

# 質疑応答

---

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

\* 公開にあたり、質問文は適宜修正・整理しています。

# —事前質問—

---

# オンライン申請とゲートウェイ申請

Q

「ゲートウェイシステムを利用した新医薬品の承認申請等について」(令和4年4月1日付薬生薬審発0401第7号)では、5(3)「今後のオンライン申請について」で、「できる限りゲートウェイ申請ではなくオンライン申請により申請を行うこと」とあります。

「オンライン申請」とした場合に、申請電子データ作成上の留意点はありますか。

A

申請電子データ作成時の留意点は、オンライン申請もゲートウェイ申請も変わりませんので、従来の留意点を参照して下さい。

## Form A英語版について

Q

PMDAウェブサイトでForm A英語版が提供されていますが、日本語版は提出せず、英語版のみを提出することが可能でしょうか。

A

Form A、Form Bについては日本語版のフォーマット、つまり <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0026.html> で提供するMicrosoft Wordファイルを使用して作成したものを提出してください。

Form A、Form Bの英語版は、資料作成に関する各種コミュニケーション時の参考という位置づけで提供しています。これらは提出資料のフォーマットとして実際に使用していただくことは意図していませんので、ご注意ください。

# PMDA側でdefine.xmlを確認する環境

Q PMDA側でdefine.xmlを確認する環境として、Internet Explorer 11が紹介されていました。マイクロソフトのサポート終了に伴い、今後は何のブラウザを使用するのでしょうか。自社の動作検証環境を整備する上で参考にしたいと思います。

A PMDA内の標準ブラウザは、令和4年7月から順次「Microsoft Edge」に変更される予定です。変更が概ね終了する9月頃に、以下のPMDA Webサイトに掲載している審査員のPC環境の情報を更新する予定です。

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

# Trial Design Modelに格納するデータ

Q

FAQ4-6には、SDTMのTrial Design ModelのドメインについてPMDAが提出を求めるパラメータ等の説明がありますが、それらに加えて、CDISC標準にない他の規制当局個有のパラメータも格納したデータセットを提出することは可能でしょうか。

A

提出は可能です。

ただし、当該データが原因で、事前のバリデーションによりPMDAのバリデーションルールに基づく違反が発生するようであれば、データの修正やErrorの説明等の必要な対応を行う必要がありますので、ご留意下さい。

## 他言語のNon-ASCII character

Q

日本語以外のNon-ASCII characterが生データに入っていた場合も、日本語データと同じ取扱い※をすればよいでしょうか（想定：中国語、韓国語、タイ語、マレーシア語、アラビア語）。

※Originalの英数字データセットには例えば“NON-ASCII CHARACTER IN TEXT”と格納する

A

英語以外の他言語によるデータについては、FAQ4-10に基づき、基本的には内容が全て英語に翻訳されたデータを提出して下さい。

翻訳により作成された英数字データセットに加えて、元の言語を含むデータセットを提出したい場合には、“misc”フォルダ等に格納して提出することは可能です。

## 参考：FAQ4-10

Q データセットに英語でも日本語でもない他の言語が入る可能性のある場合はどのように対応したらよいでしょうか。

A 基本的には内容が全て英語に変換されたデータセットを提出することを求めます。

特定の変数の英語への翻訳の必要性については、該当変数の重要度にも依存する可能性がありますので、個々のケースについては必要に応じて医薬品申請電子データ提出方法相談を利用してください。

なお、言語間の変換がなされた場合はその旨をデータガイドで説明してください。

# ADaMデータセットのデータガイドの記載

Q 技術的ガイド「4.1.2.3 データガイド」には、ADaMデータセットに関するデータガイドに含めるべき項目として、MedDRAやWHODrug Global等のバージョンがあげられています。これらのバージョンがSDTMデータセットと同じである場合には、SDTMデータセットのデータガイドにのみ記載し、ADaMデータセットのデータガイドでは記載を省略してもよいでしょうか。

A ADaMデータセットで用いているMedDRAやWHODrug Global等のバージョンがSDTMデータセットで用いているものと同じであっても、ADaMデータセットのデータガイドにも記載して下さい。

# — 説明会当日にいただいた質問 —

---

# 申請電子データの提出範囲に関する相談

Q

治験相談においてデータパッケージや申請電子データの提出範囲に関して議論を実施し、その後、軽微なデータパッケージの変更（臨床薬理試験の構成の変更、参考／評価の位置づけの変更等）があった場合、申請電子データの提出範囲に関して再度相談を申し込むべきでしょうか。

A

個別の状況によると考えますので、必要に応じて事前面談等で確認して下さい。

なお、申請電子データの提出範囲について、事前に相談がなく、通知等で示された提出範囲に不足がある場合は、追加で提出を求める可能性があることに留意して下さい。

# 製造販売後臨床試験の申請電子データ

Q

申請電子データ通知 2(2)に関し、製造販売後臨床試験の再審査又は中間評価申請時の提出対象となる申請電子データとして、申請時に提出した臨床試験を承認後も継続したような試験(例えば、医薬品の販売までの期間に、医薬品の提供のために第Ⅲ相試験を承認により製造販売後臨床試験に切り替えた場合)は、該当するでしょうか。

A

申請時に提出した臨床試験の継続試験に関しても、審査の過程で実施することを求められた場合は、申請電子データの提出対象になりますので、個別に確認して下さい。  
なお、例示された医薬品の提供のみを目的とする継続試験は、通常、申請電子データの提出対象と判断される可能性は低いと考えます。

# 製造販売後調査の申請電子データ

Q

申請電子データ通知2(2)において、「なお、当面の間、製造販売後調査のデータについては申請電子データの提出対象としない。」とありますが、提出対象とする時期について具体的な予定はありますか。

A

現時点で時期について具体的な予定はありません。

# 申請に先立って提出する申請電子データ

Q

申請電子データ通知QA問7で示されている、承認申請より前に実質的な試験結果の評価が行われる品目や再審査申請より前に製造販売後臨床試験成績の評価が行われる品目について、申請等に先立って、申請電子データを提出した場合、ウィルスチェックやバリデーションはいつどのように実施されるのでしょうか。また、受領不可等の対応は通常の承認申請時と同様なのでしょうか。

A

該当品目の申請電子データについては、提出後にPMDAでウィルスチェックやバリデーションを行います。

バリデーションの結果は、バリデーション実施後にお知らせします。バリデーション実施後の対応は任意ですが、対応されていない場合は、その後の申請等の提出時に対応を求めます。

# 医薬品申請電子データ提出免除相談の 事前面談の実施について

Q

医薬品申請電子データ提出免除相談（以下、「免除相談」）に関して、事前面談の実施が勧められましたが、希少疾病用医薬品の場合も、事前面談を実施した方がよいでしょうか。

A

免除相談では、提出免除の妥当性に加えて、提出されるデータの内容の十分性についても確認しています。

事前面談の実施は任意ですが、事前面談を行うことで、論点整理が進み、より円滑に相談を行うことに繋がると考えていますので、希少疾病用医薬品であっても、事前面談を実施されることをお勧めします。

# 新医薬品審査予定事前面談

Q

2022年4月以降の申請電子データ提出時の運用では、新医薬品審査予定事前面談（以下、「審査予定事前面談」）の中で、申請電子データの議論は行われなという理解でよいでしょうか。

A

申請電子データの提出時期や提出内容等は、引き続き審査予定事前面談でも確認しますが、これまで審査予定事前面談でお伝えしてきましたForm Aに関する確認結果の内容は、申請日以降に照会事項として提示します。

# Form A及びForm Bの利用

Q 「申請電子データに係る説明資料（Form A及びForm B）」の様式が改訂された場合、改訂前の版を用いてもよいでしょうか。

A 当該資料を新規に作成する場合には、基本的には、<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0026.html> で提供する最新版を利用して下さい。  
ただし、既に改訂前の版を利用して準備を進めている場合等では、改めて最新版に記載し直して提出する必要はありません。

# データが受領不可となった場合の承認申請

PMDAがデータを受領不可とする以下の状況に該当した場合、それを解決しないと承認申請が受け付けられないのでしょうか。

Q

- 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

A

申請電子データのウイルスチェックが完了していれば、承認申請の受付は可能です。ただし、申請電子データが受領可となるまで審査が開始されません。個別の状況に応じた指示に従い、ご対応下さい。

# Form Aでのデータガイド参照について

Q

Form Aで「データガイド参照」にチェックをすることで、それ以降の内容はデータガイドを参照することが可能とのことです。データガイドを参照するか、参照せずにForm Aに記述するかは、申請電子データを提出する試験／解析毎に選択が可能でしょうか。それともすべての試験／解析で同じ対応が必要でしょうか。

A

試験／解析毎に、データガイド参照とするかForm Aに記載するかを選択することが可能です。

当該チェックは、Form Aの「4.1 CDISC準拠の臨床試験（試験ごとに記載）」下の各試験の情報を記載する4.1.x、及び「4.2 統合解析」下の各解析の情報を記載する4.2.x内にあります。各試験／解析について対応を検討して下さい。

# データガイドを参照する場合の記載内容

Form Aで「データガイド参照」にチェックをしてデータガイドを参照する場合、以降のすべての情報をデータガイドに含める必要があるとのことです。項目として網羅するだけでなく、記載内容も合わせる必要があるでしょうか。

Q

例えばForm Aではプログラムについて、マクロプログラムの入手の有無や、入手できない場合の理由を記載する必要がありますが、データガイドで説明する場合にはこれらを同様に記載すべきでしょうか。

A

基本的にはForm Aを参考に記載して下さい。

# 日本語データを提出しない場合の 参照するデータガイドの提出データ一覧の記載

Q

Form Aで「データガイド参照」にチェックをしてデータガイドを参照する場合、以降のすべての情報をデータガイドに含める必要があるとのことですが、例えば日本語データを提出しない場合でも、データガイドのデータセット一覧に「日本語使用」の列を追加し、日本語データがないことを明示する必要がありますか。

A

日本語データを提出する場合には、日本語が使用されているデータセットを記載していただく必要がありますが、提出しない場合には、必ずしも日本語データを提出しないことを記載いただく必要はありません。

# データガイドとForm Aの記載内容の齟齬

Q

提出する臨床試験データの情報について、データガイドは参照せずにForm Aに記載する場合には、その内容がデータガイドと矛盾していてもForm Aの方の記載が優先されるのでしょうか。

A

PMDAでデータガイドを確認する際に、標準のバージョン情報等の重要な情報についてForm Aとの齟齬があれば、必要に応じて照会し、データガイドの方に正確な情報を記載いただくよう修正を依頼することになりますので、ご留意下さい。

# バリデーションルール変更による影響

Q

申請にあたり使用するバリデーションルールをv3.0とすることにより、過去にv2.0を用いて事前バリデーションを実施していた試験でも新たなErrorが発現する可能性があるとのこと。そのような場合、v3.0を使用した事前バリデーションの結果を踏まえたErrorの説明として、当該Errorについて「使用するバリデーションルールを変更したため」といった説明を記載し、データを修正せずに提出することが可能でしょうか。また、その場合、データの修正を求める照会事項が発出される可能性はありますか。

A

事前バリデーションに用いるバリデーションルールのバージョンを変更したことにより、事前バリデーションで新たなErrorが発現した場合、Error自体の説明は従来通りFAQ1-23を参考に、データの状況等に基づきその理由等を記載して下さい。基本的にはバリデーションルールv2.0とv3.0の間には、データの修正が必要となるような変更はないと考えており、適切なErrorの説明があれば、データの修正を求める照会事項は発出されないと想定しています。

# 既承認品目の申請で既提出の臨床試験データの 事前バリデーション

Q

バリデーションルールv2.0を用いて整備した臨床試験データを提出して承認された医薬品に関し、効能追加の申請を行う際、当該試験を提出することを考えています。効能追加申請時にはバリデーションルールv3.0を用いますが、当該試験の電子データについても、v3.0での再バリデーションを行い整備する必要があるでしょうか。

A

申請電子データ通知の2(1)イでは、「承認事項一部変更承認申請等において、過去の承認取得時に既に申請電子データを提出済みの臨床試験等について改めて提出する必要はない。」とされており、質問の状況では、通常、当該試験のデータの提出自体が必要ないと考えられます。

ただし、通知の続く記載に、「当該臨床試験成績が統合解析の一部とされている場合や、新たな解析が追加で実施されている場合には、対応する申請電子データの提出を求める」とあるように、当該試験のデータ提出が求められる場合には、申請時に選択するバージョンのバリデーションルールによる整備が必要となります。

# バリデーションに用いるソフトウェアについて

Q

CDISC標準準拠データに関する申請者による事前バリデーションについて、PMDAが使用するPinnacle 21 Enterpriseではなく、Pinnacle 21 CommunityのPMDAのバリデーションルールに対応したエンジンを用い、そのバリデーション結果に基づく対応を行ってもよいでしょうか。

A

PMDAはPMDAがバリデーションに使用するソフトウェアを公表していますが、申請者には特定のソフトウェアの使用を求めています。PMDAのバリデーションルールに対応できるのであれば、どのようなソフトウェアを利用いただいても構いません。また、いわゆる互換性のあるソフトウェアの使用に関しては、FAQ1-16を参照して下さい。

# 統合解析で異なるバージョンを参照する場合

Q

技術的ガイド「4.1.3 使用する標準のバージョンについて」では、統合解析について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する場合の対応として、「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。」とされています。当該状況での、データガイドへの具体的な記載内容や記載箇所について留意点があれば教えてください。

A

基本的には、データセット内で、実際にバージョン間の差異がある部分の使用・参照されている（データセットへの影響がある）かの情報と、データセットに差異の影響がある場合には、当該データ（事象や薬剤等）の異なるバージョン間の対応関係の情報があればよいと考えています。該当する事象等のオブザベーション数や、対象となる帳票の番号までは必要ありません。記載箇所としては、ADaMのデータガイド5.2.x(※)の各データセットの説明として記載する、又は記載量等に応じて別添等として添付する、といった形で差し支えありません。

(※) PHUSEによるADRG Completion Guide v1.2

# レジストリデータ提出に関する相談

Q

FAQ1-35には、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の解析データセットについてはADaM形式で提出するとした上で、「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。」とありますが、相談区分は免除相談ではなく方法相談でよいのでしょうか。

A

基本的には臨床試験の解析に際してデータセットが作成されるため、多くの場合はADaM形式のデータセットの作成が可能と考えています。相談が必要な場合には提出データセット固有の詳細な議論になると想定し、FAQでは方法相談をあげています。データの提出やCDISC標準準拠自体の免除にあたりと考えられる場合には、適切な相談区分に関して事前面談で確認して下さい。

# レジストリデータの標準化について

Q

レジストリデータについて、CDISC標準準拠の対応が免除になるような基準はあるでしょうか。

A

申請に用いられるレジストリデータについてはFAQ1-35に記載の通り、CDISC標準に準拠した形式で提出いただくことが重要と考えていますが、現時点では標準化への対応状況を含めて経験を集積している状況であり、レジストリデータに対してのご質問のような基準は設けてはいません。レジストリデータ利用の個々の対応に関しては、相談を利用して下さい。

# Multiple imputationに伴うデータの格納

Q

FAQ4-22-1に、「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。」とありますが、格納(提出)しないことでもよいでしょうか。その場合、データガイドにおいて欠測値の取扱いについて説明することで対応可能でしょうか。

A

Multiple imputationの実施に際して発生するデータについては、フォルダへの格納や提出をしないことでも差し支えありません。当該解析に用いられたプログラムを提出し、提出資料中で欠測値の取扱いについて説明して下さい。

# レガシーデータ変換について

Q

CDISC標準に準拠していない試験のデータの、CDISC標準に準拠した形式への変換（いわゆるレガシーデータ変換）については、現時点では特に通知等が出されていないため、各社が経験に基づき個別に対応していると考えています。本件に関して今後、方針等が通知される予定はあるのでしょうか。

A

現時点では、レガシーデータ変換に関する方針を通知等で示す予定はありません。個別に対応いただき、対応にあたり問題や疑問がある場合には、医薬品申請電子データ提出方法相談で相談して下さい。

# 利用可能な規格一覧への標準の追加

Q 利用可能なCDISC標準としては、現在、SDTM IG、ADaM IG等が「申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧」に記載されていますが、今後、本一覧にSDTM IG-APやADaM OCCDS等が追加される予定はあるでしょうか。

A 現時点ではその予定はありません。

# 民族差の検討に関する申請電子データの 提出要否

Q

民族差に関する検討において薬物動態パラメータの単純な比較のみを実施した場合、用いた解析プログラムの提出は必須ではないという理解でよいでしょうか。

A

薬物動態パラメータの単純な比較として、薬物動態パラメータを用いた統計学的な検討を行っていない場合には、解析プログラムの提出は必須ではありません。

# 民族差の検討に関する申請電子データの 提出要否

Q

民族差の検討を行った試験において、申請データ通知QA問17に記載されている、「薬物動態パラメータの幾何平均の比の90%信頼区間が0.8～1.25」の範囲内に収まった場合は電子データの提出は不要になるのでしょうか。

A

申請データ通知QA問17は申請電子データ通知2(1)イ(ウ)に該当する臨床試験等に関する内容になります。民族差の検討を行った試験は申請電子データ通知2(1)イ(イ)に該当する臨床試験であるため、薬物動態パラメータの幾何平均の比の90%信頼区間が0.8～1.25の範囲内に収まるか収まらないかに関わらず電子データの提出対象になります。

## 母集団解析等の提出時期に関する相談区分

Q 申請データ通知QA問19では、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の申請電子データについて、対面助言を活用して事前にPMDAに相談することで、申請後の提出も受入れ可能な場合があるとされています。申請と同時に提出できないことが申請間際にわかった場合、申請までに対面助言の機会を設けることが難しい場合も考えられますが、どの相談区分で相談すればよいのでしょうか。

A FAQ1-32のとおり、当該内容は、医薬品申請電子データ提出方法相談で相談して下さい。

# 感度分析に関するファイルの提出要否

Q

母集団薬物動態解析において実施したモデルの感度分析に関しても、目的によってはシミュレーションに関するファイルとして提出対象になるのでしょうか。

A

ご質問のとおり、目的次第では提出対象になる場合があります。例えば、モデルの感度分析の結果を投与対象の選択や用法・用量の設定等の意思決定に用いた場合等には提出対象になります。

# CDISC標準非準拠の臨床薬理領域のxptファイル名

Q

改訂前の技術的ガイドでは、「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。」(4.2.2)とありましたが、今回改訂された技術的ガイドでは「臨床薬理領域の解析に関して、CDISC標準に準拠した申請電子データを提出する場合、4.1に従うこと。」(4.2.2)、「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。」(4.1.1.4)とあるのみで、CDISC標準に準拠していない臨床薬理領域のxpt形式のファイルについての記述がなくなっています。

今回の改訂で、CDISC標準に準拠していない臨床薬理領域のxptファイルについて、「データセット名とファイル名を同一とする」必要はなくなったのでしょうか。

A

その通りです。

# 試験データを格納するフォルダ構造とバリデーション

Q

FAQ3-7-1の2点目の例に従い、複数の報告書で使用する同一の申請電子データについて、一方のフォルダを参照して対応する場合、参照する側の試験データのフォルダはmiscフォルダしかない状態になると思います。“tabulations”や“analysis”のフォルダが無く、“misc”フォルダのみが存在する場合、バリデーション上も特に問題は発生しないという理解で正しいでしょうか。

A その通りです。

## eCTDのバージョンと申請電子データの提出時期

Q 申請者がForm A及び申請電子データを提出する時期や、PMDAがデータ受領やError確認をする時期について、申請時に提出するeCTDのバージョン(ver.3.2.2／ver.4)による違いはありますか。

A eCTDのバージョンによる違いはありません。

# 試験データの提出可能ファイルサイズ

Q

試験データの送信可能なファイルサイズですが、変更対象は新規申請のみでしょうか、または昨年度申請品目の提出についても適用でしょうか。

A

試験データの提出可能なファイルサイズについては、昨年度申請品目の提出についても適用可能です。