

(参考) 一部改正後 ※下線部が変更部分

薬機次発第 0427001 号

平成 27 年 4 月 27 日

(平成 29 年 9 月 11 日付け薬機次発第 0911001 号 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長通知により下線部を改正。)

各都道府県衛生主管部 (局) 長 殿

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長

(公 印 省 略)

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

承認申請時の電子データ提出に関する基本的な考え方については、「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」(平成 26 年 6 月 20 日付け薬食審査発 0620 第 6 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)(以下「基本的通知」という。)及び「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」に関する質疑応答集(Q&A)について(平成 26 年 6 月 20 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)において、また、その実務的な事項については、「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」(平成 27 年 4 月 27 日付け薬食審査発 0427 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)(以下「実務的通知」という。)及び「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」に関する質疑応答集(Q&A)について(平成 27 年 4 月 27 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)において示されているところであるが、承認申請時の電子データ提出に関するさらなる詳細事項、注意事項等について、別添のとおり取りまとめたので、貴管下関係者に対し周知方よろしく御配慮をお願いします。

承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイド

1. 緒言

1.1 本ガイドの目的

承認申請時の電子データ提出に関する基本的な考え方については、基本的通知及びその質疑応答集において、また、その実務的な事項については、実務的通知及びその質疑応答集において示されているところであるが、承認申請時の電子データ提出に関するさらなる詳細事項、注意事項等については、本ガイドで示すものとする。

また、承認申請時の電子データ提出措置に伴い、電子データ提出の対象品目の承認申請添付資料についても原則 eCTD によるものとする。eCTD を含む関連の電子ファイルの提出に関する詳細事項、注意事項等についても、本ガイドで併せて示すこととする。

1.2 適用範囲

本ガイドの適用範囲は、承認申請時の電子データ提出に関する詳細事項、注意事項等、及び対象品目の eCTD を含む関連の電子ファイルの提出に関する詳細事項、注意事項等とする。なお、本ガイドに記載される内容に関連した各種一覧、ツールや必要なファイルへのリンクについては、PMDA の WEB サイト (<http://www.pmda.go.jp/>) に別途掲載するので併せて参照すること。

1.3 用語の定義

本ガイドで用いられる用語の体系は別紙1のとおりである。

本ガイドで用いられる用語は、原則、基本的通知及び実務的通知で用いられる用語と同義であるが、本ガイドについては、承認申請時の電子データ提出に関する事項のほか、eCTD を含む関連の電子ファイルの提出に関する詳細事項、注意事項等も含むことから、用語の混同を避けるため、基本的通知及び実務的通知における「電子データ」については、本ガイドにおいては「申請電子データ」と表記されていることに注意すること。

2. 申請電子データ等の提出に必要なシステム要件等について

2.1 基本的なシステム要件

申請者は、承認申請時の電子データの提出に際して、インターネットに接続されたコンピュータ機器を準備すること。

- HTTPS 及び UDP ポートの利用が可能なネットワーク機器
- ウイルス対策ソフト
- プリンタ

2.2 推奨環境

- Microsoft 社 Windows 7 SP1、又は Windows 8.1 以上の OS
- Microsoft 社 Internet Explorer 11
- Adobe 社 Adobe Reader
- 電子申請ソフト (FD 申請ソフト)
- 上記が動作する PC

2.3 ポータルサイトのアカウント及び電子証明書の取得方法

ポータルサイトのアカウント（以下「ユーザID」という。）の区分として、企業管理者、企業ユーザ管理者、企業利用者の3つがある。申請者は、任意の管理単位で企業管理者を登録し、また管理単位毎に企業ユーザ管理者、企業利用者の登録・管理を行うことができる。

なお、ユーザIDの登録及びポータルサイトの利用には電子証明書が必要である。電子証明書は、一般財団法人 医療情報システム開発センターが発行する Medicertified 電子証明書が利用可能である。

申請者は、自身の責任においてユーザID、パスワード及び電子証明書等の管理を行うこと。

2.4 申請電子データ等の提出方法

申請者は、実務的通知2.（2）において定める方法によって申請電子データ等の提出を行うことが可能であるが、実務的通知2.（2）イの方法による提出を行う際、使用可能な記録媒体は、原則、DVD-R/RW 又は BD-R/RE（それぞれ多層ディスク含む。）とする。その他の媒体による提出を希望する場合には、事前にPMDAに相談すること。

3. 申請電子データ等の提出について

3.1 申請電子データ等提出の基本的な流れ

申請者は、必要に応じ、治験相談、申請電子データ提出確認相談を活用するとともに、原則として新医薬品承認審査予定事前面談にて、申請電子データの提出範囲及び承認申請予定時期等についてPMDAと確認を行うこと。なお、新医薬品承認審査予定事前面談の実施にあたっては、提出予定の申請電子データの内容を「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について」（平成24年3月2日付け薬機発第0302070号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知）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。

その後、申請者が任意に設定した申請予定日の5週間前から1週間前までの間にポータルサイトから申請予告を行い、承認申請時に提出する電子ファイルの管理に必要な情報（例：eCTDの場合はeCTD受付番号）を取得すること。その後、ポータルサイトにて承認申請に関連する情報の入力・登録及び承認申請に必要な電子ファイル（承認申請書様式データ（以下「FD申請データ」という。）、eCTD、申請電子データ等）を転送すること。

FD申請データは、「フレキシブルディスク等を利用した申請等の記録項目、コード表等について」（平成26年10月27日付け薬食審査発1027第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）及び「フレキシブルディスク申請等の取扱い等について」（平成26年10月27日付け薬食審査発1027第3号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）において定めるファイル形式にて提出すること。

3.2 申請電子データ等の提出方法

申請電子データをeCTDのXMLバックボーンから参照する場合の提出方法は別途定める。eCTDと申請電子データ等を分けて提出する場合、ポータルサイトを介してそれぞれ提出すること。

3.3 ポータルサイトを介した申請電子データの提出

申請電子データの提出にあたり、申請者は以下の付加情報をポータルサイト上で登録、選択又は入力する。付す情報の例は以下の通りである。なお、

全ての項目について提出のたびに登録、選択又は入力を求めるものではない。

- 正本、回答案添付資料等の別
- ゲートウェイ受付番号
- 添付先を識別するための情報（eCTD 受付番号、提出連続番号、CTD セクション番号、試験番号、試験タイトル、照会番号等）
- ファイルごとの識別子（ISO/IEC 11578:1996 及び ITU-T RecX.667 | ISO/IEC 9834-8:2005 によって定義される UUID）
- 申請電子データの位置づけ（追加、置換、削除等）
- 置換又は削除対象の識別子
- ファイルパス
- データ解析種類
- ファイル内容の説明

上記を登録、選択又は入力した後、提出する申請電子データが格納されている「m5」フォルダをポータルサイト上で登録し、PMDAに送信する。ポータルサイト上の具体的な操作については別途示す。

3.4 申請電子データ等のファイルサイズ

PMDAに提出する申請電子データのうち、データセット以外のファイルについては「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」（平成15年6月4日付け医薬審発第0604001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）（以下「eCTD通知」という。）及び「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取り扱いについて」（平成16年5月27日付け薬食審査発第0527004号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）（以下「eCTD取扱い通知」という。）で定めるPDFの最大ファイルサイズを超えないこと。データセットについては、1つのファイルサイズが5ギガバイト以上の場合、事前にPMDAに相談すること。

また、申請電子データ以外のファイルを、ポータルサイトを介して送信する際の1ファイルあたりのサイズ上限は別途示す。

なお、PMDAに提出する各種の電子ファイルについて、1回の提出操作で送信可能な総ファイルサイズの上限は40ギガバイトである。

3.5 フォルダ構造

申請電子データは、原則として以下のフォルダ構造に格納して提出することとし、サブフォルダ等を追加しないこと。以下の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。なお、「m5¥datasets¥[study id / iss / -ise]」までの階層について変更することは認められない。



- フォルダ構造に申請電子データを格納するにあたり、以下に留意すること。
- 「m5」フォルダから数えて、ファイル名を含めたパス長を 160 文字以下とすること。
 - フォルダ名は 32 文字以下とし、以下の文字から構成すること。
 - アルファベットの“a”から“z” [U+0061 から U+007A]
 - 数字の“0”から“9” [U+0030 から U+0039]
 - ローライン“_” [U+005F]
 - ハイフン-マイナズ“-” [U+002D]
 - ファイル名は、データセットについては 32 文字以下、データセット以外のファイルは 64 文字以下（それぞれ拡張子を含む）とし、拡張子及び直前のピリオドを除く名称部分を以下の文字から構成すること。
 - アルファベットの“a”から“z” [U+0061 から U+007A]
 - 数字の“0”から“9” [U+0030 から U+0039]
 - ローライン“_” [U+005F]
 - ハイフン-マイナズ“-” [U+002D]
 - データガイド、define.xml 及びスタイルシートを関連するデータセットと同じフォルダに格納すること。define.xml 記載内容の内、PMDA に提示する情報が表示されるように当該スタイルシートを作成すること。
 - 格納するファイルがない場合は該当フォルダを作成しないこと。
 - 臨床薬理領域の申請電子データのうち、CDISC 標準以外の形式のデータを格納する際には、一例として下表のように「analysis」フォルダの下の階層に「cp」フォルダを設け、その中に格納することが考えられる。この場合には、「cp」フォルダ中のフォルダ構成に特に制限はないものとする。なお、当該データの格納方法としては必ずしもこれに限るものではないが、格納方法によらず、パス長、フォルダ名及びファイル名に係る上述の留意事項には従うこと。当該データの格納方法については、事前に PMDA に相談することが望ましい。

各フォルダの使用方法は以下の通りである。

フォルダ名	階層	説明
m5	1	配下の申請電子データが CTD 第5部に属することを示す。本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
datasets	2	申請電子データを格納するフォルダ。本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
[<i>study id / iss / ise</i>]	3	試験ごと又は統合解析結果ごとに作成されるフォルダ。フォルダ名は当該試験を一意に識別できる試験番号 (study123、など) とするか、解析の種別 (iss、ise、など) とすること。本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
analysis	4	解析データセット及びプログラムを格納するフォルダ。本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
adam	5	ADaM データセット及びプログラムを格納するフォルダ。本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
datasets	6	ADaM データセットを格納するフォルダ。
programs	6	ADaM データセット及び図表の作成に係るプログラムを格納するフォルダ。
adam_j	5	英数字 ADaM データセットに対応する日本語データセットを格納するフォルダ。本フォルダに日本語 ADaM データセット以外のファイルを格納してはならない。
cp	5	臨床薬理領域の申請電子データのうち、CDISC 標準以外の形式のデータを格納するフォルダ。
legacy	5	ADaM 形式でない解析データセット及びプログラムを格納するフォルダ。本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
datasets	6	ADaM 以外の形式の解析データセットを格納するフォルダ。
programs	6	ADaM 以外の形式の解析データセット及び図表の作成に係るプログラムを格納するフォルダ。
misc	4	analysis、tabulations のいずれのフォルダにも格納することが適切でないデータセットを格納するフォルダ。
tabulations	4	被験者のデータや試験に関する情報を一覧表形式で作成したデータセットを格納するフォルダ。

フォルダ名	階層	説明
		本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
legacy	5	SDTM 以外の形式の一覧表形式のデータセットを格納するフォルダ。
sdm	5	SDTM データセットを格納するフォルダ。
sdm_j	5	英数字 SDTM データセットに対応する日本語データセットを格納するフォルダ。本フォルダに日本語 SDTM データセット以外のファイルを格納してはならない。

3.6 申請電子データに関するバリデーションについて

ポータルサイトを介して提出された申請電子データに対し、データの種別に応じたバリデーション処理が行われる。バリデーションの結果は、ポータルサイト等を通じて申請者に連絡される。なお、3.6.1 (ア) 等に示すルールに違反している申請電子データについては、承認申請書を提出するまでに修正した上で、全てのデータを再提出することが望ましい。

データ転送やポータルサイト操作中に発生したエラーについては、ポータルサイトヘルプデスク宛に問い合わせを行い、指示を受けること。

3.6.1 CDISC 準拠データに対するバリデーション

PMDA は CDISC 準拠データに対しては、Pinnacle 21 Enterprise を用いバリデーションを行う。

バリデーションに用いるルールについては、標準への適合性と承認審査におけるデータ利用の容易さ、PMDA が事前に把握すべき臨床試験データの質、及び PMDA における臨床試験データの将来的な利用を考慮して、各ルールの特徴を踏まえて個々に重大性を設定している。重大性の段階は以下のとおりである。

(ア) 違反している場合には修正されるまで審査が開始されないルール

各臨床試験について必須であるデータセットの存在等の非常に基本的なルール

(イ) 違反している場合に、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ルール

多くの場合、各標準及び実装ガイドに明確に定められているルールであり、違反している場合にはその理由及び修正が不可能な理由について申請前に PMDA に相談し、さらにデータガイドにおいて説明する必要のあるルール

(ウ) 違反した場合でも必ずしもその説明を求めないルール

なお、上記 (ウ) についても、臨床試験データの質の観点から、違反の理由について別途説明を求める場合がある。

PMDA におけるバリデーションの実施環境の詳細、個々のルール、及びその重大性の基準については、PMDA の WEB サイト (<http://www.pmda.go.jp/>) で公開しており、承認申請にあたっては申請者が申請電子データ転送前にバ

リデーションを行い、ルールに違反している箇所を特定した上で必要な説明を行う必要がある。ルールについては今後継続的に改定される可能性があることに留意し、常に最新の情報を確認した上でバリデーションを実施すること。なお、ルールの改定がある場合には、改定後のルールの適用までに一定の期間をもって改定内容が予告される。

3.7 システム障害発生時の対応とその場合の申請方法

ポータルサイトを構成する機器及びそれらを設置・管理するデータセンターとインターネットを接続する回線に障害が発生した場合、申請電子データの提出が行えない可能性がある。その場合、PMDA 窓口にて受付処理を行うので、申請に必要な書類及び電子媒体に記録された電子ファイル一式を揃えて提出すること。また、臨床試験データ提出内容をタブ区切り形式 (TSV ファイル) で作成し、「m5」フォルダと同パスに配置して提出すること。なお、TSV ファイルの作成方法については、PMDA の WEB サイト (<http://www.pmda.go.jp/>) に別途掲載するので参照するとともに、3.5 に定めるデータセットのファイル名に係る規定に従い任意のファイル名を付与すること。

4 提出すべき申請電子データ等について

4.1 CDISC 標準に準拠した申請電子データ及び関連する文書について

4.1.1 提出するデータセット

4.1.1.1 概要

臨床試験データの提出に際しては、CDISC 標準を利用する。CDISC による最新の各標準や実装ガイド (Implementation Guide : IG)、開発状況等は CDISC の WEB サイト (<http://www.cdisc.org/>) を参照すること。

CDISC により、臨床試験において CRF 等により収集されたデータの一覧表形式データセットの標準としては SDTM が、解析データセットの標準としては ADaM が提供されている。PMDA が受け入れ可能として公開しているバージョンの SDTM、ADaM 各標準及び実装ガイドに従い、規定された変数を用いてデータをまとめ提出すること。

CDISC 標準と異なる形式で収集されたデータを申請時に提出するために、申請者が CDISC 標準に準拠した形式に変換するという煩雑さを避けるため、臨床試験の計画の段階から、申請時に各標準に準拠した形式でのデータ提出が求められることを前提に、データ収集や解析手順を検討することが望ましい。なお、これら標準は承認審査において必要な臨床試験のデータ項目を示したものではないため、各臨床試験において収集すべきデータは対象疾患及び薬剤の特徴を踏まえて、薬剤の有効性及び安全性評価並びに被験者の安全性確保に必要な項目を設定する必要がある。標準に準拠したデータセット等を作成するにあたり、臨床試験の計画又は収集するデータの特徴により複数の実装方法が考えられる場合、若しくは部分的に各標準や実装ガイドに準拠することが困難又は不明な点がある場合には、事前に PMDA に相談すること。

なお、データセット作成時には CDISC 標準をはじめ、利用する統制用語や辞書に定義された文言をそのまま使用することとし、スペ

リングや大文字・小文字等の表記を変更しないこと。

4.1.1.2 SDTM データセット

SDTM データセットは、基本的に CRF 等により収集されたデータを、用いるバージョンの SDTM 及び SDTM IG において指定された変数により、指定された各ドメインに格納して提出する。申請者において、SDTM を内包する独自の形式で臨床試験データを管理している場合があるが、その場合でも、提出するデータセットは SDTM 及び SDTM IG に従ったものに変換すること。

SDTM においては、変数を Required、Expected、Permissible に分類している。収集されたデータが含まれる変数については、この分類にかかわらず可能な限り全ての変数のデータを提出すること。なお、Permissible、Expected の変数のうち、以下のものは可能な限り提出すべきである。

- ベースラインフラグ（臨床検査、バイタルサイン、心電図、薬物濃度、微生物学的結果等）
- EPOCH designator（時期を指定する変数）
- --DTC、--STDTC、--ENDTC 変数を含める場合の、それに対応する Study Day 変数（--DY、--STDY、--ENDY）

SDTM は、取得したデータの値をそのまま格納し、取得できなかったデータを補完したものは含めない。補完したデータは ADaM データセットに含めること。

データ標準の規定の中でも、例えば日付変数の形式には ISO 8601 を用いること、--DY は 0 を含まないこと、たとえ CRF で Yes/No でデータが収集されていた場合でも SDTM では Y/N として格納する等、基本的な規則に従うこと。

申請資料全体を通して個々の被験者に割り当てられる ID を格納するための変数として、USUBJID が用意されている。例えば第Ⅲ相試験とそれに続く長期投与試験等、複数の試験間で一人の被験者に関するデータを集約することを可能とするため、同一被験者には申請資料全体を通して可能な限り同一の USUBJID を持つように考慮すること。

SDTM において、実施された臨床試験の計画に関する情報を格納する Trial Design Model のドメイン（TS ドメイン等）については、実施された臨床試験の特徴に関する有用な情報を含むため、実装ガイドに従いデータを可能な限り格納して提出すること。

SDTM では SDTM で規定されていない変数を含めるために SUPQUAL という一連のデータセットを設定することができる。これらのデータセットは SDTM の各ドメインに割り当てることのできないデータに対して利用することができるが、基本的には主要な解析に関連するような変数はこれに含めるべきではない。SUPQUAL に、特に実装ガイドに記載のない、承認審査において重要と考えられる変数を含めることを検討している場合には、事前に PMDA に相談し、実際に含めた場合にはデータガイドにおいて説明することが望ましい。

収集したデータの特徴によっては、SDTM の既存のドメインに該当しない場合がある。このような場合、申請者による独自のドメイン（以下「カスタムドメイン」という。）を作成することが認められているので、データが既存のドメインに該当しないことを確認した上で、SDTM の実装ガイドに従いカスタムドメインを作成しデータを格納すること。カスタムドメインの説明は必要となった理由とともにデータガイドに記載すること。また、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。

4.1.1.3 ADaM データセット

解析データセットは CDISC 標準における ADaM に従い構成し提出する。解析計画書に記載された全ての解析について ADaM データセットを提出する必要はないが、有効性に関する主要解析、副次解析（主要評価項目に関する副次解析や重要な副次評価項目に関する解析）、安全性に関する主要解析や有害事象に関する基本的な解析、安全性や有効性に関する重要な因子の影響を検討するため解析等、有効性、安全性の主要な結果及び用法・用量の設定の根拠に関わる臨床試験結果を得るための解析については、ADaM データセットを提出すること。提出するデータセットの十分性については、事前に PMDA に相談することが望ましい。ADaM データセットではないデータセットを用いて治験総括報告書の解析結果が作成されている場合にも、上述の有効性、安全性の主要な結果及び用法・用量の設定の根拠に関わる解析については、当該結果の再現が可能な ADaM に基づく解析データセットを提出すること。なお、承認申請後に申請者が照会事項への回答のために実施した解析について、追加で解析データセットを提出する必要はない。

ADaM には、被験者レベルの情報を含む Analysis Data Subject Level (ADSL) というデータセットがあり、ADaM データセットを提出する各試験等について必ずこれを提出しなければならない。また、ADaM データセットによる各解析を容易とするため、一般的に ADSL データセットに含まれる、試験実施計画書に記載される全ての共変量を含む核となる変数を、原則として各 ADaM データセットに含めること。これらの変数の例としては、共変量に加えて、試験（試験実施計画書番号）、実施施設（施設番号）、地域、国、割付けられた治療、性別、年齢、民族、解析集団を示すフラグ及び重要なベースラインに関する被験者背景に関する変数がある。

ADSL 以外の ADaM データセットは、目的とする個々の解析の特徴に応じて様々な変数の構成をとり得ることから、定義書やデータガイドによる内容の説明が重要であることに留意するべきである。

ADaM データセットにおいて SDTM データセットと同じ変数を用いている場合には、その変数の属性、内容等は同様とすること。

4.1.1.4 データセットのファイル形式について

CDISC 標準に準拠した SDTM、ADaM データセットは、SAS Institute が公開するデータ転送フォーマットである SAS XPORT ファイル転送フォーマット Version 5 形式（以下「SAS XPORT 形式」という。）で、1デー

タセットを1ファイルとして提出すること。なお、SAS システムによる作成時には SAS CPORT Procedure は使用しないこと。日本語での記載が必要かつ適切と考えられる変数（以下「日本語項目」という。）が含まれるデータセットにおいても同様にファイル形式は SAS XPORT 形式とし、データセット作成時に用いられた文字セット又は符号化方式をデータガイドに含めること。

SDTM 及び ADaM データセットについては、データセット名とファイル名は同一とすること。

4.1.2 データセットの定義書及びその他の付随する文書

4.1.2.1 データセットの定義書

SDTM、ADaM データセットに関する定義書はそれぞれ CDISC における Define-XML 形式により、内容の表示が可能なスタイルシートへの参照を含む XML 形式のファイルにまとめた上で、対応するデータセットと同じフォルダに当該スタイルシートと共に格納して提出すること。定義書のファイル名は「define.xml」とする。定義書の内容としては、データセット、変数、変数の取り得る値、及び統制用語やコードに関する定義が含まれる。辞書等の情報にはバージョンを含めること。

承認審査のために用いられる申請資料において表示される解析結果と解析データセットとの関係の把握が容易であることは、臨床試験データを用いた承認審査を円滑に進めるために重要である。よって、ADaM データセットに関する定義書には、4.1.1.3 に示す有効性、安全性の主要な結果及び用法・用量の設定の根拠に関わる臨床試験結果を得るための解析について、解析結果と対応する解析データセットや利用される変数等との関係を示す解析結果メタデータ (Analysis Results Metadata) が含まれることが望ましい。解析結果メタデータにおいては、各解析について以下の項目が含まれることが望ましい。

- 治験総括報告書に表示される解析結果を示す図表番号等及び表示名
- 解析の内容と実施理由
- 使用するパラメータ名とコード
- 解析対象となる変数
- 使用するデータセット
- 解析対象となるレコードの選択基準
- 解析計画書における対応する記載、解析プログラム名、解析方法の概略
- 解析方法に対応する解析用プログラムの抜粋

解析結果メタデータの形式については可能な限り CDISC による Analysis Results Metadata Specification for Define-XML を参考とすることとするが、定義書に含めて提出することが困難な場合には、eCTD 通知及び eCTD 取扱い通知によって定められている PDF により別途提出することが可能である。なお、定義書において、説明等が日本語により作成されていても差し支えない。

4.1.2.2 注釈付き症例報告書 (Annotated CRF)

注釈付き症例報告書（以下「Annotated CRF」という。）は、CRF により収集されるデータの各項目と、データセットに含まれる変数を対応させて関係を示したものである。CRF の項目に対応する変数として、CDISC 標準に準拠したデータセットについては SDTM の変数を用いる。注釈の記載方法については、CDISC による SDTM Metadata Submission Guideline (SDTM-MSG) が参考となる。

CRF により収集されたデータは可能な限り SDTM データセットに格納されて提出されることが望ましいが、提出されないデータ項目がある場合には、Annotated CRF 上では提出データセットに含まれていない旨が分かる表示をするとともに、含まれない理由をデータガイドに記載すること。ただし、その理由が明らかなものについては記載する必要はない。

Annotated CRF のファイル形式は、原則、eCTD 通知及び eCTD 取扱い通知によって定められている PDF とし、ファイル名は「acrf.pdf」とすること。原則として SDTM データセットと同じフォルダに格納すること。

4.1.2.3 データガイド

承認審査時の審査員によるデータセットの内容、特徴の理解を促進するとともに、申請者によるデータセット作成にあたってのデータ標準の利用状況及び準拠性に関する説明を可能とするため、SDTM データセット及び ADaM データセットのそれぞれについて、データセットの定義書に加えてデータガイドを作成し、原則として対応するデータセットと同じフォルダに格納して提出すること。

SDTM データセットに関するデータガイドには少なくとも以下の項目を含めることとする。

- 臨床試験名、治験実施計画書番号等
- 臨床試験計画に関する説明
- 用いられた標準、統制用語、辞書及びそのバージョン
- 被験者データの説明
- データ標準への準拠性に関する説明（バリデーション結果に関する説明）

また、ADaM データセットに関するデータガイドには以下の項目が含まれることが望ましい。

- 臨床試験名、治験実施計画書番号等
- 解析データセットに関連する臨床試験計画に関する説明
- 用いられた標準、統制用語、辞書及びそのバージョン
- 複数のデータセットに共通する留意点
- データセットの作成に関する留意点
- データセットの説明
- データ標準への準拠性に関する説明（バリデーション結果に関する説明）

SDTM、ADaM データセットそれぞれのデータガイドの作成にあたり、CDISC

標準においてはデータガイドの具体的なフォーマットは提供されていないが、各項目に含める内容については、以下の資料を参考にすることができる。

- SDTM データセットに関するデータガイド：
http://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Study_Data_Reviewer's_Guide
- ADaM データセットに関するデータガイド：
http://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Analysis_Data_Reviewer's_Guide

各文書は、原則、eCTD 通知及び eCTD 取扱い通知において定められている PDF で作成し、ファイル名は SDTM、ADaM に対応してそれぞれ「study-data-reviewers-guide.pdf」「analysis-data-reviewers-guide.pdf」とすることが望ましい。なお、データガイドは日本語で作成しても差し支えない。

4.1.3 使用する標準のバージョンについて

CDISC 標準に準拠したデータセット及び定義書を作成するにあたり使用する、CDISC 標準、統制用語、辞書等について、PMDA において受け入れ可能なバージョンは PMDA の WEB サイト (<http://www.pmda.go.jp/>) を参照すること。なお、バージョンの受入れ可否は、申請者が承認申請書に記載する提出年月日を基準に判断する。

同一申請内で異なるバージョンを使用することは差し支えないが、同一臨床試験内では統一したバージョンを用いること。同一臨床試験内の一部のドメインについて他のバージョンを参照した場合には、使用したバージョン及びその理由についてデータガイドにおいて説明すること。

複数の臨床試験の統合解析のデータセットについては、各臨床試験のデータセットが従うバージョンが異なっている場合であっても、統一したバージョンに従い作成すること。バージョン統一に際して選択したバージョンの選択理由、異なるバージョンからの変換にあたり留意した点等については、データガイドに記載すること。

4.1.4 各疾患領域の標準について

現在、各疾患領域特有のデータを格納するため、多くの疾患についてそれぞれ疾患領域標準 (Therapeutic Area Standards) が、CDISC により公開されている。既に標準が公開されている疾患についてはその標準を利用することができるが、利用した標準についてはデータセットの定義書及びデータガイドに記載すること。

4.1.5 日本語データの取り扱いについて

日本語でデータ収集され、かつそれを英語に変換した場合に一定の情報が損なわれる恐れがある変数については、日本語での記載が必要かつ適切であり、日本語で記載したデータ (以下「日本語データ」という。) を提出することが可能である。日本語が含まれる可能性がある変数の例を別紙 2 に示すが、これに限るものではない。

日本語項目がドメインに含まれる場合の日本語データのデータセットへの格納方法及び提出方法は原則として以下のとおりとする。なお、別紙 3

に例を示す。

- 該当するドメイン（データセット）について、日本語データセット及び英数字等の ASCII で規定されている文字セットのみで構成されたデータセット（以下「英数字データセット」という。）の2つのデータセットを作成すること。
- 日本語データセットは日本語項目のみを日本語とし、それ以外は英数字データセットと同一内容の英数字等のデータとすること。
- 日本語データセットと英数字データセットは日本語項目とそれに対応する英数字文字列のデータ長の違いを除き全く同一の構造とし、レコード数、レコードの順序も2つのデータセット間で同一とすること。なお、データセットの定義書は英数字データセットに対するものの提出のみでよい。
- 英数字データセット中の日本語項目に該当する箇所には、実際のデータではないことが明らかな英語文字列（「JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE」等）を格納すること。データ長の制限のため、日本語データを複数の変数又は複数のレコードに分けて格納する必要がある場合、英数字データセット中の対応するレコードにおいて当該英語文字列を格納すること。
- この英語文字列（「JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE」等）は1試験では一貫して同一のものを扱い、データガイド又はデータセットの定義書（define.xml）に明示すること。
- 日本語を含む質問表やコードリスト等に対応する箇所には適切な英訳又は英語文字列を格納すること。なお、英語文字列を格納する場合、その英語文字列を相互に区別する必要があるならば、末尾に番号をつけるなど個別に適切な対応を取り（例：「JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE 01」、「JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE 02」）、元の日本語との対応付けをデータガイド等を示すこと。
- 英数字データセットを所定のフォルダに含めること。SDTMデータセットに対応する日本語データセットは「sdm_j」フォルダに含め、ADaMデータセットに対応する日本語データセットは「adam_j」フォルダに含めること。データセット名及びラベル名は2つのデータセットで同一のものをを用いること。
- 日本語項目を含まないドメインについては英数字のデータセットのみを所定のフォルダに含め、重複するデータセットを提出しないこと。

なお、原則として日本語データについては SDTM 及び ADaM とともに上記の格納方法での提出することとするが、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。

4.1.6 プログラムの提出について

4.1.6.1 提出するプログラム

CDISC 標準に準拠した申請電子データに関連するプログラムとしては、

4.1.1.3 に示す有効性、安全性の主要な結果及び用法・用量の設定の根拠に関わる臨床試験結果を得るための解析について、ADaMデータセット作成用プログラム及び解析用プログラムの提出を求める。各プログラムは、それぞれ解析用の変数作成の過程の把握や、解析アルゴリズムの確認が主な目的であり、必ずしも PMDA の環境においてそのまま実行することが可能な形式及び内容として提出する必要はない。また、特定のソフトウェアやバージョンに限定するものではないが、プログラムを作成、実行した環境（使用したオペレーションシステム、ソフトウェア及びそのバージョン）に関する情報について併せてデータガイドにおいて提供すること。マクロを利用したプログラムを使用している場合、マクロプログラムも併せて提出することが望ましいが、マクロプログラムの提出が困難な場合、また、データセットやプログラムの作成自体を外部機関に委託しておりプログラム自体の提出が困難な場合等には、解析アルゴリズムの分かる仕様書等の提出で差し支えない。

4.1.6.2 プログラムのファイル形式

4.1.6.1 で示すとおり、プログラムは特定のソフトウェアやバージョンに限定するものではないが、ファイル名には解析ソフトウェアが付与した拡張子を含めること。拡張子がないファイル名の場合はファイル形式に関する説明をデータガイドに含めること。

4.1.7 第 I 相試験、臨床薬理試験等の成績及び臨床薬理領域の解析に関する CDISC 標準に準拠した申請電子データ等について

第 I 相試験、臨床薬理試験等の成績及び臨床薬理領域の解析に関する CDISC 標準に準拠した申請電子データ等の取り扱いは 4.1.1 から 4.1.6 と同様であるが、特に留意すべき事項を以下に示す。

4.1.7.1 SDTM データセット

薬物動態パラメータは、それ自体が薬剤に関する特徴を表すデータとしてとらえられることから、薬物濃度データを格納した PC ドメインに加え、算出された薬物動態パラメータを PP ドメインに格納して提出すること。PC ドメインと PP ドメインのデータセットの関係は、SDTM IG に基づき RELREC を作成して説明することが望ましいが、SDTM IG に基づいた作成が困難な場合等にはデータガイド等で説明することで差し支えない。

なお、CDISC 標準に準拠した形式以外のデータセットを PC ドメインと PP ドメインに変換して提出する場合は、トレーサビリティに関する事項（PC ドメインと PP ドメインの作成手順、変数間の関係等の PC ドメインと PP ドメインに含まれる情報の関係）をデータガイド等で説明すること。なお、トレーサビリティを説明する目的で、PC ドメインから薬物動態パラメータを再算出する必要はない。

4.1.7.2 ADaM データセット

血中及び尿中濃度に関する薬物動態及び薬物動態/薬力学解析データセットを ADaM 形式で提出する場合は、追加の加工等が不要で ADaM データセットによる各解析が容易なのであれば、これらのデータをひとつのデータセットにまとめても別々に提出してもよい。

解析時に用いた ADaM 形式以外のデータセットを承認申請時に ADaM 形式に

変換して提出する場合、実際の解析に用いたデータセットの提出は不要である。ただし、データセット間のトレーサビリティや解析内容を説明する上で有用な情報である場合は、当該データセットを提出した上で説明することができる。

4.2 第I相試験、臨床薬理試験等の成績及び臨床薬理領域の解析に関する申請電子データ等について

「臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書」並びに臨床薬理領域の申請電子データ及びプログラム等の具体的な提出内容について、準拠すべき事項を以下に示す。

4.2.1 「臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書」について

「臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書」は、申請電子データをゲートウェイシステムにより提出する際にポータルサイト上で入力される臨床試験データ提出内容の情報から PMDA が作成することから、文書として提出することは不要である。なお、システム障害発生時に電子ファイルを窓口提出する際には、3.7 項に示したとおり、TSV ファイルを提出することによりよい。

PMDA において「臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書」を作成する際に必要な情報は下記のとおりである。

- Study ID (各試験を識別する文字列)
- ファイルパス (ファイル名を含む)。なお、ゲートウェイシステムはファイルパスを自動的に読み込むため、ファイルパスの入力は必要ない。
- 実施された解析の種類 (STS (標準的な薬物動態解析)、POP (母集団解析)、PBPK (生理学的薬物速度論モデル) 又は Other (その他) の別を、略号を用いて入力する。)。なお、STS には標準的な薬物動態解析と同様の方法で解析された薬物動態/薬力学解析を含む。
- ファイルの内容の説明。各ファイルの用途や他のファイルとの関係等が特定できるように詳細を記載すること。なお、入力できる最大文字数は 100 文字である。

4.2.2 申請電子データの具体的な提出内容について

標準的な薬物動態解析、母集団解析及び生理学的薬物速度論モデル解析のそれぞれについて準拠すべき事項を以下に示す。なお、解析の種類によらず、データセットを SAS XPORT 形式で提出する際には、データセット名とファイル名は同一とすること。

なお、第I相試験、臨床薬理試験等の成績及び臨床薬理領域の解析に関する申請電子データのうち、CDISC 標準に準拠したデータについては、4.1.7 に従うこと。

4.2.2.1 標準的な薬物動態解析

標準的な薬物動態解析に関する申請電子データについて、ADaM以外の形式で解析データセットを提出する場合、解析データセット及びデータセット定義書の詳細は下記のとおりである。

① 解析データセット

薬物動態又は薬力学パラメータの算出に用いた解析データセット及び薬物動態又は薬力学パラメータの統計学的な検討に用いた解析データセット (記述統計量の算出のみを行った場合は除く) を提出する。フ

ファイル形式は、例えば以下の形式が考えられる。

- SAS XPORT 形式 (*.xpt)
- ASCII Format Data Files
- Phoenix Projects (*.phxproj)
- WinNonlin Files (*.pmo, *.pwo)

② データセット定義書

- データセット定義書には、少なくとも変数名及び変数の説明を含めることとし、別紙4を参考に作成すること。なお、解析結果報告書等に記載がある場合は、その旨と該当ページを明示することで差し支えない。
- ファイル形式は、原則、eCTD 通知及び eCTD 取扱い通知によって定められている PDF とすることが望ましい。

4.2.2.2 母集団解析（モデルに基づくシミュレーションを含む。）

母集団解析に関する申請電子データを提出する場合、解析データセット及びデータセット定義書の詳細は下記のとおりである。

① 解析データセット

基本モデル、最終モデル等を作成する際に最終的に用いた、4.2.3.2 ①に示すモデルのプログラムファイルに対応した解析データセットを提出する。ファイル形式は、例えば以下の形式が考えられる。

- SAS XPORT 形式 (*.xpt)
- ASCII Format Data Files

② データセット定義書

4.2.2.1②を参照すること。

4.2.2.3 生理学的薬物速度論モデル解析（モデルに基づくシミュレーションを含む。）

生理学的薬物速度論モデル解析に関する申請電子データを提出する場合、提出するファイル、データセット及びデータセット定義書等の詳細は下記のとおりである。

- ① 解析に用いたモデルの構造、設定した薬物及び生理パラメータの値、解析手順や結果の感度分析等の情報が含まれるファイル
ファイル形式は、任意の形式で差し支えない。

② 血中濃度データ等を含む臨床試験のデータセット

特定のソフトウェアで解析できるようにデータセットを作成又は加工している場合には、当該電子ファイル（Simcyp PE Data Files (xml 形式) 等）を提出することが望ましい。なお、特定のソフトウェア用にデータセットを作成又は加工していない場合のファイル形式は、任意の形式で差し支えない。

③ データセット定義書

4.2.2.1②を参照すること。

4.2.3 プログラム等の具体的な提出内容について

4.2.3.1 標準的な薬物動態解析

薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析仕様書又はそれに準じて提出すべき情報の詳細は下記のとおりである。

- 解析アルゴリズム（例えば、薬物動態パラメータの算出方法等）や定量下限未満のデータの取扱い等、実施した解析に関する詳細情報

を含むものである。なお、解析データセット自体に当該情報が含まれる場合（Phoenix Projects (*.phxproj)のText Output等）は、その旨を明示することで差し支えない。また、解析計画書等に当該情報が含まれる場合は、それらを提出することで差し支えない。

- ファイル形式は、任意の形式で差し支えない。

4.2.3.2 母集団解析（モデルに基づくシミュレーションを含む。）

母集団解析に関する申請電子データを提出する場合について、プログラムファイル、主要な結果が出力されたファイル及びプログラム手順書等のシミュレーションに関するファイルの詳細は下記のとおりである。

① プログラムファイル

基本モデル、最終モデル等を用いた解析時のプログラムファイルを提出する。ファイル形式は、例えば以下の形式が考えられる。

- ASCII Format Data Files

② 主要な結果が出力されたファイル（NONMEM output等）

基本モデル、最終モデル等を用いた解析時の結果が含まれる出力ファイルを提出する。ファイル形式は、任意の形式で差し支えない。

③ シミュレーションに関するファイル

シミュレーションに関するファイルとして、シミュレーションデータを発生させるためのプログラムファイル、シミュレーションの実施に用いたプログラムファイル及びシミュレーション結果を示した図表の作成プログラムファイル等を提出する。なお、プログラムが提出できない場合は、アルゴリズムが分かる仕様書を提出すること。プログラムのファイル形式は、任意の形式で差し支えない。

また、プログラム手順書も提出し、その詳細は下記のとおりとする。

- プログラムを実行するための詳細手順を記載するものである。
- 少なくとも、プログラムファイル名及びプログラムの説明を含めることとし、別紙5を参考に作成すること。なお、提出されたプログラムを使用するにあたって、パス名の指定等、特別な処理を行う必要がない場合には、基本的にプログラム手順書の提出は不要である。

5 申請電子データ等とeCTDとの関係について

5.1 申請電子データ等とeCTDの関係

原則として、全ての申請電子データは、eCTDバックボーンから参照されることが適切である。しかしながら、eCTD通知及びeCTD取扱い通知に示す方法によりeCTDを提出する場合は、eCTDバックボーン及びeCTDフォルダ構造に申請電子データに係る情報又はファイルを含めないこと。ただし、第1部の添付資料一覧に関連する申請電子データの提出の有無を報告書ごとに記載すること。

5.2 ポータルサイトによるeCTD受付番号の取得

eCTDを提出する際は、ポータルサイトから事前に提出予定日及び必要な情報を入力し、eCTD受付番号を取得すること。必要な情報の例は以下の通りである。

- 申請品目の販売名
- 申請区分
- 新規申請又は一変申請の別

- 正本、参考の別
- 提出予定日

5.3 ポータルサイトを介した eCTD の提出

eCTD の提出にあたり、申請者は付加情報をポータルサイト上で登録、選択又は入力する。付加情報の例は以下の通りである。なお、全ての項目について提出のたびに登録、選択又は入力を求めるものではない。

- 正本、参考、正式、ドラフト、差換え等の別
- ゲートウェイ受付番号
- eCTD 受付番号
- 提出連続番号
- 様式 (コード)
- 申請区分
- 申請品目の一般的名称
- 申請品目の販売名
- ウイルスチェックに関する陳述
- XML インスタンス (eCTD バックボーン) のチェックサム関数値
- 動作確認環境
- 薬事担当者及び eCTD 技術担当者の連絡先
- 備考

上記を登録、選択又は入力した後、提出する eCTD のトップレベルフォルダをポータルサイト上で登録し、PMDA に送信する。ポータルサイト上の具体的な操作については別途示す。

5.4 ポータルサイトを介して提出された eCTD の受領

PMDA は受信した eCTD に対しウイルスチェック及びバリデーションを実行し、その結果とともに eCTD 受領可否の評価結果を申請者に連絡する。eCTD に対するバリデーション内容は、原則として PMDA の WEB サイト (<http://www.pmda.go.jp/>) に公開する eCTD 検証ツールの操作マニュアル等を参考にすること。

5.5 eCTD ライフサイクルと申請電子データの関係

申請電子データは申請書に添付すべき資料の一部であることから、申請電子データを変更 (追加、置換又は削除) する場合は、eCTD を改訂することが適切である。eCTD と申請電子データを分けて提出する場合、3.3 に示す申請電子データに係る付加情報を提出することで、当該申請電子データと関連する eCTD の特定が可能となる。申請電子データを提出するにあたり、以下の点に留意すること。

- ① eCTD 初回提出時に提出する申請電子データ
初回提出に関連する申請電子データを提出し、PMDA から申請電子データ受領連絡を受けた後に、初回提出に関連する申請電子データを追加提出することはできない。
- ② 照会に対する回答に添付する申請電子データ
照会に対する回答に添付する申請電子データは、特定の eCTD 提出連続番号と関連させず、回答の添付資料としてポータルサイトを介して提出する。
- ③ eCTD 改訂時に提出する申請電子データ
 - 上記②で提出した申請電子データのうち、PMDA が eCTD 改訂時に求めるものとして認めたものは、eCTD 改訂時に正式に提出する。

- 既提出の申請電子データとの差分のみを提出する。以前の提出連続番号で提出した申請電子データを再度提出する必要はない。
- 申請電子データ以外に提出する eCTD 資料が存在しない場合は、提出方法について事前に PMDA に相談すること。
- PMDA から申請電子データ受領連絡を受けた後に、当該提出連続番号と関連する申請電子データを追加提出することはできない。
- 医薬品部会後に申請電子データを提出する場合は本項の手順に従う。

5.6 申請電子データ提出時の変更願

CTD 又は eCTD 改訂時に申請電子データを提出する場合は、「新医薬品の承認審査の進捗状況の確認について」（平成 22 年 12 月 27 日付け薬機発第 1227001 号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知）別添の 6 に示す変更願に、当該申請電子データについて記載すること。このとき、提出する全てのファイルを変更願に列記する必要はなく、各試験に関連する申請電子データ一式の有無が判別できればよい。ただし、「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」（平成 27 年 4 月 27 日付け薬食審査発 0427 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の記の 2. (2) アに示すゲートウェイシステムを用いて改訂した CTD を提出する場合は、その必要はない。

6 その他

申請電子データの提出を求める対象品目のうち、承認申請添付資料が必ずしも CTD であることを求めているものについて、当該品目の承認申請添付資料を 3. で規定する方法により電子的に提出することができる。その場合の承認申請添付資料の標準的な電子化仕様については別途示す。