

申請電子データ提出に関する通知等の 変更点と留意事項について： CDISC標準標準拠データ

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
次世代評価手法推進部
安藤友紀

本日の内容

主に、CDISC標準準拠データに関する運用、技術的ガイドやFAQについて、2022年4月1日から変更のあった点について説明します。

- 申請電子データ提出時の対応変更及びForm Aの運用変更について
- CDISC標準準拠データに関する技術的ガイド、FAQの変更点について
- その他の情報提供

技術的ガイドや、特にFAQの変更点については一部抜粋や省略を示していますので、詳しくは公開されている原文や変更履歴を参照して下さい。

本日の内容

主に、CDISC標準準拠データに関する運用、技術的ガイドやFAQについて、2022年4月1日から変更のあった点について説明します。

申請電子データ提出時の対応変更及びForm Aの運用変更について

- CDISC標準準拠データに関する技術的ガイド、FAQの変更点について
- その他の情報提供

技術的ガイドや、特にFAQの変更点については一部抜粋や省略をして示していますので、詳しくは公開されている原文や変更履歴を参照して下さい。

申請電子データ提出時の対応変更

- 2020年4月1日以降の申請電子データ受領経験から、低頻度での例外はあるものの、ほとんどの品目で通知等に応ずるCDISC標準準拠データの提出に関する規定や留意事項を把握し対応いただけていると考えました。
- バリデーシヨンのErrorの事前説明については、申請者の皆様に引き続き充実した内容を提供いただけること、また、PMDAからは引き続きバリデーシヨン実施やデータ整備に関する留意点について情報提供していくことを前提に、2022年4月1日（申請日基準）から、申請電子データ提出時にPMDAで実施するCDISC標準準拠データのバリデーシヨン結果への対応を変更しました。

申請電子データ提出時の対応変更

2022年4月1日以降は、データ提出時に以下の通り対応しています。

- PMDAによるバリデーションの結果、以下の場合以外は、原則としてデータを受領しています。
 - ① バリデーション異常が生じた場合
 - ② バリデーションレポートが作成されていない試験／解析がある場合
 - ③ バリデーションルールのバージョンが申請電子データシステムとForm Aで異なる場合
 - ④ Rejectに相当する違反が検出されている場合
- 上述①～④の場合には、申請電子データは受領不可として、それ以前と同様の対応をしています。

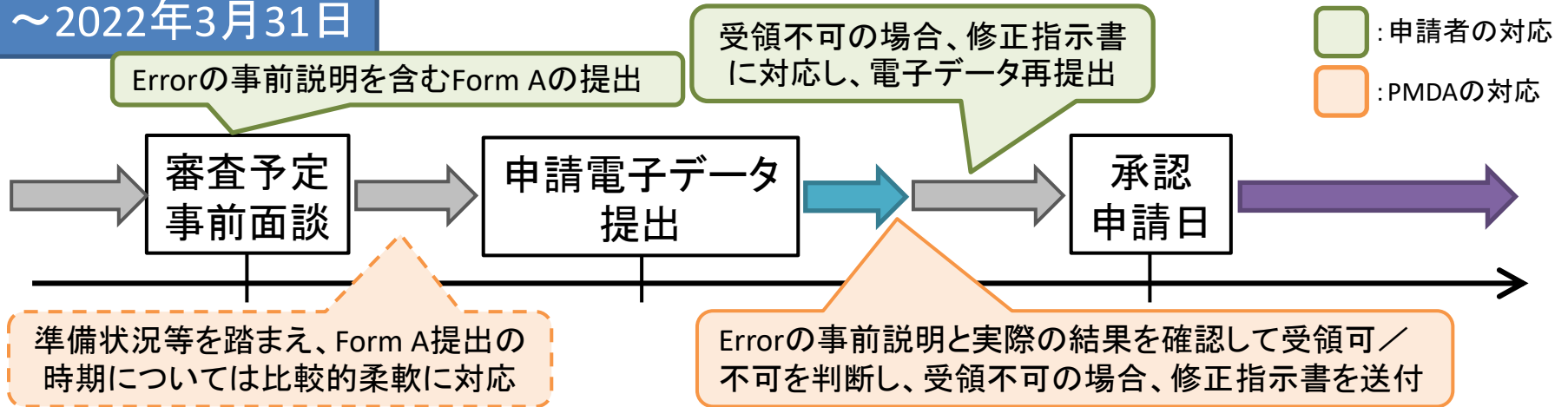
申請電子データ提出時の対応変更

- PMDAによるバリデーションで説明のないErrorが生じていた場合には、申請日以降早期に照会事項としてデータの修正又は説明の追加を求めています。
 - 照会事項を受けた申請者によるデータの修正又は説明の追加については、審査に影響がないよう早期にご対応ください。
- Form Aは、審査予定事前面談の関連資料として、審査予定事前面談～データ提出時に審査部担当者に提出していただき、その確認結果に基づく指摘についても、申請日以降に上述の指摘と併せて照会事項として提示しています。

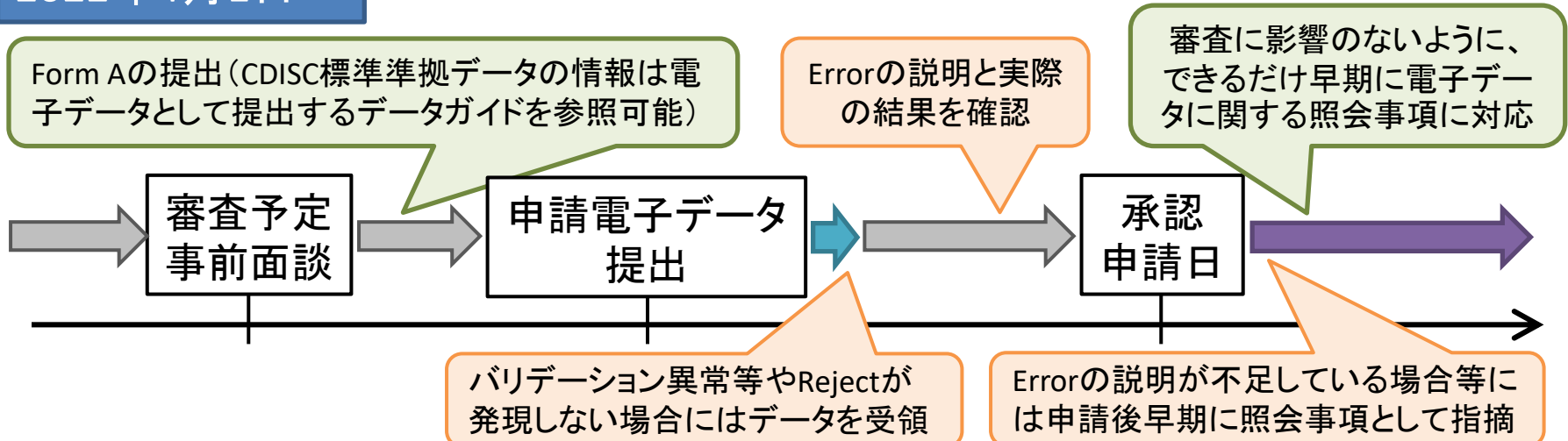
これらの対応変更に関連して、通知や技術的ガイド等の記載の変更等を行っています。

対応変更による流れの変化(例:承認申請)

～2022年3月31日



2022年4月1日～



Form Aの運用変更について

- Form Aについてはこれまで、主に以下の資料として活用してきました。
 - 申請電子データの提出にかかる相談の資料の一部
 - 申請電子データの提出内容とCDISCバリデーション結果の事前の説明や確認のための資料
- Form Aの記載内容については、データガイド等、他の文書との重複が指摘され、CDISCバリデーション結果の事前説明の項については、データガイドを参照可能としてデータガイドの添付を可能としていました。
- 今回、各試験のCDISC準拠データに関する情報の大部分を参照可能とするため、技術的ガイドにデータガイドに含めるべき情報を追加した上で、Form Aを改訂しました。

Form Aの運用変更について

CDISC標準標準拠データについて、PMDAがForm Aで確認したい内容が全てデータガイドに記載されている場合には、Form Aではデータガイドを参照する旨を明示していただき、PMDAは電子データとして提出されたデータガイドを確認することとします。(Form Aにデータガイドを添付する必要はありません。)

- CDISC標準標準拠データに関する情報については、基本的にはデータガイドの参照に切り替えていくべきと考えていますので、改正された技術的ガイド「4.1.2.3 データガイド」を参考に、当該情報をデータガイドに含めることをご検討ください。
- 必要に応じ、既に作成済みのデータガイドに不足する情報を補遺として添付した形も受入れ可能とすることとします。
 - 本体に既に含まれる情報について、補遺で異なる記載をしてもよいということではありませんので、ご注意ください。

データガイドに含めるべき項目 (SDTM)

4.1.2.3 データガイド

(中略)

SDTMデータセットに関するデータガイドには、原則、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
- データセット作成時に用いられた標準、統制用語、辞書及びそのバージョン (SDTM、SDTM IG、SDTM Controlled Terminology、Define-XML、MedDRA及びWHODrug Global)
- Annotated CRFに関する説明
- 提出するデータセット等の一覧
 - Trial DesignのSDTMデータセット
 - 被験者データのSDTMデータセット (カスタムドメイン、SUPP、データセット及びSUPPの日本語使用の情報を含む)
 - 提出するその他のデータセット等
- 被験者データの説明 (カスタムドメインの説明を含む)
- データ標準への準拠性に関する情報
 - バリデーション時に用いられたバリデーションツール及びそのバージョン
 - バリデーション時に用いられたバリデーションルールのバージョン
 - データ標準への準拠性に関する説明 (違反の検出されたルールの識別番号及び重大性を含む、バリデーション結果に関する説明)

注釈: データセット作成時とバリデーション実施時で異なる場合、バリデーション時に用いられたバージョンを「データ標準への準拠性に関する情報」として記載する。

データガイドに含めるべき項目 (ADaM)

4.1.2.3 データガイド

(前スライドからの続き)

また、ADaMデータセットに関するデータガイドには、原則、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
- 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
- データセット作成時に用いられた標準、統制用語、辞書及びそのバージョン (ADaM、ADaM IG、ADaM Controlled Terminology、Define-XML、MedDRA及びWHODrug Global)
- 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
- 提出するデータセット等の一覧
 - ADaMデータセット(日本語使用の情報を含む)
 - 提出するその他のデータセット等
- データセットの説明
- データ標準への準拠性に関する情報
 - バリデーション時に用いられたバリデーションツール及びそのバージョン
 - バリデーション時に用いられたバリデーションルールのバージョン
 - データ標準への準拠性に関する説明(違反の検出されたルールの識別番号及び重大性を含む、バリデーション結果に関する説明)
- プログラムに関する情報
 - 解析実施環境及び使用したソフトウェア
 - 提出するADaM作成用プログラム、解析用プログラム(提出できない場合には、解析アルゴリズムの分かる仕様書等)の説明

注釈: データセット作成時とバリデーション実施時で異なる場合、バリデーション時に用いられたバージョンを「データ標準への準拠性に関する情報」として記載する。

Form A: データガイドの参照

b. 電子データに関する情報

以下の項目については、それぞれ1つを選択すること。

CDISC 準拠状況（データ収集）

- ☐ CDASH 形式を利用
- ☐ CDASH 形式は利用していない

CDISC 準拠状況（SDTM）

- ☐ 当初より SDTM 形式の臨床試験データセットを作成（予定を含む）
- ☐ SDTM 以外の形式でまとめられていた臨床試験データセットを SDTM 形式に変換（予定を含む）

CDISC 準拠状況（ADaM）

- ☐ SDTM データセットから ADaM データセットを作成（予定を含む）
- ☐ SDTM 以外のデータセットから ADaM データセットを作成（予定を含む）

申請時に提出するデータの cutoff 時点より前の時

- ☐ 提出あり
- ☐ 提出なし

収集され総括報告書作成に用いられたデータのうち含まれない内容：

新規に設けられた本欄にチェックすることで、以降の内容はデータガイドを参照するとして削除することが可能です。

データガイドの参照について

以下（b の以降の欄、c 及び d）の全ての情報がデータガイドに含まれる場合は、データガイドを参照することも可能である。

- ☐ データガイド参照
(該当する場合、以下の欄を削除すること。)

以下の「全ての情報」がデータガイドに含まれる必要がある点に注意してください。

このチェックが「データガイドを参照する旨を明示」に相当します。

SDTM

Form A: CDISC適合性に関する情報

c. 電子データの CDISC 適合性に関する情報 (本項目については、個別にバリデーションレポート又はデータガイドの参照も可)	
使用したバリデーションツール及びそのバージョン (SDTM と ADaM で異なる場合には各々記載)	
SDTM	
適合性に関する特記事項 ※CDISC (SDTM) への準拠の程度に関する情報を記載すること。	
データセット等	内容 (Rule ID の情報を含む)
ADaM	
適合性に関する特記事項 ※CDISC (ADaM) への準拠の程度に関する情報を記載すること。	
データセット等	内容 (Rule ID の情報を含む)
d. 解析に関する情報	
解析用データセット等	

従来通り、バリデーション結果に関する項「c. 電子データのCDISC適合性に関する情報」のみをデータガイド参照とすることも可能です。
その場合、本項にデータガイド参照の旨を明記して下さい。
その場合も、PMDAは申請電子データとして提出されるデータガイドを参照しますので、データガイドをForm Aに添付して提出する必要はありません。

Form Aの運用変更に関する注意－1/2

- (繰り返しになりますが) Form Aの「データガイドの参照について」の項より後の部分をデータガイド参照とする場合、**その全ての情報がデータガイドに含められている必要があります。**
- 全ての情報がデータガイドに含まれていることを確認の上、**以降の欄を削除して下さい。**
 - － 一部の項目のみ参照可能とした場合には誤記や記載不足等の発生が懸念されるため、このような対応としていますので、ご理解下さい。
- 「データガイド参照」のチェックがある場合、Form Aの**以降に記載が残っていても基本的にはデータガイドを参照することとし、データガイド中の情報に不足がある場合には照会事項により確認させていただく場合がありますので、ご注意下さい。**

Form Aの運用変更に関する注意－2/2

- (前述の通り、)Form Aは、審査予定事前面談～データ提出時に審査部担当者に提出して下さい。
- 申請や申請に含まれる試験の情報、臨床薬理領域の情報については、引き続きForm Aによる提供をお願いします。
- 申請電子データ提出方法相談で、申請や試験の内容を説明するためにForm Aを用いる際には、全ての試験について記載するのではなく、相談に関連する試験のみ記載して提出いただくことで差し支えありません。
 - － Form Aの各試験に関する情報の、「データガイドの参照について」の項より後の部分をデータガイド参照とする予定の場合、データガイド参照部分が相談事項に関連しない場合には、相談時点でデータガイドを添付いただく必要はありません。

データガイド記載箇所の例

- 以下、Form Aでデータガイドが参照できるとした内容について、データガイド記載箇所の例を示します。
 - 2022年2月21日開催の「申請時電子データ提出にかかる実務担当者のためのワークショップ」で示した内容から（検討中のものがある点も含め）変更はありません。
 - 項番号はPHUSEによるcSDRG Completion Guide v1.4、ADRG Completion Guide v1.2を参考としています。
 - データガイドに記載の際には、提出しないドメインも削除しないといったForm Aの記載上の注意は適用する必要はありません。
- 必ずしも記載箇所を限定するものではないですが、参考にさせていただけますと幸いです。
 - 今後、関連団体に情報提供する等、一定の推奨方法として示すことができないかも検討できればと思います。

データガイド記載箇所の例

- データセット作成時に使用した標準とバージョン

データセット作成時に使用した標準とバージョン		
※データセット作成時とバリデーション時において使用したバージョンが異なる場合は、備考欄にバリデーション時に使用したバージョンを記載すること。		
標準	バージョン	備考
SDTM		
SDTM IG		
ADaM		
ADaM IG		
Define-XML	SDTM : ADaM :	
Controlled Terminology	SDTM ADaM	
MedDRA		
WHODrug Global		
(その他)		

作成時に使用した標準とバージョン:

SDRG 1.3、ADRG 1.3の「Study Data Standards and Dictionary Inventory」

データセット作成時とバリデーション時において使用したバージョンが異なる場合のバリデーション時に使用したバージョン:

SDRG 4.1、ADRG 6.1「Conformance Inputs」、又は、
SDRG 1.3、ADRG 1.3の「Study Data Standards and Dictionary Inventory」

データガイド記載箇所の例

- 提出を予定するデータセット等 (SDTM)

提出を予定するデータセット等 (SDTM)								
定義ファイル	☐ Define-XML	Define.xml、Study Data Reviewer's Guideは必ず提出されるべきもので、基本的には記載がなくてもよい						
データガイド	☐ Study Data Reviewer's Guide							
データセット	提出の有無 ※以下の順序のまま使用し、提出のあるものにチェック☑を付けること。 提出のないものは削除しない							
TA	☐	提出を予定するデータセット (Trial Design) : SDRG 2.3 「Trial Design Datasets」						
TD	☐							
TE	☐							
TI	☐							
TS	☐	提出を予定するSDTMデータセット (Trial Design以外) 及び日本語使用情報: SDRG 3.4 「SDTM Subject Domains」						
TV	☐							
データセット	提出するものにチェック☑を記載。使用するバージョンでドメインに正式採用されていない場合にはカスタムドメイン欄に記載すること。					該当 ☑を		
AE	☐	☐	☐	☐				
CE	☐	☐						
各カスタムドメインの説明: SDRG 3.4.X (各ドメインの説明)								
カスタムドメイン	☐	☐						
	☐	☐						
Annotated CRF	☐ Annotated CRF を提出	Annotated CRF: SDRG 3.3 「Annotated CRFs」						

データガイド記載箇所の例

提出を予定するデータセット等 (ADaM、その他)

提出を予定するデータセット等 (ADaM)		
※空欄にはデータセット名と内容を記載すること		
定義ファイル	☐ Define-XML Analysis Results Metadata の ☐ 提出あり ☐ Define-XML に含めて提出 ☐ その他 () ☐ 提出なし	Define.xml、Analysis Data Reviewer's Guideは必ず提出されるべきもので、基本的には記載がなくてもよい Analysis Results Metadata: ADRG 7「Submission of Programs」(仮)
データガイド	☐ Analysis Data Reviewer's Guide	
データセット	データセットの内容	日本語使用 (該当する場合にチェック)
ADaM 作成プログラムの提出		
☐ 可 ☐ 一部のみの可 ☐ 不可 (理由:)		
ADaM作成プログラム: ADRG 7.1「ADaM Programs」		
提出を予定するデータセット等 (その他)		
ファイル名 (拡張子含む)	内容	
提出を予定するデータセット等(その他): SDRG、ADRGの適切な箇所		

データガイド記載箇所の例

• 解析に関する情報

d. 解析に関する情報
解析用プログラムの提出 ☐ マクロも含め可 ☐ マクロ提出は不可のため、解析アルゴリズムを含む仕様書等を提出 (不可の理由：) ☐ 不可のため、解析アルゴリズムを含む仕様書等を提出 (不可の理由：) 当該内容が他の資料に含まれる場合はその資料名： ()
使用した解析ソフトウェア ※プログラムにより異なるソフトウェアを使用している場合には全てのソフトウェアについて記載すること。 ソフトウェア名 (バージョン) : 解析実施環境 (オペレーションシステム、バージョン等) :

解析用プログラム：
ADRG 7.2「Analysis Output Programs」、
7.3「Macro Programs」

使用した解析ソフトウェア：
ADRG 7「Submission of Programs」

関連する技術的ガイド及びFAQの変更

申請電子データ提出時の対応変更及びForm Aの運用変更に関連して、技術的ガイド及び一部のFAQを変更しています。

CDISC標準準拠データのバリデーション

3.6.1 CDISC 標準に準拠したデータに対するバリデーション

バリデーションに用いるルールについては、(中略)

(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、説明が必要なルール

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旨を削除

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データガイド等において説明する必要があるルール

事前の相談が必要な旨を削除

(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

バリデーション結果への対応の変更に伴い整備しました。

Form Aの提出に関する留意点

バリデーション結果の説明として、Form Aの提出を審査予定事前面談申込時に、としていた内容を修正しました。

Q

技術的ガイド3.1において、「申請電子データに係る説明資料(Form A)」を「新医薬品承認審査予定事前面談等において提出することが望ましい。」とされていますが、Form Aを提出する場合の留意点について教えてください。

A

新医薬品承認審査予定事前面談に際して、Errorに相当するバリデーションルール違反の説明と修正が不可能な理由の説明を含め、提出予定の申請電子データの内容を記載したForm Aの最終版を提出する必要があります。具体的な提出時期や方法については個別に相談が可能ですが、遅くとも申請電子データ提出前日までに最終版のForm Aを提出してください。また、申請後に申請電子データを追加提出する際、Form Aの内容に変更がある場合は、当該申請電子データの提出前日までに変更したForm Aを提出してください。

なお、最終版のForm Aの内容に基づき、提出されたデータの内容等を確認します。

互換性のあるバリデーションソフトの利用ー1/2

申請電子データ提出時のバリデーション結果への対応変更等を踏まえて記載を修正しました。

具体的には、PMDAでのバリデーションで説明のないErrorが生じていてもデータは受領することに関連しての修正と、必要な対応の明確化をしています。

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、留意点がありますか。

互換性のあるバリデーションソフトの利用ー2/2

A

(前略)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、Rejectに相当するバリデーションルール違反について当該結果に基づいたデータの修正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又は説明のない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、データの修正等を求めます。Rejectに相当するバリデーションルール違反についてはデータを修正し、Errorに相当するバリデーションルール違反についてはデータを修正又は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説明してください。

Form Aでのデータガイド参照

Form Aで、「電子データのCDISC適合性に関する情報」のみならず、各試験のより多くの情報についてデータガイドを参照可能とする形に変更しました。

Q

Form Aの、「4.1. CDISC準拠の臨床試験(試験ごとに記載)」に記載する各試験の情報について、申請電子データとして提出するデータガイドを参照することでもよいでしょうか。

A

CDISC標準に準拠した各試験の情報について、データセット作成時に使用した標準とバージョン、提出を予定するデータセット等(SDTM、ADaM、その他)、電子データのCDISC適合性に関する情報、及び解析に関する情報については、記載すべき情報が提出するデータガイドに含まれている場合にはデータガイドの参照が可能です。データガイドによりForm Aに記載すべき情報が網羅されていることを確認の上、データガイドを参照する旨を明記してください。
(後略: 従来通りCDISC適合性の情報のみの参照も可との内容)

本日の内容

主に、CDISC標準準拠データに関する運用、技術的ガイドやFAQについて、2022年4月1日から変更のあった点について説明します。

- 申請電子データ提出時の対応変更及びForm Aの運用変更について

 CDISC標準準拠データに関する技術的ガイド、FAQの変更点について

- その他の情報提供

技術的ガイドや、特にFAQの変更点については一部抜粋や省略を示していますので、詳しくは公開されている原文や変更履歴を参照して下さい。

技術的ガイドの主な改正（CDISC標準拠データ）

- CDISC標準標準拠データのバリデーション
 - 前述のバリデーション結果への対応変更に関連
- カスタムドメインの使用
- データガイドに含めるべき項目
 - 前述のForm Aの運用変更に関連
- データガイドのファイル名
- 統合解析での標準の複数バージョン参照

CDISC標準準拠データのバリデーション

3.6.1 CDISC 標準に準拠したデータに対するバリデーション

バリデーションに用いるルールについては、(中略)

(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、説明が必要なルール

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旨を削除

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データガイド等において説明する必要のあるルール

事前の相談が必要な旨を削除

(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

バリデーション結果への対応の変更に伴い整備しました。

カスタムドメインの使用

4.1.1.2 SDTM データセット

(中略)

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うえで、SDTM IG 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。~~

カスタムドメインについては以前、申請者に特段の懸念がなければ相談に来ていただかなくてもよいと説明しており、実態に合わせました。

データガイドに含めるべき項目

- 前述の通り、Form Aの運用変更に伴い、データガイドに含めるべき項目を追加しています。
- Form Aの該当部分をデータガイド参照とする場合には、データガイドには本項に記載した全ての内容が必要となりますので、注意して作成して下さい。
 - 記載がなく情報の確認ができない場合等には、申請後の照会事項で確認させていただくことになります。

データガイドに含めるべき項目 (SDTM)

4.1.2.3 データガイド

(中略)

SDTMデータセットに関するデータガイドには、原則、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
- データセット作成時に用いられた標準、統制用語、辞書及びそのバージョン (SDTM、SDTM IG、SDTM Controlled Terminology、Define-XML、MedDRA及びWHO Drug Global)
- Annotated CRFに関する説明
- 提出するデータセット等の一覧
 - Trial DesignのSDTMデータセット
 - 被験者データのSDTMデータセット (カスタムドメイン、SUPP、データセット及びSUPPの日本語使用の情報を含む)
 - 提出するその他のデータセット等
- 被験者データの説明 (カスタムドメインの説明を含む)
- データ標準への準拠性に関する情報
 - バリデーション時に用いられたバリデーションツール及びそのバージョン
 - バリデーション時に用いられたバリデーションルールのバージョン
 - データ標準への準拠性に関する説明 (違反の検出されたルールの識別番号及び重大性を含む、バリデーション結果に関する説明)

注釈: データセット作成時とバリデーション実施時で異なる場合、バリデーション時に用いられたバージョンを「データ標準への準拠性に関する情報」として記載する。

データガイドに含めるべき項目 (ADaM)

4.1.2.3 データガイド

(前スライドからの続き)

また、ADaMデータセットに関するデータガイドには、原則、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
- 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
- データセット作成時に用いられた標準、統制用語、辞書及びそのバージョン (ADaM、ADaM IG、ADaM Controlled Terminology、Define-XML、MedDRA及びWHODrug Global)
- 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
- 提出するデータセット等の一覧
 - ADaMデータセット (日本語使用の情報を含む)
 - 提出するその他のデータセット等
- データセットの説明
- データ標準への準拠性に関する情報
 - バリデーション時に用いられたバリデーションツール及びそのバージョン
 - バリデーション時に用いられたバリデーションルールのバージョン
 - データ標準への準拠性に関する説明 (違反の検出されたルールの識別番号及び重大性を含む、バリデーション結果に関する説明)
- プログラムに関する情報
 - 解析実施環境及び使用したソフトウェア
 - 提出するADaM作成用プログラム、解析用プログラム (提出できない場合には、解析アルゴリズムの分かる仕様書等) の説明

注釈: データセット作成時とバリデーション実施時で異なる場合、バリデーション時に用いられたバージョンを「データ標準への準拠性に関する情報」として記載する。

データガイドの参考テンプレートの参照先

4.1.2.3 データガイド

(「各項目に含める内容については、参考にできる資料が公開されている」に対する注釈)

SDTM データセット及びADaM データセットに関するデータガイドについて、以下で提供される最新のテンプレートが利用可能である。

<https://advance.phuse.global/display/WEL/Deliverables>

内容を本文中から注釈に移動するとともに、参照先の変更があったためURLを更新しました。

なお、「最新の」とありますが、いわゆる標準以外の、参考として用いられる文書については、現時点では必ずしもバージョンは限定しません（aCRFについて参照可能なCDISCのSDTM Metadata Submission Guidelines (SDTM-MSG)も同様です）。

データガイドのファイル名

4.1.2.3 データガイド

(中略)

各文書は、原則、eCTD v4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」や「csdrg.pdf」、「analysis-data-reviewers-guide.pdf」や「adrg.pdf」等、内容が明確となるファイル名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。

そもそもデータガイドについては、内容が明確となるファイル名であればよいとしていましたが、例示に合わせなければならないという意識が働き、実際に修正等がなされている場合があるということでしたので、頻用されるファイル名を追加しました。

統合解析での標準の複数バージョン参照

4.1.3 使用する標準のバージョンについて

(中略)

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。バージョンの統一が困難で、やむを得ず同一解析内で異なるバージョンを参照した場合には、使用したバージョン間の差異の提出するデータセットへの影響の有無と、影響がある場合には具体的な差異の内容をデータガイドに記載すること。

同一臨床試験内の一部のドメインについては他のバージョンを参照時の対応の記載があるため、統合解析についても異なるバージョンを参照した場合について追記しました。

日本語データ提出時の定義書の提出

4.1.5 日本語データの取り扱いについて

(前略)

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。

(中略)

- 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く、当該定義書は英数字データセットと同じフォルダに格納すること。

(後略)

FAQ4-12に記載されていた内容を技術的ガイドに移しました。

FAQの主な改訂(CDISC準拠データ)

- 新規
 - 希少疾病用医薬品等の統合解析データ
 - レジストリデータの提出
 - フォルダ構造及び格納する情報
 - 解析アルゴリズムの分かる仕様書
 - データセット以外のファイルの格納フォルダ
 - 申請時の複数時点のデータの提出
- 改訂
 - 新規申請中の効能追加等申請でのデータ提出
 - Trial Design Modelに格納するデータ
 - SI単位の格納方法
 - 免除相談での説明内容
 - 再審査申請時のデータ提出とバージョン

※申請電子データ提出時の対応変更及びForm Aの運用変更に関連した変更は前述したためここでは省略しました。P22～25を参照して下さい。

また、名称等の修正、一部の通知等の記載変更に伴う削除や修正も含めていません。

希少疾病用医薬品等の統合解析データ

希少疾病用医薬品等の統合解析のデータを、CDISC標準以外の形式で提出できる基準について明確にしました。

Q 申請電子データ提出時のデータ標準について、申請電子データ通知4(1)において「対象となる臨床試験のデータについては、CDISC標準に準拠した形式で提出すること。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。」と記載されていますが、**希少疾病用医薬品等について、統合解析のデータを提出する場合の取扱い**を教えてください。

A **統合解析のデータについても、解析報告書の作成日が令和2年4月1日より前**であれば、CDISC標準以外の形式で提出することで差し支えありません。

レジストリデータの提出ー1/2

レジストリデータの提出時の留意点として、現時点で提示が可能な内容について、その位置づけも踏まえてFAQとして示すこととしました。

Q

承認申請時に、レジストリのデータ(以下、「レジストリデータ」)を臨床成績に関する資料として活用する場合の、電子データの提出内容について確認したい。

A

レジストリデータを臨床成績に関する資料として活用する場合であっても、基本的に、臨床試験の場合と同様、承認申請時に有効性、安全性及び用法・用量の主要な根拠となると考えられる資料の電子データをCDISC 標準に準拠した形式で提出いただくことが重要であると考えます。

レジストリデータの提出ー2/2

一方で、レジストリデータに関する電子データの提出範囲、提出内容及び提出形式については、レジストリデータの内容や活用目的により個別の判断を要すると考えられるため、対応する対面助言等において事前にPMDA に相談してください。

A

なお、データの提出形式に関しては、少なくともレジストリデータを臨床試験における外部対照として有効性等の評価に活用する場合*、レジストリデータを利用した解析の内容が技術的ガイド4.1.1.3 において解析データセットを提出することとしている解析に相当する場合には、当該解析に用いたデータセットは当該臨床試験の解析データセットの一部としてADaM 形式で提出してください。解析方法やその他の技術的な理由からADaM 形式で提出することが困難な場合には、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。

* 参考:「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」
(薬生薬審発0323 第1号・薬生機審発0323 第1号、令和3年3月23日)

フォルダ構造及び格納する情報－1/2

申請電子データを格納するフォルダとeCTDのM5の総括報告書を格納するフォルダの対応について、基本的な点とよくある例をまとめました。(FAQ4-15やFAQ4-31からは削除)

Q 試験データを格納する場合のフォルダ構造及び格納する情報の留意点を教えてください。

A 基本的には、eCTDのM5の総括報告書を格納するフォルダと試験データを格納するフォルダについて、それぞれに格納する情報を1対1で対応させることが必要です。

フォルダ構造及びそれぞれに格納する情報を1対1にする上で特に注意が必要な場合として、例えば、以下のような対応が考えられます。

フォルダ構造及び格納する情報－2/2

A

- 臨床試験において、1つの総括報告書が作成されるが、当該臨床試験に関する申請電子データについては臨床試験データセット(解析データセットが付随する場合もある)の複数組を提出する場合(例:評価時点ごとに臨床試験データセットを作成する場合)、申請電子データについては、各組に対応するフォルダを作成した上で、それぞれの申請電子データを格納してください。総括報告書を格納するフォルダも各申請電子データを格納するフォルダに対応するよう作成した上で、それぞれに同一の総括報告書を格納してください。または、一方のフォルダに総括報告書を格納し、他方のフォルダには総括報告書を格納したフォルダを参照する旨を記した文書(PDFファイル)を格納してください。
- 同一申請内において、試験IDが異なる複数の報告書間で対応する申請電子データが共通している場合、報告書については、各報告書に対応するフォルダを作成した上で、それぞれの報告書を格納してください。申請電子データを格納するフォルダも各報告書を格納するフォルダに対応するよう作成した上で、同一の申請電子データをそれぞれのフォルダに格納してください。または、一方のフォルダに申請電子データを格納し、他方のフォルダ下の「misc」フォルダには、申請電子データを格納したフォルダを参照する旨を記した文書(PDFファイル)のみを格納してください。

解析アルゴリズムの分かる仕様書

「解析アルゴリズムの分かる仕様書」に関するFAQ(4-13、4-26)を、内容ごとに4-13、4-13-1、4-13-2として統合・整理しました。

FAQ4-13(元のFAQ4-13の一部)

Q 「解析アルゴリズムの分かる仕様書等」に記載すべき内容の例を示してください。

A 「解析アルゴリズムの分かる仕様書等」には、解析対象となるデータセット及び変数と解析手法の詳細を具体的に記載してください。

FAQ4-13-1(元のFAQ4-26)

Q 解析アルゴリズムの分かる仕様書を英語で提出することは可能ですか。

A 可能です。

解析アルゴリズムの分かる仕様書

FAQ4-13-2(元のFAQ4-13の一部)

Q

明示的なプログラムの作成を必要としない解析ソフトウェアを用いた場合は、操作ログの提出をもってプログラムの代わりとしてもよいでしょうか、あるいは、「解析アルゴリズムの分かる仕様書等の提出」が別途必要となるのでしょうか。

A

操作ログに基づき解析アルゴリズムが分かる場合は、操作ログの提出をもってプログラムの代わりとすることが可能です。

一方、操作ログのみでは解析アルゴリズムが分からない可能性がある場合、「プログラム自体の提出が困難な場合」となると判断し、「解析アルゴリズムの分かる仕様書等の提出」が別途必要となります。

データセット以外のファイルの格納フォルダー1/2

FAQ4-22を微修正し、データセット以外のファイルの格納フォルダについて、FAQ4-14、FAQ4-17、FAQ4-18を集約して4-22-1としてまとめました。内容に大きな変更はありません。

FAQ4-22(微修正)

Q

SDTMデータセット、ADaMデータセットを格納するフォルダに、CDISC標準に準拠していないデータセットやデータセット以外のファイルを格納して提出することは可能でしょうか。

A

SDTMデータセット、ADaMデータセットを格納するフォルダには、CDISC標準に準拠したSAS XPORT形式のデータセットに加えて、データセットに付随するXML形式の定義書及びスタイルシート並びにPDF形式の文書等を格納し提出することは可能ですが、csvファイル、定義書以外のXML形式のファイル、CDISC標準に準拠していないSAS XPORT形式のデータセットを格納して提出することはできません。

データセット以外のファイルの格納フォルダー2/2

FAQ4-22-1(新規)

Q

Q4-22においてSDTMデータセット、ADaMデータセットを格納するフォルダに格納して提出することができないとされたファイルを提出する場合は、どのフォルダに格納すれば良いでしょうか。また、提出する際の留意点を教えてください。

A

当該ファイルは、用途に応じて「misc」フォルダや「legacy」フォルダ等に格納して提出することが可能です。

例えば、ADaM作成に用いた参照データ(Lookup tables等の参照用テーブルやMetadata等)は、「misc」フォルダへ格納して提出することができます。また、ADaMデータセット作成用プログラムを提出し、当該ファイルがプログラム中で用いられている場合、プログラムに関連したファイルとして「programs」フォルダに格納することも可能です。

旧FAQ4-17

Multiple Imputation等による欠測値の補完に関連したデータ等も「misc」フォルダに格納して提出することができます。なお、この場合データセットの定義書及びデータガイド等において欠測値の取扱いについて説明してください。

旧FAQ4-18

CDISC標準以外の形式でまとめら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として、CDISC標準への変換前のデータセット、トレーサビリティの説明とそれに付随するファイルは「legacy」フォルダに格納して提出することができます。

旧FAQ4-14

申請時の複数時点のデータの提出ー1/2

申請時に複数の評価時点のデータセットを提出する場合の格納場所について基本的な考え方を示しました。

Q

申請電子データの提出対象となる臨床試験について、複数時点(カットオフ)の申請電子データを作成し、申請時に複数時点の申請電子データを提出する場合(例:中間解析時と最終解析時の2時点の申請電子データを提出する場合)、各申請電子データをどのフォルダに格納すればよいか教えてください。

A

複数時点の申請電子データを提出する場合は、申請の根拠となる主要なカットオフ時点の全ての申請電子データを「m5¥datasets¥[study id / iss / ise]¥[analysis / tabulations]」フォルダに格納し、その他のカットオフ時点の申請電子データは「misc」フォルダに格納し提出することで差し支えありません。

申請時の複数時点のデータの提出－2/2

なお、主要なデータカットオフ時点の選択、その他のデータカットオフ時点に対応する申請電子データの提出要否及び提出範囲については、治験相談において相談してください。

A

主要なカットオフ時点の申請電子データには提出すべきデータを全て含める必要があることに留意してください。例えば、中間解析時と最終解析時（主要なカットオフに相当するとする）の2つの申請電子データを作成しており、中間解析時以降に更新のないデータセットが最終解析時の申請電子データに含まれていない場合、中間解析時以降に更新のないデータセットを最終解析時の申請電子データに追加して提出する必要があります。

新規申請中の効能追加等申請でのデータ提出

新規申請中の効能追加等で、一変として再度申請した際のバリデーションルールや標準のバージョンの取扱いについて追記しました。

Q

(前略)新規申請中の効能追加等申請については、当該新医薬品が新有効成分含有医薬品として承認された後、一旦取り下げ、承認事項一部変更承認申請として再度申請することとなりますが、この場合、新規申請中の効能追加等申請時に提出した全ての申請電子データを再度提出する必要がありますか。

A

必要です。ただし、新有効成分含有医薬品として承認を取得した際に提出していた申請電子データと重複する申請電子データについては、改めて提出する必要はありません。なお、この間に、新有効成分含有医薬品としての申請時には利用可能であった標準のバージョンの受付終了や、使用可能であったバリデーションルールのバージョンの受付終了があった場合、新有効成分含有医薬品としての申請時に提出し、効能追加等申請時に再度提出が必要になったデータに関しては、提出データ自体に変更がないのであれば、基本的には、特段の追加の対応は必要ありません。

Trial Design Modelに格納するデータ

状況の変化により、Registry Identifierに格納できる項目例を追加しています。

Q

治験実施計画書等が日本語で作成されている場合、SDTMのTrial Design Modelのドメインには、臨床試験の計画に関する情報を英語に翻訳した上で格納する必要がありますでしょうか。また、SDTMのTSDドメインについて、PMDAが最低限提出を求めるパラメータ及びコードを示してください。

A

(前略)

Registry Identifierには、CLINICALTRIALS.GOV、EUDRAC、又は JAPIC、jRCT等の登録番号を格納してください。UNII、NDF-RT、MED-RT、DUNS、SNOMED CTを用いるパラメータは、申請者が使用可能なコードの値のみを格納することで差し支えありません。

(後略:表も同様に修正)

SI単位の格納方法

SI単位の値の格納方法について、提示していた例が必ずしも適切な例ではないと考えられたため削除しました。

Q

(前略)また、SI単位以外の単位のデータが取得された場合における、取得された単位のデータとSI単位データ(変換後)のそれぞれのSDTMへの格納方法を示してください。

A

(前略)慣例単位データ及びSI単位データのSDTMへの格納方法の例

【例1】国内の慣例単位の値と国外の慣例単位の値が存在する場合

--ORRES及びSUPP--に国内の慣例単位の値及び国外の慣例単位の値をそれぞれ格納する。SI単位の値は-STRESC(必要に応じて--STRESN)に格納する。

~~【例2】臨床検査値において中央測定値と院内測定値が存在する場合~~

~~--ORRES及びSUPP--に中央測定値及び院内測定値をそれぞれ格納する。
SI単位の値は各パラメータで1つの単位に統一した上で変換し、--STRESC
(必要に応じて--STRESN)に格納する。~~

免除相談での説明内容

免除相談でご説明いただきたい内容について追記しました。

Q

(前略)対面助言においてCDISC標準以外の形式の申請電子データの提出内容を事前に相談する場合、どの相談で何を説明すればよいでしょうか。

A

CDISC標準以外の形式の臨床試験の申請電子データを提出する場合、少なくとも、CRF等により収集されたデータが格納された臨床試験データ(CDISC標準に準拠する場合のSDTMデータセットに相当する情報)、CTDに記載の解析結果を求めるための解析データセット、解析用プログラム及びデータセット定義書に相当するデータを提出する必要があります。そのため、CDISC標準以外の形式の申請電子データの提出内容を事前に相談する場合、医薬品申請電子データ提出免除相談を利用し、相談時には、当該内容を説明するようにしてください。また、Annotated CRFやデータガイドに相当する情報の有無と提出の可否についても説明してください。

(後略)

再審査申請時のデータ提出とバージョン

再審査申請に先立ち申請電子データを提出していた場合に、再審査申請時に標準やバリデーションルールのバージョンが受付終了である場合の対応について(特段の対応が不要である旨に)修正しました。

Q

再審査時に提出が求められている製造販売後臨床試験の申請電子データについて、再審査申請に先立ち、PMDAによるバリデーション結果に従い適切に対応したデータを提出していたが、当該データの作成に用いた規格のバージョンが、再審査申請時にPMDAで受入れ可能な規格一覧のバージョンに含まれていなかった場合、当該データを再度修正して提出する必要がありますか。また、提出時に使用したバリデーションルールの受付が再審査申請時に終了していて選択できない場合、必要な対応はありますか。

A

ご質問のような場合、提出データ自体に変更がないのであれば、基本的には、特段の追加の対応は必要ありません。

本日の内容

主に、CDISC標準準拠データに関する運用、技術的ガイドやFAQについて、2022年4月1日から変更のあった点について説明します。

- 申請電子データ提出時の対応変更及びForm Aの運用変更について
- CDISC標準準拠データに関する技術的ガイド、FAQの変更点について

 その他の情報提供

技術的ガイドや、特にFAQの変更点については一部抜粋や省略をして示していますので、詳しくは公開されている原文や変更履歴を参照して下さい。

バリデーションルールの追加等

- 2021年12月15日に「申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧」に、ADaM IG v1.1を2022年1月1日から受付開始する旨を追加し、受付を開始しました。
- ADaM IG v1.1に対応するバリデーションルールv3.0を2021年12月15日に公開し、申請日を基準として2022年1月1日から受付を開始しました。

それぞれ適用事例も出てきていますが、現時点でデータの受領等に特に問題は生じていません。

バリデーションルールに関する留意点ー1/2

今後も、以下の点にはご注意ください。

- ・ 提出時に選択可能なバージョンは品目の全ての試験／解析を通して一つである点に留意して下さい。
- ・ この点が明確になるよう、Form Aのフォーマットではバリデーションルールのバージョンを、各試験の情報の記載の前に、以下の欄に記載いただくこととしています。

4. 電子データ提出を予定する CDISC 準拠が求められる各臨床試験、統合解析、臨床薬理領域の解析等の情報

提出予定の CDISC 準拠データの事前バリデーションに使用したバリデーションルールのバージョン	
注) 提出時に選択可能なバージョンは 4.1 及び 4.2 項の全ての試験／解析を通して一つである点に留意すること	

- ・ この欄には、(バリデーションツールやそのバージョンではなく)バリデーションルールのバージョンを記載して下さい。
- ・ 現時点で受付可能なバージョンは「2.0」又は「3.0」です。

バリデーションルールに関する留意点ー2/2

今回のバリデーションルール追加に際しては、以下の点にご注意下さい。

- バリデーションルールv3.0では、ADaM IG v1.1以外の標準に関するルールの変更も生じています。
 - 不具合の修正やルールの削除、その他の整備等。
 - ADaM IG v1.1の試験に合わせて、申請品目のバリデーションルールv2.0から変更してv3.0を採用し、事前バリデーションをした結果、他の試験で新たなErrorが発現するということも考えられます。その際にはErrorの説明等でご対応下さい。
- バリデーションルールv2.0の受付終了日は、申請日を基準として2023年3月31日としていますので、ご注意下さい。

標準の新たな／古いバージョンの検討状況

以下の標準について、「申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧」への追加や、受付終了時期の記載を検討しています。

検討内容	標準	検討状況
受付開始	SDTM v1.7 & SDTM IG v3.3	• バリデーションルール案を確認中
	SDTM v2.0 & SDTM IG v3.4	
	ADaM IG v1.2	• SDTM IG v3.3対応後に具体的に検討予定
	Define-XML v2.1	
受付終了	Define-XML v1.0	• 更新内容と申請電子データシステムへの影響を検討中（受付開始の具体的な予定は未定）
		• 業界での使用状況調査の結果を踏まえて終了時期を検討中（バリデーションルールv3.0の終了と合わせる方針を検討中）

今後の予定は定まり次第、SWG等で情報提供していきます。

おわりに

- 本日は2022年4月1日からの各種運用変更、また、通知とともに改正された技術的ガイド及び申請電子データに関するFAQの主な変更点について解説しました。
- 経験を踏まえた運用等の変更、通知の改正等により、提出されるCDISC標準標準型データの質を下げることなくデータの準備や提出の負担がより軽減されるとよいと考えており、今後も経験を踏まえた改善や情報提供を行っていきたいと考えています。
- 申請電子データの円滑な受付や、審査における利用のため、今後ともご協力の程よろしくお願いします。

ご清聴ありがとうございました

- 次世代審査・相談体制について(申請時電子データ提出)
 - <http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0003.html>
- 関連通知・様式等
 - <http://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、データ標準カタログ等)
 - <http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0028.html>
- 申請電子データの提出に係る相談
 - <http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0040.html>
 - 実施要項: <https://www.pmda.go.jp/files/000240158.pdf>