

# 臨床薬理領域の申請電子データ 提出の現状と留意点

---

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
次世代評価手法推進部  
岩田大祐、落合義徳

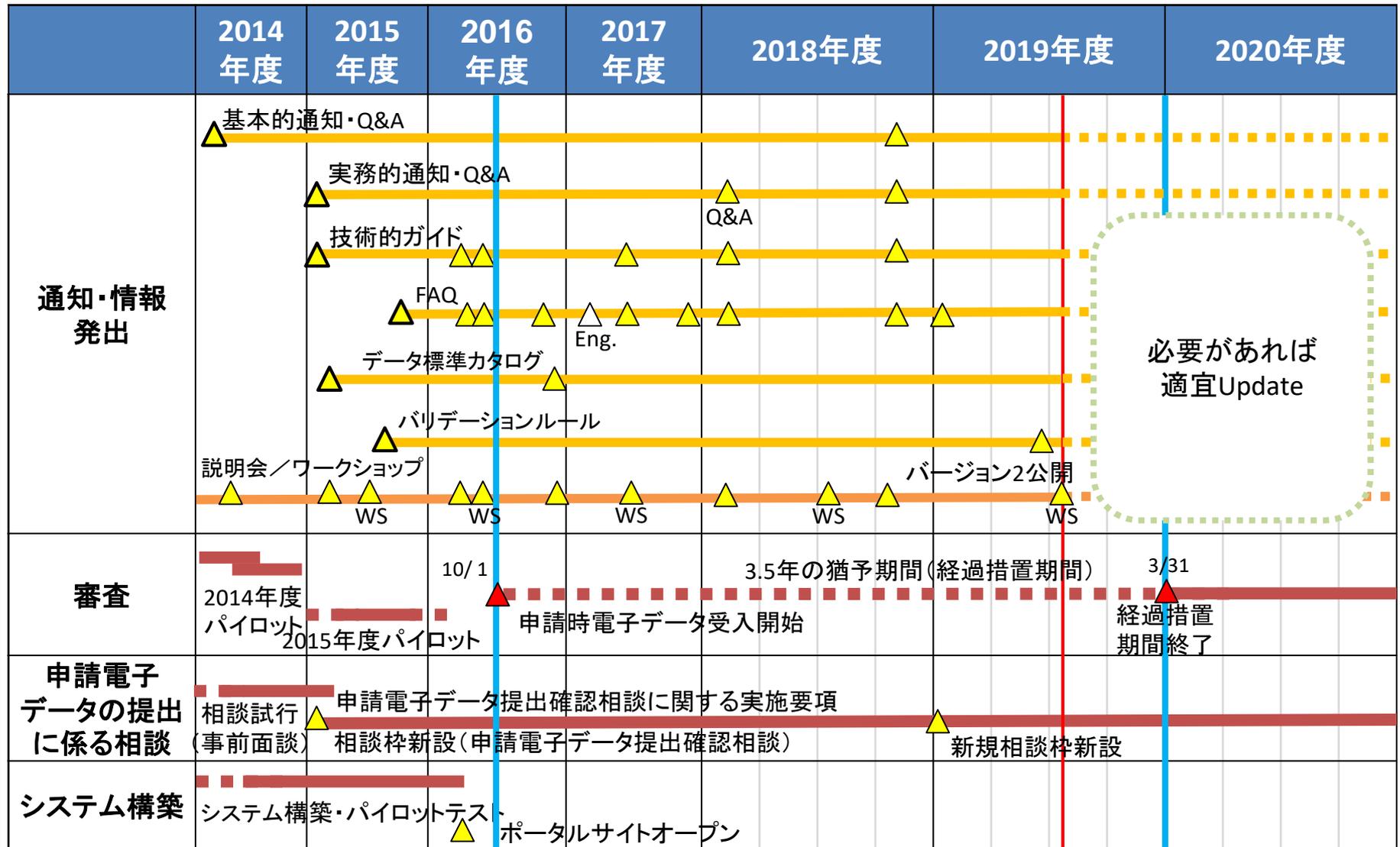
# 本日の内容

1. 臨床薬理領域の申請電子データ提出の状況
2. 関連通知等に関するアップデート
  - 申請電子データの提出に係る相談
3. 提出時の留意点
  - 提出範囲
  - 申請電子データ提出に係る説明資料等
    - 提出内容を確認するための資料
    - 各種解析ごとに提出される関連ファイル
  - その他
    - STS提出時の別紙8の記載に関する留意点

# 本日の内容

1. 臨床薬理領域の申請電子データ提出の状況
2. 関連通知等に関するアップデート
  - 申請電子データの提出に係る相談
3. 提出時の留意点
  - 提出範囲
  - 申請電子データ提出に係る説明資料等
    - 提出内容を確認するための資料
    - 各種解析ごとに提出される関連ファイル
  - その他
    - STS提出時の別紙8の記載に関する留意点

# 2020年度までのスケジュール



# 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

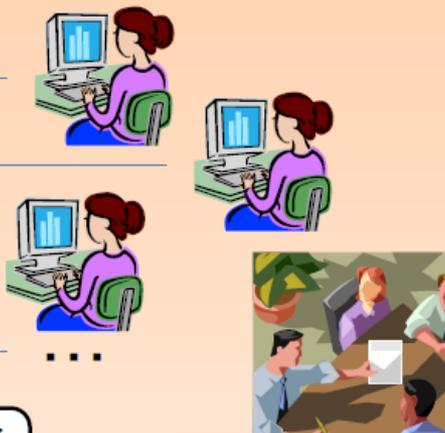


データ閲覧ソフトの支援によるデータの視覚化、解析

## 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

**2016年10月から  
電子データの受付開始**

# 臨床薬理領域の申請電子データの提出状況

臨床薬理領域の申請電子データ提出品目 (2019年9月末時点)

➔ 53品目/90品目 ※:多くの品目では一部の試験・解析のみが提出されていた

- 標準的な薬物動態解析: 40品目
- 母集団解析: 35品目
- PBPKモデル解析: 3品目

## 【提出された試験・解析】

### <標準的な薬物動態解析>

- 抗悪性腫瘍剤での第 I 相試験
- QT/QTc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
- 相互作用試験
- 食事の影響を検討した試験 等

### <母集団解析>

- PPK
- PPK/PD、E-R
- C-QTcモデリング

### <PBPKモデル解析>

- 薬物相互作用の検討

# 電子データの利用：標準的な薬物動態解析

- 試験結果の再現
  - ✓ 生物学的同等性の確認
  - ✓ バイオ後続品の同等性/同質性の確認
- 申請者・相談者による考察の適切性の確認
  - ✓ 薬物動態(薬力学)の日本人と外国人との比較
  - ✓ QT延長リスク
  - ✓ 特定の集団での薬物動態(薬力学)の影響

- 試験結果の詳細を把握
  - ✓ 被験者の個別推移の確認
  - ✓ 薬物動態(薬力学)パラメータの分布の確認
  - ✓ 薬物動態(薬力学)と背景因子の関係の確認

- 検討のための可視化
  - ✓ 重ね合わせ法による定常状態時の血中濃度推移の推定

他の試験成績、解析結果と合わせて対象薬物の薬物動態(薬力学)の特性を把握

# 電子データの利用：母集団解析

## Modeling

- モデルが適切に構築されているか（モデル診断・適格性評価）
  - ✓ 説明が不足している点、疑問点について内部的な解析により検討
- （例）
  - 提出されていない診断プロットを作成
  - 日本人集団と外国人集団での診断プロットや visual predictive check (VPC)を実施
  - データ又はパラメータを変化させ、モデルの安定性及び頑健性を評価（感度分析の実施）

## Simulation

- シミュレーションは適切に実施されているか
  - ✓ シミュレーションの仮定やシミュレーション結果の不確実な点を確認 等
- 異なる状況のシミュレーションの実施
  - ✓ 保守的なシナリオによる予測結果の把握 等
- （例）
  - 用法や用量を変更した場合のシミュレーションの実施
  - 特定の集団に絞ったシミュレーションの実施

# 電子データの利用：PBPKモデル解析

## Modeling

- モデルが適切に構築されているか（モデル診断・適格性評価）
  - パラメータは適切に設定されているか
    - ✓ 説明が不足している点、疑問点について内部的な解析により検討
- (例)
- 設定されたパラメータの仮定の適切性やモデルの不確実性を確認するための感度分析
  - 申請者が評価に用いていない公表データ等でモデルの予測性能を評価

## Simulation

- シミュレーションは適切に実施されているか
    - ✓ シミュレーションの仮定やシミュレーション結果の不確実な点を確認 等
  - 異なる状況のシミュレーションの実施
    - ✓ 保守的なシナリオによる予測結果の把握 等
- (例)
- 用法や用量を変更した場合のシミュレーションの実施
  - 特定の集団に絞ったシミュレーションの実施

# 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

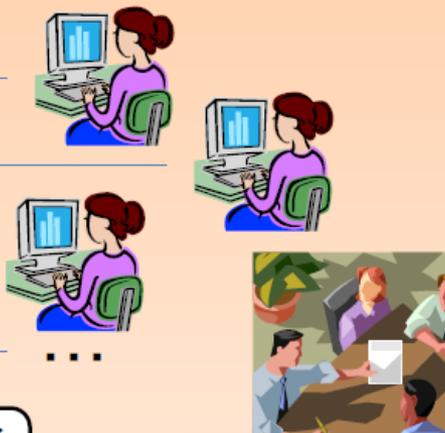


データ閲覧ソフトの支援によるデータの視覚化、解析

## 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

# 蓄積されたデータの利用

- 薬効群や作用機序ごとの網羅的な情報の収集
  - 特定疾患での品目横断的な情報の抽出(有効性、安全性、プラセボ効果等)
  - 特定品目の疾患横断的な安全性の評価
- 特定テーマに関する検討
  - M&Sの積極的利用
- ガイドライン作成への利用
  - 疾患領域や特定テーマに関するガイドラインの作成
  - 特定の方法論に関する留意点の作成
    - 例えば、これまで一般的に用いられてこなかった解析手法について、その挙動を蓄積された臨床試験データに基づき確認
    - 一般的な手法を用いることが困難な場合や特定の状況での新たな方法論の利用可能性を検討

データの蓄積状況に応じて、今後、以上のようなデータ利用について検討していく予定です

# 本日の内容

1. 臨床薬理領域の申請電子データ提出の状況
2. 関連通知等に関するアップデート
  - 申請電子データの提出に係る相談
3. 提出時の留意点
  - 提出範囲
  - 申請電子データ提出に係る説明資料等
    - 提出内容を確認するための資料
    - 各種解析ごとに提出される関連ファイル
  - その他
    - STS提出時の別紙8の記載に関する留意点

# 申請電子データの提出に係る相談

## □ 申請電子データの提出に係る相談に関する実施要項は本年4月1日付けで改訂されました

(別添1 1)

対面助言のうち、新医薬品の申請電子データの提出に係る相談に関する実施要綱

### 1. 対面助言の区分及び内容

機構では、臨床電子データを添付して申請を予定している新医薬品（バイオ後続品を含み、一般用医薬品は除く）の承認申請時の電子データ提出に伴う事項について、申請前の段階で個々の品目ごとに内容を検討し、申請の準備及び申請後の審査を円滑に進めることを目的として相談に応じます。

本実施要綱の対象とする対面助言の区分及び内容については、本通知の別紙8-3のとおりです。電子データの提出対象となる試験について、「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）及び『「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』（平成31年1月24日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）に基づき、提出内容の全部又は一部の提出免除を希望する場合は、臨床データパッケージ及び電子データの提出範囲を相談する既存の治験相談において、可能な限り、臨床データパッケージ及び電子データの提出範囲に関して相談することを勧めます。

本実施要綱の対象となる対面助言の実施時期について、通常は、申請予定品目について申請数ヶ月前までを目安に行うことが想定されますが、後期第Ⅱ相試験終了後など開発途中段階でも随時、また複数回の相談も可能です。なお、相談時期に応じ、助言内容の確度は異なってくることに留意してください。

「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 薬機発第0302070号） <https://www.pmda.go.jp/files/000228881.pdf>

# 申請電子データの提出に係る相談

申請電子データ提出に係る相談は、以下の3つの区分となり、臨床薬理領域の電子データ提出に関連する相談は申請電子データ提出**方法**相談で対応することになりました

| 相談の種類          |                        | 内容   |
|----------------|------------------------|--|
| 治験相談           |                        | <ul style="list-style-type: none"><li>申請電子データの提出対象となる資料の範囲(試験、解析データセット等)に関する議論</li></ul>   |
| 申請電子データ提出に係る相談 | 申請電子データ提出 <b>確認</b> 相談 | <ul style="list-style-type: none"><li>相談目的は電子データのバリデーション結果(Errorの内容)の説明の確認</li></ul>   |
|                | 申請電子データ提出 <b>方法</b> 相談 | <ul style="list-style-type: none"><li>各種データの格納方法に関する議論</li><li><b>臨床薬理領域の電子データの提出方法に関する議論</b></li></ul>                                    |
|                | 申請電子データ提出 <b>免除</b> 相談 | <ul style="list-style-type: none"><li>通知に基づく電子データの一部又は全部の提出免除の可否や、提出内容に関する議論</li></ul>   |
| 審査予定事前面談       |                        | <ul style="list-style-type: none"><li>申請電子データの提出内容及び承認申請予定時期等の最終的な確認</li><li>承認申請時に提出予定の申請電子データの内容を「申請電子データ提出確認相談資料様式」を用いてまとめて提出</li></ul> |

# 臨床薬理領域の相談区分に関するFAQ

## FAQ 1-31

実務的通知Q&A 問11 の第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関して、以下のように記載されています。それぞれどの相談区分で相談すればよいでしょうか。

Q

① 実務的通知Q&A 問11(1)の基本的通知2.(2)イに掲げる資料のうち、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の解析データセットについて、「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。」と記載されていること

A

既存の治験相談で相談してください。

□ 提出範囲に関わる相談となるため、治験相談での対応となります

# 臨床薬理領域の相談区分に関するFAQ

## FAQ 1-31(続き)

Q

②実務的通知Q&A 問11(1)の基本的通知2.(2)イに掲げる資料のうち、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、「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。」と記載されていること

A

申請電子データ提出方法相談で相談してください。

□ 申請電子データの提出方法に関する相談となるため、申請電子データ提出方法相談での対応となります

# 臨床薬理領域の相談区分に関するFAQ

## FAQ 1-31(続き)

Q

③実務的通知Q&A 問11(2)の基本的通知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の有効性及び安全性の解析データセットについて、「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。」と記載されていること

A

既存の治験相談で相談してください。

- ①同様、提出範囲に関わる相談となるため、治験相談での対応となります

# 臨床薬理領域の相談区分に関するFAQ

## FAQ 1-31(続き)

Q

④実務的通知Q&A 問11(3)の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について、「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。」と記載されていること

A

申請電子データ提出方法相談で相談してください。

- ②同様、申請電子データの提出方法に関する相談となるため、申請電子データ提出方法相談での対応となります

# 臨床薬理領域の相談区分に関するFAQ

## FAQ 1-32

Q

実務的通知Q&A 問13 に関連して、「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。」とありますが、どの相談区分で相談すればよいでしょうか。

A

承認申請時に母集団解析等に関する電子データの提出が困難である場合、申請電子データに関わる特有の事情とあわせて申請電子データ提出方法相談で相談してください。

- 提出時期に関する相談となるため、申請電子データ提出方法相談での対応となります

# 本日の内容

1. 臨床薬理領域の申請電子データ提出の状況
2. 関連通知等に関するアップデート
  - 申請電子データの提出に係る相談
3. **提出時の留意点**
  - **提出範囲**
  - 申請電子データ提出に係る説明資料等
    - 提出内容を確認するための資料
    - 各種解析ごとに提出される関連ファイル
  - その他
    - STS提出時の別紙8の記載に関する留意点

# 臨床薬理領域の電子データの提出範囲について

- 治験相談における提出範囲について、経験した事例に基づいて、基本的な考え方を説明します
- 以下の3、4、5は、過去の説明会等でも説明しましたが、判断に迷われている事例が散見されたため、再度説明します

1. ICHE 14ガイドラインに基づくQT/QTc試験の代替として薬物濃度－反応解析を実施した場合
2. 生物学的同等性試験
3. 内因性及び外因性因子の影響を検討した試験
4. 小児患者を対象とした試験
5. 母集団解析

# ICHE14 QT/QTc試験の代替としてC-QTc解析を実施した場合

## 基本的通知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

- 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）
- ICHE14ガイドラインに基づくQT/QTc試験

## 実務的通知QA問10の2

Q

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。

(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。

A

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。

C-QTc解析に用いた臨床試験の電子データ（SDTM及びADaM）は提出すべきか？

# ICHE14 QT/QTc試験の代替としてC-QTc解析を実施した場合

- QT/QTc評価に関する臨床試験のデータ (SDTM及びADaM)も提出していただきたいと考えています

QT/QTc評価に関する申請電子データ

薬物濃度-反応  
解析の解析関  
連ファイル

臨床試験のデータ

SDTM

ADaM

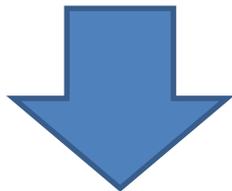
C-QTc解析に加え、モデルに基づかない臨床試験の成績も確認し、QT/QTc評価を行っています

C-QTc解析のソースとなった臨床試験に関する電子データ (SDTM及びADaM)の提出もお願いいたします

# 生物学的同等性試験

## 実務的通知QA(1)⑦抜粋

- 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



**等**とあるが・・・

BE試験について、上記の例の2種類の試験以外に提出が必要となる試験はあるのか？

# 生物学的同等性試験

実務的通知QA(1)⑦での2つの例は...

- BEが示されていない場合に、承認の可否に関わる又は審査の論点になると考えられるBE試験の例として記載しています



これら以外にも承認の可否に関わる、又は審査の論点になると考えられるBE試験は申請電子データの提出をお願いしたいと考えています

例えば...



検証的試験を配合剤で実施した場合であっても、承認の可否又は審査の論点になる単剤併用と医療用配合剤間のBE試験は、提出対象となります

# 内因性及び外因性因子の影響を検討した試験

- 以下の2.について、条件に該当するにも関わらず相談資料中で提出不要と説明される事例が散見されます

## 実務的通知QA抜粋

1. 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
2. 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の範囲外にある場合

# 小児患者を対象とした臨床試験

□ 小児患者を対象とした臨床試験は、ほとんどの場合用法・用量の検討に重要であり、基本的に提出対象となると考えています

## 2017年のWS資料より

### 提出対象となる申請電子データ ～標準的な薬物動態解析～

基本的通知2.(2)イに掲げる資料のほか、

既存の内容の解説

#### 実務的通知Q&A10

用法・用量の主要な根拠となる標準的な薬物動態解析又は薬物動態/薬力学解析:

- ・ 抗菌剤の第I相、第II相試験等

生物学的同等性試験:

- ・ 検証試験製剤と申請製剤の生物学的同等性
- ・ 単剤併用と医療用配合剤の生物学的同等性
- ・ バイオ後続品

特定の集団の標準的な薬物動態解析:

- ・ 小児患者の薬物動態
- ・ 高齢者の薬物動態
- ・ 肝機能障害患者の薬物動態
- ・ 腎機能障害患者の薬物動態

外因性要因の影響を検討した標準的な薬物動態解析:

- ・ 薬物相互作用試験
- ・ 食事の影響試験

小児は基本的に  
提出対象となります

影響が無いと判断できるものは提出対象外です

これらの他に提出が必要になった例としては・・・

- ・ 新投与経路でのBA比較試験
- ・ 貼付剤での貼付部位検討試験
- ・ 皮下注射剤での投与部位間のBA比較試験

# 母集団解析

## 実務的通知QA問10

- 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相試験のデータを含む母集団解析
- ④ 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

③に関して、以降のスライドで補足説明します

# 母集団解析

第Ⅲ相試験を含む母集団解析を提出対象としている意図は・・・

- 第Ⅲ相試験のデータは、治療対象とする患者の情報を最も多く含むデータであると考えられる
- 患者における薬物動態の特徴を把握するために重要な解析と考えられる
- 用法・用量の検討、注意喚起等の様々な検討における基本情報となりうる位置づけの解析であるため、提出をお願いしている

例1 母集団解析データ



例2 母集団解析データ



第Ⅲ相試験を含む母集団解析の例

# 母集団解析

例えば...

第Ⅱ相試験までのデータで母集団解析を実施し、第Ⅲ相試験のデータを含む母集団解析を実施しない場合

例



実施  
(申請資料として提出)



実施せず

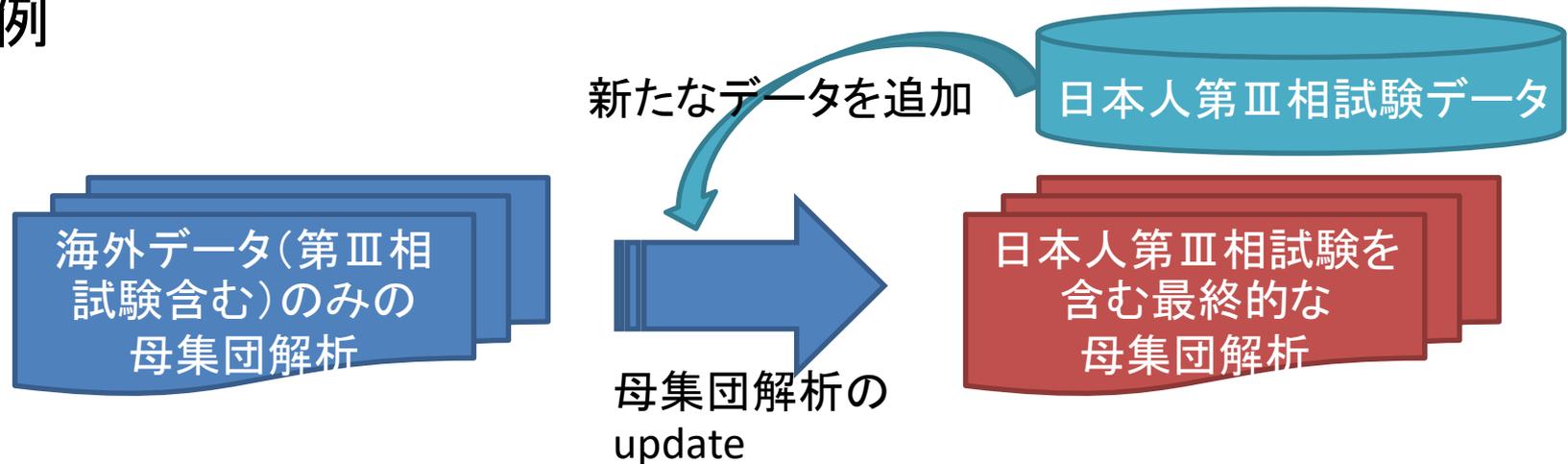
- 第Ⅲ相試験を含まない母集団解析であるものの、このような状況において、第Ⅱ相試験までのデータで実施した母集団解析は、治療対象となる患者における薬物動態等の特徴を把握する上で重要な位置づけとなるため、提出対象になると考えます

# 母集団解析

例えば...

「第Ⅲ相試験」のデータを含む母集団解析を複数実施している場合

例



- 治療対象となる患者における薬物動態の特徴は、上記の「日本人第Ⅲ相試験を含む最終的な母集団解析」で把握できる可能性があり、上記の「海外データ(第Ⅲ相試験含む)のみの母集団解析」の提出は不要である場合も考えられます
- ただし、その場合は提出される母集団解析の電子データによりモデル構築に関する評価も可能である必要があります
- 複雑なケースでは、治験相談にて提出の要否の確認をしてください

# 本日の内容

1. 臨床薬理領域の申請電子データ提出の状況
2. 関連通知等に関するアップデート
  - 申請電子データの提出に係る相談
3. 提出時の留意点
  - 提出範囲
  - 申請電子データ提出に係る説明資料等
    - 提出内容を確認するための資料
    - 各種解析ごとに提出される関連ファイル
  - その他
    - STS提出時の別紙8の記載に関する留意点

# 説明資料等の必要性

2018年のWS資料より

## なぜ各種説明文書や情報が必要？

FAQ 5-22

Q

申請時に提出した申請電子データについて、PMDAで不明な点がある場合や、PMDAの解析環境ではプログラムが動作しなかった場合は、申請後に照会事項として対応を求められることがありますか。

A

データやプログラムの内容に関する照会事項や問合せは原則として行わないと考えておりますので、データセット定義書や解析仕様書、プログラム手順書等の各種説明文書の内容の充実を図っていただきたいと考えています。

申請後のデータに関する照会事項等のやりとりをできるだけ避けるためをお願いしていますので、ご協力をよろしくお願い致します

# 説明資料等の必要性

2018年のWS資料より

なぜ各種説明文書や情報が必要？

- 各種の説明資料等は、相談者・申請者との円滑なコミュニケーションや電子データの円滑な利用のための重要な情報を提供します
- 各種の説明資料等を作成及び提出する際の留意点を、相談・審査での経験も踏まえ、説明します

申請後のデータに関する照会事項等のやりとりをできるだけ避けるためをお願いしていますので、ご協力をよろしくお願い致します

# 本日の内容

1. 臨床薬理領域の申請電子データ提出の状況
2. 関連通知等に関するアップデート
  - 申請電子データの提出に係る相談
3. 提出時の留意点
  - 提出範囲
  - 申請電子データ提出に係る説明資料等
    - 提出内容を確認するための資料
    - 各種解析ごとに提出される関連ファイル
  - その他
    - STS提出時の別紙8の記載に関する留意点

# 提出内容を確認するための主な資料

| 使用する主な資料            | 主な用途   |
|---------------------|--|
| ①別紙8                | <p>＜電子データ関連相談時＞</p> <ul style="list-style-type: none"><li>相談事項に関する電子データ及び解析について把握</li><li>電子データ提出後に情報不足で困ることはないかの確認</li></ul> <p>＜電子データ受領後＞</p> <ul style="list-style-type: none"><li>提出された電子ファイル構成の把握</li><li>提出予定とされた電子データ(ファイル又は情報)が提出されているかの確認</li></ul> |
| ②提出ファイルのDescription | <p>＜電子データ受領後＞</p> <ul style="list-style-type: none"><li>提出予定とされたファイルがデータとして提出されているかの確認</li><li>提出された電子ファイル構成の把握</li></ul> <p>＜電子データ使用時＞</p> <ul style="list-style-type: none"><li>臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書の一部として、電子データ使用にあたり、適宜ファイル内容の把握に利用</li></ul>            |
| ③プログラム手順書           | <p>＜電子データ使用時＞</p> <ul style="list-style-type: none"><li>資料にある解析結果に対応する電子データ及びプログラムの把握に利用</li><li>提出されたプログラムを利用した解析時の補助として利用</li></ul>  |

# ① 別紙8

2018年のWS資料より

## 別紙8をどのように利用しているか (申請電子データ提出確認相談時)

- 相談事項に関する申請電子データ及び解析について把握します。
- 別紙8の記載の妥当性(申請後に情報不足で困ることはないか)を確認します。

相談時の電子  
データ提出後  
を含む

### <記載して欲しい情報>

- 申請電子データ及び解析の内容(用いたファイルや提出予定の説明文書等、解析の手順を含む)がわかるように記載してください。
- 特に相談事項に関連する申請電子データ及び解析については、詳細に状況を説明してください。

# ① 別紙8

2018年のWS資料より

## 別紙8をどのように利用しているか (試験データ提出時)

- 申請後の早い段階で、別紙8を用いて、提出された電子ファイル構成を把握し、別紙8に記載された電子ファイルが提出されているかを確認します。
  - 各ファイルの用途や他のファイルとの関係等は、電子データパッケージ説明書、プログラム仕様等で確認します。

相談時の電子データ提出後を含む

### <記載して欲しい情報>

- 提出する電子ファイルを過不足なく、記載してください。
  - 別紙8に記載された電子ファイルが試験データ提出時に提出されていないケースがありました。

# ① 別紙8

2018年のWS資料より

別紙8をどのように利用しているか  
(試験データ提出時)

• 申請後の早い段階で 別紙8を用いて 提出された電

- 別紙8に記載された電子ファイルが提出されていないケースが散見されます
- 試験データ提出時には、別紙8の記載と提出内容との整合性を確認してください

• 提出する電子ファイルを過不足なく、記載してください。  
– 別紙8に記載された電子ファイルが試験データ提出時に提出されていないケースがありました。

# ① 別紙8:「解析に関する情報」の記載について

## 別紙8: 4.(3)

### 電子データ提出を予定している各試験の情報～標準的な薬物動態解析～

| 解析に関する情報  |
|---|
| 使用した解析ソフトウェア<br>ソフトウェア名 (バージョン):<br>解析実施環境 (オペレーションシステム、バージョン等):  |
| 解析プログラムの提出<br><input type="checkbox"/> マクロも含め可<br><input type="checkbox"/> マクロ提出は不可 (理由: )<br><input type="checkbox"/> 不可 (理由: )<br><input type="checkbox"/> 解析アルゴリズムを含む仕様書等の提出可<br><input type="checkbox"/> その他 ( )  |
| 解析仕様書又はそれに準じる情報の提出の有無<br><input type="checkbox"/> あり<br><input type="checkbox"/> 解析仕様書 (PDF形式)<br><input type="checkbox"/> 解析仕様書に準じる情報 (文書名、ファイル形式:<br><input type="checkbox"/> Phoenix Projects (*.phxproj)の Text Output<br><input type="checkbox"/> その他 ( )<br><input type="checkbox"/> なし (理由: ) |

PKパラメータの算出やPK(又はPD)パラメータを用いた統計学的な検討に用いた解析ソフトウェアに係る情報

解析に関する仕様の情報(NCA解析の情報や統計学的な検討に関する)の提出の有無

「解析アルゴリズムを含む仕様書等」、「解析仕様書及び解析仕様書に準じる情報」については、様々な方法(ファイル形式、格納場所)で提出されています

# ① 別紙8:「解析に関する情報」の記載について

- 別紙8の「解析仕様書及び解析仕様書に準じる情報」に、社内で用いられているファイル名が記載されていたが、当該ファイル名の電子ファイルの提出が確認できなかった場合等、容易に格納場所が特定できない事例があります
- 「解析に関する情報」には、提出するファイル(情報)が特定しやすい記載の工夫をお願いします

## <例>

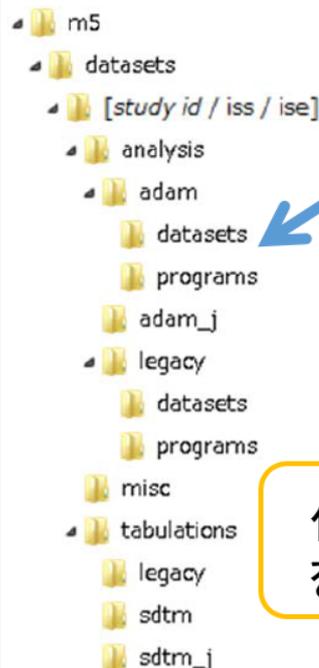
- 別紙8に記載するファイル名と提出するファイル名を合わせる
- 別紙8にファイルの格納場所(ファイル名又は資料名)を記載する

- Description欄に「解析仕様書に準じる情報」等を記載する等、Description欄を利用する方法も考えられます
- Descriptionの記載全般については後のスライドで説明します

## ② 提出ファイルのDescription

2017年のWS資料より

### 臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書



CDISC準拠ファイル

臨床薬理領域  
ファイル

- CDISC準拠ファイルと違い、どこにファイルがあるかわからない
- フォルダとファイルの名前も多様

付加的な情報なしでは、審査員がファイルの内容を把握することが困難

審査員が臨床薬理領域の電子データを把握・利用するために、臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書を使用

2017/10/2

31

## ② 提出ファイルのDescription: 記載について

臨床薬理電子データパッケージ

|          |       |     |
|----------|-------|-----|
| 申請者名     | ■■■■■ | 他0件 |
| 販売名      | ■■■■■ | 他0件 |
| 一般名      | ■■■■■ | 他0件 |
| eCTD受付番号 | ■■■■■ | 他0件 |

表示方法  差分内容  更新結果  
試験データ識別情報 ■■■■■

| No. | Analysis Type | Study ID | File Name | Description | File Location     |
|-----|---------------|----------|-----------|-------------|-------------------|
| 7   | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 8   | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 9   | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 10  | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 11  | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 12  | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 13  | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 14  | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 15  | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |

閉じる

ファイル名  
(+ファイルへのリンク)

ファイル内容の把握

フォルダ構造・ファイルの場所の把握

## ② 提出ファイルのDescription: 記載について

臨床薬理電子データパッケージ

|          |       |     |
|----------|-------|-----|
| 申請者名     | ■■■■■ | 他0件 |
| 販売名      | ■■■■■ | 他0件 |
| 一般名      | ■■■■■ | 他0件 |
| eCTD受付番号 | ■■■■■ |     |

表示方法  差分内容  更新結果  
試験データ識別情報 ■■■■■

| No. | Analysis Type | Study ID | File Name | Description | File Location     |
|-----|---------------|----------|-----------|-------------|-------------------|
| 7   | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 8   | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 9   | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 10  | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 11  | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 12  | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 13  | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 14  | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |
| 15  | STS           | ■■■■■    | ■■■■■     | ■■■■■       | m5\datasets\■■■■■ |

閉じる

ファイル名  
(+ファイルへのリンク)

ファイル内容の把握

フォルダ構造・ファイルの場所の把握

例えば、このような状況だと...

| File Name  | Description  |
|------------|--------------|
| runAAA.mod | Control file |
| runBBB.mod | Control file |
| runCCC.mod | Control file |

ファイル名とDescriptionの記載からファイルの特定が困難

## ② 提出ファイルのDescription: 記載について

- 提出された各ファイルの内容を把握し、データを利用する上で、Descriptionの記載は大変有用と考えています
- ファイルの内容が理解・特定できる記載をお願いします

先ほどの例であれば、  
例えば、以下のような  
記載が考えられます

| File Name  | Description              |
|------------|--------------------------|
| runAAA.mod | Base modelのControl file  |
| runBBB.mod | Final modelのControl file |
| runCCC.mod | Simulation用のControl file |

ファイル名とDescriptionの記載からファイルの特定が困難

# ③ プログラム手順書

2018年のWS資料より

## 母集団解析

### プログラムファイル

- シミュレーションデータの発生
- シミュレーションの実施
- 結果を示した図表の作成 等

- 解析データセット
- データセット定義書
- プログラムファイル
- 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

シミュレーション結果の図表の作成までの一連の過程においては、

- プログラムが別々のファイルで提出される場合、同一ファイルに含まれる場合の両方が想定される
- プログラムの一部のみを使用することも想定される
- プログラムを途中まで実行し、別のプログラムを実行した後に途中から再開するなどの使用法も想定される



シミュレーションは解析が比較的複雑になる傾向がある

詳細な説明がない場合、提出されたファイルの内容・利用方法の理解も含め、解析の理解に多くの審査時間を費やしてしまうことになる

# ③ プログラム手順書

## 技術的ガイド4.2.3.2③、FAQ5-29

- 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
  - ✓ 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
  - ✓ 技術的ガイド 別紙5に参考あり
  - ✓ 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、基本的に不要
  - ✓ プログラム手順書は英語でも差し支えない

# ③ プログラム手順書: 記載について

2018年のWS資料より

## プログラム手順書の内容について

- 提出して頂いたプログラム手順書に、以下の様な手順書がありました。

内容は提出された  
ファイル説明のみ。

プログラム手順書

AAA. sas : リサンプリングのプログラム  
BBB. mod : シミュレーションのプログラム  
CCCC. R : シミュレーション後の図示プログラム

どの図用のプログラムなのか？どのプログラムをどのように使い図を作成したのか分からない・・・

技術的ガイド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)の③に記載しているとおり、プログラム手順書はプログラムを実行するための詳細手順を示すものという位置づけです。

# ③ プログラム手順書: 記載について

2018年のWS資料より

## プログラム手順書の内容について

• 提出して頂いたプログラム手順書に、以下の様な手

- 提出されたプログラムに基づき、以下の点も考慮した記載をお願いします
  - 使用用途(対応する図表等)
  - 実行する際に留意・修正が必要な点

ミュレーションを含む)の③に記載しているとおおり、プログラム手順書はプログラムを実行するための詳細手順を示すものという位置づけです。

# 提出内容を確認するための資料のまとめ

## □ 提出内容を確認するための主な資料

- 別紙8
- 提出ファイルのDescription
- プログラム手順書



ファイルの格納場所の確認、提出されたファイルの用途の確認、提出されたファイル間の関連性の把握等に使用

## <作成・提出の際の留意点>

- 提出ファイルの内容把握を円滑にするため、格納場所やファイルの内容等が、ファイル作成に関与していない第3者（審査員）にも理解できるような情報の記載をお願いします
- 提出時には、提出ファイルと別紙8等の資料の記載内容に齟齬がないことを確認ください

# 本日の内容

1. 臨床薬理領域の申請電子データ提出の状況
2. 関連通知等に関するアップデート
  - 申請電子データの提出に係る相談
3. 提出時の留意点
  - 提出範囲
  - **申請電子データ提出に係る説明資料等**
    - 提出内容を確認するための資料
    - 各種解析ごとに提出される関連ファイル
  - その他
    - STS提出時の別紙8の記載に関する留意点

# 各種解析ごとに提出される関連ファイル

## STS

- 解析データセット
- データセット定義書
- 解析プログラム
- 解析仕様書

+ CDISC関係ファイル

## POP

- 解析データセット
- データセット定義書
- プログラムファイル
- 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

## PBPK

- モデルの構造、薬物及び生理パラメータの値、解析手順や結果の感度分析等の情報が含まれるファイル
- 血中濃度データ等を含む臨床試験のデータセット
- データセット定義書

# 各種解析ごとに提出される関連ファイル

## STS

- 解析データセット
- データセット定義書
- 解析プログラム
- 解析仕様書

+ CDISC関係ファイル

## POP

- 解析データセット
- データセット定義書
- プログラムファイル
- 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

## PBPK

- モデルの構造、薬物及び生理パラメータの値、解析手順や結果の感度分析等の情報が含まれるファイル
- 血中濃度データ等を含む臨床試験のデータセット
- データセット定義書

本日の話題

# 標準的な薬物動態解析:解析仕様書

2018年のWS資料より

## 標準的な薬物動態解析

- 解析データセット
- データセット定義書
- 解析プログラム
- **解析仕様書**

### 実務的通知3.(2)ウ①

- 解析データセットをADaM 形式で提出する場合は、……併せて薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析仕様書等を提出することが望ましい
- 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 以外の形式で提出する場合は、……薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析仕様書等を提出することが望ましい



提出する解析データセットの形式に依らず、基本的に解析仕様書等は提出することが望ましい

# 標準的な薬物動態解析:解析仕様書

2018年のWS資料より

## 標準的な薬物動態解析

- 解析データセット
- データセット定義書
- 解析プログラム
- 解析仕様書

### 技術的ガイド4.2.3.1①

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
- 解析データセット自体に当該情報が含まれる場合(Phoenix Projects (\*.phxproj)のText Output等)は、その旨を明示することで差し支えない
- 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

FAQ5-32

Core outputファイル

- ✓ 解析仕様書として、「解析仕様書に準じて提出すべき情報は[ファイル名又は文書名]の[ページ数又は項]に含まれる」等の一文を記載したものを提出することなどが考えられます
- ✓ 解析データセットをADaM形式で提出する場合はADRGに上記の内容を記載することも考えられます
- ✓ 「対面助言、証明確認調査等の実施要綱通知」の別紙8「申請電子データ提出確認相談資料様式」への記載もお願いします

2018/10/15

20

# 標準的な薬物動態解析:解析仕様書

2018年のWS資料より

## 標準的な薬物動態解析

- 解析データセット
- データセット定義書
- 解析プログラム
- 解析仕様書

- 提出された解析仕様書等の資料中に必要な情報が含まれていない事例がありました
- 提出を予定している資料中に、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が含まれているか、確認をお願いします

- ✓ 解析データセットをADaM形式で提出する場合はADRGに上記の内容を記載することも考えられます
- ✓ 「対面助言、証明確認調査等の実施要綱通知」の別紙8「申請電子データ提出確認相談資料様式」への記載もお願いします

2018/10/15

20

# 母集団解析:シミュレーションに関するファイル

2018年のWS資料より

## 母集団解析

- 解析データセット
- データセット定義書
- プログラムファイル
- 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**

### FAQ5-20

- 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は提出することが望ましい

### FAQ5-20-1

- 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は提出不要

基本的なモデル評価のために実施したシミュレーションは実施方法が明らかであるため

プログラムとプログラム手順書によりPMDA内部で作成できるだろうという考えから

# 母集団解析:シミュレーションに関するファイル

2018年のWS資料より

母集団解析

解析データセット

- 国際共同治験の場合等において、日本人と外国人の薬物動態の比較及び検討、CTDにおいて薬物動態に対する民族的要因の影響についての説明に用いられたシミュレーションに関するファイルが、申請者により提出不要と判断され、提出されなかった事例がありました
- 基本的に、CTDでの申請者の説明・主張の根拠となっているシミュレーションに関するファイルは、提出対象になると考えています

方法が明らかであるため

から

2018/10/15

27

# 解析データセット: データセット名とファイル名

## 技術的ガイド4.1.1.4

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。

- 母集団解析等の臨床薬理領域の解析データセットを、xpt形式で提出する場合も、データセット名とファイル名を同一とする必要があります
  - データセット名とファイル名が異なると、ゲートウェイにおける処理の際に、提出されたxptファイルが変換できません

# 各種解析ごとに提出される関連ファイルのまとめ

- 臨床薬理領域の解析については、実施されている解析の内容により、提出が必要なファイルが決まっています

## <作成・提出の際の留意点>

- プログラムや解析仕様書等、提出すべき関連ファイルの範囲を再確認いただき、不足がないよう提出をお願いします

# 本日の内容

1. 臨床薬理領域の申請電子データ提出の状況
2. 関連通知等に関するアップデート
  - 申請電子データの提出に係る相談
3. **提出時の留意点**
  - 提出範囲
  - 申請電子データ提出に係る説明資料等
    - 提出内容を確認するための資料
    - 各種解析ごとに提出される関連ファイル
  - **その他**
    - STS提出時の別紙8の記載に関する留意点

# STS提出時の別紙8の記載に関する留意点

2017年のWS資料より

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

セットで記載

忘れずに！

「4.(1)CDISC準拠の臨床試験」の情報

「4.(3)臨床薬理領域 標準的な薬物動態解析」の情報

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

本項については、対象となる臨床試験、統合解析、臨床薬理領域の解析等に合わせて様式を選択し、相談時に実施済み又は実施予定の内容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及び統合解析の CDISC 準拠に関連する内容や、臨床薬理領域の解析に関して提出すべき資料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。なお、(3) について、CDISC 準拠に関連する内容は (1) にも記載すること。

(3) 電子データ提出を予定する各試験等の情報 (臨床薬理領域 標準的な薬物動態解析)

本項には、臨床薬理領域の電子データのうち、標準的な薬物動態解析を実施した試験に関するものについて、試験番号 (又は報告書番号) ごとに記載する。なお、試験 (又は報告書) 内での検討が多岐に渡る場合は、目的ごとに分けて記載することでも差し支えない。なお、CDISC 準拠に関連する内容は 4. の (1) にも記載すること。相談時に既に実施又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、データセットその他の提出物に関する具体的な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。

# STS提出時の別紙8の記載に関する留意点

2017年のWS資料より

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

□ 4(1)項で、ADPC 及びPP(ADPP)を提出するとされている場合等、標準的な薬物動態解析が実施されていると推測されるが、4(3)項が記載されていない事例が散見されます

内容は(1)にも記載すること。

(3) 電子データ提出を予定する各試験等の情報(臨床薬理領域 標準的な薬物動態解析)

本項には、臨床薬理領域の電子データのうち、標準的な薬物動態解析を実施した試験に関するものについて、試験番号(又は報告書番号)ごとに記載する。なお、試験(又は報告書)内での検討が多岐に渡る場合は、目的ごとに分けて記載することでも差し支えない。なお、CDISC準拠に関連する内容は4.の(1)にも記載すること。相談時に既に実施又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、データセットその他の提出物に関する具体的な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。

# バリデーションソフトウェアのアップデート

- バリデーションルールの改定と、バリデーションソフトウェアのアップデートを予定しています
- アップデートの内容については、2019年9月27日にPMDAのウェブサイト公開しました
  - 英語版ウェブサイトへのルール等の掲載も検討中です

## 申請電子データ提出に関する技術情報 (FAQ、データ標準カタログ等)

申請電子データ提出に関する技術情報を掲載しております。

- [申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧\(平成29年3月3日\)](#) 📄
- [バリデーションルール一覧\(2019年9月27日更新\)](#)

| バリデーションルール                              | 受付期間(申請日)※                |
|---|---------------------------|
| <a href="#">バージョン1.0(2015年11月18日)</a> 📄 | 2016年10月1日～<br>2021年3月31日 |
| <a href="#">バージョン2.0(2019年9月27日)</a> 📄  | 2020年4月1日～                |

※申請後に申請電子データを追加提出する場合は、申請時に選択したバージョンのバリデーションルールに基づいて提出してください。

- [バリデーション用ソフトウェア\(2019年9月27日更新\)](#)

PMDAは申請電子データのバリデーションに『Pinnacle 21 Enterprise』を利用します。利用するソフトウェアのバージョン等は下表のとおりです。

| ソフトウェアバージョン                  | バリデーションエンジンバージョン              | 稼働期間                      |
|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Pinnacle 21 Enterprise 3.0.5 | -                             | 2016年10月1日～<br>2020年2月21日 |
| Pinnacle 21 Enterprise 4.0.2 | 1511.6(バリデーションルールバージョン1.0適用時) | 2020年2月22日～               |
|                              | 1810.3(バリデーションルールバージョン2.0適用時) |                           |

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0028.html>

# まとめ

- 2016年10月1日の申請電子データ提出開始以降、PMDAにおける電子データの受領、審査におけるデータの利用が進んでいます
- 本発表では、臨床薬理領域の申請電子データ提出の準備の際に、判断に迷うと思われる点や留意いただきたい点を説明しました
- 経過措置期間の終了（2020年3月31日）まで約半年となりましたが、経過措置期間終了後の電子データ受領に支障がないよう、検討を進めていきたいと考えています

# 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の提出に係る相談
  - <http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0040.html>
  - 実施要項: <http://www.pmda.go.jp/files/000228881.pdf>