

# 臨床薬理領域の電子データ提出 に関する実務的事項

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

永井 尚美

佐藤 正延

# 本日のワークショップの目的

---

- 次世代審査・相談体制における臨床薬理領域の電子データ活用の考え方を紹介。
- 臨床薬理領域の電子データの作成・提出・活用の事例、留意すべき事項の共有。

# 本日の発表内容

---

1. 次世代審査・相談体制における臨床薬理領域の電子データを用いた検討
2. 臨床薬理領域の電子データ提出に関する通知及び関連文書の解説

# 本日の発表内容

---

1. 次世代審査・相談体制における臨床薬理領域の電子データを用いた検討
2. 臨床薬理領域の電子データ提出に関する通知及び関連文書の解説

# 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

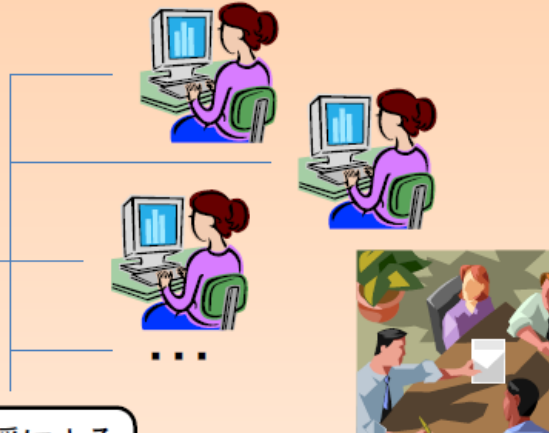


データ閲覧ソフトの支援によるデータの視覚化、解析

## 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

# 中長期的な展望

## 現時点の想定と期待

変更の可能性あり

- 申請データを滞りなく受け取り適切に管理
- 審査でのデータ活用が可能
- 承認までの期間維持、企業負担徐々に減少へ

H28年度

データ受け入れ体制整備

ペーパーレスの促進

- 審査での有効性・安全性の予測向上
- 毒性試験、製造販売後調査等の電子データ利用の検討へ

～H30年度

個別品目審査でのデータ活用が定着

- 各ガイドラインや留意事項等を策定
- 品目横断的検討、疾患モデルの検討を本格化

H31～33年度

品目横断的検討本格的に開始

- 疾患モデルを策定
- 疾患別ガイドラインを策定

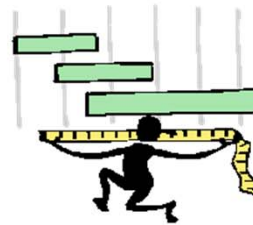
H34～35年度

ガイドライン発信→開発への貢献

「世界第一級の」  
審査機関へ



アジア人のデータに基づくガイドライン、疾患モデル等



# 臨床薬理領域の電子データの種類

- 臨床薬理領域の電子データは、解析手法の違いにより3種類に分類
- この3種類について、電子データ提出形式等をそれぞれ規定している。

1. 標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験
2. 母集団解析(モデルに基づくシミュレーションを含む)
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)

# PMDAにおける臨床薬理領域データの利用

## 標準的な薬物動態解析

～論点をしぼった照会事項発出～

### PMDAにおける利用目的の例

- ① 薬物動態又は薬物動態-薬力学の観点から申請用法・用量の適切性を確認する場合（人種、年齢、性別、体重、重症度、遺伝子多型等の背景因子に基づき層別した集団と全体集団との比較を行う、特別な集団を対象とした単回投与試験成績に基づき反復投与した場合の血中濃度推移や薬物動態パラメータを確認する等）
- ② 解析結果の頑健性を確認する場合（申請時の試験成績から除外データの取扱い等を変えた場合のPKパラメータ算出とBE判定の確認を行う等）

### 利用目的別に対象となる試験や解析データの例

- 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（国際共同開発やブリッジング開発等）や内因性及び外因性要因を検討した臨床薬理試験
- ② 検証的試験実施後にBEに影響を及ぼすと考えられる製剤処方等の変更を行った場合の製剤間のBE試験、バイオ後続品と先行バイオ製品の薬物動態の同等性を評価する試験

### その他の試験

第I相試験が検証的試験の用法・用量の設定根拠となり得る疾患領域の場合  
→抗悪性腫瘍剤での第I相試験、抗菌剤のPK-PDを検討した第I相/第II相試験  
将来的な横断的解析に活用する場合  
→ICH E14ガイドラインに基づくQT/QTc試験



# PMDAにおける臨床薬理領域データの利用

## 母集団解析

～論点をしぼった照会事項発出、品目横断的解析～

### PMDAにおける利用目的の例

- ① ブリッジング開発又は国際共同開発において、薬物動態、薬物動態-薬力学又は曝露-応答関係から、日本人適応患者集団の用法・用量について確認する場合（日本人集団と全体（及びアジア人）集団との比較を行う等）
- ② 小児、高齢者、肝・腎機能障害患者等の集団に対して、設定された用法・用量調節の適切性を確認する場合（これら特別な集団に関わる薬物動態の変動要因を考慮して、血中濃度推移を信頼区間を含めて確認する等）
- ③ モデル解析結果が申請用法・用量の重要な根拠となっている場合（モデル解析結果の妥当性を確認するために、モデルパラメータを変更した感度分析やモデル構造を変更した解析を実施する等）
- ④ 品目横断的解析での電子データ利用
  - ✓ 薬物動態の変動に関わる疾患特有の因子の探索・同定
  - ✓ 新たなモデルの提案（薬効毎の薬物動態-薬力学モデル、疾患モデルの一部等）

### 利用目的ごとに対象となる試験や解析データの例

- ・母集団薬物動態解析データ
- ・母集団薬物動態-薬力学解析データ
- ・曝露-応答解析データ

# PMDAにおける臨床薬理領域データの利用

## 生理学的薬物速度論 モデル解析

～論点をしぼった照会事項発出、品目横断的解析～

### PMDAにおける利用目的の例

- ① PBPKモデル解析結果を以下の目的で用いている場合（モデル解析結果の妥当性を確認するために、モデルパラメータを変更した感度分析やモデル構造を変更した解析を実施する等。）
  - ✓ 特別な集団等に対して、用量調節や注意喚起の定量的な根拠として解析結果を活用する場合
  - ✓ 併用薬投与時の用量調節や相互作用欄での注意喚起の定量的な根拠として、あるいはCYP代謝が関係する臨床薬理試験実施の代替として解析結果を活用する場合。なお、これらの場合、製造販売後に情報収集は必要である。
- ② 品目横断的解析
  - ✓ 同一薬効群で同様の薬物動態プロファイルを有する複数の品目について、変動要因に基づく曝露への影響の比較
  - ✓ モデル間の予測精度の比較によるモデル手法の評価

### 利用目的ごとに対象となる試験および解析データの例

・生理学的薬物速度論モデル解析データ

# 本日の発表内容

---

1. 次世代審査・相談体制における臨床薬理領域の電子データを用いた検討
2. 臨床薬理領域の電子データ提出に関する通知及び関連文書の解説

# 基本的通知及び実務的通知

---

- 「基本的通知」

- ✓ 平成26年6月20日薬食審査発0620第6号通知「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」
- ✓ 将来的に新薬承認申請時に電子データの提出を求めるといふ最初の通知
- ✓ 事務連絡「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」に関する質疑応答集(Q&A)について」も同日に発出

- 「実務的通知」

- ✓ 平成27年4月27日薬食審査発0427第1号通知「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」
- ✓ 基本的通知に記載されなかった詳細について記載
- ✓ 事務連絡「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)について」も同日に発出

# 技術的ガイドとその改正

---

- 「技術的ガイド」

- ✓ 平成27年4月27日薬機次発第0427001号通知「承認申請時の電子データ提出に関する技術的ガイドについて」
- ✓ より技術的な詳細について記載
- ✓ 標準の改訂や審査の経験等に基づき改訂する可能性がある
  - 概ね1年に1回の頻度で見直しを行う予定

- 技術的ガイドの改正

- ✓ 平成28年6月30日薬機次発第0630001号通知「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」の一部改正について
  - パイロットの経験や業界との意見交換の内容に基づいた改正

## (参考)本発表で解説する通知等とその該当箇所

---

- 実務的通知

1. 電子データの提出対象となる臨床試験データ等の取扱いについて
2. 電子データ等の提出形式、提出方法について
3. 提出すべき電子データのデータセット等に関する詳細事項について
4. 電子データに関する相談プロセス

- 実務的通知Q&A

- 問9、問10、問11、問12、問13

- 技術的ガイド

3. 申請電子データ等の提出について
4. 提出すべき申請電子データ等について

- 以下では、臨床薬理領域の電子データに関わることが多いと考えられる第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ついて解説

# 説明の順序

---

本パート(臨床薬理領域の電子データ提出に関する通知及び関連文書の解説)では、以下の順序で説明します。

1. 提出電子データの要否
2. 提出電子データの提出形式
3. 提出する電子データの詳細
4. プログラム等の提出
5. ADaMデータセット以外で解析したが、ADaMデータセットを提出する場合の提出データ
6. 申請後の電子データ提出
7. 電子データの提出方法
8. 「申請電子データ提出確認相談資料様式」の記入

# 説明の順序

---

本パート(臨床薬理領域の電子データ提出に関する通知及び関連文書の解説)では、以下の順序で説明します。

## 1. 提出電子データの要否

第I相試験及び臨床薬理試験等で、PMDAが必要と判断する場合について、解析毎に現時点での考え方を説明します。

## 2. 提出電子データの提出形式

## 3. 提出する電子データの詳細

## 4. プログラム等の提出

## 5. ADaMデータセット以外で解析したが、ADaMデータセットを提出する場合の提出データ

## 6. 申請後の電子データ提出

## 7. 電子データの提出方法

## 8. 「申請電子データ提出確認相談資料様式」の記入



## 標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験

### 実務的通知1.(1)

用法・用量の主要な根拠となるなど、PMDAが必要と判断した第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。)に関する資料についても、電子データを提出すること

### 実務的通知Q&A10

- ① 抗菌剤等、薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する第I相試験又は第II相試験
- ② 小児、高齢者及び肝・腎機能障害患者における臨床薬理試験
- ③ 薬物相互作用を検討した臨床薬理試験
- ④ 食事の影響試験
- ⑤ 生物学的同等性試験
  - 検証的試験で使用された製剤と申請製剤が異なる場合
  - 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
- ⑥ バイオ後続品と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

補足

- 高齢者、肝・腎機能障害患者における臨床薬理試験や、薬物相互作用、食事の影響を検討した試験については、影響がないと判断できる試験については提出不要。BE判定基準を一つの目安とする。

## 母集団解析(モデルに基づくシミュレーションを含む)

### 実務的通知1.(1)

用法・用量の主要な根拠となるなど、PMDAが必要と判断した第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。)に関する資料についても、電子データを提出すること

### 実務的通知Q&A10

- 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用法・用量の主要な根拠となる母集団解析
- ③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母集団解析

### 補足

用法・用量の主要な根拠となる母集団解析とは、

- 母集団解析結果が申請用法・用量を支持する根拠となっている場合: 第III相試験データを含めた母集団解析等
- 母集団解析結果が検証試験の用法・用量の設定根拠となっている場合: 第II相試験で実施した用法・用量に含まれない用法・用量を、母集団解析結果に基づいて、検証試験の用法・用量として設定している等

# 生理学的薬物速度論モデル (モデルに基づくシミュレーションを含む)

## 実務的通知1.(1)

用法・用量の主要な根拠となるなど、PMDAが必要と判断した第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。)に関する資料についても、電子データを提出すること

## 実務的通知Q&A10

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

補足

- 「薬物相互作用による用量調節」は、臨床薬理試験を実施せず、生理学的薬物速度論モデル解析結果を添付文書の相互作用欄や併用注意での注意喚起の根拠情報として活用する場合を含む。

# 説明の順序

---

本パート(臨床薬理領域の電子データ提出に関する通知及び関連文書の解説)では、以下の順序で説明します。

1. 提出電子データの要否

2. 提出電子データの提出形式

試験・解析毎に提出電子データの提出形式について解説します。

3. 提出する電子データの詳細

4. プログラム等の提出

5. ADaMデータセット以外で解析したが、ADaMデータセットを提出する場合の提出データ

6. 申請後の電子データ提出

7. 電子データの提出方法

8. 「申請電子データ提出確認相談資料様式」の記入

# 抗悪性腫瘍剤での第I相試験及びQT/QTc評価試験

## 実務的通知1.(1)

これらの試験は、用量・用量の設定の一部と考えられ、試験ごとの有効性、安全性及び又は薬物動態の評価が重要となるため、第II相試験及び第III相試験と同様に電子データを用いた検討を行う場合があるため、CDISC標準に準拠したデータ（SDTM及びADaMに準拠したデータセット）の提出を求める。

## 実務的通知Q&A12

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)イ	抗悪性腫瘍剤での第I相試験	SDTM	ADaM	ADaM
	ICH E14ガイドラインに基づくQT/QTc試験	SDTM	ADaM	ADaM

補足

- QT/QTc評価試験においては、心電図の評価に関わる解析データセットも提出対象である。

# 日本人と外国人の双方に対して実施された第I相試験

## 実務的通知1.(1)

国際共同治験やブリッジング試験等を実施するに当たって国内外の薬物動態の比較に用いられた、日本人と外国人の双方に対して実施された第I相試験も、用法・用量の設定に関する重要な根拠となる。この場合、当該第I相試験が国際共同治験として実施されたか、又は各地域で個々に実施されたかにかかわらず、電子データを提出すること

## 実務的通知Q&A11,12

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)イ	日本人と外国人の双方に対して実施された第I相試験	SDTM	ADaM 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。	原則ADaMだが、他の形式でも受入れ可能な場合がある。

# 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

電子データの提出形式

## 実務的通知1.(1) (再掲)

用法・用量の主要な根拠となるなど、PMDAが必要と判断した第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。)に関する資料についても、電子データを提出すること

## 実務的通知Q&A11,12

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、イ以外の第I相試験及び臨床薬理試験等	標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験	SDTM	ADaM 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。	ADaMが望ましいが、他の形式でも差し支えない。
	母集団解析	CDISC標準以外の形式で提出することで差し支えない。		
	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。		

補足

- 標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験は、「医薬品の臨床薬物動態試験について」(平成13年6月1日付、医薬審発769号)にて、定義された試験
- PK又はPK/PDに関するものもADaMが望ましい。ただし、解析に必要な変数(時間、濃度)や解析方法が標準化している(ノンコンパートメントモデル解析等)場合があるため、他の形式でも差し支えないとしている。

## 試験・解析毎のデータ提出形式のまとめ

実務的通知Q&A11、12				
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)イ	抗悪性腫瘍剤での第I 相試験	SDTM	ADaM	ADaM
	日本人と外国人の双 方に対して実施された 第I相試験	SDTM	ADaM 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。	原則ADaMだが、他の形 式でも受入れ可能な場 合がある。
	ICH E14ガイドラインに 基づくQT/QTc試験	SDTM	ADaM	ADaM
2.(2)ア、イ 以外の第I 相試験及び 臨床薬理試 験等	標準的な薬物動態解 析が実施された臨床 試験	SDTM	ADaM 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。	ADaMが望ましいが、他 の形式でも差し支えな い。
	母集団解析	CDISC標準以外の形式で提出することで差し支えない。		
	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。		



# 申請電子データ提出確認相談の留意点

## ● 従来の相談との関係

実務的通知 4.

FAQ 1-12

申請電子データ提出確認相談実施要項

### ✓ 従来の治験相談

- 電子データの提出対象となる評価資料の範囲

### ✓ 申請電子データ提出確認相談

- 電子データの具体的な提出内容

- 電子データの提出対象となる評価資料の範囲については、従来の治験相談において、主にデータパッケージの議論をする際等に確認して下さい。
- ISS/ISEに関する電子データ、解析(ADaM)データセットの提出要否、範囲についても、審査における重要性等を考慮する必要があることから、従来の治験相談において相談して下さい。
- 判断に迷う場合には、適宜事前面談にて確認して下さい。

# 申請電子データ提出確認相談の留意点

## 申請電子データ提出確認相談実施要項

### ● 本相談実施の目的

- ✓ 「新医薬品の承認申請時の電子データ提出に伴う事項について、承認申請前の段階で個々の品目ごとに内容を検討し、承認申請の準備及び承認申請後の審査を円滑に進めること」

- 個々の品目について、相談事項を明確にして申し込んで下さい。
  - ✓ 資料全般について「何か問題があればご指摘下さい」といった相談では、十分な検討は困難です。
- 本相談は相談品目に対しての助言を行うものです。
  - ✓ 臨床試験デザインや、同じ品目の他の臨床試験データの状況等、個々に検討してお答えしており、助言内容が必ずしも他の品目や類似の状況に対しても最良であるとは限りません。
  - ✓ 「ノウハウとして蓄積」される場合にはこの点にもご留意下さい。

# 説明の順序

---

本パート(臨床薬理領域の電子データ提出に関する通知及び関連文書の解説)では、以下の順序で説明します。

1. 提出電子データの要否
2. 提出電子データの提出形式
3. 提出する電子データの詳細

SDTM、ADaM、ADaM以外の形式の解析データセット、母集団解析、生理学的薬物速度論モデル解析の順に説明します。

4. プログラム等の提出
5. ADaMデータセット以外で解析したが、ADaMデータセットを提出する場合の提出データ
6. 申請後の電子データ提出
7. 電子データの提出方法
8. 「申請電子データ提出確認相談資料様式」の記入

# SDTMデータセットと関連文書

## 実務的通知3.(2)イ①

### 1. SDTMデータセット

- 原則として、CRF等により収集されたデータを、対応するSDTM及びSDTMの実装ガイド(Implementation Guide:IG)において指定された変数により、各ドメインに可能な限り格納して提出する。

### 2. データセットの定義書

- SDTMに関する変数等の定義(メタデータ)は、CDISCにおけるDefine-XML形式によりまとめた上で、スタイルシートとともに提出する。

### 3. データセットに付随して提出すべき文書

- CRFにより収集されたデータの各項目とデータセットに含まれる変数との関係を示す注釈付きCRF(Annotated CRF)
- データガイド(Study Data Reviewer's Guide):CDISC標準への準拠程度(バリデーション結果)等の説明、特に、データの受け入れ自体は許容されるもののデータ利用時に問題となり得る点等、承認審査にあたり明確にすべきと考えられる点に関する説明を含めること(日本語可)。

## 補足

- 血中濃度データはPCドメインに、算出した薬物動態パラメータはPPドメインに格納して提出する。

# ADaMデータセットと関連文書

## 実務的通知3.(2)イ①

### 1. ADaMデータセット

- ADaM及びADaM IGに従い構成されたデータセットを提出する。

### 2. データセットの定義書

- ADaMに関する変数等の定義(メタデータ)は、CDISCにおけるDefine-XML形式によりまとめた上で、スタイルシートとともに提出する。
- 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)の提出が望ましい。

### 3. データセットに付随して提出すべき文書

- データガイド(Analysis Data Reviewer's Guide):CDISC標準への準拠程度(バリデーション結果)等の説明、特に、データの受け入れ自体は許容されるもののデータ利用時に問題となり得る点等、承認審査にあたり明確にすべきと考えられる点に関する説明を含めること(日本語可)。

補足

- 各試験で実施したPK又はPK/PD解析の、Analysis readyのデータセットを提出すること

# ADaM以外の形式の解析データセットと関連文書

## 実務的通知3.(2)イ①

### 1. 解析データセット

- SAS XPORT形式(.xpt)
- ASCII Format Data Files
- Phoenix Projects(.phxproj)
- WinNonlin Files(.pmo, .pwo)
  - ✓ 解析計画書に定めた除外理由以外の理由で解析から除外したデータは、解析における取扱いを明確にする(フラグによる特定等)。
  - ✓ 人種や地域等を特定できるように配慮すること

### 2. データセット定義書

- 少なくとも変数名及び変数の説明を含める。
- ファイル形式は原則「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子使用について」(平成15年6月4日付け医薬審発第0604001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)(以下「eCTD通知」)及び「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取り扱いについて」(平成16年5月27日付け医薬審発第0527004号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)(以下(eCTD取扱い通知))によって定められているPDFとする。

補足

- データセットの定義書は、申請者が作成したデータセット定義書をそのまま提出することで差し支えない。
- データセット定義書は英語でもよい。

# 母集団解析

実務的通知3.(2)イ②、技術的ガイド4.2.2.2

## 1. 解析データセット

- SAS XPORT形式 (.xpt)
- ASCII Format Data Files
  - ✓ 解析計画書に定めた除外理由以外の理由で解析から除外したデータは、解析における取扱いを明確にする(フラグによる特定等)。
  - ✓ 人種や地域等を特定できるように配慮すること

## 2. データセット定義書

- 少なくとも変数名及び変数の説明を含める。
- 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。

補足

- モデル評価(Visual Predictive Checkやブートストラップ法)のためのデータセットは提出不要

# 生理学的薬物速度論モデル解析

## 実務的通知3.(2)イ③、技術的ガイド4.2.2.3

1. 解析に用いたモデルの構造を含むファイル
2. 設定した薬物及び生理パラメータの値を含むファイル
3. 解析手順を含むファイル
4. 感度分析の情報を含むファイル
  - 上記1.から.4のファイル形式は任意
5. 血中濃度データ等を含む臨床試験のデータセットとそのデータセット定義書
  - 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
  - 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

### 補足

- Simcyp Simulatorで解析した場合、Workspaceファイル、Compoundファイル、Populationファイル、Outputファイル、感度分析の出力ファイルが提出対象
- 提出対象となる血中濃度のデータ等はモデルの構築やモデルの評価に用いたデータセット(Simcyp PE Data Files(xml形式))



# 説明の順序

---

本パート(臨床薬理領域の電子データ提出に関する通知及び関連文書の解説)では、以下の順序で説明します。

1. 提出電子データの要否
2. 提出電子データの提出形式
3. 提出する電子データの詳細
4. プログラム等の提出

プログラム等の提出について、ADaM、ADaM以外、母集団解析、モデルに基づくシミュレーション、生理学的薬物速度論モデル解析の順に説明します。

5. ADaMデータセット以外で解析したが、ADaMデータセットを提出する場合の提出データ
6. 申請後の電子データ提出
7. 電子データの提出方法
8. 「申請電子データ提出確認相談資料様式」の記入

# 解析データセットがADaMの場合

## 実務的通知3.(2)ウ①

1. 解析プログラム
2. ADaMデータセット作成用プログラム
  - 上記1.と2.のプログラムは解析アルゴリズムの確認や解析用変数作成の過程の把握が目的
  - PMDAの環境においてそのまま実行可能な形式及び内容である必要はない。
3. プログラムを作成及び実行した環境(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)をデータガイドに記載
4. マクロを利用したプログラムを使用している場合はマクロプログラムも提出
5. 薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析仕様書等

### 補足

- プログラムを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を提出
- PK又はPK/PD解析に関するプログラムは提出不要であるが、解析仕様書等(後述)を提出

# 解析データセットがADaM以外の場合

## 実務的通知3.(2)ウ①

1. プログラムの提出は基本的に不要
2. 解析仕様書等を提出

### 補足

- 標準的な薬物動態解析では、解析方法が標準化しており、算出するパラメータの種類、算出法及び数値の取扱い等(定量下限未満値、欠測値、はずれ値等)、その算出過程が明確になっていれば、解析可能であるため。

## (補足)解析仕様書とは

### 技術的ガイド4.2.3.1

- 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
- 当該情報の記載箇所の明示や当該情報が含まれる文書やファイルを提出することで差し支えない。
- ファイル形式は任意

### 補足

- 提出する解析データセットを含むファイルに当該情報が含まれる場合には、その旨を、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について」(平成24年3月2日付け薬機発第0302070号独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長通知)の別紙8「申請電子データ提出確認相談資料様式」(以下、「様式」)に明示する。
- 解析計画書等に当該情報が含まれる場合には、それらを提出すればよい。なお、その旨を様式に明示する。

# 母集団解析

実務的通知3.(2)ウ②、技術的ガイド4.2.3.2

1. モデル構築過程における主要なモデルのプログラム
  - 原則として基本モデルと最終モデル
  - テキストファイル形式で提出
2. モデル構築過程における主要なモデルの主要な結果が出力されたファイル
  - 提出したモデルの母集団解析の結果出力されたファイル
  - ファイル形式は任意

## 補足

- 基本モデル及び最終モデルを用いた解析に必要なファイルが提出対象
- その他、共変量探索やモデル評価のプログラムや出力ファイル等、途中過程で用いたファイルは基本的に提出不要
- 主要な結果が出力されたファイルは、解析報告書に含まれていれば提出不要である。その旨を様式に記載する。

# モデルに基づくシミュレーション

## 実務的通知3.(2)ウ②、技術的ガイド4.2.3.2

1. シミュレーションに用いたプログラム(モデルに基づくシミュレーションを実施している場合)
  - ファイル形式は任意
  - 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を提出することで差し支えない。
2. プログラム手順書(モデルに基づくシミュレーションを実施している場合)
  - プログラムを実行するための詳細手順を示すものであり、プログラムファイル名及びプログラムの説明を含める。
  - 提出するプログラムに手順が全て記載されている場合には、別途提出する必要はない。
  - ファイル形式は任意であるが、技術的ガイド別紙5を参考に作成する。

### 補足

- Visual Predictive Checkに使用したプログラムは提出不要
- シミュレーション用に作成したデータセットは提出不要

# 生理学的薬物速度論モデル解析

## 実務的通知3.(2)ウ③

1. プログラムの提出は基本的に不要
2. 解析に用いたソフトウェアを明示する。

### 補足

- 個別のプログラムファイルが、存在しないことが想定されるため、プログラムの提出は基本的に不要
- ただし、様式にソフトウェア及びバージョン情報を記載
- 生理学的薬物速度論モデル解析に特化したソフトウェア(Simcyp等)以外で実施した結果を提出する場合には、解析方法の詳細の情報(解析手順)が含まれるファイルを提出する。

# 説明の順序

---

本パート(臨床薬理領域の電子データ提出に関する通知及び関連文書の解説)では、以下の順序で説明します。

1. 提出電子データの要否
2. 提出電子データの提出形式
3. 提出する電子データの詳細
4. プログラム等の提出
5. ADaMデータセット以外で解析したが、ADaMデータセットを提出する場合の提出データ
6. 申請後の電子データ提出
7. 電子データの提出方法
8. 「申請電子データ提出確認相談資料様式」の記入



## ADaMデータセット以外で解析したが、 ADaMデータセットを提出する場合の提出データ

実務的通知3.(2)イ①、3.(2)ウ①(再掲)、実務的通知3.(1)ア⑥

1. ADaMデータセット
2. データセットの定義書
  - Define-XML, Analysis Results Metadata
3. データガイド: データ間のトレーサビリティに関する事項の説明が必要
  - 両データセットの作成手順
  - 作成に用いたデータベースとSDTM及びADaMデータセットとの変数間の関係
  - ADaMデータセット作成時に利用したSDTMデータセットに含まれていない情報の有無等
4. 解析プログラム
5. ADaMデータセット作成用プログラム
6. マクロを利用したプログラムを使用している場合はマクロプログラムも提出
7. 薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析仕様書等

補足

- プログラムを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を提出
- PK又はPK/PD解析に関するプログラムは提出不要であるが、解析仕様書等を提出
- ADaM形式以外のデータセットを提出して、トレーサビリティの説明や解析に必要な情報の説明に用いることは可能。

# 説明の順序

---

本パート(臨床薬理領域の電子データ提出に関する通知及び関連文書の解説)では、以下の順序で説明します。

1. 提出電子データの要否
2. 提出電子データの提出形式
3. 提出する電子データの詳細
4. プログラム等の提出
5. ADaMデータセット以外で解析したが、ADaMデータセットを提出する場合の提出データ
6. 申請後の電子データ提出

追加で電子データ提出を求める場合と、開発後期に実施された母集団解析等のデータ提出の場合があります。

7. 電子データの提出方法
8. 「申請電子データ提出確認相談資料様式」の記入

# 追加で電子データ提出を求める場合

## 実務的通知2.(6)

承認審査の過程で新たに、これまで電子データが提出されていない臨床試験の電子データや、既に電子データが提出されている臨床試験に関する追加のデータセットやプログラムの提出が必要となる場合も例外的にありえる・・・

### 補足

- 通常、追加解析を求める場合には、PMDAにて事前にある程度の電子データを用いた検討を実施しており、照会時に具体的な解析方法もあわせて提示することを想定
- 承認申請後にデータ提出を求めるのは、このような場合において提出された回答がPMDAが想定していた結果と大きく異なった時などであり、このようなケースはほとんどないと想定している。

# 開発後期に実施された母集団解析等のデータ提出

## 実務的通知Q&A13

- 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、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、「申請電子データ提出確認相談」等を活用し事前にPMDAに相談すること

# 説明の順序

---

本パート(臨床薬理領域の電子データ提出に関する通知及び関連文書の解説)では、以下の順序で説明します。

1. 提出電子データの要否
2. 提出電子データの提出形式
3. 提出する電子データの詳細
4. プログラム等の提出
5. ADaMデータセット以外で解析したが、ADaMデータセットを提出する場合の提出データ
6. 申請後の電子データ提出
7. 電子データの提出方法
8. 「申請電子データ提出確認相談資料様式」の記入

# 電子データの提出方法

## 実務的通知2(1)、技術的ガイド4.2.1、4.2.2

- 申請電子データシステムを利用して提出する。
- 電子データの提出の際に使用可能なファイル形式及びフォルダ構造については、この後の講演にて紹介
- 電子データ提出時に必要な情報を入力することで、申請電子データシステムが「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。入力時の留意点等この後の講演にて紹介

## 技術的ガイド4.2.1

申請電子データシステムが「臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書」を作成するために必要な情報

- Study ID(各試験を識別する文字列)
- ファイルパス(ファイル名を含む)
- 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。)
- ファイルの内容の説明
  - 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。
  - 入力できる最大文字数は100文字である。

# 説明の順序

---

本パート(臨床薬理領域の電子データ提出に関する通知及び関連文書の解説)では、以下の順序で説明します。

1. 提出電子データの要否
2. 提出電子データの提出形式
3. 提出する電子データの詳細
4. プログラム等の提出
5. ADaMデータセット以外で解析したが、ADaMデータセットを提出する場合の提出データ
6. 申請後の電子データ提出
7. 電子データの提出方法
8. 「申請電子データ提出確認相談資料様式」の記入

## 「申請電子データ提出確認相談資料様式」の記入

申請電子データ提出確認相談資料様式の記入にあたり、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、4(1)及び4(3)の必要事項を忘れずに記入することしてください。

4. 電子データ提出を予定する CDISC 準拠が求められる各臨床試験、統合解析、臨床薬理領域の解析等の情報

(1) 電子データ提出を予定する各試験等の情報 (CDISC 準拠の臨床試験、試験毎に記載)

本項には、相談時に既に実施または予定されている内容のみを記載することで差し支えない。ただし、個々の臨床試験データの CDISC 準拠に関連した内容が相談事項に含まれる場合には、該当する項目について可能な限り記載すること。

臨床試験に関する情報

試験名 (試験番号) :

臨床試験デザインの概略 :

※本様式については、より具体的に記載できる部分を追記した版を近日中に公開予定

➤ 新医薬品の申請電子データ提出確認相談

<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0040.html>

➤ 申請電子データ提出確認相談資料記載要領及び申請電子データ提出確認相談資料様式

<https://www.pmda.go.jp/files/000205034.pdf>



# ご清聴ありがとうございました

---

- 次世代審査・相談体制について(申請時電子データ提出)
  - ✓ <http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0003.html>
- 関連通知等
  - ✓ <http://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、データカタログ等)
  - ✓ <http://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提出確認相談
  - ✓ <http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0040.html>
  - ✓ 実施要項: <http://www.pmda.go.jp/files/000205028.pdf>
- 次世代審査・相談体制に関する問合せ
  - ✓ [jisedaiPT@pmda.go.jp](mailto:jisedaiPT@pmda.go.jp)