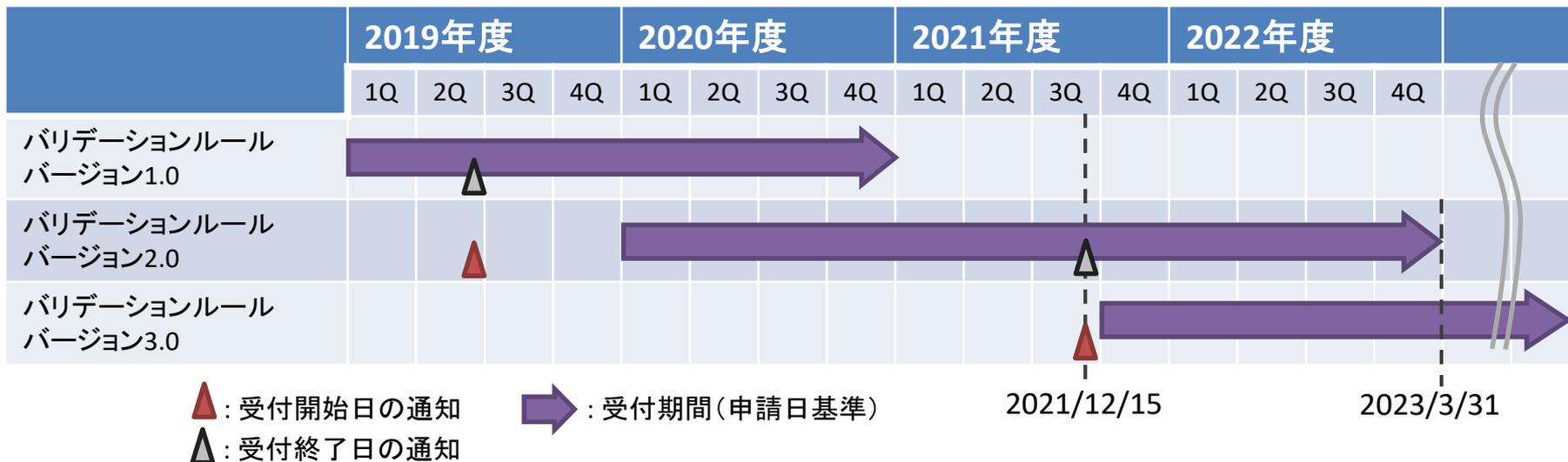
- 2021年12月15日に「申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧」に、ADaM IG v1.1を2022年1月1日から受付開始する旨を追加しました。

申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧(令和3年12月15日)－申請電子データの標準

用途	規格	バージョン	実装ガイドバージョン	形式	受付開始時期 (YYYY-MM-DD)	受付終了時期 (YYYY-MM-DD)	備考
データセット - 提出	SAS Transport (XPORT)	5	-	XPT	2016-10-01		
データセット	SDTM	1.4	3.2	XPT	2016-10-01		
データセット	SDTM	1.3	3.1.3	XPT	2016-10-01		
データセット	SDTM	1.2	3.1.2 Amendment1	XPT	2016-10-01		
データセット	SDTM	1.2	3.1.2	XPT	2016-10-01		
データセット	ADaM	2.1	1.1	XPT	2022-01-01		
データセット	ADaM	2.1	1.0	XPT	2016-10-01		
定義ファイル	Define	2.0	-	XML	2016-10-01		
定義ファイル	Define	1.0	-	XML	2016-10-01		
文書	PDF	1.4-1.7	-	PDF	2016-10-01		詳細は原則としてeCTDIに含めるPDFの仕様に従うこと。

バリデーションルールの追加について

- 新規のバリデーションルール(バージョン3.0)を、2021年12月15日に公開しました。
- バージョン3.0については申請日を基準として2022年1月1日から受付を開始しています。
- なお、現行のバージョン2.0の受付終了日は、申請日を基準として2023年3月31日としました。



バリデーションルール3.0及び対応するエンジンの概要

- Pinnacle 21 Enterprise/Community使用時のエンジン名
 - PMDA 2010.2
- バリデーションルール2.0からの主な変更点
 - ADaM IG v1.1への対応
 - 不具合の修正
 - False Positive、False Negativeが生じていたルールの修正
 - define.xmlのエンコードがBOM付UTF-8の場合、バリデーションができない不具合の修正
 - 一部ルールの削除
 - ADaM Conformance Rule v3.0で削除されたルールの一部
 - SNOMED関連のルール
 - その他の整備
 - 一部のルールの対象ドメインやクラスの見直し及び整備
 - Message及びDescriptionの記載整備

既存の標準バージョンに関するルールの変更も生じていますので、ご留意下さい。
現時点では適用事例がありませんが、今後、課題等があれば適宜情報共有していきます。

WEBサイトの2021年12月15日更新点

申請電子データ提出に関する技術情報(FAQ、データ標準カタログ等)

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0028.html>

申請電子データ提出に関する技術情報を掲載しております。

- ・ [申請電子データに関するFAQ](#) (2021年9月13日更新)
- ・ [申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧](#) (2021年12月15日更新)
- ・ [バリデーションルール一覧](#) (2021年12月15日更新)

同一申請内で選択できるバリデーションルールのバージョンは1つです。同一申請内の試験毎に、異なるバージョンを選択することはできません。また、申請後に申請電子データを追加提出する場合は、申請時に選択したバージョンのバリデーションルールに基づいて提出してください。

バリデーションルール	受付期間(申請日)
バージョン1.0(2015年11月18日)	2016年10月1日～ 2021年3月31日
バージョン2.0(2019年9月27日)	2020年4月1日～ 2023年3月31日
バージョン3.0(2021年12月15日)	2022年1月1日～

- ・ [バリデーション用ソフトウェア](#) (2021年12月15日更新)

PMDAは申請電子データのバリデーションに『Pinnacle 21 Enterprise』を利用します。利用するソフトウェアのバージョン等は下表のとおりです。

ソフトウェアバージョン	バリデーションエンジンバージョン	稼働期間
Pinnacle 21 Enterprise 3.0.5	-	2016年10月1日～ 2020年2月21日
Pinnacle 21 Enterprise 4.0.2	PMDA 1511.6 (バリデーションルールバージョン1.0適用時)	2020年2月22日～
	PMDA 1810.3 (バリデーションルールバージョン2.0適用時)	
	PMDA 2010.2 (バリデーションルールバージョン3.0適用時)	

「申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧」にADaM IG v1.1を追加

バリデーションルールの選択に関する説明
「同一申請内で選択できるバリデーションルールのバージョンは1つです」

バリデーションルール2.0の受付終了日を追加

バリデーションルール3.0を追加

バリデーションルール3.0適用時のバリデーションエンジンバージョンを追加

本日の内容

- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- バリデーションルールの追加等について
- 通知等の改正について
- データ受領時の対応変更
- その他の情報提供
- おわりに



通知等の改正の方針について

現状

- 申請電子データの提出に関して、基本的通知や実務的通知等の複数の文書により、提出範囲、提出方法、提出形式や内容、eCTD関連事項等について示してきました。
- また、これまで、申請電子データの提出及び受領の経験の蓄積等を踏まえて、各文書についてそれぞれ一部改正を行ってきました。
 - ただし、当初、段階的に発出された基本的通知と実務的通知の内容等、重複とも考えられる記載もありました。

改正の方針

- これまでの経験の蓄積を踏まえて、今般、申請電子データに関する通知等について、主に以下の観点からの変更を予定しています。
 - 複数の文書で記載されている重複した内容を整理する
 - 申請電子データ提出準備に関する負担軽減のための検討、通知発出時から変更があった点等を踏まえ、変更する

通知等の改正の現状について

- 以下については、SWGを通じて意見募集を行い、最終化に向けた準備中
 - 基本的通知(及びそのQ&A)、実務的通知(及びQ&A)を整理した、通知(及びそのQ&A)
 - 技術的ガイド
 - FAQ
 - Form A及びForm B
- 以下については現時点では意見募集中
 - FAQに含める予定のレジストリデータを申請に用いる場合のデータ提出に関する事項

本日、改正について触れられる文書もありますが、基本的には改正後の確定版を参照してください。

なお、それぞれ英語版についても大幅な遅滞なく提供予定です。

本日の内容

- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- バリデーションルールの追加等について
- 通知等の改正について
- データ受領時の対応変更
- その他の情報提供
- おわりに



データ受領時の対応変更

- 以下、今後予定しているデータ受領時の対応変更について解説します。
- ほとんどの内容は申請電子データSWGで説明した内容ですが、構成の変更や追加の情報があります。
- 業界からのコメント募集も終了し、コメントいただいた内容も踏まえて基本的には予定通り進める方針としていますが、技術的ガイドやForm Aの詳細な内容は最終化までに変更される可能性がありますのでご注意ください。

バリデーション結果に関する現状

- 前述の通り、2021年4月には申請電子データ提出確認相談の運用変更を行いました。その後、Errorの事前説明については、引き続き充実した内容を提供いただき、審査でのデータ利用に際して不明点や説明不足があるとされた例はありませんでした。
- これも前述の通り、申請電子データ提出時にPMDAでのバリデーションで発現するバリデーション異常、Reject、事前に説明のないErrorの原因は、多くの場合は以下であると推察され、以前から特段の変化はありません。
 - フォルダ名やフォルダ構造の誤り
 - Define.xmlの内容と提出データセットの齟齬、define.xmlの記載の誤りや不足（標準のバージョン、ファイル名や格納場所等）
 - 実施すべき事前バリデーションの不足（define.xml単独やクロスチェック）が原因の、誤りの未確認

低頻度での例外はありますが、ほとんどの品目で、通知等に示すCDISC標準準拠データの提出に関する規定や留意事項を把握して対応いただけていると考えられます。

現状を踏まえた今後の対応

- バリデーシヨンのErrorの事前説明については、申請者の皆様に引き続き充実した内容を提供いただきたいと思います。
- バリデーシヨン実施やデータ整備に関する留意点については、PMDAも引き続き本日のようなワークショップ等での解説やその他の手段で、継続的に周知していく予定です。
 - 業界の皆様にこれまでの周知活動へのご協力に感謝するとともに、引き続きのご協力をお願いします。

この前提の下で、バリデーシヨン結果に関する現状を踏まえ、主にバリデーシヨン結果への対応について、以降の変更を行う予定です。

バリデーション結果への対応の変更について

- 申請電子データ提出時には、バリデーション異常等又は重大性がRejectの違反が生じない限り、原則としてデータを受領することとします。
 - バリデーション異常等又は重大性がRejectの違反が生じた場合には申請電子データは受領不可とし、従来の受領不可の場合と同様の対応とします。
- PMDAでのバリデーションにおいて、説明のないErrorが生じていた場合には、申請日以降早期に照会事項としてデータの修正又は説明の追加を求めることとします。
 - 照会事項を受けた申請者におけるデータの修正又は説明の追加については、審査に影響がないよう早期にご対応いただきたいと考えています。
- Form Aは、審査予定事前面談の関連資料として、審査予定事前面談～データ提出時に審査部担当者に提出していただき、その確認結果に基づく指摘についても、申請日以降に上述の指摘と併せて照会事項として提示することとします。

バリデーション結果への対応の変更について

今回の変更に伴い、予定している通知改正では、各通知等の関連箇所について必要な修正を行います。

- FAQ等についても必要な修正を行います。
- バリデーションルールの凡例については、バリデーションルールバージョン3.0から、技術的ガイドを参照する形に修正しています。

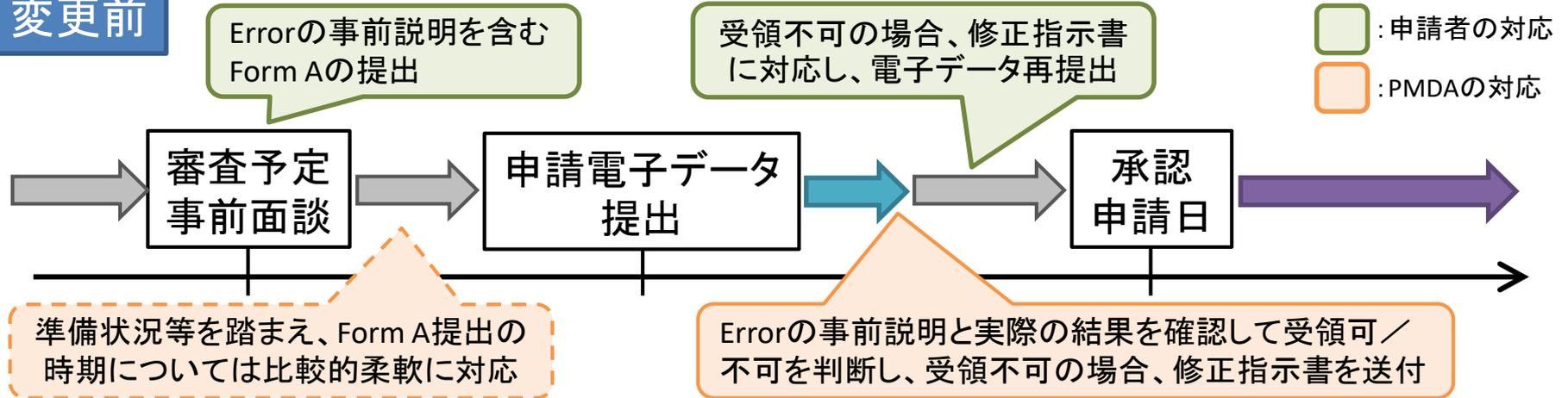
The PMDA severity of the rules (“Reject”, “Error”, and “Warning”) correspond to the three levels of importance of the validation rules for CDISC-conformant data as described in the PMDA Technical Conformance Guide.

- 申請電子データ提出確認相談の相談枠自体は現時点では残し、その位置付け等については、今回提案の変更後の状況も見て整理していくこととします。

この対応変更は通知改正に伴い実施する予定です。

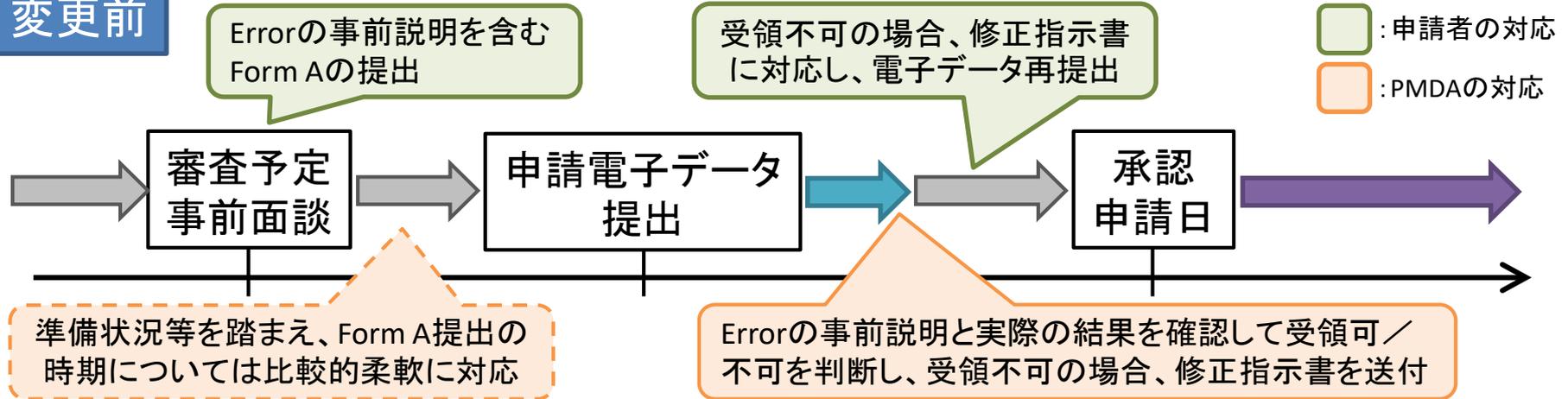
対応変更による流れの変化(例:承認申請)

変更前

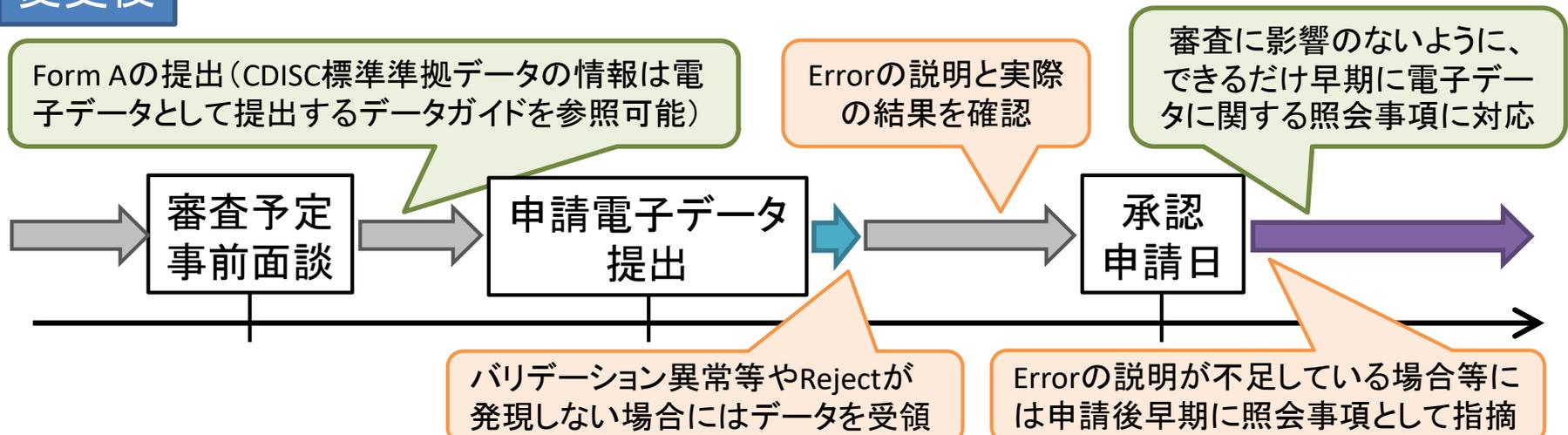


対応変更による流れの変化(例:承認申請)

変更前



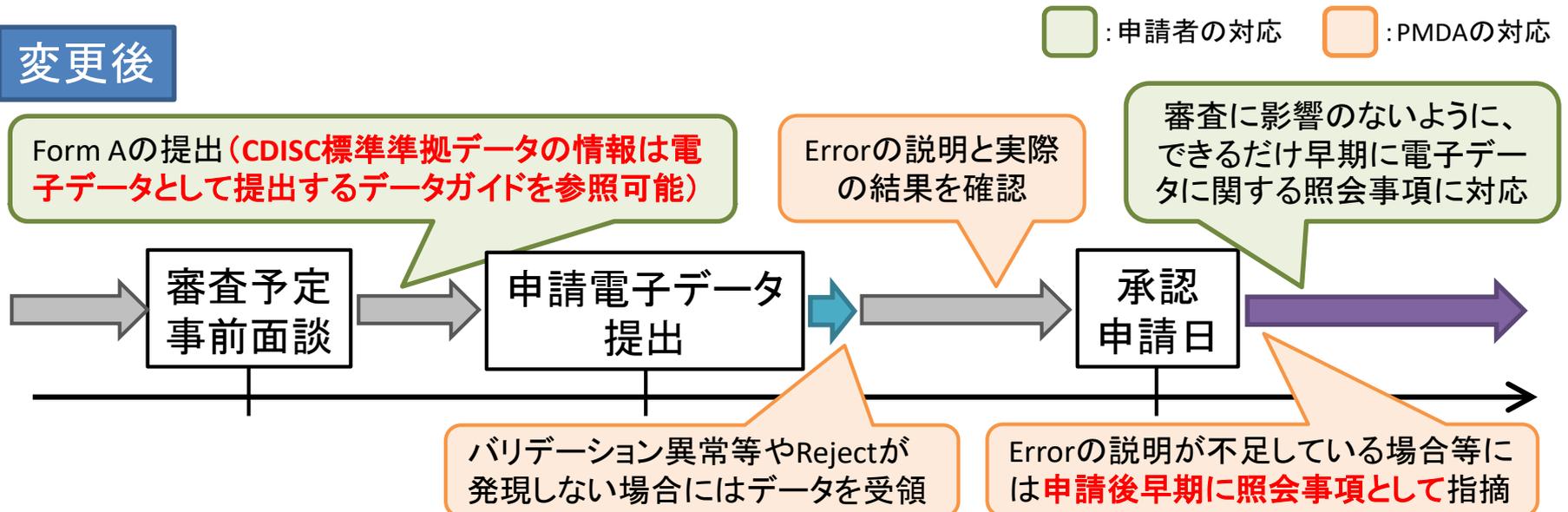
変更後



対応変更による流れの変化(例:承認申請)

- Form Aの提出では、「CDISC標準準拠データの情報は電子データとして提出するデータガイドを参照可能」?
➡ 後述します。
- バリデーション結果に問題がない(申請電子データに関する照会事項がない)旨の連絡はもらえるのか?
➡ 現時点ではご連絡を予定していませんが、バリデーション結果は申請者側でも確認できるため、申請前にバリデーション結果の相違を知ることは可能です。

変更後



Form Aとそのフォーマットについて

- Form Aについてはこれまで、主に以下の資料として活用してきました。
 - － 申請電子データの提出にかかる相談の資料の一部
 - － 申請電子データの提出内容とCDISCバリデーション結果の事前の説明や確認のための資料
- Form Aの記載内容については、これまでもデータガイド等、他の文書との重複が指摘されてきました。
 - － 特にCDISCバリデーション結果の事前説明の項については、データガイドを参照可能として添付いただく形を可能とし、最近ではむしろそれを推奨してきていました。
 - － ただしForm Aとして確認したい内容には、データガイドでは必ずしも説明いただいていない内容が含まれていることから、大幅な参照を可能とはしていませんでした。

Form Aのフォーマットと提出時点の変更について

CDISC標準準拠データについて、PMDAがForm Aで確認したい内容が全てデータガイドに記載されている場合には、Form Aではデータガイドを参照する旨を明示していただき、PMDAは電子データとして提出されたデータガイドを確認することとします。

- 上述の方針を踏まえてForm Aのフォーマットを改訂する予定です。
- 申請や申請に含まれる試験の情報、臨床薬理領域の情報については、引き続きForm Aによる提供をお願いします。
- (前述の通り、)Form Aは、審査予定事前面談～データ提出時に審査部担当者に提出して下さい。

CDISC標準準拠データに関する情報については、基本的にはデータガイドの参照に切り替えていくべきと考えていることから、技術的ガイド「4.1.2.3 データガイド」に、原則としてデータガイドに含めることとする項目を追加する予定です。

- 必要に応じ、既に作成済みのデータガイドに不足する情報を補遺として添付することも受入れ可能とすることとします。

技術的ガイドの該当箇所(4.1.2.3)変更案

- SDTMデータセットに関しデータガイドに原則含めることとする項目
 - 臨床試験名、治験実施計画書番号等
 - 臨床試験計画に関する説明
 - データセット作成時に用いられた標準、統制用語、辞書及びそのバージョン (SDTM、SDTM IG、SDTM Controlled Terminology、Define-XML、MedDRA及びWHO Drug Global) ※
 - Annotated CRFに関する説明
 - 提出するデータセット等の一覧
 - Trial DesignのSDTMデータセット
 - 被験者データのSDTMデータセット(カスタムドメイン、SUPP、データセット及びSUPPの日本語使用の情報を含む)
 - 提出するその他のデータセット等
 - 被験者データの説明(カスタムドメインの説明を含む)
 - データ標準への準拠性に関する情報
 - バリデーション時に用いられたバリデーションツール及びそのバージョン
 - バリデーション時に用いられたバリデーションルールのバージョン
 - データ標準への準拠性に関する説明(違反の検出されたルールの識別番号及び重大性を含む、バリデーション結果に関する説明)

※ データセット作成時とバリデーション実施時で異なる場合、バリデーション時に用いられたバージョンを「データ標準への準拠性に関する情報」として記載する。

技術的ガイドの該当箇所(4.1.2.3)変更案

- ADaMデータセットに関しデータガイドに原則含めることとする項目
 - 臨床試験名、治験実施計画書番号等
 - 解析データセットに関連する臨床試験計画に関する説明
 - データセット作成時に用いられた標準、統制用語、辞書及びそのバージョン (ADaM、ADaM IG、ADaM Controlled Terminology、Define-XML、MedDRA及びWHO Drug Global) ※
 - 複数のデータセットに共通する留意点
 - データセットの作成に関する留意点
 - 提出するデータセット等の一覧
 - ADaMデータセット(日本語使用の情報を含む)
 - 提出するその他のデータセット等
 - データセットの説明
 - データ標準への準拠性に関する情報
 - バリデーション時に用いられたバリデーションツール及びそのバージョン
 - バリデーション時に用いられたバリデーションルールのバージョン
 - データ標準への準拠性に関する説明(違反の検出されたルールの識別番号及び重大性を含む、バリデーション結果に関する説明)
 - プログラムに関する情報
 - 解析実施環境及び使用したソフトウェア
 - 提出するADaM作成用プログラム、解析用プログラム(提出できない場合には、解析アルゴリズムの分かる仕様書等)の説明

※ データセット作成時とバリデーション実施時で異なる場合、バリデーション時に用いられたバージョンを「データ標準への準拠性に関する情報」として記載する。

Form A改正案

4.1.1. ○○試験（試験番号又は報告書名）

a. 臨床試験に関する情報		
臨床試験デザインの概略（治験実施計画書の抜粋も可）：		
実施中の試験の場合のデータカットオフ（予定）日：		
b. 電子データに関する情報		
以下の項目については、それぞれ1つを選択すること。		
CDISC 準拠状況（データ収集）		
<input type="checkbox"/> CDASH 形式を利用		
<input type="checkbox"/> CDASH 形式は利用していない		
CDISC 準拠状況（SDTM）		
<input type="checkbox"/> 当初より SDTM 形式の臨床試験データセットを作成（予定を含む）		
<input type="checkbox"/> SDTM 以外の形式でまとめられていた臨床試験データセットを SDTM 形式に変換（予定を含む）		
CDISC 準拠状況（ADaM）		
<input type="checkbox"/> SDTM データセットから ADaM データセットを作成（予定を含む）		
<input type="checkbox"/> SDTM 以外のデータセットから ADaM データセットを作成（予定を含む）		
申請時に提出するデータの cutoff 時点より前の時点で cutoff したデータ		
<input type="checkbox"/> 提出あり		
<input type="checkbox"/> 提出なし		
収集され総括報告書作成に用いられたデータのうち、提出される SDTM、ADaM データセットに含まれない内容：		
データガイドの参照について		
以下（b の以降の欄、c 及び d）の全ての情報がデータガイドに含まれる場合は、データガイドを参照することも可能である。		
<input type="checkbox"/> データガイド参照 （該当する場合、以下の欄を削除すること。）		
データセット作成時に使用した標準とバージョン		
※データセット作成時とバリデーション時において使用したバージョンが異なる場合は、備考欄にバリデーション時に使用したバージョンを記載すること。		
標準	バージョン	備考
SDTM		

新規に設けた本欄にチェックすることで、以降の内容はデータガイドを参照することとして削除可能とする予定です。

Form A改正案

<input type="checkbox"/> 不可 (理由:)	
提出を予定するデータセット等 (その他)	
ファイル名 (拡張子含む)	内容
c. 電子データの CDISC 適合性に関する情報 (本項目については、個別にバリデーションレポート又はデータガイドの参照も可)	
使用したバリデーションツール及びそのバージョン (SDTMとADaMで異なる場合には各々記載)	
SDTM	
適合性に関する特記事項 ※CDISC (SDTM) への準拠の程度に関する情報を記載すること。	
データセット等	内容 (Rule ID の情報を含む)
ADaM	
適合性に関する特記事項 ※CDISC (ADaM) への準拠の程度に関する情報を記載すること。	
データセット等	内容 (Rule ID の情報を含む)
d. 解析に関する情報	
解析用プログラムの提出	
<input type="checkbox"/> マク	

従来通り、バリデーション結果に関する項のみをデータガイド参照とすることも可能です。
その場合も、PMDAでは申請電子データとして提出されるデータガイドを参照する予定です (Form Aへの添付は必要ないとする予定です。)

SWGを通じた意見募集の状況

- 「Form Aの項目ごとに部分的に参照可能とすることはできないか」
- 「SDTM(SDRG)又はADaM(ADRG)のみでも参照できるようにしてほしい」

といったご意見を複数いただきましたが...

個々の項目毎に参照可能とした場合には、誤記や記載不足等が多く発生し、それに対応する多数の指摘が出る可能性があると考えられます。

よって、全ての情報がデータガイドに記載されている場合のみ参照可能とさせていただく予定です。

一方で、データガイドでの記載箇所等を明らかにしていくことで、早期に参照する方式に切り替えていただくことができるのではないかと考えています。

データガイド記載箇所の例

● データセット作成時に使用した標準とバージョン

データガイドの参照について 以下 (b の以降の欄、c 及び d) の全ての情報がデータガイドに含まれる場合は、データガイドを参照することも可能である。 <input type="checkbox"/> データガイド参照 (該当する場合、以下の欄を削除すること。)		
データセット作成時に使用した標準とバージョン ※データセット作成時とバリデーション時において使用したバージョンが異なる場合は、備考欄にバリデーション時に使用したバージョンを記載すること。		
標準	バージョン	備考
SDTM		
SDTM IG		
ADaM		
ADaM IG		
Define-XML	SDTM : ADaM :	
Controlled Terminology	SDTM : ADaM :	
MedDRA		
WHODrug Global (その他)		

作成時に使用した標準とバージョン:

SDRG 1.3、ADRG 1.3の「Study Data Standards and Dictionary Inventory」

データセット作成時とバリデーション時において使用したバージョンが異なる場合のバリデーション時に使用したバージョン:

SDRG 4.1、ADRG 6.1「Conformance Inputs」、又は、
SDRG 1.3、ADRG 1.3の「Study Data Standards and Dictionary Inventory」

項番号はPHUSEによるcSDRG Completion Guide v1.4、ADRG Completion Guide v1.2を参考としました。

データガイド記載箇所の例

- 提出を予定するデータセット等 (SDTM)

提出を予定するデータセット等 (SDTM)					
定義ファイル	<input type="checkbox"/>	Define-XML			
データガイド	<input type="checkbox"/>	Study Data Reviewer's Guide			
データセット	提出の有無 ※以下の順序のまま使用し、提出のあるものにチェック☑を付けること。 提出のないものは削除しないこと。				
TA	<input type="checkbox"/>				
TD	<input type="checkbox"/>				
TE	<input type="checkbox"/>				
TI	<input type="checkbox"/>				
TS	<input type="checkbox"/>				
TV	<input type="checkbox"/>				
データセット	提出するものにチェック☑を記載。使用するバージョンでメインに正式採用されていない場合にはカスタムドメイン欄に記載すること。	該当する場合にチェック☑を記載			備考
		SUPP	日本語使用	SUPP 日本語	
AE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
CE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
CM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
CO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
DA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
DD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
カスタムドメイン					
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Annotated CRF	<input type="checkbox"/>	Annotated CRF を提出			

Define.xml、Study Data Reviewer's Guideは必ず提出されるべきもので、基本的には記載がなくてもよい

提出を予定するデータセット (Trial Design) :
SDRG 2.3 「Trial Design Datasets」

提出を予定するSDTMデータセット (Trial Design以外) 及び日本語使用情報:
SDRG 3.4 「SDTM Subject Domains」
各カスタムドメインの説明:
SDRG 3.4.X (各ドメインの説明)

Annotated CRF: SDRG 3.3 「Annotated CRFs」

データガイド記載箇所の例

- 提出を予定するデータセット等 (ADaM、その他)

提出を予定するデータセット等 (ADaM) ※空欄にはデータセット名と内容を記載すること。	
定義ファイル	<input type="checkbox"/> Define-XML Analysis Results Metadata の提出 <input type="checkbox"/> 提出あり <input type="checkbox"/> Define-XML に含めて提出 <input type="checkbox"/> その他 () <input type="checkbox"/> 提出なし
データガイド	<input type="checkbox"/> Analysis Data Reviewer's Guide
データセット	データセットの内容
	日本語使用 (該当する場合は)
ADaM 作成プログラムの提出	
	<input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 一部のみ可 <input type="checkbox"/> 不可 (理由:)
提出を予定するデータセット等 (その他)	
ファイル名 (拡張子含む)	内容

Define.xml、Analysis Data Reviewer's Guideは必ず提出されるべきもので、基本的には記載がなくてもよい

Analysis Results Metadata: ADRG 7「Submission of Programs」(仮)

提出を予定するADaMデータセット及び日本語使用情報: ADRG 5.2「Analysis Datasets」

ADaM作成プログラム:
ADRG 7.1「ADaM Programs」

提出を予定するデータセット等(その他):
SDRG、ADRGの適切な箇所

データガイド記載箇所の例

● 解析に関する情報

d. 解析に関する情報	
解析用プログラムの提出 <input type="checkbox"/> マクロも含め可 <input type="checkbox"/> マクロ提出は不可のため、解析アルゴリズムを含む仕様書等 (不可の理由：) <input type="checkbox"/> 不可のため、解析アルゴリズムを含む仕様書等を提出 (不可の理由：) 当該内容が他の資料に含まれる場合はその資料名：()	解析用プログラム： ADRG 7.2「Analysis Output Programs」、 7.3「Macro Programs」
使用した解析ソフトウェア ※プログラムにより異なるソフトウェアを使用している場合には全てのソフトウェアについて記載すること。 ソフトウェア名 (バージョン)： 解析実施環境 (オペレーションシステム、バージョン等)：	使用した解析ソフトウェア： ADRG 7「Submission of Programs」

必ずしも記載箇所を限定するものではないですが、PMDAが必要と考える情報の記載箇所について、ある程度参考となる推奨ができればと考えています。

相談の資料の一部としてのForm A

- これまでも申請電子データ提出方法相談で申請や試験の内容を説明するためにForm Aを用いていたきましたが、全ての試験について記載するのではなく、相談に関連する試験のみ記載して提出いただくことで差し支えありません。

本日の内容

- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- バリデーションルールの追加等について
- 通知等の改正について
- データ受領時の対応変更
- その他の情報提供
- おわりに



COVID-19関連のデータの提出方法について

COVID-19関連臨床試験や、非COVID-19臨床試験へCOVID-19の影響に関連して公表されている推奨等については、PMDAでも把握しています。

- CDISC: Therapeutic Area User Guide for COVID-19 V1.0
- CDISC: Guidance for Ongoing Studies Disrupted by COVID-19 Pandemic Version 1.0
- FDA: Technical Conformance Guide

申請電子データ提出に際してこれら資料を参考にした対応は、基本的に受入れ可能ですが、

- データガイドで参考とした文書の情報を含めて説明して下さい。
- バリデーションの結果としてErrorが生じた場合には、その説明が必要となる点に留意して下さい。
- 個別のデータ格納方法等について問題が生じた場合には、申請電子データ提出方法相談で相談して下さい。

標準の新たな／古いバージョンの検討状況

以下の標準について、「申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧」への追加や、受付終了時期の記載を検討しています。

検討内容	標準	検討状況
受付開始	SDTM v1.7 & SDTM IG v3.3	• 更新内容を確認中
	SDTM v2.0 & SDTM IG v3.4	• 順次確認予定
	ADaM IG v1.2	• 更新内容を確認中
	ADaM IG v1.3	• 順次確認予定
	Define-XML v2.1	• 更新内容と申請電子データシステムへの影響を検討中
受付終了	Define-XML v1.0	• 業界での使用状況を調査し、対応を検討中

今後の予定は定まり次第、SWG等で情報提供していきます。

事前にいただいた質問への回答

- 事前にいただいた質問のうちいくつかへの回答は、これまでお話しした内容に含めていました。
- 以下、残りの質問の一部への回答をお示しします。
- 質問文には若干の変更を加えていますが、予めご了承ください。

再審査申請に伴うデータ提出について

Q

再審査申請に伴うデータ提出時の、バリデーション結果の説明方法について教えてほしい。

A

再審査申請にあたって申請電子データを提出する場合、承認申請時の新医薬品審査予定事前面談の代わりとして、医薬品再評価・再審査質問を利用し、Form Aを提出してください。

再審査申請においても、医薬品申請電子データ提出確認相談の実施は不要です。

再審査申請に伴うデータ提出について

Q

再審査申請時に提出する申請電子データについて、利用可能な規格及びPMDAのバリデーションルールはどのように考えればよいか。

A

利用可能な規格及びバリデーションルールについては、該当する製造販売後臨床試験を提出する再審査申請日を基準日として判断します。

ただし、再審査申請に先立ってPMDAに申請電子データが提出する場合は、その時点で利用可能な規格及びバリデーションルールを用いることとなります。

その際のバリデーション結果に従って、適切に対応されていた申請電子データについては、従っていたバージョンが再審査申請時点で受入れ可能なバージョンに含まれていなかった場合でも、先立って提出した電子データに関して、特段の追加の対応をせず、提出することが可能です。

本日の内容

- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- バリデーションルールの追加について
- 通知等の改正について
- データ受領時の対応変更
- その他の情報提供
- おわりに



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。
- 経過措置期間終了後も、特段大きな問題も見られずデータの受領、使用を進めてくることができました。
 - － 皆様からの様々なご指摘や、関係者内での情報共有のおかげと考えています。
- 今後も、データ提出及び受領の状況、関連する相談の状況を踏まえて、情報発信を行うとともに、効率的な運用を心がけていきます。
 - － 運用についてのご質問、ご意見等は、申請電子データSWG等を活用していただければと思います。
 - － データ提出に際しては申請電子データ提出に係る相談、治験相談を活用してください。
 - － 業界内での情報共有等にも可能な範囲で協力していきたいと考えています。

おわりに(続き)

- 本日ご紹介したデータ提出時及び相談時の留意点については、該当時に再度ご確認ください。
- 標準の新規バージョンの受入開始、バリデーションルールの更新も行いました。運用で生じた課題等があれば、適宜ご紹介していきたいと思えます。
- 来年度初めには、通知等の改正を予定しています。説明会の開催も予定していますが、関連する情報発信にもご留意いただければと思えます。
- 申請電子データの円滑な提出、PMDAにおける蓄積されたデータの更なる活用のため、今後とも協力の程よろしくお願ひします。

人材募集について

- 申請電子データの受領及び利用に関連した職員の随時募集として、以下の職員を募集しています。
 - － 技術系専門職職員（臨床薬理・薬物動態担当）
 - － 技術系専門職職員（生物統計担当）
 - － 技術系専門職職員（データマネジメント担当）
- 詳しくは採用情報をご覧ください。
 - － <https://www.pmda.go.jp/recruit/0200.html>

参考

- 次世代審査・相談体制について(申請電子データ提出)
 - <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0003.html>
- 関連通知・様式等
 - <https://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、データ標準カタログ等)
 - <https://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の提出に係る相談
 - <https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0040.html>