

# Regulatory Improvement of Clinical Trials in Japan

---

독립행정법인 의약품의료기기종합기구  
스페셜리스트(생물통계 담당)  
안도 유키(安藤友紀)

# 개요

---

- 신청 시 제출되는 전자데이터에 근거한 심사
- 축적된 임상시험데이터의 이용
- 새로운 시험 디자인을 위한 대응
- 새로운 데이터소스 이용을 위한 대응
- 향후 전망

# 신청 시 전자데이터 제출 및 데이터 표준

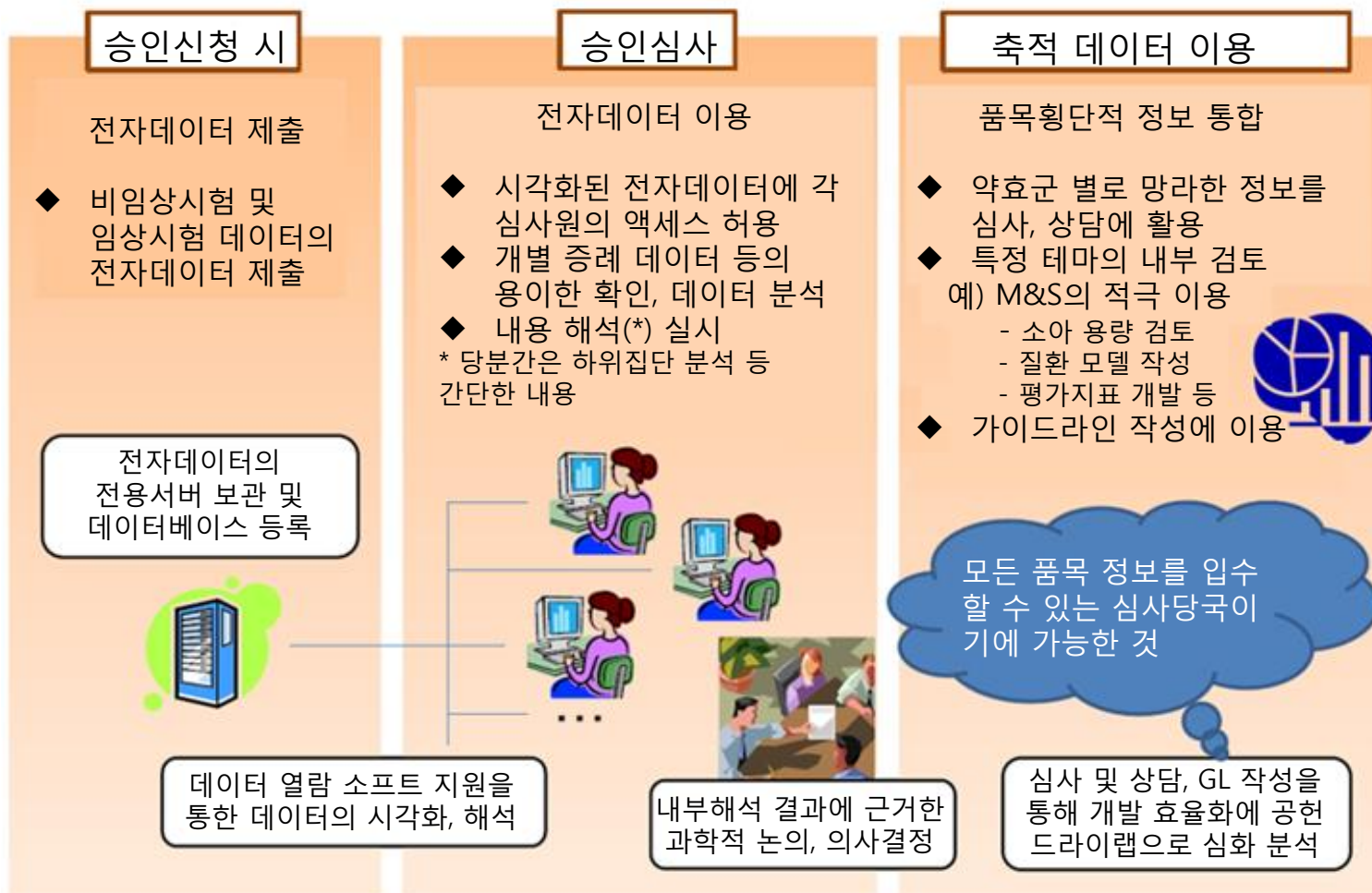
- 2016년 10월부터 신의약품 승인신청 시 임상시험 데이터(피험자 데이터)의 전자적 제출 접수 개시
- 2020년 4월 이후부터 기본적으로 모든 신의약품 승인신청 시 평가에 필요한 시험의 전자데이터 제출이 요구된다
- 제출되는 임상시험 데이터는 국제적인 데이터 표준인 CDISC표준에 준거해야 한다

신청자의 해석 결과  
평가 및 신청자에 대한  
재해석 의뢰



제출된 임상시험  
데이터의 내부  
해석에 의한 심사

# 차세대 심사·상담 체제



# 차세대 심사·상담 체제

## 승인신청 시

### 전자데이터 제출

- ◆ 비임상시험 및 임상시험 데이터의 전자데이터 제출

전자데이터의  
전용서버 보관 및  
데이터베이스 등록



데이터 열람 소프트웨어 지원을  
통한 데이터의 시각화, 해석

## 승인심사

### 전자데이터 이용

- ◆ 시각화된 전자데이터에 각 심사원의 액세스 허용
- ◆ 개별 증례 데이터 등의 용이한 확인, 데이터 분석
- ◆ 내용 해석(\*) 실시  
\* 당분간은 하위집단 분석 등 간단한 내용



내부해석 결과에 근거한  
과학적 논의, 의사결정

## 축적 데이터 이용

### 품목횡단적 정보 통합

- ◆ 약효군 별로 망라한 정보를 심사, 상담에 활용
- ◆ 특정 테마의 내부 검토  
예) M&S의 적극 이용
  - 소아 용량 검토
  - 질환 모델 작성
  - 평가지표 개발 등
- ◆ 가이드라인 작성에 이용



모든 품목 정보를 입수  
할 수 있는 심사당국이  
기에 가능한 것

심사 및 상담, GL 작성을  
통해 개발 효율화에 공헌  
드라이랩으로 심화 분석

2016년 10월부터 신청 시  
전자데이터 제출이 시작되어 심사  
시에 데이터 이용이 추진되고 있다

# 차세대 심사·상담 체제

## 승인신청 시

### 전자데이터 제출

- ◆ 비임상시험 및 임상시험 데이터의 전자데이터 제출

전자데이터의  
전용서버 보관 및  
데이터베이스 등록



데이터 열람 소프트웨어 지원을  
통한 데이터의 시각화, 해석

## 승인심사

### 전자데이터 이용

- ◆ 시각화된 전자데이터에 각 심사원의 액세스 허용
- ◆ 개별 증례 데이터 등의 용이한 확인, 데이터 분석
- ◆ 내용 해석(\*) 실시  
\* 당분간은 하위집단 분석 등 간단한 내용



내부해석 결과에 근거한  
과학적 논의, 의사결정

## 축적 데이터 이용

### 품목횡단적 정보 통합

- ◆ 약효군 별로 망라한 정보를 심사, 상담에 활용
- ◆ 특정 테마의 내부 검토  
예) M&S의 적극 이용
  - 소아 용량 검토
  - 질환 모델 작성
  - 평가지표 개발 등
- ◆ 가이드라인 작성에 이용



모든 품목 정보를 입수  
할 수 있는 심사당국이  
기에 가능한 것

심사 및 상담, GL 작성을  
통해 개발 효율화에 공헌  
드라이랩으로 심화 분석

향후 축적된 데이터 이용 및  
의약품 개발에 대한 정보제공 추진

# 축적된 임상시험 데이터 이용

- 약효군이나 작용기전별 정보의 망라적 수집
  - 특정 질환의 품목 횡단적인 정보 추출(유효성, 안전성, 위약효과 등)
  - 특정 품목의 질환 횡단적인 안전성 평가
- 특정한 테마에 관한 검토
  - Modeling & Simulation의 적극적 이용
- 가이드라인 작성에 이용
  - 질환 영역 및 특정 테마에 관한 가이드라인 작성
  - 특정 방법론에 관한 유의점 작성
    - 예를 들면 지금까지 일반적으로 이용되지 않은 해석기법에 대해 그 거동을 축적된 임상시험 데이터에 근거해 확인
    - 일반적 기법을 이용하기 어려운 경우나 특정 상황에서의 이용 가능성을 검토해 유의점 등을 표시할 수 있다

데이터 축적 상황에 따라 검토를 진행하고 있다

# 예) M&S 이용에 관한 대응

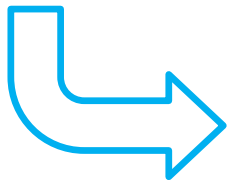
- M&S 사례 검토 프로젝트팀
  - M&S에 관한 지식 및 경험 이용/공유체제 강화



전문분야·심사팀을 넘어 논의할 수 있는 체제 강화

- 임상약리·약물동태, 생물통계, 임상의학, 기타
- 부문횡단적 공유가 가능한 체제
- PMDA내 다른 프로젝트와의 협력

(소아의약품 WG, 희귀의약품 WG, 심혈관리스크평가 PT)



- 개별품목의 M&S 관련 사항의 과학적 평가·방침 결정
- 지식 및 경험의 내부 공유, 외부 발신
- 해외당국과의 협력

지금까지의 M&S 검토 사례: 용법·용량 설정, QT 평가, 특수집단의 검토 등  
기타 특별연수 등에서 최신 사례의 정보수집까지

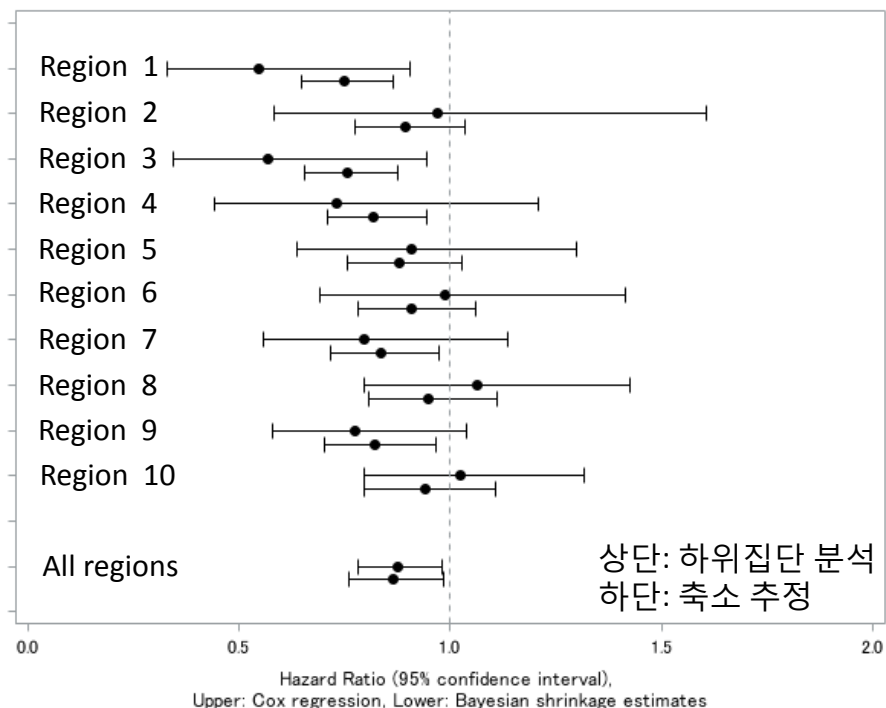


# 예) 다지역 임상시험의 지역별 효과 추정

- 다지역 임상시험(MRCT)의 각 참가지역의 치료 효과는 단순한 하위집단 분석에 의해 평가되는 경우가 많았다
- 질환 영역에 따라서는 MRCT에 참가하는 지역 수가 많고, 각 지역의 증례 수가 한정되어 단순한 하위집단 분석 결과에 기초해 각 지역의 치료 효과를 평가하기 어려운 경우가 있다
- ICH-E17에는 이러한 상황에서 축소 추정을 이용하는 것이 문제 해결로 이어질 가능성이 있다고 언급되어 있다
  - 2.2.7 “Methods using weighted averages of the overall effect estimate and the estimate using data from individual regions (shrinkage estimates) may be considered, particularly when regional sample sizes are small and outlying values may be overly influential.”
  - 예를 들면 Quan(2013)에 의한 Bayesian shrinkage estimator는 그러한 방법 중 한 가지

# 예) 다지역 임상시험의 지역별 효과 추정

시뮬레이션에 기초한 성능  
평가 결과와 함께 축적된  
복수의 의약품 임상시험  
데이터에 축소 추정을 적용한  
결과를 심사부 내에서  
논의함으로써 심사를 행하는  
동시에 우려사항에 대해서도  
검토할 수 있다



승인심사의 결과 해석 및 기존 방법과의 비교 등을 축적된  
임상시험 데이터를 통해 검토하고, 이용 시 유의점을  
제공함으로써 MRCT 기법의 적절한 이용으로 연결시킨다

# 새로운 시험 디자인에 대한 대응

- Adaptive Design

- 시험 실시 도중의 결과에 기초해 디자인을 변경하여 시험을 계속할 수 있도록 사전에 계획된 시험 디자인

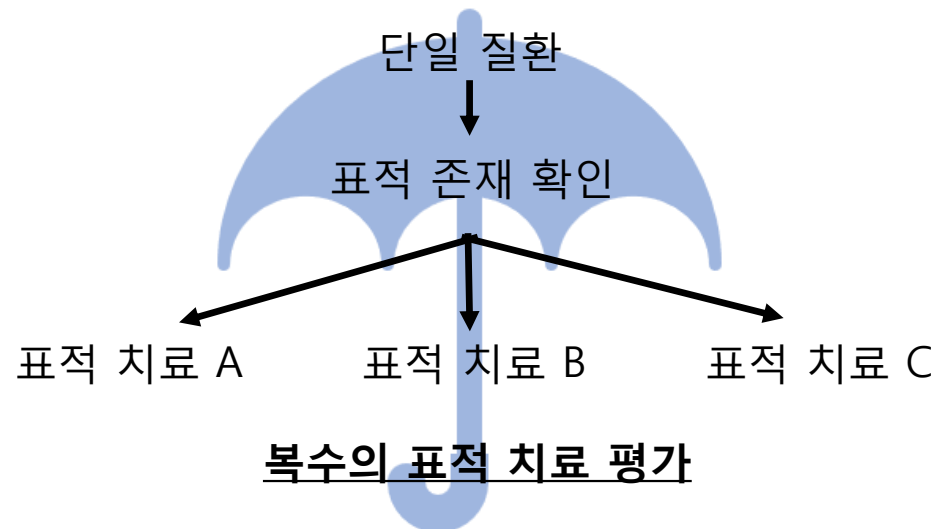
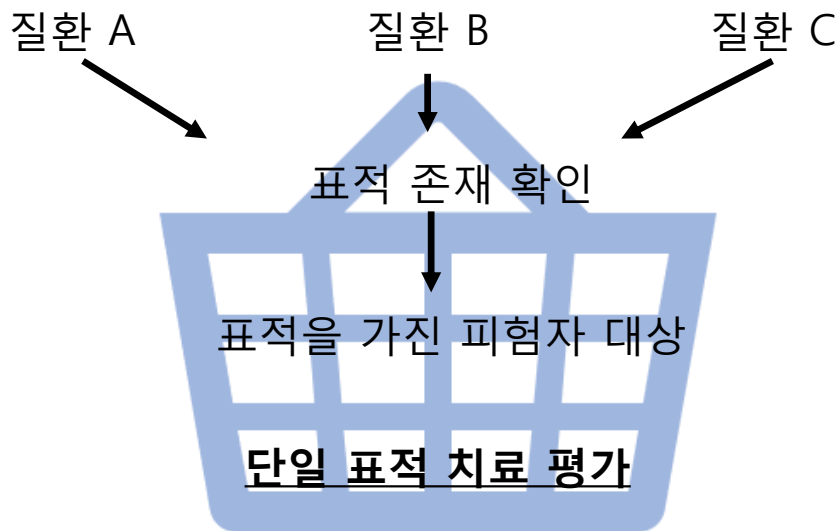
시험별로 그 디자인의 필요성, 통계적 타당성, 실시상의 유의점 등을 검토한 후 도입하고 있다

- Master Protocol

- 복수의 가설 평가를 목적으로 작성된 포괄적 프로토콜
- 포괄적 프로토콜 아래 복수의 서브 시험을 병행 실시할 수 있도록 한다
- Basket trial/Umbrella trial/Platform trial

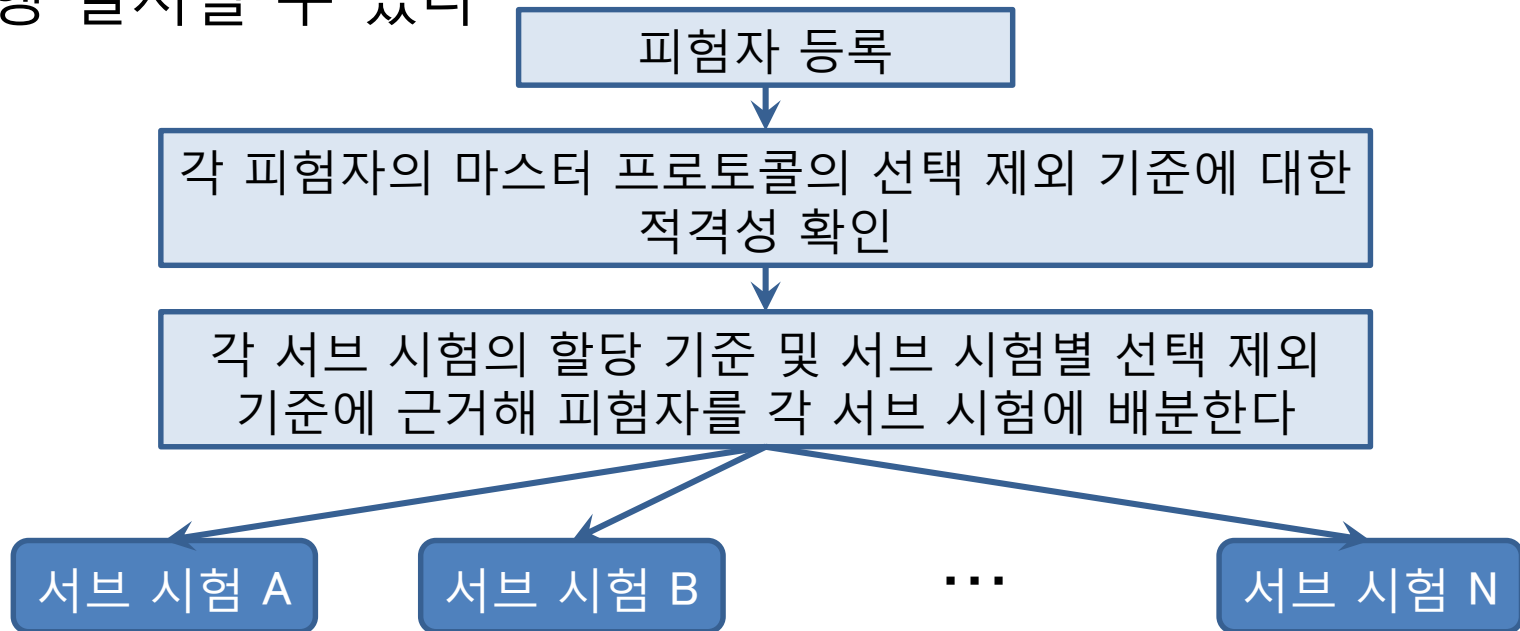
# Master Protocol

- Basket trial
  - 복수의 질환에 대해 단일 표적 치료를 평가하는 시험
- Umbrella trial
  - 단일 또는 공통화 가능한 질환에 대해 복수의 표적 치료를 평가하는 시험
- Platform trial
  - 연속적으로 단일 질환에 대해 복수의 표적 치료를 평가하고, 아울러 시험 도중에 새로운 치료법이나 대상 환자의 추가 및 제외를 인정하는 시험



# Master Protocol

포괄적 프로토콜에 기초해 공통의 환자 선택, 운영 관리, 데이터 매니지먼트 등의 시스템을 이용하여 각 서브 시험을 병행 실시할 수 있다



Master Protocol 이용 시의 임상시험 신청 내용, 사용하는 통계적 기법 및 결과 해석에 관해 논의가 시작되고 있다

# 새로운 데이터소스 이용~ICH E8(R1)

## E8 General Considerations for Clinical Trials

Code

Document Title

<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html#8-2>

▶ E8

General Considerations for Clinical Trials

▼ E8(R1)

Revision on General Considerations for Clinical Trials

Rapporteur

:

Dr. Lisa M. LaVange (FDA, United States)

Regulatory Chair

:

Dr. Fergus Sweeney (EC, Europe)

Description

:


ICH is proposing a modernisation of ICH E8 in order to incorporate the most current concepts achieving fit-for-purpose data quality as one of the essential considerations for all clinical trials. The revision would propose to: identify a basic set of critical-to-quality factors that can be adapted to different types of trials to support the meaningfulness and reliability of trial results and to protect human subjects; address a broader range of trial designs and data sources; and provide an updated cross-referencing of all other relevant ICH Guidelines that should be referred to when planning clinical studies.  
The modernisation of ICH E8 is the first step towards the GCP Renovation initiated in 2017.


Status


:


Step 3  
MHLW/PMDA, Japan - Deadline for comments by 17 September 2019


Draft Guideline: May 2019

 [E8\(R1\) Draft Guideline](#)

 [Concept Paper](#)

 [Business Plan](#)

 [Work Plan](#)

 [Experts list](#)

Modernization of ICH E8

Fit-for-purpose data quality

Critical-to-quality factors

Broader range of trial designs and data sources

Updated cross referencing of all other relevant ICH Guidelines

# 새로운 데이터소스 이용~ICH E8(R1)



INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

## GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL STUDIES E8(R1)

Draft version  
Endorsed on 8 May 2019

*Currently under public consultation*

2019년 5월 Step2 문서를 공개해  
의견수렴(Public Comment ) 실시 중

### 5 DESIGN ELEMENTS FOR CLINICAL STUDIES .....

#### 5.1 Study Design .....

##### 5.1.1 Study Population .....

##### 5.1.2 Intervention .....

##### 5.1.3 Control Group .....

##### 5.1.4 Response Variables .....

##### 5.1.5 Methods to Reduce or Assess Bias .....

##### 5.1.6 Statistical Analysis .....

#### 5.2 Study Data .....

[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E8/E8-R1EWG\\_Step2\\_DraftGuideline\\_2019\\_0508.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/E8-R1EWG_Step2_DraftGuideline_2019_0508.pdf)

“Data from the use of technologies (e.g., digital health 630 tools), electronic health record databases and patient registries may contribute to the development of a new investigational drug or for further evaluation of an approved drug. “

# 새로운 데이터소스 이용에 대한 대응

의약품의 유효성, 안전성 평가에 이용할 수 있는  
데이터소스는 향후 다양화될 것으로 생각된다

- 일본에서도 임상시험 이외의 데이터소스로 레지스트리 이용이 CIN(Clinical Innovation Network)에서 검토되고 있다.

PMDA도 리얼 월드 데이터 활용을 위한 활동의 일환으로  
CIN 추진 프로젝트에 참가하고 있다 ➡ 다음 페이지

- 예를 들면 의약품 개발 단계에서 레지스트리를 대조로 한 비교를  
진행할 경우, 기존 비교 임상시험에서는 사용되지 않은 특정  
통계 기법을 이용할 필요가 있다.

다양한 데이터소스 이용을 위한 해석방법에 대해서는  
축적된 임상시험 데이터와 데이터소스의 특징에 근거해  
모의 검토를 시행하여 성능평가를 실시할 예정이다



# CIN 추진 프로젝트 참가

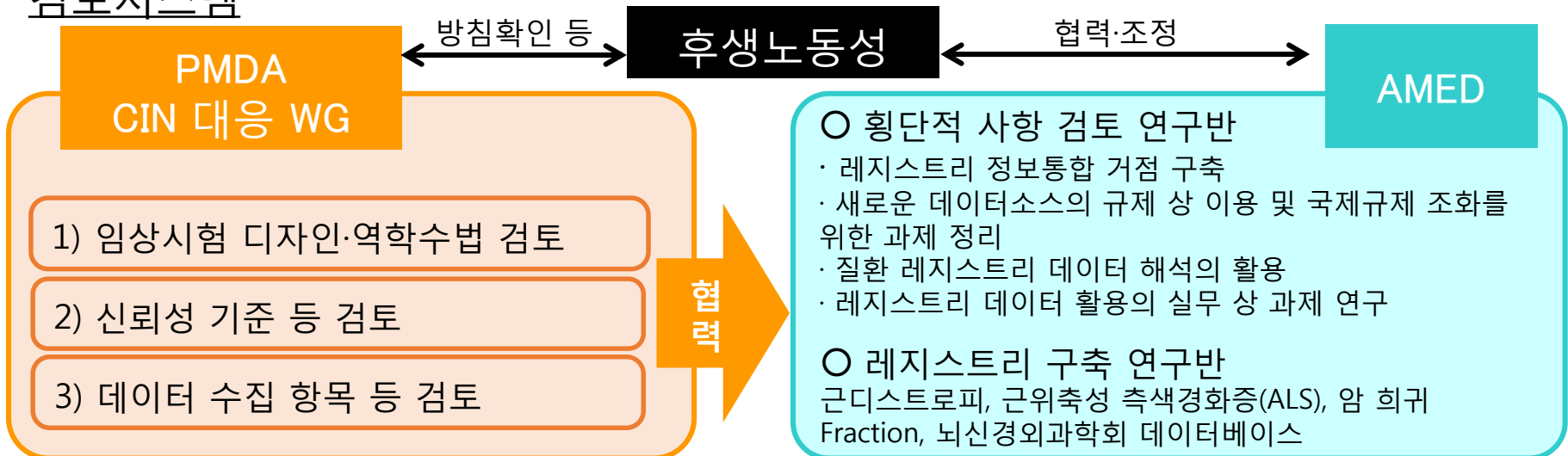
## 국제적 동향 ~ 규제 판단에 대한 리얼 월드 데이터 활용의 방향성~

- 리얼 월드 에비던스 프로그램(미국 FDA)
- 환자 질환 레지스트리 이용에 관한 디스커션 페이퍼(유럽 EMA)
- ICH GCP Renovation: 임상시험의 일반적 고려사항(E8) 근대화, ICH GCP(E6)의 포괄적 재정립
- 환자 레지스트리에서 생성된 데이터 이용에 관한 의료기기 규제당국을 위한 가이드라인(IMDRF)

## 환자 레지스트리·데이터 활용(목표하는 미래상)

- 랜덤화 비교 시험이 어려운 경우의 대조군 데이터 등 → 승인신청 평가자료
- 제조 판매 후 조사 → 재심사 신청 평가자료

### 검토시스템



# RWD 활용을 위한 PMDA의 대응

## 1. RWD를 활용한 의약품·의료기기 개발에 공헌하는 가이드라인 작성

- 통지된 가이드라인
  - 제조 판매 후의 의약품 안전성 감시의 의료정보 데이터베이스 이용에 관한 기본 사고방식에 대해 (2017.6.9)
  - 제조 판매 후 데이터베이스 조사의 신뢰성 담보에 관한 유의점에 대해 (2018.2.21)
  - 의료기기 제조 판매 후 데이터베이스 조사의 신뢰성 담보에 관한 유의점에 대해 (2018.12.19)
- PMDA의 향후 대면상담(임상시험상담)에서의 경험을 바탕으로 레지스트리 데이터를 승인신청 등에 활용하기 위한 기본 사고방식 및 신뢰성 담보에 관한 유의점 가이드라인 작성
  - 2019년도 초안 작성을 목표로, 전문가 등의 협의를 거쳐 2020년 공표 예정

## 2. 레지스트리에 관한 새로운 상담시스템 설치(2019년도 시범 실시)

- 레지스트리 보유자 및 개발업체 등을 주요 상담 대상자로 상정하는 복수의 상담시스템 설치를 검토
  - 레지스트리 보유자에게는 개별 품목 개발과 관련이 없는 승인신청 등에 대한 레지스트리 이용 및 활용을 전제로 한 계획의 사고방식 및 레지스트리 신뢰성 확보를 위한 일반적 사고방식에 대해 조언
  - 개발업체 등에게는 레지스트리를 이용한 개별 개발 품목의 승인신청 등에 대해 조언

## 3. 의약정보 활용 촉진

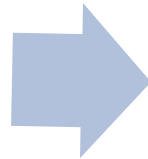
- 제조 판매 후의 조사 등에서 MID-NET 등의 의료정보 데이터베이스를 활용하는 기업에게 약제 역학적 방법을 통해 의약품 등의 유효성, 안전성 검토 시 과제에 관한 조언 및 기본 사고방식의 정리

# 향후 의약품개발 및 평가를 위하여

## 제출 데이터의 품목심사에서 이용

- 유효성, 안전성의 예측 가능성 향상
- M&S 이용결과 확인
- 최신 평가방법 확인
- 신속한 의사결정

데이터 집적  
평가사례 집적



## 축적 데이터 이용

- 품목 횡단적 정보의 정리
- M&S의 적극적 이용
- 데이터에 근거한 방법의 성능평가
- 데이터 표준 이용, 데이터 통합 경험

표준화된 데이터 제출

## 효율적인 의약품 개발

- 신규 디자인 및 평가방법 이용
  - 품목횡단적 정보에 근거한 조언 제공
  - M&S의 적극 이용 추진
  - 고도의 해석방법 등에 관한 유의점 제공
- 미래의 다양한 데이터소스 이용
  - 시험/데이터의 질 향상, 표준화 추진
  - 해석 시 고도의 방법 이용 추진

- 횡단적 평가에 근거한 정보
- 질환 가이드라인 수립
- 방법론에 관한 유의점
- 고도의 해석방법 관한 조언 및 유의점
- 데이터 표준화에 대한 공헌