



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國非臨床試驗數據交換標準

### (Standard for Exchange of Nonclinical Data, SEND)介紹

張櫻馨<sup>1</sup>

#### 前言

經國際醫藥法規協合組織 ( International Conference on Harmonisation, ICH ) 討論定案之電子化通用技術文件(Electronic Common Technical Document, eCTD) · 在國際上逐步推行多年，已是藥品技術性資料送件之趨勢潮流，這是因為其在藥品研發過程之文件創建、傳輸、複製、審查、檢索、存檔以及產品文件生命週期管理等方面，皆存在諸多優勢，有助提升藥品審查的流暢度和提高效率。

因應電子化送件時代的來臨，歐盟在 2014 年 3 月份起即要求藥廠必須按照 eCTD 格式遞交，而美國強制規定自 2017 年 5 月 5 日起，所有向美國食品藥物管理局(FDA)的藥品評估暨研究中心(CDER)和生物藥品評估暨研究中心(CBER)所提交的文件，都必須符合 eCTD 要求，包含新藥申請(NDAs)、學名藥申請(ANDAs)、及生物藥品許可申請(BLAs)都須使用 eCTD 格式檢送，而從今年 2018 年 5 月 5 日起，商業化臨床試驗藥品 (commercial Investigational new drug)也必需以 eCTD 申報。此外，美國 FDA 最近公布，將第三類藥品主檔案(Type III DMF)須採 eCTD 格式申報送件之規定，由原訂期限延後一年至 2019 年 5 月 5 日開始實施。

根據美國在 2014 年 12 月依據《聯邦食品、藥物和化妝品法案》745A(a)部分，於「Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Standardized Study Data : Guidance for Industry」<sup>[1]</sup>載明，要求標準化臨床及臨床前試驗數據格式且需以電子方式送件。而在「Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Submissions Under Section 745A(a) of the FD&C Act: Guidance for Industry」<sup>[2]</sup>，此一具有約束力的指導原則中，具體列出:1) 必須以電子方式檢送的案件類型；2) 電子檢送要求的豁免和豁免標準；以及 3) 實施時間表和過程。

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心諮詢輔導中心



以電子化系統遞交試驗數據資料，須將數據電子格式標準化，以助於法規單位（如：美國 FDA）能夠有效接收、處理、審查和歸檔檢送文件，促使審查過程更簡化和現代化。電子化數據傳輸有助分析工具的使用，檢視藥品數據並突顯須關注的領域，以確保檢送的資料在不同的電腦系統上也能審查處理，並使審查專家能夠透過結合多項試驗數據，探索許多試驗問題。因此，美國 FDA 研擬制定有關數據標準的新要求，而這些數據標準的適用對象則包括檢送給美國 CDER 和 CBER 的大部分試驗數據。所謂試驗數據標準 (Study data standards)<sup>[3]</sup> 主要在定義電腦系統間臨床和非臨床研究數據交換傳輸之標準格式。這些標準提供了一個可用來統整試驗數據的一致性架構，包括數據集 (datasets) 的模板 (templates)、變數的標準名稱 (standard names for variables)、普通變數 (common variables) 及進行運算的標準方法。而且在美國 FDA 頒布的試驗數據標準相關實行內容中規定，試驗數據在試驗開始日起就必須採用美國 FDA 支援的格式，在 FDA 數據標準目錄 (FDA Data Standards Catalog) 中有詳細說明所採用的標準、格式和術語，作為用來提供試驗數據的電子送件內容，除此之外，FDA 數據標準目錄中也列出了可供支援的所有數據標準以及其有效期間。

由於臨床數據交換標準聯盟 (Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC) 經過近 20 年的開發和持續升級改進版本，其所發展的標準已逐漸被大型跨國臨床試驗公司和世界主要國家相關單位所採納，並在各國業界得到越來越廣泛的使用。因此，美國目前公布的試驗數據標準是由 FDA、CDISC 和其他利益相關者（如：Contract Research Organization, CRO）所共同合作開發，現行用來支援試驗數據標準所引用的模組如下：

- CDISC Study Data Tabulation Model (SDTM)：臨床數據
- CDISC Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND)：非臨床數據
- CDISC Analysis Data Model (ADaM)：臨床數據的資料分析模式
- CDISC Case Report Tabulation Data Definition Specification (Define-XML)：用於伴隨 SEND、SDTM 和 ADaM 數據集的後設資料 (metadata)

針對非臨床試驗數據部分，藥品開發業者在早期新藥開發研擬毒理試驗計畫時，就必須導入 SEND 數據交換標準，進一步介紹如下。



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

## 什麼是非臨床數據交換標準(SEND)

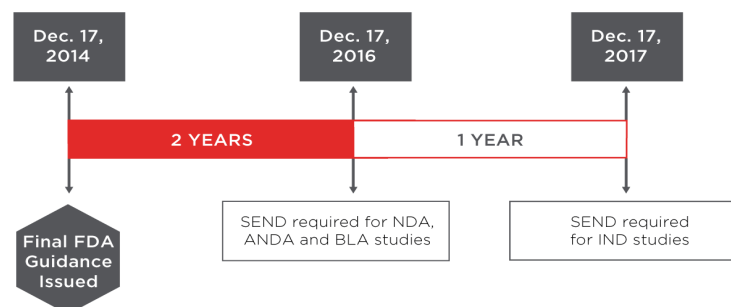
SEND 是 CDISC 基於臨床研究數據製表模組(SDTM)的拓展開發，允許個別毒理學試驗數據以標準化和電子化方式來呈現，定義如何格式化非臨床數據，並使軟體工具的開發和使用能夠增加數據審查的有效性和效率。SEND 的目標是試圖提高美國 CDER 內的藥理學家和毒理學家在科學審查的效率和品質，並增進 FDA 和廠商之間的溝通。由於 SEND 提供了一套電子數據標準，可允許組織之間的數據更有效地整合和使用，因而促進了更高效率、更高品質的法規審查。此外，SEND 還允許建立資料倉儲(data warehousing)、歷史對照組(historical control)和資料探勘(data mining)的機會。

## SEND 實施日期

由美國 FDA 在 2014 所頒布的指引<sup>[1,2]</sup>，強制實施的日期如下(圖一)：

- (1) 2016 年 12 月 18 日起，申請 NDA、ANDA 和 BLA 之單次和多次給藥一般毒性試驗及致癌性試驗資料必須採用 SEND 格式。
- (2) 2017 年 12 月 18 日起，申請 IND 之單次和多次給藥一般毒性試驗資料必須採用 SEND 格式。

以上這些日期後非臨床試驗資料提交，必須符合新的 SEND 格式要求，否則將面臨美國 FDA 拒絕受理的風險。CDER 和 CBER 強烈鼓勵執行 IND 的廠商和 NDA 的申請商，在產品開發生命週期中儘早考慮實施和使用上述試驗數據標準，使試驗在設計、實施和分析之時就已將數據標準格式列入考量。美國 FDA 會對收到的申請資料進行檢視，評估其是否符合研究資料標準要求，如果未通過驗證標準，美國 FDA 將核發技術性資料拒絕受理通知。



圖一、SEND 施行時間流程





台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## SEND 執行指南<sup>[4]</sup>

SEND 的準備涉及許多學門的參與及協合，這其中除了資訊科技外，還包含毒理學、病理學、藥動學、法規和品保等方面，因此 SEND 的施行仍有許多技術性的操作細節及規範內容，故於 2011 年 7 月首先公布 SEND 執行指南(SEND Implementation Guide, SENDIG) 3.0 版，其更新版 SENDIG v3.1 草稿亦於 2016 年 7 月發佈；此外，於 2016 年 8 月發佈的 SEND IG-Developmental and Reproductive Toxicology (DART) v1.0(暫行版本) 則於 2017 年 8 月 21 日的聯邦公報(FR)中，佈達 FDA 已將 SEND IG v3.1 添加到 FDA 數據標準目錄中之訊息。

SENDIG 是基於 CDISC 研究數據製表模組(SDTM)1.5 版所訂定而成，兩者並應密切配合使用。現行版 SENDIG 3.0 的內容包括：試驗設計、動物資訊、給藥和暴露量(包含藥動)、活體期採集資料及病理解剖結果。新版 SENDIG v3.1 是基於原版 3.0 的發布基礎上進行擴展延伸，旨在指導非臨床製表數據集的整理、結構化以及格式，以方便各個組織單位間(如廠商與 CRO)進行數據交換，與向法規單位檢送數據。該版支援**單次給藥一般毒性、重複給藥一般毒性以及致癌性試驗**，並添加用於**安全藥理學試驗**中針對呼吸系統及心血管系統所作測試的數據域(domain)，以及其他修訂來改進基礎指南。這些修訂內容在 SENDIG v3.1 第 1.3 小節中列出，且應與 CDISC 頒發的 SDTM 實施指南(SDTMIG)v3.2 版一起緊密協調使用。

另外，SENDIG-DART 1.0 暫時版本則擴展了 SENDIG 3.0 標準，可用於生殖和發育毒理學試驗。目前更新的 SENDIG-DART 的 1.1 版，包括 DART 變數的修訂以及基於 SDTM v1.6 的其他修訂。SENDIG-DART v1.1 版本可支援通常會在胚胎 - 胎兒發育(EFD)毒性試驗中出現的試驗數據，並且因其基於 SEND v3.1 和 SDTM v1.6 所創建，故應與之密切配合使用。雖然 SENDIG-DART v1.1 專注於 EFD 毒性，但其他試驗設計將在未來版本中涵蓋。

具體而言，SEND v3.1、聯邦公報(FR)通知以及數據標準目錄中的相關資訊清楚地說明了各個關鍵日期：

- 2018 年 3 月 15 日：更新後標準執行期的過渡日期。
- 2019 年 3 月 15 日：試驗開始日期(協議最終確定)在此日期當天或之後者，於



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

檢送 NDA/BLA 時需要在檢送資料中包含 SEND 3.1 數據集。

- 2020 年 3 月 15 日：試驗開始日期(協議最終確定)在此日期當天或之後者，於檢送 IND 時需要在檢送資料中包含 SEND v3.1 資料集。這個日期同時也是 SEND v3.0 支援有效截止的日期。
- DART SEND v1.0 可能的最早生效日期為 2020 年 3 月 15 日。

需要特別注意的是，在美國 FR 於 2017 年 8 月 21 日通知發佈 FDA 採認 SEND v3.1 的訊息後，FDA 自即日起就可以接受 3.1 版本格式的 SEND 數據集。

目前 SEND 資料的檢送僅針對單劑量、重複劑量，以及致癌性試驗，然而無論試驗類型為何，都需要在所有 SEND 提交中包括某些特定的域(domain)，還有其他包含試驗數據描述的域。至於 SEND 包含主要域名的內容，依更新版 SENDIG v3.1 列出，如下表一所示：

表一、SENDIG v3.1 包含的域名

<p><b>Special Purpose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Demographics (DM)</li> <li>Comments (CO)</li> <li>Subject Elements (SE)</li> </ul> <p><b>Interventions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exposure (EX)</li> </ul> <p><b>Events</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Disposition (DS)</li> </ul>	<p><b>Findings</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Body Weights (BW)</li> <li>Body Weight Gains (BG)</li> <li>Clinical Observations (CL)</li> <li>Death Diagnosis (DD)</li> <li>Food and Water Consumption (FW)</li> <li>Laboratory Test Results (LB)</li> <li>Macroscopic Findings (MA)</li> <li>Microscopic Findings (MI)</li> <li>Organ Measurements (OM)</li> <li>Palpable Masses (PM)</li> <li>Pharmacokinetics Concentrations (PC)</li> <li>Pharmacokinetics Parameters (PP)</li> <li>Subject Characteristics (SC)</li> <li>Tumor Findings (TF)</li> <li>Vital Signs (VS)</li> <li>ECG Test Results (EG)</li> <li>Cardiovascular Test Results (CV)</li> <li>Respiratory Test Results (RE)</li> </ul>	<p><b>Trial Design</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trial Elements (TE)</li> <li>Trial Arms (TA)</li> <li>Trial Sets (TX)</li> <li>Trial Summary (TS)</li> </ul> <p><b>Relationships</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Related Records (RELREC)</li> <li>Supplemental Qualifiers (SUPP--datasets)</li> <li>Pooling (POOLDEF)</li> </ul>
---	---	--



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

有關 SENDIG v3.1 與 v3.0 版之異同，主要變更的部分是新添加心血管域 (Cardiovascular Test Results, CV)和呼吸域 (Respiratory Test Results, RE)資料的建置，以為安全藥理學試驗引入數據標準化之目的，另有資料更動說明如下：

- 在心血管安全藥理學試驗中，ECG 資料將出現在 EG (ECG Test Results) 域中，而心率和血壓資料將出現在 CV 域中
- 在一般毒理學試驗中，心率和血壓資料將從 VS (Vital Signs)域轉移至 CV 域，僅有體溫和脈搏血氧飽和度出現在 VS 域中
- 此外，一般毒理學和致癌性試驗中將使用新的變數

至於在 SEND 域中的呈現，以體重域(Body Weights, BW)為例如圖二所示。列標題稱為變數，每行都是記錄，通常是單個動物在單個時間點的單個發現。注意圖 2 中的變數「BWORRES」(紅色箭頭)，這是在單個時間點為個體動物收集的體重結果。



Row	STUDYID	DOMAIN	USUBJID	BWSEQ	BWTESTCD	BWTEST	BWORRES	BWORRES U	BWSTRESC	BWSTRESN	BWSTRESU	BWSTAT
1	ABC	BW	ABC-001-001	1	BW	Body Weight	250	g	250	250	g	
2	ABC	BW	ABC-001-001	2	BW	Body Weight	240	g	240	240	g	
3	ABC	BW	ABC-001-001	3	BW	Body Weight	280	g	280	280	g	
4	ABC	BW	ABC-001-001	4	BW	Body Weight	190	g	190	190	g	
5	ABC	BW	ABC-001-001	5	BW	Body Weight	225	g	225	225	g	
6	ABC	BW	ABC-001-001	6	BW	Body Weight	245	g	245	245	g	
7	ABC	BW	ABC-001-001	7	BW	Body Weight	50	g	50	50	g	
8	ABC	BW	ABC-001-001	8	BW	Body Weight	260	g	260	260	g	
9	ABC	BW	ABC-001-001	9	BW	Body Weight						NOT DONE
10	ABC	BW	ABC-001-001	10	BW	Body Weight	229	g	229	229	g	
11	ABC	BW	ABC-001-001	11	BW	Body Weight	243	g	243	243	g	
12	ABC	BW	ABC-001-001	12	TERMBW	Terminal Body Weight	225	g	225	225	g	

Row	BWREASND	BWLFL	BWFAST	BWEXCLFL	BWREASEX	VISITDY	BWDIC
1 (cont)		Y				1	1999-06-19
2 (cont)						7	1999-06-26
3 (cont)						14	1999-07-02
4 (cont)				Y	FASTING BY HUMAN ERROR	21	1999-07-09
5 (cont)						28	1999-07-16
6 (cont)						35	1999-07-23
7 (cont)				Y	FAULTY EQUIPMENT	42	1999-07-30
8 (cont)						49	1999-08-07
9 (cont)	TECHNICIAN OVERSIGHT					56	1999-08-14
10 (cont)						63	1999-08-21
11 (cont)						70	1999-08-28
12 (cont)			Y			75	1999-09-03

圖二、摘取自 SENDIG 3.1 中 BW(體重)域的示例。





致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

## SEND 檢送文件內容

目前 SEND 的適用範圍僅在 Module 4 的一部分試驗，包含 4.2.3.1 (單劑量毒性)、4.2.3.2(重複劑量毒性)和 4.2.3.4(致癌性)。因此試驗開始日期為 2017 年 12 月 17 日或以後者，在 IND 檢送資料中，上述毒理試驗部分提交資料即需要有一個 SEND 數據集。試驗開始日期早於 2017 年 12 月 17 日者，則在這些部分必須有縮寫 TS 域(Trial Summary 試驗總結)和一行確定試驗的數據開始日期。

舉例來說<sup>[5]</sup>，若試驗開始執行在 2017 年 12 月 17 日之前(如表二中的試驗 1 及 2)，這些試驗時只需呈現 TS 域在檢送 IND 資料中。若試驗開始執行的時間在 2017 年 12 月 17 日(含)之後，這些試驗將需要完整的 SEND dataset。另外如表二中的試驗 5 是安全性藥理試驗，因其資料屬於 Module 4 的 section 4.2.1.3，故不需要另設有 TS 域或 SEND 數據集。

表二、舉例說明可能包含在 IND 提交中的五項試驗的描述

Identification	Short Title	GLP Status	Study Initiation Date (Protocol Finalization)	IND Submission Module and Section	Required IND Submission File(s)
<b>EXPLORATORY</b>					
Study 1	5-Day Rat Single Dose Oral Gavage	nonGLP	09 Oct 2017	Module 4; 4.2 Study reports; 4.2.3 Toxicology; <b>4.2.3.1 Single Dose toxicity [Rat Oral Gavage]</b>	TS.xpt
Study 2	10-Day Rat Oral Gavage DRF	nonGLP	06 Nov 2017	Module 4; 4.2 Study reports; 4.2.3 Toxicology; <b>4.2.3.2 Repeat Dose toxicity [Rat Oral Gavage]</b>	TS.xpt
<b>PIVOTAL</b>					
Study 3	4-Week Rat Oral Gavage with 4-Week Recovery	GLP	04 Jan 2018	Module 4; 4.2 Study reports; 4.2.3 Toxicology; <b>4.2.3.2 Repeat Dose toxicity [Rat Oral Gavage]</b>	SEND Dataset
Study 4	4-Week Dog Oral Gavage with 4-Week Recovery	GLP	08 Mar 2018	Module 4; 4.2 Study reports; 4.2.3 Toxicology; <b>4.2.3.2 Repeat Dose toxicity [Dog Oral Gavage]</b>	SEND Dataset
Study 5	Dog Cardiovascular	GLP	21 Mar 2018	Module 4; 4.2 Study reports; 4.2.1 Pharmacology; <b>4.2.1.3 Safety Pharmacology</b>	N/A

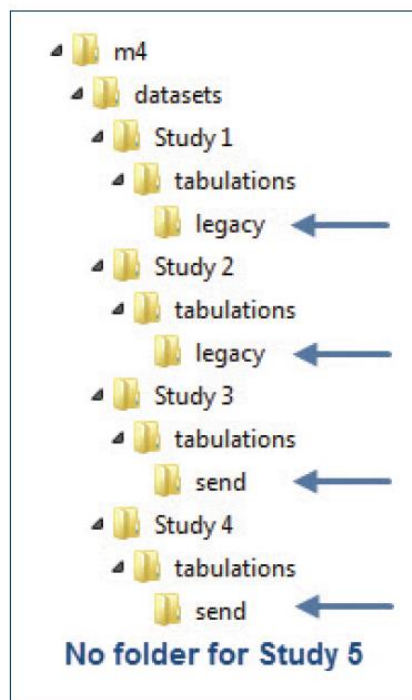
至於試驗是否在 GLP 實驗室進行，並不是 SEND 需求的考慮因素，但是如果廠商在上述資料中包含 non GLP 試驗，這些試驗數據格式也必須符合 SEND 和 eCTD 要求。



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

## SEND 檔案文件置放位置

當使用 eCTD 格式檢送文件資料時，試驗數據集和支援性檔案需按特定的資料夾結構進行整理。在「試驗數據技術一致性指南」(Study Data Technical Conformance Guide)<sup>[6]</sup>的第 7 部分有關於將文件安排到 IND 適當的資料夾結構中予以提交之敘述。以表二來說，如圖三所示，TS.xpt 檔案放置在「legacy」資料夾中，而完整 SEND package 放在「SEND」文件夾中。「M4」、「datasets」、「每個“試驗”資料夾和「tabulations」資料夾內僅包含必需的子資料夾並且不應包含任何檔案。



圖三、包含 SEND 數據集和關聯檔案所使用的檔案目錄結構。<sup>註 1</sup>

## SEND 資料交換檔案形式— 電子遞交

美國 FDA 要求使用「The SAS Transport Format (XPORT) Version 5」這一款軟體製作數據資料庫，因此 SEND 包含由許多數據集檔(採用 XPT 格式，也就是 SAS v5 傳輸格式)和一個 define.xml 檔(提供有關數據集內容的資訊)組成。簡言之，以前檢送

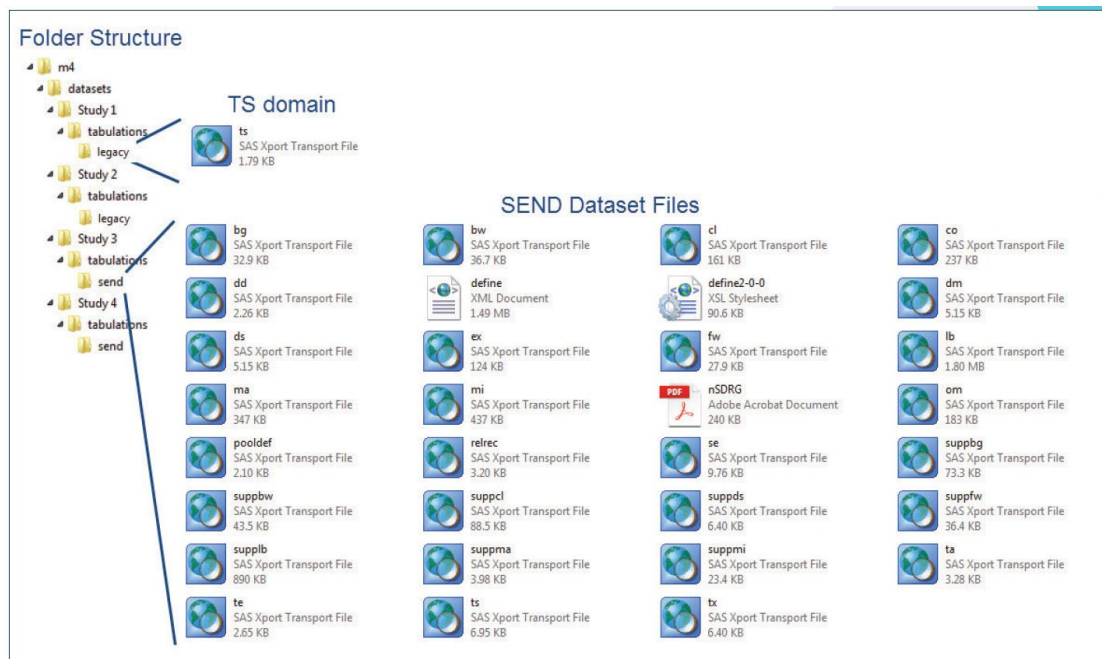
<sup>註 1</sup> 試驗 5 不包括在內，因為它是第 4 單元第 4.2.1.3 節安全藥理學試驗。





試驗數據是放在試驗報告的附錄部分，其所使用 excel、word 文檔製作表格及填入數據的方式，現今已不被美國 FDA 採認接受，必須使用 SAS 軟體按照指定要求將這些試驗資料製作成 xpt 檔及數據資料包。此外，標準化試驗資料亦需要按照要求，置放在 eCTD 數據資料包中遞交。

如圖四舉例所示<sup>[5]</sup>，試驗的 SEND 數據集之個別文件檔案或 TS 域置放於「send」文件夾中。TS 域是採用 SAS 傳輸格式(.xpt)，而 SEND 數據集文件含有很多種格式，包括.xpt、Portabel Document Formate(.pdf)、eXtensible Markup Language(.xml)和 eXtensible Stylesheet Language(.xsl)。檔案名為「define」的文件是.xml 格式，檔案名為「define2-0-0」的文件是.xsl 格式，檔案名為「nSDRG」是.pdf 格式，而所有其他文件（試驗設計、補充和數據文件）則是.xpt 格式。



圖四、「SEND」檔案夾中的檔案目錄結構和代表性檔案。

值得注意的是，來自不同 XPT 檔案的記錄，其相互之間關聯性需要適當的數據解釋，並且在檢送單一特定毒理試驗時，需要將所有數據包含在 SEND 的資料內，如活體期觀察、生物分析、臨床病理學、解剖結果、以及試驗設計部分。



## 結語

eCTD 送件已是國際間勢不可擋的時代潮流，採用標準化試驗數據有助於不同組織單位或不同國家之間的交換數據及審閱。國內廠商若計劃未來在美國申請 IND，臨床前毒理試驗部分務必注意現在 SEND 檢送的相關規範，並尋找有經驗的 CRO 公司協助規劃執行毒理試驗及檢送試驗資料。目前美國已有數個指引，述明所需的 SEND 數據集和 eCTD 的提交格式。藥品開發廠商如欲於美國執行臨床試驗，檢送 IND 資料之前，應多查詢美國 FDA 網站、CDISC 網站及相關 CRO 網站獲得相關指引資訊並詳加閱讀。

值此措施執行期間，美國 FDA 允許並鼓勵申請商提交一份樣本，以驗證 eCTD 提交和標準化試驗數據是否合乎要求。申請商可以先製作一個樣本，在預計正式申請 IND 前的 12 個月內檢送，以確認是否達到技術性資料格式要求，或者解決可能導致技術性資料遭受拒絕的任何問題。

## 參考文獻

1. Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Submissions Under Section 745A(a) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act  
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm384686.pdf>
2. Providing Regulatory Submissions In Electronic Format — Standardized Study Data.  
<http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugsgen/documents/document/ucm292334.pdf>.
3. FDA Study Data Standards Resources  
<https://www.fda.gov/forindustry/datastandards/studydatastandards/default.htm>
4. CDISC SEND Implementation Guide  
<https://www.cdisc.org/standards/foundational/send>
5. SEND in your submission. (Covance Inc. poster)  
M. Bausman, G. Hawkins and C. Sawczak
6. Study Data Technical Conformance Guide



<https://www.fda.gov/downloads/%20ForIndustry/DataStandards/StudyDataStandards/UCM384744.pdf>

7. Are You SEND Ready? A SEND Primer of Frequently Asked Questions and Definitions for CROs (PDS Life Sciences, Feb 2016)

<http://www.pdslifesciences.com/Userfiles/Docs/2016/PDS-SEND-Primer-for-CROs.pdf>