

# CDISC標準準拠データの提出の現状と 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

---

- 経過措置期間終了について
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- CDISC標準準拠データに関連する留意点
- その他の情報提供
- おわりに

# 本日の内容

---

- 経過措置期間終了について
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- CDISC標準準拠データに関連する留意点
- その他の情報提供
- 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

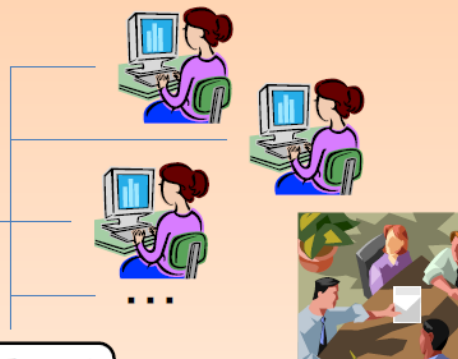


データ閲覧ソフトの支援によるデータの視覚化、解析

## 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
  - ー小児用量の検討
  - ー疾患モデルの作成
  - ー評価指標の開発、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

# 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日に終了しました

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（つまり現在）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対応

経過措置期間後の申請電子データの提出、受領に支障が生じないよう対応を進め、2020年3月に経過措置期間終了前の最終的な通知等の整備を行いました。  
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。

- データ提出の免除
  - 保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために緊急に使用されることが必要な医薬品について(基本的通知2(1))
- 標準化の免除
  - 希少疾病用医薬品等でのCDISC標準化(基本的通知3(1))
- 承認申請後のデータ提出
  - CDISC標準以外の形式で作成した電子データをCDISC標準に変換して提出する場合の留意点(実務的通知Q&A問20)
  - 承認申請後の提出に係る相談の相談区分(FAQ1-33)

# データ提出の免除

基本的通知

## 2. 電子データの提出対象となる品目と資料の範囲

### (1) 対象となる品目

原則として、「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号厚生労働省医薬食品局長通知)の別表2-(1)に掲げる(1)から(7)まで、(9)及び(9の2)の医療用医薬品とする。なお、保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために緊急に使用されることが必要な医薬品については、上記に該当する医療用医薬品であっても電子データの提出を求めないことがある。

下線部を追記

例としては、COVID-19関連品目があげられる

## 3. 電子データの提出方法とその種類

### (1) 提出時のデータ標準

対象となる臨床試験のデータについては、Clinical Data Interchange Standards Consortiumの規格（以下「CDISC標準」という。）に準拠した形式で提出すること。提出する電子データのCDISC標準への適合性については、申請者の責任で担保する必要がある。

ただし、希少疾病用医薬品等について、令和2年4月1日より前に開始した試験については、その限りではない。

過去に実施された試験の標準化への準備状況を考え、対象となる試験の試験開始の基準日を平成26年6月20日から変更



# 標準化の免除

関連して、免除相談の事例では、以下のような考えに従った対応をしています（個別の相談事項ではないですが、Q&Aの形で示しています。）

FAQ等には未掲載

Q

希少疾病用医薬品等について、令和2年4月1日より前に開始した試験についてはCDISC 標準以外の形式で提出できるとのことだが、過去に実施された統合解析の解析データセットについてはどう考えればよいか。

A

統合解析については、原則として解析報告書の作成が令和2年4月1日より前である場合は、解析データセットをCDISC 標準以外の形式で提出することでもよい。

# 承認申請後の電子データ提出

実務的通知Q&A問20(新規)

Q

CDISC 標準以外の形式で作成した電子データをCDISC 標準に変換して提出する場合の留意点を確認したい。

A

CDISC 標準以外の形式で作成した電子データをCDISC 標準に変換して提出する場合であっても、基本的には承認申請時に電子データを提出する必要がある。ただし、やむを得ない事情がある場合は、基本的通知2. (2)ウに該当する臨床試験であって、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)より前の試験に限り、承認申請後の提出も受け入れ可能な場合があるため、対面助言を活用し事前にPMDAに相談すること。

なお、承認申請後に提出する場合であっても審査の可能な限り早い段階で提出する必要があり、提出時期については事前にPMDAと合意すること。

基本的通知2. (2)ウのうち、特に過去に実施された「その他の第 I 相試験及び臨床薬理試験」で標準化対応が必要となる場合を想定し、問を新規追加

# 承認申請後の提出に係る相談の相談区分

FAQ 1-33(新規)

Q

実務的通知Q&A20において、CDISC標準以外の形式で作成した電子データをCDISC標準に変換して提出する場合の留意点について、「やむを得ない事情がある場合は、基本的通知2.(2)ウに該当する臨床試験であって、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)より前の試験に限り、承認申請後の提出も受け入れ可能な場合があるため、対面助言を活用し事前にPMDAに相談すること。」と記載されていますが、どの相談区分で相談すればよいでしょうか。

A

医薬品申請電子データ提出方法相談で相談してください。

# 本日の内容

---

- 経過措置期間終了について
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- CDISC標準準拠データに関連する留意点
- その他の情報提供
- おわりに



# 申請電子データの提出状況

- 207品目の申請に関して電子データが提出されています（2020年12月31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	42
2020年度（～2020年12月31日）	91
計	207

# 申請電子データの提出状況

- 66/207品目（32%）で、初回提出時に何らかの修正指示書を送付しました（2020年12月31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	10/42
2020年度（～2020年12月31日）	26/91
計	66/207

# 修正指示書送付となった原因

ほとんどの場合、事前に説明のないErrorやRejectに相当するエラーの発現が原因です。

- 事前バリデーションの不備

- 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(続き)

- 事前バリデーション後のファイル格納等の変更
    - define.xmlで引用されているファイルが未提出、又はファイル名やファイル形式が異なる
    - define.xml記載のファイルのパスが異なる
  - define.xmlやゲートウェイでの標準やバリデーションルールのバージョン記載の誤り
    - define.xmlでのMedDRAやADaM IGのバージョン記載の変更や誤り
    - ゲートウェイ提出時に選択されたバリデーションルールのバージョンが事前に実施されたバリデーションと異なる
- ➡ 事前バリデーション後のデータ／ファイル内容やファイル格納先の変更、ゲートウェイ提出時のバージョン選択には十分注意してほしい。



# 受領可否に関わらないが修正をお願いする内容

以下のような点については、受領可否には関係りませんが、架電で内容をお伝えしデータの確認や修正を求めています。

- Form A、define.xml、データガイドの間で標準のバージョン記載が一致していない場合
- データガイドにバリデーションツールのバージョンの記載がない場合
- 提出されたデータガイドの内容と提出されたデータセットが一致しない場合
- データガイドにカスタムドメインの説明がない場合

# 電子データ受領時の状況

データの破損と思われる事例やその他の個別の問題には、申請者と適宜連絡を取りながら対応しています。

受領不可や修正指示書送付の原因のほとんどは、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やバリデーションルールのバージョン、提出データの内容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、注意していただきたい。

- 後ほど、一部再掲になりますが、CDISC標準準拠データ関連の留意点をまとめます。

# 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も、
  - 提出するとされていたデータセットが提出されなかった
  - 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ありませんでした。
- 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)データセットを利用して各種解析を実施しています。

- 主要な解析については内部打ち合わせ前に再現性の確認を実施
  - 照会事項作成にあたっての事前の確認、専門委員のコメントへの対応等のための詳細な確認には、内部でのデータ解析が有用
  - 現状、データの内容の理解が困難であったとの声はない
- 個別の品目審査でのデータの利用状況は、経過措置期間終了後も、それ以前とほぼ同様です。
    - 短期間での対応品目数が多い場合等、若干の違いはあります。
  - 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

---

- 経過措置期間終了について
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- CDISC標準準拠データに関連する留意点
- その他の情報提供
- おわりに



# 申請電子データ提出に係る相談

相談の種類	内容	
治験相談	<ul style="list-style-type: none"><li>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</li></ul>	
申請電子データ提出に係る相談	申請電子データ提出 <b>確認</b> 相談	<ul style="list-style-type: none"><li>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</li></ul>
	申請電子データ提出 <b>方法</b> 相談	<ul style="list-style-type: none"><li>各種データの格納方法に関する議論</li><li>臨床薬理領域の電子データの提出方法に関する議論</li></ul>
	申請電子データ提出 <b>免除</b> 相談	<ul style="list-style-type: none"><li>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</li></ul>
新医薬品承認審査予定事前面談	<ul style="list-style-type: none"><li>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</li><li>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</li></ul>	

# 申請電子データ提出に係る相談の実施状況

- 616件の相談を実施済みです(2020年12月31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	申請電子データ提出 <b>確認</b> 相談	114	161
	申請電子データ提出 <b>方法</b> 相談	44	
	申請電子データ提出 <b>免除</b> 相談	3	
2020年度(～2020年12月31日)	申請電子データ提出 <b>確認</b> 相談	168	229
	申請電子データ提出 <b>方法</b> 相談	46	
	申請電子データ提出 <b>免除</b> 相談	15	
計		616	



# 申請電子データ提出確認相談の状況

事前バリデーション結果の説明（Errorの説明）については、多くの相談で充実した内容を準備していただき、特段の問題がないという状況が多くなっています。

- 架電でバリデーション結果の説明に問題がない旨のみをお伝えする相談が多くなっています。
- 「CRFで収集されたとおりにデータを格納した」といった内容のみが説明として記載されている若干の例がありますので、Errorの発現している具体的な理由が明確になるようご留意下さい。
  - 参考：FAQ1-23
- なお、これまで事前バリデーション結果（Errorの内容）に基づいてデータの修正依頼をした例はほとんどありません。

## (参考)FAQ1-23

Q

実務的通知2(4)イに基づき、修正が不可能なErrorに相当するバリデーションルール違反に関する必要な説明をデータガイドやForm Aの「電子データのCDISC適合性に関する情報」欄に記入する際、留意点はありますか。

A

修正が不可能なErrorに相当するバリデーションルール違反に関して、PMDAでは、相談者の説明内容に基づいて審査時に実施する解析への影響の程度を検討しています。

例えば、「CRFで収集されたとおりにデータを格納した」や「(相談者側の)解析に影響しないため、修正は行わない」といった記載では、具体的なデータの状況が把握できず、審査時のデータ利用に影響があるかどうかの判断ができません。

したがって、バリデーションルール違反の原因となったデータの実際の格納内容を記載してください。

また、相談者側の解析に影響がないと説明する場合、その判断に至った理由を記載してください。

なお、当該バリデーションルール違反の修正が不可能な理由についても漏れなく記入してください。

※様式名等、一部省略、改変しています。

# データ修正を依頼した例

事前バリデーションの結果の説明内容に基づきデータの修正を依頼した例は以下の通りです。

## Reject

- PMDAのバリデーションルールで重大性が「Reject」に相当する違反が発現

Rejectに相当するルール違反のあるデータは受領できないため、データを修正して下さい。

## Error

- 非ASCII文字、2バイト文字の使用
  - 参照：実務的通知3(1)ア③、技術的ガイド4.1.5
- MedDRAに収載されていない用語の使用（例：企業独自の辞書を使用）や使用バージョンの混在
  - 参照：実務的通知3(1)ウ、技術的ガイド4.1.3

類似の例では、データ修正をご検討下さい。もしも修正が困難な場合には、申請電子データ提出方法相談でご相談下さい。

# 申請電子データ提出確認相談の留意点

以下の点については留意して下さい。

- 事前バリデーションのErrorの説明以外の内容は、申請電子データ提出確認相談で相談することはできません。
  - 適宜、申請電子データ提出方法相談等で相談して下さい。
  - 相談区分に迷う場合には、事前面談を申し込み相談して下さい。
- 事前バリデーションのErrorの説明は、相談で説明した必要な内容をデータガイドにも反映して下さい。
  - 別途作成された相談資料やバリデーションレポートへの付記等の詳細な説明内容が、データガイドに反映されていない場合があります。

Form Aの「電子データのCDISC適合性に関する情報」については、データガイド上で説明等を整備し、データガイドを添付して参照することで、転記の必要性／誤りを避けることが可能と考えられますので、是非ご検討下さい。

# バリデーションソフトウェアのバージョンについて

申請電子データSWGで解説

- 以前は、申請電子データ提出確認相談において、相談者がPMDAが用いているものと異なるバージョンのバリデーションソフトウェアを使用している場合に、相談内容にかかわらず一律、以下のような助言をしてきていました。

2020年12月1日（相談日）より前の助言内容（例）

なお、バリデーションにおいて、Pinnacle21 Enterprise version 4.X.Xを使用していることについて、当該バージョンは機構が利用するバージョン（ver.4.0.2）とは異なるため、機構によるバリデーション実施時に新たにReject又はErrorに相当するバリデーションルール違反が検出される可能性がある。新たにReject又はErrorに相当するバリデーションルール違反が検出された場合には、データの修正又は当該違反が生じた理由及び修正が不可能な理由について説明する必要があるため、申請電子データに関するFAQ1-16の内容も参考に今後の対応に留意する必要があります。

注：同様の主旨でも細かい文言は相談により異なっていた可能性があります。

# バリデーションソフトウェアのバージョンについて

申請電子データSWGで解説

- 前頁の助言については、あくまでも念のためお伝えしてきたものですが、以下の理由から2020年12月1日（相談日）以降はお伝えしていません。
  - PMDAが利用するソフトウェアの過去の互換性情報に基づいて始めた助言であったこと
  - 現状、具体的に相談者が留意すべき（取り得る）対応方法がなく、必ずしも有益な助言ではないと考えられること
- FAQ1-16の内容や取扱いについては特段の変更はなく、FAQ1-16記載のとおり、バリデーションソフトウェア開発企業によりPMDAで用いるバージョンのバリデーションソフトウェアと互換性があるとされたソフトウェアを用いてバリデーションを実施し、必要な対応を行っている場合には、原則、申請電子データを受領しています。

## (参考)FAQ1-16

Q

バリデーションソフトウェア開発企業により、PMDAで用いるバージョンのバリデーションソフトウェアと同等の結果を返すと公表されたバージョンのバリデーションソフトウェアを用いてバリデーションを実施し、その結果に基づきReject又はErrorに相当するバリデーションルール違反に関してデータの修正又は必要な説明を行う場合、留意点はありますか。

A

申請電子データの事前のバリデーションにおいて、バリデーションソフトウェア開発企業によりPMDAが用いるバージョンのバリデーションソフトウェアと同等の結果を返すとされたバージョンのバリデーションソフトウェアを用い、当該結果に基づいた修正及びErrorに相当するバリデーションルール違反に対する説明がなされていることが確認できた場合には、原則申請電子データを受領の上、FD申請データ及びeCTD等その他の申請資料に問題がなければ承認申請を受け付け、審査を開始することとしています。ただし、PMDAによるバリデーションにより、Reject又は事前に説明のなかったErrorに相当するバリデーションルール違反が新たに検出された場合にはデータの修正を求めます。また、仮に、データの修正が不可能な場合は、違反が生じた理由及び修正が不可能な理由を求めます。

# 申請電子データ提出方法相談の状況

主に以下のような内容の相談が申し込まれています。

- 臨床薬理領域のデータ提出に関する事項
- 事前バリデーションでのRejectへの対応方針
- 複数時点について提出される試験データの格納・提出方法
- 複数のコホートからなる試験のデータの格納方法
- レガシーデータ変換に関連した事項
- 同一試験内の複数のバージョン使用
- 共同申請時の他社のデータや臨床試験一統合解析間のデータの参照
- 承認申請後のデータ提出について

相談の要否については適切に検討いただけていると考えています。



# 申請電子データ提出免除相談の状況

- ほとんどが希少疾病用医薬品（指定申請中、申請予定を含む※）のCDISC標準準拠の免除に関する相談であり、以下のような説明を受けています。

※これらの場合、指定を受けることを前提として回答をしています。

- CDISC標準に準拠していない
- 基本的にはCDISC標準に準拠し、又はその上で海外規制当局に提出されているが、PMDAへの提出のための整備が十分ではない
  - PMDAではこれを、本邦での提出のための整備を基準に、「CDISC標準に準拠していない」と表現しています。
- 希少疾病用医薬品に関するものではない相談としては、以下のような例があります。
  - 未承認薬・適応外薬検討会議からの開発要請品目
  - 過去に他社により実施された海外臨床試験の試験データの入手が契約上の問題等から困難で、データを提出できないとされた例

# 申請電子データ提出免除相談の留意点

免除相談に関する事前面談や、免除相談の相談資料の作成時には、以下のような点に留意して対応して下さい。

- 他の企業からの導入、提携企業との関係等が背景にあることによりデータの入手等が困難な場合には、経緯やデータの所在を可能な限り詳細に説明して下さい。
  - 臨床試験実施、データの提供等の経緯の詳細
    - 開発の経緯
    - 臨床試験から直接得られたデータの所在
    - 臨床試験データ、解析データセットの作成や移管の経緯
  - 相談者が受領しているデータの内容
  - 現時点での（他社との交渉等を経ての）入手可能性

# 申請電子データ提出免除相談の留意点

- CDISC標準に準拠していないデータについても、基本的にはCDISC標準準拠データについて得られるのと同程度の、データに関する情報が得られることを期待していますので、どの程度の情報があり提出可能であるかを相談資料中で明確に示して下さい。
  - CDISC標準準拠データであればdefine.xmlやデータガイドで把握することができる情報がどの程度把握可能か
    - 提出予定の試験の試験データ及び解析データセットについて、相談者が提出予定としている定義書等にそれらに相当する情報が含まれているか
    - 提出予定の定義書等以外の、データセットの情報が含まれる資料(データガイドに相当／類する資料等)の有無
    - 技術的ガイド(4.1.2.3)でデータガイドに含めるべきとされている情報が提出データでどの程度網羅されているか
    - 解析結果メタデータに相当する情報の有無

# 申請電子データ提出免除相談の留意点

---

- いわゆる定義ファイルの有無が明確ではない場合
  - データの定義等を把握可能な仕様書等の文書の有無
  - 該当する文書が存在する場合はその文書が提出可能であるか否か
  - 該当する文書が存在しない場合は、社内で解析を実施する際にデータの定義等をどのように把握する予定であるか
- 治験実施計画書からの逸脱データ等、特定の電子ファイルがない場合
  - 解析データセット等、提出されるデータのいずれかに当該情報が含まれているか

# 関連する留意点

- 現状、免除相談の対象となる試験のデータ提出等、CDISC標準準拠データが提出されない、つまりバリデーション対象フォルダが提出されない場合に、申請電子データシステムにより「バリデーション異常」と判断され、申請者に通知されていることがあります。

バリデーション対象フォルダがないことにより、バリデーション異常と判断されていることについて、

- 基本的には申請者のほうで何らかのご対応をいただく必要はありません。
- 実際にバリデーション異常ではない場合には、正しく「バリデーションの対象がない」と判断されるよう、近日中の対応を予定しています。

# 本日の内容

---

- 経過措置期間終了について
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- CDISC標準標準拠データに関連する留意点
- その他の情報提供
- おわりに



# CDISC標準準拠データに関連する留意点

これまでの内容と一部重複しますが、申請電子データの受領及び相談での経験を踏まえて、以下にCDISC標準準拠データに関連する留意点をまとめますので、提出データの準備の際の参考にして下さい。

# CDISC標準準拠データに関連する留意点

事前バリデーション実施時

- 使用するバリデーションルールのバージョン
  - 1申請の全ての臨床試験について、統一したバージョンのバリデーションルールを用いて事前バリデーションを実施する必要があります。
  - 時期によっては複数のバージョンのバリデーションルールが受入可能とされている場合がありますが、1申請で選択することができるバージョンは1つです。
  - 予定される申請日と受付可能なバリデーションルールのバージョンに注意して下さい。バージョン1.0の受付期間は2021年3月31日までです。



- 必要な種類のバリデーションの実施
  - FAQ1-24を参考に、以下の必要な全てのバリデーションが網羅されているか確認して下さい。
    - 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

- 事前バリデーション結果の説明
  - Rule IDを記載して下さい(FAQ1-22参照)。
  - 各Rule IDに対して、PMDAのバリデーションルールにおけるSeverityを記載して下さい。
  - DOMAINの誤りに注意して下さい。
  - Rule IDとMessageの組み合わせが正しくない、Rule IDやMessageと説明内容が一致していないことがありますので、内容の対応を確認して下さい。

# CDISC標準準拠データに関連する留意点(続き)

## 各種資料作成時

- Form Aやデータガイドの作成
  - 標準のバージョンの組合せ(SDTMとSDTM IGのバージョン等)が正しいか確認して下さい。
  - SDTM及びADaMのControlled Terminologyのバージョンが、NCIのHPで公開されているものか確認して下さい。
  - バリデーションツールのバージョンは、データ受領時等に問題が生じた際の調査に必要ですので、全ての桁を正しく(4.0.0+ではなく4.0.2等と)記載して下さい。
  - 特にForm Aには、ソフトウェアに依存した情報(だけ)ではなく、バリデーションルールのバージョン(現時点では1.0又は2.0)を記載して下さい。

以上の情報について、(一部の標準のバージョンについてはdefine.xmlも含め)資料間で齟齬がないように確認して下さい。

- Form Aで事前バリデーションのErrorの説明をしていた場合には、必要な内容がデータガイドに反映されているか確認して下さい。

Form Aの「電子データのCDISC適合性に関する情報」について、データガイド上で説明等を整備し、データガイドを参照することをご検討下さい。

- フォルダ構造及び名称
  - CDISC標準標準拠データを格納するフォルダ構造、フォルダ名が技術的ガイド3.5に従っているか確認して下さい。
    - SDTM及びADaMデータセット格納フォルダとその名称には特に注意して下さい(「tabulations」、「datasets」)。
- ファイルの内容、格納状況等
  - 提出を予定しているデータが格納されていることを確認して下さい。
  - define.xmlで引用されているファイルの存在、格納場所、名称、形式等に誤りがないか確認して下さい。
  - 定義ファイルの名前は「define.xml」であることを確認して下さい。

# CDISC標準標準拠データに関連する留意点(続き)

## 提出データ最終確認時

- 使用する標準のバージョン
  - PMDAでのバリデーション実施時にはdefine.xmlからバリデーションに必要な情報を取得しているため、define.xml内にはPMDAが受入可能としている標準のバージョンを記載する必要があります。
    - 特にADaM IGのバージョン(1.1は現時点では受入対象外)、MedDRAのバージョンに注意して下さい。

## ゲートウェイ提出時

- ゲートウェイ提出時に選択する情報
  - 以下の情報について、正しく入力されるように注意して下さい。
    - SDTM、ADaMのControlled Terminologyのバージョン
    - 使用されたバリデーションルールのバージョン

# 本日の内容

---

- 経過措置期間終了について
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- CDISC標準準拠データに関連する留意点
- その他の情報提供
- おわりに



# COVID-19関連のデータの提出方法について

SWGで一部内容を説明

COVID-19関連臨床試験や、非COVID-19臨床試験への影響に関連する、CDISCにより作成されたTherapeutic Area User Guideや、FDAのTechnical Conformance Guideでの非標準変数の格納の推奨等については把握しています。

申請電子データ提出に際してこれら資料を参考にした対応は、現時点では基本的に受入れ可能ですが、

- データガイドで参考とした文書の情報を含めて説明して下さい。
- バリデーションの結果としてErrorが生じた場合には、その説明が必要となる点に留意して下さい。
- 個別のデータ格納方法等について問題が生じた場合には、申請電子データ提出方法相談で相談して下さい。

# 非臨床試験データの提出について

---

- 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ます。

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

- 現時点では審査での利用について具体的な予定を示す段階ではないと考えています。



# 標準の新たなバージョンの検討状況

- 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	• 更新内容を確認中
ADaM IG v1.1	• バリデーションルールの最終調整中
ADaM IG v1.2	• V1.1の受付開始後に検討予定
Define-XML v2.1	• 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。

# 申請電子データ提出確認相談の運用変更

申請電子データSWGで解説

- これまで申請電子データ提出確認相談で行っていただいていたバリデーション結果に関する事前の説明(Errorの説明)について、審査予定事前面談に際して報告いただくこととする運用変更を計画しています。
  - 詳細については、今後、FAQの改訂等を通じて周知していく予定です。
- バリデーション結果に関する事前の説明については、本日の業界ご担当者による関連講演を参考にして下さい。PMDAも、今後の情報共有に可能な限り協力したいと考えています。
- データの作成、提出前の確認に際しては、本日PMDAからご紹介した以下の内容について十分にご留意いただくことで、Error説明時及びデータ提出時の問題を回避可能と考えていますので、ご留意いただけますと幸いです。
  - 事前バリデーションの結果の説明内容に基づきデータの修正を依頼した例(P27)
  - CDISC標準準拠データに関連する留意点(P39～P45)

# 事前質問への回答

---

- 以下、事前にいただいた質問の一部への回答をお示しします。
- 質問文には若干の変更を加えていますが、予めご了承ください。

# 医薬品生物学的同等性試験等相談での相談

Q

申請電子データの提出範囲の妥当性のみを議論する場合、生物学的同等性試験が含まれるか否かにかかわらず「医薬品生物学的同等性試験等相談」で相談できるとの理解でいいでしょうか。相談時の留意点を教えてください。

また、相談できる場合、提出確認相談と同じ日程で調整することは可能でしょうか。

A

既に臨床データパッケージの議論がなされていて、追加で申請電子データの提出範囲の妥当性のみを相談したい場合には、試験にかかわらず医薬品生物学的同等性試験等相談で相談することが可能です。

事前に治験相談で臨床データパッケージの議論がなされているか確認した上で申し込んで下さい。

生物学的同等性試験等相談と申請電子データ提出確認相談では、手続き等が異なりますので、別途の日程調整をお願いします。

# 解析データセット、プログラム、ARMの提出対象

Q

ADaM データセット、プログラム、解析結果メタデータ (ARM: Analysis Results Metadata) の提出対象となる解析を教えてください。

A

ADaMデータセットは、技術的ガイド4.1.1.3にあるように、

- 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の解析

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

に関するデータセットを提出して下さい。

プログラム (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)、及びARMについても、それぞれ技術的ガイド4.1.6.1及び4.1.2.1で4.1.1.3を参照しているように、同様の内容の解析に対するものを提出して下さい。

# PMDA担当者のデータ使用環境

Q

define.xmlの表示はブラウザによって微妙に異なるので、実際の表示に近い状況でチェックできればと考えています。PMDAの担当者が実際に使用しているブラウザは何ですか。

A

現時点では、PMDAの担当者はInternet Explorer 11を使用していますので、参考にしていただけますと幸いです。

参照:「eCTD審査用PC環境」

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0010.html>

# ファイルサイズが大きい場合

Q

技術的ガイド 3.4に、「1つのファイルサイズが5ギガバイト以上の場合は、事前に PMDA に相談すること。」とありますが、どの相談区分を使用すればよいですか。

また、相談した場合に、データの分割等のデータの変更を指示されることはありますか。

A

特に相談区分は指定していませんので、例えば審査予定事前面談時に申し出ていただくことで構いません。また、データの分割は必要ありません。

なお、ファイルサイズについては・・・

# ゲートウェイ提出のファイルサイズの制限変更

申請電子データSWGで解説

- 1回の操作で提出可能な総ファイルサイズ及び1つのファイルサイズの制限（事前にご連絡いただきたいサイズの閾値）について、下表のように変更し、2021年1月18日に操作マニュアルを改訂しました。

	変更前	変更後
1回の操作で提出する総ファイルサイズ	40GB	100GB
1つのファイルサイズ	5GB	10GB

- 閾値の変更にしたがって、今後、関連するFAQを改訂する予定です。
- また、これらの制限は現在、技術的ガイド、FAQ及び操作マニュアルにそれぞれ記載されていますが、今後、記載を整理していく予定です。



# 承認後に継続する試験の提出データの内容

Q

承認まで治験を継続し、承認後に製造販売後臨床試験に切り替える場合に、再審査時には切り替え後に収集されたデータのみを提出するのでしょうか。FAQ1-27に、当該試験についてForm Aには「承認審査時に提出した試験の追加データであることがわかる記載としてください」とあります。

A

この場合に、再審査時に実際に提出するデータセットは、承認時までのデータに追加分を加え、更新したデータセットとすることでよく、追加分のみを取り出して提出する必要はありません。

# 製造販売後臨床試験データの提出

Q

製造販売後臨床試験の電子データを提出する場合には、「再審査品目に係る再審査データ入力ファイルの提出について」の別添「再審査データ入力ファイル作成要領」にあるコードリストに従う必要はありますか。

A

製造販売後臨床試験の電子データを提出する場合には、CDISC標準に準拠した臨床試験データセット及び解析データセットを提出して下さい。

再審査申請自体に必要な提出資料については、対応する通知を参照して作成して下さい。

# 再審査申請資料や製造販売後臨床試験データの提出

Q

再審査申請時に製造販売後臨床試験の電子データを提出する場合に、臨床試験データや再審査申請資料をゲートウェイ提出することは可能ですか。

A

2022年度中にゲートウェイ提出が可能となる予定です。

# 製造販売後調査のデータ提出

Q

製造販売後臨床試験のデータ提出に関しては通知等と言及されていますが、製造販売後調査のデータ提出は予定されているのでしょうか。

A

製造販売後調査のデータ提出については、現時点では具体的な方針は定めていません。

# 本日の内容

---

- 経過措置期間終了について
- 申請電子データ受領の現状と留意点
- 申請電子データ提出に係る相談の現状と留意点
- CDISC標準準拠データに関連する留意点
- その他の情報提供
- 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。
- 経過措置期間終了後も、特段大きな問題も見られずデータの受領、使用を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。
- 今後も、データ提出及び受領の状況、関連する相談の状況を踏まえて、更なる通知類やFAQの整備、効率的な運用を検討していく予定です。
  - 運用についてのご質問、ご意見等は、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)

---

- 今回、CDISC標準標準拠データに関連する留意点をまとめてお示ししましたが、提出時には十分ご留意下さい。
  - なお、近い将来、ADaM IG V1.1のルールを含むバリデーションルールのバージョン更新が予定されていますので、ご留意下さい。
- 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、今後もご協力の程よろしく申し上げます。

# 人材募集について

## 募集情報 職員(技術系専門職)

<https://www.pmda.go.jp/recruit/0200.html>

### 随時募集

New/Update	タイトル	募集期間
	<a href="#">技術系専門職職員(データマネジメント担当)の募集について</a>	随時募集
	<a href="#">技術系専門職職員(プログラム医療機器担当)の募集について</a>	随時募集
	<a href="#">技術系専門職職員(安全性担当)の募集について</a>	随時募集
	<a href="#">技術系専門職職員(アジア国際業務等担当)の募集について</a> ※勤務条件等を更新しました	随時募集
	<a href="#">技術系専門職職員(GMP担当)の募集について</a> ※勤務条件等を更新しました	随時募集
	<a href="#">技術系専門職職員(システム担当(MID-NET))の募集について</a> ※勤務条件等を更新しました	随時募集
	<a href="#">技術系専門職職員(システム担当)の募集について</a> ※勤務条件等を更新しました	随時募集
	<a href="#">技術系専門職職員(臨床薬理・薬物動態担当)の募集について</a> ※勤務条件等を更新しました	随時募集
	<a href="#">技術系専門職職員(QMS担当)の募集について</a> ※応募資格、勤務条件等を更新しました	随時募集
	<a href="#">技術系専門職職員(生物統計担当)の募集について</a> ※応募資格、エントリー方法、応募書類を更新しました	随時募集



# 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)
  - <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0003.html>
- 関連通知・様式等
  - <https://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、データ標準力タログ等)
  - <https://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
  - <https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0040.html>
- 次世代審査・相談体制に関する問合せ
  - [jisedaiPT@pmda.go.jp](mailto:jisedaiPT@pmda.go.jp)

# 質疑応答セッション PMDA回答分

---

# Form Aでのデータガイドの参照について

Q

スライド28や43で、Form Aの「電子データのCDISC適合性に関する情報」について、Form Aに直接記載するよりデータガイドを添付して内容を参照することを推奨していますが、その他の部分(使用する標準や提出するデータセット等)もデータガイドを参照することが可能でしょうか。

A

ご指摘の部分について、Form Aとデータガイドで記載される情報が重複しているという点については理解しています。

ただし現時点では、データガイドを添付して内容を参照するのは、「電子データのCDISC適合性に関する情報」のみとして下さい。その他の内容については、PMDAでは様々な関係者が確認しているため、引き続きForm Aに記載して下さい。

なお、Form Aとデータガイドの内容の重複やそれぞれの記載方法については、今後も実際のデータ受領経験に基づいて検討していく予定です。

# Form Aでのデータガイドの参照について

Q

スライド28や43で、Form Aの「電子データのCDISC適合性に関する情報」について、Form Aに直接記載するよりデータガイドを添付して内容を参照することを推奨していますが、その場合、データガイド内の説明を変更した際には、データガイドの変更点の見え消し版も毎回作成が必要になるのでしょうか。

A

ご指摘の点については、提出確認相談の運用変更とも併せて検討中です。

現時点で検討している変更後の運用では、事前バリデーションの結果の説明を頻回にいただくことはないと考えており、データガイドについて変更点の見え消し版を頻回に作成いただく状況も発生しないと想定していますが、詳細については、今後のFAQ改訂等をご参照下さい。

# 使用するバリデーションルールのバージョンの変更

Q

バリデーションルールVer1.0で事前バリデーションを実施して申請電子データ提出確認相談を実施済みであり、その後、バリデーションルールVer2.0を用いることに変更した場合、再度、確認相談を申し込む必要がありますか。

また、治験相談での議論に基づいて提出する試験が増えた場合、確認相談時に指摘された誤記の修正結果の確認についてはどうでしょうか。

A

提出データの準備中に、使用するバリデーションルールをVer1.0からVer2.0に変更した場合、全ての試験についてバリデーションルールVer2.0を用いた事前バリデーションを実施していただく必要があります。その結果として、過去の確認相談で説明したものに加え、新たなErrorが発現した場合には、それらについて確認相談で相談していただく必要があります。

治験相談での議論に基づいて提出する試験が増えた場合、当該試験の事前バリデーションの結果について、追加の確認相談で説明いただく必要があります。確認相談で指摘された誤記の修正確認については、確認相談を申し込んでいただく必要はありません。

# データ破損の可能性について

Q

スライド18に「データの破損と思われる事例」があったとありますが、ファイル作成中の破損でしょうか、それともファイル転送中に破損する可能性があるのでしょうか。

A

送信中の破損はゲートウェイの署名検証処理の結果から分かりますが、少なくとも直近2年は発生していません。一方、送信前にファイルが破損していた事例は今年度数件発生しています。

この例に限らず、データの転送にあたり特に問題が生じた場合には、PMDAと申請者との間で状況を確認して早急に対応し、申請や審査の開始に影響が出ないように配慮しています。

# 事前バリデーション方法と提出時の対応について

Q

バリデーションソフトウェア開発企業によりPMDAで用いるバージョンのバリデーションソフトウェアと互換性があるとされたソフトウェアを用いてバリデーションを実施し、必要な対応を行っていたのですが、提出時に新たなエラーが発生したとのことでした。その際に、修正指示書を受領したのですが、データの修正は必要なのでしょうか。

A

ご指摘の状況では、FAQ1-16に記載しているように、申請電子データを受領し、FD申請データ及びeCTD等その他の申請資料に問題がなければ承認申請を受け付け、審査を開始しています。ただし、これもFAQ1-16に記載の通り、データの修正、又は、データの修正が不可能な場合には違反が生じた理由及び修正が不可能な理由を求めています。そのため、その指示のための修正指示書をお送りしています。

# 確認相談の運用変更について

Q

確認相談の運用が変更される予定とのことですが、現在、審査予定事前面談後に、申請電子データ確認相談を行うことがFAQ等に記載されています。このような運用は変更後も継続されますか。

A

審査予定事前面談時にデータの整備が完了していない事例があることは理解しています。運用変更後も、審査予定事前面談時にその後のスケジュールの調整をする等、当該状況にも対応できるように配慮したいと考えています。

詳細は今後のFAQの改訂等を参考にして下さい。



# ファイルサイズの上限について

Q

申請電子データに関する FAQ3-12では、「申請電子データ(データセット以外)」は1ファイルのサイズ上限が100MBとされています。これについては変更の予定がありますか。

A

当該上限値については、現在、引き上げを検討中です。

# ADaM IG v1.1の受入開始時期

Q ADaM IG v1.1の受入れに関しては、近い将来可能になるとのことでしたが、具体的にはいつ頃になる見込みでしょうか。

A 大変申し訳ありませんが、現時点では具体的な予定をお示しすることが難しいです。予定が定まり次第、情報提供させていただきます。