

PMDAにおける次世代審査の現状について

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

次世代審査等推進室

坂口 宏志

内容

1. 申請電子データに関する通知等
2. 申請電子データ提出確認相談の状況
3. 申請電子データの提出・利用状況
4. 疾患領域別データ標準作成への関与
5. 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

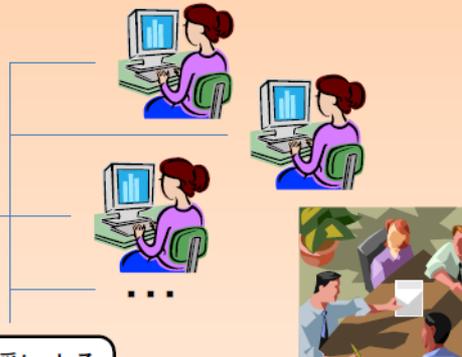


申請時電子データの受付が2016年10月から開始され、審査におけるデータ利用が始まっています

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



ソフトウェアの支援による視覚化、解析

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

これまでに発出された通知等

- 「基本的通知」
 - 平成26年6月20日薬食審査発0620第6号通知「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」
 - 将来的に新薬承認申請時に電子データの提出を求めるという最初の通知
 - 質疑応答集(Q&A)も事務連絡として同日に発出
- 「実務的通知」
 - 平成27年4月27日薬食審査発0427第1号通知「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」
 - 基本的通知に記載されなかった詳細について記載
 - 質疑応答集(Q&A)も事務連絡として同日に発出
- 「技術的ガイド」
 - 「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て」の一部改正について(薬機次発第0824001号平成28年8月24日)
 - より技術的な詳細について記載
 - 平成27年4月27日に初版を発出し、3回改正している(最終改訂:平成29年9月11日)。<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0026.html>

提出対象資料とデータセットの形式

基本的 通知での 記載箇所	内容	個々の 臨床試験 データ	解析データセット		
			有効性及び 安全性の解析に 関するもの	PK及びPK/PD解析に 関するもの	
2. (2)ア	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	SDTM	ADaM	ADaM	
2. (2)イ	第Ⅰ相試験及び臨床試験	抗悪性腫瘍剤での第Ⅰ相試験	SDTM	ADaM	ADaM
		日本人と外国人の双方に対して実施された第Ⅰ相試験	SDTM	ADaM	原則、ADaM 他の形式でも受入れ可能な場合がある
		ICH E14ガイドラインに基づくQT/QTc試験	SDTM	ADaM	ADaM
2. (2)	2. (2)ア、イ以外の第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験等で、PMDAが必要と判断したもの	標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験	SDTM	ADaM	ADaMが望ましいが、他の形式でも差し支えない
		母集団解析	CDISC標準以外の形式で提出することで差し支えない		
		生理学的薬物速度論モデル解析	CDISC標準以外の形式で提出することで差し支えない		
2. (2)	2. (2)ア、イ以外の参考資料で、PMDAが必要と判断したもの	SDTM	ADaM	ADaM	
			注： 必要性に応じて事前に相談		
2. (2)	有効性又は安全性に関する統合解析 (ISS/ISE)	SDTM	ADaM	ADaM	
			注： 原則としてADaMによる解析データセットを提出する必要があるが、SDTMデータセットを解析に用いている場合にはその提出で差し支えない		

FAQの公表及び改訂

- FAQホームページ
 - 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や、申請電子データ提出確認相談の内容等に基づいた、補足的な説明を提供
 - データ受領等の経験を踏まえて、一定期間ごとに新規FAQの追加を検討
- FAQ公表と追加
 - 平成27年11月にFAQの提供を開始
 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
 - 直近では平成29年9月に追加及び修正
 - 海外で提出データが準備される場合も想定し、英語版も用意

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0029.html>

申請電子データ提出に際して 利用可能な規格一覧

- データ標準等について受け入れ可能なバージョンを示したもので、申請電子データの標準と、統制用語および外部辞書標準の2シートからなる
- 初版を平成27年7月30日に公表、平成29年3月3日に更新
 - CDISC CTの2009-02-17以降2011-06-10より前のバージョンの受付終了時期(2017年6月30日)を追加

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）－統制用語および外部辞書標準

統制用語標準	バージョン	受付開始時期 (YYYY-MM-DD)	受付終了時期 (YYYY-MM-DD)	備考
CDISC Controlled Terminology	2009-02-17以降、 2011-06-10より前	2016-10-01	2017-06-30	受付終了時期以降、やむを得ず当該バージョンを作成に用いたデータセットの提出を希望する場合は、申請電子データ提出確認相談で相談すること。
CDISC Controlled Terminology	2011-06-10以降	2016-10-01		

バージョンの受付開始／終了

- 利用可能なバージョンについては、国内外の利用状況、PMDAにおける対応状況等も考慮して受付開始・終了を検討する。
- 現時点で検討中の標準とバージョン
 - Define-XML Ver.1.0の受付終了
 - ADaM IG Ver.1.1の受付開始
- 特に、特定のバージョンの受付終了については、利用状況等を考慮し、十分な期間をもって適切な時期に予告する予定。

CDISC標準準拠データのバリデーション

- PMDAにおけるCDISCバリデーション
 - Pinnacle 21 Enterpriseを使用
 - SDTM、ADaM(、Controlled Terminology)、Define-XMLに適用
 - 個々のルールに独自の重大性を設定
 - Reject: 修正されるまで審査が開始されない
 - Error: 事前に説明がない場合には修正されるまで審査が開始されない
 - Warning: 必ずしも説明は求めない
 - 申請者は事前に、公開されているルール及びPMDAにおけるバリデーションの実施環境等の情報を参考に、CDISC標準への適合性を確認する
- バリデーションルールは以下に公開
 - <http://www.pmda.go.jp/files/000208341.zip>

技術的ガイド3.6.1

バリデーションルール一覧

PMDAにおけるバリデーション

- バリデーションに用いるツールとバージョンをHP上で公開
 - 「PMDAは、平成28年10月から承認申請される品目に添付される申請電子データのバリデーションには、『Pinnacle 21 Enterprise 3.0.5』を利用します。今後、バージョンアップ等により当該ソフトウェアを更改する際には、予め本HP上でご案内する予定です。」

- 事前のバリデーション結果に関する説明の最終版を作成するにあたり、最新情報を参考にして下さい。

内容

1. 申請電子データに関する通知等
2. **申請電子データ提出確認相談の状況**
3. 申請電子データの提出・利用状況
4. 疾患領域別データ標準作成への関与
5. おわりに

申請電子データ提出確認相談の実施状況

- 38社から111件の相談申込みがあった(2017/9/29時点)

年度	申込み件数
2015年度(2015年5月15日～)	13
2016年度	62
2017年度(～2017年9月29日)	36
計	111

- 既に複数回の相談が実施されている品目もある
 - バリデーションが終了した試験から順次相談、という例も多い
- 各相談の特徴は様々
 - 記録あり(有料)、記録なし(無料)
 - 企業(内資、外資)
 - 様々な疾患領域、ただし抗がん剤領域の品目が多い
 - 相談時期(申請まで数ヶ月～1年)

主な相談内容

- 現時点では多くの相談がバリデーション結果（Errorの内容）の説明、確認
- その他の相談内容
 - 品目（臨床試験）の状況に合わせたデータ格納方法等
 - SDTMDメインや変数の構成、カスタムドメインの作成、SUPPQUALの使用等
 - トレーサビリティの説明
 - Trial Design Modelへの情報の格納内容
 - WHO DDsによるコード化と関連する事項
 - SI単位への変換
 - 複数時点のデータを提出する際の留意点
 - 臨床薬理領域のデータの提出方法

円滑なデータの提出およびデータの活用のため、是非申請電子データ提出確認相談をご活用ください

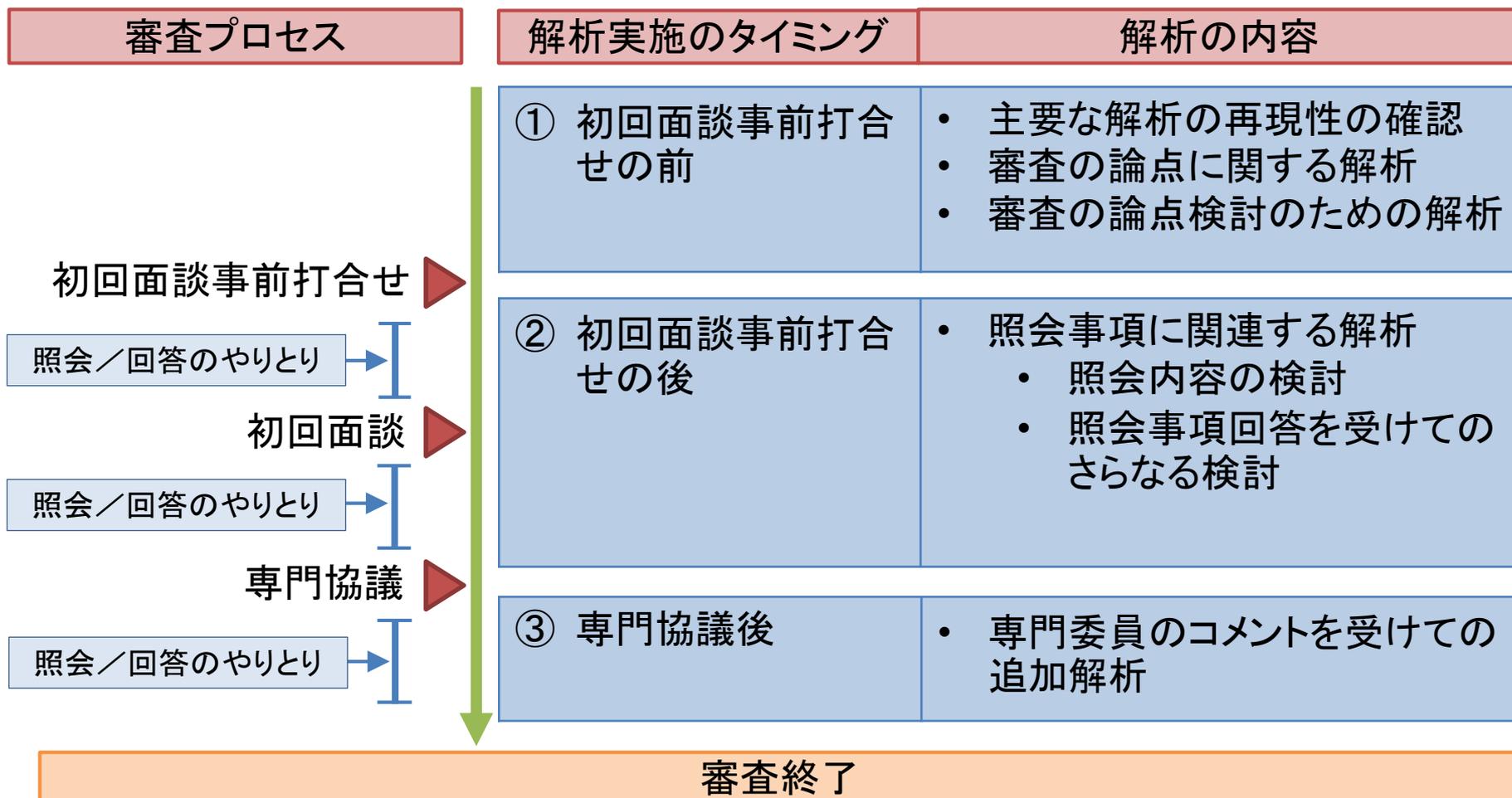
内容

1. 申請電子データに関する通知等
2. 申請電子データ提出確認相談の状況
- 3. 申請電子データの提出・利用状況**
4. 疾患領域別データ標準作成への関与
5. おわりに

申請電子データの提出状況

- 28品目(22社)の申請に関して申請電子データが提出されている(2017/9/29時点)
 - 受入れに関していくらかの問題はあったが、最終的には全てのデータが受領できている
 - データ提出時のシステムに関する問題
 - PMDAのバリデーションにおける“Reject”に相当する違反の検出
 - 品目の特徴
 - 内資系企業／外資系企業、新規／効能追加のいずれも経験あり
 - 様々な疾患領域、ただし抗がん剤領域の品目が多い
 - 臨床薬理試験データの提出もあり
- 他29品目が、申請電子データは提出されていないが、ゲートウェイシステムを用いて申請されている。
 - やむを得ない理由によりゲートウェイシステムを用いず申請電子データが提出された品目もありますが、可能な限りシステムをご利用ください

審査プロセスでの申請電子データの利用



申請電子データの利用例

実際に行った解析等の事例

① 初回面談事前打合せの前

- 主要な解析の再現性の確認

- 主要評価項目、重要な副次評価項目、被験者背景の情報、有害事象

- 審査の論点に関する解析

- 効能・効果、用法・用量の妥当性
- 解析結果の一貫性（利用モデル、部分集団、カットオフ時点）
- 発現頻度が一定以上の有害事象
- 個別症例の状況の確認

- 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

 審査の道筋をより早い段階でつけることができる。

申請電子データの利用例

実際に行った解析等の事例

② 初回面談事前打合せの後

- 打合せにおいては、実施した解析内容を共有
- 照会事項に関連する解析
 - 照会内容の検討
 - 照会事項回答を受けてのさらなる検討

③ 専門協議前後

- 専門委員のコメントを受けての追加解析(想定)

- 
- 焦点を絞った明確な照会事項を送付できる。
 - 申請者及び専門委員とのよりスムーズなやりとりにつながる。

申請電子データに係る説明文書

- 審査員がデータを利用する際には、申請電子データに係る説明文書を活用しています。
 - Define.xml
 - Analysis Results Metadata
 - データガイド
 - 解析プログラム
- これらの説明文書により、データの構造や変数の内容に関する問合せ等が発生することなくデータを利用できています。

内容

1. 申請電子データに関する通知等
2. 申請電子データ提出確認相談の状況
3. 申請電子データの提出・利用状況
4. 疾患領域別データ標準作成への関与
5. おわりに

疾患領域別データ標準 (TAS)

今までのCDISC標準では...

- 既存のCDISC標準は、疾患領域にかかわらず、試験一般的に収集される情報(患者背景・有害事象等)については、データの格納方法が定められてきた。
- 一方で、個別の疾患で特有に収集される情報(有効性評価項目等)については、必ずしも格納方法が一定に定められている訳ではない。

解決策

疾患特有に取得されるデータの格納方法を示した標準群(疾患領域別データ標準, Therapeutic Area Standards, TAS)の作成

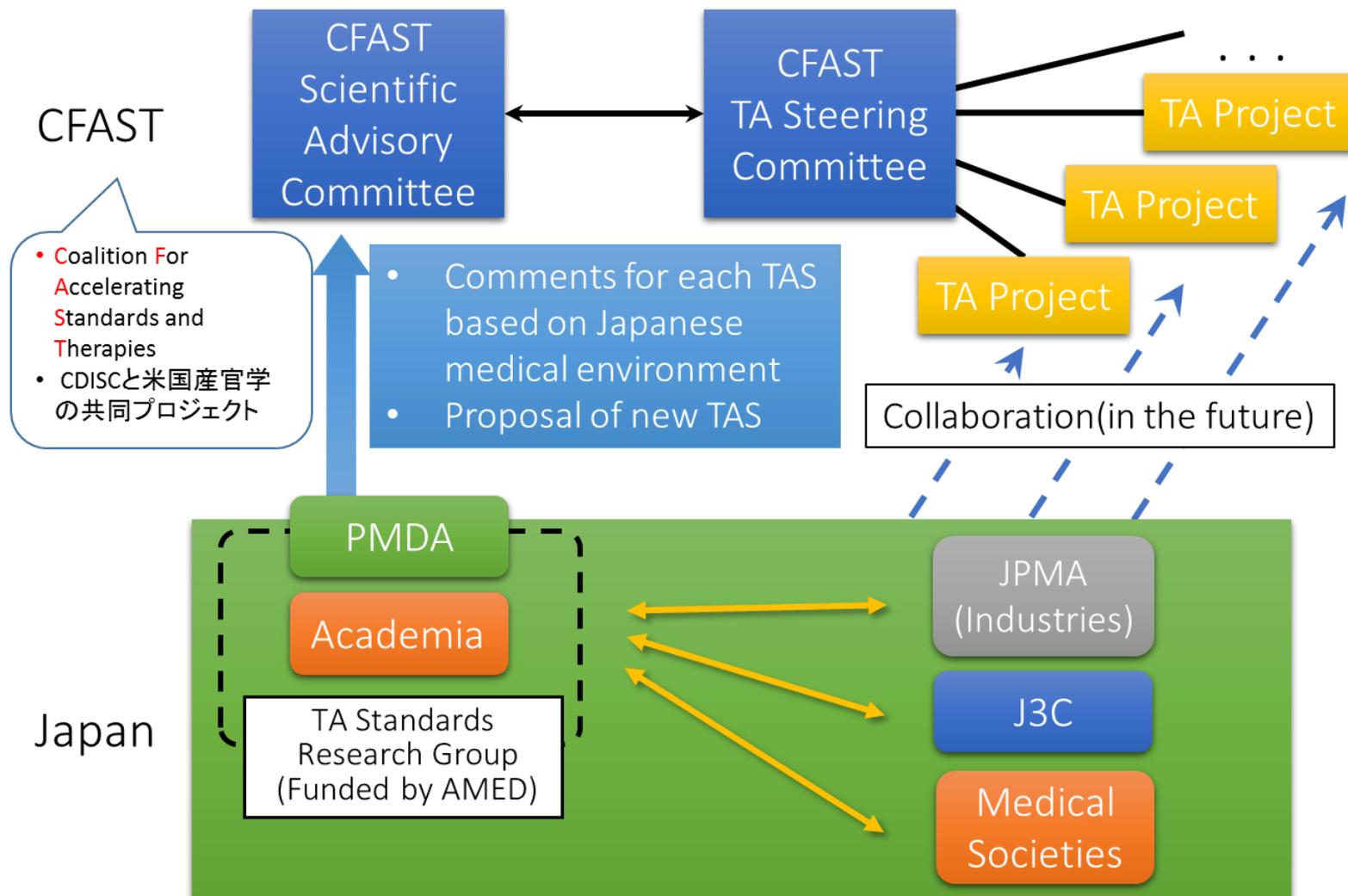
TAS作成への日本の関与の必要性

- ▶ 日本の医療実態を反映した国際的データ標準の普及により...
 - 海外臨床試験と共通のデータ標準の利用
 - 国際共同開発の可能性拡大
 - CDISC準拠データに対応した各種ツールの利用が可能
 - 国内臨床研究の効率化、質の向上
 - 日本発の医薬品開発力の強化



米国の臨床実態に基づく疾患領域別データ標準への
日本の臨床実態の反映を進めて行くべき

国内におけるTASのReviewの体制



国内におけるTASの状況

Published TAUG	
Alzheimer's	Dyslipidemia
Asthma	Traumatic Brain Injury
Pain	Parkinson's Disease
Tuberculosis	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Virology	Breast Cancer*
Polycystic Kidney Disease	Rheumatoid Arthritis
Multiple Sclerosis Therapeutic	Diabetic Kidney Disease
Diabetes	Major Depressive Disorder
Cardiovascular Studies	Kidney Transplant
QT Studies	Ebola
Influenza	Malaria
Chronic Hepatitis C	Prostate Cancer
Schizophrenia	Vaccine

TAUG under development
CV Imaging
Colorectal Cancer
Nutritional Standards
Coronary Artery Disease (TCM)
Acupuncture (TCM)
Duchenne Muscular Dystrophy
PTSD
Lung Cancer
Huntington's disease*

TCM: Traditional Chinese Medicine

Red : Reviewed by Academia, Industries and PMDA

* Reviewed by only Academia

Blue : Plan to review by stakeholders above

Gray : Decided not to review considering medical environment in Japan

Black : Developed by CDISC before this framework started

内容

1. 申請電子データに関する通知等
2. 申請電子データ提出確認相談の状況
3. 申請電子データの提出・利用状況
4. 疾患領域別データ標準作成への関与
5. おわりに

おわりに

- 昨年10月から医薬品承認申請時の臨床試験の電子データ提出が開始され、電子データの受領及び審査における電子データの使用が進んでいます。
- 電子データの受領、使用の実際の経験を踏まえての、技術的ガイドやFAQを通じた、皆様にお願ひしたい事項の明確化等もさらに進めてきています。
- 非臨床試験電子データ受領等の検討においては、臨床試験データの受領及び活用の経験を活かすことができると思っています。
- 申請電子データの活用は将来的には、開発の効率化、有効性及び安全性の予測向上を通じて、国民の利益につながると考えていますので、今後ともご協力をお願ひします。