

平成 26 年 4 月 2 日

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ついて（調査へのご協力のお願い）

いつも大変お世話になっております。

さて、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）においては、承認申請データの電子的提出による活用に向けた制度面又は技術面での課題について、昨年より製薬業界のご協力のもとで検討を進めて参りました。その検討結果を踏まえて、平成 26 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的な考え方を示す通知が、またその後も、実務的な詳細事項に関する通知が厚生労働省から発出されるものと考えております。

そのような中、薬物動態・臨床薬理領域の解析では、臨床試験データから、通常、CDISC 標準以外の形式で解析データセットが作成されること、また米国での承認申請時には、それらが FDA の提示する形式或いは事前の相談にて合意した形式にて提出されていると理解しております。

そこで、今後発出予定の実務通知に盛り込むべき内容等を検討する際の参考とするため、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並びに FDA に提出されるデータに関する情報を把握する目的で調査を行いたいと思います。

つきましては、以上の趣旨をご理解賜り、可能な範囲で結構ですので、本調査へのご協力を賜りたく何卒宜しくお願い申し上げます。具体的には、別添調査票について 4 月 25 日（金）までにご回答いただけますと幸いです。

（回答者）

貴社名：

ご担当者：

電話：

E-mail：

1. 製薬企業における解析及びデータ形式について

機構へ提出する申請資料中に示されている薬物動態・臨床薬理領域の解析結果について、貴社におけるデータ解析及びデータ形式の現状について回答してください。

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

標準的な薬物動態・臨床薬理試験毎の PK 或いは PK/PD 解析及び解析用データ形式について回答してください。

- (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とその解析データセット（薬物濃度測定値データセット）の形式を下記に記載してください。利用しているソフトウェアが複数ある場合には、各ソフトウェアの解析用データセットの形式についてもお答えください。

（入力は 3 件まで可能です。）

・ PK 解析ソフトウェア（例 WinNonlin） _____
解析用データセットの形式（例 WinNonlin 専用 pwo 形式） _____

- (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を下記に記載してください（複数ある場合、その用途の種別をお答えください）。

（入力は 3 件まで可能です。）

・ PK 統計解析ソフトウェア（例 SAS、グラフは Spuls 使用） _____
解析用データセットの形式（例 SAS） _____

- (3) (2) の解析過程において、CDISC 標準のデータセット (PP, PC) を利用又は作成した経験があるか回答してください。
- ①利用又は作成したことがある
 - ②利用又は作成したことがない

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
母集団薬物動態試験法による臨床試験データ（単一の試験又は複数試験の併合データ）の PK 或いは PK/PD 解析及び解析用データ形式について回答してください。

- (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を下記に記載してください。なお、NONMEM プログラムを使用している場合には、そのバージョン情報も記載してください。その他、インターフェース、シミュレーション・ツールやモデル評価等に使用した NONMEM 以外のソフトウェアがあれば名称等を具体的に記載してください（複数ある場合、その用途の種別をお答えください）。
(入力は 3 件まで可能です。)

・ PPK 解析ソフトウェア（例 NONMEN VI、Phoenix、MONOLIX、PDx-POP、PsN、Xpose）

解析用データセットの形式（例 CSV 形式）

- (2) (1) における解析過程において、CDISC 標準のデータセットを利用又は作成した経験があるか回答してください。
- ①利用又は作成したことがある
 - ②利用又は作成したことがない

- (3) 医薬品開発における意思決定時に (1) の解析結果を利用 (又は参考に) している場合、利用目的 (より後期相の試験デザイン、用量調節の参考情報、**Special Population** における開発、ラベリングなど)、疾患領域、解析を行う社内部門、どの程度の頻度で解析を行って結果を利用しているのか等、可能な範囲で下記に具体的に記載してください。

2. 米国 FDA への電子データ提出形式について

貴社における米国 FDA への薬物動態・臨床薬理領域のデータ提出経験がある場合は、可能な範囲で回答してください。

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

標準的な薬物動態・臨床薬理試験毎の PK 或いは PK/PD 解析及び解析用データ形式について回答してください。

- (1) PK 或いは PK/PD 解析のデータセット及び解析プログラムを米国 FDA に提出した経験があるか回答してください。

- ☐ ①提出した経験がある
- ☐ ②提出した経験がない

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、可能な範囲で下記に具体的に記載してください。

試験の種類

--

データセットの形式

--

解析プログラム

--

提出先

--

- (2) 提出後に米国 **FDA** での解析結果に基づく議論・検討の経験があれば、検討形式（照会事項、ミーティング等）、検討前後の結論や提出資料等の変更点を含め、可能な範囲で下記に具体的に記載してください。

--

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

母集団薬物動態試験法による臨床試験データ（単一の試験又は複数試験の併合データ）の PK 或いは PK/PD 解析及び解析用データ形式について回答してください。

- (1) 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を米国 FDA に提出した経験があるか回答してください。
- ☐ ①提出した経験がある
 - ☐ ②提出した経験がない

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、可能な範囲で下記に出来るだけ具体的に記載してください。

なお、米国 FDA が提示する形式*での提出の場合にはその旨回答するとともに、データセットや解析プログラムの提出にあたり、FDA と協議して対応している点などの特記事項があれば具体的に記載してください。

*CBER

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/DevelopmentApprovalProcess/ucm209137.htm>

*CDER

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm248635.htm>

<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm180482.htm>

試験の種類

--

データセットの形式

--

解析プログラム

--

提出先

--

特記事項（例：FDA が提示する形式からの変更点、提出時の FDA との協議の内容）

--

- (2) 提出後に米国 FDA での解析結果に基づく議論・検討の経験があれば、検討形式（照会事項、ミーティング等）、検討前後の結論や提出資料等の変更点を含め、可能な範囲で下記に具体的に記載してください。

--

3. 生理学的薬物速度論 (Physiologically-based pharmacokinetic : PBPK) モデル解析

PBPK モデルの利用状況と、そのソフトウェア／アプリケーションの種類、利用目的、欧米規制当局への情報提供の経験について把握し、製薬企業から機構への電子データを含む情報提供の可能性を検討する際の参考としますので、可能な範囲で回答してください。

3-1 PBPK モデルの利用経験

(1) PBPK モデルを医薬品開発における意思決定に利用した経験の有無を回答してください。

- ☐ ①利用又は参考にした経験がある
- ☐ ②利用又は参考にした経験がない

経験あると回答した場合、以下の質問に回答してください。

(2) PBPK モデリングとシミュレーションのためのソフトウェア／アプリケーションを回答してください（複数回答可）。

また、D) を選択した場合には、ソフトウェア／アプリケーション名と提供元（市販されている場合には提供会社名、無償で提供されるソフトウェア／アプリケーションの場合は web address 等の提供先情報、自社開発ソフトウェア／アプリケーションであればその旨）を下記の空欄に記載してください。

- ☐ A) SimCYP
- ☐ B) PK-Sim
- ☐ C) GastroPlus
- ☐ D) その他 ()

(3) 利用目的

PBPK モデリングとシミュレーションの利用目的について、該当する下記の項目に○を記載してください。また、そ

の目的に利用したソフトウェア／アプリケーションを（2）を参考に記号で回答してください。

目的

ソフトウェア／アプリケーション

1) 製剤開発（処方変更等）

(○A ○B ○C ○D)

2) First in Man 試験（実施の判断、用法・用量設定、試験デザインの設定）

(○A ○B ○C ○D)

3) 薬物相互作用試験（実施の判断、用法・用量設定、試験デザインの設定）

(○A ○B ○C ○D)

4) Special Population（小児、高齢者、腎機能及び肝機能障害者）試験（実施の判断、用法・用量設定、試験デザインの設定）

(○A ○B ○C ○D)

5) 第2又は3相試験（実施の判断、用法・用量設定、試験デザインの設定）

(○A ○B ○C ○D)

6) その他

(○A ○B ○C ○D)

6) を選択した場合には、その利用目的について枠内に具体的に記載してください。

--

3-2 規制当局への提出用データ形式

- (1) **PBPK** モデリングとシミュレーションに用いたデータやアウトプットを申請時に電子データ（報告書を除く）として提出した経験があるか回答してください。

- ☐ ①提出した経験がある
☐ ②提出した経験がない

提出した経験がある場合、そのデータパッケージに含まれるデータ形式と対応するソフトウェア／アプリケーション、内容と提出先（欧米規制当局、**CDER**、**CBER** の別）を回答してください。ソフトウェア／アプリケーションについては、3-1 (2) を、内容については 3-1 (3) を参考に記号で回答してください。

ケース 1

ソフトウェア／アプリケーション _____
データ形式 _____
内容 _____
提出先 _____

以下、ケース 3 まで同様。

- (2) 申請資料提出後から承認までの間に、海外規制当局での解析結果に基づく議論・経験があれば、検討形式（照会事項、ミーティング等）、検討前後の結論や提出資料等の変更も含め、対応する（1）表中のケース番号と併せて下記に可能な範囲で具体的に記載してください。

- (3) (1) で回答した電子データパッケージについて、機構が今後実施するパイロットのために提出することは可能かどうか、並びに可能な場合に必要な手続きがあれば記載してください。

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等がございましたら、下記に記載してください。

以上

ご協力賜り、誠にありがとうございました。

医薬品医療器械総合機構