

申請電子データの提出に関する 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

- 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
- 申請電子データの利用状況について
- バリデーションルールの追加等について
- おわりに

本日の内容

- 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
- 申請電子データの利用状況について
- バリデーションルールの追加等について
- 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

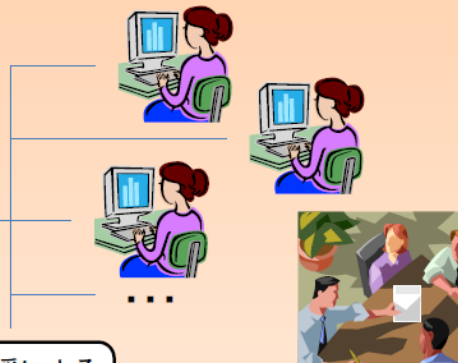


データ閲覧ソフトの支援によるデータの視覚化、解析

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
 - －小児用量の検討
 - －疾患モデルの作成
 - －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月から開始されました。
2020年3月31日には経過措置期間が終了し、
現在、審査におけるデータ利用が進んでいます

申請電子データの提出状況

- 2021年度以降は具体的な申請電子データ提出品目数等はお示ししていませんが、経過措置期間終了後(2020年度以降)は、ほとんどの新医薬品承認申請で臨床試験の電子データが提出されています。

申請電子データ提出時の対応

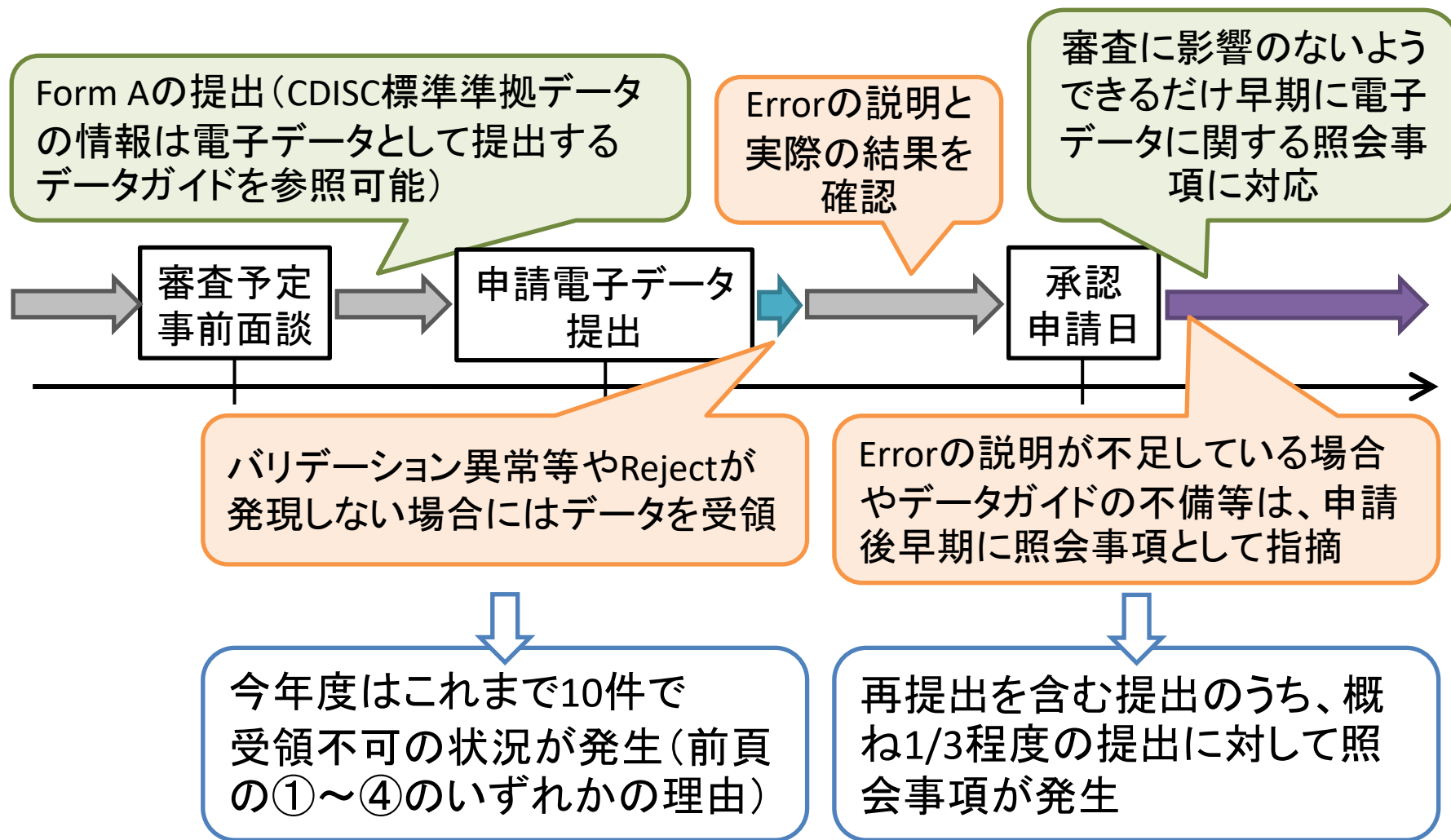
2022年4月1日(申請日基準)から、申請電子データ提出時にPMDAで実施するCDISC準拠データのバリデーション結果への対応を変更し、現在、以下の通り対応しています。

- 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、修正指示書の送付等の対応をしています。
- ③については、申請予告から判明した場合に架電でご連絡して修正をお願いし、問題を回避できている場合もあります。

申請電子データ提出時の流れ(例:承認申請)

2022年4月1日～

□ :申請者の対応 □ :PMDAの対応



受領不可の例

対応変更後（2022年度）、これまで受領不可となった提出件数は10件

- バリデーション異常ー7件
 - 全ファイル提出が必要な「再提出」で提出予告がなされたが、実際には差分ファイルのみを提出（2件）
 - ADaM IG v1.1を使用しているが、当該バージョンに対応していないバリデーションルールバージョン2.0を選択（3件）
 - define.xmlに受付対象外のSDTM IG v3.3を記載（1件）
 - define.xmlのXMLとしての構造の誤り（1件）
- バリデーションルールの齟齬ー2件*（*1件はバリデーション異常と重複）
 - 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
- バリデーションの結果にRejectの違反ありー2件
 - define.xmlのDD0003（必須なattributeの記載がない）
 - ADaMのAD0001（ADSLが存在しない）
 - ADaMデータセットがSAS CPORT Procedureで作成されていたことが原因と考えられる

データ受領後の照会事項(指摘内容)の例 -1

バリデーション結果に関するもの

- 説明のないErrorの発現(PMDAでのバリデーションで発現したErrorについて、データガイドやForm Aに説明がない)
 - 事前バリデーション時と提出時(define.xmlや申請電子データシステムへの入力)で標準のバージョンが異なることが原因と考えられる事例
 - DD0031、DD0084、AD1024～AD1026、等(後述)
- Errorの検出された状況や修正が不可能な理由等が十分説明されていない
 - 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等が具体的に示されていない(FAQ1-23参照)

複数品目で生じた事前に説明のないError

- DD0031
 - SDTM CTのバージョンが、QSに関するSDTM CTが別ファイルになっている時期のものである場合（事前バリデーションでの設定が必要であったと考えられる）
- DD0084
 - define.xmlに記載されたリンク先のファイルが提出されていない場合
 - define.xmlに記載されたファイルへのリンクのファイル名が、実際に提出されたファイルのファイル名と異なっている（ファイル名の誤り、大文字小文字の違い）
 - （なお、リンク先のフォルダがバリデーション対象ではないこと等による発現の場合は不問としています）
- AD1024等
 - SDTMとADaMのクロスチェックについて、ISS/ISEの解析用データセットが提出されSDTMデータセットが提出されていない場合

データ受領後の照会事項(指摘内容)の例-2

データガイドの内容に関するもの

SDRG:SDTMのデータガイド
ADRG:ADaMのデータガイド

- 提出されたデータとデータガイドの記載の齟齬
 - 提出されたデータセット、カスタムドメインやSUPPに関する説明や記載がSDRGにない
 - SDRGやADRGに記載されたデータセットが未提出
- 特にForm Aでデータガイドを引用している場合のデータガイドの記載不足
 - 日本語データセットの提出に関する記載がない
 - ADRGに解析プログラム、解析実施環境や使用したソフトウェア等の情報がない
- その他の記載の不備
 - 標準のバージョンの記載不備
 - バリデーション関連の記載(事前バリデーションに用いたバリデーションルールのバージョン、バリデーションツールやそのバージョンの記載)の不足や誤り
 - データガイド間、データガイドとForm Aの間の記載の齟齬(標準のバージョンやバリデーション関連情報)
 - バリデーション結果の説明にRule IDの記載がない

データ受領後の照会事項(指摘内容)の例-3

その他

- define.xml内の情報の記載不備や、SDTMとADaMのdefine.xml間、define.xmlとForm A間での齟齬(MedDRAやWHODDのバージョン等)
- CDISC標準標準拠データについて、XPTデータセット名とファイル名が異なる
 - 「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。」(技術的ガイド4.1.1.4)

受領可否に関わる留意点(データ提出時)

- 申請予告時の申請電子データシステムでの提出方法の選択、バリデーションルールを選択に留意して下さい。
 - 特にバリデーションルールについては、申請予告で選択されたバージョンとForm Aに記載されたバージョンが異なると事前に連絡した結果、申請予告が修正されて問題が未然に防がれた例も多く、潜在的に問題があった件数はお示したより多いです。
 - バリデーションルールは、データ作成に使用されたCDISC標準のバージョンに対応し、申請者が事前バリデーションに使用したバージョンを選択する必要があります。

受領可否に関わる留意点(データ作成時)

- define.xmlに記載する標準のバージョンは、受付可能なバージョンである必要があります。
- データセット作成時にはCPORT Procedureを使用しないで下さい。
 - 「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 Version5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。」(技術的ガイド 4.1.1.4)
- バリデーション対象のフォルダの名称やフォルダ構造にも留意して下さい。

照会事項に関する留意点

データ提出時

- (繰り返しになりますが) 申請予告時の申請電子データシステムでのバリデーションルールの選択
 - 事前バリデーションに使用したバージョンと異なるバージョンが選択された場合、説明のないErrorが生じる可能性があります。

バリデーションのErrorの説明の記載

- いわゆるFalse Positiveと考えられるError、発現が自明と考えられるErrorについても説明を記載して下さい。
- Errorが検出された原因となる具体的な状況や修正が不可能な理由等を説明して下さい(FAQ1-23参照)。
- Rule IDの記載(FAQ1-22参照)、違反の重大性の正確な記載をお願いします。

照会事項に関わる留意点

データ作成／提出準備時

- 提出資料間での記載の齟齬がないようにして下さい。
 - 特にSDTM及びADaMのdefine.xml、データガイド間での標準のバージョンやバリデーション関連情報の齟齬がないよう確認して下さい。
- 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を同一としてください（技術的ガイド4.1.1.4）。
- define.xmlに記載されたファイルへのリンクについて、ファイルの提出／格納状況を確認するとともに、ファイル名を実際に提出するファイル名と同一にしてください（大文字小文字も区別されます）。
- 事前バリデーション時には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下さい。
 - 特にクロスチェックやdefine.xml単体に対するバリデーションを忘れないようにして下さい。

照会事項に関わる留意点

データガイドの記載内容について

- データガイドにより、提出された全てのデータセットが把握できるように留意して下さい。
 - 特にSUPP、日本語データセット等
- 提出されていないデータについては記載しないで（又は提出しない旨を明記して）下さい。
- Form Aでデータガイドを引用する場合については特に、ADRGに解析環境等に関する情報を忘れずに記載して下さい。

データガイドに含めるべき項目 (SDTM)

技術的ガイド4.1.2.3

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)

技術的ガイド4.1.2.3

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でのデータガイドの参照

- 多くの品目で、個々の試験の情報についてはデータガイドが参照されることが多くなっています。
- 情報の重複や齟齬を避けるため、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おり、早期の切り替えを推奨します。
- 技術的ガイドに記載されたデータガイドに含めるべき項目を、SDTM、ADaMそれぞれのデータガイドに記載するようにして下さい。

試験ごとの提出内容についてデータガイドが参照される試験が増えていることも踏まえ、Form Aの運用方法については今後さらに検討する予定です。

本日の内容

- 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
- 申請電子データの利用状況について
- バリデーションルールの追加等について
- おわりに



申請電子データ提出に係る相談

FAQ1-5

相談の種類	内容
治験相談	<ul style="list-style-type: none"> 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
	<ul style="list-style-type: none"> 申請電子データ提出確認相談
申請電子データ提出に係る相談	<ul style="list-style-type: none"> 申請電子データ提出方法相談
	<ul style="list-style-type: none"> 申請電子データ提出免除相談
	<p>現在主に実施している相談</p> <p>新医薬品承認審査予定事前面談</p>

申請電子データ提出に係る相談の実施状況

- 747件の相談を実施済みです(2023年1月31日時点)。

年度		実施件数	
2015年度(2015年5月15日)～2019年度		226	
2019年度	申請電子データ提出 確認 相談	114	161
	申請電子データ提出 方法 相談	44	
	申請電子データ提出 免除 相談	3	
2020年度	申請電子データ提出 確認 相談	207	282
	申請電子データ提出 方法 相談	57	
	申請電子データ提出 免除 相談	18	
2021年度 *: 2021年3月までに申込みがあり今年度になって実施した相談、及び審査予定事前面談が想定されない品目	申請電子データ提出 確認 相談	10*	54
	申請電子データ提出 方法 相談	28	
	申請電子データ提出 免除 相談	16	
2022年度(～2023年1月31日)	申請電子データ提出 確認 相談	0	24
	申請電子データ提出 方法 相談	15	
	申請電子データ提出 免除 相談	9	
計		747	

提出確認相談
運用変更

申請電子データ提出方法相談の状況

これまで、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（提出内容、フォルダ構造等）
- 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
- 臨床試験－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

特に最近の例としては以下のような内容があります

- ヒストリカルコントロールのデータの提出について
- 開発経緯を踏まえたデータトレーサビリティの確認について
- 非ASCII文字を含むデータの提出（←変換が必要）

申請電子データ提出方法相談の状況

- 昨年度までの事例をFAQに反映しており、適宜参考にしていただけていると考えています。
- 今後も方法相談でのよくある質問については、適宜FAQ等に反映できるように検討していきます。

相談の要否については引き続き適切に検討いただけていると考えていますが、相談前に再度FAQ等をご確認いただくことをお勧めします。

申請電子データ提出免除相談の状況

- 多くが希少疾病用医薬品の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。
 - 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。
- 希少疾病用医薬品のCDISC標準準拠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
 - いわゆる古い試験のため、一部のデータの提出が困難であるとされる例(希少疾病用医薬品に関するCDISC標準準拠の免除に関する相談で、同時にこの問題が生じる場合もあります)

申請電子データ提出免除相談の留意点

免除相談を申し込む前に...

- 基本的には免除相談の前に事前面談を申し込んでいただき、通知に基づいて免除相談に該当する状況であるか、及び準備すべき資料の内容について確認して下さい。

免除相談後に、試験結果等を踏まえた治験相談等での議論で、提出対象の（免除対象となる）試験が増えてしまった...

- 可能な限り複数回の免除相談が発生する状況を避けていただきたいと考えています。
- 臨床データパッケージの議論によっては提出対象となる可能性のある、免除対象となる試験がある場合には、「提出対象となった場合」を想定して免除相談の対象としていただくことも可能と考えていますので、事前面談でご相談下さい。

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。
- 提出対象となる試験について、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、データガイド、Annotated CRF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

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／提出が困難な場合
 - 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の提出可否
 - 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
 - データファイル名及びその内容等を示した資料の作成及び提出の可否
- 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

免除相談においては、ここまで示したような内容の照会事項を提示することが多いです。事前面談の申し込みと、予めの資料のご準備をよろしくお願いします。

Form Bでの保有状況等の説明

4. データの保有状況等

相談資料に記載したデータの保有状況等の説明の概略を記載すること。なお、当該相談対象の試験・解析が複数ある場合には、以下に、試験・解析ごとに説明すること。

データの保有状況等の説明の概略

CDISC 標準以外の形式のデータを提出する表を用いて、試験ごとに CDISC 標準保有状況や提出有無等を説明することも可
<臨床試験データセット等>

CDISC標準準拠データで提出される資料に類似の情報を含む資料も含め、有無について記載できるようにしています。

試験番号 (又は報告書名)	データセット	定義書	データガイド 又は類似の情報を含む資料	aCRF 又は類似の情報を含む資料

<解析データセット等>

試験番号 (又は報告書名)	データセット	定義書	データガイド 又は類似の情報を含む資料	解析データ セット作成 プログラム	解析用 プログラム 又は解析アル ゴリズムを含 む仕様書等

データの保有状況の確認のため、Form Bを新規に作成される際には、情報を最新版のForm Bのフォーマットに沿って記載いただけると大変ありがたいです。

申請電子データ提出免除相談の留意点

- 定義ファイルについて
 - 定義ファイルがない場合、可能な限り、提出データから把握可能な範囲での情報をまとめた資料を作成いただいています。予め作成をご検討下さい。
- 解析用プログラムについて
 - 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を含む仕様書等）については、データのCDISC標準準拠に関わらず提出いただきたいと考えています。
 - 導入品等の過去の試験で、解析用プログラム（提出できない場合の解析アルゴリズムを含む仕様書等を含む）が提出できない場合には、少なくとも社内で解析アルゴリズムを把握する際に利用可能であった資料（統計解析計画書やその他の資料）が提出されるようご検討下さい。

申請電子データ提出免除相談の留意点

- CDISC標準準拠が免除となった、CDISC標準以外の形式の申請電子データの格納フォルダ
 - この場合のCDISC標準以外の申請電子データについては、技術的ガイド3.5に示すフォルダ構造のlegacyフォルダに格納してください(FAQ4-32参照)。

本日の内容

- 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
- 申請電子データの利用状況について
- バリデーションルールの追加等について
- おわりに



申請電子データの利用状況

- 申請電子データが提出されたほとんどの品目で、審査においてデータが利用されています。
- 引き続き、主に生物統計担当が、主に解析(ADaM)データセットを利用して各種解析を実施しています。
 - 品目により利用状況に若干の違いはありますが、審査の論点等に合わせて有効に活用しています。
- データの利用状況等については、承認後のフィードバック面談等で品目毎にご紹介していますので、審査部にご相談下さい。

申請電子データの利用タイミングと主な内容

- 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

データ利用による検討・指摘例

- 内部で実施した解析の例
 - 異なる手法、モデル、解析対象集団による補足的解析
 - 欠測データやはずれ値に関する感度分析
 - 部分集団解析(日本人集団や各国／地域の集団ごとの解析を含む)や共変量の調整
 - 平均投与量や投与間隔等と有効性の関係の確認
 - 主要評価項目の定義の確認
 - 計画変更前後の結果の比較
 - 推移図等を用いた視覚的な確認や考察のための解析

内部解析に基づく検討の結果、照会をする必要がなくなった例、照会内容の限定や明確化につながった例もあります。各被験者のデータの推移図による状況の把握等、小規模な臨床試験に関するデータ利用も有用と考えられています。

データ利用による検討・指摘例

- 提出データに関連しての指摘
 - 主要評価項目の主要な解析を含むプログラムの誤り
 - 統計解析計画書で規定された方法と異なる方法でのCSRの解析の実施
 - データガイドでのフラグ変数の指定の誤り

電子データに基づく検討により、解析の誤り等が分かった例もあります。

面談や照会事項等でご確認をお願いすることもありますので、その際は、ご対応をよろしくお願いします。

データ利用における疑問やコメントの例

- PPSの構成について、CSRの内容とPPSフラグが一致しない可能性がある。
- 多重補完法の詳細が明確でなく再現が難しかった。
- 主要解析で用いるパラメータが不明確であった。
- データガイドはデータ利用に有用であった。
- Analysis Results Metadataがあるとよい。

引き続き、品目審査における積極的なデータ利用を進め、データ利用にあたり気づいた点等については業界関係者と共有していきたいと考えています。

今後も、データの説明文書等の作成と提出にご協力ください。

本日の内容

- 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
- 申請電子データの利用状況について
- バリデーションルールの追加等について
- おわりに



SDTM IGV3.3の受付開始

- 2023年2月28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、SDTM IGV3.3を2023年4月1日から受付開始する旨を追加しました。

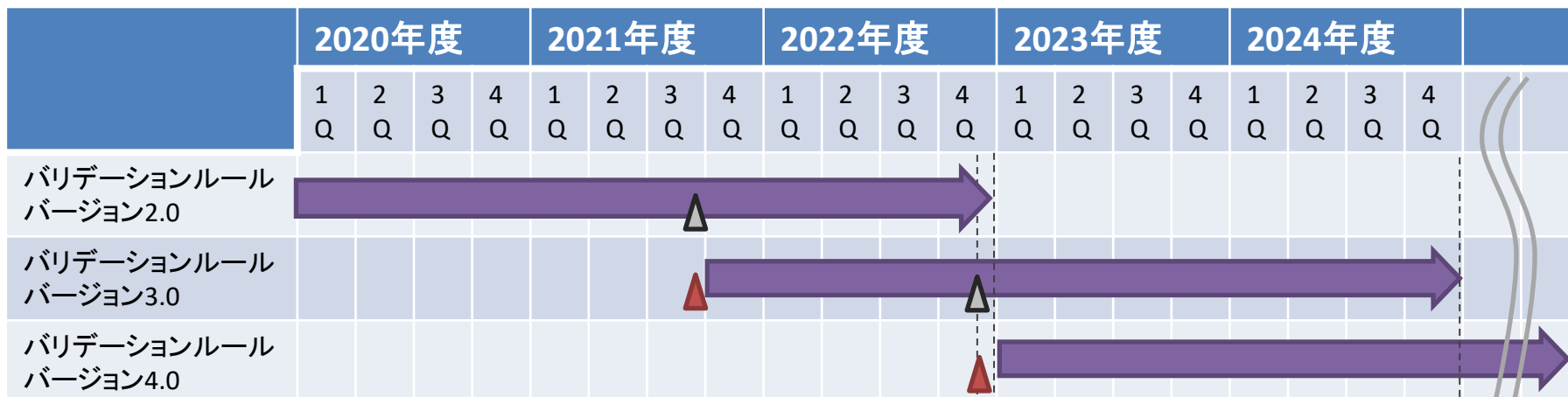
申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧(令和5年2月28日)－申請電子データの標準

用途	規格	バージョン	実装ガイドバージョン	形式	受付開始時期 (YYYY-MM-DD)	受付終了時期 (YYYY-MM-DD)	備考
データセット - 提出	SAS Transport (XPORT)	5	-	XPT	2016-10-01		
データセット	SDTM	1.7	3.3	XPT	2023-04-01		
データセット	SDTM	1.4	3.2	XPT	2016-10-01		
データセット	SDTM	1.3	3.1.3	XPT	2016-10-01		
データセット	SDTM	1.2	3.1.2 Amendment1	XPT	2016-10-01		
データセット	SDTM	1.2	3.1.2	XPT	2016-10-01		
データセット	ADaM	2.1	1.1	XPT	2022-01-01		
データセット	ADaM	2.1	1.0	XPT	2016-10-01		
定義ファイル	Define	2.0	-	XML	2016-10-01		
定義ファイル	Define	1.0	-	XML	2016-10-01	2025-03-31	
文書	PDF	1.4-1.7	-	PDF	2016-10-01		詳細は原則としてeCTDIに 含めるPDFの仕様に従う こと。

バリデーションルールの追加について

- 新規のバリデーションルール(バージョン4.0)を、2023年2月28日に公開しました。
- バージョン4.0については申請日を基準として2023年4月1日から受付を開始する予定です。
- 現行のバージョン3.0の受付終了日は、申請日を基準として2025年3月31日としました。
 - 同時にDefine-xml v1.0も受付終了となります。
 - 既に公表済みですが、バージョン2.0は2023年3月31日(今月末)に受付終了となりますのでご注意ください。
- バリデーションルール追加に伴い、P21Eのバージョンアップ及びエンジンの追加を2023年3月10日(金)に実施予定です。
 - 当日は15時頃までバリデーション処理を一時停止します。試験データ提出があった場合は、バリデーション待ちになりますので、念のためご注意ください。

バリデーションルールの追加のスケジュール



▲ : 受付開始日の通知
 ▲ : 受付終了日の通知

→ : 受付期間(申請日基準)

2023/02/28

2023/03/31

2025/03/31

バリデーションルールバージョン2.0
 が受付終了となります

バリデーションルールバージョン3.0
 及びDefine-XML v1.0が受付終了
 となります

バリデーションルールバージョン4.0の概要

バリデーションルール3.0からの主な変更点

- SDTM
 - SDTM IG v3.3への対応
 - データの品質確保やデータ利用時の誤りを防ぐことを目的としたルール
 - Message, Description, Domainsの記載整備
- Define
 - Define v1.0の受付終了
 - Defineのバージョンがv1.0の場合はRejectとするルール(DD0020A)の追加
 - Annotated CRFの提出状況の検出
 - Annotated CRF のファイル名「acrf.pdf」をチェックするルール(DD0102)のSeverityを、WarningからErrorに変更
 - Descriptionの記載整備
- ADaM
 - 変更なし

既存の標準バージョンに関するルールの変更も生じていますので、ご留意下さい。
今後、課題等があれば適宜情報共有していきます。

バリデーションルール追加に伴うシステム変更の概要

- バリデーションルールバージョン4.0使用時に指定するエンジン名
 - PMDA 2211.0
- Pinnacle 21 Enterprise
 - ソフトウェアバージョン
 - 4.0.2から5.1.2にバージョンアップします。
 - エンジンが同じ場合のバリデーション結果は、基本的にはバージョンアップ前後で変更はありません。
 - バリデーションレポート
 - レポートファイルのシート名の変更、出力形式の一部変更がありますので、念のためご留意ください。

WEBサイトの2023年2月28日更新点

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)

申請電子データ提出に関する技術情報を掲載しております。

- 申請電子データに関するFAQ (2022年6月27日更新)
- 申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧 (2023年2月28日更新)

バリデーションルール一覧 (2023年2月28日更新)
 同一申請内で選択できるバリデーションルールのバージョンは1つです。同一申請内の試験毎に、異なるバージョンを選択することはできません。また、申請後に申請電子データを追加提出する場合は、申請時に選択したバージョンのバリデーションルールに基づいて提出してください。

バリデーションルール	受付期間 (申請日)	対応する規格		
		SDTM 実装ガイド	ADaM 実装ガイド	Define
バージョン1.0 (2015年11月18日)	2016年10月1日～ 2021年3月31日	v3.1.2 v3.1.2 Amendment1 v3.1.3 v3.2	v1.0	v1.0 v2.0
バージョン2.0 (2019年9月27日)	2020年4月1日～ 2023年3月31日	v3.1.2 v3.1.2 Amendment1 v3.1.3 v3.2	v1.0	v1.0 v2.0
バージョン3.0 (2021年12月15日)	2022年1月1日～ 2025年3月31日	v3.1.2 v3.1.2 Amendment1 v3.1.3 v3.2	v1.0 v1.1	v1.0 v2.0
バージョン4.0 (2023年2月28日)	2023年4月1日～	v3.1.2 v3.1.2 Amendment1 v3.1.3 v3.2 v3.3	v1.0	v2.0

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)

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0028.html>

「申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧」にSDTM IG v3.3を追加するとともに、Define-XML v1.0の受付終了日(2025年3月31日)を追加

バリデーションルールに対応する標準の規格の情報を追加

バリデーションルール バージョン3.0の受付終了日(2025年3月31日)を追加

バリデーションルールバージョン4.0を追加

バリデーション用ソフトウェア (2023年2月28日更新)

PMDAは申請電子データのバリデーションにPinnacle 21 Enterprise®を利用します。利用するソフトウェアのバージョン等は下表のとおりです。

ソフトウェア バージョン	バリデーションエンジン バージョン	稼働期間
Pinnacle 21 Enterprise 3.0.5	-	2016年10月1日～ 2020年2月21日
Pinnacle 21 Enterprise 4.0.2	PMDA 1511.6 (バリデーションルールバージョン1.0適用時)	2020年2月22日～ 2023年3月9日
	PMDA 1810.3 (バリデーションルールバージョン2.0適用時)	
	PMDA 2010.2 (バリデーションルールバージョン3.0適用時)	
Pinnacle 21 Enterprise 5.1.2	PMDA 1810.3 (バリデーションルールバージョン2.0適用時)	2023年3月10日～
	PMDA 2010.2 (バリデーションルールバージョン3.0適用時)	
	PMDA 2211.0 (バリデーションルールバージョン4.0適用時)	

Pinnacle 21 Enterprise 5.1.2を追加

バリデーションルールバージョン4.0及び適用時のバリデーションエンジンのバージョンを追加

2023/03/02

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

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」への追加等を検討しています。

検討内容	標準	検討状況
受付開始	SDTM v2.0 & SDTM IG v3.4	• 順次確認予定
	ADaM IG v1.2	• 変更内容を確認済み
	ADaM IG v1.3	• 順次確認予定
	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
受付終了 (公表済み)	Define-XML v1.0	• バリデーションルールバージョン3.0の受付終了と共に2025年3月31日で受付終了

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

- 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。
- 経過措置期間終了を経て、また、今年度の通知改定や各種対応の変更を経ても、特段大きな問題も見られず、データの受領、使用を進め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。ありがとうございます。
- 今後も、審査における提出されたデータの利用を進めていきます。また、蓄積されたデータの利用についても、蓄積状況を見ながら積極的に利用を検討していきたいと考えています。

おわりに(続き)

- 本日までご紹介したデータ提出時及び相談時の留意点については、該当時に再度ご確認ください。また、過去のワークショップ資料も適宜ご参照下さい。
- 標準の新規バージョンの受入開始、バリデーションルールの更新も行いました。運用で生じた課題等があれば、適宜ご紹介していきたいと思っております。
- 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、情報発信を行うとともに、さらに効率的な運用を心がけていきます。
- 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、今後ともご協力の程よろしく申し上げます。

参考

- 次世代審査・相談体制について(申請電子データ提出)
 - <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、データ標準カタログ等)
 - <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>

事前質問及び当日いただいた 質問への回答

以下の点については予めご了承下さい

- いただいた全ての質問を掲載してはおりません。
- PMDA演者に対する質問でなくても、申請電子データ関連業務の円滑化に資すると考えられるものについては、回答を記載しました。
- 回答内容が多くの方の参考となるよう、質問文には変更を加えています。

ARMの提出範囲について

Q

ARM(Analysis Results Metadata)は一部の重要な解析に関するものを提出すればよいと理解していますが、審査において全ての解析(帳票)に対するARMがあったほうがよい、ということはあるでしょうか。

A

ARMは審査でデータを用いる際に非常に有用と考えていますが、解析用プログラムも含め、提出範囲としては解析用(ADaM)データセットの提出範囲と同様と考えています(技術的ガイド4.1.1.3、4.1.6.1)。

解析用データセットの提出範囲を踏まえると、基本的には当該範囲の解析に対するARMを作成いただくことでよいと考えています。

なお、申請者等において作成されていると考えられる帳票出力仕様書の作成範囲については、その用途を踏まえ、PMDAに提出するARMの提出範囲とは別にご検討いただければと思います。

FDA提出データに対して生じたErrorについて

Q

FDAに提出したCDISC標準標準拠データについて、PMDAのバリデーションルールによるバリデーションによりErrorが生じていた場合、データを修正する必要があるでしょうか。

A

2022年度からは、本資料P6で示したとおり、バリデーション異常やRejectが発現する状況等を除き、基本的にデータを受領しています。

ご質問のような状況で PMDAのバリデーションルールによるバリデーションによりErrorが生じる場合には、基本的にはErrorが生じた理由、修正が不可能な理由等をデータガイドで説明して下さい。FDAの特定の規定に従ったことが理由である場合には、その旨を説明することで差し支えありません。

なお、FDAに提出したCDISC標準標準拠データか否かに関わらず、Errorに基づきデータの修正を求めた例は限られ、2021年2月15日開催のワークショップ*で解説したとおり、非ASCII文字や2バイト文字、MedDRAに収載されていない用語の使用に関するものですので、念のためご注意ください。

* : <https://www.pmda.go.jp/files/000239778.pdf>

データガイドへの記載方法について(日本語データ)

Q

Form Aでデータガイドを参照する場合、日本語データセットを提出しない場合には、日本語データセットがない旨をデータガイドに明記する必要があるでしょうか。

A

データガイドは、提出されるデータセットが網羅されるように記載していただく必要がありますが、提出しないデータについて記載いただく必要はありません。日本語データセットを提出しない場合には、特段の記載の必要はありません。

データガイドへの記載方法について(RELREC)

Q

RELRECについては、Form Aでは行としてチェックが設けられていますが、Form Aでデータガイドを参照する場合には、データガイドではどのように記載すればよいでしょうか。

A

RELRECが提出されることが判断できるような記載があればよいと考えています。具体的には、「SDTM Subject Domains」の「Related Using RELREC」*にRELRECによって関係が示されているドメインを記載していただくことで差し支えありません。

*: PHUSEによるテンプレートを参照

データガイドへの記載方法について(ARM)

Q Form Aでデータガイドを参照する場合、ARMの提出の有無についてはデータガイドにどのように記載すればよいでしょうか。

可能であれば、プログラムに関する情報として記載して下さい。

A データセットと異なり、ARMは本来はdefine.xmlに含まれるものであることから、データガイドへの提出の有無の記載は必須ではありません。

Define-XML v2.1の受入開始について

Q

Define-XML v2.1の受入開始はいつくらいを予定しているでしょうか。

A

現時点では未定です。予定が定まり次第、情報提供させていただきます。

統合解析に対するErrorの説明について

Q

申請電子データ受領後の指摘としてあげられたAD1024等について(本資料P10)、Errorの説明にはどのような内容を記載するべきでしょうか。

A

ISS/ISEについて、解析用データセットのみが提出され、SDTMデータセットが提出されていないために当該Errorが発現する場合には、その旨を説明いただくことで問題ありません。

事前バリデーションとの結果の差異について

Q

申請電子データ受領後の指摘としてあげられたDD0084について(本資料P10)、リンク先のファイル名が大文字で記載されている場合、P21Cでは検出されないようです。事前のバリデーションをP21Cを用いて実施していた場合、P21のCommunityとEnterprise間の違いで生じるErrorについては配慮いただけないのでしょうか。

A

2021年度までは、PMDAのバリデーションで事前に説明のないErrorが生じた場合、基本的にはデータを受領せずErrorの説明等を求める手順としていました。その際は、ご指摘のような互換性があるとされたソフトウェア間の違いによると考えられる場合への配慮として、データは受領し、その後にErrorの説明等をすればよいとする対応をしていました。

2022年度からは、本資料P6にあるような状況を除き、基本的にデータを受領することとしています。DD0084を含め、説明の足りなかったErrorに関する説明等は、データ受領後(申請後)の照会事項への回答として対応して下さい。