

(別添)

「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」
に関する質疑応答集 (Q&A)

問 1

実務的通知 1. (3)において、既に電子データを提出済みの場合であっても、「新たな解析が追加で実施されている場合には、対応する解析データセット及びプログラムの提出を求める場合がある。」とあるが、解析データセットについては既存のものを変更することなく利用している場合の取扱いはどうなるのか。

(答)

解析データセットについて既存のものを変更することなく利用している場合も、原則として、解析データセットとプログラムの両方を提出すること。

問 2

実務的通知 1. (4)において、「平成 32 年 4 月 1 日以降に電子データを添付して承認申請された品目であって、その審査の過程で実施することを求められた製造販売後臨床試験の場合は、原則として、再審査申請時に電子データの提出を求めること」とあるが、承認条件として実施を求められた製造販売後臨床試験以外の試験についても電子データの提出を求められることはあるのか。

(答)

承認条件として設定されたものに限らず、審査の過程で独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）が実施を求めた製造販売後臨床試験についても、再審査申請時に電子データの提出を求める。

問 3

ポータルサイト利用に際し電子証明書が必要とあるが、どこで入手すればよいのか。また、電子証明書は組織単位で作成すればいいのか。

(答)

ポータルサイトでは、一般財団法人医療情報システム開発センターが発行している Medicertified 電子証明書を使用する。

ポータルサイトでは、ユーザー名ごとに一つの電子証明書が必要である。ま

た、当該電子証明書は自然人単位で発行されていることから、申請者においては必要な人数分の電子証明書を準備すること。

電子証明書の取得方法、取得に要する日数等については医療情報システム開発センターの WEB サイトを参照すること。

問 4

ポータルサイトで申請予告を行った後、何らかの理由でポータルサイトを介して提出できなかった電子ファイルを PMDA 窓口で提出することは可能か。

(答)

やむを得ない事情による場合は可能である。

ポータルサイトを介して提出できなかった資料のみを、承認申請予定日の一勤務日前までに PMDA 窓口へ提出すること。

問 4 の 2

ポータルサイトで申請予告を行わず、承認申請時にゲートウェイシステムを使用せず PMDA 窓口で電子ファイルを提出した場合、以降の当該申請に関わる電子ファイルの提出をポータルサイトを介して行うことはできるか。

(答)

できない。当該申請に関わる電子ファイルの提出は全て PMDA 窓口にて行うこと。

問 5

ポータルサイトから電子ファイル提出を行った場合、実務的通知 2. (3) で定める「電子ファイル到着日」と同日に承認申請書を PMDA 窓口で提出することは可能か。

(答)

可能である。承認申請書の PMDA 窓口受付時に電子ファイルのウイルスチェックが完了していない場合、承認申請受付ができないことから、ウイルスチェック等の処理時間を考慮しておくことが望ましい。

問 6

ファイル転送中にエラーが発生した場合、どのように対応すればよいか。

(答)

エラーが発生した場合、ポータルサイト上にエラーダイアログが表示される。エラーダイアログにはエラー内容等の情報とともに、ポータル管理者へのメールリンクが表示される。

エラー報告を受けた場合、ポータル管理者は未転送ファイルの有無等の状況確認を行い、再送が必要なファイル等についての対応方法を申請者に連絡するので、必要な手続きを行うこと。

問 7

電子データ提出に伴い、電子データ提出対象品目の承認申請添付資料については原則 eCTD とすることとあるが、従来から求めていた CTD 及び eCTD の適用範囲との関係はどうなるのか。

(答)

「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」（平成 26 年 6 月 20 日付け薬食審査発 0620 第 6 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「基本的通知」という。）2. (1) のとおり、電子データの提出対象となる品目は「医薬品の承認申請について」（平成 26 年 11 月 21 日付け薬食発 1121 第 2 号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「局長通知」という。）の別表 2－(1) に掲げる (1) から (7) まで、(9) 及び (9 の 2) の医療用医薬品とされているが、このうち別表 2－(1) 中 (9 の 2) の医療用医薬品については、これまで必ずしも CTD による申請を求めている。

よって、別表 2－(1) 中 (9 の 2) の医療用医薬品については、当面の間、従前の通り eCTD の提出は必ずしも求めないこととする。

問 8

承認申請後に申請の取下げを行った場合、電子データ等の取扱いはどうなるのか。

(答)

承認申請時に電子データを求めることの意義については、基本的通知のとおり、様々な品目に関する試験データが集積され、品目横断的解析が可能となることにより、より合理的で効率的な評価・判断プロセスの構築を進めることにある。

したがって、提出された電子データ及びプログラムについては、承認申請添付資料の一部として位置付けているところではあるが、従来からの承認申請添付資料の取扱いとは異なり、申請者と協議のうえ、承認申請の取下げ後にお

いても PMDA における品目横断的解析等に利用されることが想定される。

なお、eCTD として提出される従来からの承認申請添付資料のうち、解析に必要な計画書等については、品目横断的解析等の際に合わせて利用することを想定しているが、その他の添付資料については承認申請の取下げに伴い PMDA において適切に破棄することとなる。

問 9

CDISC 標準以外の形式でまとめられたデータベースから、SDTM 及び ADaM データセットを作成している場合に、作成に用いたデータベースと SDTM 及び ADaM データセットとの関係の説明のため、作成に用いた CDISC 標準以外の形式でまとめられたデータセットを併せて提出し説明することは可能か。

(答)

CDISC 標準以外の形式で作成さ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が、作成に用いたデータセットを提出することにより容易となると申請者が判断した場合には、Annotated CRF と併せてこれらを提出することは可能である。ただし、基本的に承認審査において用いられるのは CDISC 標準形式に変換されて提出されたデータであり、CDISC 標準以外の形式で作成されたデータセットは、CDISC 標準形式データセットの理解のために使用されることとなる。

問 10

実務的通知 1. (1) において、基本的通知 2. (2) イに掲げる資料のほか、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（母集団解析やモデルに基づくシミュレーション等を含む。）に関して、薬物動態又は薬力学の評価が、用法・用量の主要な根拠になると考えられる資料についても、電子データを提出することとされているが、どのような資料が提出対象となるのか。

(答)

一般的に次に掲げる資料のように、薬物動態又は薬力学の評価が、申請用法・用量や検証的試験の用法・用量の設定根拠とされている場合、申請者が医療用医薬品添付文書の注意喚起の根拠に用いられている場合、申請者が特定の患者における用量調節の必要性の判断に用いられている場合には、当該試験及び解析の電子データは提出対象となる。

(1) 標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験

- ① 例えば、抗菌剤等、薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する試験成績

が用法・用量の主要な根拠となる場合の第Ⅰ相試験又は第Ⅱ相試験

- ② 小児、高齢者及び肝・腎機能障害患者に対する用法・用量又は用量調節の主要な根拠となる臨床薬理試験
- ③ 薬物相互作用による用量調節の主要な根拠となる臨床薬理試験
- ④ 食事の影響試験の成績に基づいて用法・用量に食事に関する規定を設けた場合等、用法・用量の主要な根拠となる食事の影響試験
- ⑤ 性別、体重（肥満等）、疾患の重症度、遺伝子多型等の遺伝因子、飲酒、喫煙に関する用法・用量又は用量調節の主要な根拠となる臨床薬理試験
- ⑥ 皮下注射製剤、貼付剤等で、投与部位による薬物動態への影響を検討した相対バイオアベイラビリティ試験
- ⑦ 検証的試験で使用された製剤と申請製剤が異なる場合の両製剤間の生物学的同等性試験や、医療用配合剤の開発における検証的試験を単剤併用で実施した場合の単剤併用と医療用配合剤間の生物学的同等性試験等、有効性、安全性及び用法・用量の主要な根拠となる生物学的同等性試験
- ⑧ バイオ後続品の有効性、安全性及び用法・用量の主要な根拠となる、先行バイオ医薬品との同等性/同質性を検討した薬物動態試験又は薬物動態/薬力学試験

(2) 母集団解析（モデルに基づくシミュレーションを含む。）

- ① 国際共同治験やブリッジング試験等を利用した開発において、日本人と外国人における薬物動態又は薬物動態/薬力学の類似性を検討した母集団解析
- ② 申請者が検証的試験の用法・用量の設定根拠と考える母集団解析
- ③ 第Ⅲ相試験を含むデータを対象とした母集団解析
- ④ 薬物相互作用、小児、高齢者、肝・腎機能障害患者等に対する用法・用量又は用量調節の主要な根拠となる母集団解析

(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。）

- ① 薬物相互作用による用量調節や、小児、高齢者及び肝・腎機能障害患者等に対する用法・用量又は用量調節の主要な根拠となる場合等における生理学的薬物速度論モデル解析
- ② 臨床薬物相互作用試験を実施しないことの根拠に用いた生理学的薬物速度論モデル解析

内因性及び外因性因子が薬物動態又は薬力学に及ぼす影響を検討した試験については、申請者が、医療用医薬品添付文書において薬物動態又は薬力学に関する注意喚起を行う必要があると判断する場合、当該試験の電子データは提出対象となる。また、注意喚起の有無に関わらず、薬物動態に及ぼす影響を検討した試験について、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の範囲外にある（薬物動態パラメータが対数正規分布することを仮定）場合も、当該試験の電子データは提出対象となる。

なお、絶対的バイオアベイラビリティの検討を目的とした試験やマスバランス試験は、原則として電子データの提出対象とはならない。

問10の2

基本的通知2.(2)イに掲げる資料について、以下の点を説明してほしい。

- (1) 抗悪性腫瘍剤の第I相試験が申請電子データの提出対象となる資料とされているが、抗悪性腫瘍剤で実施した全ての第I相試験が提出対象になるのか。
- (2) ICH E14ガイドラインに基づくQT/QTc試験が提出対象の資料とされているが、QT/QTc試験の代替として臨床薬理領域の解析（薬物濃度-反応解析等）を実施した場合、当該解析は提出対象になるのか。

(答)

- (1) 一般的に、第III相試験の用法・用量の設定根拠となる第I相試験が該当する。
- (2) QT/QTc試験の代替として実施した臨床薬理領域の解析（薬物濃度-反応解析等）は提出対象になる。

問11

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の電子データの提出について、以下の点を説明してほしい。

- (1) 基本的通知2.(2)イに掲げる資料について、実務的通知では、主な解析に用いられたADaMデータセットを提出することとされている。日本人と外国人の双方に対して実施された第I相試験（国際共同試験やブリッジング試験の場合など）について、臨床試験の主な目的が薬物動態の評価であっても、有効性及び安全性に関する解析データセットを提出する必要はあるか。また、当該試験の薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析データセットについて、基本的通知2.(2)ウの資料のうち、標準

的な薬物動態解析が実施された臨床試験と同様に、ADaM 以外の形式で提出することは許容可能か。

- (2) 基本的通知 2. (2) ウの資料のうち、標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験について、実務的通知では、原則として、薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析データセットだけでなく、有効性及び安全性に関する解析データセットについても提出する必要があるとされている。標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験の主な目的が薬物動態又は薬物動態/薬力学の評価であっても、有効性及び安全性に関する解析データセットを提出する必要があるか。
- (3) 複数の臨床試験のデータを統合したデータセットを用いて標準的な薬物動態解析を実施した場合は、どのような電子データを提出する必要があるか。

(答)

- (1) 日本人と外国人の双方に対して実施された第 I 相試験の有効性及び安全性に関する解析データセットについては、必ずしも解析データセットの提出を要しない場合があるので、有効性及び安全性に関する解析データセットを ADaM 形式で提出することが困難な場合は、その提出要否を対面助言を活用し事前に PMDA に相談すること。また、当該試験の薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析データセットについては、ADaM 以外の形式で作成されているデータセットでも受入れ可能な場合があるので、薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析データセットを ADaM 形式で提出することが困難な場合は、上記と同様に、事前に PMDA に相談すること。
- (2) 基本的通知 2. (2) ウの資料のうち、標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験については、必ずしも有効性及び安全性に関する解析データセットの提出を要しない場合があるので、当該解析データセットを ADaM 形式で提出することが困難な場合は、その提出要否を対面助言を活用し事前に PMDA に相談すること。
- (3) 原則として、統合解析に用いた解析データセットに加えて、個々の試験について、SDTM 形式のデータセットの提出も求める。SDTM 形式のデータセットが提出が困難な場合は、対面助言を活用し事前に PMDA に相談すること。

問 12

電子データの提出対象となる資料と求められるデータセットの形式の関係

を確認したい。

(答)

基本的通知における記載箇所に基づき、資料の内容及びデータセットの形式の関係を以下に示す。

表 電子データ提出対象となる資料の種類と提出形式

基本的通知での記載箇所	内容	個々の臨床試験データ	解析データセット	
			有効性及び安全性の解析に関するもの	PK 又は PK/PD 解析に関するもの
2. (2) ア	一般的に有効性、安全性及び用法・用量の主要な根拠となると考えられる全ての第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（長期投与試験を含む）の成績に関する資料	SDTM	ADaM	
2. (2) イ ※	第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験のうち、次に掲げる試験の成績に関する資料	SDTM	ADaM	ADaM
	抗悪性腫瘍剤での第Ⅰ相試験 日本人と外国人の双方に対して実施された第Ⅰ相試験（国際共同試験やブリッジング試験の場合など） ICH E14 ガイドラインに基づく QT/QTc 試験			原則 ADaM だが、他の形式でも受入れ可能な場合がある
				ADaM
2. (2) ウ ※	その他の第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験等で、PMDA が必要と判断したもの	SDTM	ADaM	ADaM が望ましいが、他の形式でも差し支えない
	母集団解析 生理学的薬物速度論モデル解析			CDISC 標準以外の形式で提出することで差し支えない
2. (2) ウ	参考資料等で PMDA が必要と判断したもの	SDTM*	ADaM*	
2. (2) ウ	有効性又は安全性に関する統合解析（ISS/ISE）	SDTM**	ADaM	

PK：薬物動態、PD：薬力学

※：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

*：必要性に応じて事前に相談

**：原則として ADaM による解析データセットを提出する必要があるが、SDTM データセットを解析に用いている場合にはその提出で差し支えない

問 13

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に関する電子データについては、他の資料と同時に提出することが困難な場合も想定される。そのような電子データを承認申請後に提出することは可能であるか。

(答)

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に関する電子データについては、承認申請後の提出も受入れ可能な場合がある。承認申請時に提出が困難な電子データがある場合は、その提出時期等について、対面助言を活用し事前に PMDA に相談すること。

問 14

経過措置期間中の取扱いについて、資料の一部のみの電子データ提出を受け入れるものとするがあるが、ひとつの試験の電子データのうち、さらに一部のデータセットからでも受け入れは可能か。

(答)

受入れ可能な電子データの最少単位は、試験単位とする。経過措置期間中においては、提出を求める試験のうち一部の試験の電子データを提出することは可能であるが、当該試験に関する電子データのうち、さらにその一部の電子データ（例えば SDTM のみ等）の提出は受け入れられない。

問 15

SDTM データセットは英語で作成することとされているが、「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る CTD のフォーマットについて（平成 23 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）」において「有害事象名については、全て日本語で記載することが望ましい。」とされていることについて、対応に変更はあるか。

(答)

当面の間、引き続き CTD においては、「有害事象名については、全て日本語で記載することが望ましい。」との扱いを継続することとする。

問 16

実務的通知において、対象品目の承認申請に添付すべき資料の提出については、原則として eCTD によるものとされており、さらに、同通知において、FD 申請データ、eCTD、電子データはゲートウェイシステムにより提出することとされている。eCTD による資料の提出、電子データの提出及びゲートウェイシステムの利用について、局長通知の別表 2 - (1) による申請区分との関係はどうなるのか。

(答)

CTD 提出、eCTD 提出、電子データ提出及びゲートウェイシステム利用の関係

をまとめると以下の表のとおりである。

局長通知別表 2 - (1) 医療用医薬品	CTD 提出 (※1)	eCTD 提出	電子データ提出	ゲートウェイ システム利用
(1) 新有効成分含有医薬品	○	○	○	○
(2) 新医療用配合剤	○	○	○	○
(3) 新投与経路医薬品	○	○	○	○
(4) 新効能医薬品	○	○	○	○
(5) 新剤形医薬品	○	○	○	○
(6) 新用量医薬品	○	○	○	○
(7) バイオ後続品	○	○	○	○
(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)	○	△	×	不可
(8の2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)	○ (※2)	△	×	不可
(9) 類似処方医療用配合剤 (再審査期間中のもの)	○	○	○	○
(9の2) 類似処方医療用配合剤 (再審査期間中でないもの)	△	△ (※3)	○	○
(10) その他の医薬品 (再審査期間中のもの)	○	△	×	不可
(10の2) その他の医薬品 (10の場合であって、生物製剤 等の製造方法の変更に係るもの)	○	△	×	不可
(10の3) その他の医薬品 (再審査期間中でないもの)	○ (※2)	△	×	不可
(10の4) その他の医薬品 (10の3の場合であって、生 物製剤等の製造方法の変更に係 るもの)	○	△	×	不可

○：必須、△：任意、×：不要

※1：「医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取扱いについて」（平成 28 年 3 月 11 日付け薬生審査発 0311 第 3 号）、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成 26 年 11 月 21 日付け薬食審査発 1121 第 12 号）及び「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」（平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審査第 899 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）により規定している。

※2：(8の2)及び(10の3)のうち、以下のものは「△：任意」としている。

- ① 生物学的製剤、② 放射性医薬品、③ 遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品
- ④ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「医薬品医療機器法」という。）施行令(昭和 36 年政令第 11 号)第 80 条第 2 項第 7 号への規定に基づき厚生労働大臣が指定する製造管理又は品質管理に特別の注意を要する医薬品
 - (ア) 人又は動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品
 - (イ) 細胞組織医薬品
 - (ウ) 特定生物由来製品
- ⑤ 生物由来原料、生薬又は動植物抽出物を原薬とする医薬品、⑥ 体外診断用医薬品、⑦ 医薬品医療機器法施行規則(昭和 36 年厚生省令第 1 号)第 96 条各号に掲げる医薬品（「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 179 号）への適合を要しない医薬品）

※3：(9の2)について、eCTD 形式でない場合で、電子データのみをゲートウェイシステムを利用して提出する方法については、「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 27 年 4 月 27 日付け薬機次発第 0427001 号）の 3 の項で規定する方法に準じること。

問 17

基本的通知において電子データの提出対象品目とされている局長通知別表 2-(1)に掲げる(1)から(7)まで、(9)及び(9の2)の医療用医薬品のうち、電子データの提出対象となる資料がない品目については、承認申請に際して添付すべき資料を eCTD 形式で提出しなくてもよいか。また、ゲートウェイシステムを利用しなくてもよいか。

(答)

質問の品目については eCTD 形式で提出しなくてもよく、また、ゲートウェイシステムを利用しなくてもよい。

問 18

電子データの提出対象となる資料がない場合、FD 申請データや eCTD の提出にゲートウェイシステムを利用することは可能か。

(答)

ゲートウェイシステムは電子データの提出を主たる目的として構築したものであるが、承認申請に係る手続の効率化の観点から、電子データの提出対象となる資料がない承認申請についても、局長通知別表 2-(1)に掲げる(1)から(7)まで、(9)及び(9の2)の申請区分である場合は、FD 申請データや eCTD の提出にゲートウェイシステムを利用することを可能とする。

問 19

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（先駆け審査指定制度対象品目、HIV 感染症治療薬等）や、再審査申請より前に製造販売後臨床試験成績の評価（医薬品添付文書改訂相談、承認条件解除の要望時等）が行われる品目について、実質的な試験結果の評価を行う時点で電子データを提出する場合の電子データの提出内容及び提出方法等の留意点を確認したい。

(答)

- (1) 基本的には、評価の対象となる試験・解析に関する電子データを提出すること。
- (2) 現状では、承認申請に伴わない場合にはゲートウェイシステムの利用が困難であるため、記録媒体により提出すること。
- (3) 記録媒体による電子データの提出は試験結果の提出予定日の 5 週間前から試験結果提出日までの間に行うこと。
- (4) 実質的な試験結果の評価を行う時点で電子データを提出した場合でも、当該資料は承認申請書又は再審査申請書に添付すべき資料の一部である

ことから、承認申請時や再審査申請時には、ゲートウェイシステムを介して電子データを再度提出すること。

(5) 電子データの提出に先立ち、CDISC 標準に準拠したデータに関する適合性を事前に確認し、技術的ガイドに示す PMDA が重大と考えるエラーが認められるが修正が不可能な場合には、その内容及び理由について、電子データ提出前に、対面助言を利用して事前に PMDA に相談すること。

(6) さらに、個別の品目毎の留意点は以下のとおりである。

① 先駆け審査指定制度の対象品目

事前の評価に際して、各試験・解析結果の提出タイミングに合わせて、当該結果に対応する電子データを提出すること。なお、提出可能な試験・解析の電子データのみ提出することでも差し支えない。

② HIV 感染症治療薬、事前評価相談対象品目、医薬品添付文書改訂相談品目又は承認条件解除要望品目

事前の評価に際して、基本的通知において提出範囲としている試験・解析の電子データについて、一度にまとめて提出すること。

問 20

CDISC 標準以外の形式で作成した電子データを CDISC 標準に変換して提出する場合の留意点を確認したい。

(答)

CDISC 標準以外の形式で作成した電子データを CDISC 標準に変換して提出する場合であっても、基本的には承認申請時に電子データを提出する必要がある。ただし、やむを得ない事情がある場合は、基本的通知 2. (2) ウに該当する臨床試験であって、試験開始日（最初の被験者を組み入れた日）が平成 26 年 6 月 20 日（基本的通知発出日）より前の試験に限り、承認申請後の提出も受け入れ可能な場合があるため、対面助言を活用し事前に PMDA に相談すること。

なお、承認申請後に提出する場合であっても審査の可能な限り早い段階で提出する必要があり、提出時期については事前に PMDA と合意すること。