

# 生理学的薬物速度論(PBPK)及び 曝露-反応(E-R)モデル解析結果の 電子データ提出に関する 事例報告

2022/2/21

日本CRO協会 CDISC検討チーム

エイツーヘルスケア株式会社

水畑 淳之介

# 発表の目的

- 本発表では、生理学的薬物速度論(PBPK)モデル及び曝露-反応(E-R)解析結果の電子データ提出に関わった事例を紹介する。

# 免責事項

- 本資料の内容は、個人的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。
- 本発表で引用している通知等の記載は、2021年12月時点のものであり、発表時点のものとは異なる場合がございます。
- 業務委託内容の詳細・対応方針については、各CROと相談し、ご確認ください。

# Agenda

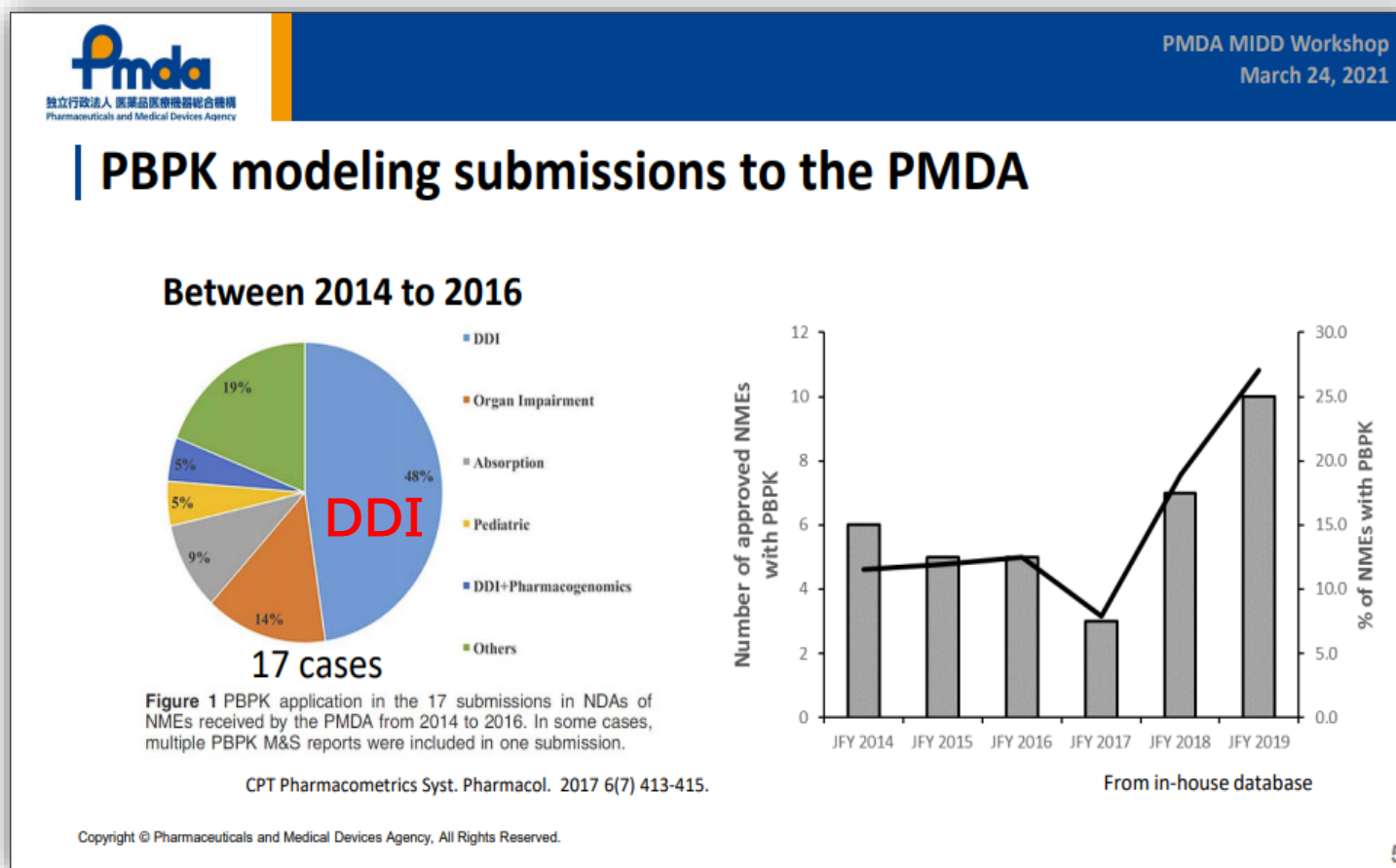
## ①PBPK

- PBPK解析関連の電子データ提出の動向
- PBPK解析に関連する通知
- 事例紹介
  - 提出したPBPK解析の概要
  - 実際に入手した電子ファイルの種類
  - 提出した電子データファイル
  - cpフォルダ構造
  - 方法相談
- まとめ

## ②ER

- ER解析関連の電子データ提出の動向
- ER解析に関連する通知
- 事例紹介
  - 提出したER解析の概要
  - 提出した電子データファイル
    - 提出対象ファイル
    - cpフォルダ構造・プログラム手順書
- まとめ

# PBPK解析関連の電子データ提出の動向



2021年 PMDA WS発表資料より(<https://www.pmda.go.jp/files/000239911.pdf>)

申請に含まれるPBPK解析の割合が近年増加傾向にあり、薬物相互作用 (DDI) の検討が最も多い。そのような流れの中、今回の業務依頼があったことと推測している。

# PBPK解析に関連する通知

## 承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイド

### 4.2.2.3 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。）

生理学的薬物速度論モデル解析に関する申請電子データを提出する場合、提出するファイル、データセット及びデータセット定義書等の詳細は下記のとおりである。

- ① 解析に用いたモデルの構造、設定した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  
ファイル形式は、任意の形式で差し支えない。
- ② 血中濃度データ等を含む臨床試験のデータセット  
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）を提出することが望ましい。なお、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、任意の形式で差し支えない。
- ③ データセット定義書  
4.2.2.1②を参照すること。

Simcyp\*では以下のファイル形式を想定

Workspace File  
Compound File  
Output File

Simcyp PE Data  
Entry のExcel  
File

※データセット定義書は上記ファイル内に変数定義があり、兼用を想定した。

\*: PBPK解析ソフトウェア

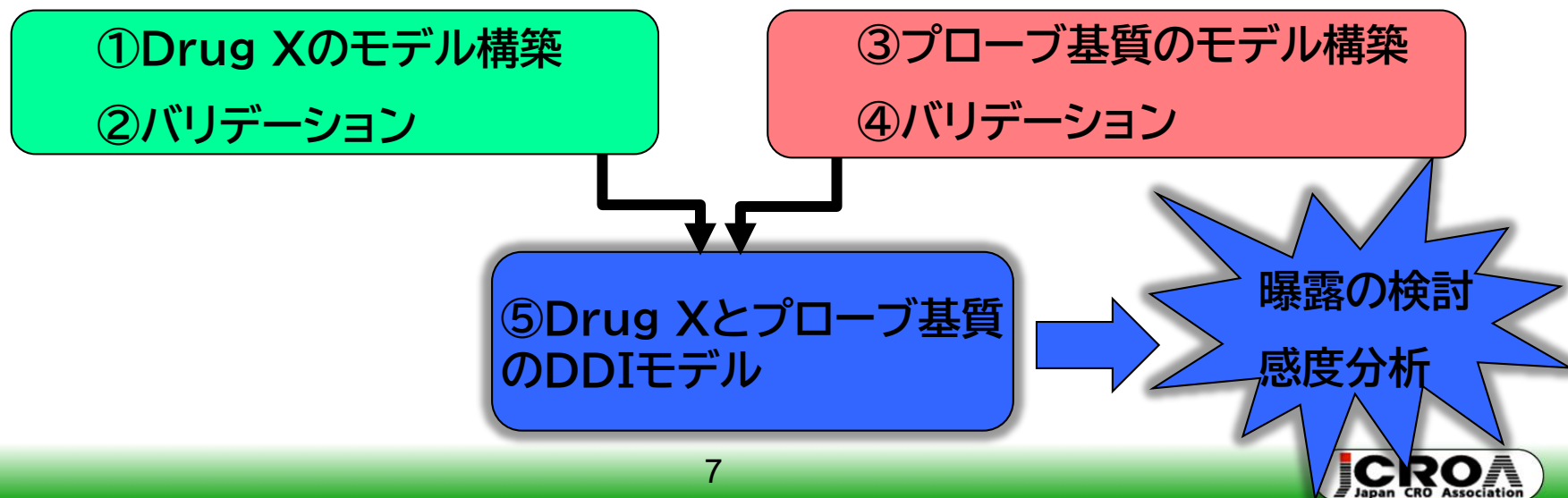
# 提出したPBPK解析の概要

- 目的

DDIの検討を目的に、臨床におけるDrug Xの代謝酵素阻害作用を予測した。

- 解析フロー

ソフトウェア: Simcyp™ PBPK Simulator



# 実際に入手した電子ファイルの種類

- Workspace File
- Compound File
- モデル構築・バリデーションに使用した血中濃度データ  
(「Simcyp Parameter Estimation Data Entry」のMicrosoft Excel形式)
- Output File (Microsoft Excel形式)

解析レポートにおける、モデル構築、シミュレーション、感度分析に関する全てのWorkspace・Output Fileを提出対象として、提出準備を開始したが、

Workspace Fileは、一部の検討に関するファイルのみで、不足あり。  
一方、Output Fileは、全て揃っていた。



# 提出した電子データファイル

Drug Xの  
モデル構築

- Workspace File
- Compound File
- 血中濃度データ(パラメータ推定用)
- 各検討のOutput File

Drug Xの  
モデルバリデーション

- Workspace File
- 血中濃度データ
- Output File

プローブ基質のモデル構築  
モデルバリデーション

- Workspace File
- 血中濃度データ
- Output File

DDIモデル

- Output File(DDIシミュレーション、感度分析結果)

# cpフォルダ構造案

フォルダ名	階層	説明
m5	1	
datasets	2	
<i>study id</i>	3	PBPKレポートのStudy idフォルダの下にcp作成
analysis	4	
cp	5	
1_pbpkreport	6	
00_readme	7	提出用に一部のファイル名を変更した為 オリジナル名との対応表を格納
10_pbpk_analysis_datasets	7	モデル構築、バリデーションに使用された 血中濃度データのファイルを格納
20_workspace_files	7	Workspace Files、Compound File を格納
30_output_files	7	Output Filesを格納

# 方法相談

## ● 主な相談内容

相談①「解析に用いたモデルの構造、設定した薬物及び生理パラメータの値、結果の感度分析等の情報が含まれるファイル」として、Workspace Fileが存在しない解析については、Output Fileを提出することで受け入れ可能か？

回答：Simcypを使用して解析を実施した場合、当該ファイルとしては、Output Fileに加えてWork space Fileも提出する必要がある。少なくとも相談者が所持しているWork space Fileを提出する必要がある。

結果として、所持しているWorkspace Fileのみで受け入れが了承された。

相談② cpフォルダ構造案は受け入れ可能か？

回答：受け入れ可能である。

注意：個々の品目ごとに状況が変わりますので、全てのケースで同じとならない可能性があります。必要に応じ、個別に相談することを推奨いたします。

# まとめ/注意点

- Simcypで解析が実施された場合、Work space FileとOutput Fileは原則セットで提出する必要がある。
- Simcypのファイルは、1つのOutput Fileでもファイルサイズが大きい(>200MB)場合が多く、ゲートウェイシステム提出の際に回線速度や提出可能最大サイズに念のため注意が必要である。

# Agenda

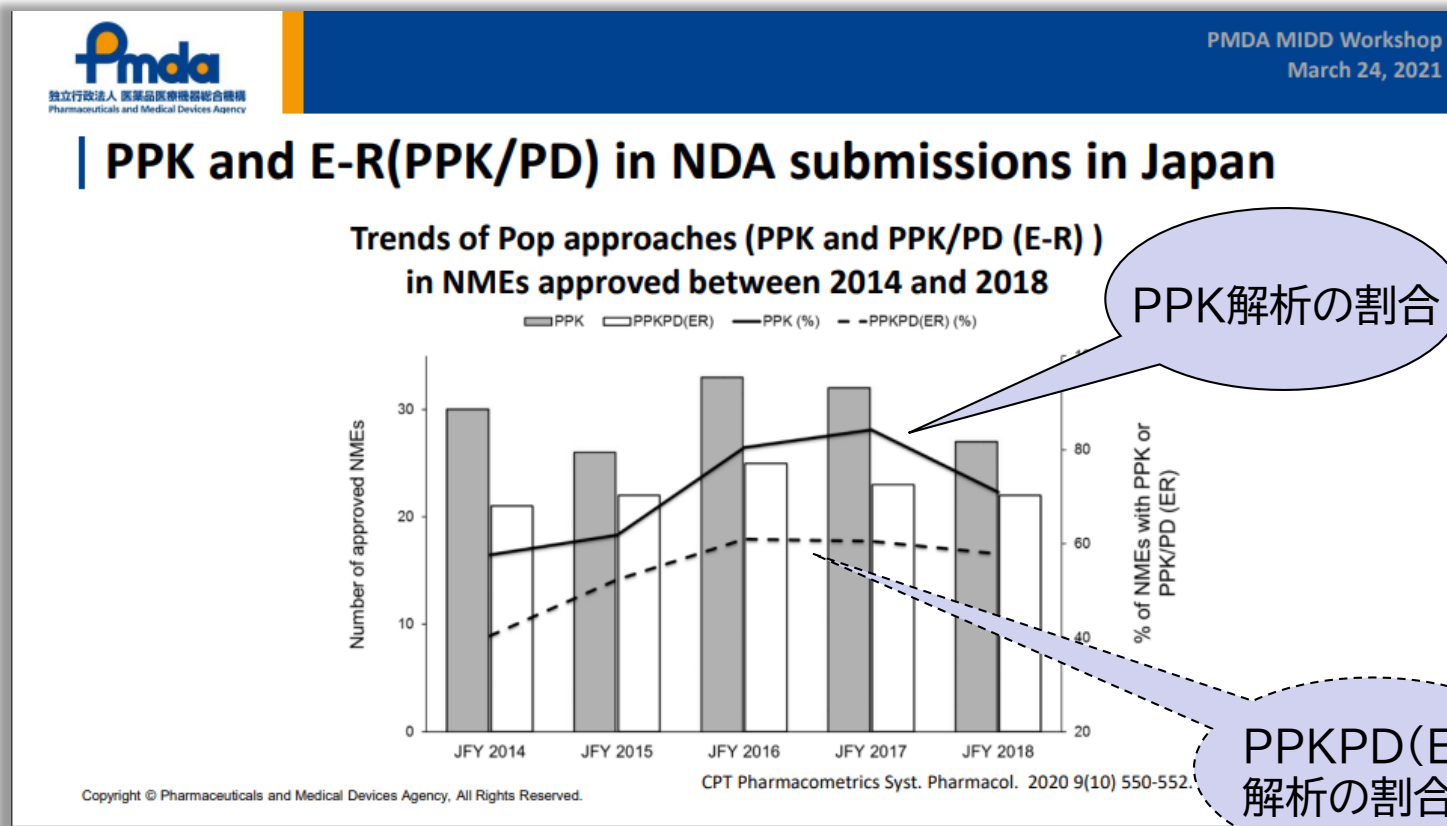
## ①PBPK

- PBPK解析関連の電子データ提出の動向
- PBPK解析に関連する通知
- 事例紹介
  - 提出したPBPK解析の概要
  - 実際に入手した電子ファイルの種類
  - 提出した電子データファイル
  - cpフォルダ構造
  - 方法相談
- まとめ

## ②ER

- ER解析関連の電子データ提出の動向
- ER解析に関連する通知
- 事例紹介
  - 提出したER解析の概要
  - 提出した電子データファイル
    - 提出対象ファイル
    - cpフォルダ構造・プログラム手順書
- まとめ

# ER解析関連の電子データ提出の動向



2021年 PMDA WS発表資料より(<https://www.pmda.go.jp/files/000239911.pdf>)

新有効成分含有医薬品の申請の約60%でER解析が行われており、PPK解析と併せて電子データ申請サポートを受託することが多い。

# ER解析に関連する通知

## 承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイド

### 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。）

母集団解析に関する申請電子データを提出する場合について、プログラムファイル、主要な結果が出力されたファイル及びプログラム手順書等のシミュレーションに関するファイルの詳細は下記のとおりである。

#### ① プログラムファイル

基本モデル、最終モデル等を用いた解析時のプログラムファイルを提出する。ファイル形式は、例えば以下の形式が考えられる。

- ASCII Format Data Files

#### ② 主要な結果が出力されたファイル（NONMEM output 等）

基本モデル、最終モデル等を用いた解析時の結果が含まれる出力ファイルを提出する。ファイル形式は、任意の形式で差し支えない。

#### 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。

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。

ER解析に限定した要件はない

PPK解析と同じ要件を参考に提出した

事例①

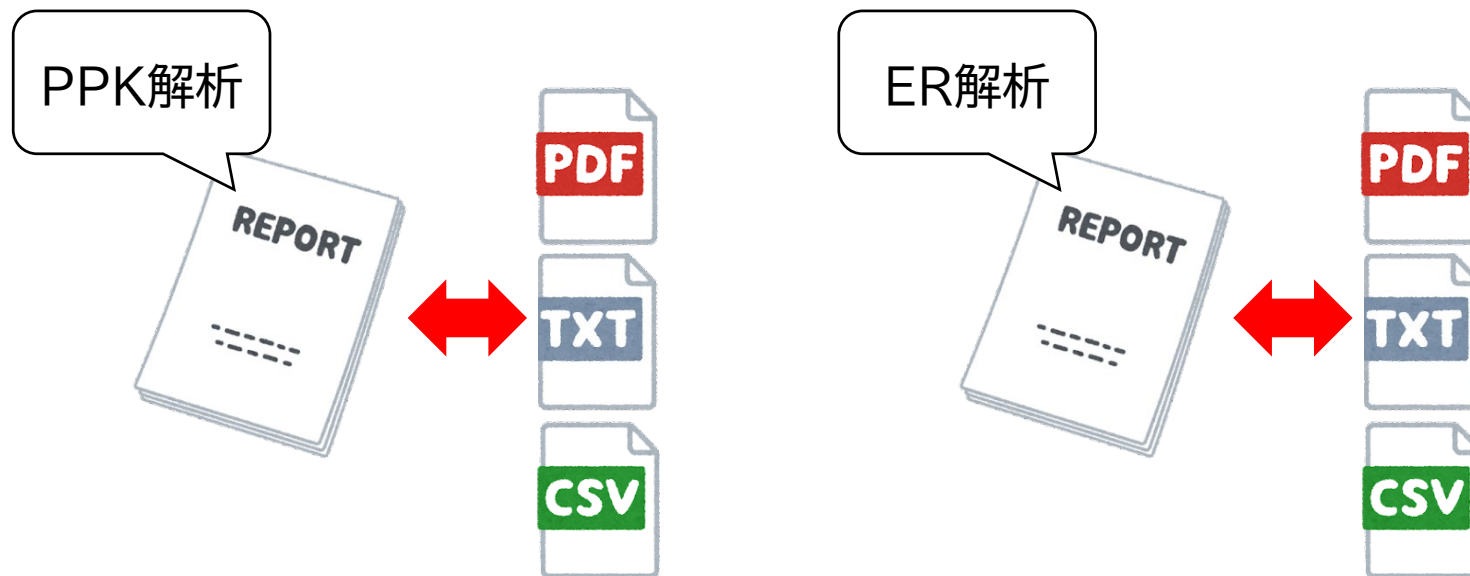
PPK解析レポート + ER解析レポート



## 事例①

# 提出したER解析の概要

- PPK解析レポートと別にER解析レポートあり
- PPK解析のPost-hoc Parameterから推定した個々の曝露量を用いて、曝露量と有効性・安全性の関係を解析した



事例①

# 提出した電子データファイル

## ● 提出対象ファイル

PPK cp folder  
に格納

PPK最終モデル

- PPK最終モデル Control Stream
- Post-hoc Parameter 等

曝露量シミュレーション

- 曝露量(AUCtau,ss, Cmax,ss など)  
シミュレーションプログラム

ER解析用DS作成

- ER解析用DS
- ER解析用DS仕様書

図表作成

- シミュレーション対象の図表作成プログラム  
(e.g. AUCtau vs 有効性エンドポイントのBoxプロット)

事例①

# 提出した電子データファイル

- cpフォルダ構造・プログラム手順書

eCTD構造(study id)に従って、ER解析について  
cpフォルダ・プログラム手順書を作成

事例①では、PPKレポート・ERレポートを  
eCTD内の別々のフォルダに格納  
(= それぞれにstudy idが付与される)



PPK・ER解析 それぞれで  
cpフォルダ・プログラム手順書を作成

## 事例①

# 提出した電子データファイル

## ● cpフォルダ構造

PPK, ER解析それぞれで1つずつcpフォルダ作成

フォルダ名	階層	説明
m5	1	
datasets	2	
<i>study id</i>	3	<u>PPKレポート</u> のStudy idフォルダの下にcp作成
analysis	4	
<b>cp</b>	5	
<b>1_ppkreport</b>	6	
<b>10_ppk_analysis_dataset</b>	7	PPK解析用DS及びDS仕様書を格納
<b>20_ppk_program</b>	7	PPK基本・最終モデルのControl Stream (e.g. *.mod)等を格納
<b>30_output_file</b>	7	PPK基本・最終モデルのOutput file (e.g. *.lst)等を格納
<b>40_file_for_simulation</b>	7	PPK解析のシミュレーション図表作成プログラム、曝露量シミュレーションプログラム等を格納(マクロプログラム含む)
<b>50_program_procedure</b>	7	PPK解析のプログラム手順書を格納

## 事例①

# 提出した電子データファイル

## ● cpフォルダ構造

PPK, ER解析それぞれで1つずつcpフォルダ作成

フォルダ名	階層	説明
m5	1	
datasets	2	
<i>study id</i>	3	<u>ERレポート</u> のStudy idフォルダの下にcp作成
analysis	4	
<b>cp</b>	5	
<b>1_erreport</b>	6	
<b>10_er_analysis_dataset</b>	7	
<b>11_programs_creating_dataset</b>	8	曝露量シミュレーションプログラム及びER解析用DS作成プログラムを格納
<b>12_dataset</b>	8	ER解析用DS及びDS仕様書を格納
<b>20_creating_figure_and_table</b>	7	シミュレーション対象の図表作成プログラム(マクロプログラム含む)を格納
<b>30_program_procedure</b>	7	ER解析のプログラム手順書を格納

事例②

# PPK/PD解析レポート

# 提出したER解析の概要

- PPK/PD解析レポートのみ
- PPK解析のPost-hoc Parameterから推定した個々の曝露量を用いて、曝露量と有効性・安全性の関係についてモデル構築、共変量探索を実施した



# 提出した電子データファイル

## ● 提出対象ファイル

Cp folderのPPKのフォルダに格納

PPK最終モデル

- PPK最終モデル Control Stream
- Post-hoc Parameter 等

PPK/PD解析モデル構築

- モデル構築用DS・DS仕様書
- PPK/PD基本・最終モデル Control Stream
- Output file

曝露 vs 有効性, 安全性  
シミュレーション

- シミュレーションデータ作成プログラム

図表作成

- シミュレーション対象の図表作成プログラム



事例②

## 提出した電子データファイル

- cpフォルダ構造・プログラム手順書

eCTD構造(study id)に従って、PPK/PD解析について  
cpフォルダ・プログラム手順書を作成

事例②では、PPK/PDレポート1本のみのため  
study idも1つ

➡ PPK/PD解析について  
cpフォルダ・プログラム手順書を1つずつ作成

## 事例②

# 提出した電子データファイル

## ● cpフォルダ構造

PPK/PDレポート1本に対して1つcpフォルダ作成

フォルダ名	階層	説明
m5	1	
datasets	2	
<i>study id</i>	3	PPK/PDレポートのStudy IDフォルダの下にcp作成
analysis	4	
<b>cp</b>	5	
<b>1_ppk</b>	6	
<b>10_ppk_analysis_dataset</b>	7	PPK解析用DS及びDS仕様書を格納
<b>20_ppk_program</b>	7	PPK基本・最終モデルのControl Stream (e.g. *.mod)を格納
<b>30_output_file</b>	7	PPK基本・最終モデルのOutput file (e.g. *.lst)等を格納
<b>40_file_for_simulation</b>	7	PPK解析のシミュレーション図表作成プログラム、曝露量シミュレーションプログラム等を格納
<b>50_program_procedure</b>	7	PPK解析のプログラム手順書を格納

## 事例②

## 提出した電子データファイル

## ● cpフォルダ構造・プログラム手順書(つづき)

フォルダ名	階層	説明
2_ppkpd	6	
10_ppkpd_analysis_dataset	7	PPK/PD解析用DS及びDS仕様書を格納
20_ppkpd_program	7	PPK/PD基本・最終モデルのControl Stream (e.g. *.mod)を格納
30_output_file	7	PPK/PD基本・最終モデルのOutput file (e.g. *.lst)等を格納
40_file_for_simulation	7	PPK/PD解析のシミュレーション図表作成プログラム等を格納
50_program_procedure	7	PPK/PD解析のプログラム手順書を格納

# まとめ

- ER解析に限定した要件はないため、PPK解析と同じ要件を参考に提出して、問題なかった。
- PPK解析レポートとは別にstudy idが付与されている場合、cpフォルダ・プログラム手順書はPPKと分けて作成する必要がある。

# 謝辞

本発表を纏めるにあたり、多くの意見を頂いた  
日本CRO協会データサイエンスWG CDISC検討  
チームの皆様にご感謝致します。

- ◆牧野 奈緒(イーピーエス株式会社)
- ◆水上 七帆(イーピーエス株式会社)
- ◆増田 晃士(イーピーエス株式会社)
- ◆宮崎 乃絵(エイツーヘルスケア株式会社)
- ◆新城 博子(エイツーヘルスケア株式会社)
- ◆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)
- ◆田野 貴洋(パレクセル・インターナショナル株式会社)
- ◆久保 桃子(株式会社EPクロア)
- ◆鈴木 薫(株式会社EPクロア)
- ◆小阪 英明(株式会社EPクロア)
- ◆染谷 優子(株式会社アイ・ディー・ディー)
- ◆小林 俊木(株式会社インテリム)
- ◆薄 美有(株式会社新日本科学PPD)
- ◆王 克義(DOTワールド株式会社)
- ◆土手 宣人(PRAヘルスサイエンス株式会社)

(敬称略、所属名順)

ご清聴ありがとうございました