

薬機次発第 0911001 号
平成 29 年 9 月 11 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
次世代審査等推進室長

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

承認申請時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、平成 27 年 4 月 27 日付け薬機次発第 0427001 号独立行政法人医薬品医療機器総合機構次世代審査等推進室長通知「承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドについて」（平成 28 年 8 月 24 日一部改正）（以下「技術的ガイド」という。）において示しているところである。

申請電子データ提出経験等を踏まえ、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たので、貴管下関係者に対し周知方よろしく御配慮願います。

なお、参考として改正後の技術的ガイドを添付する。

承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイド 新旧対照表

改正後	改正前																																																												
<p>1. ~2. 略</p> <p>3. 申請電子データ等の提出について</p> <p>3.1~3.4 略</p> <p>3.5 フォルダ構造 (略)</p> <p>各フォルダの使用方法は以下の通りである。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>フォルダ名</th> <th>階層</th> <th>説明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>略</td> <td>略</td> <td>略</td> </tr> <tr> <td>adam</td> <td>5</td> <td>略</td> </tr> <tr> <td>datasets</td> <td>6</td> <td>略</td> </tr> <tr> <td>programs</td> <td>6</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>略</td> <td>略</td> <td>略</td> </tr> <tr> <td>legacy</td> <td>5</td> <td>略</td> </tr> <tr> <td>datasets</td> <td>6</td> <td>略</td> </tr> <tr> <td>programs</td> <td>6</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>略</td> <td>略</td> <td>略</td> </tr> </tbody> </table> <p>3.6, 3.7 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 提出するデータセット</p> <p>4.1.1.1~4.1.1.2 略</p>	フォルダ名	階層	説明	略	略	略	adam	5	略	datasets	6	略	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。	略	略	略	legacy	5	略	datasets	6	略	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。	略	略	略	<p>1. ~2. 略</p> <p>3. 申請電子データ等の提出について</p> <p>3.1~3.4 略</p> <p>3.5 フォルダ構造 (略)</p> <p>各フォルダの使用方法は以下の通りである。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>フォルダ名</th> <th>階層</th> <th>説明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>略</td> <td>略</td> <td>略</td> </tr> <tr> <td>adam</td> <td>5</td> <td>略</td> </tr> <tr> <td>datasets</td> <td>6</td> <td>略</td> </tr> <tr> <td>programs</td> <td>6</td> <td>ADaM データセット、表又は図に係るプログラムを格納するフォルダ。</td> </tr> <tr> <td>略</td> <td>略</td> <td>略</td> </tr> <tr> <td>legacy</td> <td>5</td> <td>略</td> </tr> <tr> <td>datasets</td> <td>6</td> <td>略</td> </tr> <tr> <td>programs</td> <td>6</td> <td>ADaM 以外の形式の解析データセット、表又は図に係るプログラムを格納するフォルダ。</td> </tr> <tr> <td>略</td> <td>略</td> <td>略</td> </tr> </tbody> </table> <p>3.6, 3.7 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 提出するデータセット</p> <p>4.1.1.1~4.1.1.2 略</p>	フォルダ名	階層	説明	略	略	略	adam	5	略	datasets	6	略	programs	6	ADaM データセット、表又は図に係るプログラムを格納するフォルダ。	略	略	略	legacy	5	略	datasets	6	略	programs	6	ADaM 以外の形式の解析データセット、表又は図に係るプログラムを格納するフォルダ。	略	略	略
フォルダ名	階層	説明																																																											
略	略	略																																																											
adam	5	略																																																											
datasets	6	略																																																											
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。																																																											
略	略	略																																																											
legacy	5	略																																																											
datasets	6	略																																																											
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。																																																											
略	略	略																																																											
フォルダ名	階層	説明																																																											
略	略	略																																																											
adam	5	略																																																											
datasets	6	略																																																											
programs	6	ADaM データセット、表又は図に係るプログラムを格納するフォルダ。																																																											
略	略	略																																																											
legacy	5	略																																																											
datasets	6	略																																																											
programs	6	ADaM 以外の形式の解析データセット、表又は図に係るプログラムを格納するフォルダ。																																																											
略	略	略																																																											

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があるが、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 PWDA 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、承認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がある。

(以下略)

4.1.1.4 略

4.1.2~4.1.5 略

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。

(以下略)

4.1.6.2 略

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があるが、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 PWDA 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、承認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がある。

(以下略)

4.1.1.4 略

4.1.2~4.1.5 略

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、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。

(以下略)

4.1.6.2 略

4.1.7 第I相試験、臨床薬理試験等の成績及び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

(新設)

第I相試験、臨床薬理試験等の成績及び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承認申請時に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上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上で説明することができる。

4.2 第I相試験、臨床薬理試験等の成績及び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

(略)

4.2.1 略

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、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。

なお、第I相試験、臨床薬理試験等の成績及び臨床薬理領域の解析に関する申請電子データのうち、CDISC 標準に準拠したデータについては、4.1.7に従うこと。

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、解析データセット及びデータセット定義書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。

- ・ 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

4.2 第I相試験、臨床薬理試験等の成績及び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

(略)

4.2.1 略

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、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。

4.2.2.1 標準的な薬物動態解析

ADaM 以外の形式で標準的な薬物動態解析に関する申請電子データを提出する場合について、解析データセット及びデータセット定義書の詳細は下記のとおりである。

① 解析データセット

ファイル形式は、以下のいずれかの形式とすることが望ましい。

- ・ 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。

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 通知及び eCTD 取扱い通知によって定められている PDF とすることが望ましい。

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、解析データセット及びデータセット定義書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、

4.2.3.2 ①に示す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。

・ 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。

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、提出するファイル、データセット及びデータセット定義書の詳細は下記のとおりである。

① (略)

② (略)

③ データセット定義書

4.2.2.1②を参照すること。

・ファイル形式は、原則、eCTD 通知及び eCTD 取扱い通知によって定められている PDF とすることが望ましい。

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について、解析データセット及びデータセット定義書の詳細は下記のとおりである。

① 解析データセット

ファイル形式は、以下のいずれかの形式とすることが望ましい。

・ SAS XPORT 形式 (*.xpt)

・ ASCII Format Data Files

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 通知及び eCTD 取扱い通知によって定められている PDF とすることが望ましい。

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について、提出するファイル、データセット及びデータセット定義書の詳細は下記のとおりである。

① (略)

② (略)

③ 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も差し支えない。

・ファイル形式は、原則、eCTD 通知及び eCTD 取扱い通知によって定められている PDF とすることが望ましい。

4.2.3 プログラム等の具体的な提出内容について

4.2.3.1 略

4.2.3.2 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について、プログラムファイル、主要な結果が出力されたファイル及びプログラム手順等のシミュレーションに関するファイルの詳細は下記のとおりである。

① プログラムファイル

ファイル形式は、テキストファイル形式とすることが望ましい。

② 主要な結果が出力されたファイル (NONMEM output 等)

ファイル形式は、任意の形式で差し支えない。

③ シミュレーションに関するファイル

ファイル形式は、任意の形式で差し支えない。

また、プログラム手順書の詳細は下記のとおりである。

- ・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。

4.2.3 プログラム等の具体的な提出内容について

4.2.3.1 略

4.2.3.2 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について、プログラムファイル、主要な結果が出力されたファイル及びプログラム手順等のシミュレーションに関するファイルの詳細は下記のとおりである。

① 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。

・ ASCII Format Data Files

② 主要な結果が出力されたファイル (NONMEM output 等)

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を提出する。ファイル形式は、任意の形式で差し支えない。

③ シミュレーションに関するファイル

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生じ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。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。

また、プログラム手順書も提出し、その詳細は下記のとおりとする。

- ・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。

5. 申請電子データ等とeCTDとの関係について

5.1～5.5 略

5.6 申請電子データ提出時の変更願

CTD 又は 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 に示す変更願に、当該申請電子データについて記載すること。このとき、提出する全てのファイルを変更願に列記する必要はなく、各試験に関連する申請電子データ一式の有無が判別できればよい。「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」(平成 27 年 4 月 27 日付け薬食審査発 0427 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) の記の 2. (2) アに示すゲートウェイシステムを用いて改訂した CTD を提出する場合は、その必要はない。

6. 略

別紙 1～5 略

5. 申請電子データ等とeCTDとの関係について

5.1～5.5 略

5.6 申請電子データ提出時の変更願

CTD 又は 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 に示す変更願に、当該申請電子データについて記載すること。このとき、提出する全てのファイルを変更願に列記する必要はなく、各試験に関連する申請電子データ一式の有無が判別できればよい。

6. 略

別紙 1～5 略