

申請電子データ提出免除相談に関する アンケート結果の紹介



日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
データサイエンス部会 タスクフォース6

竹内 智哉、矢崎 直人

2024年3月15日

- 本発表資料は製薬協参加企業を対象に行ったアンケート及び申請電子データ提出免除相談実施会社からの情報提供を元に、データサイエンス部会TF6が作成しています
- 本資料の内容は、TF6の見解に基づくものであり、TF6メンバーが所属する企業・団体の見解を示すものではありません
- 本資料中の事例については、同様の対応で一律にPMDAと合意が得られる事を保証するものではありません。対応方法については各社状況に応じて適時PMDAとの各種面談/相談を活用の上、ご確認ください

- 背景
- アンケート結果の紹介
- 追加ヒアリング事例の紹介
- 総括

背景

➤ 本タスクフォースの目的

- 申請電子データの作成・提出に関する知識・経験を共有し、申請電子データの円滑な提出を推進すること

➤ 医薬品申請電子データ提出免除相談（以下、免除相談）

- 電子データの一部又は全部が提出免除となるかどうかについて、提出要否や提出する際の具体的な提出内容を相談するもの（希少疾病用医薬品について、CDISC標準以外の形式で提出すること及びその提出内容の妥当性に係る相談も含む）

➤ 免除相談アンケート

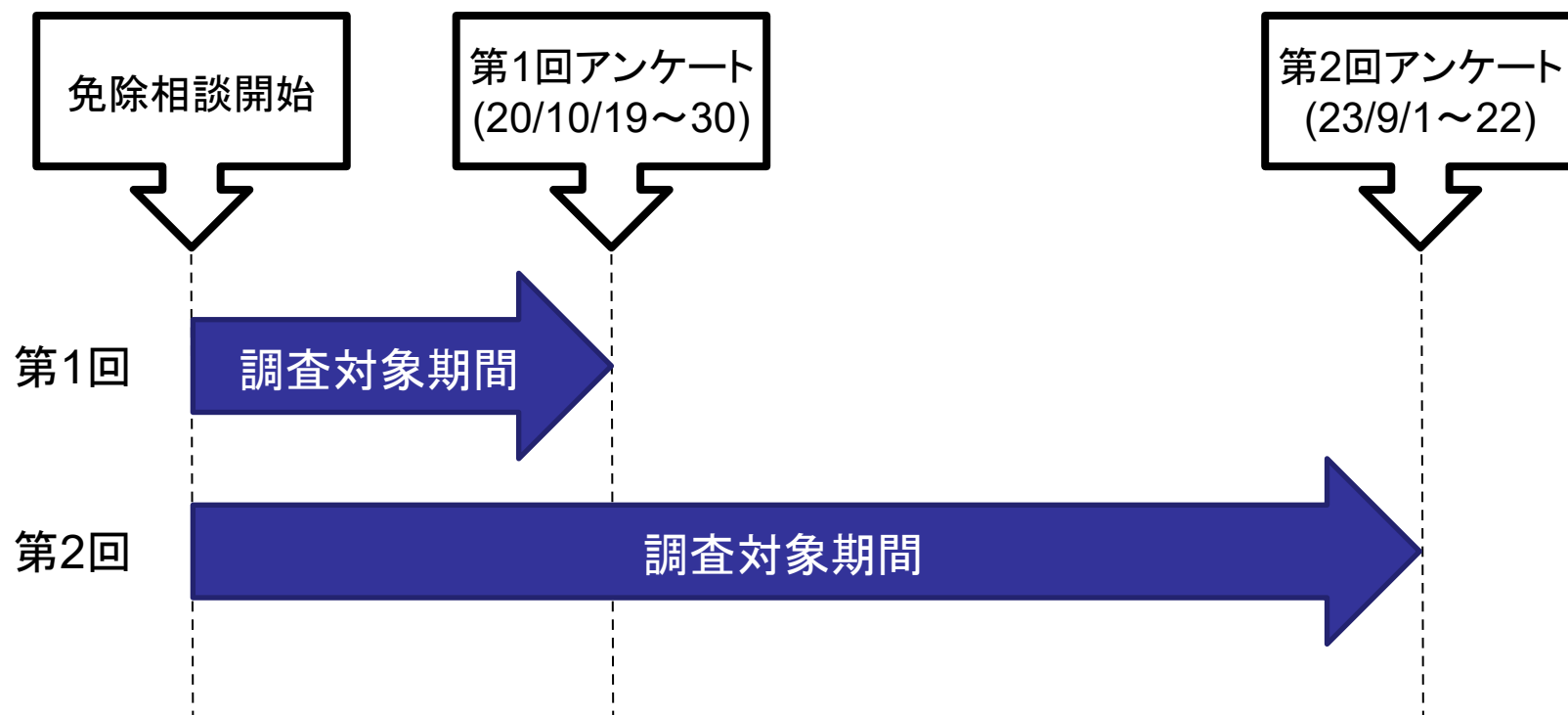
■ 第1回:2020年10月19日～30日

□ 目的: 免除相談の実施事例が少なかったため, 事例に関する情報を共有することで, 各社における免除相談の円滑な実施の一助とすること。

■ 第2回:2023年9月1日～22日

□ 目的: 数年を経て, 免除相談の実績が蓄積されている業界状況を踏まえ, 再度事例に関する情報を共有することで各社における効率的な免除相談の活用の一助とすること。

➤ 免除相談アンケート



本日は第2回アンケートの結果を共有します。

➤ アンケート内容

1. 免除相談の実施経験(Yes/No)
2. 免除相談の実施事例
 - 2-1 実施内容
 - 2-2 相談対象
 - 2-3 提出資料
 - 2-4 相談概要
 - 2-5 相談結果
 - 2-6 相談結果詳細(データ保有状況やPMDAとの協議内容等)
 - 2-7 苦労した点(相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)
3. 免除相談の今後の活用
4. 免除相談に期待すること

➤ アンケート回答

- 回答:48社
- 追加ヒアリング(Web面会):3社

謝辞:アンケート及び追加ヒアリングに協力いただいた
各企業の皆様に心より感謝いたします。

アンケート結果の紹介

1. 免除相談の実施経験(全48社)

■ 事前面談又は免除相談実施: 19社/48社(40%)

□ 計23事例(1事例: 16社、2事例: 2社、3事例: 1社)

※参考: 第1回アンケート

■ 事前面談又は免除相談実施: 8社/42社(19%)

□ 計8事例(1事例: 8社)

実施件数は着実に増えている。

2. 免除相談の実施事例(全23事例)

2-1 実施内容

- 事前面談のみ: 6事例
- 免除相談のみ: 3事例
- 事前面談→免除相談: 14事例

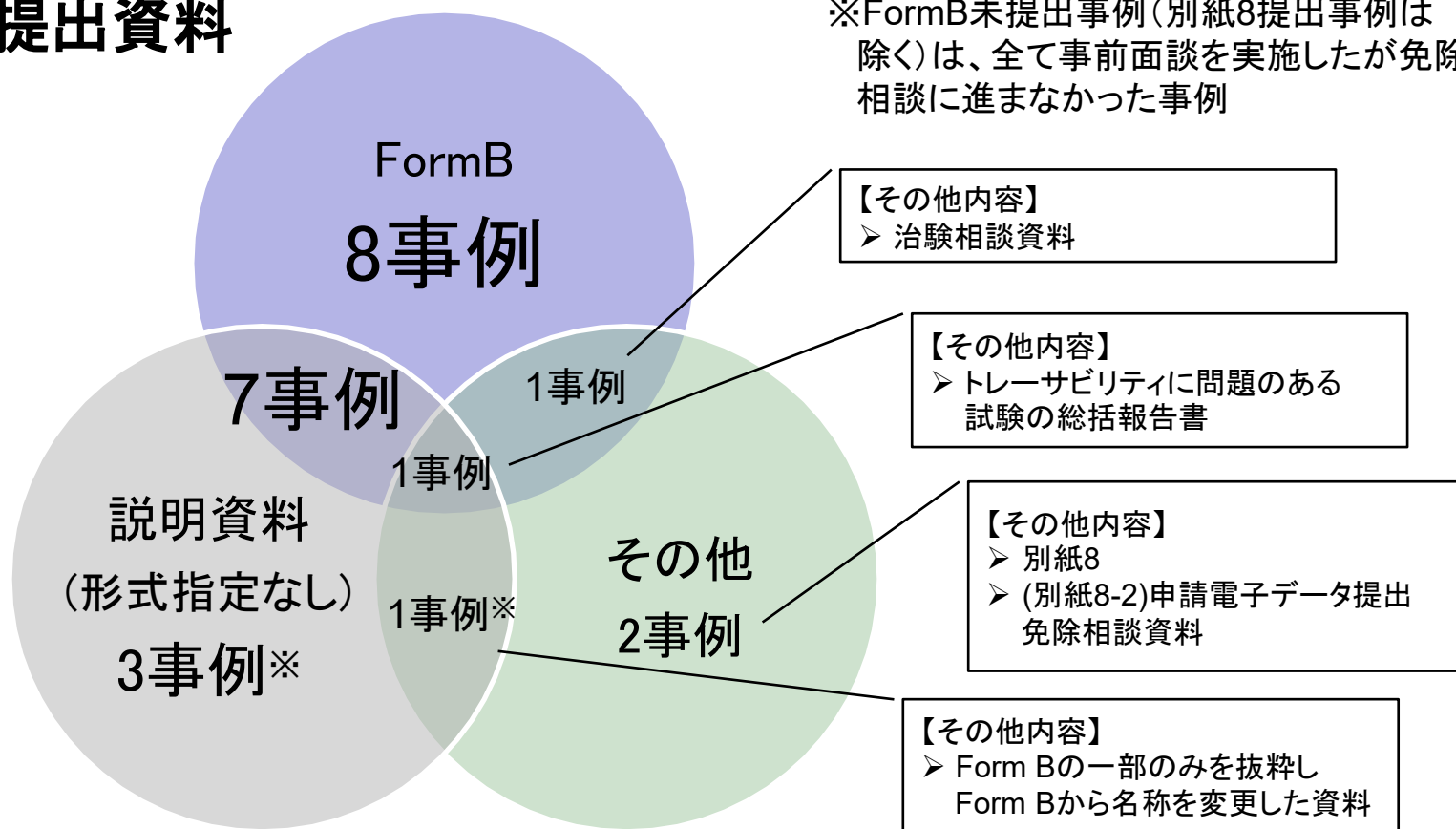
2-2 相談対象

- 希少疾病用医薬品(以降、オーファン): 15事例
- 希少疾病用医薬品以外(以降、オーファン以外): 8事例

免除相談のみの事例もあり。オーファン以外も増えている。

2. 免除相談の実施事例(全23事例)

2-3 提出資料



FormBと説明資料の双方を提出している事例(8事例/23事例)が比較的多い

2. 免除相談の実施事例(全23事例)

2-5 相談結果(オーファン:15事例)

※事前面談を実施したが免除相談に進まなかった事例

	データ提出 (全て) 免除可	データ提出 (一部) 免除可	CDISC対応 (全て) 免除可	CDISC対応 (一部) 免除可	免除不可	その他
8事例			○			
2事例		○	○			
1事例		○		○		
1事例		○				
1事例			○	○		
1事例※					○	
1事例						○

【その他内容】

➤ 申請電子データ提出免除相談に進んでください

2. 免除相談の実施事例(全23事例)

2-5 相談結果(オーファン以外:8事例)

※1 事前面談を実施したが免除相談に進まなかった事例

※2 2事例の内、1事例はオーファン適応予定

	データ提出 (全て) 免除可	データ提出 (一部) 免除可	CDISC対応 (全て) 免除可	CDISC対応 (一部) 免除可	免除不可	その他
3事例※1						○
2事例※2		○		○		
2事例		○				
1事例※1					○	

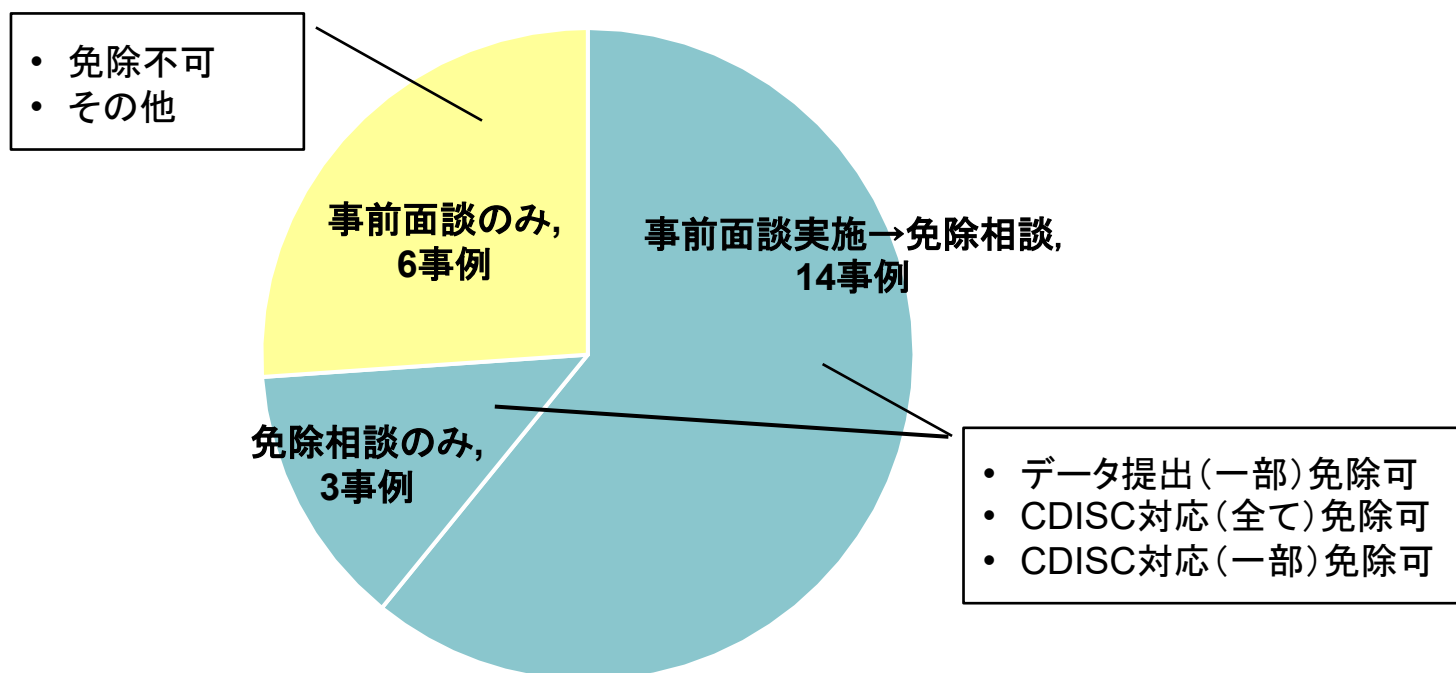
【その他内容】

- CSRの一覧表のデータから電子的にデータを作ることが可能か検討してほしい
- このようなケースは提出方法相談の枠で相談するようにとの助言を得た(その後免除(解析PG))
- 事前面談だけでは判断不能とのことであった

オーファンにも関わらず免除不可となった事例やオーファン以外で免除可となった事例等、特徴的な事例については、「追加ヒアリング事例の紹介」の章で詳しく紹介します。

2. 免除相談の実施事例(全23事例)

2-5 相談結果



免除相談を実施した全ての事例で、
データ提出又はCDISC対応の免除が認められた。

アンケート結果の紹介

2. 免除相談の実施事例(全23事例)

2-4 相談概要

相談事項 (同一相談内で取り扱った内容に○を付与)	相談事例数										
	6	4	3	2	2	1	1	1	1	1	1
試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていない			○	○		○	○	○			
CDISC準拠データを作成するために必要な情報の詳細が得られていない				○		○	○				
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ない					○	○			○		○
希少疾病用医薬品(又は指定予定)で、試験開始日が通知に示す日付より前	○				○	○	○	○	○	○	
その他		○				○		○	○	○	
相談結果 (可:免除可、不:免除不可、そ:その他)	可:5 そ:1	可:2 不:1 そ:1	可:2 そ:1	不:1 そ:1	可:2	可:1	可:1	可:1	可:1	可:1	可:1

2. 免除相談の実施事例(全23事例)

2-4 相談概要

相談事項 (同一相談内で取り扱った内容に○を付与)	相談事例数									
	6	4	3	2	2	1	1	1	1	1
その他		A				B		C	D	E

【その他内容】

A1: 2020.4.1以降に実施された試験における、CDISC標準形式の免除(免除不可)

A2: ADaMデータセット作成プログラムなど提出すべきとされているファイルがCROから提供されなかった。
提供を要請したが契約の問題で入手困難と判断された(その他)

A3: 移管元のスポンサーから委託されたCROがPKの解析データセットを保有しておらず、電子データを入手することが困難である(免除可)

A4: 希少疾病用医薬品(または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目)に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である(免除可)

B : トレーサビリティの問題が解消できなかった場合の対応について

C : ①導入元から入手した電子データのファイル名が技術的ガイドに準拠していない
②臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書に記載すべき事項がわからない

D : LDCが必要なCDISC非準拠データだったが、CDISC準拠データを作成するために必要な情報は揃っていた

E : 基本的にはCDISC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ない

2. 免除相談の実施事例(全23事例)

2-7 苦労した点

- 導入元または海外部門によるデータ保有状況の確認やデータ入手経緯の把握:7事例
- 相談資料の作成:6事例
 - 記載粒度の判断:5事例
 - 作成にかかる労力:1事例
- 相談時の対応:2事例
 - 解析アルゴリズムの作成:1事例
 - 再現プログラムの作成:1事例
- 免除相談のスケジューリング:1事例
- 特になし:2事例
- 未回答:5事例

3. 免除相談の今後の活用(全48社)

■ 申請電子データ提出免除相談を今後活用したいと思いますか？

□ Yes: 37社

- ✓ 2020年4月1日より前に開始したオーファン試験の場合
- ✓ 提出に必要なデータが揃っていない場合
- ✓ 古い試験など準備に労力を要する場合
- ✓ 海外提出済みのデータがPMDA要件を満たしていない場合
- ✓ アカデミア実施試験やRWDを使用した試験を提出する場合

□ No: 11社

- ✓ 免除相談の活用対象となる試験がない
- ✓ 提出要となった場合に申請時期が遅れるリスクがある
- ✓ オーファン以外は、免除可となる可能性が低い
- ✓ 相談し、提出要となった場合にリソース／コストが増加する
- ✓ オーファンで該当する試験が今後少なくなると考えられる
- ✓ 非オーファンの場合、免除相談活用対象に該当する試験は限定的と考える

4. 免除相談に期待すること(全48社)

■ 申請電子データ提出免除相談について、今後期待すること等がございましたら、ご記載ください。

- 免除相談に必要となるリソース・コストの軽減
- 免除相談の対象となる試験範囲及び免除自体のハードルの緩和
(オーファンにおける2020.4.1より前の試験という限定を撤廃等)
- 当局からの情報の提示、通知の改訂等
- 具体的な免除事例等の情報共有
- より柔軟な相談対応(治験相談内で提出範囲の協議に合わせて提出免除の協議を可能とする等)

追加ヒアリング事例の紹介

追加ヒアリング事例の紹介

➤ 追加情報提供可: 11社/48社

■ 特徴的な事例を保有する3社に追加ヒアリング

		相談対象	相談概要	相談結果
A社	事例①	オーファン以外	・試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていない ・CDISC準拠データを作成するために必要な情報の詳細が得られていない	免除不可
	事例②	オーファン	・その他(2020.4.1以降に実施された試験における、CDISC標準形式の免除)	免除不可
B社	事例③	オーファン以外	・試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていない	「データ提出(一部)」免除可
C社	事例④	オーファン以外	・試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていない ・CDISC準拠データを作成するために必要な情報の詳細が得られていない ・希少疾病用医薬品(又は指定予定)で、試験開始日が通知に示す日付より前	「データ提出(一部)」免除可 「CDISC対応(一部)」免除可

➤ 関連通知

■「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」に関する質疑応答集(Q&A) ※一部抜粋

□問2

- ✓ 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。

□問15

- ✓ 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、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。

➤ 事例①

■ 実施内容

- 事前面談のみ

■ 対象試験

- 全11試験のパッケージの中でLegacy data conversion(以降、LDC)が必要な試験の内、データが揃っていない2試験
- オープン以外(指定予定なし)

■ 相談内容

- 2試験のCDISC変換免除(保有データをそのまま提出)

■ 相談経緯

- 導入品目において、試験実施時期が古く(10年ほど前)、Rawdata、DB定義書、aCRFのみ存在
- Rawdataの構造が特異的(全収集データが1データセットに格納)
- 解析仕様書やデータセット、PGがなく、再現性確認が困難

➤ 事例①

■ 相談結果

- 免除不可 (CDISC変換が必要)

■ A社コメント

- Rawdataが存在する場合はLDCは不可能ではなく、通知よりLDCをしなくてよいという根拠もほぼないことから、このような判断になったと考える。
- Rawdataの特異性により、LDCが困難であることは伝わり、免除される可能性があるのではないかと考えたが、議論はされなかった（相談資料に盛り込んでいたが、特にコメントも無かった）。
- LDCによりADaM等を作成しても解析結果が再現できた場合のみ恐らく正しいであろうということしか言えず、再現できなかった場合にはADaMの正しさを証明する手立てはない。このことを理由に免除を希望したが受け入れられなかった。

➤ 事例②

■ 実施内容

- 事前面談のみ

■ 対象試験

- 全10試験以上あるパッケージの中で、基準日(2020.4.1)以降に実施した試験(FDA提出済み)
- オーフアン指定

■ 相談内容

- PMDA形式のCDISC変換免除

■ 相談経緯

- オーフアン かつ 2020.4.1より前に実施した試験におけるCDISC標準形式の免除を相談する際、同様に2020.4.1以降に実施した試験のCDISC標準形式の免除についても相談

➤ 事例②

■ 相談結果

- 免除不可 (PMDA形式へのCDISC変換が必要)

■ A社コメント

- 通知Q&A#15に従い、2020.4.1以降に開始された試験のCDISC標準の免除はできないと言われた。もし免除を求める場合は、通知Q&A#2の準備が困難であることを説明する方針で相談しなければ厳しいと理解した。
- PMDA側の背景としては、本来であれば全ての試験でCDISC標準への対応を求めたいところだが、ある一定のラインで免除している状態だと思われる。
- 2020.4.27に開始した試験もあり、この26日で何が違うのか？と確認したが、『通知Q&A #15に従い、2020.4.1以降に開始した試験についてはCDISC標準形式の免除はできない。』と言われた。

➤ 事例③

■ 実施内容

- 事前面談→免除相談

■ 対象試験

- 全10試験のパッケージの内、データが揃っていない2試験
- オープン以外（指定予定なし）

■ 相談内容

- A試験：PCドメインの提出免除
- B試験：解析仕様の提出免除

■ 相談経緯

- 他社で実施したPK解析について、SDTMのPCドメインの不足(PKパラメータあり)及び解析仕様がない試験があり、SDTMのPCドメイン及び解析仕様について免除相談を実施した。

➤ 事例③

■ 相談結果

- 「データ提出（一部）」免除可（PCドメイン及び解析仕様の提出免除）

■ B社コメント

- PMDAとしては、今回の対象資料は解析を理解する上で重要であり、どの試験においても提出を希望しているが、入手が不可能であれば免除可との見解であった。（解析上の重要性について、特に相談資料等での説明はしていない）
- 解析仕様について、解析計画書等での代用を提案したところ、PMDAから解析計画書における解析方法で再現が可能か証明してほしいと依頼があった。再現を実施したが、一部（少数点第2位、3位の数値）がCSRと一致せず、解析結果が再現できなかったため、最終的な結論として提出不可と伝えた。

➤ 事例④

■ 実施内容

- 事前面談→免除相談

■ 対象試験

- 全9試験のパッケージの内、8試験（電子データがない3試験、CDISC非準拠データがある5試験）
- オープン以外（未承認薬・適応外薬検討会議からの開発要請品目）

■ 相談内容

- 電子データがない3試験：提出免除
- CDISC非準拠データがある5試験：CDISC変換免除

■ 相談経緯

- 未承認薬・適応外薬の開発要請に従って、免除相談の実施を検討した。

➤ 事例④

■ 相談結果

- 免除可 (電子データがない3試験: 提出免除、CDISC非準拠データがある5試験: CDISC変換免除)

■ C社コメント

- 免除相談も対面での開催もなく、面談開始前に全て受け入れるとのPMDA見解を入手しており、特に議論もなく受入られた。
- 相談資料中にデータの保有状況を記載していたが、試験別のデータ保有状況と対応する通知を記載した試験一覧表の作成を求められた。その結果、相談内容が全て受け入れられた。

総括

アンケート及び追加ヒアリングの結果に基づき、免除相談の現状についてまとめました。

➤ 実施内容

- 免除相談のみ実施した事例もあり。
(ただし、基本的には事前面談の実施が求められる)

➤ 相談対象

- オープアン以外の事例も確実に増えている。

➤ 提出資料

- Form Bのみの事例は全てオープン。
- 免除相談において詳細なデータ保有状況等の説明資料が求められた事例が多い。

➤ 相談結果

- 免除相談(本相談)を実施した全ての事例で、データ提出又はCDISC変換の免除が認められた。
- 免除不可及びその他事例は、全て事前面談のみ実施。
- オープアン以外的事例において、データ提出及びCDISC変換の全てを免除された事例はないが、一部免除となった事例あり。

➤ 苦労した点

- データ保有状況等の精査に時間がかかる、提出資料の記載要項が不明瞭であり作成に苦労した、といった意見が多数あった。

- 免除相談を最大限活用するため、電子データ保有状況の確認は早期に開始し、正確かつ詳細に状況を把握しておくことが推奨される
 - 早期に免除相談の必要性を確認し、承認申請のタイムラインへの影響を防ぐ
 - Form Bの他に、より詳細なデータ保有状況・入手経緯についての説明が求められた事例あり
- オーフアン・オーファン以外を問わず、保有データ及び試験の状況が通知「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」(及びQ&A)に合致する場合は、積極的な活用が有用
 - データ提出又はCDISC標準への変換が不要になるメリットは大きい
 - 通知2-(1)-イ における「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、「電子データの入手が不可能であり、他のデータからの再現もできない」状況以外で免除された事例は今回のアンケートでは収集されなかった

- 事前面談の活用により、免除相談又は電子データ提出の準備を効率的に
 - 事前面談の段階で、免除相談で説明すべき内容を整理できたため免除相談の準備を無駄なく行えたとの意見あり
 - 事前面談～免除相談まで実施した上で免除不可となった事例は今回のアンケートでは収集されなかった
 - 免除相談のための事前面談を他の相談案件（治験相談等）と併せて実施することで、リソース面の負担を減らすといった工夫も可能
- PMDAへの期待
 - 免除相談の対象となる試験範囲及び免除自体のハードルの緩和、提出資料の作成工数が削減されるような必要情報の指定
 - ※第Ⅰ相試験や臨床薬理試験については、CDISC標準準拠データの提出範囲緩和が予定されている
 - 今後の免除相談を実施する企業が参考にできるよう、免除相談の具体的な事例（提出資料の記載例含む）の情報公開

メンバー紹介

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 タスクフォース6

会社名	氏名(敬称略)	備考
丸石製薬株式会社	竹内 智哉	
久光製薬株式会社	矢崎 直人	
大塚製薬株式会社	橋本 千恵	
田辺三菱製薬株式会社	山崎 亜紀子	
中外製薬株式会社	桐原 みらい	
鳥居薬品株式会社	岡田 宏美	
ヤンセンファーマ株式会社	南雲 健太郎	
鳥居薬品株式会社	磯崎 充宏	推進委員/リーダー
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	長谷川 秀美	推進委員/リーダー
サノフィ株式会社	加藤 智子	担当副部長

參考資料

- 本アンケートで収集された計23事例全てを参考資料として掲載します。
- 今後、各社で事前面談実施を検討する際の参考資料となれば幸いです。

【オーファン：15事例】

【事例1】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	FormB
相談概要	➤ 基本的にはCDISC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ない ➤ 希少疾病用医薬品（または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目）に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である ➤ その他（LDCが必要なCDISC非準拠データだったが、CDISC準拠データを作成するために必要な情報は揃っていた。）
相談結果	「電子データのCDISC標準対応（全て）」の免除可
相談結果詳細 （データ保有状況やPMDAとの協議内容等）	－
苦労した点 （相談準備、データの事前精査、提出資料作成等）	試験ごとにどんなデータ・資料をPMDAに提出できるかを調査し、相談資料に纏めるのが大変だった。

【事例2】

アンケート項目	回答内容
実施内容	免除相談のみ
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	FormB
相談概要	➤ 基本的にはCDISC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ない
相談結果	「電子データのCDISC標準対応(全て)」の免除可
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	一部変更承認申請予定の効能・効果で希少疾病用医薬品に指定された場合には、CDISC 標準以外の形式の電子データを提出することは受入れ可能と判断された。
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	－

【事例3】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	FormB
相談概要	➤ 希少疾病用医薬品（または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目）に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である
相談結果	「電子データのCDISC標準対応（全て）」の免除可
相談結果詳細 （データ保有状況やPMDAとの協議内容等）	試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験について、CDISC標準形式以外の形式として提出することが受け入れられた。
苦労した点 （相談準備、データの事前精査、提出資料作成等）	免除の対象となる試験は、CDISC標準のデータセットはあるもののバリデーションやデータガイドが不完全という中途半端な状況であったため、相談資料にどこまで記載するべきか等、悩ましい点があった。（通知に照らして明らかにCDISC標準以外の形式で提出できる試験（例：非常に古い試験等）については試験の詳細の記載を省略することができれば、相談資料作成にかかる労力を減らすことができると思われる。）

【事例4】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談のみ
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	説明資料(形式指定なし)
相談概要	➤ 希少疾病用医薬品(または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目)に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である
相談結果	その他(申請電子データ提出免除相談に進んでください)
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	－
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	－

【事例5】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	FormB
相談概要	➤ その他(移管元のスポンサーから委託されたCROがPKの解析データセットを保有しておらず、電子データを入手することが困難である)
相談結果	「電子データの提出(一部)」の免除可
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	データの保有状況:入手困難のため保有なし 初回相談では免除可とならず、CROと交渉してそれでも入手不可能な場合に改めて相談となったが、最終的に当該電子データを準備することが困難と認められた。
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	上記と同様となるが、初回相談では免除可とならず、入手不可能性を説明するために、色々に対応が必要であった。

【事例6】※次ページに続く

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	説明資料(形式指定なし) FormB その他(トレーサビリティに問題のある試験の総括報告書)
相談概要	➤ 試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていないことから、電子データを準備することが困難である ➤ CDISC準拠データを作成するために必要な情報の詳細が得られておらず、当該試験の一部の電子データを準備することが困難である ➤ 基本的にはCDISC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ない ➤ 希少疾病用医薬品(または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目)に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である ➤ その他(トレーサビリティの問題が解消できなかった場合の対応について)
相談結果	「電子データの提出(一部)」の免除可

【事例6】

アンケート項目	回答内容
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	2020年4月1日より前に開始した試験は、保有する電子データをそのまま提出する事で了承された。ただし、2020年4月1日より前に開始した試験のうち、免除相談後に更新が予定されている試験、及び同試験を含む統合解析データセットは、CDISC標準に準拠した形式で、PMDAのバリデーションルールに基づく整備をしたうえで提出することが求められた。 2020年4月1日より前に開始した試験の一部で解析データセットを提出しないことについては、入手できない試験の提出が免除された。 トレーサビリティに問題がある試験は、その旨説明する文書を提出する事で了承された。
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	海外ベンチャー企業からの導入品であり、開発に複数の海外企業が関わっていたため、データセットの保管状態が悪い試験があった。 導入元企業がFDAでの承認を取得しており、一部の試験はFDA申請時にCDISC標準に準拠したデータセットを提出していたが、PMDA基準を満たしていない、クロスバリデーションが行われていない、変換後データから解析結果が再現できない等の問題があった。 免除相談時に各試験の問題点を明らかにするため、解析プログラムが保管されていない全ての試験で再現プログラムを作成した。

【事例7】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	その他((別紙8-2)申請電子データ提出免除相談資料)
相談概要	➤ その他(希少疾病用医薬品(または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目))に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である)
相談結果	「電子データのCDISC標準対応(全て)」の免除可
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	提出予定の電子データについて、データ取得から現在の保有状況までのプロセス、CDISCデータ標準への準拠状況を説明しました。PMDAからは、提出予定の情報に症例採否、データ採否、データの定義や解析の方法が含まれるか否かについて問い合わせがあり、含まれる旨を回答し、了解を得ました。
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	CDISCに準拠していないデータの提出にあたり、どのような提出資料を準備すればよいか、試行錯誤しました。現在進行中の試験データについては、データセットのファイル名やファイル容量の予測などを行うなど、事前面談のための提出資料作成に約2カ月を要しました。

【事例8】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	FormB
相談概要	➤ 希少疾病用医薬品（または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目）に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である
相談結果	「電子データのCDISC標準対応（全て）」の免除可
相談結果詳細 （データ保有状況やPMDAとの協議内容等）	define.xmlではなくLegacy Specificationを提出可能であるか、また、非CDISCのデータのフォーマットが受け入れ可能であるかを確認した
苦労した点 （相談準備、データの事前精査、提出資料作成等）	事前面談実施から免除相談までに必要な期間が短く、申請までに間に合わない可能性があったため、提出資料を急いで作成した。また、日程調整に多少苦労した。

【事例9】

アンケート項目	回答内容
実施内容	免除相談のみ
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	FormB
相談概要	➤ 希少疾病用医薬品（または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目）に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である ➤ その他（基本的にはCDISC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ない）
相談結果	「電子データのCDISC標準対応（全て）」の免除可 「電子データのCDISC標準対応（一部）」の免除可
相談結果詳細 （データ保有状況やPMDAとの協議内容等）	以前の申請でオフアン取得済みの適応において、1Lとして申請。 A試験、B試験の2試験。どちらも試験開始日が通知に示す日付より前の試験であり、以下の形式での提出の合意が得られた。 ・A試験：FDA 要求事項に従った CDISC 標準形式のデータ ・B試験：CDISC 標準以外の形式のデータ
苦労した点 （相談準備、データの事前精査、提出資料作成等）	同一製品、同一適応で、申請・承認の経験があり、免除相談においても経験済みであったため、特に苦労することはなかった。

【事例10】※次ページに続く

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	説明資料(形式指定なし) FormB
相談概要	➤ 基本的にはCDISC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ない ➤ 希少疾病用医薬品(または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目)に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である
相談結果	「「電子データのCDISC標準対応(全て)」の免除可

【事例10】

アンケート項目	回答内容
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	【状況】 導入元の会社より9試験分のデータ(2試験はレガシーデータ、7試験はFDA提出時のCDISCデータ)を受領。概ね、PMDAが必要とするデータや資料を導入元から入手できていたものの、ARMに相当する資料は入手できていなかった。 【相談内容】 ・CDISC形式(FDA)をPMDAにそのまま提出すること ・レガシーデータをそのままPMDAに提出すること ・ARMの代わりにSASプログラムを提出すること ・薬剤辞書バージョンの正確なバージョンが把握できなかった試験についてSDRGに記載のまま提出すること ・一部の試験でADAMに関連する標準のバージョン(Controlled Terminology)を「不明」のまま提出すること
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	・免除相談の相談資料でどの程度の記載が求められるのか不明だった点(導入元から入手できなかったものは、「無い」と記載するだけで受け入れてもらえるのか、それともどういったやりとりが申請者と導入元との間でなされたか経緯を説明する必要があるのか、など) ・相談資料、FormB中に記載する各試験に関する情報に不整合がないか確認する作業が発生した点

【事例11】※次ページに続く

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	説明資料(形式指定なし) FormB
相談概要	➤ 試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていないことから、電子データを準備することが困難である ➤ 希少疾病用医薬品(または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目)に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である ➤ その他(①導入元から入手した電子データのファイル名が技術的ガイドに準拠していない。②臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書に記載すべき事項がわからない。)
相談結果	「電子データの提出(一部)」の免除可 「電子データのCDISC標準対応(全て)」の免除可

【事例11】

アンケート項目	回答内容
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDA との協議内容等)	①CDISC準拠資料に記載されるべき情報に対応した非準拠データの保有状況及び記載箇所を説明した結果、CDISC標準対応が免除された。 ②導入品目であり、導入元実施試験の一部電子データが入手できず、電子データ保管状況の確認結果を説明した結果、電子データの一部提出が免除された。
苦労した点 (相談準備、データの事前 精査、提出資料作成等)	免除相談について事例等の情報が少なく、提出資料の作成に手間取った。

【事例12】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	FormB
相談概要	➤ 希少疾病用医薬品(または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目)に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である
相談結果	「電子データのCDISC標準対応(全て)」の免除可
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	CDISC非準拠データであれば持ち合わせていたので、定義書と共に提供することで問題ない旨相談いたしました。
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	FormBの作成に苦労しました。項目というよりはファイル名の記載ミスで指摘されました。CDISC形式でないデータなのでファイルの種類が普段と異なるので確認に苦労しました。

【事例13】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	FormB その他(治験相談資料)
相談概要	➤ 希少疾病用医薬品(または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目)に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である
相談結果	「電子データの提出(一部)」の免除可 「電子データのCDISC標準対応(全て)」の免除可
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	希少疾病用医薬品に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験における、非CDISC標準の提出資料(specやプログラム)の過不足と受け入れ可否、提出方法の確認
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	—

【事例14】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談のみ
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	説明資料(形式指定なし) FormB
相談概要	➤ その他(2020.4.1以降に実施された試験における、CDISC標準形式の免除)
相談結果	免除不可
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDA との協議内容等)	オープンで、かつ、2020.4.1より前に実施した試験におけるCDISC標準形式の免除を相談する際、同様に2020.4.1以降に実施した試験のCDISC標準形式の免除についても相談してみたものの、通知の通り提出が求められた。(免除されなかった。)
苦労した点 (相談準備、データの事前 精査、提出資料作成等)	特になし。

【事例15】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談のみ
相談対象	希少疾病用医薬品
提出資料	説明資料(形式指定なし) FormB
相談概要	➤ 希少疾病用医薬品(または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目)に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である
相談結果	「電子データのCDISC標準対応(全て)」の免除可
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	相談内容が、オーファンかつ2020.4.1より前に開始した試験における、CDISC標準形式の免除のみであったことから、事前面談(相談可能な内容に当たるかの確認)は不要と考え、事前面談は行わずにデータ免除相談を申し込んだ。 PMDAからは、事前面談の実施を進められたが、薬事を通じて上記の相談のみであることを伝えて事前面談が不要であることを説明し、予定より早期に相談内容について送付して欲しいとの要望に対応した。 結果、事前面談は実施せずデータ免除相談を実施し、通知通り、2020.4.1より前に開始した試験における、CDISC標準形式の免除について合意した。
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	－

【オーファン以外：8事例】

【事例1】※次ページに続く

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品以外
提出資料	説明資料(形式指定なし) FormB
相談概要	➤ 基本的にはCDISC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ない ➤ 希少疾病用医薬品(または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目)に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である
相談結果	「電子データの提出(一部)」の免除可 「電子データのCDISC標準対応(一部)」の免除可

【事例1】

アンケート項目	回答内容
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	希少疾病用医薬品としての適応を申請する医薬品に関して、PMDAバリデーションルール、関連通知に非準拠の提出資料の受け入れ可否、未入手のADaM及び解析プログラムの提出免除受け入れ可否、非CDISC標準の提出資料(specやプログラム)の過不足と受け入れ可否、提出方法の確認
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	多くの試験がPMDA申請パッケージの対象であったため、電子データに関するPMDA規制要件への準拠性や提出物の充足性の調査、足りている提出物については内容の精査等に多くの時間を要した。FDA申請では主要な試験のみが電子データ提出対象であったが、PMDA申請では想定よりも多くの海外試験が申請パッケージ内に含まれることとなった。申請パッケージを決定する協議の場にCDISC担当者が含まれておらず、電子データの免除相談やレガシーデータ変換等、申請時提出用電子データ作成プランを適切なタイミングで検討出来なかったために、対応免除が認められなかった場合申請スケジュールに影響する可能性が生じた。導入品などでPMDAの要求するバリデーションルールが考慮されていない試験を取り扱う場合はそのプロジェクトの早期よりCDISC担当者が協議に関わることが有用と考える。

【事例2】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品以外
提出資料	その他(別紙8)
相談概要	➤ 試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていないことから、電子データを準備することが困難である
相談結果	「電子データの提出(一部)」の免除可
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	申請データの一部の提出が困難だったため、相談した結果免除となった。
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	事前面談と本面談と段階があるため、都度の準備が大変だった。

【事例3】※次ページに続く

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談のみ
相談対象	希少疾病用医薬品以外
提出資料	説明資料(形式指定なし) その他((Form Bのすべてを作成する時間を減らすため)Form Bの一部のみを 抜粋しForm Bから名称を変更した資料)
相談概要	➤ 試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていないことから、電子データを準備することが困難である ➤ CDISC準拠データを作成するために必要な情報の詳細が得られておらず、当該試験の一部の電子データを準備することが困難である
相談結果	免除不可

【事例3】

アンケート項目	回答内容
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDA との協議内容等)	導入した品目において、試験実施が10年ほど前であり、Raw Datasetと、それに対するDB仕様書・Annotated CRFは在るものの、Raw Datasetから解析されていることから解析用データセットはなく、解析用プログラムは保存されていなかった。また、当時の担当者は既に導入元からは退社しており、追跡不可能だった。 加えて、被験者番号、被験者背景、既往歴から臨床検査値に至るまで、AE及びPK以外の1試験におけるすべての収集データが1つのRaw Datasetに格納された特異なデータ構造(62レコード、9250変数の1つのRaw Dataset)を有していた。上記より、解析を再現するための詳細なロジックを確認する資料(仕様書・解析用プログラム)がなく再現は手探りとなることから、再現できなかった場合のSDTM、ADaMの正確性の確認が困難であること、Raw Datasetの構造が特異であることからSDTMへのmapping自体も困難であることを理由に通知Q&A問2(提出すべき資料を準備することが困難な状況)に該当すると考え、存在するRaw Datasetをそのまま提出することを提案し、相談した。 しかし、相談結果は『CDISC 標準の形式ではないものの、相談者は電子データを保有していること等から、事務連絡の問2及び15に該当する試験ではないと考える。』とされ、免除されなかった(CDISC標準形式へのLegacy Data Conversionが必要だった)。
苦労した点 (相談準備、データの事前 精査、提出資料作成等)	申請までのスケジュール(期間)が厳しい中で、調査に時間を要する(特に、資料が無いことは相手会社に確認する必要があるため、返信まで時間が必要)ことから、十分な準備期間(期間の確保)が必要となる点。

【事例4】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談のみ
相談対象	希少疾病用医薬品以外
提出資料	説明資料（形式指定なし）
相談概要	➤ 試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていないことから、電子データを準備することが困難である
相談結果	その他（CSRの一覧表のデータから電子的にデータを作ることが可能か検討してほしい）
相談結果詳細 （データ保有状況やPMDAとの協議内容等）	事前面談にて確認した結果、CSRの一覧表のデータから電子的にデータを作ることが可能か検討してほしい。もし難しいということであれば、その時点で免除相談の実施となるという回答であった
苦労した点 （相談準備、データの事前精査、提出資料作成等）	2016年以前の古い時期に、導入品の開発の会社で実施した試験のため、データの一部が電子的に保存されていない状況を確認するのに苦慮した。さらに、詳細の把握が困難ななか、データが保存されていなかった理由をUS本社に確認することにも時間を要した。

【事例5】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品以外
提出資料	説明資料(形式指定なし) FormB
相談概要	➤ 試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていないことから、電子データを準備することが困難である
相談結果	「電子データの提出(一部)」の免除可
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	海外試験の古い試験で電子データがなかったものについてNon CDISCでの提出が了承された。
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	解析アルゴリズムを作るのに労力を要した。

【事例6】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談のみ
相談対象	希少疾病用医薬品以外
提出資料	説明資料(形式指定なし)
相談概要	➤ 試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていないことから、電子データを準備することが困難である ➤ CDISC準拠データを作成するために必要な情報の詳細が得られておらず、当該試験の一部の電子データを準備することが困難である
相談結果	その他(事前面談だけでは判断不能とのことであった)
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	－
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	－

【事例7】※次ページに続く

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談実施→免除相談
相談対象	希少疾病用医薬品以外
提出資料	説明資料(形式指定なし) FormB
相談概要	➤ 試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていないことから、電子データを準備することが困難である ➤ CDISC準拠データを作成するために必要な情報の詳細が得られておらず、当該試験の一部の電子データを準備することが困難である ➤ 希少疾病用医薬品(または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目)に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である
相談結果	「電子データの提出(一部)」の免除可 「電子データのCDISC標準対応(一部)」の免除可

【事例7】

アンケート項目	回答内容
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDA との協議内容等)	ICH-GCP適用以前に実施された試験は、電子データの提出が困難である理由をデータの保有の経緯や確認状況等を照会事項の回答として提出した。 その他の試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験は、CDISC非準拠データの詳細について提出の可否を照会事項の回答として提出した。
苦労した点 (相談準備、データの事前 精査、提出資料作成等)	申請電子データ提出免除相談の対象となった試験は、1985年から2014年までの古い試験が多くデータの保有の状況の確認やデータ入手の経緯を把握するのに時間がかかった。

【事例8】

アンケート項目	回答内容
実施内容	事前面談のみ
相談対象	希少疾病用医薬品以外
提出資料	FormB
相談概要	➤ その他(ADaMデータセット作成プログラムなど提出すべきとされているファイルがCROから提供されなかった。提供を要請したが契約の問題で入手困難と判断された。)
相談結果	その他(このようなケースは提出方法相談の枠で相談するようにとの助言を得た。)
相談結果詳細 (データ保有状況やPMDAとの協議内容等)	その後、提出方法相談の中で提出不可能なものを示し、PMDAからの了承を得た。
苦労した点 (相談準備、データの事前精査、提出資料作成等)	元々医師主導研究のため電子データ申請の要件が重視されていなかった。また、解析を担当したCROも電子データ申請の理解が不十分であった。

バックアップ

2. 免除相談の実施事例(全23事例)

2-3 提出資料

※FormB未提出事例(別紙8提出事例は除く)は、全て事前面談を実施したが免除相談に進まなかった事例

	FormB	説明資料 (形式指定なし)	その他	その他内容
8事例	○			
7事例	○	○		
3事例※		○		
2事例			○	➢ 別紙8 ➢ (別紙8-2)申請電子データ提出免除相談資料
1事例	○	○	○	➢ トレーサビリティに問題のある試験の総括報告書
1事例※		○	○	➢ Form Bの一部のみを抜粋しForm Bから名称を変更した資料
1事例	○		○	➢ 治験相談資料

FormBと説明資料の双方を提出している事例(8事例/23事例)が比較的多い

2. 免除相談の実施事例(全23事例)

2-4 相談概要

事例数	試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていない	CDISC準拠データを作成するために必要な情報の詳細が得られていない	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ない	希少疾病用医薬品(又は指定予定)で、試験開始日が通知に示す日付より前	その他
6事例				○	
4事例					○
3事例	○				

【その他内容】

- ① 2020.4.1以降に実施された試験における、CDISC標準形式の免除
- ② ADaMデータセット作成プログラムなど提出すべきとされているファイルがCROから提供されなかった。提供を要請したが契約の問題で入手困難と判断された。
- ③ 移管元のスポンサーから委託されたCROがPKの解析データセットを保有しておらず、電子データを手入することが困難である
- ④ 希少疾病用医薬品(または希少疾病用医薬品の指定を受ける前の申請予定品目)に関して、試験開始日が申請電子データ通知に示す日付より前の試験である

2. 免除相談の実施事例(全23事例)

2-4 相談概要

事例数	試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていない	CDISC準拠データを作成するために必要な情報の詳細が得られていない	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ない	希少疾病用医薬品(又は指定予定)で、試験開始日が通知に示す日付より前	その他
2事例	○	○			
2事例			○	○	
1事例	○	○	○	○	○※1
1事例	○	○		○	
1事例	○			○	○※2

【その他内容】

※1 トレーサビリティの問題が解消できなかった場合の対応について

※2 ①導入元から入手した電子データのファイル名が技術的ガイドに準拠していない。

②臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書に記載すべき事項がわからない。

2. 免除相談の実施事例(全23事例)

2-4 相談概要

事例数	試験実施時期が古くデータの一部又は全部が電子的に保存されていない	CDISC準拠データを作成するために必要な情報の詳細が得られていない	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ない	希少疾病用医薬品(又は指定予定)で、試験開始日が通知に示す日付より前	その他
1事例			○	○	○※1
1事例				○	○※2
1事例			○		

【その他内容】

※1 LDCが必要なCDISC非準拠データだったが、CDISC準拠データを作成するために必要な情報は揃っていた。

※2 基本的にはCDISC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ない