

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7
羽地 博、五月女 想
2021年2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TF7が作成しています
- 本資料の内容は、TF7の見解に基づくものであり、チーム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
- 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、事例もなく、本発表の対象としておりません
- 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下さい

- 背景
- 免除相談アンケート結果
 - アンケート回答各社からの疑問点
 - 事例紹介
- 総括

背景

➤ 申請電子データ提出

- 2020年3月31日をもって経過措置期間が終了
- CDISC標準でのデータ提出が義務化

➤ 通知改正

- 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(2020年3月18日)

➤ 医薬品申請電子データ提出免除相談(新設)

- 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)
- 別紙8-2: 申請電子データに係る説明資料(Form B)

- **本タスクフォースの活動の目的**
 - 2020年4月より義務化された申請電子データ提出を取り巻く状況変化を踏まえて、より円滑な申請電子データ提出を可能とすること

- **申請電子データ提出免除相談**
 - まだ実施経験のある会社が少ない
 - 免除相談に関する現状を把握し、その情報を共有するためにアンケート実施

- **本日はそのアンケート結果を共有します**

免除相談アンケート結果

- 目的: 免除相談及びその事前面談の状況調査
- アンケート期間: 2020年10月19日～30日
- 内容
 - 1. 申請電子データの提出免除相談に対する懸念点
 - 2. 申請電子データの提出免除を目的とした事前面談の実施有無と(有の場合)内容
 - 3. 申請電子データ提出免除相談の実施有無と(有の場合)内容

➤ 回答: 42社

■ 事前面談実施: 8社

□ 免除された場合の提出方法の相談: 1社

□ 免除相談実施の為の相談: 7社

✓ 免除相談不可: 2社 (共にオーファン以外)

✓ CDISC対応が煩雑 → 煩雑でも可能な物は変換が必要

✓ データが電子的に保存されていない → CSRの一覧表からデータ作成して提出するも検討する様、求められた

■ 免除相談実施: 5社

□ 個別に追加調査を実施

免除相談アンケート: 免除相談実施会社共通事項

- 全てのケースで事前面談(1~2回)を実施
 - PMDAから事前面談を求められているケースを含む
 - 事前面談時点で別紙8-2の提出を求められている

- 対象領域: 全て希少疾患
 - 面談時点ではオーファン申請中で、オーファン承認を前提として面談を実施したケースを含む

- 対象データ: 全て2020年4月1日以前に開始*
 - 非CDISC形式の試験データ(5社)
 - FDA提出したCDISC形式の試験データ(1社)
 - 実施中の試験データでデータセットはCDISC構造だが、Define.xml等を含まない(1社)
 - 統合解析(2社)

➤ 免除相談実施結果

- 5社共に非CDISC形式での提出を受け入れられた
 - FDAに提出したCDISC形式の試験データも、非CDISC形式として提出が認められている（PMDAルール準拠への対応なし）
- 統合解析データの非CDISC形式での提出も受け入れられた
 - 面談後に統合解析の更新を予定していた1社に関してはCDISC形式での提出が求められている

➤ 免除相談の有益性について

■ 5社共に有益と評価

- レガシー変換が不要となったメリットは大きい
- レガシー変換と比べて低リソースで済んだ
- レガシー変換には時間が掛かる事も多く、承認申請までのタイムラインの面からも有益

免除相談アンケート結果

アンケート回答各社からの疑問点

- 免除相談そのものへの疑問
 - 費用が高い
 - 免除相談実施条件が不明確
 - 免除の基準が不明確、免除可となるハードルが高い
 - 他の相談との切り分けが判り難い
- 対象データに関する疑問
 - オープンが取得できなかった場合の問題
- タイムラインへの影響
 - 複数回の事前面談
 - 別紙8-2を提出する為の準備期間

➤ 相談資料に関する疑問

- 提示すべき資料が不明確
- 別紙8-2の記載例が欲しい

➤ 免除後の対応

- 独自構造で提出したデータが審査で有効活用されるのか
- ゲートウェイ登録時に留意すべき事項

➤ 事例公開の要望

- PMDAから実施事例を公開して欲しい
- 実施企業の経験を聞きたい

免除相談アンケート結果 事例紹介

➤ 対象試験データ

対象データ	Tabulation data	Analysis data	試験数
試験データ	Legacy	Legacy	2試験
統合解析	—	Legacy	1種類 免除希望していない試験を含む

■ 統合解析には免除希望をしていない試験を含む

□ 2020年4月1日以前に開始し、CDISC形式で提出

➤ 相談資料

■ 相談内容の概略

■ 別紙8-2

➤ 経緯

- 通知改正により、免除対象が拡大されたため、免除相談を検討
- データパッケージの相談時に免除相談を検討している事を伝え、PMDAから事前面談の実施を推奨された
- FDAに提出したデータパッケージを提出することを予定して相談を行った

➤ 相談内容と結果

- PMDAルールに準拠したCDISC形式以外での提出
 - 受け入れ可能

➤ PMDAコメント

- 照会事項：解析結果の基本的な再現が可能か
 - FDAに提出したデータパッケージを提出することを予定していて、それをもって再現が可能であると考えているとの説明で、了承を得られた（プログラムの提出予定なし）
- 事前面談時に、免除相談の結果で電子データパッケージを変更しない様に、との指摘を受けた

➤ 対象試験データ

対象データ	Tabulation data	Analysis data	試験数
試験データ	Legacy	Legacy	1試験(終了)
試験データ	SDTM	ADaM	1試験(実施中) データセットはCDISC形式

- 両試験共にDefine.xmlやReviewer's Guideはなし

➤ 相談資料

- 相談申込書

- 別紙8-2(以下を含む)

- 提出を予定する臨床試験データセット等

- 提出を予定する解析データセット等

- 解析に関する情報

- 解析データセット作成プログラム、解析プログラムは提出予定

➤ 経緯

- 基本通知に基づき、免除相談を希望、事前面談申し込み
- 免除相談実施

➤ 相談内容と結果

- CDISC標準以外の形式での電子データ等の提出について
 - 受け入れ可能
 - 実施中の試験（CDISC形式データセットをDefine.xmlやReviewer's Guideなしで提出する試験）も非CDISC提出として認められた

➤ その他

- 申込書と別紙8-2以外の提出資料は求められなかった

➤ 対象試験データ

対象データ	Tabulation data	Analysis data	試験数
試験データ	Legacy	Legacy	非公開

- 解析データセット作成プログラム及び解析プログラムがない試験あり

➤ 相談資料

- 相談内容の概略
- 別紙8、別紙8-2

➤ 経緯

- 基本通知Q&A問10に基づき、免除相談を希望した
- PMDAから事前面談実施の提案を受け、事前面談を実施

➤ 相談内容と結果

- PMDAルールに準拠したCDISC形式以外での提出
 - 受け入れ可能
- 各種試験情報、データおよび資料の整備状況の提示
 - 解析データセット作成プログラム及び解析プログラムの提出免除を希望していたが、提出が必要となった
 - ✓ 提出できない理由の詳細について求められ、当局との合意が得られる説明ができなかったため

➤ PMDAコメント

■ 免除相談に先立って事前面談の実施を提案

- データパッケージ検討の対面助言において提出対象物が入手不可能である旨を伝えたところ、免除相談実施前に事前面談でデータの保有状況及び電子データの形式と提出不可能な理由を詳細に説明する必要がある旨を伝えられた

➤ ゲートウェイ登録時の問題

■ バリデーション対象ファイルを含まない試験データで「バリデーション異常のお知らせ」が届いた

- legacyフォルダにデータ保存し、sdtm/adamは空
- 最終的に「受領可」となり、問題はなかったが、当局への問い合わせが必要となった

➤ 対象試験データ

対象データ	Tabulation data	Analysis data	試験数
試験データ	Legacy	Legacy	2試験

- 解析プログラム・アルゴリズムが不明な試験あり(解析計画書にも詳細なし)

➤ 相談資料

- 相談内容の概略
- 別紙8-2

➤ 経緯

- 別紙8-2の記載方法を確認する為、事前面談を実施
- オープン指定の見込みがたった時点で免除相談を実施

➤ 相談内容と結果

- CDISC形式以外での提出
 - 受け入れ可能
 - 解析アルゴリズムが判るものとして、プログラムの実行ログの提出が求められた

➤ PMDAコメント

■ 解析アルゴリズムが不明な試験について

□ 別紙8-2にその旨記載すること

□ (提出可能な解析プログラムも仕様書もないとの説明を受けて) 解析プログラムの実行ログを提出すること

■ 照会事項：SDRG、ADRGに相当する情報の有無

□ 相当するReviewer's Guide・データ定義書があり提出することを回答

➤ 対象試験データ：全てFDAへ提出した電子データ

対象データ	Tabulation data	Analysis data	試験数
試験データ1	SDTM(FDA基準)	ADaM(FDA基準)	合計20試験
試験データ2	SDTM(FDA基準)	Legacy	
試験データ3	Legacy	Legacy	
試験データ4	Legacy	Legacy(一部のみ)	
試験データ5	Legacy	なし	
統合解析	—	ADaM(FDA基準)	2種類：試験データ1が対象

- 免除相談後に長期データ更新による統合解析を予定

➤ 相談資料

- 相談内容の概略
- 別紙8-2
- トレーサビリティ確認結果

➤ 経緯

- 治験相談後、トレーサビリティ確認など準備を行い、可能な限り早いタイミングで事前面談を実施した
- 初回事前面談後に別紙8-2の作成と2度目の事前面談実施を求められた
- トレーサビリティの確認結果を補足資料として提出
 - レガシー変換対応の準備を兼ねていた
 - 確認過程で、主要な解析の再現プログラムを作成

➤ 相談内容と結果

- PMDAルールに準拠したCDISC形式以外での提出
 - CDISC形式以外での提出を受け入れ可能
 - 免除相談後に実施する統合解析はCDISC形式での提出が必要
- 解析データがないものについて提出しない
 - CSR作成時の解析データセットの提出を求められた
 - ✓ それもない試験については提出なしで受け入れ可能
- Tabulation/Analysis/TLFs間のトレーサビリティに問題があるケースの対応方法
 - 申請者が用意したトレーサビリティの補足資料を提出する事で受け入れ可能

➤ PMDAコメント

- 2回目の事前面談資料として、別紙8-2を4章まで記載して提出すること
- 導入元のデータ説明ではなく、申請者がどの様なデータを提出か記載すること
- 免除相談後に実施する統合解析はCDISC形式での提出が必要
 - 統合解析が実施済みであればCDISC形式以外での提出が可能であった
- トレーサビリティの補足資料は判り易くて良い
 - Tabulationデータ、Analysisデータ、主要なCSR帳票間のトレーサビリティ確認結果

総括

- 免除相談までの流れ
 - データパッケージの決定→事前面談→免除相談
- 別紙8-2 (Form B)
 - 事前面談迄にデータの保有状況(4章)まで作成することが望ましい
 - データの作成プロセスの把握が作成期間に影響
- 免除対象
 - 全て希少疾患領域で、オーファン以外は実例なし
- CDISC形式以外のデータ提出対象試験の登録方法
 - legacyフォルダに保存しても「バリデーション異常」が発生したケースあり

- **タイムラインへの影響は注意が必要**
 - 特にデータの作成プロセスが不明確なケース(導入品など)では十分な準備期間が必要
 - 事前面談は早めを実施した方が良い
- **オーファンであれば、積極的な活用も有用**
 - レガシー変換の実施コスト・期間と比べれば、十分メリットはある
- **現状では、オーファン以外はハードルが高い**
 - 通知上はデータが電子的に保存されていない場合も免除可能
- **PMDAへの要望**
 - 事前面談までに用意しておいた方が良い資料を提示して欲しい
 - CDISC形式以外のデータを提出する事の意義として、CDISC形式データと同様に、活用事例を公開して欲しい

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7

会社名（社名五十音順）	氏名
MSD株式会社	福田 裕章
キッセイ薬品工業株式会社	五月女 想
サノフィ株式会社	月田 あづさ
サノフィ株式会社（タスクフォースリーダー）	羽地 博
鳥居薬品株式会社	磯崎 充宏
中外製薬株式会社	小泉 慶一
日本新薬株式会社	田中 慎一
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	長谷川 秀美
バイオジェン・ジャパン株式会社	犬嶋 嘉代
久光製薬株式会社	矢崎 直人
ファイザーR&D合同会社（タスクフォースリーダー）	三沢 秀敏

参考

➤ 免除相談までの流れ

- データパッケージの決定（通常は第II相終了後治験相談）
- 事前面談の実施
 - この時点で別紙8-2 (Form B) の提出が必要
- 免除相談

➤ 別紙8-2 (Form B)

- データの保有状況(4章)
- 試験別の情報(5章)
 - 記載する情報量は別紙8 (CDISC提出試験) と同等

- データの作成プロセスが把握できているか
 - 別紙8-2の作成期間に影響
 - 特に4章へ記載するデータの保有状況の確認
 - トレーサビリティの問題
 - 問題の有無（調査の必要性の有無）
 - 例
 - 自社で実施した試験
 - ✓ EDCデータとCSR作成時の解析データであり、解析結果が再現できる事は明らか
 - 導入品の既存試験
 - ✓ Tabulation Data/Analysis Data共に由来が不明で、データ間のトレーサビリティ、解析結果の再現可能性も不明

➤ 免除対象について

■ 免除相談実施ケースは全て希少疾患領域

□ オーフアン申請中のものも含めて、オーファン取得を前提とした相談

□ オーフアン指定取得条件には「対象患者数」に加えて「医療上の必要性」「開発の可能性」の要件があり、承認は開発後期となる

✓ 電子データの準備と申請までのタイムラインへの影響が懸念される

✓ 申請191品目中86品目が指定されていない(製薬協薬事委員会調査)

■ オーフアン以外でもデータが電子的に保存されていないケースは免除対象と成り得る筈だが、実例なし

- CDISC形式以外のデータ提出対象試験の登録方法
 - 試験データの種別
 - 3:CDISCのデータを含まない
 - データセット保存フォルダ
 - tabulations/legacy
 - analysis/legacy/datasets
- legacyフォルダへCDISC形式以外のデータを保存し sdtm/adamフォルダが空の状態に提出した際に「バリデーション異常」が発生したケースあり
 - 提出内容の修正等なしで問題なく受け入れられている