

CDISC標準標準拠データの提出の現状と 経過措置期間終了に向けた 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

本日の内容

- はじめに
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- FAQ改訂内容
- バリデーションソフトウェアのアップデート
- その他の今後の予定
- おわりに

本日の内容

- はじめに
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- FAQ改訂内容
- バリデーションソフトウェアのアップデート
- その他の今後の予定
- 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

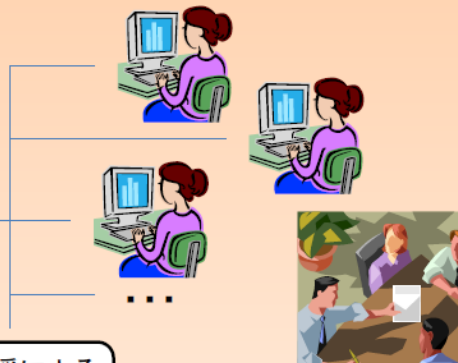


データ閲覧ソフトの支援によるデータの視覚化、解析

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

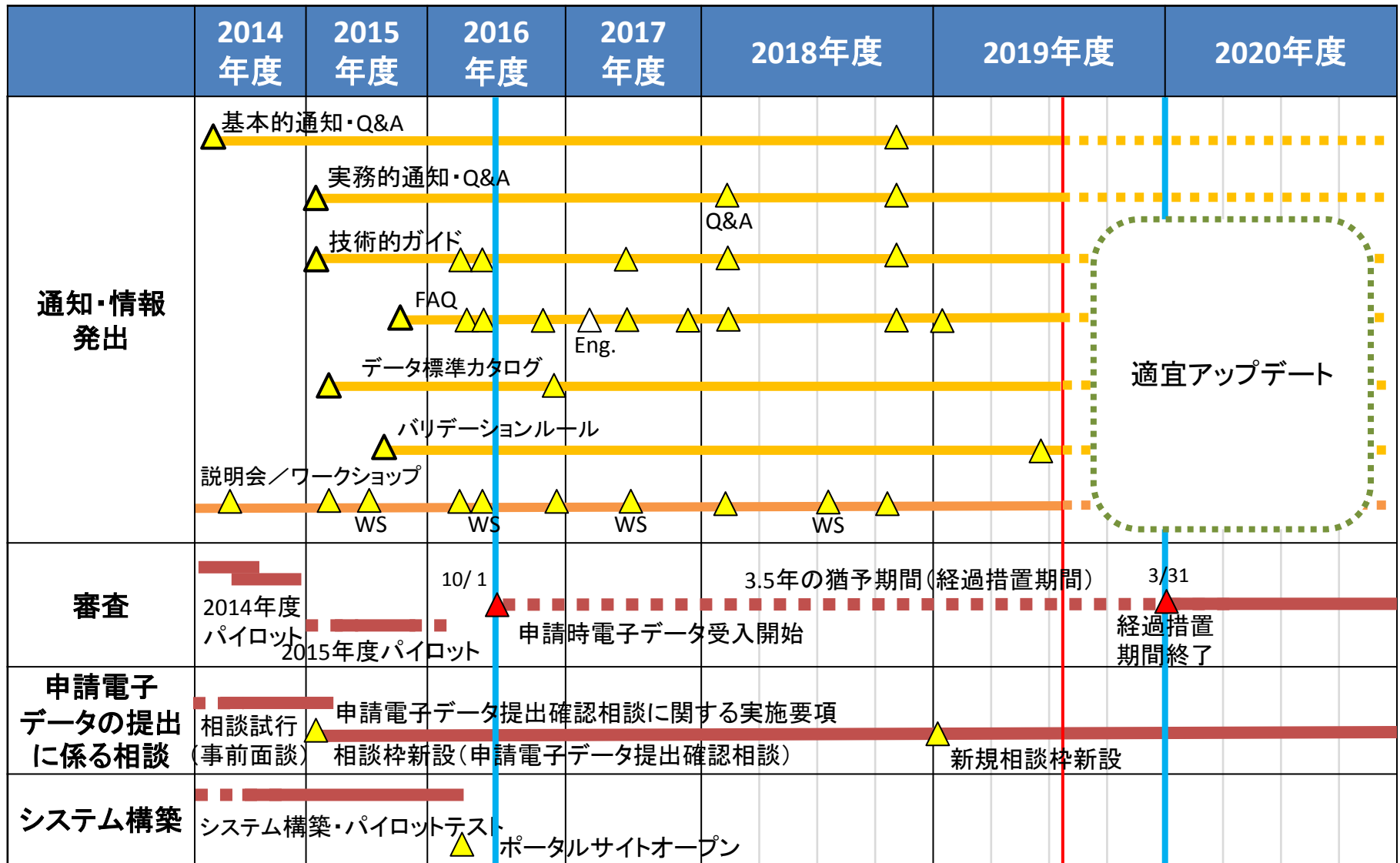


全ての品目の情報を入手できる審査当局だからできることも

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、審査におけるデータ利用が進んでいます

2020年度までのスケジュール(案)



適宜アップデート

Today ▲

経過措置期間の終了

申請電子データ提出に係る経過措置期間が2020年3月31日に終了します

承認申請日が
2016年10月1日

承認申請日が
2020年3月31日

申請電子データ
の受入れ開始

経過措置期間終了

提出範囲とされた試験・解析に係る電子データのうち一部のみを提出する又は全く提出しないことが可能

承認申請日が2020年4月1日以降になる場合は、提出範囲とされたすべての試験・解析に係る電子データを提出する必要がある

電子データの提出対象となる品目：原則として、局長通知（「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））の別表2-1（1）に掲げる（1）～（7）、（9）、（9の2）の医療用医薬品

経過措置期間終了に向けたこれまでの対応

経過措置期間後の申請電子データの提出、受付に支障が生じないように、以下の内容を含む対応を進めてきました。
関連する内容について今一度ご確認いただければと思います。

- 提出対象等の整理
 - － 申請区分と電子データ提出、eCTD、ゲートウェイ利用の関係（実務的通知Q&A16）
- 特定の状況でのデータ提出の方針や手順の検討
 - － やむを得ない場合のゲートウェイ提出から窓口提出への切替え（技術的ガイド3.7）
 - － 製造販売後臨床試験に関するデータ提出（基本的通知2(2)、実務的通知1(4)、技術的ガイド6）
 - － 承認申請や再審査申請の前に実質的な審査が行なわれる場合の電子データ提出（先駆け審査品目等）（実務的通知1(4)、(5)技術的ガイド7）
 - － データ提出や標準化対応の免除（基本的通知2(2)、3(1)、基本的通知Q&A2、10、11）
- その他
 - － テスト送信機能の拡張

本日の内容

- はじめに
- **申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点** ←
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- FAQ改訂内容
- バリデーションソフトウェアのアップデート
- その他の今後の予定
- おわりに

申請電子データ提出に係る相談の整備

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">相談目的は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「申請電子データ提出確認相談資料様式」を用いてまとめて提出	

申請電子データ提出に係る相談の実施状況

- 292件の相談を実施済み（2019年9月30日時点）

年度		実施件数	
2015年度（2015年5月15日～）		11	
2016年度		55	
2017年度		70	
2018年度		90	
2019年度（～2019年9月30日）	申請電子データ提出 確認 相談	51	66
	申請電子データ提出 方法 相談	15	
	申請電子データ提出 免除 相談	0	
計		292	

申請電子データ提出確認相談の状況

- 経過措置期間終了後に申請予定である等、比較的、試験数が多い品目の相談も増えている。
 - － 数試験ごとに複数回に分けての相談となる状況が多い。
 - ➡ 各相談での相談対象（試験名、試験データ／解析データ）を明確にしていただけるとありがたい。
 - － 別紙8の「電子データのCDISC適合性に関する情報」の「適合性に関する特記事項」が空欄となっていて、バリデーション未実施なのか、実施されているがErrorがないのかが分からない場合がある。
 - ➡ バリデーション未実施、又は実施されているがErrorがなかったのかのいずれかを記載してほしい。
 - － 最終的に提出されるデータに基づく相談ではない場合、最終データでのバリデーション結果で新たなErrorが発現した場合には、再度の相談が必要になることに注意してほしい。

申請電子データ提出確認相談の状況

- Errorの説明は、比較的詳しく記載いただいていると
考えている。
 - 具体的なデータの内容が明確ではない場合もまだある。
 - ➡ Errorの発現している具体的な理由が分かるように記載
いただきたい。
 - ➡ ADaMデータセットに関する説明等、説明に用いられている
変数等が標準的な名称の変数でない場合、内容について
説明をいただけるとありがたい。
 - 解析の際に有用な情報を提供いただけるとありがたい。
 - 期待されるデータがないというErrorが生じている場合の、
代替りとなるデータの存在に関する言及
 - 重複データの区別の方法

申請電子データ提出確認相談の状況

- 試験実施途中にダミーデータ等を用いてバリデーションを実施して、提出確認相談を申し込まれる場合がある。
 - － Reject、Errorに相当する違反への対策を早めに立てて確認していただくのは有用かと思われる
 - ➡ ただし、最終データに対してバリデーションを実施し、新たなErrorが生じた場合には、再度、提出確認相談を申し込んでいただく必要があるので注意してほしい。

申請電子データ提出方法相談の内容(例)

- レガシーデータ変換に関連した事項
 - レガシーデータ変換の方針や、トレーサビリティの説明方針の確認
 - 電子データ提出に際してのADaMデータセットの作成
 - 電子データ提出に際して新たに作成したデータセットと総括報告書における試験結果との関係
 - ➡ 許容できる結果のずれに一定の基準はないため、懸念がある場合には相談してほしい。
 - 統制用語等の修正、更新の要否
 - データ作成時の標準が明確でない場合の対応
 - プログラム又はプログラム仕様書の提出
 - ➡ 変換したデータによる総括報告書の結果の再現性を確認した際のプログラムの提出も可能なので検討してほしい。

申請電子データ提出方法相談の内容(例)

- バリデーションでのRejectやErrorに相当するエラーへの対応方針
 - 提出確認相談ではErrorの説明内容の確認のみを行い、Errorへの対応方針等は提出方法相談での対応となる。
- 複数時点(例えば、承認申請時と審査中)で提出される試験データの格納方法
- カスタムドメインの使用
 - 「カスタムドメインへのデータの格納を検討する場合には、事前にPMDAに相談することが望ましい。」(技術的ガイド4.1.1.2)
 - ➡ 作成したカスタムドメインの内容及び作成理由が特に問題ないと考えられる場合は、必ずしも相談いただかなくても差し支えない。
 - ただし、相談いただいた結果、IGに基づいて他のドメインへのデータの格納を推奨した事例もある。

提出方法相談の要否を検討される際のポイント

- 申請電子データ提出時のフォルダ構造
 - ➡ 技術的ガイド3.5に記載のフォルダ構造で提出いただく場合には相談いただくかなくても差し支えない。
 - － ただし、技術的ガイドに提示されたフォルダ構造に「格納が困難な場合は必ず事前にPMDAに相談し、提出するフォルダ構造及び格納するファイルについて合意を得た後に提出すること。」(技術的ガイド3.5)
- 日本語データの提出
 - － 「日本語データを含む臨床試験のデータを提出する予定がある場合には、その範囲等について事前にPMDAに相談することが望ましい。」(技術的ガイド4.1.5)
 - ➡ 技術的ガイドに例示した変数や類似の変数を、技術的ガイドに記載の方法で提出するのであれば、必ずしも相談いただくかなくても差し支えない。

提出方法相談の要否を検討される際のポイント

- 提出確認相談の結果、修正等が必要な場合
 - ➡ Errorに相当するバリデーション違反等への対応方法について、懸念点等がないのであれば、必ずしも相談いただく必要はない。
 - ➡ 対応方針の妥当性について確認したい場合には、提出方法相談を申し込んでいただく必要がある。

提出確認相談で、別紙8の記載方法についても気付いた点を指摘することがありますが、記載に至った内容の詳細については提出方法相談で議論する必要があります。
相談区分や相談の要否に迷う場合には、事前相談を利用して下さい。

提出確認相談、提出方法相談の同日の実施

- 「医薬品申請電子データ提出確認相談」と「医薬品申請電子データ提出方法相談」について、**同日の連続した時間帯に実施を希望する場合には、日程調整依頼の備考欄にその旨を記載していただきたい。**
 - － 連続した時間帯での実施を考慮する。
 - － 既に実施例も複数ある。
- ただし、複数の相談を同日の連続した時間帯に実施する場合であっても、**各相談において別紙8の提出が必要**であることに留意してほしい。

別紙8の記載に関する留意点

- ページ番号入りの別紙8をPMDAのホームページで提供しているため、利用していただけるとありがたい。
<http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0040.html>
- 提出を予定するデータセット等(SDTM)のデータセットのリストについては、以下の点を注意していただきたい。
 - ドメインの順序は変更しない
 - 提出しないドメインは空欄のままとし、行は削除しない
 - カスタムドメインは最後に記載する
- 提出確認相談と提出方法相談では、同じ別紙8を使用していただけません。

別紙8の記載に関する留意点

- 基本的に日本語で記載していただきたい。
 - － 少なくとも「第1章 基本情報」と「第2章 相談事項」は必ず日本語で記載していただく必要がある。
- 「電子データのCDISC適合性に関する情報」、つまりバリデーション結果のErrorの説明に関しては、英語での記載でも差し支えない。
 - － 英語によるデータガイドを参照していただくことでも差し支えない。

本日の内容

- はじめに
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- **申請電子データ受領の現状と留意点**
- FAQ改訂内容
- バリデーションソフトウェアのアップデート
- その他の今後の予定
- おわりに



申請電子データの提出状況

- 90品目の申請に関して電子データが提出されている(2019年9月30日時点)。

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(～2019年9月30日)	16
計	90

申請電子データの提出状況

- 34/90品目（38%）で、初回提出時に何らかの修正指示書を送付した（2019年9月30日時点）。

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（～2019年9月30日）	4/16
計	34/90

※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

修正指示書送付となった原因

- 事前に説明のないErrorやRejectに相当するエラーの発現
 - － 必要なバリデーションが全て実施されていない。
 - 個々のSDTM及びADaMデータセットのバリデーション
 - SDTMデータセットとADaMデータセットの整合性に関するバリデーション
 - define.xmlに対するXMLの構造等のバリデーション
 - SDTM又はADaMデータセットの内容とそれぞれのデータセットに対するdefine.xmlの内容との間の整合性に関するバリデーション
- ➡ 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ほしい。

修正指示書送付となった原因

- 事前に説明のないErrorやRejectに相当するエラーの発現
 - バリデーション条件の問題
 - MedDRAやCTの設定がなされていない
 - ➡ バリデーション結果における使用した標準のバージョンの表示や、実際に発現したError等も参考に、各種条件が適切に設定されていたか確認してほしい。

修正指示書送付となった原因

- 標準のバージョン記載の誤り
 - － 以下で記載されたバージョンに一貫性がない場合がある
 - 別紙8
 - データガイド
 - define.xml
 - 申請電子データシステム「試験データ提出」画面
- ➡ データ提出前、提出時に再度確認してほしい。

現状、受領不可や修正指示書の送付となった原因のほとんどは、FAQを参考にバリデーション内容や設定を再度確認いただく、データの提出前に利用した標準等のバージョンやバリデーション結果を再度確認いただく、といったことで防ぐことができると考えられるので、注意してほしい。

申請後の追加データ提出

- 現時点までの電子データの受領経験では、
 - － 当初提出するとされていたデータセットが提出されていなかった
 - － 含まれているべきデータが含まれていなかったといった理由で承認申請後に追加で提出を依頼したケースはあったが、審査中に追加で新たな電子データの提出を要望するようなことはなかった。
- 申請後／審査中に追加のデータ提出が必要になる状況を低減するため、以下の点に注意してほしい。
 - － 申請電子データ提出の前に、提出すべきデータセット等が準備されているか再度確認する
 - － 申請のデータパッケージや、申請電子データの提出範囲について、申請前にPMDAと合意しておく

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

申請電子データの利用

主に生物統計担当が、解析 (ADaM) データセット及びSASを利用して各種解析を実施している。

- 主要な解析については内部打ち合わせ前に実施可能
 - プログラムが添付されている場合は比較的短時間で実施可能
- 限られた時間での専門委員のコメント等への対応には、内部でのデータ解析が有用
- 現状、定義書やデータガイドにより、データの内容の理解が困難であったとの声はない

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、これまでのところ、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は発生していません。

今後も説明文書等の作成と提出にご協力ください。

本日の内容

- はじめに
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- **FAQ改訂内容**
- バリデーションソフトウェアのアップデート
- その他の今後の予定
- おわりに



FAQの公開及び改訂

- FAQホームページ (<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0029.html>)
 - 申請電子データに関して、通知や技術的ガイドに対する質問、説明会での質疑応答、パイロット協力企業との面談や申請電子データ提出確認相談の内容、承認申請等に基づき、補足的な説明を提供
 - 内容によっては、その後、技術的ガイドの改訂等に反映されてきている
 - 一定期間(概ね半年)ごとに新規FAQの追加等を検討

FAQの公開及びこれまでの改訂

- FAQ公開と追加・修正

- 2015年11月にFAQの提供を開始

- 5つのカテゴリに分けて提供

1. 申請電子データに関する審査・相談制度についての質問
2. 申請電子データとeCTDとの関連についての質問
3. ゲートウェイシステムについての質問
4. CDISC標準に準拠した申請電子データについての質問
5. 臨床薬理領域の申請電子データについての質問

- 2016年7月、8月、2017年2月、9月、2018年3月、5月、2019年1月及び4月に追加及び修正を実施

本日の解説内容

今回(2019年4月10日)追加・改訂されたFAQ

以下、CDISC準拠データに関連した内容のみを解説

- 改訂: Q1-5
(その他の改訂は、文言の整備、相談区分の変更による整備)
- 追加: Q1-28、Q1-29、Q1-30、Q4-34、Q4-35
- 削除: Q1-12(Q1-5に統合)

以下の説明スライドは説明用にまとめたものですので、詳しくは原文をご確認ください。

申請電子データ提出に係る相談について

FAQ 1-5 (改訂)

Q

治験相談、申請電子データの提出に係る各相談及び新医薬品承認審査予定事前面談について、その取り扱う内容の違いと留意点について、教えてください。

元は申請電子データ提出確認相談と新医薬品承認審査予定事前面談の違いに関するFAQでしたが、治験相談、申請電子データの提出に係る各相談及び審査予定事前面談の内容と留意点を示すFAQとしました。

申請電子データ提出に係る相談について

FAQ 1-5 (改訂)

A

治験相談、申請電子データの提出に係る各相談及び新医薬品承認審査予定事前面談について、その取り扱う内容の違いと留意点は、以下の表のとおりです。

懸念事項について、いずれの相談区分で相談すべきか判断に迷う場合は、適宜事前面談にて確認してください。

申請電子データ提出に係る相談について

FAQ 1-5 (改訂)

相談の種類	相談の内容及び留意点
既存の治験相談	<p>申請電子データ提出に関連する事項としては、承認申請に必要な臨床データパッケージのうち、申請電子データ提出が必要な臨床試験等の特定について議論する相談。</p> <p>臨床データパッケージ内のすべての試験・解析に関する電子データを提出する場合は、事前面談等でその旨を審査部に連絡することでも差し支えない。</p>
申請電子データ提出免除相談	<p>治験相談において電子データの提出対象とされた個々の試験について、以下の内容等を議論する相談。</p> <ul style="list-style-type: none">● 基本的通知Q&A問2に基づき、申請電子データの準備が困難な場合に、データの保有状況に基づき、一部又は全部の免除が可能かどうか。● 基本的通知Q&A問10に基づき、CDISC標準以外の形式の電子データを提出する場合に、当該電子データをCDISC標準以外の形式で提出すること及び提出内容(電子データに関する情報や解析に関する情報)の妥当性。

申請電子データ提出に係る相談について

FAQ 1-5 (改訂)

相談の種類	相談の内容及び留意点
申請電子データ提出方法相談	<p>電子データを提出予定の試験・解析に関して、以下の内容等を議論する相談。</p> <ul style="list-style-type: none">データの格納方法や変数の取扱い方、申請電子データの提出方法、CDISC準拠データに対するバリデーションで生じるバリデーションルール違反の原因となるデータの格納方針に関する事項等。試験成績と申請電子データの提出時期が別にならざるを得ない等、申請電子データに特有の事情がある場合。
申請電子データ提出確認相談	<p>申請者が事前に行った最終的なバリデーション結果、つまり試験データ提出時にPMDAのバリデーションで生じると考えられる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確認を行う相談。</p>
新医薬品承認審査予定事前面談	<p>申請資料の提出内容及び提出予定時期について最終確認を行う相談。</p> <p>面談の際には、提出予定の申請電子データの内容を「対面助言、証明確認調査等の実施要綱通知」の別紙8「申請電子データ提出確認相談資料様式」を用いてまとめ、提出すること。なお、別紙8「申請電子データ提出確認相談資料様式」は申請電子データの提出状況(ファイルの有無等)を審査員が確認する際に用いるため、申請時に提出する申請電子データと齟齬がないことをよく確認した上で提出すること。</p>

審査予定事前面談での別紙8-2の提出

FAQ 1-28

Q

基本的通知Q&A問10に基づき申請電子データ提出免除相談を実施し、試験の一部又は全部の提出が免除となる場合、新医薬品承認審査予定事前面談において、別紙8「申請電子データ提出確認相談資料様式」に加えて、別紙8-2「申請電子データ提出免除相談資料様式」も提出する必要があるか。

A

試験の一部又は全部の提出が免除となる場合、新医薬品承認審査予定事前面談では、別紙8に加えて、別紙8-2も提出する必要がある。

申請電子データ提出免除相談で提出した資料から更新がない場合は、新医薬品承認審査予定事前面談で再度別紙8-2を提出する必要はないが、更新がない旨を新医薬品承認審査予定事前面談資料に記載すること。

申請電子データ提出免除相談の必要性

FAQ 1-29

Q

実務的通知Q&A問12「表 電子データ提出対象となる資料の種類と提出形式」で示されている内容に沿った形式のデータが**提出可能な場合**、申請電子データ提出免除相談の実施は不要と考えてよいか。

A

申請電子データ提出免除相談は、**基本的通知Q&A問2又は問10に基づき、試験データの一部又は全部を提出することが困難な場合に相談するものであり、実務的通知Q&A問12に従ったデータが提出できるのであれば、申請電子データ提出免除相談は不要である。**

参考) 基本的通知Q&A問2

Q

医師主導治験や既に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、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、電子データの提出を不要とする場合があると記載されているが、どのような試験が該当するのか。

A

原則として、基本的通知の記の2に該当する資料については、経過措置期間が終了した後に承認申請する場合、電子データとして提出することが必要である。

ただし、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。

なお、薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品については、電子データを提出する必要はなく、(以下略)

参考) 基本的通知Q&A問10

Q

希少疾病用医薬品等について、平成26年6月20日より前に開始した試験については、その限りではないと記載されているが、どのような場合にCDISC標準以外の形式で提出が可能か。

A

重篤な疾患であり、代替する適切な医薬品、医療機器又は治療法がなく、患者数が少ない疾患等を対象とする希少疾病用医薬品等については、安全かつ良質なものを一日も早く医療の現場に提供することが国民から求められている。このため、希少疾病用医薬品等の開発を促進するための特別の支援措置が講じられている。当該支援措置の一環として、基本的通知の記の2の(2)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)が平成26年6月20日(基本的通知発出日)より前の試験であっても、承認申請時に試験データを提出する必要はあるが、CDISC標準以外の形式の電子データを提出することでも差し支えないものとする。これにより、申請者による申請前までの準備に関する負担の一部を軽減する。

なお、CDISC標準以外の形式の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。

補足) CDISC以外の形式のデータ提出に係る免除相談

SWGで議論、FAQ未掲載

Q

基本的通知Q&A問10に従い、希少疾病用医薬品等でCDISC標準以外の形式の電子データを提出する場合、(CDISC標準での電子データ提出が免除されているとして)申請電子データ提出免除相談が必要になるのか。

A

本来はCDISC標準の形式の電子データを提出すべき試験であるものの、希少疾病用医薬品であるためCDISC標準以外の形式で提出する場合、審査において電子データの状況を把握するのに時間を要することが想定される。

必要に応じて照会事項による確認を行い提出内容等の妥当性を検討する必要があるため、原則として申請電子データ提出免除相談を申し込んでいただきたい。

CDISC標準準拠データであれば把握可能な情報が、提出データから把握できるかどうかを確認したいと考えていますので、それが分かるような資料をご準備いただけるとありがたいです。

申請電子データ提出に係る相談の相談区分

FAQ 1-30

実務的通知の3項の「(1) CDISC標準に準拠した電子データ等について」において、以下のように記載されている。
それぞれどの相談区分で相談すればよいか。

Q

- ① SDTM 以外の形式でまとめられている臨床試験データを承認申請時提出用にSDTM形式に変換する際に、データ取得時の設定により推奨される統制用語に合わせて変換できないデータがあるなど、部分的に困難な箇所がある場合は、対面助言を利用して事前にPMDAに相談する。
- ② 用いるCDISC標準のバージョンについて、同一臨床試験内において他のバージョンを用いている部分がある場合には、対面助言を利用して事前にPMDAに相談する。

A

①及び②のいずれも、申請電子データ提出方法相談で相談してください。

先の申請で提出したデータの再提出の要否

FAQ 4-34

基本的通知Q&A問3に関連して、先の申請において提出した臨床試験・解析に関する電子データと同一のデータを、先の申請の承認前に後の申請で用いたい場合、再度提出する必要があるか。

Q 提出する必要がある場合、先の申請で提出したデータの作成に用いた規格のバージョンが、後の申請時にPMDAで受入れ可能な規格一覧のバージョンに含まれていなかった場合、同一のデータであっても再度修正して提出する必要があるか。

先の申請で提出したデータの再提出の要否

FAQ 4-34

基本的通知Q&A問3に基づき、過去の承認申請において承認済みのデータと同一のデータを後の申請に用いる場合は、再度、同一の電子データを提出する必要はない。

A

が、質問のように、後の申請の申請予定日が、先の申請の承認日より前であることが想定される場合は、先の申請において提出した臨床試験・解析に関する電子データと同一のデータであっても、後の申請において当該電子データを再度提出する必要がある。

後の申請でも申請者において事前にバリデーションを実施し、必要な対応を行う必要がある。

先の申請で提出したデータの作成に用いた規格のバージョンが、後の申請時にPMDAで受入れ可能な規格一覧のバージョンに含まれていなかった場合は、修正して提出する必要がある。

Q

CDISC標準以外の形式のデータを提出する場合、薬剤コードにWHO DDsを使用する必要があるか。

A

WHO DDsを使用する必要はない。

本日の内容

- はじめに
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- FAQ改訂内容
- **バリデーションソフトウェアのアップデート**
- その他の今後の予定
- おわりに



バリデーションソフトウェアのアップデート

- バリデーションルールの改定と、バリデーションソフトウェアのアップデートを予定しています。
- アップデートの内容については、2019年9月27日にPMDAのウェブサイト公開しました。
 - 英語版ウェブサイトへのルール等の掲載も準備中です。

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)

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。

- [申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧\(平成29年3月3日\)](#) 📄
- [バリデーションルール一覧\(2019年9月27日更新\)](#)

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～

※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。

- [バリデーション用ソフトウェア\(2019年9月27日更新\)](#)

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。

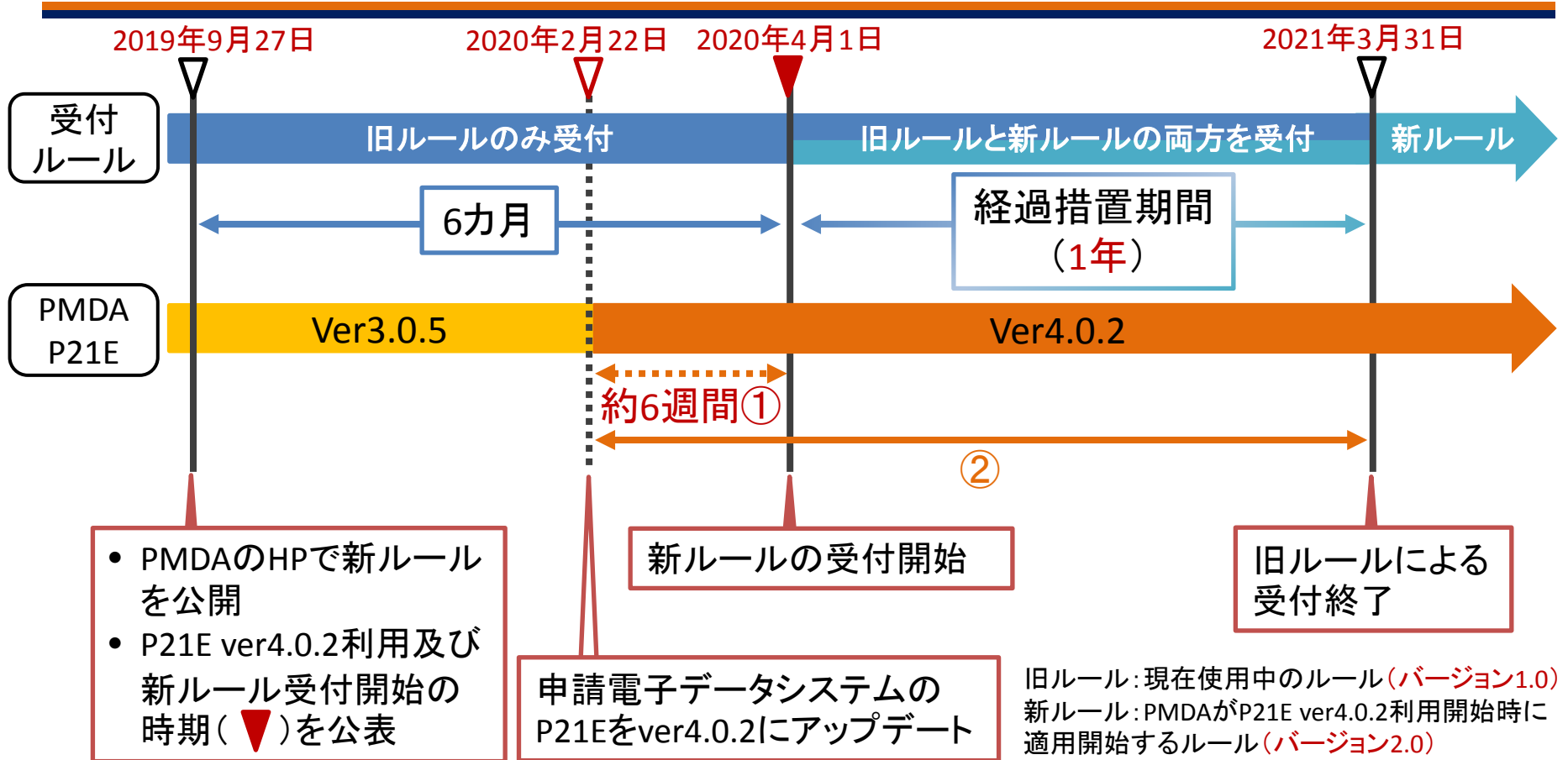
ソフトウェアバージョン	バリデーションエンジンバージョン	稼働期間
Pinnacle 21 Enterprise 3.0.5	-	2016年10月1日～ 2020年2月21日
Pinnacle 21 Enterprise 4.0.2	1511.6(バリデーションルールバージョン1.0適用時)	2020年2月22日～
	1810.3(バリデーションルールバージョン2.0適用時)	

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

アップデートの概要

- バリデーションソフトウェアのアップデートの概要及び改訂したバリデーションルール（新ルール、バージョン2.0）を2019年9月27日に公開（公開済み）。
- 新ルールの受付開始を2020年4月1日に予定（申請日を起点として適用する）。
- 申請電子データシステムのPinnacle21 Enterprise（P21E）のver4.0.2へのアップデートは、受付開始（2020年4月1日）の約6週間前となる2020年2月22日に予定。
- 旧ルール（バージョン1.0）と新ルールの両方を受け付ける経過措置期間は、2020年4月1日～2021年3月31日までの1年間とする。

アップデートの概要



- ①: 申請日が▼以降の品目のデータが申請予定日の5週間前から提出できることを考慮し、実際には事前にPMDAのP21Eをver4.0.2にアップデートする
- ②: この間にver3.0.5(旧ルール)に対応した事前バリデーションを行った品目のデータが提出された際、P21Eのバージョンに基づく結果の差異が生じた場合には、それは不問とする

アップデートに関する留意点

- バリデーションルールの受付(適用)開始は申請日を起点とする。
 - － 申請予定日が2020年4月1日以降の場合に、新ルールが使用できる(新ルールによる事前バリデーション、その結果の説明等の準備をしていただくことができる)。
- PMDAでは、P21E ver4.0.2の使用開始とともに新ルールを適用開始する。
 - － 実際には電子データが申請予定日の5週間前から提出できることを考慮し、4月1日の約6週間前の2月22日にPMDAのP21Eをver4.0.2にアップデートする。
- 経過措置期間中は、バリデーションの事前結果について、旧ルール及び新ルールのいずれに基づく事前の説明も受け入れる期間とする。
 - － 申請予定日が経過措置期間中の品目について、旧ルール及び新ルールのいずれに基づく事前の説明も受入れ可能。

アップデートに関する留意点(続き)

- P21E ver4.0.2では、旧ルール及び新ルールのいずれも適用できる。
 - ゲートウェイシステムで、申請毎に、旧ルールで申請するのか、新ルールで申請するのかを選択できるように、システム改修する予定。
 - 経過措置期間に、ver3.0.5(旧ルール)に対応した事前バリデーションを行った品目のデータが提出された際も、実際のバリデーションにはPMDAのP21E ver4.0.2が使用される。ここで、P21Eのバージョンに基づく何らかの結果の差異が生じた場合には、それは不問とする。
- 経過措置期間終了前に旧ルールで申請した場合は、追加データの提出日が経過措置期間後であっても、申請時に利用した旧ルールに基づき提出することになる。
- FAQ1-16については今後も適用予定。

補足)新ルールでのバリデーション再実施について

SWGで議論、FAQ未掲載

Q 以前に旧ルールに基づいて申請電子データ提出確認相談を実施済みだったが、新ルール適用後に承認申請を行うので、新ルールで再度バリデーションを実施した。その際、新たなRejectやErrorが生じていなくても、再度、申請電子データ提出確認相談を実施する必要があるか。

A 新たなRejectやErrorが生じていなければ、再度、申請電子データ提出確認相談を申し込んでいただく必要はない。ただし、バリデーション結果に差異が無かった旨と、どちらのルールに基づいて申請する予定であるかを、事前に説明してほしい。

補足)新ルールでのバリデーション再実施結果の提示

SWGで議論、FAQ未掲載

Q 申請単位で使用するバリデーションルールのバージョンを統一することになるが、既に終了している試験について再度、新ルールでのバリデーションを行い結果への対応をすることで、データガイドが申請まで固定できないという問題が生じてしまう。何か対策はないか。

A 旧ルールでのバリデーション結果と新ルールでのバリデーション結果との差分の説明を、データガイドの別添として添付するといったことも可能である。

A バリデーションルールの改訂に伴うバリデーション結果の資料作成については、柔軟に対応したいと考えており、バリデーション結果を説明する申請電子データ提出確認相談の際に相談していただくことも可能としたい。

(公開内容)バリデーションルール

- これまでのバリデーションルール(旧ルール、2015年11月18日公開)をバージョン1.0、今回改訂したルール(新ルール)を2.0としています。

- バリデーションルール一覧(2019年9月27日更新)

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～

※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。

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

(公開内容)バリデーションソフトウェア

- バリデーションソフトウェアを2020年2月22日にPinnacle21 Enterprise 3.0.5から4.0.2にアップデートする予定です。
- ルールごとに利用するエンジンが異なります。

- バリデーション用ソフトウェア (2019年9月27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	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～
	1810.3(バリデーションルールバージョン2.0適用時)	

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

本日の内容

- はじめに
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- FAQ改訂内容
- バリデーションソフトウェアのアップデート
- **その他の今後の予定**
- おわりに



標準の新たなバージョンの受付

- 以下の標準について、更新内容に関する内部での検討を経て、対応するバリデーションルールの整備の後、「申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧」に新たなバージョンを追加する予定です。

標準	検討状況
SDTM v1.7 & SDTM IG v3.3	<ul style="list-style-type: none">更新内容を確認中
ADaM IG v1.1	<ul style="list-style-type: none">更新内容は検討済みADaM Conformance Rules 2.0を踏まえたバリデーションルール検討中
Define-XML v2.1	<ul style="list-style-type: none">更新内容と申請電子データシステムへの影響を検討中

標準の古いバージョンの受付終了については、実際の使用状況を考慮して慎重に検討し、終了を予定する場合には前もって情報提供する予定です。

非臨床データ標準 (SEND) に関する検討

- 研究班「医薬品の安全性及び品質確保のための医薬品規制に係る国際調和の推進に関する研究」の分班、「医薬品の安全性評価の効率化に向けた Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) に基づく非臨床電子データの活用に関する研究」において検討している。

<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/research/0004.html>

- 例えば現在はSENDビューワソフトに関する検討を行っており、研究班の終了となる再来年の春までには、SEND利用に関する結論がまとまると考えている。

検討結果の公表までしばらくお待ちください。

本日の内容

- はじめに
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- FAQ改訂内容
- バリデーションソフトウェアのアップデート
- その他の今後の予定
- 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。
 - － 特段大きな問題も見られず、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。
- 経過措置期間の終了が2020年3月31日と、約半年後となりました。
 - － 通知の整備等は概ね終了したと考えています。
 - － 運用についてのご質問等は、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是非、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。

おわりに(続き)

- バリデーションソフトウェアのバージョンアップ、バリデーションルールの改訂にご留意ください。
 - － データ提出、受領に支障のないように進めていきたいと考えています。
 - － バージョンアップ後の実際のデータ受領等に関連した情報は適宜皆様と共有し、ご不便のないように留意します。
 - － 新ルール適用開始は経過措置期間終了時期と重なりますが、1年間のルールの経過措置期間がありますので、申請のご予定に合わせて事前の準備をお願いします。
- 経過措置期間終了後も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、今後ともご協力の程よろしくお願いします。

参考

- 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、データカタログ等)
 - <http://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
 - <http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0040.html>
 - 実施要綱: <http://www.pmda.go.jp/files/000228881.pdf>
- 次世代審査・相談体制に関する問合せ
 - jisedaiPT@pmda.go.jp

申請時電子データ提出にかかる実務担当者のためのワークショップ
ーCDISC標準標準拠データについてー



質疑応答セッション PMDA回答分



WHO DDの利用について

Q

総括報告書作成時にWHO DD以外の薬剤辞書を用いており、電子データ提出のためにWHO DDに変換した場合、総括報告書作成時の情報(例:WHO DD以外でCodingされたCMドメイン)は提出した方がよいでしょうか。

また、提出する場合はどのように提出すればよいでしょうか。

WHO DDの利用について

基本的には、一貫してWHO DDを使用していただくことが望ましいと考えています。

ご質問のような状況では、総括報告書作成時の情報も念のため提出いただけると有用です。

A WHO DDによるCMDメインをsdtmフォルダに格納していただき、WHO DD以外の薬剤コードによるCMDメイン(又は他の名称のデータセット)をmiscに入れて提出していただいたという事例はありますが、個々の状況にもよりますので、基本的には申請電子データ提出方法相談でご相談いただくことをお勧めします。

製造販売後臨床試験の併用薬情報

Q

製造販売後臨床試験のCMDメインにはWHO DDを利用しますが、再審査申請用資料は併用薬は再審査用医薬品名コード表により対応するコードで入力することとなっています。

製造販売後臨床試験でも再審査用医薬品名コードを格納することでもいいのでしょうか。

製造販売後臨床試験の併用薬情報

製造販売後臨床試験の電子データのCMDメインには、WHO DDを使用してください。

A なお、「市販後副作用等報告」、「治験副作用等報告」、「再審査申請の際に添付する資料の別紙」における併用薬の記載に際しては、提出された資料をもとに必要となる安全対策措置等を検討する必要があること等から、各通知等で記載しているように、原則、販売名等が把握可能な「再審査用医薬品名コード表」を用いることとしています。

臨床検査値の国際標準単位

Q

「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の一部改正についての2.7.4.3 臨床検査値の評価では、可能であれば、臨床検査値は国際標準単位で示すこととあります。

SDTMには国際標準単位の値が格納されており、CTDのモジュール2も国際標準単位で示すことが推奨されるのでしょうか。

臨床検査値の国際標準単位

臨床試験の電子データとして、SDTMに国際標準単位の値も含める必要性和、承認資料（CTDのモジュール2）にどのように臨床検査値を提示するかは、別の話と考えます。

A

電子データのSDTMには国際標準単位の値を（値も）入れていただきたいと考えています。

一方、承認資料（CTDのモジュール2）は、国際規制調和会議（ICH）に基づく通知で、（既存薬等との比較のしやすさの理由等から）「可能であれば、臨床検査値は国際標準単位で示すこと」とされています。

define.xmlでの用語等の記載方法

Q

define.xmlに記載する用語等（MedDRA、WHO DD、ISO）の記載方法を教えてください。

define.xmlでの用語等の記載方法

A

MedDRAを使用した場合、define.xmlには、「ExternalCodeList Dictionary="MedDRA"」と記載してください（「MedDRA/」ではありません）。WHO DD及びISOに関する記載は、CDISC Define-XML Specificationに従って記載いただければ問題ありません。

電子カルテからのデータ収集

Q

電子カルテによるデータ収集を行いCRFを作成していない場合に、Annotated CRFを新たに作成せず、SDTMのdefine.xmlのOriginを“eDT”として電子データを提出することは可能でしょうか。

電子カルテからのデータ収集

ご質問の状況で、SDTMのdefine.xmlのOriginをeDTとしていただくことについては問題ありません。

一方、Annotated CRF、又はそれに相当する情報を含む資料については、可能な限り作成していただきたいと考えています。

A

なお、CRFに情報を付記した一般的なAnnotated CRFが提出されない場合、その理由、例えば電子カルテから直接データ収集を行った旨等をデータガイドに記載してください。

スタイルシートの改変について

Q

CDISCのdefine.xmlのスタイルシートは改行・字下げを無効化(normalize-space関数を使用)していますが、改行・字下げを認めるように改変することは、PMDAのシステム上許容されるでしょうか。

スタイルシートの改変について

PMDAではスタイルシートについては特段の規定はありません。

なお、申請電子データシステムでは、define.xmlに含まれる、

- define.xml、ADaM、SDTM、MedDRA、WHO DDのバージョン情報
- xptファイルのディレクトリ情報

を取得しています。これらの情報のフォーマットが崩れない改行・字下げの改変については、**システム上**は許容されます。

A

ARM(PDF)等の格納フォルダについて

Q

解析結果メタデータ（ARM：Analysis Results Metadata）は、定義書に含めて提出することが困難な場合にはPDFにより別途提出することが可能とされていますが、そのPDFファイルはADaMデータセットやdefine.xmlと同じフォルダに格納することでもいいでしょうか。

また、統計解析計画書のPDFファイルを同フォルダに保存して、define.xmlで参照してもよいでしょうか。

ARM(PDF)等の格納フォルダについて

A

ARMをPDFファイルとして別途提出する際の格納フォルダは、ADaMのdefine.xmlと同じフォルダとしてください。

統計解析計画書のPDFファイルを同フォルダに保存し、define.xmlで参照していただくことも可能です。

中間解析を実施した試験のデータセット

Q

中間解析等の結果を用いた申請で、一部クリーニングされていないデータを含む電子データを提出することは問題があるでしょうか。過去の事例などご紹介いただけると助かります。

中間解析を実施した試験のデータセット

中間解析を実施した結果をもって申請する際、カットオフ以降のデータ等、一部クリーニングされていないデータが提出データに含まれてしまう、という状況と想定して回答します。

A

このような例は過去にもありました。データの状況についてデータガイドで説明してください。

なお、バリデーションの結果、カットオフ以降のデータのデータクリーニングが完了していないためErrorに相当する違反が検出された場合には、その旨及びそれらのデータが中間解析には使用されていないことを説明してください。

SDTMデータセットの解析への使用

Q

ADaMデータセットを作成せず、SDTMデータセットを用いて直接、解析結果を出力している場合でも、当該結果の再現が可能なADaMに基づく解析データセットの提出は必要でしょうか。

SDTMデータセットの解析への使用

臨床薬理関連データの場合には、FAQ5-31にあるように、日本人と外国人に対して実施された第 I 相試験や標準的な薬物動態解析が実施された試験等の安全性評価で、SDTMデータセットが解析に用いられ解析データセットが作成されていない場合、解析データセットの提出を必ずしも必要としていません。

A 臨床薬理関連データ以外の場合、例えば小規模な臨床試験の安全性データの解析が、SDTMデータセットを用いて実施され、提出されるプログラムもそれに対応しており、PMDAでの解析の実施に問題が生じないと考えられるような場合には、必ずしも提出のためだけにADaMデータセットを作成いただく必要はないかもしれません。

解析データセットの提出範囲については従来の治験相談、上述のような状況については申請電子データ提出方法相談で相談してください。

受入れ可能となっていないバージョンの使用

Q

現時点（又は予定される申請時点）ではPMDAにおいてまだ受入れ可能となっていないCDISC標準のバージョンでSDTM、ADaMデータセットを作成した場合、PMDAとの相談実施やデータガイドでの説明等で受入れ可能となる可能性はありますか？

受入れ可能となっていないバージョンの使用

申請電子データ提出にあたり、PMDAの「申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧」に記載のないバージョンは、申請電子データシステムで受け入れることができません。

仮に、作成されたデータに「利用可能な規格一覧」にあるバージョンによるものと本質的な違いがないと考えられる場合には、申請電子データ提出方法相談でご相談ください。

A

なお、申請電子データシステムでは、define.xmlに記載された各標準のバージョンに基づきバージョンの受入れ可能の判断及びバリデーションを行うため、少なくともdefine.xmlに記載されるバージョンは「利用可能な規格一覧」に含まれるバージョンである必要があります、そのバージョンに基づく事前のバリデーション実施とErrorに相当するバリデーション違反の説明等が必要になります。

PMDAと申請企業によるバリデーション結果の違い

Q

Pinnacle21によるバリデーションについて、申請企業による事前の実施結果が、申請電子データ提出時のPMDAによる実施結果と異なる理由を教えてください。

PMDAと申請企業によるバリデーション結果の違い

PMDAでは現在、Pinnacle21 Enterprise ver3.0.5を使用しており、使用ソフトウェア及びバージョンの違いによる影響が考えられます。

A

仮に双方が同じソフトウェア及びバージョンを使用しているとしても、各システムでのパラメータ設定及びその方法等により結果が異なる場合もあるかもしれません。

なお、PMDAが使用するソフトウェア及びそのバージョンと一定の互換性が確認されているとされるソフトウェアとそのバージョンによる結果への対応については、FAQ1-16に示している通りです。

申請電子データ提出免除相談の資料作成

Q

申請電子データ提出免除相談の資料はどこまで作り込めばいいのでしょうか。

申請電子データ提出免除相談の資料作成

申請電子データ提出免除相談の相談資料に不足点がないかの確認は、各相談品目の背景や状況等も踏まえ、個別に検討が必要であることから、適宜、事前面談を利用して相談してください。

なお、CDISC以外の形式のデータ提出に関する申請電子データ提出免除相談の資料作成にあたっては、本日の講演内容(P42)も参考にしてください。

補足)CDISC以外の形式のデータ提出に係る免除相談

SWGで議論、FAQ未掲載

Q 基本的通知Q&A問10に従い、希少疾病用医薬品等でCDISC標準以外の形式の電子データを提出する場合、(CDISC標準での電子データ提出が免除されているとして)申請電子データ提出免除相談が必要になるのか。

A 本来はCDISC標準の形式の電子データを提出すべき試験であるものの、希少疾病用医薬品であるためCDISC標準以外の形式で提出する場合、審査において電子データの状況を把握するのに時間を要することが想定される。

必要に応じて照会事項による確認を行い提出内容等の妥当性を検討する必要があるため、原則として申請電子データ提出免除相談を申し込んでいただきたい。



CDISC標準準拠データであれば把握可能な情報が、提出データから把握できるかどうかを確認したいと考えていますので、それが分かるような資料をご準備いただけるとありがたいです。

2019/10/08

申請時電子データ提出にかかる実務担当者のためのワークショップ

42

経過措置期間終了後の対応について

Q

経過措置期間終了後には、PMDAは基本的には全ての申請で申請電子データを受け入れることになるが、PMDAのリソース的に課題はないのでしょうか。

経過措置期間終了後の円滑な運営のために、申請企業等ができることは何かありますか。

経過措置期間終了後の対応について

A

これまでも、経過措置期間後に提出される電子データが増加することも想定して、標準化対応の要請や説明資料の提出をお願いしてきているところです。

今後も、CDISC標準準拠データの作成、データセットを説明する各種資料（ARMを含むdefine.xml、データガイド、aCRF等）の提出や、事前バリデーションによるErrorに相当するバリデーションルール違反の説明等へのご協力をお願いします。