

申請電子データ提出に関する通知等 の変更点と留意事項について： 全般的事項

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
岩田 大祐

はじめに

2022年4月1日に、申請電子データに関する以下の通知等が発出されました。

申請電子データ通知

- 承認申請時等の電子データ提出に関する取扱いについて(令和4年4月1日付け薬生薬審発0401第10号)

申請電子データ通知QA

- 「承認申請時等の電子データ提出に関する取扱いについて」に関する質疑応答集(Q&A)について(令和4年4月1日付け事務連絡)

ゲートウェイ申請通知

- ゲートウェイシステムを利用した新医薬品の承認申請等について(令和4年4月1日付け薬生薬審発0401第7号)

技術的ガイド

- 承認申請時等の電子データ提出に関する技術的ガイドについて(令和4年4月1日付け薬機審長発第0401003号、薬機レギ長発第0401001号)

本日は、通知等の変更点や申請電子データの提出時や相談時の留意事項を説明します。

本日の内容

1. 通知等の変更の概要
2. ゲートウェイ申請通知
3. 申請電子データ通知及びQA、技術的ガイド

* 資料中の通知等に関する記載は、説明しやすいよう本文を一部抜粋しています。内容を確認する場合は、公開されている通知等の本文の記載を参照してください。

本日の内容

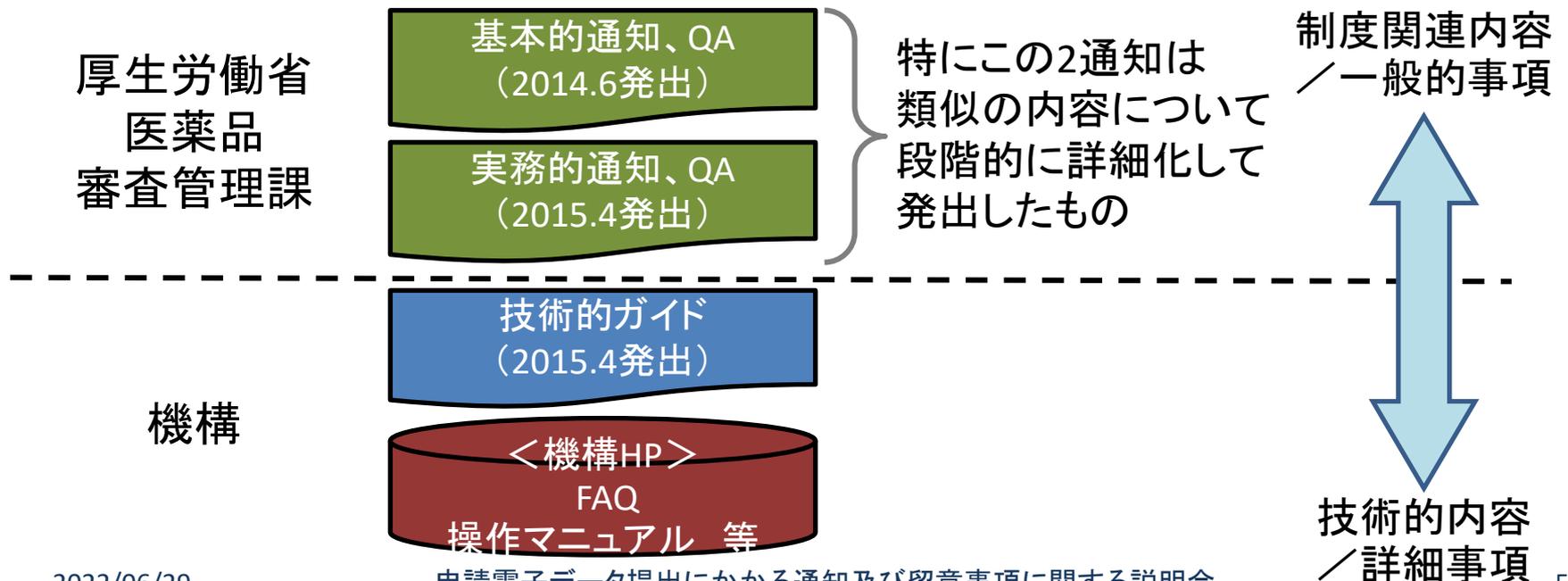
1. 通知等の変更の概要 
2. ゲートウェイ申請通知
3. 申請電子データ通知及びQA、技術的ガイド

* 資料中の通知等に関する記載は、説明しやすいよう本文を一部抜粋しています。内容を確認する場合は、公開されている通知等の本文の記載を参照してください。

申請電子データに関する通知等について

これまで

- 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が発出され、提出範囲、提出方法、提出形式や内容、eCTDとの関連等について示されています。
- 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、各文書について一部改正を行ってきました。



申請電子データに関する通知等の変更方針

通知等の変更方針

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変更を行いました。

- 申請電子データの提出等に関する対応を一部変更しました。
- ゲートウェイシステムを利用した申請に関する内容をまとめた通知を新設しました。
- より理解しやすくするため、複数の文書で記載されている重複した内容を整理した上で、申請電子データの提出範囲や提出内容に関する一つの通知とQAとしました。

通知等の変更の概要

厚生労働省

機構

変更前

基本的通知、QA

実務的通知、QA

技術的ガイド

機構HP、FAQ、
操作マニュアル等

これまでの経験
業界からの質問

変更後

ゲートウェイ
申請通知

申請電子データ
通知、QA

技術的ガイド

機構HP、FAQ、
操作マニュアル等

主な記載内容

ゲートウェイシステムを利用した申請方法

制度の概要、申請電子データの提出範囲、提出内容の概略、eCTD関連 等

申請電子データの提出内容や提出方法の詳細、eCTD関連の詳細 等

申請電子データの作成や提出、バリデーションルールや標準、ゲートウェイシステムの利用方法 等

本日の内容

1. 通知等の変更の概要
2. ゲートウェイ申請通知 
3. 申請電子データ通知及びQA、技術的ガイド

* 資料中の通知等に関する記載は、説明しやすいよう本文を一部抜粋しています。内容を確認する場合は、公開されている通知等の本文の記載を参照してください。

ゲートウェイシステムを用いた申請について

これまで

- 申請電子データを含む申請は、ゲートウェイシステムを利用する必要があります。
- ゲートウェイシステムを利用した申請方法については、申請電子データに関する通知等に記載されておりました。

新規通知の方針

- 新医薬品の承認申請等について、承認申請書及び添付資料等の一部をゲートウェイシステムにより提出する方法（以下「ゲートウェイ申請」という。）に関係する事項を整理し、新規通知にとりまとめました。
 - 主に、実務的通知2(1)～(3)項、実務的通知QA問4～5、7、16～18、技術的ガイド2及び3.7項等の内容をまとめました。
- 提出方法等はこれまでと変更ありません。

ゲートウェイ申請通知

「ゲートウェイシステムを利用した新医薬品の承認申請等について」
(令和4年4月1日付け薬生薬審発0401第7号)

- 1 ゲートウェイ申請の対象について
- 2 ゲートウェイ申請にかかる承認申請書及び添付資料等の提出について
 - (1)ゲートウェイシステムにより提出する資料について
 - (2)書面で提出する資料について
- 3 ゲートウェイシステムによる提出等について
 - (1)事前の申請予告について
 - (2)ゲートウェイシステムによる電子ファイルの提出について
 - (3)ゲートウェイシステムにより提出できなかった場合の提出方法について
 - (4)電子ファイル送信後の申請手続について
- 4 ゲートウェイ申請における申請日等の取扱いについて
 - (1)申請日について
 - (2)受付日について
- 5 その他
 - (1)ゲートウェイシステムについて
 - (2)今後のゲートウェイ申請について
 - (3)今後のオンライン申請について

ゲートウェイシステムに関する対応や操作方法等は、ゲートウェイシステムのウェブサイト、操作マニュアル、及び総合機構のウェブサイト上の「申請電子データシステムに関する情報」も参照ください。

1 ゲートウェイ申請の対象について

- ゲートウェイ申請の対象は、「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号厚生労働省医薬食品局長通知)の別表2-(1)医療用医薬品に示す申請区分のうち、(1)から(7)まで、(9)及び(9の2)

ゲートウェイ申請の対象となる申請区分は、申請電子データの提出対象と同じです。

2 ゲートウェイ申請にかかる承認申請書及び添付資料等の提出について

(1) ゲートウェイシステムにより提出する資料について

- ゲートウェイ申請において提出する承認申請書及び添付資料等のうち、FDデータ、eCTD及び申請電子データはゲートウェイシステムで提出する必要がある。
- その他の添付資料及び照会回答等については、(2)に示す資料を除き、書面の提出に代えて、電子ファイルをゲートウェイシステムで提出できる。

(2) 書面で提出する資料について

- ゲートウェイ申請においては、承認申請書及び添付資料等のうち以下のものを書面で提出すること。
 - 薬機則第284条第1項に掲げる書面(貼付する印紙を含む。)
 - FD申請通知に定める「FD等内容の書面」
 - 審査調査申請書(薬機則様式第27に定めるもの。手数料を払い込んだことを証する書類の写しを含む。)
 - 製造販売業許可証の写し

ゲートウェイシステムで提出すべき資料、書面で提出すべき資料があります。

3 ゲートウェイシステムによる提出等について

(1) 事前の申請予告について

- 申請予定日の5週間前から1週間前の間に、承認申請の予告を行う。
 - 申請予告を行った後、総合機構から申請者に対し、申請予定日の調整その他の事務的な事項について連絡を行うこととする。
 - また、申請予告受付票を印刷しておくこと。

(2) ゲートウェイシステムによる電子ファイルの提出について

- 申請予告を行った後、ゲートウェイシステムによりFDデータ、eCTD、申請電子データ、その他の電子ファイルを、必要となる情報を付した上で送信する。
 - ゲートウェイシステムによりウイルスチェック及びバリデーションが行われる。受け入れ可能とされた電子ファイルのみが受領される。
 - (4)に定める総合機構窓口での申請受付の際には、送信した全ての電子ファイルのウイルスチェックが完了し、FDデータのバリデーション結果に問題がないことが確認されている必要がある。

ウイルスチェック等に要する時間を考慮した上で、申請予定日当日までに必要な操作を行ってください。

3 ゲートウェイシステムによる提出等について

(3)ゲートウェイシステムにより提出できなかった場合の提出方法について

- (1)に掲げる申請予告を行ったにも関わらず、やむを得ない事情でゲートウェイシステムにより提出できなかった電子ファイルがある場合は、電子媒体に記録し、申請予告受付票と共に総合機構窓口へ申請予定日の前日までに持参し又は申請予定日の前日までに到着するよう送付して提出する。
 - その際、eCTDのXMLメッセージから参照する場合以外は、申請電子データ提出内容に関する付加情報をタブ区切り形式(TSVファイル)で作成して提出すること。
- なお、(1)に掲げる申請予告を行っていれば、以降の当該申請に係る資料等の電子ファイルをゲートウェイシステムにより提出することは可能である。

- ゲートウェイシステムによる提出ができない場合、オンラインヘルプデスクに連絡してください。
- やむを得ない事情で機構窓口へ提出する前に、事前に機構の了承を得てください。

3 ゲートウェイシステムによる提出等について

(4) 電子ファイル送信後の申請手続について

- 申請者は、電子ファイルの提出を終えた後、申請予告受付票を添えて書面を総合機構窓口に出す。
 - 総合機構で当該電子ファイル及び書面に不足がないか、既定の手数料が納付されているかその他の形式的な審査を行った上で問題ないと判断した場合、申請受付完了とする。

5 その他

(3) 今後のオンライン申請について

- 今後、薬機則第284条に定める書面等についても電子ファイルで提出可能とする予定である(当該方法を「オンライン申請」という。)。具体的な時期及び方法は別途通知することとし、オンライン申請を行う場合は、本通知の定めにかかわらず、当該通知に従うこと。また、オンライン申請の開始後は、できる限りゲートウェイ申請ではなくオンライン申請により申請を行うこと。

オンライン申請に関して

- 2022年7月1日より、新医薬品の承認申請のオンライン提出の受付が開始されます。
 - 申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について(令和4年5月19日付け薬生薬審発0519第2号、薬生機審発0519第1号、薬生安発0519第1号、薬生監麻発0519第1号)
- オンライン申請に関してのご質問等は、以下にお問い合わせください。
 - 手続き関連:PMDA審査業務部「申請窓口への問合せ」
 - ゲートウェイシステム関連:オンラインヘルプデスク
 - 今回の説明会は、申請電子データに関連する通知等の説明会のため、オンライン申請に関しては取扱いません。

本日の内容

1. 通知等の変更の概要
2. ゲートウェイ申請通知
3. 申請電子データ通知及びQA、技術的ガイド ←

* 資料中の通知等に関する記載は、説明しやすいよう本文を一部抜粋しています。内容を確認する場合は、公開されている通知等の本文の記載を参照してください。

申請電子データに関する通知等の変更について

これまで

- 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が発出され、提出範囲、提出方法、提出形式や内容、eCTDの関連等について示されている。
 - 特に基本的通知や実務的通知は段階的に詳細化して発出した経緯があり、重複とも考えられる記載もありました。

通知等の変更の方針

- 申請電子データの提出等に関する対応を一部変更しました。
 - 提出時のバリデーション結果への対応、申請後の申請電子データの提出方法 等
- 重複／類似する内容の多い基本的通知、実務的通知及び各QAをまとめ、申請電子データの提出範囲や提出内容に関する通知とQAとしました。
- 技術的ガイドは、これまでの構成を踏襲し、一部変更を行いました。
- 申請電子データの提出範囲、再審査申請時の電子データの提出、臨床薬理領域の解析の提出内容等の記載を理解しやすいよう変更しました(制度上の変更はありません)。
- 提出の時点に関わらず、全ての時点で提出される臨床試験成績の電子データを「申請電子データ」と定義しました。

申請電子データ通知

「承認申請時等の電子データ提出に関する取扱いについて」
(令和4年4月1日付け薬生薬審発0401第10号)

1. 電子データ提出を求める背景
2. 申請電子データの提出対象となる品目と資料の範囲について
 - － 申請電子データの提出対象となる臨床試験及び解析
3. 申請電子データ等の提出方法等について
 - － ゲートウェイシステムによる申請電子データの提出
 - － バリデーションルールの基本的考え方
 - － eCTDと申請電子データとの関連
4. 提出すべき申請電子データの標準及びその詳細事項について
 - － 提出すべきCDISC準拠データ及び関連文書
 - － 提出すべき臨床薬理領域の解析に関する申請電子データ
5. 申請電子データ提出と信頼性適合性調査との関連について
6. 申請電子データに関する相談プロセスについて
7. 申請電子データに関する情報管理について
8. 用語集
9. その他

申請電子データ通知QAは、基本的通知QA及び実務的通知QAの必要となるQAを、申請電子データ通知の項目ごとに整理しました。

技術的ガイド

「承認申請時等の電子データ提出に関する技術的ガイド」
(令和4年4月1日付け薬機審長発第0401003号、薬機レギ長発第0401001号)

1. 緒言
2. 申請電子データ等の提出に用いるシステムの利用方法等について
 - ゲートウェイシステムに関する情報
3. 申請電子データ等の提出について
 - ゲートウェイ利用時の詳細事項、フォルダ構造、CDISC準拠データに対するバリデーション
4. 提出すべき申請電子データ等について
 - 提出すべきCDISC準拠データ及び関連文書の詳細
 - 提出すべき臨床薬理領域の解析に関する申請電子データの詳細
5. 承認申請時の申請電子データ等とeCTDとの関係について
 - eCTDの提出や取扱いに関する事項
6. その他

主な変更点は以下のとおりです。変更内容の詳細は、後の講演で説明します。

- 提出時のバリデーション結果への対応
- データガイドの記載事項
- 臨床薬理領域の解析に関する提出内容の記載
- 申請後の申請電子データの提出方法

申請電子データ通知の概要

2 申請電子データの提出対象となる品目と資料の範囲について

- 主に、基本的通知2項、基本的通知QA問7、実務的通知1項、実務的通知QA問10の2、FAQ Q4-4の内容をまとめました。
- 申請電子データの提出対象となる申請区分、臨床試験及び解析について、詳細を示しています。(次スライド以降を参照)
- 提出対象となる臨床試験及び解析の範囲に変更はありません。

電子データの提出対象となる品目

提出対象となる承認申請区分

申請電子データ通知2(1)ア

原則として「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 | (6):新用量医薬品 |
| (2):新医療用配合剤 | (7):バイオ後続品 |
| (3):新投与経路医薬品 | (9):類似処方医療用配合剤 |
| (4):新効能医薬品 | (9の2):類似処方医療用配合剤 |
| (5):新剤型医薬品 | (再審査期間中でないもの) |

※保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために緊急に使用されることが必要な医薬品については、上記に該当する医療用医薬品であっても電子データの提出を求めないことがある。

電子データの提出対象となる臨床試験等

提出対象となる資料の範囲

申請電子データ通知 2(1)イ

- (ア): 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)の成績に関する資料
- (イ): 第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験のうち、次に掲げる試験の成績に関する資料
- 抗悪性腫瘍剤での第Ⅰ相試験
 - 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、ブリッジング試験の場合等)
 - ICH E14ガイドラインに基づくQT/QTc評価試験
- (ウ): その他
- その他の第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験並びに参考資料
 - 有効性又は安全性に関する統合解析

申請電子データ通知
QA 問17

提出範囲に関する留意点

- 治験相談等で、申請電子データの提出範囲を説明する場合、各試験の位置づけ(申請資料での各臨床試験や解析結果の利用方法等)も踏まえ、通知で示されている提出対象への該当性を説明してください。
- 申請資料に添付される参考資料や各種解析も、提出範囲に該当する可能性がありますので、臨床試験とあわせて検討してください。

再審査又は中間評価の申請時の申請電子データ

申請電子データ通知 2(2)

(2)再審査又は中間評価の申請時の申請電子データの提出について

- 再審査又は中間評価の申請に際して提出される製造販売後臨床試験の成績についても、申請時に申請電子データの提出を求める場合がある。
- 令和2年4月1日以降に申請電子データを添付して承認申請された品目であって、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の場合は、承認条件との関連に関わらず、原則として、再審査又は中間評価申請時に申請電子データの提出を求めることとする。なお、当該製造販売後臨床試験の結果に基づき、再審査又は中間評価申請前に医薬品添付文書改訂相談、承認条件解除の要望等を行う場合は、可能な限り、当該時点で申請電子データを提出することが望ましい。
- なお、当面の間、製造販売後調査のデータについては申請電子データの提出対象としない。

申請電子データ通知の概要

3 申請電子データ等の提出方法等について

- 基本的通知4項、実務的通知2項を整理しました。
- 申請電子データ等の提出方法は、「ゲートウェイ申請通知」を参照してください。
- 「申請電子データの受け入れ可否に係るバリデーション」について
 - CDISC準拠データに関しては、申請者が事前に行うバリデーション結果に応じて、データの修正、又は修正が不可能な場合は内容と理由を説明してください。
 - PMDAで申請電子データ提出後に実施されるバリデーション結果に基づき、受け入れ可否にかかわる違反が認められた場合には、PMDAは速やかにその旨を申請者に指摘し、審査を開始せず、違反が是正されるまでの期間は総審査期間に含めません。
- 「eCTDと申請電子データとの関連」について
 - 申請電子データは、承認申請書に添付すべき資料の一部であることから、原則eCTDに含めること。
 - 提出する申請電子データに関する情報を付して提出すること。
 - 審査中の照会等での指示により、eCTD改訂時に申請電子データを追加、置換又は削除する場合は、eCTDにおけるその他の文書と同様に、変更対象及び意図を付して提出し、eCTDを改訂すること。

申請電子データ追加提出時の留意点 -1/2

申請電子データ通知 3(3)

(3) 申請後に追加で申請電子データの提出が必要となる場合の対応について

- 申請時に提出を求める申請電子データについては、対面助言を活用するなどして、PMDAと事前に合意し、必要な全ての資料を申請時に提出すること。ただし、長期投与試験の実施中に申請される場合、中間解析結果に基づき申請される場合等には、申請後に提出される当該臨床試験のデータは、既に提出されたデータに追加分のデータを含む形で提出すること。

技術的ガイド 5.5②

5.5 eCTD ライフサイクルと申請電子データの関係

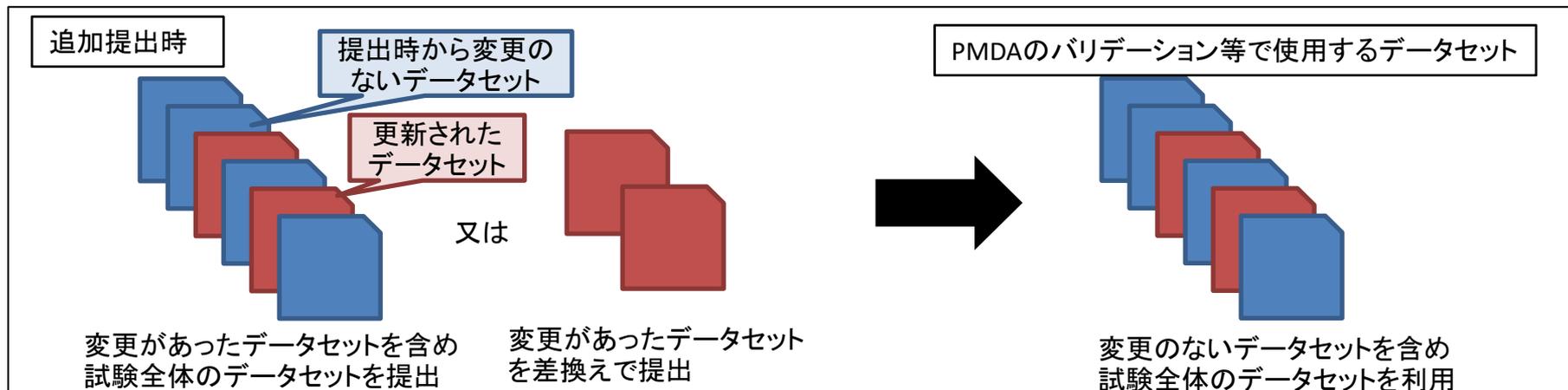
② eCTD 改訂時に提出する申請電子データ

- 既提出の申請電子データとの差分のみを提出する。

試験又はファイル単位の「差分を」指す。(FAQ2-6)

申請電子データ追加提出時の留意点 -2/2

- 長期投与試験等で追加のデータを提出する際、差分のファイルのみを提出した場合でも、更新したデータセットと、他の更新のないデータセットと併せて使用できる状況を想定しています。
- 当該考えに基づいて、更新のあったデータのみが提出された場合でも、PMDAでのバリデーション時には、既に提出されている更新のないデータセット及びdefine.xmlを含めてバリデーションを実施しています。
- 「差分」のファイルのみが追加提出された際に、以下のような対応が必要となる事例がありましたので、提出準備の際はご注意ください。
 - 転院等によりUSUBJIDを変更した症例が含まれる場合、更新がないデータセットもUSUBJIDを変更する。
 - define.xmlの内容もデータセットにあわせた内容に更新する。



申請電子データ通知の概要

4 提出すべき申請電子データの標準及びその詳細事項について

- 基本的通知3項、実務的通知3項をまとめました。
- 対象となる臨床試験のデータについては、CDISC標準に準拠した形式で提出する必要があります。ただし、希少疾病用医薬品等について、令和2年4月1日より前に開始した試験については、その限りではありません。
- (2)項ではCDISC準拠データ、及び(3)項では臨床薬理領域の解析の提出すべき申請電子データの詳細な内容を示しています。
 - 申請電子データ通知2(1)イ(ウ)の資料において、臨床薬理領域の解析に関するデータセット等については、CDISC標準以外の規格に基づく提出も可能な場合があります。
- 申請電子データ通知QA問10～19も参照してください。

4 申請電子データの標準及びその詳細事項

(2) CDISC標準に準拠した申請電子データ等の詳細事項について

ア 提出すべき申請電子データの種類

イ 提出を求めるデータセット及び定義書

- (ア) SDTM及びADaMデータセットの提出の必要性について
- (イ) データセットの定義書の提出について
- (ウ) データセット及び定義書のファイル形式について
- (エ) データセットに付随して提出すべき文書について
- (オ) データ間のトレーサビリティについて
- (カ) 日本語データの取扱いについて

ウ プログラムについて

エ 推奨される統制用語、辞書及び単位について

オ CDISC標準等のバージョンについて

CDISC準拠データ
(臨床試験及び統合
解析)の提出内容

4 申請電子データの標準及びその詳細事項

(3)臨床薬理領域の解析に関する申請電子データ等の詳細事項について

ア 標準的な薬物動態解析の詳細事項について

- (ア)提出を求めるデータセット及び定義書
- (イ)プログラムについて

イ 母集団解析(モデルに基づくシミュレーションを含む。)の詳細事項について

- (ア)提出を求めるデータセット及び定義書
- (イ)プログラムについて

ウ 生理学的薬物速度論モデル解析(モデルに基づくシミュレーションを含む。)の詳細事項について

- (ア)提出を求めるデータセット及び定義書
- (イ)プログラムについて

申請電子データ通知の概要

その他の項は、基本的通知、実務的通知の各項を踏襲した内容です。

5. 申請電子データ提出と信頼性適合性調査との関連について
 - 基本的通知7項
6. 申請電子データに関する相談プロセスについて
 - 基本的通知5項、実務的通知4項
7. 申請電子データに関する情報管理について
 - 基本的通知6項
8. 用語集
 - 基本的通知9項等
9. その他
 - 実務的通知6項等

申請電子データの提出免除に関する留意点 – 1/2

申請電子データの提出免除が可能な状況として以下の2つあります。

①申請電子データの提出免除

申請電子データ通知 2(1)イ、QA問2

- 「…ただし、過去に実施した試験等でデータが電子的に保存されていない等、申請電子データを準備することが困難な特段の状況がある試験については、申請電子データの提出を不要とする場合がある。」
- 「…ただし、申請電子データの提出範囲とされた試験について、試験実施時期が古く、データが電子的に保存されていない等、提出すべき申請電子データを準備することが困難な場合は、個別の状況に応じて提出要否や提出内容を判断するため、事前にPMDAに相談すること。…」

②CDISC準拠データの提出免除

申請電子データ通知 4(1)、QA問15

- 「…ただし、希少疾病用医薬品等について、令和2年4月1日より前に開始した試験については、その限りではない。」
- 「…希少疾病用医薬品に指定された品目及び未承認薬・適応外薬検討会議からの開発要請品目については、申請電子データ通知の2(1)イに該当する資料のうち、試験開始日(最初の被験者を組み入れた日)が令和2年4月1日より前の試験に限り、CDISC標準以外の形式のデータを申請電子データとして提出することでも差し支えないものとする。なお、CDISC標準以外の形式の申請電子データを提出する場合は、該当する試験や提出内容について、事前にPMDAに相談すること。」

申請電子データの提出免除に関する留意点 - 2/2

- 以上の記載に基く、申請電子データの提出又はCDISC準拠データの提出の免除の可否の相談は、医薬品申請電子データ提出免除相談で相談してください。
 - 当該該当性については、治験相談では回答困難です。
 - 免除相談申込み前に治験相談で提出対象の試験になるのか、相談することを強くお勧めします。
 - 免除相談申込み前に事前面談の実施を強くお勧めします。

おわりに

- 2022年4月1日に発出されました申請電子データに関する通知等の変更の概要、及び、各通知の内容に関してご留意いただきたい点を中心に説明しました。
- 申請電子データの円滑な受付や、審査における利用のため、引き続き検討を続けていきますので、今後ともご協力の程よろしくお願ひします。

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・様式等
 - <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、データ標準カタログ等)
 - <http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0028.html>
- 申請電子データの提出に係る相談
 - <http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0040.html>
 - 実施要項: <https://www.pmda.go.jp/files/000240158.pdf>