

製薬企業における薬物動態・臨床薬理領域での 解析及びデータ形式に係る調査結果報告

本調査の実施背景・目的

【背景】

- 承認申請データの電子的提出に向けた制度面又は技術面での課題について、昨年より審査WG、SWGで検討中。
- 本年度前半には承認申請時の電子データ提出に関する基本通知、その後実務通知が発出される予定。

【目的】

- 今後発出予定の実務通知に盛り込むべき内容等の検討に際し、以下の事項に関し把握する。
 - ✓ 製薬企業における薬物動態・臨床薬理領域のデータ解析及びデータ形式の実態
 - ✓ 米国FDAへ提出される薬物動態・臨床薬理領域の電子データに関する情報

調査の実施について

- 調査形式：WEBによるアンケート形式
- 調査対象：JPMA、EFPIA、PhRMA各団体加盟企業
- 調査内容の概略：
 1. 製薬企業における当該領域のデータ解析及びデータ形式について
 2. 米国FDAへの電子データ提出形式について
 3. 生理学的薬物速度論(PBPK)モデル解析
 4. その他
- 実施期間：2014年4月2日～4月28日
- アンケート回答数：

国内製薬企業 計47社(内資36社、外資11社)

* なお、JPMA御協力の下、本調査を実施した。

1. 製薬企業における解析及びデータ形式について

1.1 薬物動態や薬力学を評価項目として含む臨床試験におけるPK或いはPK/PD解析について

1-1 (1):

被験者別PK/PDパラメータ推定に使用したPK或いはPK/PD解析(母集団解析を除く)に利用している解析ソフトウェア

PK解析ソフトウェア	N*	解析用データセットの形式	N*
Phoenix WinNonlin	38	WinNonlin専用pwo形式	22
		csv形式	8
		xpt形式	7
		xls形式	6
		sas7bdat	1
		形式不明	1
SAS	7	xpt形式	6
		txt・csv・xls形式	1
その他**	7	csv形式	5
		csv以外の形式	3

*アンケート回答企業数: 47社(複数回答含む)

**その他: NONMEM、Phoenix NLME、S-PLUS、自社オリジナルetc.

1-1 (2):

総括報告書中の帳票(Table, Listing & Graph)作成(PKパラメータ等の要約統計、回帰分析、仮説検定を含む)用の統計解析に利用している解析ソフトウェア及び解析用データセットの形式

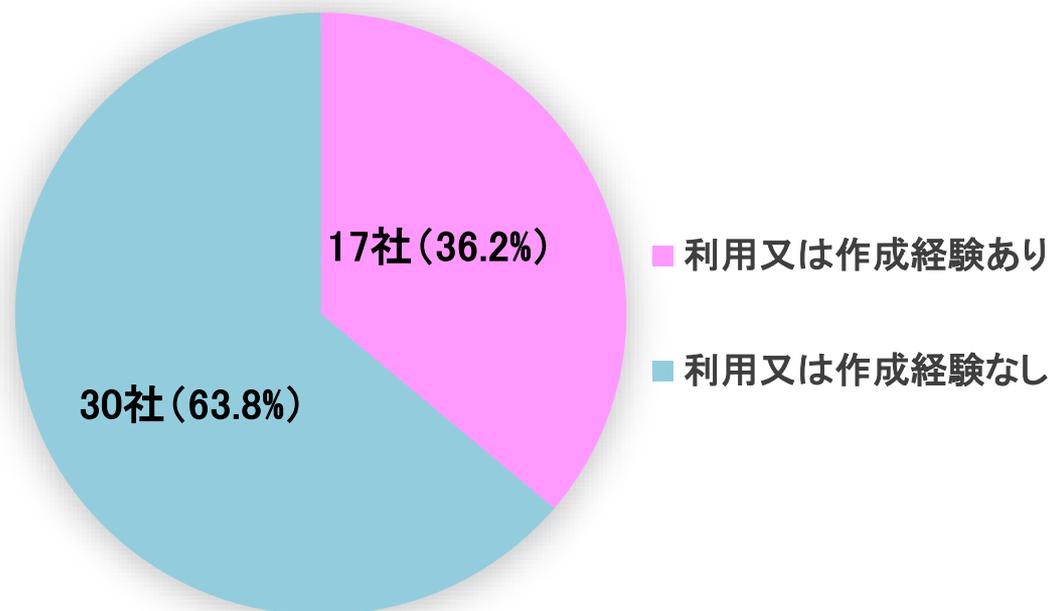
帳票作成用解析ソフトウェア	N*	解析用データセットの形式	N*
SAS	38	SAS形式	38
Excel	7	SAS形式	4
		csv形式	2
		xls形式	5
その他**	9	csv形式など	10
総括報告書に含めた経験なし	1		

*アンケート回答企業数: 47社(複数回答含む)、なお、「なし」との回答3社、「無回答」1社

**その他: S-PLUS、EXSUS、gnuplot、R、Sigma plot、WinNonlin

1-1.(3):

解析過程におけるCDISC標準のデータセットを利用又は作成した経験



*アンケート回答企業数: 47社
(外資系企業本社における利用又は作成経験も含まれる)

1-2. 薬物動態や薬力学を評価項目として含む臨床試験データを対象とした
母集団PK/PD解析（複数試験のPPK-PD併合解析、Exposure-Response解析を含む）
について

1-2. (1):

臨床PK/PD解析に基づくModeling & Simulationに利用しているソフトウェア
及び解析用データセットの形式

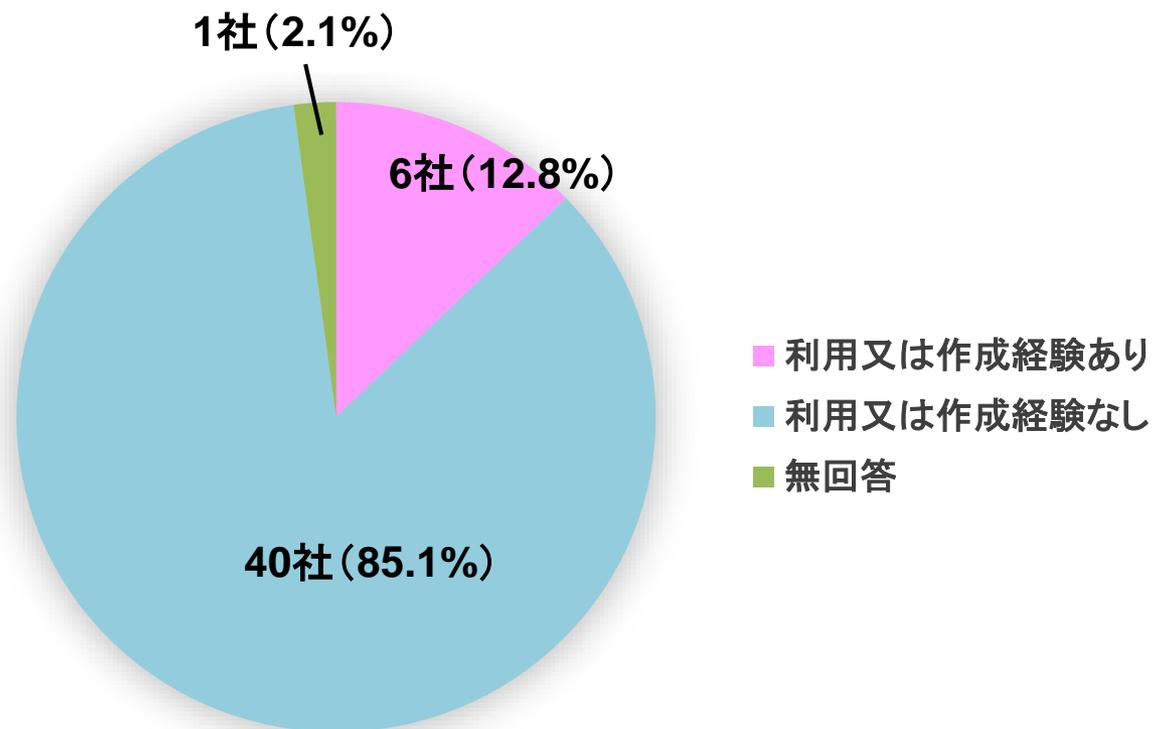
母集団解析ソフトウェア	N*	解析用データセットの形式	N*
NONMEM	29	csv形式	29
SAS	5	csv形式	4
		SAS形式	3
		txt形式	2
Phoenix NLME	3	csv形式	2
		pwo形式	1
PsN/Xpose	6		
S-PLUS/R	5	csv形式	4
PDx-POP	3	csv形式	3
その他**	3		

*アンケート回答企業数: 47社(複数回答含む)、なお、「なし」との回答14社、「無回答」2社、「不明」1社

**その他: Pirana、WFN etc.

1-2.(2):

解析過程におけるCDISC標準のデータセットを利用又は作成した経験



*アンケート回答企業数: 47社
(外資系企業本社における利用又は作成経験も含まれる)

1-2.(3):

医薬品開発の意思決定時における母集団PK/PD解析及びM&S結果利用

【利用目的】

*アンケート回答企業数:24社

	N
用量調節の参考情報(小児用量設定も含む)、・投与間隔の妥当性	13
試験の必要性検討、・試験デザイン決定、・ラベリング	6
Special Populationや影響因子の探索	1
マルチリスクファクターを持つ場合の曝露量の推定	1
添付文書の用法用量に関するサポート	1
薬物相互作用の有無	1
社内での方針決定、POC、EPIIA meeting時など	1

【利用頻度】

*アンケート回答企業数:10社

	N
1-3件/年/解析者	1
2-3化合物/年	1
年数件	3
あまりない	2
解析目的等による	3

【疾患領域】

*アンケート回答企業数:24社

	N
● <u>領域によらずほぼ全ての試験(或いは必要に応じて)実施</u>	12
●以下、詳細な記載のあった領域	
・感染症	
・中枢神経疾患	
・代謝性疾患	
・腎性貧血	

【解析部門】

*アンケート回答企業数:24社

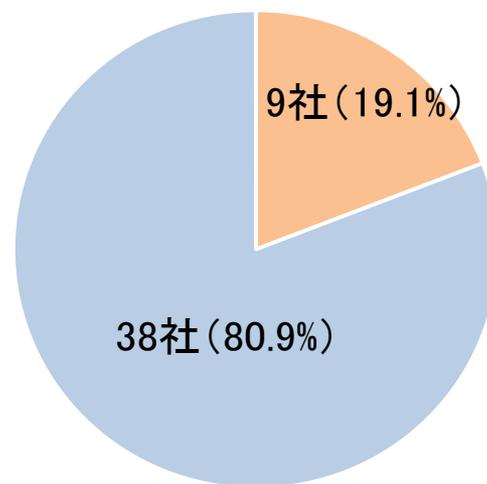
	N
臨床薬理	16
生物統計部門と動態研究部門	1
臨床試験データ解析担当が兼任	1
無回答	6

2. 米国FDAへの電子データ提出形式について

2-1. 薬物動態や薬力学を評価項目として含む臨床試験におけるPK 或いはPK/PD解析について

2-1. (1):

米国FDAへの標準的な薬物動態・臨床薬理試験毎のPK或いはPK/PD解析のデータセット及び解析プログラムの提出経験



- 標準的なPK解析データ提出経験あり
- 標準的なPK解析データ提出経験なし

*アンケート回答企業数:47社

2-1. (1):

米国FDAへ提出した経験がある場合、提出した試験の種類、データセットの形式、解析プログラム(ソフトウェア)、提出先(CDER, CBERの別)等

試験の種類	データセットの形式	解析ソフトウェア	提出先
複数の臨床薬理試験	xpt形式	WinNONLIN、SASなど	(無記載)
PK/PD解析	xpt形式	NONMEM	(無記載)
Japan P1、All of CP studies globally conducted	CDISC base	No information	CDER / CBER
P1、TQTc Study	xpt形式	SAS	CDER
Standard PK/PD trial	xpt形式	SAS	CDER
試験の種類は問わない(すべての血漿中濃度データを提出)、臨床薬理試験(NCAによるPKパラメータも、それとは別のデータセットで提出)	xpt形式	解析プログラムの提出は求められなかったので提出していない	CDER
全てのタイプ(P1-4、臨床薬理関連など)	通常xpt形式、実際に解析に使った形式でも提出する場合あり	NONMEM、SAS、R、S-PLUS、WinBugs、Openbugs、自社オリジナルソフトウェア	CDER / CBER
複数試験の統合解析	SAS transport files	Phoenix、SAS	FDA
早期のBA試験、BE試験、DDI試験や剤型変更に伴う試験、用量設定試験、P2ピボタル試験(PKやPK/PDに基づく用量設定)、P3ピボタル試験(PK/PDによる有効性との相関の検討)など	SAS transport files	WinNonlin、NONMEM、S-PLUS	CDER / CBER

*アンケート回答企業数:8社(複数回答含む)、なお、「無回答」1社
PK解析等実態調査結果

2-1.(2):

米国FDAへの提出後の解析結果に基づく議論・検討の経験

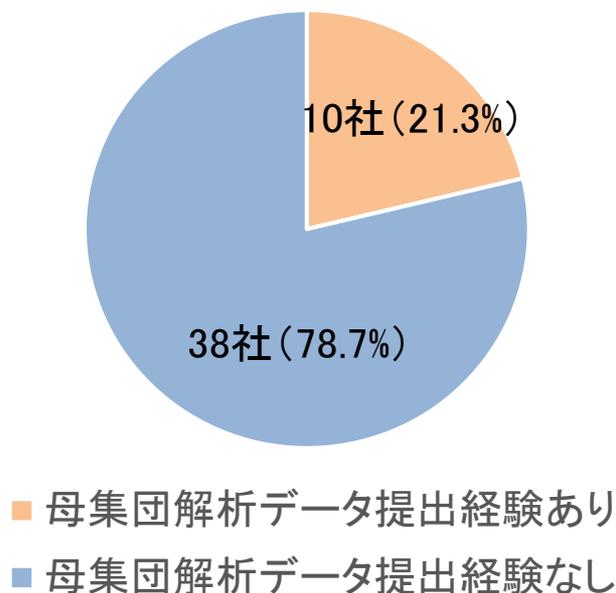
	N
照会事項において、新たなドラフトガイドラインに基づいた再集計指示	1
照会事項において、内容確認や未提出のデータや解析ファイルのリクエスト	1
照会事項はあったが、特に議論なし	1
第Ⅱ相後面談時、申請前相談時において議論あり(内容の詳細不明)	1

*上記アンケート回答企業数:4社、なお、「なし」との回答3社、「無回答」2社

2-2. 薬物動態や薬力学を評価項目として含む臨床試験データを対象とした母集団PK/PD解析(複数試験のPPK-PD併合解析、Exposure-Response解析を含む)について

2-2. (1):

米国FDAへの薬物動態や薬力学を評価項目として含む臨床試験データを対象とした母集団PK/PD解析(複数試験のPPK-PD併合解析、Exposure-Response解析を含む)に基づくModeling & Simulationのデータセット及び解析プログラムの提出経験



*アンケート回答企業数:47社

2-2. (1):

米国FDAへ提出した経験がある場合、提出した試験の種類、データセットの形式、解析プログラム(ソフトウェア)、提出先(CDER, CBERの別)等

試験の種類	データセットの形式	解析ソフトウェア	提出先
総合母集団薬物動態解析	xpt形式	NONMEM	(無記載)
Oncology/Immunology P2 / 3 studies	xpt形式	NONMEM	(無記載)
利用できるデータは全て利用、複数試験の統合解析	csv形式、xpt形式、Table files	NONMEM、R、S-PLUS、SAS	FDA
P3 study	csv形式、xpt形式	NONMEM、R、Xpose、PsN	CDER
sNDA申請のためのメタPK解析	csv形式	NONMEM	CDER
国内用量設定試験(PKトラフスクリーニング)	xpt形式	NONMEM	CDER
試験の種類は問わない(すべての血漿中濃度データを提出)	csv形式	(解析プログラムの提出は求められなかったため、提出せず)	FDA / CDER
すべての相及びタイプの試験	通常xpt形式、実際に解析に使った形式(csv形式)でも提出する場合あり	NONMEM、R、S-PLUS、SAS etc.	CDER
後期臨床試験	xpt形式	NONMEM	(無記載)
P2 study(用量設定)、P3 study(有効性についてのPK / PD)	NONMEMによる解析ファイルはcsv形式をSAS transport format(xpt形式)に変換	NONMEM、S-PLUS	CBER、CDER、Health Canada

*アンケート回答企業数: 10社

2-2.(2):

米国FDAへの提出後の解析結果に基づく議論・検討の経験

	N
推奨用量設定について	1
照会事項において、解析方法についての確認	1
提出したモデル解析結果を用いて、米国FDAでシミュレーションが実施され、その結果に基づきTDMを実施するようリクエスト	1
FDAよりpackage insert改訂案の提示はあったが、特に議論なし	1
照会事項はあったが、特に議論なし	1
FDA内でNONMEMデータセットから作成されるSASデータセットについて、データセットのカラムの順番調整等、FDA側での追加操作が不要NONMEMデータセットを提出するようリクエスト	1

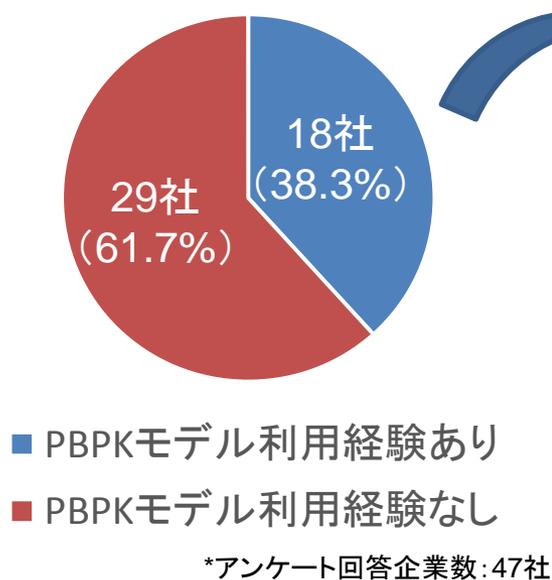
*アンケート回答企業数:6社、なお、「なし」との回答1社、「無回答」3社

3. 生理学的薬物速度論(PBPK)モデル解析

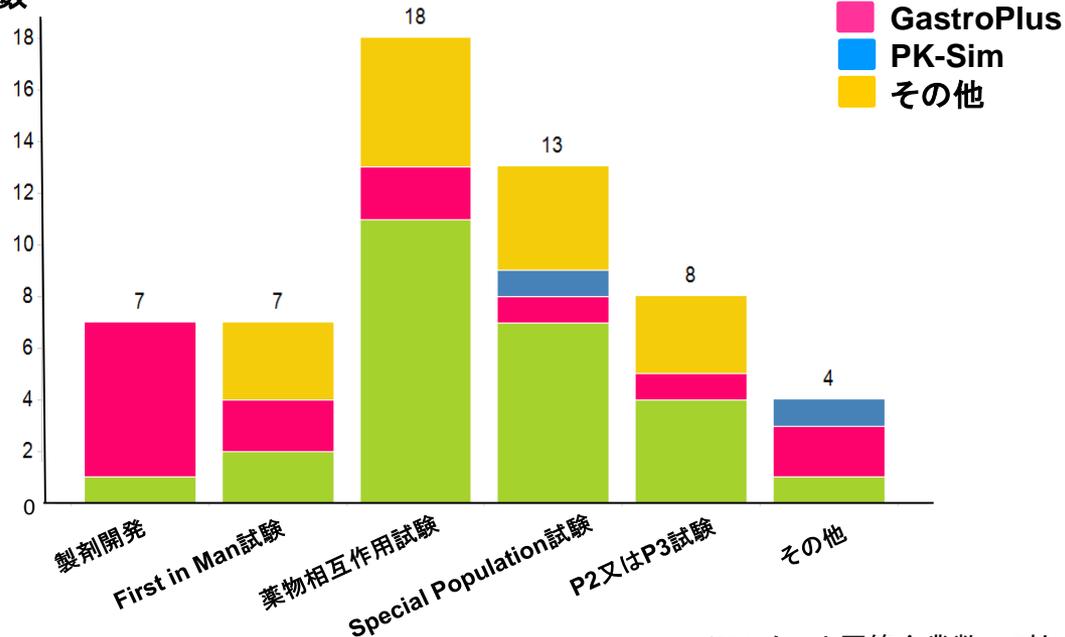
3-1. PBPKモデルの利用経験

3-1.(1)、(2)、(3):

医薬品開発における生理学的薬物速度論(PBPK)モデル解析の利用状況



会社数



*アンケート回答企業数:18社
(PBPKモデル利用経験ありと回答した企業)

4. その他:

今後、申請データを電子的に提出するにあたって、特に薬物動態・臨床薬理領域において、解決すべき課題・懸念点、申請時データの取り扱いに係る行政通知に含めるべき事項（1/2）

PPK解析の電子データ提出では、コントロールファイル、モデル構築時のモデル、フルモデル、最終モデルこれら全てのモデルの提出が必要か。また、キーとなるモデルのDS、コントロールファイル、outputが提出対象となる場合、キーとなるモデルは規定されるのか、又は解析者の判断でキーとなるモデルを決めてよいとなるのか。

Dynamic modelで*in vivo* DDI試験の実施判断(意思決定)をした場合、どのような資料を提出すればPMDAに受け入れられるのか。

NONMEMやSASのバージョンが違うことでデータセットの構造が変わり、解析が実行できない場合がある。また、実行できても得られる計算結果は完全に一致しない場合があることに留意してほしい。ソフトウェアのアップグレードに伴って解析環境が変化することがあり、その場合には過去の解析結果を再現できないことも考えられる。

PMDAが解析を実施する際に、他の規制当局(FDAやEMA)との連携はどうするのか。

臨床薬理領域における電子データ提出は、上記のFDAとの事例でも見られるように、構築されたモデルの妥当性、導かれる結論の頑強性、追加・併合・特殊集団での解析などを、両者が同じデータやモデルベースで議論し、適切な審査に活用していただくことに主眼が置かれるべきである。解析データの信頼性保証といったQC的確認に終わるようなことは、趣旨から外れることを確認したい。

*アンケート回答企業数:8社(複数回答含む)、なお、「なし」との回答25社、「無回答」14社

4. その他:

今後、申請データを電子的に提出するにあたって、特に薬物動態・臨床薬理領域において、解決すべき課題・懸念点、申請時データの取り扱いに係る行政通知に含めるべき事項 (2/2)

SDTM-PPは他のSDTMデータから直接に導出できず、SDTMに含まれない解析採否、投与後実経過時間の情報を含めて初めて再現可能となる。その際のPCTメインのデータセットについては上記に関する変数を含んだADaM形式としても提出が必要か。

複数の試験を統合してモデルによる解析を実施したとき、ソフトウェアの標準入出力はCDISC標準と異なる構造となっているが、どこまでCDISC標準に合わせる必要があるか。

各試験のCSRでPKパラメータを示した(SDTM-PPを作成した)後で、CTD検討時に別途当該試験のPKパラメータを追加算出した場合、どのような形でこれらのパラメータのデータセットを提出すべきか。

日本だけのために企業に負担をかけるようなリクエストはしないでほしい。海外で求められているレベルの要求であれば対応可能である。

母集団解析用DSの標準化。

SimCYPのファイルを提出する際の適切な方法など、ガイダンスがあれば教えてほしい。

*アンケート回答企業数:8社(複数回答含む)、なお、「特になし」25社、「無回答」14社