

日薬連発第 258 号  
2024 年 4 月 8 日

加盟団体 殿

日本製薬団体連合会

**承認申請時等の電子データ提出に関する技術的ガイドについて**

標記について、令和 6 年 4 月 8 日付け薬機審長発第 1361 号、薬機 RS 長発第 24 号にて（独）医薬品医療機器総合機構 審査センター長、RS センター長より通知がありました。

つきましては、本件につき貴会会員に周知徹底いただきたく、ご配慮の程よろしくお願い申し上げます。

薬機審長発第1361号  
薬機RS長発第24号  
令和6年4月8日

( 別 記 ) 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
審 査 セ ン タ ー 長  
R S セ ン タ ー 長  
( 公 印 省 略 )

承認申請時等の電子データ提出に関する技術的ガイドについて

標記について、別添写しのとおり、各都道府県衛生主管部（局）長宛て通知したので、貴会会員へ周知いただくとともに、電子データ提出の円滑な運用に、御協力方よろしく願いいたします。

(別 記)

日本製薬団体連合会会長

日本製薬工業協会会長

米国研究製薬工業協会在日執行委員会委員長

一般社団法人欧州製薬団体連合会技術委員会委員長

一般社団法人日本 CRO 協会会長

薬機審長発第1345号  
薬機RS長発第21号  
令和6年4月8日

各都道府県衛生主管部（局）長殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
審査センター長  
RSセンター長  
（公印省略）

「承認申請時等の電子データ提出に関する技術的ガイドについて」の一部改正について

医薬品の製造販売についての承認の申請（以下「承認申請」という。）時の取扱いについては、「承認申請時等の電子データ提出に関する取扱いについて」（令和4年4月1日付け薬生薬審発0401第10号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知。以下「申請電子データ通知」という。）により示されてきたところです。また、承認申請時等の電子データ提出に関する詳細事項、注意事項等については、令和4年4月1日付け薬機審長発第0401003号、薬機レギ長発第0401001号独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査センター長、レギュラトリーサイエンスセンター長連名通知「承認申請時等の電子データ提出に関する技術的ガイドについて」（以下「技術的ガイド」という。）により示しています。

今般、承認申請時の電子データの受付の実績を踏まえ、技術的ガイドを別紙新旧対照表のとおり改正することとしましたので、貴管下製造販売業者等の業務に活用するよう、周知をお願いします。

なお、改正後の技術的ガイドを添付しますので、御参照ください。

## 承認申請時等の電子データ提出に関する技術的ガイド 新旧対照表

改正後	改正前
<p>別添</p> <p>1.～2. 略</p> <p>3. 申請電子データ等の提出について</p> <p>3.1 申請電子データ等提出の基本的な流れ</p> <p>申請者は、必要に応じ、治験相談、申請電子データ提出方法相談、新医薬品承認審査予定事前面談等を活用して、申請電子データの提出範囲及び承認申請予定時期等についてPMDAと確認を行うこと。</p> <p>ゲートウェイ申請通知に基づき、申請者がゲートウェイシステムから申請予告を行い、申請時に提出する電子ファイルの管理に必要な情報（例：eCTDの場合はeCTD受付番号）を取得すること。その後、ゲートウェイシステムにて申請に関連する情報の入力・登録及び申請に必要な電子ファイル（申請書様式データ（以下「FD申請データ」という。）、eCTD、申請電子データ等）を送信すること。</p> <p>3.2～3.6 略</p> <p>4. 提出すべき申請電子データ等について</p> <p>4.1 CDISC標準に準拠した申請電子データ及び関連する文書について</p> <p>4.1.1 略</p> <p>4.1.2 データセットの定義書及びその他の付随する文書</p> <p>4.1.2.1～4.1.2.2 略</p> <p>4.1.2.3 データガイド (略)</p> <p>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。</p>	<p>別添</p> <p>1.～2. 略</p> <p>3. 申請電子データ等の提出について</p> <p>3.1 申請電子データ等提出の基本的な流れ</p> <p>申請者は、必要に応じ、治験相談、申請電子データ提出方法相談、新医薬品承認審査予定事前面談等を活用して、申請電子データの提出範囲及び承認申請予定時期等についてPMDAと確認を行うこと。<u>なお、提出予定の申請電子データの内容をPMDAウェブサイトの「申請電子データに係る説明資料 (Form A)」を用いてまとめ、提出すること。当該資料は、電子データ提出前に行われる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。</u></p> <p>ゲートウェイ申請通知に基づき、申請者がゲートウェイシステムから申請予告を行い、申請時に提出する電子ファイルの管理に必要な情報（例：eCTDの場合はeCTD受付番号）を取得すること。その後、ゲートウェイシステムにて申請に関連する情報の入力・登録及び申請に必要な電子ファイル（申請書様式データ（以下「FD申請データ」という。）、eCTD、申請電子データ等）を送信すること。</p> <p>3.2～3.6 略</p> <p>4. 提出すべき申請電子データ等について</p> <p>4.1 CDISC標準に準拠した申請電子データ及び関連する文書について</p> <p>4.1.1 略</p> <p>4.1.2 データセットの定義書及びその他の付随する文書</p> <p>4.1.2.1～4.1.2.2 略</p> <p>4.1.2.3 データガイド (略)</p> <p>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。</p>

- 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に関する情報
  - 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)

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

- 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)

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に関する情報
  - 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

(略)

#### 4.1.3 使用する標準のバージョンについて

CDISC 標準に準拠したデータセット及び定義書を作成するにあたり使用する、CDISC 標準、統制用語、辞書等について、PMDA において受け入れ可能なバージョンは PMDA ウェブサイトを参照すること。なお、バージョンの受け入れ可否は、申請者が承認申請書に記載する提出年月日を基準に判断する。

同一申請内で異なるバージョンを使用す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。同一臨床試験内の一部のデータセットについて他のバージョンを参照した場合には、使用したバージョン及びその理由についてデータガイドにおいて説明すること。

(略)

- 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

(略)

#### 4.1.3 使用する標準のバージョンについて

CDISC 標準に準拠したデータセット及び定義書を作成するにあたり使用する、CDISC 標準、統制用語、辞書等について、PMDA において受け入れ可能なバージョンは PMDA ウェブサイトを参照すること。なお、バージョンの受け入れ可否は、申請者が承認申請書に記載する提出年月日を基準に判断する。

同一申請内で異なるバージョンを使用す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。同一臨床試験内の一部のドメインについて他のバージョンを参照した場合には、使用したバージョン及びその理由についてデータガイドにおいて説明すること。

(略)

4.1.4~4.1.7 略

4.2 略

5.~6. 略

別紙1~5 略

4.1.4~4.1.7 略

4.2 略

5.~6. 略

別紙1~5 略



別添

## 承認申請時等の電子データ提出に関する技術的ガイド

### 1. 緒言

#### 1.1 本ガイドの目的

承認申請時等の電子データ提出に関する取扱い等については、ゲートウェイ申請通知、申請電子データ通知及びその質疑応答集において示されているところであるが、承認申請時等の電子データ提出に関するさらなる詳細事項、注意事項等については、本ガイドで示すものとする。

また、承認申請時の eCTD を含む関連の電子ファイルの提出に関する詳細事項、注意事項等についても、本ガイドで併せて示すこととする。

#### 1.2 適用範囲

本ガイドの適用範囲は、承認申請時等の電子データ提出に関する詳細事項、注意事項等、及び対象品目の eCTD を含む関連の電子ファイルの提出に関する詳細事項、注意事項等とする。なお、本ガイドに記載される内容に関連した各種一覧、ツールや必要なファイルへのリンクについては、PMDA ウェブサイト (<https://www.pmda.go.jp/>) に別途掲載するので併せて参照すること。

#### 1.3 用語の定義

本ガイドで用いられる用語の体系は別紙1のとおりである。

本ガイドで用いられる用語は、原則、ゲートウェイ申請通知及び申請電子データ通知で用いられる用語と同義である。

### 2. 申請電子データ等の提出に用いるシステムの利用方法等について

#### 2.1 ゲートウェイシステムの利用方法等について

申請電子データ等の提出に用いる、申請・審査システム及びこれに関連する申請電子データシステム（以下「ゲートウェイシステム」という。）は下記 URL から利用できる。ゲートウェイシステムの利用にあたって必要な電子証明書の情報及びその他の技術的情報、並びに利用方法の詳細は、PMDA ウェブサイトの「申請電子データシステムに関する情報」及び申請電子データシステムの操作マニュアル等を参照すること。

（ゲートウェイシステム：<https://esg.pmda.go.jp/Ssk/comm001p01.init>）

### 3. 申請電子データ等の提出について

#### 3.1 申請電子データ等提出の基本的な流れ

申請者は、必要に応じ、治験相談、申請電子データ提出方法相談、新医薬品承認審査予定事前面談等を活用して、申請電子データの提出範囲及び承認申請予定時期等について PMDA と確認を行うこと。

ゲートウェイ申請通知に基づき、申請者がゲートウェイシステムから申請予告を行い、申請時に提出する電子ファイルの管理に必要な情報（例：eCTD の場合は eCTD 受付番号）を取得すること。その後、ゲートウェイシステムにて申請に関連する情報の入力・登録及び申請に必要な電子ファイル（申請書様式データ（以下「FD申請データ」という。）、eCTD、申請電子データ等）

を送信すること。

### 3.2 申請電子データ等の提出方法

申請電子データを提出する場合、ゲートウェイ申請通知に基づき、ゲートウェイシステムにより提出すること。また、電子データを eCTD の XML メッセージから参照する場合の提出方法は、「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント (eCTD) による承認申請について」(平成 29 年 7 月 5 日付け薬生薬審発 0705 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知。以下「eCTD v4 通知」という。)も参照すること。

### 3.3 ゲートウェイシステムを介した申請電子データの提出

申請電子データの提出にあたり、申請者は以下の付加情報をゲートウェイシステム又は eCTD の XML メッセージで登録、選択又は入力する。付す情報の例は以下の通りである。なお、全ての項目について提出のたびに登録、選択又は入力を求めるものではない。

- ゲートウェイ受付番号
- バリデーションルールのバージョン
- 添付先を識別するための情報 (eCTD 受付番号、提出連続番号、CTD セクション番号 (以上は、eCTD を伴う申請のみ)、試験番号、試験タイトル等)
- ファイルごとの識別子 (ISO/IEC 11578:1996 及び ITU-T RecX.667 | ISO/IEC 9834-8:2005 によって定義される UUID)
- 申請電子データの位置づけ (追加、置換、削除等)
- 置換又は削除対象の識別子
- ファイルパス
- データ解析種類
- ファイル内容の説明

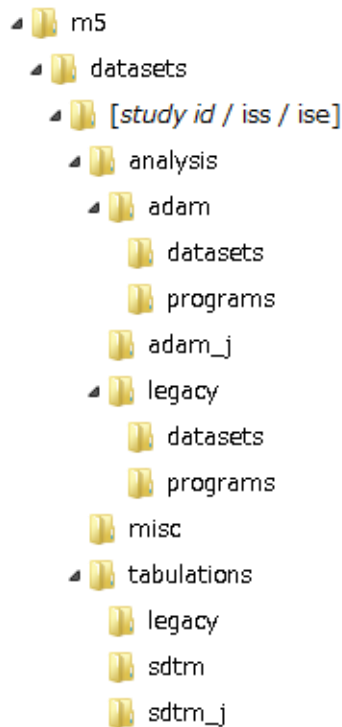
上記を登録、選択又は入力した後、eCTD の XML メッセージから参照する場合以外は、提出する申請電子データが格納されている「m5」フォルダをゲートウェイシステムで登録し、送信する。eCTD の XML メッセージから参照する場合は、eCTD 受付番号のフォルダを登録し、eCTD として送信する。ゲートウェイシステムの具体的な操作については申請電子データシステムの操作マニュアルを参照すること。

### 3.4 申請電子データ等のファイルサイズ

提出する申請電子データのうち、PDF ファイルについては eCTD v4 通知で定める PDF の最大ファイルサイズを超えないこと。1 回の提出操作で送信可能な総ファイルサイズ及び PDF ファイル以外の申請電子データ 1 ファイルあたりのサイズの上限を超える場合は事前に PMDA に相談すること。ファイルサイズの上限については申請電子データシステムの操作マニュアルを参照すること。

### 3.5 フォルダ構造

申請電子データは、原則として以下のフォルダ構造に格納して提出することとし、サブフォルダ等を追加しないこと。以下のフォルダ構造に格納が困難な場合は必ず事前に PMDA に相談し、提出するフォルダ構造及び格納するファイルについて合意を得た後に提出すること。なお、「m5¥datasets¥[study id / iss / ise]」までの階層について変更することは認められない。



- フォルダ構造に申請電子データを格納するにあたり、以下に留意すること。
- 「m5」フォルダから数えて、ファイル名を含めたパス長を 160 文字以下とすること。
  - フォルダ名は 32 文字以下とし、以下の文字から構成すること。
    - アルファベットの“a”から“z” [U+0061 から U+007A]
    - 数字の“0”から“9” [U+0030 から U+0039]
    - ローライン“\_” [U+005F]
    - ハイフン-マイナス“-” [U+002D]
  - ファイル名は、データセットについては 32 文字以下、データセット以外のファイルは 64 文字以下（それぞれ拡張子を含む）とし、拡張子及び直前のピリオドを除く名称部分を以下の文字から構成すること。なお、ファイル名に使用できる文字については、申請電子データシステムの操作マニュアルを参照すること。
    - アルファベットの“a”から“z” [U+0061 から U+007A]
    - 数字の“0”から“9” [U+0030 から U+0039]
    - ローライン“\_” [U+005F]
    - ハイフン-マイナス“-” [U+002D]
- データガイド、define.xml 及びスタイルシートを関連するデータセットと同じフォルダに格納すること。define.xml 記載内容の内、PMDA に提示する情報が表示されるように当該スタイルシートを作成すること。
  - 格納するファイルがない場合は該当フォルダを作成しないこと。
  - 臨床薬理領域の申請電子データのうち、CDISC 標準以外の形式のデータを格納する際には、一例として下表のように「analysis」フォルダの下の階層に「cp」フォルダを設け、その中に格納することが考えられる。この場合には、「cp」フォルダ中のフォルダ構成に特に制限はないものとする。なお、当該データの格納方法としては必ずしもこれに限るものではないが、格納方法によらず、パス長、フォルダ名及びファイル名に係

る上述の留意事項には従うこと。当該データの格納方法については、事前に PMDA に相談することが望ましい。

各フォルダの使用方法は以下の通りである。

フォルダ名	階層	説明
m5	1	申請電子データの最上位フォルダ。本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
datasets	2	申請電子データを格納するフォルダ。本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
[ <i>study id / iss / ise</i> ]	3	試験ごと又は統合解析結果ごとに作成されるフォルダ。フォルダ名は当該試験を一意に識別できる試験番号 (study123、など) とするか、解析の種別 (iss、ise、など) とすること。本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
analysis	4	解析データセット及びプログラムを格納するフォルダ。本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
adam	5	ADaM データセット及びプログラムを格納するフォルダ。本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
datasets	6	ADaM データセットを格納するフォルダ。
programs	6	ADaM データセット及び図表の作成に係るプログラムを格納するフォルダ。
adam_j	5	英数字 ADaM データセットに対応する日本語データセットを格納するフォルダ。本フォルダに日本語 ADaM データセット以外のファイルを格納してはならない。
cp	5	臨床薬理領域の申請電子データのうち、CDISC 標準以外の形式のデータを格納するフォルダ。
legacy	5	ADaM 形式でない解析データセット及びプログラムを格納するフォルダ。本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
datasets	6	ADaM 以外の形式の解析データセットを格納するフォルダ。
programs	6	ADaM 以外の形式の解析データセット及び図表の作成に係るプログラムを格納するフォルダ。
misc	4	analysis、tabulations のいずれのフォルダにも格納することが適切でないデータセットを格納するフォルダ。

フォルダ名	階層	説明
tabulations	4	被験者のデータや試験に関する情報を一覧表形式で作成したデータセットを格納するフォルダ。 本フォルダに下位フォルダ以外のファイルを含めてはならない。
legacy	5	SDTM 以外の形式の一覧表形式のデータセットを格納するフォルダ。
sdtm	5	SDTM データセットを格納するフォルダ。
sdtm_j	5	英数字 SDTM データセットに対応する日本語データセットを格納するフォルダ。本フォルダに日本語 SDTM データセット以外のファイルを格納してはならない。

### 3.6 申請電子データに関するバリデーションについて

ゲートウェイシステムを介して提出された申請電子データに対し、データの種別に応じたバリデーションが行われる。バリデーションの結果は、ゲートウェイシステム等を通じて申請者に連絡される。なお、3.6.1 (ア) 等に示すルールに違反している申請電子データについては、承認申請書を提出するまでに修正したうえで、全てのデータを再提出することが望ましい。

データ送信やゲートウェイシステム操作中に発生したエラーについては、ゲートウェイシステムヘルプデスク宛に問い合わせを行い、指示を受けること。

#### 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

PMDA は CDISC 標準に準拠したデータに対しては、Pinnacle 21 Enterprise を用いバリデーションを行う。

バリデーションに用いるルールについては、標準への適合性と審査におけるデータ利用の容易さ、PMDA が事前に把握すべき臨床試験データの質、及び PMDA における臨床試験データの将来的な利用を考慮して、各ルールの特徴を踏まえて個々に重大性を設定している。重大性の段階は以下のとおりである。

(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

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

(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

なお、上記 (ウ) についても、臨床試験データの質の観点から、違反の理由について別途説明を求める場合がある。

PMDA におけるバリデーションの実施環境の詳細、個々のルール、及びその重大性の基準については、PMDA ウェブサイトで公開しており、申請にあ

たっては申請者が申請電子データ提出前にバリデーションを行い、ルールに違反している箇所を特定したうえで必要な対応を行う必要がある。ルールについては今後継続的に改定される可能性があることに留意し、常に最新の情報を確認したうえでバリデーションを実施すること。なお、ルールの改定がある場合には、改定後のルールの適用までに一定の期間をもって改定内容が予告される。

## 4. 提出すべき申請電子データ等について

### 4.1 CDISC 標準に準拠した申請電子データ及び関連する文書について

#### 4.1.1 提出するデータセット

##### 4.1.1.1 概要

臨床試験データの提出に際しては、CDISC 標準を利用する。CDISC による最新の各標準や実装ガイド (Implementation Guide : IG) 、開発状況等は CDISC のウェブサイト (<https://www.cdisc.org/>) を参照すること。

CDISC により、臨床試験において CRF 等により収集されたデータの一覧表形式データセットの標準としては SDTM が、解析データセットの標準としては ADaM が提供されている。PMDA が受け入れ可能として公開しているバージョンの SDTM、ADaM 各標準及び実装ガイドに従い、規定された変数を用いてデータをまとめ提出すること。

CDISC 標準と異なる形式で収集されたデータを申請時に提出するために、申請者が CDISC 標準に準拠した形式に変換するという煩雑さを避けるため、臨床試験の計画の段階から、申請時に各標準に準拠した形式でのデータ提出が求められることを前提に、データ収集や解析手順を検討することが望ましい。なお、これら標準は審査において必要な臨床試験のデータ項目を示したものではないため、各臨床試験において収集すべきデータは対象疾患及び薬剤の特徴を踏まえて、薬剤の有効性及び安全性評価並びに被験者の安全性確保に必要な項目を設定する必要がある。標準に準拠したデータセット等を作成するにあたり、臨床試験の計画又は収集するデータの特徴により複数の実装方法が考えられる場合、若しくは部分的に各標準や実装ガイドに準拠することが困難又は不明な点がある場合には、事前に PMDA に相談すること。

なお、データセット作成時には CDISC 標準をはじめ、利用する統制用語や辞書に定義された文言をそのまま使用することとし、スペリングや大文字・小文字等の表記を変更しないこと。

##### 4.1.1.2 SDTM データセット

SDTM データセットは、基本的に CRF 等により収集されたデータを、用いるバージョンの SDTM 及び SDTM IG において指定された変数により、指定された各ドメインに格納して提出する。申請者において、SDTM を内包する独自の形式で臨床試験データを管理している場合があるが、その場合でも、提出するデータセットは SDTM 及び SDTM IG に従ったものに変換すること。

SDTM においては、変数を Required、Expected、Permissible に分類している。収集されたデータが含まれる変数については、この分類にかかわらず可能な限り全ての変数のデータを提出すること。なお、Permissible、Expected の変数のうち、以下のものは可能な限り提出すべきである。

- ベースラインフラグ（臨床検査、バイタルサイン、心電図、薬物濃度、微生物学的結果等）
- EPOCH designator（時期を指定する変数）
- --DTC、--STDTC、--ENDTC 変数を含める場合の、それに対応する Study Day 変数（--DY、--STDY、--ENDY）

SDTM は、取得したデータの値をそのまま格納し、取得できなかったデータを補完したものは含めない。補完したデータは ADaM データセットに含めること。

データ標準の規定の中でも、例えば日付変数の形式には ISO 8601 を用いること、--DY は 0 を含まないこと、たとえ CRF で Yes/No でデータが収集されていた場合でも SDTM では Y/N として格納する等、基本的な規則に従うこと。

申請資料全体を通して個々の被験者に割り当てられる ID を格納するための変数として、USUBJID が用意されている。例えば第Ⅲ相試験とそれに続く長期投与試験等、複数の試験間で一人の被験者に関するデータを集約することを可能とするため、同一被験者には申請資料全体を通して可能な限り同一の USUBJID を持つように考慮すること。

SDTM において、実施された臨床試験の計画に関する情報を格納する Trial Design Model のドメイン（TS ドメイン等）については、実施された臨床試験の特徴に関する有用な情報を含むため、実装ガイドに従いデータを可能な限り格納して提出すること。

SDTM では SDTM で規定されていない変数を含めるために SUPPQUAL という一連のデータセットを設定することができる。これらのデータセットは SDTM の各ドメインに割り当てることのできないデータに対して利用することができるが、基本的には主要な解析に関連するような変数はこれに含めるべきではない。SUPPQUAL に、特に実装ガイドに記載のない、審査において重要と考えられる変数を含めることを検討している場合には、事前に PMDA に相談し、実際に含めた場合にはデータガイドにおいて説明することが望ましい。

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。

#### 4.1.1.3 ADaM データセット

解析データセットは CDISC 標準における ADaM に従い構成し提出する。解析計画書に記載された全ての解析について ADaM データセットを提出する必要はないが、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ついては、ADaM データセットを提出すること。提出するデータセットの十分性については、事前に PMDA に相談することが望ましい。ADaM データセットではないデータセットを用いて治験総括報告書の解析結果が作成されている場合にも、上述の有効性、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解析については、当該結果の再現が可能な ADaM に基づく解析データセットを提出すること。なお、申請後に申請者が照会事項への回答のために実施した解析について、追加で解析データセットを提出する必要はない。

ADaM には、被験者レベルの情報を含む Analysis Data Subject Level (ADSL) というデータセットがあり、ADaM データセットを提出する各試験等について必ずこれを提出しなければならない。また、ADaM データセットによる各解析を容易とするため、一般的に ADSL データセットに含まれる、試験実施計画書に記載される全ての共変量を含む核となる変数を、原則として各 ADaM データセットに含めること。これらの変数の例としては、共変量に加えて、試験（試験実施計画書番号）、実施施設（施設番号）、地域、国、割付けられた治療、性別、年齢、民族、解析集団を示すフラグ及び重要なベースラインに関する被験者背景に関する変数がある。

ADSL 以外の ADaM データセットは、目的とする個々の解析の特徴に応じて様々な変数の構成をとり得ることから、定義書やデータガイドによる内容の説明が重要であることに留意するべきである。

ADaM データセットにおいて SDTM データセットと同じ変数を用いている場合には、その変数の属性、内容等は同様とすること。

#### 4.1.1.4 データセットのファイル形式について

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 Version 5 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。日本語での記載が必要かつ適切と考えられる変数（以下「日本語項目」という。）が含まれるデータセットにおいても同様にファイル形式は SAS XPORT 形式とし、データセット作成時に用いられた文字セット又は符号化方式をデータガイドに含めること。

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。

#### 4.1.2 データセットの定義書及びその他の付随する文書



#### 4.1.2.1 データセットの定義書

SDTM、ADaM データセットに関する定義書はそれぞれ CDISC における Define-XML 形式により、内容の表示が可能なスタイルシートへの参照を含む XML 形式のファイルにまとめたうえで、対応するデータセットと同じフォルダに当該スタイルシートと共に格納して提出すること。定義書のファイル名は「define.xml」とする。定義書の内容としては、データセット、変数、変数の取り得る値、及び統制用語やコードに関する定義が含まれる。辞書等の情報にはバージョンを含めること。

審査のために用いられる申請資料において表示される解析結果と解析データセットとの関係の把握が容易であることは、臨床試験データを用いた審査を円滑に進めるために重要である。よって、ADaM データセットに関する定義書には、4.1.1.3 に示す有効性、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ついて、解析結果と対応する解析データセットや利用される変数等との関係を示す解析結果メタデータ (Analysis Results Metadata) が含まれることが望ましい。解析結果メタデータにおいては、各解析について以下の項目が含まれることが望ましい。

- 治験総括報告書に表示される解析結果を示す図表番号等及び表示名
- 解析の内容と実施理由
- 使用するパラメータ名とコード
- 解析対象となる変数
- 使用するデータセット
- 解析対象となるレコードの選択基準
- 解析計画書における対応する記載、解析用プログラム名、解析方法の概略
- 解析方法に対応する解析用プログラムの抜粋

解析結果メタデータの形式については可能な限り CDISC による Analysis Results Metadata Specification for Define-XML を参考とすることとするが、定義書に含めて提出することが困難な場合には、eCTD v4 通知によって定められている PDF により別途提出することが可能である。なお、定義書において、説明等が日本語により作成されていても差し支えない。

#### 4.1.2.2 注釈付き症例報告書 (Annotated CRF)

注釈付き症例報告書 (以下「Annotated CRF」という。) は、CRF により収集されるデータの各項目と、データセットに含まれる変数を対応させて関係を示したものである。CRF の項目に対応する変数として、CDISC 標準に準拠したデータセットについては SDTM の変数を用いる。注釈の記載方法については、CDISC による SDTM Metadata Submission Guidelines (SDTM-MSG) が参考となる。

CRF により収集されたデータは可能な限り SDTM データセットに格納されて提出されることが望ましいが、提出されないデータ項目がある場合には、Annotated CRF では提出データセットに含まれていない旨が

分かる表示をするとともに、含まれない理由をデータガイドに記載すること。ただし、その理由が明らかなものについては記載する必要はない。

Annotated CRF のファイル形式は、原則、eCTD v4 通知によって定められている PDF とし、ファイル名は「acrf.pdf」とすること。原則として SDTM データセットと同じフォルダに格納すること。

#### 4.1.2.3 データガイド

審査時の審査員によるデータセットの内容、特徴の理解を促進するとともに、申請者によるデータセット作成にあたってのデータ標準の利用状況及び準拠性に関する説明を可能とするため、SDTM データセット及び ADaM データセットのそれぞれについて、データセットの定義書に加えてデータガイドを作成し、原則として対応するデータセットと同じフォルダに格納して提出すること。

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) <sup>1</sup>
- 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に関する情報
  - 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)

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

---

<sup>1</sup>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) <sup>2</sup>
- 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に関する情報
  - 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

SDTM、ADaM データセットそれぞれのデータガイドの作成にあたり、CDISC 標準においてはデータガイドの具体的なフォーマットは提供されていないが、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<sup>3</sup>。

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。

#### 4.1.3 使用する標準のバージョンについて

CDISC 標準に準拠したデータセット及び定義書を作成するにあたり使用する、CDISC 標準、統制用語、辞書等について、PMDA において受け入れ可能なバージョンは PMDA ウェブサイトを参照すること。なお、バージョンの受け入れ可否は、申請者が承認申請書に記載する提出年月日を基準に判断する。

同一申請内で異なるバージョンを使用することは差し支えないが、同一

<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> 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>

臨床試験内では統一したバージョンを用いること。同一臨床試験内の一部のデータセットについて他のバージョンを参照した場合には、使用したバージョン及びその理由についてデータガイドにおいて説明すること。

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。

#### 4.1.4 各疾患領域の標準について

現在、各疾患領域特有のデータを格納するため、多くの疾患についてそれぞれ疾患領域標準 (Therapeutic Area Standards) が、CDISCにより公開されている。既に標準が公開されている疾患についてはその標準を利用することができるが、利用した標準についてはデータセットの定義書及びデータガイドに記載すること。

#### 4.1.5 日本語データの取り扱いについて

日本語でデータ収集され、かつそれを英語に変換した場合に一定の情報が損なわれる恐れがある変数については、日本語での記載が必要かつ適切であり、日本語で記載したデータ (以下「日本語データ」という。) を提出することが可能である。日本語が含まれる可能性がある変数の例を別紙2に示すが、これに限るものではない。

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。なお、別紙3に例を示す。

- 該当するドメイン (データセット) について、日本語データセット及び英数字等の ASCII で規定されている文字セットのみで構成されたデータセット (以下「英数字データセット」という。) の2つのデータセットを作成すること。
- 日本語データセットは日本語項目のみを日本語とし、それ以外は英数字データセットと同一内容の英数字等のデータとすること。
- 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。
- 英数字データセット中の日本語項目に該当する箇所には、実際のデータではないことが明らかな英語文字列 (「JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE」等) を格納すること。データ長の制限のため、日本語データを複数の変数又は複数のレコードに分けて格納する必

要がある場合、英数字データセット中の対応するレコードにおいて当該英語文字列を格納すること。

- この英語文字列（「JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE」等）は1試験では一貫して同一のものを用い、データガイド又はデータセットの定義書（define.xml）に明示すること。
- 日本語を含む質問表やコードリスト等に対応する箇所には適切な英訳又は英語文字列を格納すること。なお、英語文字列を格納する場合、その英語文字列を相互に区別する必要があるならば、末尾に番号をつけるなど個別に適切な対応を取り（例：「JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE 01」、「JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE 02」）、元の日本語との対応付けをデータガイド等に示すこと。
- 英数字データセットを所定のフォルダに含めること。SDTMデータセットに対応する日本語データセットは「sdm\_j」フォルダに含め、ADaMデータセットに対応する日本語データセットは「adam\_j」フォルダに含めること。データセット名及びラベル名は2つのデータセットで同一のものを用いること。
- 日本語項目を含まないドメインについては英数字のデータセットのみを所定のフォルダに含め、重複するデータセットを提出しないこと。

なお、原則として日本語データについては SDTM 及び ADaM とともに上記の格納方法で提出することとするが、日本語データを含む臨床試験のデータを提出する予定がある場合には、その範囲等について事前に PMDA に相談することが望ましい。

#### 4.1.6 プログラムの提出について

##### 4.1.6.1 提出するプログラム

CDISC 標準に準拠した申請電子データに関連するプログラムとしては、4.1.1.3 に示す有効性、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ついて、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の提出を求める。各プログラムは、それぞれ解析用の変数作成の過程の把握や、解析アルゴリズムの確認が主な目的であり、必ずしも PMDA の環境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。また、特定のソフトウェアやバージョンに限定するものではないが、プログラムを作成、実行した環境（使用したオペレーションシステム、ソフトウェア及びそのバージョン）に関する情報について併せてデータガイドにおいて提供すること。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併せて提出することが望ましいが、マクロプログラムの提出が困難な場合、また、データセットやプログラムの作成自体を外部機関に委託しておりプログラム自体の提出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の提出で差し支えない。

##### 4.1.6.2 プログラムのファイル形式

4.1.6.1 で示すとおり、プログラムは特定のソフトウェアやバージョンに限定するものではないが、ファイル名には解析ソフトウェアが付与した拡張

子を含めること。拡張子がないファイル名の場合はファイル形式に関する説明をデータガイドに含めること。

#### 4.1.7 臨床薬理領域の解析に関する CDISC 標準に準拠した申請電子データ等について

臨床薬理領域の解析に関する CDISC 標準に準拠した申請電子データ等の取り扱いは 4.1.1 から 4.1.6 と同様であるが、特に留意すべき事項を以下に示す。

##### 4.1.7.1 SDTM データセット

薬物動態パラメータは、それ自体が薬剤に関する特徴を表すデータとしてとらえられることから、薬物濃度データを格納した PC ドメインに加え、算出された薬物動態パラメータを PP ドメインに格納して提出すること。PC ドメインと PP ドメインのデータセットの関係は、SDTM IG に基づき RELREC を作成して説明することが望ましいが、SDTM IG に基づいた作成が困難な場合等にはデータガイド等で説明することで差し支えない。

なお、CDISC 標準に準拠した形式以外のデータセットを PC ドメインと PP ドメインに変換して提出する場合は、トレーサビリティに関する事項（PC ドメインと PP ドメインの作成手順、変数間の関係等の PC ドメインと PP ドメインに含まれる情報の関係）をデータガイド等で説明すること。なお、トレーサビリティを説明する目的で、PC ドメインから薬物動態パラメータを再算出する必要はない。

##### 4.1.7.2 ADaM データセット

血中及び尿中濃度に関する薬物動態及び薬物動態/薬力学解析データセットを ADaM 形式で提出する場合は、追加の加工等が不要で ADaM データセットによる各解析が容易なのであれば、これらのデータをひとつのデータセットにまとめても別々に提出してもよい。

解析時に用いた ADaM 形式以外のデータセットを申請時に ADaM 形式に変換して提出する場合、実際の解析に用いたデータセットの提出は不要である。ただし、データセット間のトレーサビリティや解析内容を説明するうえで有用な情報である場合は、当該データセットを提出したうえで説明することができる。

#### 4.2 臨床薬理領域の解析に関する申請電子データ等について

「臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書」並びに臨床薬理領域の申請電子データ及びプログラム等の具体的な提出内容について、準拠すべき事項を以下に示す。

##### 4.2.1 「臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書」について

臨床薬理領域の申請電子データは、保存されるフォルダやファイル名が様々であるため、PMDA が提出された申請電子データを確認及び利用するにあたり「臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書」を用いる。「臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書」は、申請電子データをゲートウェイシステムにより提出する際にゲートウェイシステムで入力される、又は、eCTD の XML メッセージに記載される臨床試験データ提出内容の情報から PMDA が作成する。「臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書」を作成する際には、Analysis Type で入力された情報を用いて臨床薬理領域のファイルを特定していることから、Analysis Type を適切に入力する必要

がある。

なお、やむを得ない事情により電子ファイルを窓口提出する際には、eCTD の XML メッセージから参照する場合を除き、TSV ファイルを提出することによい。

PMDA において「臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書」を作成する際に使用される情報は下記のとおりである。

- Study ID：各試験を識別する文字列
- ファイルパス：m5 フォルダからのファイルパスであり、ファイル名の情報もここから取得される。なお、申請電子データをゲートウェイシステムにより提出する場合は、eCTD の XML メッセージから参照する場合を除き、ゲートウェイシステムはファイルパスを自動的に読み込むため、ファイルパスの入力は必要ない。
- Analysis Type：実施された解析の種類（STS（標準的な薬物動態解析）、POP（母集団解析）、PBPK（生理学的薬物速度論モデル）又は Other（その他）の別を、略号を用いて入力する。）。臨床試験データのうち臨床薬理領域の申請電子データでないもの（別紙 1 参照）については、全てのファイルで Non-CP を入力する。なお、STS には標準的な薬物動態解析と同様の方法で解析された薬物動態/薬力学解析を含み、STS、POP 及び PBPK のいずれにも該当しないと考えられる臨床薬理領域の試験又は解析については Other を入力する。
- Description：ファイルの内容の説明であり、Analysis Type が STS、POP、PBPK または Other のいずれかが指定されている場合に使用される。各ファイルの用途や他のファイルとの関係等が特定できるように詳細を記載する必要がある。なお、入力できる最大文字数は 100 文字である。

#### 4.2.2 申請電子データの具体的な提出内容について

標準的な薬物動態解析、母集団解析及び生理学的薬物速度論モデル解析のそれぞれについて準拠すべき事項を以下に示す。

なお、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。ただし、その場合であっても、薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析仕様書又はそれに準じて提出すべき情報については、4.2.2.1③を参照すること。

##### 4.2.2.1 標準的な薬物動態解析

標準的な薬物動態解析に関する申請電子データについて、ADaM以外の形式で解析データセットを提出する場合の詳細は下記のとおりである。

###### ① 解析データセット

薬物動態又は薬力学パラメータの算出に用いた解析データセット及び薬物動態又は薬力学パラメータの統計学的な検討に用いた解析データセット（記述統計量の算出のみを行った場合は除く）を提出する。ファイル形式は、例えば以下の形式が考えられるが、以下の形式以外の任意の形式での提出も可能である。

- SAS XPORT 形式 (\*.xpt)
- ASCII Format Data Files
- Phoenix Projects (\*.phxproj)
- WinNonlin Files (\*.pmo、\*.pwo)

###### ② データセット定義書

- データセット定義書には、少なくとも変数名及び変数の説明を含めることとし、別紙4を参考に作成すること。なお、解析結果報告書等に記載がある場合は、その旨と該当ページを明示することで差し支えない。
  - ファイル形式は、原則、eCTD v4 通知によって定められているPDF とすることが望ましい。
- ③ 薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析仕様書又はそれに準じて提出すべき情報
- 解析アルゴリズム（例えば、薬物動態パラメータの算出方法等）や定量下限未満のデータの取扱い等、実施した解析に関する詳細情報を含むものである。なお、解析データセット自体に当該情報が含まれる場合は、その旨を明示することで差し支えない。また、解析計画書等に当該情報が含まれる場合は、それらを提出することで差し支えない。
  - ファイル形式は、任意の形式で差し支えない。

#### 4.2.2.2 母集団解析（モデルに基づくシミュレーションを含む。）

母集団解析に関する申請電子データを提出する場合の詳細は下記のとおりである。

##### ① 解析データセット

基本モデル、最終モデル等を作成する際に最終的に用いたモデルのプログラムファイルに対応した解析データセットを提出する。ファイル形式は、例えば以下の形式が考えられるが、以下の形式以外の任意の形式での提出も可能である。

- SAS XPORT 形式 (\*.xpt)
- ASCII Format Data Files

##### ② データセット定義書

4.2.2.1②を参照すること。

##### ③ プログラムファイル

基本モデル、最終モデル等を用いた解析時のプログラムファイルを提出する。ファイル形式は、例えば以下の形式が考えられるが、以下の形式以外の任意の形式での提出も可能である。

- ASCII Format Data Files

##### ④ 主要な結果が出力されたファイル

基本モデル、最終モデル等を用いた解析時の結果が含まれる出力ファイル（NONMEM output 等）を提出する。ファイル形式は、任意の形式で差し支えない。

##### ⑤ シミュレーションに関するファイル

シミュレーション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、当該シミュレーションに関するファイルを提出する。この場合のシミュレーション結果とは、曝露量に関するパラメータ（AUC、C<sub>max</sub> 等）の事後推定値等の、モデルに基づく事後推定値に関する結果も含む。

シミュレーションに関するファイルとして、シミュレーションデータを発生させるためのプログラムファイル、シミュレーションの実施に用いたプログラムファイル及びシミュレーション結果を示した図表の作成プログラムファイル等を提出する。モデル評価のために実施した



シミュレーション (Visual Predictive Check 等) 関連の電子データやシミュレーションの過程で生成されるデータセット等の提出は必須ではない。また、シミュレーションに既存の情報に関するデータセット等を用いた場合は、当該情報を含むデータセット等を提出する。なお、プログラムが提出できない場合は、アルゴリズムが分かる仕様書を提出すること。プログラムのファイル形式は、任意の形式で差し支えない。

⑥ プログラム手順書

プログラムを実行するための詳細手順を記載するものである。少なくとも、プログラムファイル名及びプログラムの説明を含めることとし、別紙5を参考に作成すること。なお、提出されたプログラムを使用するにあたって、パス名の指定等、特別な処理を行う必要がない場合には、基本的にプログラム手順書の提出は不要である。

4.2.2.3 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。)

生理学的薬物速度論モデル解析に関する申請電子データを提出する場合の詳細は下記のとおりである。

- ① 解析に用いたモデルの構造、設定した薬物及び生理パラメータの値、解析結果、感度分析等の情報が含まれるファイル  
ファイル形式は、任意の形式で差し支えない。
- ② 血中濃度データ等を含む臨床試験のデータセット  
特定のソフトウェアで解析できるようにデータセットを作成又は加工している場合には、当該電子ファイル (Simcyp PE Data Files (xml 形式) 等) を提出することが望ましい。なお、特定のソフトウェア用にデータセットを作成又は加工していない場合のファイル形式は、任意の形式で差し支えない。また、血中濃度データ等を含む臨床試験のデータセットを提出する場合は、必要に応じてデータセット定義書 (4.2.2.1②を参照) を提出すること。

5. 承認申請時の申請電子データ等と eCTD との関係について

5.1 申請電子データ等と eCTD の関係

原則として、全ての申請電子データは、eCTD の XML メッセージから参照されることが適切である。しかしながら、eCTD の XML メッセージから参照する場合以外は、eCTD の XML メッセージ及び eCTD フォルダ構造に申請電子データに係る情報又はファイルを含めないこと。ただし、第1部の添付資料一覧に関連する申請電子データの提出の有無を報告書ごとに記載すること。

5.2 ゲートウェイシステムによる eCTD 受付番号の取得

eCTD を提出する際は、ゲートウェイシステムから事前に提出予定日及び必要な情報を入力し、eCTD 受付番号を取得すること。必要な情報の例は以下の通りである。

- 申請品目の販売名
- 申請区分
- 新規申請又は一変申請の別
- 正本、参考の別
- 提出予定日

### 5.3 ゲートウェイシステムを介した eCTD の提出

eCTDの提出にあたり、申請者は付加情報をゲートウェイシステムで登録、選択又は入力する。付加情報の例は以下の通りである。なお、全ての項目について提出のたびに登録、選択又は入力を求めるものではない。

- 正本、参考、差換え等の別
- ゲートウェイ受付番号
- eCTD 受付番号
- 提出連続番号
- 様式 (コード)
- 申請区分
- 申請品目の一般的名称
- 申請品目の販売名
- ウイルスチェックに関する陳述
- XML インスタンス (eCTD の XML メッセージ) のチェックサム関数値
- 動作確認環境
- 薬事担当者及び eCTD 技術担当者の連絡先
- 備考

上記を登録、選択又は入力した後、提出する eCTD のトップレベルフォルダをゲートウェイシステムで登録し、送信する。ゲートウェイシステムの具体的な操作については申請電子データシステムの操作マニュアルを参照すること。

### 5.4 ゲートウェイシステムを介して提出された eCTD の受領

PMDA は受信した eCTD に対しウイルスチェック及びバリデーションを実行し、その結果とともに eCTD 受領可否の評価結果を申請者に連絡する。eCTD に対するバリデーション内容は、原則として PMDA ウェブサイトに公開する eCTD 検証ツールの操作マニュアル等を参考にすること。

### 5.5 eCTD ライフサイクルと申請電子データの関係

申請電子データは申請書に添付すべき資料の一部であることから、申請電子データを変更 (追加、置換又は削除) する場合は、eCTD を改訂することが適切である。eCTD の XML メッセージから参照する場合以外は、3.3 に示す申請電子データに係る付加情報を提出することで、当該申請電子データと関連する eCTD の特定が可能となる。申請電子データを提出するにあたり、以下の点に留意すること。

- ① eCTD 初回提出時に提出する申請電子データ  
初回提出に関連する申請電子データを提出し、PMDA から申請電子データ受領連絡を受けた後に、初回提出に関連する申請電子データを追加提出することはできない。
- ② eCTD 改訂時に提出する申請電子データ
  - 既提出の申請電子データとの差分のみを提出する。以前の提出連続番号で提出した申請電子データを再度提出する必要はない。
  - 申請電子データ以外に提出する eCTD 資料が存在しない場合は、提出方法について事前に PMDA に相談すること。
  - PMDA から申請電子データ受領連絡を受けた後に、当該提出連続番号と関連する申請電子データを追加提出することはできない。
  - 医薬品部会後に申請電子データを提出する場合は本項の手順に従う。

### 5.6 申請電子データ提出時の変更願

eCTD改訂時に申請電子データを提出する場合は、「新医薬品の承認審査の進捗状況の確認について」（平成22年12月27日付け薬機発第1227001号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知）別添の6に示す変更願を提出する必要はない。

## 6. その他

申請電子データの提出を求める対象品目のうち、承認申請添付資料が必ずしもCTDであることを求めているものについて、当該品目の承認申請添付資料を3.で規定する方法により電子的に提出することができる。その場合の承認申請添付資料の標準的な電子化仕様については別途示す。

## 本ガイドで用いる用語の体系

電子ファイル（ゲートウェイシステムを介して提出する全てのファイル）

- └申請時の電子データ（＝申請電子データ）
  - └臨床試験データ
    - └ [臨床試験データのうち臨床薬理領域の申請電子データでないもの。]
      - └CDISC 準拠データ（＝CDISC 標準に準拠したデータ）
        - └データセット（＝提出データセット）
          - └SDTM データセット（＝SDTM によるデータセット）
            - └解析データセット（＝ADaM データセット＝ADaM によるデータセット）
              - └定義ファイル（＝define.xml）
          - └レガシーデータ
            - └データセット
              - └定義ファイル
            - └プログラムファイル
              - └解析用プログラム
              - └データセット作成用プログラム
        - └ [臨床薬理領域の申請電子データ]（標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験、母集団解析、生理学的薬物速度論モデル解析等に関する申請電子データ）
          - └CDISC 準拠データ（＝CDISC 標準に準拠したデータ）
            - └データセット（＝提出データセット）
              - └SDTM データセット（＝SDTM によるデータセット）
                - └解析データセット（＝ADaM データセット＝ADaM によるデータセット）
                  - └定義ファイル（＝define.xml）
              - └CDISC 標準以外の形式のデータ（＝ADaM 以外の形式で解析データセットを提出する場合のデータ）
                - └データセット（＝提出データセット）
                  - └解析データセット（＝ADaM 以外の形式のデータセット）
                    - └解析データセットでないデータセット（生理学的薬物速度論モデル解析で設定した薬物及び生理パラメータの値の情報等）
                - └データセット定義書
                - └主要な結果が出力されたファイル
                - └シミュレーションに関するファイル
                  - └プログラム手順書
              - └解析仕様書（又はそれに相当する情報を含む文書）
              - └プログラムファイル
                - └解析用プログラム
                - └データセット作成用プログラム
              - └臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書
          - └付随する文書
            - └aCRF（Annotated CRF）
              - └データガイド（いわゆる Reviewer's Guide）
                - └SDRG
                - └ADRG
      - └eCTD（申請電子データを除く（※））
      - └FD 申請データ
        - └ [その他、ゲートウェイシステムを介して提出するもの。]

※ただし、申請電子データを含めて「eCTD」と呼称する場合もある。

## 日本語が含まれる可能性がある変数の例

| Domain Prefix | Variable Name | Variable Label                          | Type | CDISC Notes (for domains)<br>Description (for General Classes)  | Core |
|---------------|---------------|---|------|---|------|
| 共通            | --REASND      | Reason Not Done                         | Char | Reason not done. Used in conjunction with --STAT when value is NOT DONE.  |      |
| 共通            | --RELNST      | Relationship to Non-Study Treatment     | Char | An opinion as to whether the event may have been due to a treatment other than study drug. Example: "MORE LIKELY RELATED TO ASPIRIN USE."   |      |
| DM            | INVNAM        | Investigator Name                       | Char | Name of the investigator for a site.  | Perm |
| CO            | COVAL         | Comment                                 | Char | The text of the comment. Text over 200 characters can be added to additional columns COVAL1-COVALn.   | Req  |
| SE            | SEUPDES       | Description of Unplanned Element        | Char | Description of what happened to the subject during this unplanned Element. Used only if ETCD has the value of "UNPLAN".   | Perm |
| SV            | SVUPDES       | Description of Unplanned Visit          | Char | Description of what happened to the subject during an unplanned visit.  | Perm |
| CM            | CMTRT         | Reported Name of Drug, Med, or Therapy  | Char | Verbatim medication name that is either pre-printed or collected on a CRF.  | Req  |
| CM            | CMMODIFY      | Modified Reported Name                  | Char | If CMTRT is modified to facilitate coding, then CMMODIFY will contain the modified text.  | Perm |
| CM            | CMINDC        | Indication                              | Char | Denotes why a medication was taken or administered. Examples: NAUSEA, HYPERTENSION.   | Perm |
| EX            | EXADJ         | Reason for Dose Adjustment              | Char | Describes reason or explanation of why a dose is adjusted.  | Perm |
| SU            | SUTRT         | Reported Name of Substance              | Char | Substance name. Examples: Cigarettes, Coffee.   | Req  |
| SU            | SUMODIFY      | Modified Substance Name                 | Char | If SUTRT is modified, then the modified text is placed here.  | Perm |
| SU            | SUDOSTXT      | Substance Use Consumption Text          | Char | Substance use consumption amounts or a range of consumption information collected in text form.   | Perm |
| AE            | AETERM        | Reported Term for the Adverse Event     | Char | Verbatim name of the event.   | Req  |
| AE            | AEMODIFY      | Modified Reported Term                  | Char | If AETERM is modified to facilitate coding, then AEMODIFY will contain the modified text.   | Perm |
| AE            | AEACNOTH      | Other Action Taken                      | Char | Describes other actions taken as a result of the event that are unrelated to dose adjustments of study treatment. Usually reported as free text. Example: "TREATMENT UNBLINDED. PRIMARY CARE PHYSICIAN NOTIFIED." | Perm |
| DS            | DSTERM        | Reported Term for the Disposition Event | Char | Verbatim name of the event or protocol milestone. Some terms in DSTERM will match DSDECOD, but others, such as "Subject moved" will map to controlled terminology in DSDECOD, such as "LOST TO FOLLOW-UP."        | Req  |
| MH            | MHTERM        | Reported Term for the Medical History   | Char | Verbatim or preprinted CRF term for the medical condition or event.   | Req  |
| DV            | DVTERM        | Protocol Deviation Term                 | Char | Verbatim name of the protocol deviation criterion. Example: IVRS PROCESS DEVIATION - NO DOSE CALL PERFORMED. The DVTERM values will map to the controlled terminology in DVDECOD, such as TREATMENT DEVIATION.    | Req  |

| Domain Prefix | Variable Name | Variable Label               | Type | CDISC Notes (for domains)<br>Description (for General Classes)   | Core |
|---------------|---------------|------------------------------|------|--|------|
| PE            | PEORRES       | Verbatim Examination Finding | Char | Text description of any abnormal findings. If the examination was completed and there were no abnormal findings, the value should be NORMAL. If the examination was not performed on a particular body system, or at the subject level, then the value should be null, and NOT DONE should appear in PESTAT. | Exp  |
| QS            | QSTEST        | Question Name                | Char | Verbatim name of the question or group of questions used to obtain the measurement or finding. The value in QSTEST cannot be longer than 40 characters.  | Req  |

(参考 : SDTM Ver.1.2、SDTM IG Ver.3.1.2 以降、記載は一部省略)

## 日本語データ格納方法の例

例 1) 日本語の医師記載用語を英訳せずそのまま格納する場合

AE ドメイン (英数字データセット)

- 日本語でデータ収集したテキスト項目については英語文字列 (「JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE」等) を格納する (AETERM 等を日本語で収集)。

| Row | STUDYID | DOMAIN | USUBJID | AESEQ | AETERM                           | AESTDTC          | AEENDTC          | AEMODIFY | AEDECOD            |
|-----|---------|--------|---------|-------|----------------------------------|------------------|------------------|----------|--------------------|
| 1   | ABC123  | AE     | 123101  | 1     | JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE | 2005-10-12       | 2005-10-12       |          | Headache           |
| 2   | ABC123  | AE     | 123101  | 2     | JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE | 2005-10-13T13:05 | 2005-10-13T19:00 |          | Back pain          |
| 3   | ABC123  | AE     | 123101  | 3     | JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE | 2005-10-21       |                  |          | Pulmonary embolism |

| Row      | AEBODSYS  | AESEV    | AESER | AEACN          | AEREL                  |
|----------|---|----------|-------|----------------|------------------------|
| 1 (cont) | Nervous system disorders                        | SEVERE   | N     | NOT APPLICABLE | DEFINITELY NOT RELATED |
| 2 (cont) | Musculoskeletal and connective tissue disorders | MODERATE | N     | DOSE REDUCED   | PROBABLY RELATED       |
| 3 (cont) | Vascular disorders                              | MODERATE | Y     | DOSE REDUCED   | PROBABLY NOT RELATED   |

| Row      | AEOUT                | AESCONG | AESDISAB | AESDTH | AESHOSP | AESLIFE | AESMIE | AESTDY | AEENDY | AEENRF |
|----------|----------------------|---------|----------|--------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|
| 1 (cont) | RECOVERED/RESOLVED   |         |          |        |         |         |        | -1     | -1     |        |
| 2 (cont) | RECOVERED/RESOLVED   |         |          |        |         |         |        | 1      | 1      |        |
| 3 (cont) | RECOVERING/RESOLVING |         |          |        | Y       | Y       |        | 9      |        | AFTER  |

AE ドメイン (日本語データセット)

- 日本語でデータ収集したテキスト項目については、日本語をそのまま格納する。

| Row | STUDYID | DOMAIN | USUBJID | AESEQ | AETERM | AESTDTC          | AEENDTC          | AEMODIFY | AEDECOD            |
|-----|---------|--------|---------|-------|--------|------------------|------------------|----------|--------------------|
| 1   | ABC123  | AE     | 123101  | 1     | 頭痛     | 2005-10-12       | 2005-10-12       |          | Headache           |
| 2   | ABC123  | AE     | 123101  | 2     | 背部痛    | 2005-10-13T13:05 | 2005-10-13T19:00 |          | Back pain          |
| 3   | ABC123  | AE     | 123101  | 3     | 肺塞栓    | 2005-10-21       |                  |          | Pulmonary embolism |

| Row      | AEBODSYS  | AESEV    | AESER | AEACN          | AEREL                  |
|----------|---|----------|-------|----------------|------------------------|
| 1 (cont) | Nervous system disorders                        | SEVERE   | N     | NOT APPLICABLE | DEFINITELY NOT RELATED |
| 2 (cont) | Musculoskeletal and connective tissue disorders | MODERATE | N     | DOSE REDUCED   | PROBABLY RELATED       |
| 3 (cont) | Vascular disorders                              | MODERATE | Y     | DOSE REDUCED   | PROBABLY NOT RELATED   |

| Row      | AEOUT                | AESCONG | AESDISAB | AESDTH | AESHOSP | AESLIFE | AESMIE | AESTDY | AEENDY | AEENRF |
|----------|----------------------|---------|----------|--------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|
| 1 (cont) | RECOVERED/RESOLVED   |         |          |        |         |         |        | -1     | -1     |        |
| 2 (cont) | RECOVERED/RESOLVED   |         |          |        |         |         |        | 1      | 1      |        |
| 3 (cont) | RECOVERING/RESOLVING |         |          |        | Y       | Y       |        | 9      |        | AFTER  |

例 2) 原文の日本語を英訳することが困難であり、使用する英語文字列を相互に区別する必要がある場合

QS ドメイン (英数字データセット)

| Row | STUDYID | DOMAIN | USUBJID | QSSEQ | QSTESTCD | QSTEST                             |
|-----|---------|--------|---------|-------|----------|------------------------------------|
| 1   | ABC123  | QS     | 123101  | 1     | QSTEST1  | JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE01 |
| 2   | ABC123  | QS     | 123101  | 2     | QSTEST2  | JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE02 |
| 3   | ABC123  | QS     | 123101  | 3     | QSTEST3  | JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE03 |

QS ドメイン (日本語データセット)

| Row | STUDYID | DOMAIN | USUBJID | QSSEQ | QSTESTCD | QSTEST          |
|-----|---------|--------|---------|-------|----------|-----------------|
| 1   | ABC123  | QS     | 123101  | 1     | QSTEST1  | 自分で布団を敷けますか?    |
| 2   | ABC123  | QS     | 123101  | 2     | QSTEST2  | ぞうきんがけはできますか?   |
| 3   | ABC123  | QS     | 123101  | 3     | QSTEST3  | ラジオ体操をしても平気ですか? |

## (参考) データセット定義書

Dataset: : XXXXXX (「XXXXXX」はデータセット名)

| No. | Variable <sup>※1</sup> | Description <sup>※2</sup>  |
|-----|------------------------|--|
| 1   | ID                     | Unique subject identifier  |
| 2   | STUDYID                | Study number   |
| 3   | TIME                   | Time of the event relative to the first dosing of the study drug   |
| 4   | AMT                    | Amount of drug administered  |
| 5   | DV                     | Plasma concentration   |
| 6   | CMT                    | Number of the compartment where the parameter was measured<br>1 = Dosing<br>2 = Parent drug<br>3 = Metabolite  |
| 7   | MDV                    | Missing dependent variable data item for DV<br>0 = Valid PK measurement<br>1 = Other (missing or invalid value, dosing event, start of urine sampling) |
| X   | XXXX                   | .....  |

※1：変数名を記載すること。

※2：変数の説明を記載すること。



## (参考) プログラム手順書

| No. | Program file name <sup>※1</sup> | Description <sup>※2</sup>  |
|-----|---------------------------------|--|
| 1   | xxxxxx                          | <p>使用ソフトウェア：○○ Ver.●<br/>           使用目的：・・・に用いた。<br/>           使用時の留意点：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• アウトプットファイルを出力するフォルダを下記の行で指定する。<br/>                   xxxxx &lt;- "パス名"</li> <li>•</li> <li>• ...のデータファイルを保存するフォルダを下記の行で指定する。<br/>                   xxxxx &lt;- "パス名"</li> <li>• 下記の行までプログラムを実行する。<br/>                   exportData(XXXXX)</li> <li>• 指定したフォルダ (xxxxx) に出力された CSV ファイル (「xxxx」) に対して、シミュレーション用の・・・ファイル (xxxxxx) を実行する。</li> <li>• アウトプットファイル (xxxxx) を、上で指定したフォルダ (xxxxx) に保存する。</li> <li>• 下記の行からプログラムの実行を再開し、保存したアウトプットファイル xxxxx) を読みこみ解析する。<br/>                   xxxxx &lt;- importData(XXXXX)</li> </ul> |
| X   | xxxxxx                          | <p>使用ソフトウェア：○○ Ver.●<br/>           使用目的：・・・に用いた。<br/>           使用時の留意点：<br/>           ・・・</p>   |

※1：プログラムファイル名を記載すること。

※2：プログラムの説明（使用ソフトウェア、使用目的、使用時の留意点等）を記載すること。