

申請電子データ提出 未経験会社の不安と疑問

谷河賞彦 飯田理文 吉次広如 東森光雄 尾瀬淳 鈴木昭之

申請電子データ利用体制構築に向けたSWG

臨床薬理分野SSWG

(JPMA/EFPIA/PhRMA)

Background -regulations-

- **Basic Concept //基本的通知** 2014 / July/20th (2019/Jan./24 改正)
 - 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
 - 「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
- **Application //実務的通知** 2015/April /27th (2019/Jan./24 改正)
 - 承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について
 - 「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」に関する 質疑応答集(Q&A)について
- **Technical Guide //技術的ガイド** 2015/April/27th (2019/Jan./24 改正)
 - 承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドについ

臨床薬理関連データ

（「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」から）

- 対象となる資料の範囲
 - 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
 - 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（国際共同試験やブリッジング試験の場合など）
 - ICH E14 ガイドラインに基づく QT/QTc 試験
 - 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等
 - これらの試験・解析に関する電子データ（母集団解析に用いたデータセットを含む。）については、一律に提出を求めるものではないが、PMDAが必要と判断したものについては提出を求めることがある。
 - 有効性又は安全性に関する統合解析 有効性又は安全性について複数の試験結果を統合して解析している場合には、その解析結果（いわゆる Integrated Summary of Safety（ISS）/Integrated Summary of Effectiveness（ISE））のデータセットについて、電子データでの提出を求めることがある。
 - 製造販売後臨床試験

電子データ申請状況 (2018/12/31時点)

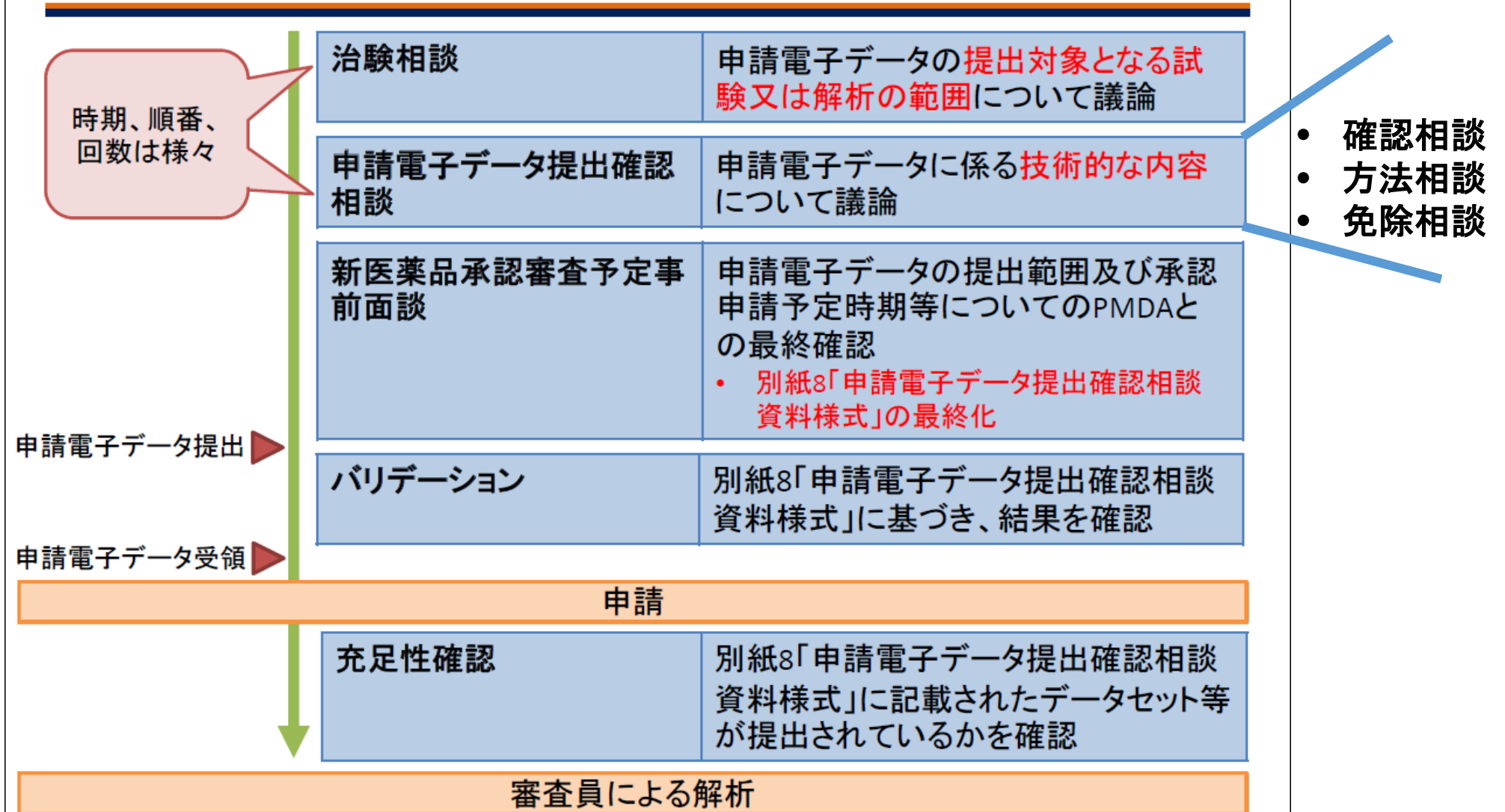
- 65品目 (36社) の申請に関して申請電子データが提出されている

年度	品目数
2016	10
2017	31
2018	24
合計	65

2019年9月末時点では90品目

- 品目の特徴
 - 内資系企業/外資系企業のいずれも経験あり
 - 新有効成分含有医薬品26品目 (40%)、それ以外39品目 (60%)
 - 36/65(55%)の品目で、臨床薬理試験データが提出されている 2019年9月末時点では53/90品目
 - 同一疾患に対する複数品目のデータ提出や、同一品目の複数疾患に対するデータ提出の例もある

申請電子データ提出に係る主な流れ



本WSを振り返る

製薬企業側からの臨床薬理関連の演題

- 2016
 - 電子データ申請のパイロットを経験して～臨床薬理関連データのPoints to Consider～
- 2017
 - 臨床薬理領域の電子データ提出に向けた組織・管理体制について
 - 臨床薬理領域のデータ提出を経験して
 - 事例検討
 - リバーロキサバン
 - スポレキサント
- 2018
 - 申請時電子データ提出の経験から (1)
 - 申請時電子データ提出の経験から (2)

FAQ

1. 臨床薬理試験の提出範囲

- 用法用量の設定根拠になった試験
 - 抗悪性腫瘍薬でのPhase1
 - QT/QTc試験
 - PK国内外比較
 - 相互作用試験食事の影響試験
 - BE試験
 - PopPK/PD ER
 - PBPK
 - ? ?

2. どのように使われているのか

- 結果の再現
- 申請資料における考察の適切性の確認
- 試験結果の詳細を把握
- 検討のための可視化

薬物動態パラメータの幾何平均比の90%信頼区間が0.8-1.25の範囲外の試験は提出対象

最終的に添付文書に記載されるかどうかという議論とは切り離して考える。

さらに、以下も検討予定

- 薬効群や作用機序ごとの網羅的な情報の収集
- 特定テーマに関する検討
- ガイドラインの作成への利用

電子データ申請未実施の会社の事情

- Case 1
 - 試用期間中に承認申請品がなく、試用できなかった
- Case 2
 - 承認申請品はあったが、社内リソースを電子申請に割けなかった
- Case 3
 - 承認申請品がありリソースも確保できたが、電子申請を行わなかった

A社

1. これまでは、CDISC以外の臨床薬理の提出方法に関しても「医薬品申請電子データ提出確認相談」で、相談していたと思うが、現時点では、CDISCのバリデーション以外の臨床薬理の相談は有料の「医薬品申請電子データ提出方法相談」で、することになったか？
2. 大文字を含むファイル名を含むファイルを提出するときの、それに関する説明はどこにどのように記載をすればよいか？
3. 相談が有料になったのであれば、多く会社で経験した事例は、ある程度例示が必要ではないかと思う。
4. これらの問題に関し、対応は各社まちまちなので一義に公表できないのでしょうか？有料の「医薬品申請電子データ提出方法相談」で聞くことになるのでしょうか？

B社

1. PBPKに関して
 1. データセット定義ファイルとは何を出すのか？
 2. SimcypだとPK実測値が入力されたexcelファイルを提出するのか？
 3. 使用していない場合は添付不要？
2. 食事の影響試験成績に基づき、用法用量に食事に関する規定を設けた場合等、用法用量の主要な根拠となる食事の影響試験を提出するとあるが、規定を設けない場合は0.8~1.25の範囲に収まらなくても提出しなくていい？
3. 同様に腎、肝障害についても用量調節の主要な根拠となる臨床薬理試験は？用量調整不要という結論の根拠として提出すべき？
4. プログラム手順書を各社どの程度のものを作成して提出しているのか。別紙5を参考に作成することにはなるが、事例の紹介があると今後の参考になると思う。
5. 電子データを提出したことにより発生した／削減した解析関連の照会事項の事例を知りたい。

C社 （導入品について）

1. 海外Phase 3試験の用法用量の設定根拠となるPK解析・PKシミュレーションにもかかわらず、当該解析・シミュレーションに係るWinNonlinファイルが存在しない場合はどうすればいいのか？
2. 海外用法用量（既承認）の妥当性の根拠の1つとなるモンテカルロシミュレーションにもかかわらず、実施に係るプログラム、プログラム手順書が存在しない。
 - 「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」では、「プログラム自体の提供が困難な場合等には、解析アルゴリズムの分かる仕様書等を提供することで差し支えない」とあるものの、目標濃度に到達する患者の割合を示す表（海外CTDで記載）しか持っていない状態なので、シミュレーションに関する情報が何も書けない。

D社

電子データ提出にかかる各種相談時の別紙8の記載

1. 「2. 相談事項」に関して

過去の相談及び合意事項について、どの程度記載が必要か。

対面助言用資料なら、過去の相談内容についてはほとんど記載しないけれど、同じ考え方でよいのか。
また、申請時（実際に提出する際）に、何を記載しておくことが想定されているのか。

2. 「3. (1) 臨床データパッケージ」について

以前の相談での合意事項から変わっている場合、先に更新しても差し支えないか、申請前相談で確定してから変えるのか

3. 標準的な薬物動態解析を実施している試験

ADaMでの提出が必要な試験に関して、4(1)に記載している内容をどの程度4(3)に記載する必要があるのか

- C-QT解析に関しては4(4)に記載するようにとあるが、ADPCとADEGを使って解析している場合はどのように記載すればよいのか
- PBPKをSimCYPで実施しWorkspaceと結果のExcelファイルを提出する場合、「提出を予定するファイル」をどのように記載するか(複数の情報が含まれているものの、チェックの数とファイルの数が合わないと混乱が生じるため避けたい)

D社 続き

相談の申し込み・書類の記載に関して

1. 別紙8の書き方がわからない場合の相談区分（相談方法）がわからない。
2. 提出方法相談と確認相談を近日（場合によっては同日に）に設定したい場合、別紙8は1つでよいのか、書き分ける必要があるのか。
3. 同様に、日程調整表についても、1枚ずつ作るのか1枚に複数チェックを入れることでよいのか。
4. 提出書類の中で、同一内容を繰り返し記載する必要がある。
5. 申請段階でPMDAとの合意事項に応じたADRG/SDRGを作り直す必要性？
 1. 申請段階の電子データに基づくADRG/SDRGが要求されている。
6. 確認相談等でなんらかの修正が必要になった場合、両guideの修正/更新が必要になるものの、元々、治験に関連する資料として整合を保ち固定しているものまで更新を要求されることについて
7. 3-3) 4(3)「解析プログラムの提出」と「解析仕様書又はそれに準じる情報の提出の有無」について

D社 続き

その他

複数の部署（薬事，臨床開発，統計，DM，臨床薬理等）が関わり、申請用電子データや関連資料の作成をする必要があり複雑である。

1. 全体像を理解している人が極めて少ない（各試験のデータ，別紙8の記載，電子データ提出時の入力（ゲートウェイ）で，それぞれ観点が別）
2. 懸案等を協議するものの，Terminologyや意味が理解できず議論の開始に時間がかかる
3. 説明会等に複数回参加している担当者でも，解釈はバラバラの場合がある

これを打開することが非常に重要であるが，簡単ではない。

まとめ/感想

- あらためて今回、様々な会社の方とお話をさせていただき多様なケースがあることが分かった。臨床薬理分野の複雑性からか、色々な問題点・疑問点がありうるのも分かった。
- 経験のある会社と経験のない会社では、特に提出書類など手続き関連の“お作法”に関して“理解度”に差がある。
- ガイドラインやQAが何度も改訂され、WSが何度も実施されたものの.....製品ごとに個別の対応が必要なケースも多く、電子データ申請経験会社においてさえも都度苦労がある現状。
- 他社事例が何らかの形で公開されれば、ストレスなく電子データ提出を行えるようになるのかも？
 - 承認申請書に添付すべき資料をCTDに基づいて作成することとされたとき（平成13年）、何を書けば良いかという不安・懸念が当時製薬企業内にあったが、公開されるCTDが蓄積されるにつれ、そのような声は消えていったことも。。