

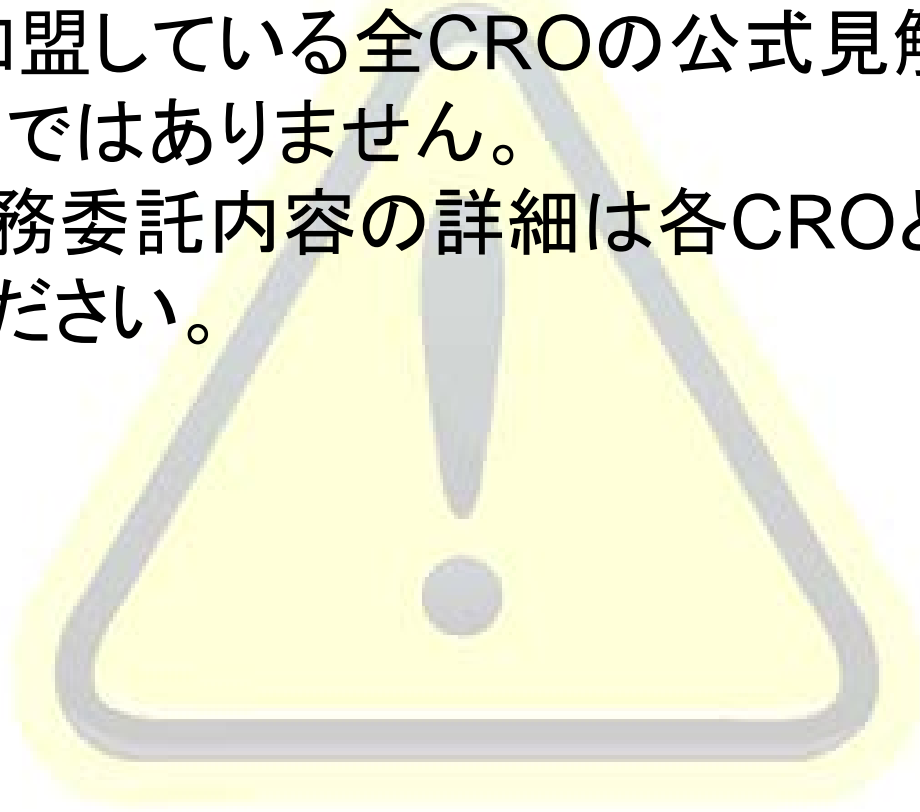
母集団解析の電子データ申請に 際して「プログラム手順書」作成の 事例紹介

2019/10/7

日本CRO協会
エイツーヘルスケア株式会社
新城 博子

Disclaimer

- 本発表の内容は、日本CRO協会
CDISC検討チームの見解に基づくものであり、
協会に加盟している全CROの公式見解を
示すものではありません。
また、業務委託内容の詳細は各CROとの相談にて
ご確認ください。



本発表の内容

- 本発表では、母集団解析を含む電子データ申請を行った事例から、母集団解析に係る部分についてのみ取り上げ、以下を紹介する。
 - Gateway提出までのタイムライン
 - 方法相談等での相談内容
 - 「cp」フォルダ構造
 - プログラム手順書
- ただし、紹介する事例は、あくまで本事例に特化した部分であり、申請ごとに別の観点をもって考慮及び検討する必要がある。

本発表の流れ

1. 提出対象の母集団解析について
2. 役割分担
3. Gateway提出までのスケジューリング
4. 相談対応
5. プログラム手順書の記載内容
6. 「cp」フォルダについて
7. TSVファイルについて
8. まとめ

1. 提出対象の母集団解析

■ 化合物: X

■ 対象のPop-PKレポート: 2本

✓ PPKモデル構築 + シミュレーションのレポート(①)

✓ 上記で構築されたPop-PKモデルを用いたシミュレーションのみのレポート(②)

■ シミュレーションの内容

✓ ①のレポート

年齢別に用法用量を変更したときのシミュレーション

✓ ②のレポート

日本人と非日本人との比較

プログラム手順書の
記載対象となる!

技術的ガイド
4.2.3.2 ③より
詳細は次頁に

1. 提出対象の母集団解析(続き)

■「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4.2.3.2

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発生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。また、シミュレーションに既存の情報に関するデータセット等を用いた場合は、当該情報を含むデータセット等を提出する。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。

シミュレーション
データ発生のプロ
グラム

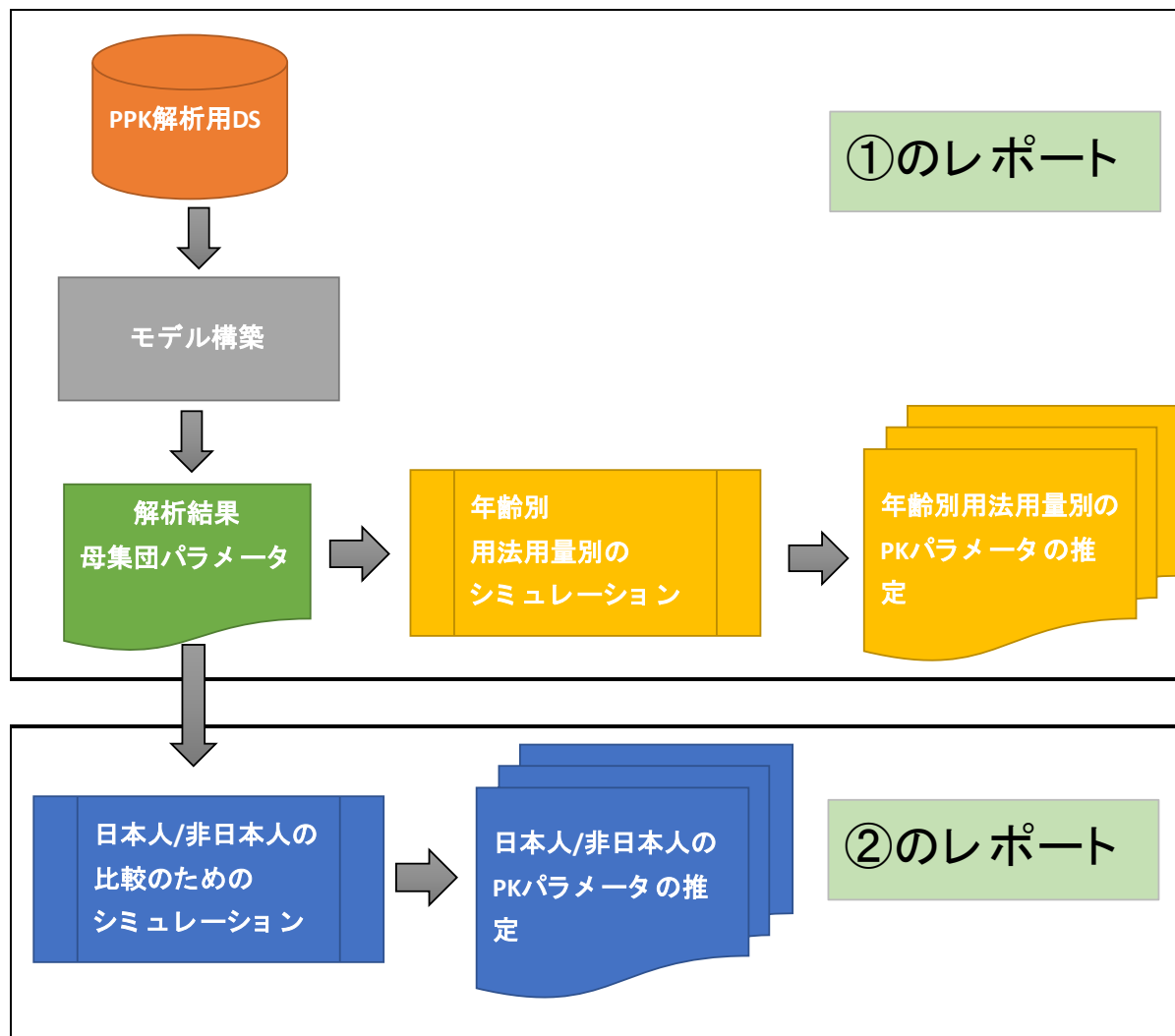
シミュレーション実
施のプログラム

シミュレーション結
果の図表作成のた
めのプログラム

- 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。

1. 提出対象の母集団解析(続き)

■ 簡単な模式図





1. 提出対象の母集団解析(続き)

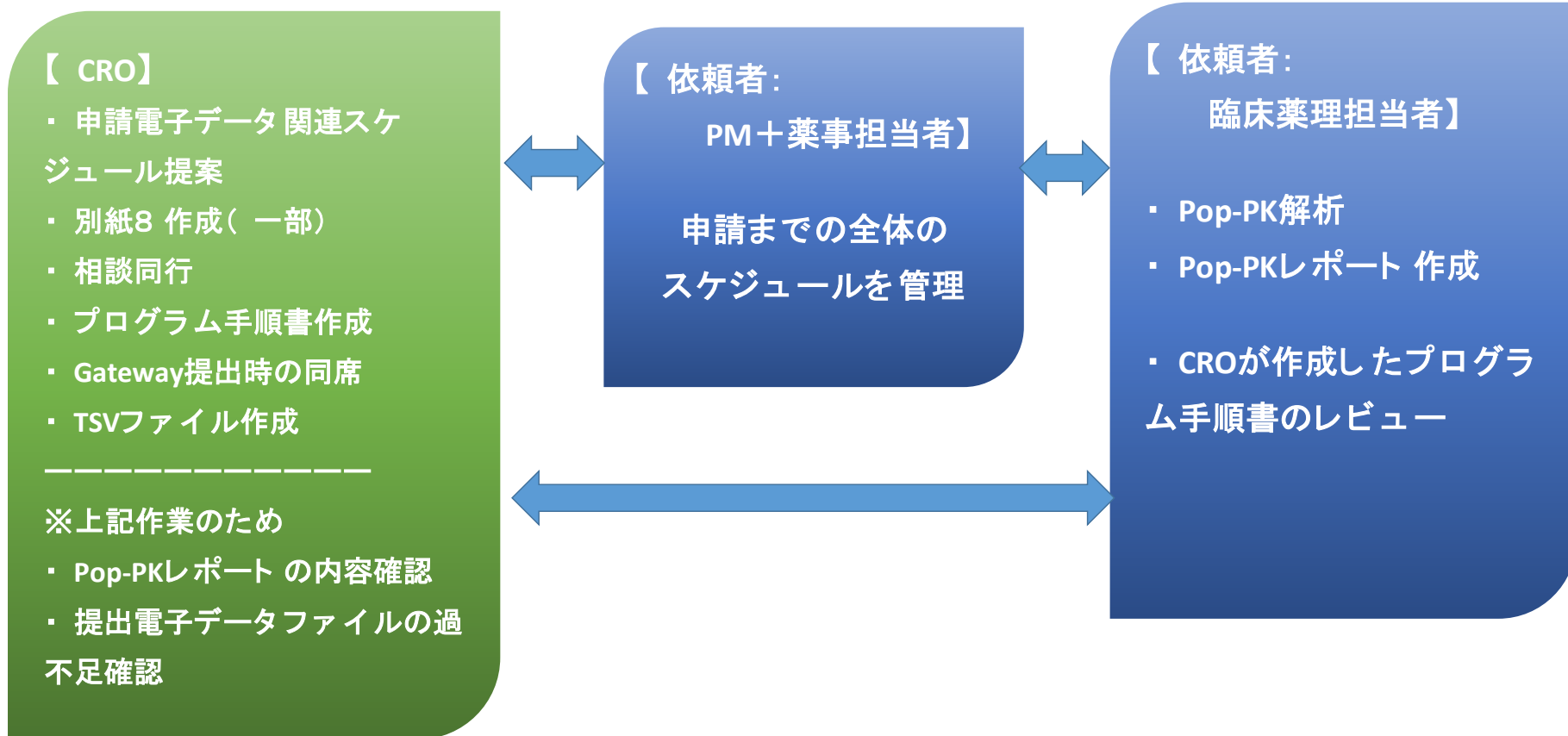
■ 提出対象となった電子データファイルの個数

レポート	ファイルの種類	個数
①のレポート	モデル関連ファイル(.mod, .csvなど)	5
	シミュレーション関連ファイル(.r, .ssc)	42
	プログラム手順書ファイル(.docx)	1
②のレポート	シミュレーション関連ファイル(.r, .ssc)	5
	プログラム手順書ファイル(.docx)	1
計		54

■ プログラムの種類

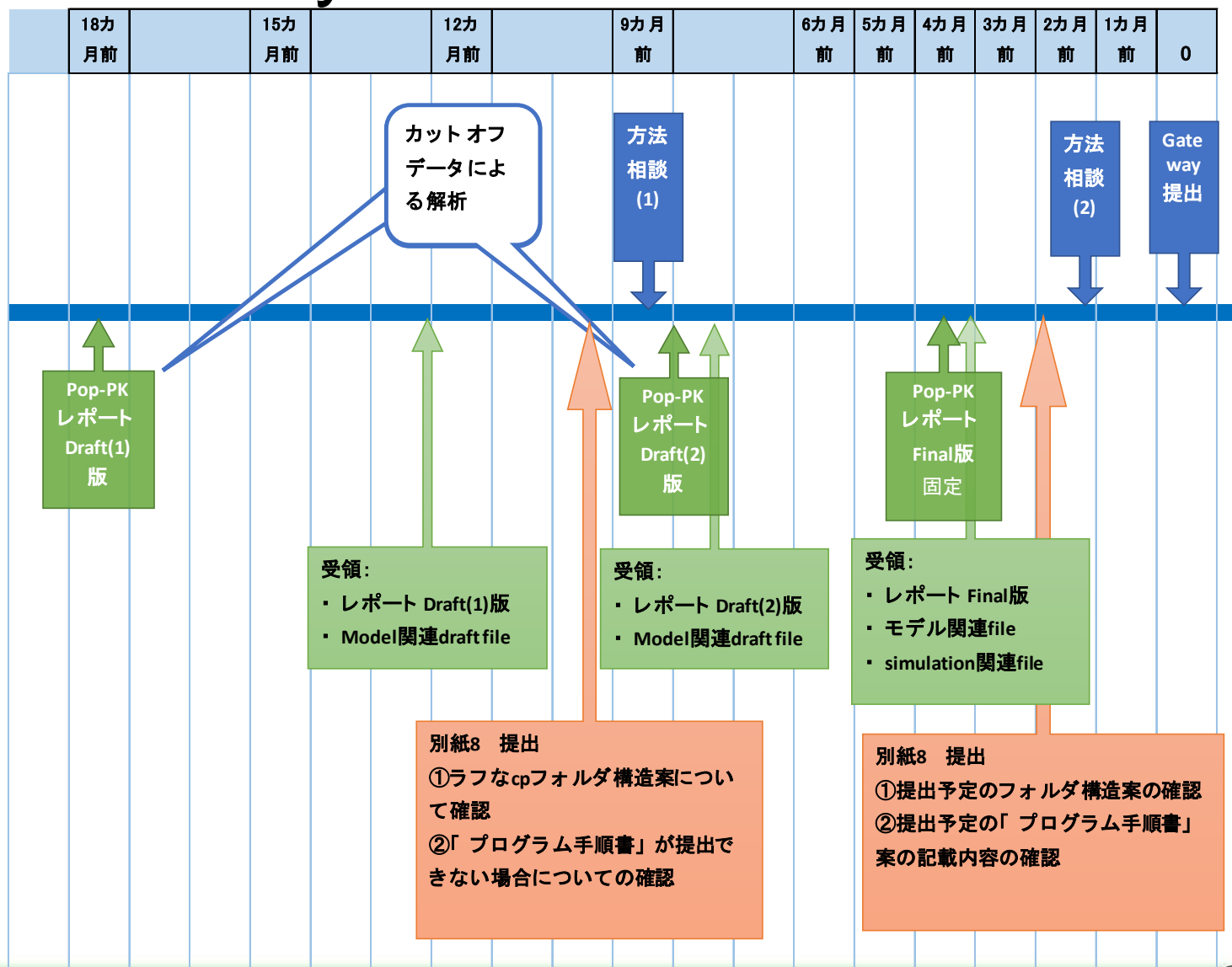
✓ NONMEM, R (S-PLUS)

2. 役割分担



※解析担当者と「プログラム手順書」作成担当者が異なるケース

3. Gateway提出までのスケジュールリング



4. 相談対応

■ 別紙8の「(4)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 母集団解析)」の記載

(4) 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 母集団解析)
以下に母集団解析報告書について記載する。

レポート単位に
記載

解析目的及び対象に関する情報		
試験番号(又は報告書番号): XXXXX-REPORT1		
解析の目的:		
<ul style="list-style-type: none"> ● XXXXXモデル構築及びシミュレーション ● XXXXX ● XXXXX 		
解析データセットに含まれる臨床試験の情報		
試験番号(又は報告書番号)	試験の目的	添付資料番号
Study-a	第I相、安全性・薬物動態	該当なし
Study-b	第II相、安全性・有効性	該当なし
Study-c	第III相、安全性・有効性	該当なし
電子データに関する情報		
電子データのサイズ(合計):		

REPORT2	
試験の目的	添付資料番号
安全性・薬物動態	該当なし
安全性・有効性	該当なし
安全性・有効性	該当なし
電子データに関する情報	
電子データのサイズ(合計):	

母集団解析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。<別紙8記載要領より>

4. 相談対応(続き)

■ 2回に分けた方法相談の内容

✓ 1回目

- 「cp」フォルダ構造の持たせ方について
⇒レポート2本分の電子データファイルを1つの「cp」フォルダに格納することの確認
- プログラム手順書が提出できない場合の対応
⇒プログラム入手が困難な場合を想定した確認

✓ 2回目

- 提出電子データファイルを記載した「cp」フォルダ構造案の確認
⇒初回相談時に確認した内容を踏まえGateway提出用の「cp」フォルダの構造案を確認
- プログラム手順書の記載内容についての確認
⇒対象の電子データ(プログラムファイル等)が入手できたため、プログラム手順書を作成し、記載内容の確認

Pop-PKレポート(Draft版)の内容をレビュー確認した上で、フォルダ構造を想定

5. プログラム手順書の記載

■ 事前に決めること、準備等

✓「プログラム手順書」に記載すべき対象となるシミュレーション部分をレポートから特定する。

✓ プログラム手順書はレポートごとに作成した。

①のレポート ⇒ ①のプログラム手順書

②のレポート ⇒ ②のプログラム手順書

理由:

「表1」や「図1」の図表番号は、レポート単位で一意に定まっており、分けて記載した方がわかりやすいため。

5. プログラム手順書の記載(続き)

■ 書式について

(参考) プログラム手順書

No.	Program file name ^{※1}	Description ^{※2}
1	xxxxxx	使用ソフトウェア：○○ Ver.● 使用目的：・・・に用いた。 使用時の留意点： ・アウトプットファイルを出力するフォルダを下記の行で指定する。 xxxxx <- "パス名" ・ ・・・・のデータファイルを保存するフォルダを下記の行で指定する。 xxxxx <- "パス名" ・下記の行までプログラムを実行する。 exportData(XXXXXX) ・指定したフォルダ (xxxxx) に出力された CSV ファイル (「xxxx」) に対して、シミュレーション用の・・・ファイル (xxxxxx) を実行する。 ・アウトプットファイル (xxxxx) を、上で指定したフォルダ (xxxxx) に保存する。 ・下記の行からプログラムの実行を再開し、保存したアウトプットファイル xxxxx) を読みこみ解析する。 xxxxx <- importData(XXXXXX)
X	xxxxxx	使用ソフトウェア：○○ Ver.● 使用目的：・・・に用いた。 使用時の留意点： ・・・・

「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」の別紙5を参考とした

※1：プログラムファイル名を記載すること。

※2：プログラムの説明（使用ソフトウェア、使用目的、使用時の留意点等）を記載すること。

5. プログラム手順書の記載(続き)

■ 使用した書式

No.	Program file name	Description	Input / output / log file
1	xxxxxxxxxx	使用ソフトウェア: xxxxxxxxxxxx 使用目的: xxxxxxxxxxxx 使用上の留意点: xxxxxxxxxxxx	[Input file] xxxxxxxxxx [Output file] xxxxxxxxxx
2	xxxxxxxxxx	使用ソフトウェア: xxxxxxxxxxxx 使用目的: xxxxxxxxxxxx 使用上の留意点: xxxxxxxxxxxx	[Inputfile] xxxxxxxxxx [Output file] xxxxxxxxxx
3	xxxxxxxxxx	使用ソフトウェア: xxxxxxxxxxxx 使用目的: xxxxxxxxxxxx 使用上の留意点: xxxxxxxxxxxx	[Input file] xxxxxxxxxx [Output file] xxxxxxxxxx

入力ファイルと
出力ファイルの
流れが追いや
すいため設けた。

5. プログラム手順書の記載(続き)

■ 記載内容例

No.	Program file name	Description	Input / output / log file
1	abc_final_modelxx.mod	使用ソフトウェア: NONMEM VERSION 7.3.0 使用目的: 化合物Xの最終モデルのNONMEMのコントロールファイル	[Input file] abc_ppk_data.csv [Output file] abc_final_modelxx.lst
2	simu_dose_template.ssc	使用ソフトウェア: S-PLUS 使用目的: シミュレーション用のテンプレートファイル作成	[Inputfile] abc_ppk_data.csv [Output file] simu_dose100_temp.csv simu_dose200_temp.csv
3	simu_dose100.mod	使用ソフトウェア: NONMEM VERSION 7.3.0 使用目的: 投与量100mgの1日1回投与のシミュレーションデータ作成	[Inputfile] simu_dose100_temp.csv [Output file] simu_dose100_data.txt
4	simu_dose200.mod	使用ソフトウェア: NONMEM VERSION 7.3.0 使用目的: 投与量200mgの1日1回投与のシミュレーションデータ作成	[Inputfile] simu_dose200_temp.csv [Output file] simu_dose200_data.txt
5	Dose100_by-age.ssc	使用ソフトウェア: S-PLUS 使用目的: シミュレーションデータを用いて図表を作成する 表1: 投与量100mgの年齢グループごとのPKパラメータの要約統計量 図1: 投与量100mgの平均年齢の定常状態時の濃度推移 使用上の留意点: 表1のAUCはコンソール画面を参照	[Input file] simu_dose100_data.txt
6	Dose200_by-age.ssc	使用ソフトウェア: S-PLUS 使用目的: シミュレーションデータを用いて図表を作成する 表2: 投与量200mgの年齢グループごとのPKパラメータの要約統計量 図2: 投与量200mgの平均年齢の定常状態時の濃度推移 使用上の留意点: 表2のAUCはコンソール画面を参照	[Input file] simu_dose200_data.txt

6. 「cp」フォルダについて

・技術的ガイド 3.5
・申請電子データシステム操作マニュアルVer.1.10」のp156
より

■ ファイル名の確認

✓ 使用不可の文字がある場合はファイル名の変更

- アルファベットの大文字を使用している場合は小文字に変換

例: **NM**data_09**O**ct19.csv ⇒ **nm**data_09**o**ct19.csv

- スペース含むファイル名の場合はスペースをハイフンに変換

例: datasets for simu.**R** ⇒ datasets-**for-simu.r** (“**R**”でもOK)

- ファイル名変更一覧表を作成(プログラム手順書のAppendixとした)

拡張子はアルファベットの大文字、小文字ともOK
詳細は次頁に!

■ 「cp」フォルダ構造の検討

✓ 使用文字数制限を考慮したフォルダ名

✓ フォルダ名をソートしたときにわかりやすい構造となるよう意識したフォルダ名

6. 「cp」フォルダについて(続き)

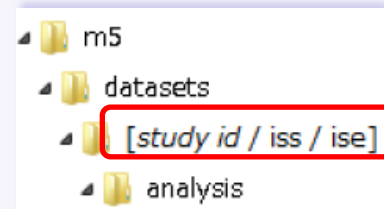
「申請電子データシステム操作マニュアル Ver.1.10」のp156より

	フォルダ名に使用できる文字種	
フォルダー	半角のアルファベット小文字：a～z 半角数字：0～9 半角記号：_(ローライン) -(ハイフン)	
	ファイル名に使用できる文字種	ファイルの拡張子に使用できる文字種
ファイルの拡張子が xpt, sas7bdat の場合	半角のアルファベット小文字：a～z 半角数字：0～9 半角記号：_(ローライン)	半角のアルファベット小文字：a～z 半角数字：0～9
ファイルが define.xml の場合	半角のアルファベット小文字：a～z	半角のアルファベット小文字：a～z
上記以外のファイル の場合	半角のアルファベット小文字：a～z 半角数字：0～9 半角記号：_(ローライン) -(ハイフン)	<u>半角のアルファベット文字：A～Z, a～z</u> 半角数字：0～9 半角記号：_(ローライン) -(ハイフン)

6. 「cp」フォルダについて(続き)

■ フォルダ構造

Folder/File name	Hierarchy	Folder	File
m5	1	✓	
datasets	2	✓	
abc-ppk	3	✓	
analysis	4	✓	
cp	5	✓	
report_1	6	✓	
10_ppk_analysis_datasets	7	✓	
abc_ppk_data.csv			✓
define_ppk_data.xlsx			✓
20_program_file	7	✓	
abc_final_modelxx.mod			✓
abc_final_modelxx.lst			✓
30_file_on_simulation	7	✓	
31_generating_simulation_data	8	✓	
simu_dose_template.ssc			✓
simu_dose100.mod			✓
simu_dose200.mod			✓
32_generating_figure_and table	8	✓	
dose100_by-age.ssc			✓
dose200_by-age.ssc			✓
40_program_procedure	7	✓	
program_procedure_report1.docx			✓



第3階層目{study id / iss / ise}のフォルダ名は、提出予定の2つのレポートが格納されるeCTDのフォルダ名と同一とする必要がある。

※もし、eCTDのフォルダを別々にして2つのレポートをそれぞれ格納した場合は、電子データもそれぞれのフォルダ名に対応したフォルダを2つ作成してセットすることになる。

report_2	6	✓	
10_file_on_simulation	7	✓	
11_generating_simulation_data	8	✓	
abc_data_jpn.csv			✓
abc_data_jpn.mod			✓
abc_data_jpn.lst			✓
12_generating_figure_and table	8	✓	
abc_jpn.r			✓
simu_for_jpn.r			✓
20_program_procedure	7	✓	
program_procedure_report2.docx			✓

7. TSVファイルについて

■ Descriptionでファイルの説明を記載部分のみ

– 以下は前掲のフォルダ構造で示した①のレポートの場合

ファイルパス	Analysis Type	Description
m5¥...¥cp¥report_1¥10_ppk_analysis_datasets¥abc_ppk_data.csv	POP	PPK解析用データセット
m5¥...¥cp¥report_1¥10_ppk_analysis_datasets¥define_ppk_data.xlsx	POP	PPK解析用データセット仕様書
m5¥...¥cp¥report_1¥20_program_file¥abc_final_modelxx.mod	POP	最終モデルのNONMEMのコントロールファイル
m5¥...¥cp¥report_1¥20_program_file¥abc_final_modelxx.lst	POP	最終モデルのNONMEMのコントロールファイルのoutput
m5¥...¥cp¥report_1¥30_file_on_simulation¥31_generating_simulation_data¥simu_dose_template.ssc	POP	シミュレーション用のテンプレートファイル作成プログラム
m5¥...¥cp¥report_1¥30_file_on_simulation¥31_generating_simulation_data¥simu_dose100.mod	POP	投与量100mgの1日1回投与のシミュレーションデータ作成プログラム
m5¥...¥cp¥report_1¥30_file_on_simulation¥31_generating_simulation_data¥simu_dose200.mod	POP	投与量200mgの1日1回投与のシミュレーションデータ作成プログラム
m5¥...¥cp¥report_1¥30_file_on_simulation¥32_generating_figure_and_table¥dose100_by-age.ssc	POP	表1及び図1作成プログラム
m5¥...¥cp¥report_1¥30_file_on_simulation¥32_generating_figure_and_table¥dose200_by-age.ssc	POP	表2及び図2作成プログラム
m5¥...¥cp¥report_1¥30_file_on_simulation¥40_program_procedure¥program_procedure_report1.docx	POP	①のレポートのプログラム手順書

Gateway提出時に作成

8. まとめ

本事例は解析担当者とプログラム手順書作成担当者が独立した担当者であったことを踏まえ、以下を振り返った。

■ 良かった点：

- ✓ Draft版レポートを早期に入手できたため、早い段階で解析内容のイメージが把握できた。
- ✓ 上記により、電子データファイル入手から2回目の方法相談までの期間がタイトであったが、完成度の高いプログラム手順書の作成が可能となった。
- ✓ スケジュールについてスムーズな情報共有ができ、当面の課題についても共通認識を持ちながら進めることができた。

8. まとめ(続き)

■ 今後の課題

- ✓ 現状:Pivotalな試験(第Ⅲ相試験)を含めた母集団解析を行うことが多いため、Pop-PKレポート最終版の固定は申請時期の直前となり、タイトな期間で以下準備をしなければならない。

- a. 「cp」フォルダ構造策定、ファイルのセットアップ
- b. プログラム手順書の作成

- ✓ 組み合わせは、担当者のロケーション(国内/海外、内製/CRO)によりいろいろなパターンが想定される

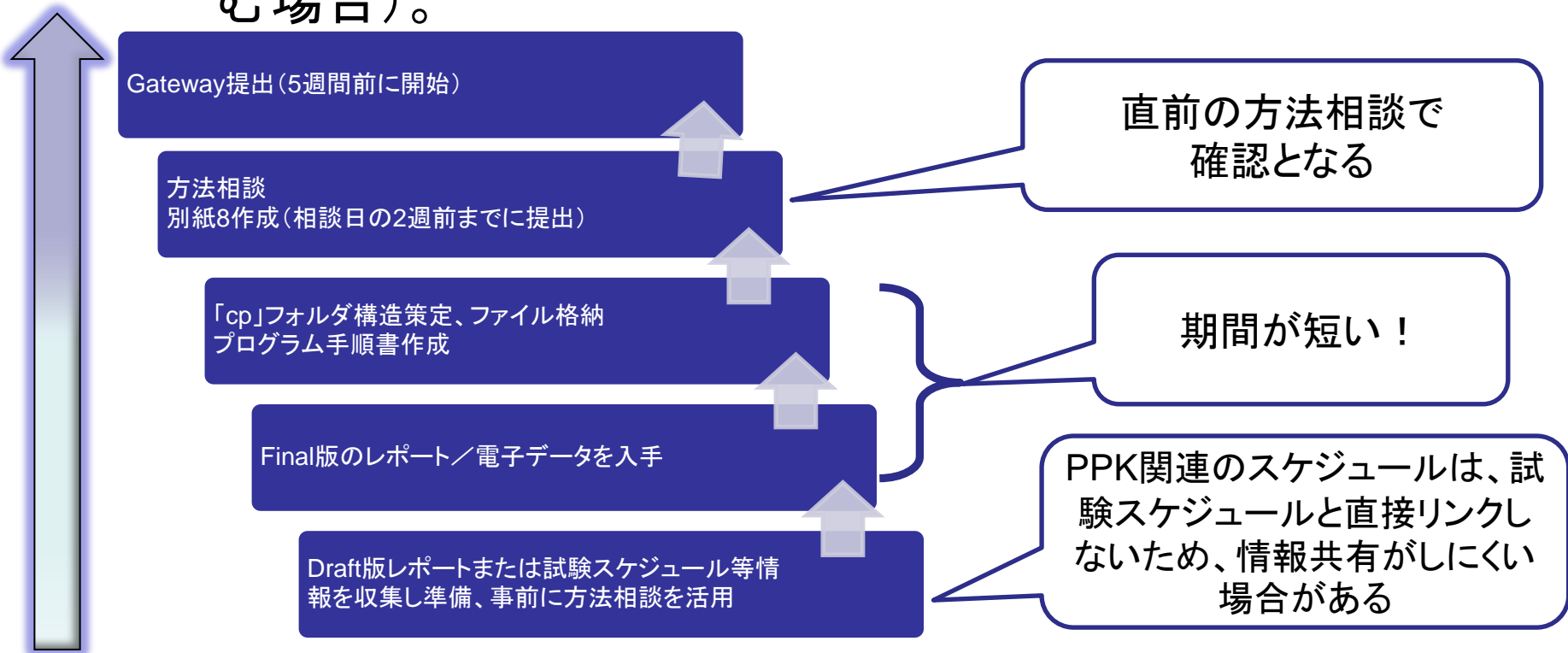
今回の事例は3のパターン!

パターン	解析担当	b担当	aの担当
1	一人ですべて担当		
2	解析担当者がプログラム手順書まで作成		CRO/別担当者
3	解析のみ	CRO/別担当者	

8. まとめ(続き)

■ 今後の課題(続き)

- ✓ 申請時期の直前の動きがタイトとなる(Pivotal試験を含む場合)。



8. まとめ(続き)

■ 今後の課題(続き)

- ✓ 解析担当者が海外の場合、必要な電子ファイルを伝えるのに説明を要しスムーズな取得とならない場合がある。
- ✓ E-R解析等、複数モデルを組み合わせたレポートで複雑なシミュレーションを実施したとき、独立した別の担当者がプログラム手順書を作成するにはさらに時間がかかる場合がある。
- ✓ Pop-PK解析の電子データ申請で必要なファイルは、解析内容によるため把握が難しい場合がある。

謝辞

本発表を纏めるにあたり、多くの事例共有を頂いた
日本CRO協会CDISC検討チームの皆様に
感謝致します。

- ◆牧野 奈緒(イーピーエス株式会社)
- ◆湯川 智仁(エイツーヘルスケア株式会社)
- ◆白石 友太郎(エイツーヘルスケア株式会社)
- ◆小田 哲也(シミック株式会社)
- ◆田畑 一作(シミック株式会社)
- ◆田野 貴洋(パレクセル・インターナショナル株式会社)
- ◆ノキ田 真生(株式会社CACクロア)
- ◆保田 昂之(株式会社CACクロア)
- ◆薄 美有(株式会社新日本科学PPD)
- ◆小林 俊木(株式会社インテリム)