

申請時電子データ提出にかかる
経験及び留意事項に関する説明会



臨床薬理領域の電子データ作成・提出時 の留意点について

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
木島 慎一

2018/05/10

今回の説明の背景

- 現行の通知又は関連文書の内容やその改訂に関して、昨年10月に実施した実務者向けワークショップ等で説明をしてまいりましたが、内因性及び外因性因子を検討した臨床薬理試験の提出や臨床薬理に係るSDTMドメインの提出などについて、中身がよくわからない、主旨が不明といったご意見もいただいております、再度、ご説明の機会を用意させていただくことと致しました。

本日の内容

1. 内因性及び外因性因子を検討した臨床薬理試験の提出(FAQ 5-6)に関して
2. 臨床試験とSDTMドメイン(PC、PP)の提出の関係
3. 標準的な薬物動態解析を実施した試験における解析プログラムの提出に関して
4. 別紙8における「電子データのサイズ」の記載に関して

本日の内容

1. 内因性及び外因性因子を検討した臨床薬理試験の提出(FAQ 5-6)に関して
2. 臨床試験とSDTMドメイン(PC、PP)の提出の関係
3. 標準的な薬物動態解析を実施した試験における解析プログラムの提出に関して
4. 別紙8における「電子データのサイズ」の記載に関して

内因性及び外因性因子を検討した臨床薬理試験に関して

昨年10月WSスライド

提出対象となる申請電子データ
～標準的な薬物動態解析～

FAQ 5-6

影響が無いと判断する基準は？

記載の修正

幾何平均の比の90%信頼区間が0.8-1.25を超えないこと

- 一般的にこの範囲に入っていれば、薬物にかかわらず、用量調節や注意喚起は不要と考えることができるため、審査に利用されるか否かの目安として利用できると考えています。

寄せられたコメント

- 「影響が無いと判断する基準」については、臨床的意義から判断して良いのではないか。
- BEガイドラインを参考に、点推定値が0.9-1.11という基準も加えてほしい。
- 実際の臨床薬理試験では「幾何平均の比の90%信頼区間が0.8-1.25を超えない」とする基準をもとにした例数設計は行わないことが多く、この基準を適用した場合、ほぼ全ての試験で「影響あり」と判定されることになるのではないか。

内因性及び外因性因子を検討した臨床薬理試験に関して

FAQ 5-6

Q

実務的通知Q&Aの問10に関して、年齢、・・・等の内因性及び外因性因子が薬物動態又は薬力学に及ぼす影響を検討した試験について、試験結果から薬物動態又は薬力学に「影響がなかった」と判断される試験についても申請電子データの提出対象でしょうか。

A

薬物動態及び薬力学に影響がないと判断される試験結果が得られた試験は提出不要です。申請電子データの提出の要否を検討する際の薬物動態に及ぼす影響の有無の判断については、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の範囲内にあること(薬物動態パラメータが対数正規分布することを仮定)を目安にできる場合があると考えています。…………。



臨床薬理試験に関する申請電子データについて

- データ提出の範囲をより限定できないか？
- 臨床的に重要な影響が認められなかったと考えられる試験については提出が不要ではないか？

等のコメントをいただくことがあるが・・・、

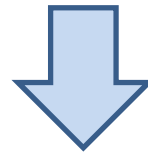
データ蓄積の観点からは本来であれば
全ての臨床薬理試験や解析を提出してほしい



しかしながら、企業側の負担も考慮し、審査へ利用される可能性の観点から、データ提出の範囲を限定。

内因性及び外因性因子を検討した臨床薬理試験に関して

データ蓄積の観点からは本来であれば
全ての臨床薬理試験や解析を提出してほしい



しかしながら、企業側の負担も考慮し、審査へ利用される可能性の観点から、データ提出の範囲を限定。



各品目に共通して客観的に判断できる基準が必要



FAQ 5-6

判断の基準として、BEガイドラインや薬物相互作用ガイドラインの最終案等にも記載されている、幾何平均比の90%信頼区間が0.8-1.25の範囲にあるか否かを利用している。

内因性及び外因性因子を検討した臨床薬理試験に関して

寄せられたコメント

- 「影響が無いと判断する基準」については、臨床的意義から判断して良いのではないか。
- BEガイドラインを参考に、点推定値が0.9-1.11という基準も加えてほしい。
- 実際の臨床薬理試験では「幾何平均の比の90%信頼区間が0.8-1.25を超えない」とする基準をもとにした例数設計は行わないことが多く、この基準を適用した場合、ほぼ全ての試験で「影響あり」と判定されることになるのではないか。

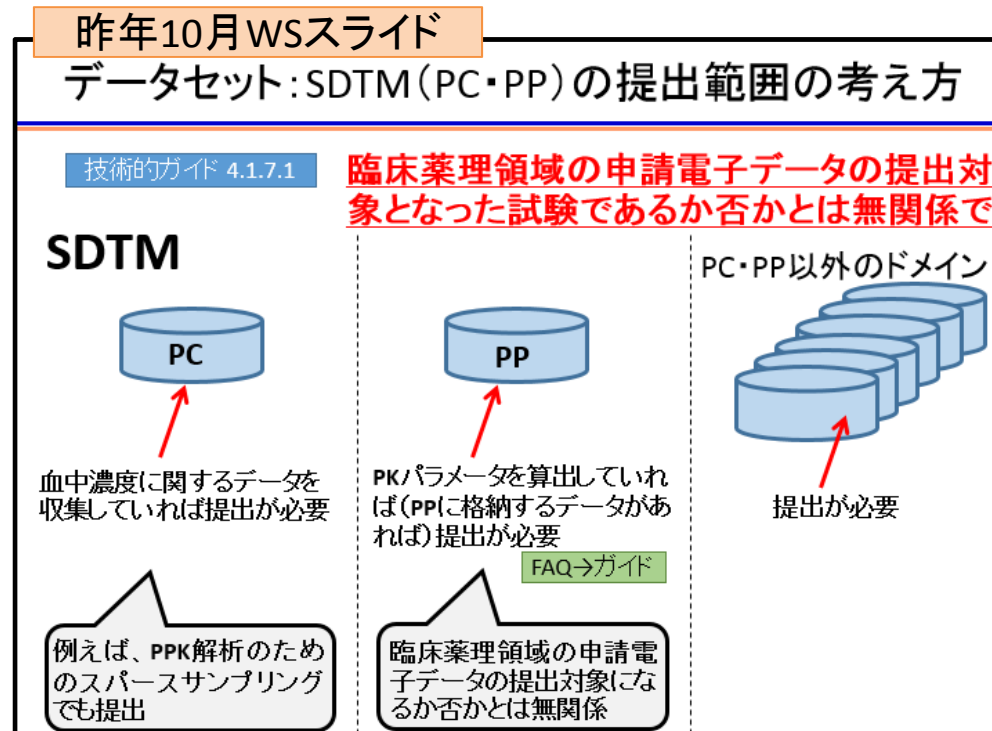


- 「影響が無いと判断する基準」という記載が誤解を招いている可能性があるため、今後記載の修正を検討します。
- 各品目に共通して客観的に判断できる基準として0.80-1.25という範囲を用いておりますが、現時点でこれ以外の基準を用いることは考えておりません。
- 多くの試験が提出となる可能性があることは理解していますが、ご協力をお願いします。

本日の内容

1. 内因性及び外因性因子を検討した臨床薬理試験の提出(FAQ 5-6)に関して
2. 臨床試験とSDTMドメイン(PC、PP)の提出の関係
3. 標準的な薬物動態解析を実施した試験における解析プログラムの提出に関して
4. 別紙8における「電子データのサイズ」の記載に関して

臨床試験とSDTMドメイン(PC、PP)の提出の関係



寄せられたコメント

- 昨年10月のWSスライドに「臨床薬理領域の申請電子データの提出対象となった試験であるか否かとは無関係で」とあるが、全てのP1試験でSDTM(PC・PP)を提出するようにも解釈できるがその理解は正しいか？
- CSRにPPK解析の結果を記載しないような場合、スプースサンプリングによる薬物濃度データをPCドメインに格納して提出する必要があるか？

臨床試験とSDTMドメイン(PC、PP)の提出の関係

実務的通知3.(1)ア①

SDTMデータセットには原則として、症例報告書等により収集されたデータを、対応するSDTM 及びSDTM の実装ガイド (Implementation Guide:IG)において指定された変数により、各ドメインに可能な限り格納して提出すること。

技術的ガイド4.1.7.1

薬物動態パラメータは、それ自体が薬剤に関する特徴を表すデータとしてとらえられることから、薬物濃度データを格納したPCドメインに加え、算出された薬物動態パラメータをPPドメインに格納して提出すること。

品目横断的解析などで蓄積されたデータを使用する可能性があると考えています。

臨床試験とSDTMドメイン(PC、PP)の提出の関係

実務的通知Q&A12の表

提出対象となった試験のSDTMでは・・・

基本的 通知での 記載箇所	内容	個々の 臨床試験 データ	解析データセット			
			有効性及び安 全性の解析に 関するもの	PK 又は PK/PD 解析 に関するもの		
2. (2) ア	一般的に有効性、安全性及び用法・用量の主要な根拠となると考えられる全ての第II相試験及び第III相試験（長期投与試験を含む）の成績に関する資料	SDTM	ADaM			
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） ICH E14 ガイドラインに基づくQT/QTc 試験	SDTM	ADaM	ADaM	
				ADaM	原則 ADaM だが、他の形式でも受入れ可能な場合がある	
					ADaM	
2. (2) ※	ア、イ以外の第I相試験及び臨床薬理試験等で、PMDAが必要と判断したもの	標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験 母集団解析 生理学的薬物速度論モデル解析	SDTM	ADaM	ADaM が望ましいが、他の形式でも差し支えない	
					CDISC 標準以外の形式で提出することで差し支えない	
2. (2)	ア、イ以外の参考資料等で PMDA が必要と判断したもの	SDTM*	ADaM*			
2. (2)	有効性又は安全性に関する統合解析（ISS/ISE）	SDTM**	ADaM			

臨床試験とSDTMドメイン(PC、PP)の提出の関係

提出対象となった試験のSDTMでは・・・

PCドメイン:

- 血中濃度に関するデータを収集していれば提出が必要
- 例えば、PPK解析のためのスプースサンプリングでも提出
- その試験のCSRにはPPK解析の結果を記載しない場合(別途PPK解析の報告書を作成する場合等)であっても提出する

PPドメイン:

- PKパラメータを算出していれば(PPに格納するデータがあれば)提出が必要
- ただし、PPKモデルによる事後推定値は提出する必要はありません

基本的通知の2.(2)アに該当し提出する試験でも同じ対応

有効性、安全性及び用法・用量の主要な根拠となると考えられる全ての第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験

本日の内容

1. 内因性及び外因性因子を検討した臨床薬理試験の提出(FAQ 5-6)に関して
2. 臨床試験とSDTMドメイン(PC、PP)の提出の関係
3. 標準的な薬物動態解析を実施した試験における解析プログラムの提出に関して
4. 別紙8における「電子データのサイズ」の記載に関して

解析プログラムの提出に関して(標準的な薬物動態解析)

寄せられたコメント

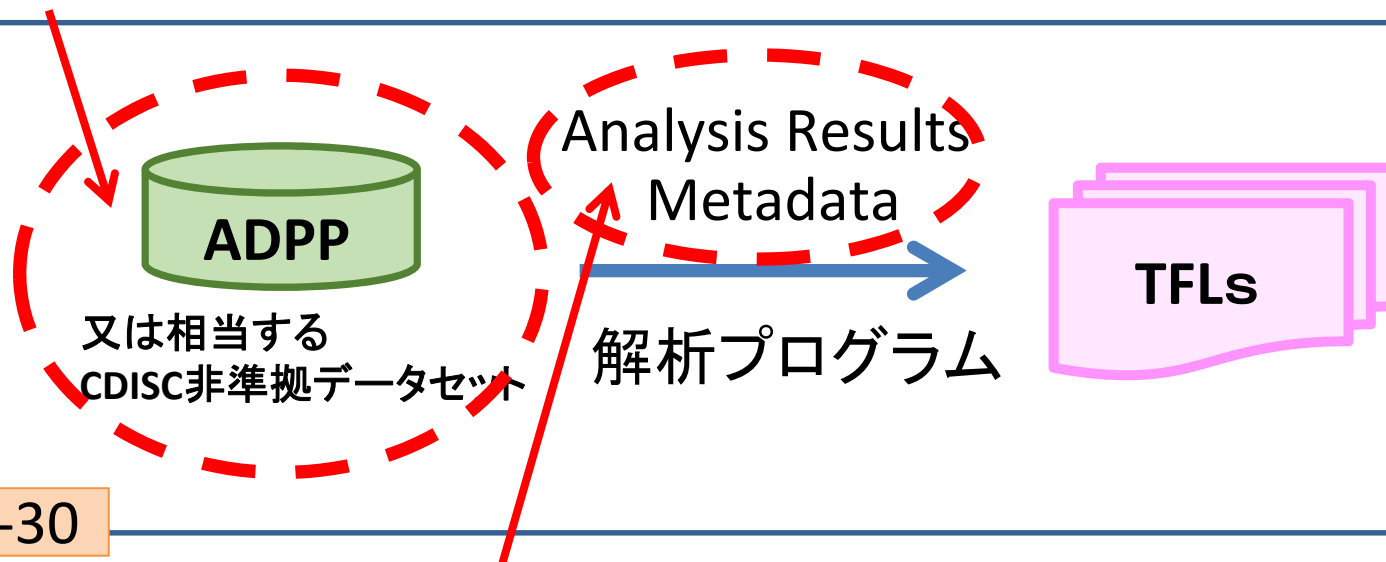
- BE、食事の影響の検討等で比の信頼区間を算出した場合は、解析プログラムの提出は必要？
- 比の信頼区間の算出は記述統計量の算出と同様に一般的な解析手法であると考え、解析プログラムは提出不要、又は解析仕様書等の提出だけでも良いと考えて問題ないか？



解析プログラムの提出に関して(標準的な薬物動態解析)

技術的ガイド4.2.2.1①

薬物動態又は薬力学パラメータの統計学的な検討に用いた解析データセット(記述統計量の算出のみを行った場合は除く)を提出する。



FAQ 5-30

Q

標準的な薬物動態解析を実施した臨床試験についてCDISC標準に準拠した電子データを提出する場合、臨床薬理領域の解析に関するAnalysis Results Metadataの提出対象となる解析の例を示してください。

A

標準的な薬物動態解析を実施した場合には、薬物動態又は薬力学パラメータを用いた統計学的検討結果を示す表等が該当します。

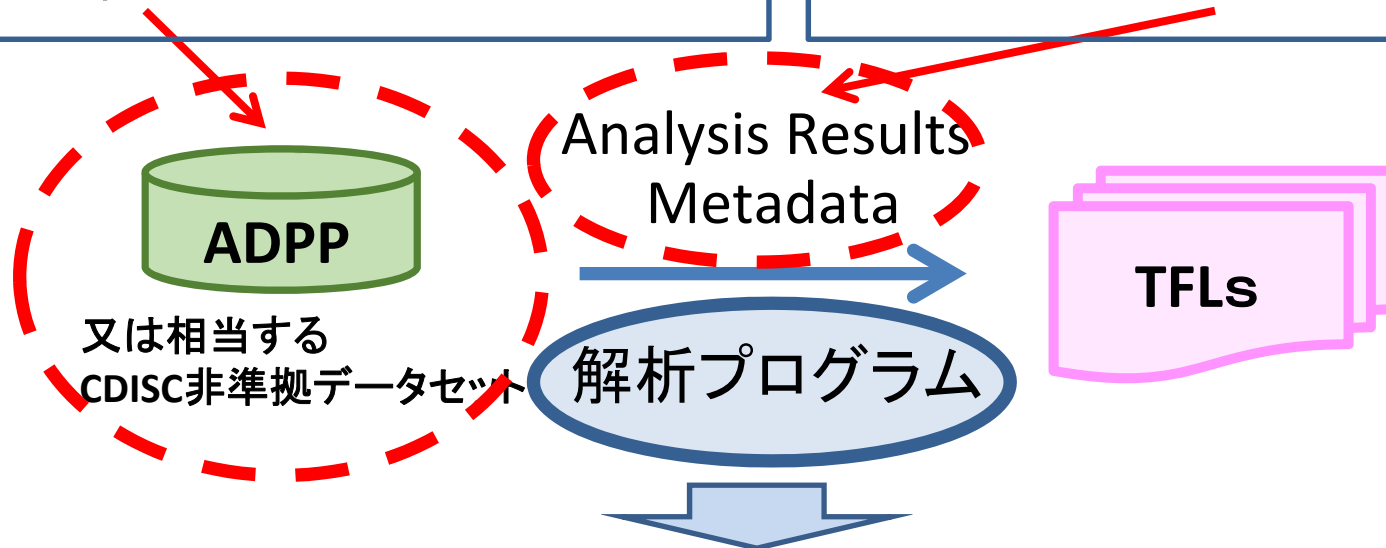
解析プログラムの提出に関して(標準的な薬物動態解析)

技術的ガイド4.2.2.1①

- 統計学的な検討に用いたデータセット
- ただし、記述統計量の算出のみを行った場合は除く

FAQ 5-30

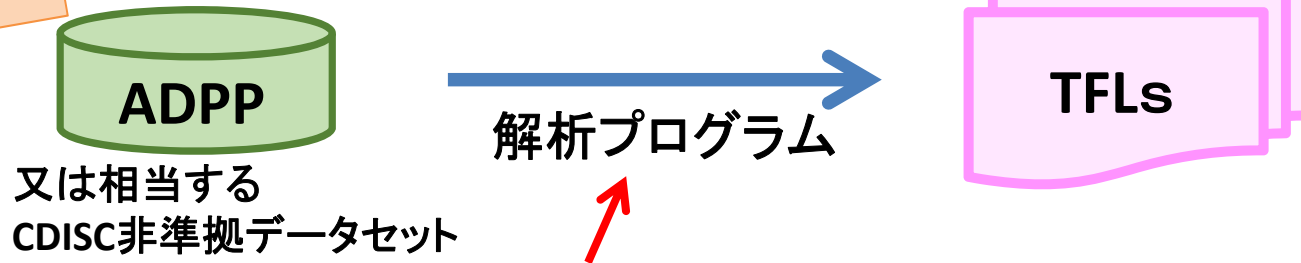
- パラメータを用いた統計学的検討結果を示す表等の場合提出することが望ましい



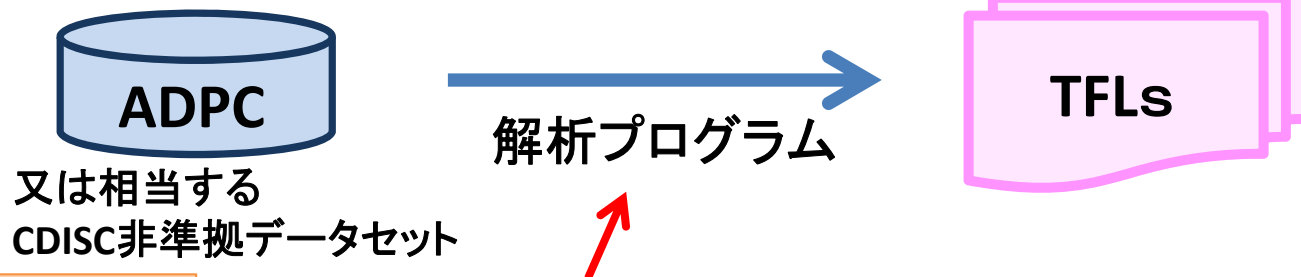
- データセットやARMと同様に、統計学的検討(分散分析、モデルによる線形性の検討等)を行った場合のプログラムは提出の対象になる。
- ただし、記述統計量(平均値、標準偏差、範囲、中央値等)の算出のみを行った場合にはデータセットの提出は不要なので、プログラムも提出不要。

解析プログラムの提出に関して(標準的な薬物動態解析)

まとめると...



- 薬物動態又は薬力学パラメータを用いた統計学的検討については提出する。
- ただし、記述統計量の算出のみを行った場合には不要。



昨年10月WSで説明済

- PKパラメータを算出する解析(NCA)については、解析プログラムは基本的に提出不要。

解析プログラムの提出に関して(標準的な薬物動態解析)

寄せられたコメント

- BE、食事の影響の検討等で比の信頼区間を算出した場合は、解析プログラムの提出は必要？
- 比の信頼区間の算出は記述統計量の算出と同様に一般的な解析手法であると考え、解析プログラムは提出不要、又は解析仕様書等の提出だけでも良いと考えて問題ないか？



- 比の信頼区間を算出した場合は、解析プログラムの提出をお願いしています。
- なお、解析アルゴリズムの分かる仕様書等の提出でも差し支えなく、解析仕様書等で解析アルゴリズムが分かる場合は、解析仕様書等を提出することで差し支えありません。

本日の内容

1. 内因性及び外因性因子を検討した臨床薬理試験の提出(FAQ 5-6)に関して
2. 臨床試験とSDTMドメイン(PC、PP)の提出の関係
3. 標準的な薬物動態解析を実施した試験における解析プログラムの提出に関して
4. 別紙8における「電子データのサイズ」の記載に関して

別紙8の「電子データのサイズ」に関して

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

(1) 電子データ提出を予定する各試験等の情報 (CDISC 準拠の臨床試験、試験毎に記載)

電子データに関する情報

電子データのサイズ (合計) :

*当該試験に関する全てのデータの合計を記載してください。

(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)

電子データに関する情報

解析データセットのファイル形式 :

電子データのサイズ (合計) :

(5) 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 生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル解析)

電子データに関する情報

提出を予定するファイル

- 構築した PBPK モデルの構造を含むファイル (ファイル形式:)
- 解析に用いたパラメータ (薬物動態パラメータ、生理学的パラメータ等) を含むファイル (ファイル形式:)
- シミュレーションした臨床試験デザインを含むファイル (ファイル形式:)
- 感度分析の情報が含まれるファイル (ファイル形式:)
- 解析結果を含むファイル (ファイル形式:)
- その他 (以下に種類を記載)
種類: (ファイル形式:)

電子データのサイズ (合計) :

別紙8の「電子データのサイズ」に関して

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の解析等の情報

寄せられたコメント

(1) 電子データ提出を予定する各試験等の情報 (

電子データに関する情報

電子データのサイズ (合計) :

*当該試験に関する全てのデータの合計

(4) 電子データ提出を予定する各試験等の情報

電子データに関する情報

解析データセットのファイル形式 :

電子データのサイズ (合計) :

(5) 電子データ提出を予定する各試験等の情報
モデル解析)

電子データに関する情報

提出を予定するファイル

- 構築した PBPK モデルの構造を含むファイル (ファイル形式:)
- 解析に用いたパラメータ (薬物動態パラメータ、生理学的パラメータ等) を含むファイル (ファイル形式:)
- シミュレーションした臨床試験デザインを含むファイル (ファイル形式:)
- 感度分析の情報が含まれるファイル (ファイル形式:)
- 解析結果を含むファイル (ファイル形式:)
- その他 (以下に種類を記載)

種類: (ファイル形式:)

電子データのサイズ (合計) :

→どのくらいの精度の情報を記載すべきだろうか？

→まだサイズが不明の場合はどうしたらよいただろうか？

→審査予定事前面談までにサイズが確定できないかも……。いつまでに情報が必要だろうか？

別紙8の「電子データのサイズ」に関して

□ どのくらいの精度の情報を記載すべきだろうか？

➡ 概ね100MB単位での情報で構いません。
(約X00MB、X.Y GB、等)

□ まだサイズが不明の場合はどうしたらよいだろうか？

➡ 情報が不明である時点では「未定」等として構いません。

□ 審査予定事前面談までにサイズが確定できないかも……。いつまでに提出が必要だろうか？

➡ 申請電子データの提出を予定する日の2週間程度前までを目安に提出していただくことが望ましいです。
提出方法等の詳細はFAQ1-6-2を参照ください。

ご清聴ありがとうございました

- 申請電子データの円滑な受付のためには、今後も実務担当者の皆様のご理解・ご協力が不可欠です。今後ともよろしくお願いいたします。
- 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提出確認相談
 - <http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0040.html>
 - 実施要項: <http://www.pmda.go.jp/files/000215080.pdf>