



# 承認申請時の電子データ提出に 関する運用について： データセット等関連事項

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  
安藤 友紀

# 本日の内容

---

1. CDISC標準に準拠した電子データ等について
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電子データ
3. 提出対象資料とデータセットの形式のまとめ
4. 電子データの受け入れ可否に係るバリデーション
5. データセット等関連事項に係るQ&A

# 本日の内容

---

1. CDISC標準に準拠した電子データ等について
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電子データ
3. 提出対象資料とデータセットの形式のまとめ
4. 電子データの受け入れ可否に係るバリデーション
5. データセット等関連事項に係るQ&A

# CDISC標準に準拠した電子データ等について

## 提出を求めるデータセット及び定義書

- SDTMデータセット
- 主な解析に用いられたADaMデータセット
- SDTM、ADaMデータセットの定義書
- データセットに付随して提出すべき文書
  - Annotated CRF
  - データガイド

# CDISC標準に準拠した電子データ等について

## SDTM、ADaMデータセット

- SDTMデータセット
  - 原則として、CRF等により収集されたデータを、対応するSDTM及び実装ガイド(SDTM IG)において指定された変数により、各ドメインに可能な限り格納して提出すること
  - 実施された臨床試験の計画に関する情報を格納するドメイン(Trial Design Model)のデータセットも含めること
- ADaMデータセット
  - 解析データセットは、ADaM及びADaM IGに従い構成されたデータセットを提出すること
  - ISS/ISEのデータを提出する場合、原則としてADaMによる解析データセットを提出すること。ただし、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

# CDISC標準に準拠した電子データ等について

---

## データセットの定義書の提出

- SDTM、ADaMデータセットに関する変数等の定義(メタデータ)は、CDISCが定めるDefine-XML形式によりまとめた上で、スタイルシートとともに提出すること

# CDISC標準に準拠した電子データ等について

## データ間のトレーサビリティ

- CRF等により収集されたデータをSDTM形式のデータセットにまとめ、それを元にADaM形式の解析データセットを作成することが推奨される
- SDTMデータセットからADaMデータセットが作成されていない場合には、提出されるデータ間のトレーサビリティに関する事項をデータガイド等で説明すること
- SDTM以外の形式でまとめられている臨床試験データを、SDTM形式に変換する場合、変換されたデータである旨をデータガイドに記載すること
- SDTMで規定されている標準に従う形に変換することが困難な箇所がある場合には、「申請電子データ提出確認相談」等を利用して事前にPMDAに相談した上で、データガイド等で説明すること

# CDISC標準に準拠した電子データ等について

## 日本語データの取り扱い

- PMDAにおいて電子データを取扱うシステムは、英語で記載された電子データを取り扱うことを前提としているため、可能な限り英語で記載されたデータが提出されることが望ましい
- 日本語により収集したデータを英語に変換した場合には、一定の情報が損なわれる恐れのある変数については、日本語でデータを提出することが可能
  - 同一データセットについて英数字のみで構成されたデータセット及び日本語を用いた変数を含むデータセットの2種類を提出すること



# CDISC標準に準拠した電子データ等について

## プログラムの提出

- 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を提出すること
  - 必ずしもPMDA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
  - 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提出することが望ましいが、提供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を提供することで差し支えない
- プログラムを作成、実行した環境に関する情報をデータガイドに記載すること

# CDISC標準に準拠した電子データ等について

## 推奨される統制用語、コードリスト、単位

- 使用可能なコード
  - 使用可能なコードのリストは、今後、PMDAのWebサイト (<http://www.pmda.go.jp>) に掲載予定
  - 薬剤コードとしては、the WHO Drug Dictionaries Drug Code (WHO DDs) を利用すること
  - やむを得ない場合には、申請者により定義された慣例用語を使用してデータセットを構成しても差し支えないが、その場合、原則として、同様の変数については、同一承認申請内では一貫して使用すること。また、データセットの定義書及びデータガイドにその旨を説明すること
- 単位については、SI単位を使用することが推奨される
  - 申請資料作成においては、慣例的な単位の結果を用いて差し支えない
  - ADaMデータセットには、申請資料作成において用いた単位を含めること

# CDISC標準に準拠した電子データ等について

## CDISC標準等のバージョン

- 受け入れ可能なバージョンのリストは、今後、PMDAのWebサイト (<http://www.pmda.go.jp>) に掲載予定
- データ作成時において可能な限り新しいバージョンを用いることが望ましい
- 承認申請時に受け入れ不可とされているバージョンのデータセットについては、受け入れ可能な上位バージョンへの変換が必要となる
- 用いるCDISC標準のバージョンについては、同一承認申請内で臨床試験ごとに異な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

# 本日の内容

---

1. CDISC標準に準拠した電子データ等について
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電子データ**
3. 提出対象資料とデータセットの形式のまとめ
4. 電子データの受け入れ可否に係るバリデーション
5. データセット等関連事項に係るQ&A

# 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電子データ

## 提出時のデータ標準

- 以下に示す第 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電子データ(基本的通知2.(2)イに掲げる資料)については、CDISC標準に準拠した形式でデータを提出すること
  - 抗悪性腫瘍剤での第 I 相試験
  - 日本人と外国人の双方に対して実施された第 I 相試験
  - ICH E14ガイドラインに基づくQT/QTc試験

# 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電子データ

## 提出時のデータ標準(続き)

- 基本的通知2. (2)イに掲げる資料以外の資料に関する電子データについては、以下に掲げる規格に準拠した形式でデータを提出すること
  - 標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験
    - 個別の臨床試験データ: 原則としてSDTM形式で提出すること
    - 薬物動態又は薬物動態／薬力学に関する解析データセット: ADaM形式で提出することが望ましい。ただし、ADaM以外の形式で提出することでも差し支えない
    - 有効性及び安全性に関する解析データセット: 原則としてADaM形式で提出すること
  - 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

# 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電子データ

## 提出すべき電子データの種類

- 臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書
  - 臨床薬理領域の電子データに関する全てのファイルの情報を記載したもの
- 基本的通知2. (2)イに掲げる資料に関する電子データ
  - 抗悪性腫瘍剤での第 I 相試験
  - 日本人と外国人の双方に対して実施された第 I 相試験
  - ICH E14ガイドラインに基づくQT/QTc試験

# 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電子データ

## 提出すべき電子データの種類(続き)

- 標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験
  - 原則として、SDTM形式のデータセット
  - 原則として、解析データセット(薬物動態又は薬物動態/薬力学、有効性及び安全性に関する解析データセット)
- 母集団解析
  - 解析データセット
  - データセット定義書
- 生理学的薬物速度論モデル解析
  - 解析に用いたモデルの構造、設定した薬物及びパラメータの値、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
  - 必要に応じて、解析に使用した血中濃度データ等を含む臨床試験のデータセット及びデータセット定義書



# 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電子データ

## プログラム等の提出

- 基本的通知2. (2)イに掲げる資料に関するプログラム(10ページを参照)
  - 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を提出すること
  - プログラムを作成、実行した環境に関する情報をデータガイドにおいて提供すること

# 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電子データ

## プログラム等の提出(続き)

- 標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験
  - 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を提出すること
  - プログラムを作成、実行した環境に関する情報をデータガイドにおいて提供
  - ADaM以外の形式で提出する場合は、薬物動態又は薬物動態／薬力学に関する解析仕様書等を提出することが望ましい
- 母集団解析
  - 原則として、モデル構築過程における主要モデルのプログラム及び主要な結果が出力されたファイルを提出すること
  - モデルに基づくシミュレーションを実施している場合は、シミュレーションに用いたプログラムとプログラム手順書を提出することが望ましい
- 生理学的薬物速度論モデル解析
  - 基本的にプログラムの提出は不要
  - 解析に用いたソフトウェアを明示すること

# 本日の内容

---

1. CDISC標準に準拠した電子データ等について
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電子データ
3. **提出対象資料とデータセットの形式のまとめ**
4. 電子データの受け入れ可否に係るバリデーション
5. データセット等関連事項に係るQ&A

# 提出対象資料とデータセットの形式のまとめ

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					

# 本日の内容

---

1. CDISC標準に準拠した電子データ等について
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電子データ
3. 提出対象資料とデータセットの形式のまとめ
4. 電子データの受け入れ可否に係るバリデーション
5. データセット等関連事項に係るQ&A

# 電子データの受け入れ可否に係るバリデーション

## 電子データのバリデーションに係る基本的考え方

- PMDAはOpenCDISC Enterpriseを用いて、CDISC標準への準拠状況のバリデーションを実施すること
- 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標準に準拠したデータに関する適合性を事前に申請者が確認すること
- バリデーションにおいて、受け入れ可否にかかわる重大なエラーが認められ、当該エラーについて事前の相談・説明がなかった場合には、PMDAは速やかにその旨を指摘する
  - 指摘を受けた場合は、データを修正して再度提出
  - 指摘したエラーが是正されるまでは審査は開始されず、是正されるまでの期間は総審査期間に含めない

# 電子データの受け入れ可否に係るバリデーション

## バリデーションの重大性の段階

バリデーションに用いるルールについては、個々に重大性を設定

(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有無等の非常に基本的なルール

(イ) 事前に説明がなく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

- 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があるルール

(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

# 本日の内容

---

1. CDISC標準に準拠した電子データ等について
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電子データ
3. 提出対象資料とデータセットの形式のまとめ
4. 電子データの受け入れ可否に係るバリデーション
5. データセット等関連事項に係るQ&A



## データセット等関連事項に係るQ&A

Q.9 CDISC標準以外の形式でまとめられたデータベースから、SDTM、ADaMデータセットを作成している場合に、作成に用いたデータベースとSDTM、ADaMデータセットとの関係の説明のため、作成に用いたCDISC標準以外の形式でまとめられたデータベースを併せて提出し説明することは可能か？

- CDISC標準以外の形式で作成されたデータセットをCDISC標準の形式に変換して提出する際のトレーサビリティの説明が、作成に用いたデータセットを提出することにより容易となると判断された場合には、Annotated CRFと併せてこれらを提出することは可能
- 承認審査において用いられるのはCDISC標準形式に変換されて提出されたデータであり、CDISC標準以外の形式で作成されたデータセットは、CDISC標準形式データセットの理解のために使用される

# データセット等関連事項に係るQ&A

Q.10 実務的通知1.(1)において、基本的通知2.(2)イに掲げる資料のほか、用法・用量の主要な根拠となるなど、PMDAが必要と判断した第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(母集団解析やモデルに基づくシミュレーション等を含む。)に関する資料についても、電子データを提出することとされているが、どのような資料が提出対象となるのか。

## (1) 標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験

- ① 例えば、抗菌剤等、薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する試験成績が用法・用量の主要な根拠となる場合の第I相試験又は第II相試験
- ② 小児、高齢者及び肝・腎機能障害患者に対する用法・用量又は用量調節の主要な根拠となる臨床薬理試験
- ③ 薬物相互作用による用量調節の主要な根拠となる臨床薬理試験
- ④ 食事の影響試験の成績に基づいて用法・用量に食事に関する規定を設けた場合等、用法・用量の主要な根拠となる食事の影響試験
- ⑤ 検証的試験で使用された製剤と申請製剤が異なる場合の両製剤間の生物学的同等性試験や、医療用配合剤の開発における検証的試験を単剤併用で実施した場合の単剤併用と医療用配合剤間の生物学的同等性試験等、有効性、安全性及び用法・用量の主要な根拠となる生物学的同等性試験
- ⑥ バイオ後続品の有効性、安全性及び用法・用量の主要な根拠となる、先行バイオ医薬品との同等性/同質性を検討した薬物動態試験又は薬物動態/薬力学試験

# データセット等関連事項に係るQ&A

---

## (Q.10 回答続き)

### (2) 母集団解析(モデルに基づくシミュレーションを含む。)

- ① 国際共同治験やブリッジング試験等を利用した開発において、日本人と外国人における薬物動態又は薬物動態/薬力学の類似性を検討した母集団解析
- ② 用法・用量の主要な根拠となる母集団解析
- ③ 小児、高齢者及び肝・腎機能障害患者に対する用法・用量又は用量調節の主要な根拠となる母集団解析

### (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。)

薬物相互作用による用量調節や、小児、高齢者及び肝・腎機能障害患者に対する用法・用量又は用量調節の主要な根拠となる場合等における生理学的薬物速度論モデル解析

## データセット等関連事項に係るQ&A

Q. 11-1 日本人と外国人の双方に対して実施された第 I 相試験について、臨床試験の主な目的が薬物動態の評価であっても、有効性及び安全性に関する解析データセットを提出する必要があるか？また、PK又はPK/PDに関する解析データセットをADaM以外の形式で提出することは許容可能か？

- 日本人と外国人の双方に対して実施された第 I 相試験の有効性及び安全性に関する解析データセットについては、必ずしも解析データセットの提出を要しない場合がある
- 日本人と外国人の双方に対して実施された第 I 相試験のPK及びPK/PDに関するデータセットについては、ADaM以外の形式で作成されているデータセットでも受入れ可能な場合がある

## データセット等関連事項に係るQ&A

Q.11-2 標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験の主な目的がPK又はPK/PDの評価であっても、有効性及び安全性に関する解析データセットを提出する必要があるか？

- 標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験については、必ずしも有効性及び安全性に関する解析データセットの提出を要しない場合がある

## データセット等関連事項に係るQ&A

Q. 11-3 複数の臨床試験のデータを統合したデータセットを用いて標準的な薬物動態解析を実施した場合、どのような電子データを提出する必要があるか？

- 原則として、統合解析に用いた解析データセットに加えて、個々の試験についてSDTM形式のデータセットの提出も求める

## データセット等関連事項に係るQ&A

Q. 13 開発後期に実施された臨床試験のデータに基づく母集団解析等に関する電子データについては、他の資料と同時に提出することが困難な場合も想定される。そのような電子データを承認申請後に提出することは可能か？

- 開発後期に実施された臨床試験のデータに基づく母集団解析等に関する電子データについては、承認申請後の提出も受入れ可能な場合がある

## データセット等関連事項に係るQ&A

Q.14 経過措置期間中の取扱について、資料の一部のみの電子データを受け入れるものとするがあるが、ひとつの試験の電子データのうち、さらに一部のデータセットからでも受け入れは可能か？

- 受け入れ可能な電子データの最少単位は、試験単位とする
- 経過措置期間中においては、提出を求める試験のうち一部の試験の電子データを提出することは可能であるが、当該試験に関する電子データのうち、さらにその一部の電子データの提出は受け入れられない



## データセット等関連事項に係るQ&A

Q. 15 SDTMデータセットを英語で作成することとされているが、CTDにおいて、「有害事象名については、全て日本語で記載することが望ましい。」とされていることについて、対応に変更はあるか？

- 当分の間、引き続きCTDにおいては、「有害事象名については、全て日本で記載することが望ましい。」との扱いを継続することとする