

臨床薬理領域の申請電子データ提出における 留意点について

～相談及びデータ受領の経験等に基づくアップデート～

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
岩田大祐

本日の内容

1. はじめに
2. 提出時の留意点
3. Form A及びForm Bの記載に関する留意点

本日の内容

1. はじめに
2. 提出時の留意点
3. Form A及びForm Bの記載に関する留意点

はじめに

- 2020年3月末で、申請電子データの提出に関する経過措置期間が終了しました。
- 臨床薬理領域の電子データの提出に関しても、個々の申請品目の状況に応じて、対応しています。

本日の発表では、これまでの申請電子データの提出状況、各種相談での状況を踏まえ、下記の点を説明します。

臨床薬理担当者の観点から

- ✓ 電子データの提出準備の際に、留意いただきたい事項
- ✓ Form A及びForm Bに関して、質問を受けることが多い点、PMDAの担当者から確認を依頼することが多い点

本日の内容

1. はじめに

2. 提出時の留意点

- xptファイルのファイル名とデータセット名について
- 標準的な薬物動態解析の解析プログラムの提出について
- C-QT解析に利用した臨床試験の電子データの提出について
- 標準的な薬物動態解析の統合解析に利用された個々の臨床試験の電子データの提出について

3. Form A及びForm Bの記載に関する留意点

本日の内容

1. はじめに

2. 提出時の留意点

- xptファイルのファイル名とデータセット名について
- 標準的な薬物動態解析の解析プログラムの提出について
- C-QT解析に利用した臨床試験の電子データの提出について
- 標準的な薬物動態解析の統合解析に利用された個々の臨床試験の電子データの提出について

3. Form A及びForm Bの記載に関する留意点

解析データセット: データセット名とファイル名

技術的ガイド4.1.1.4

SDTM及びADaMデータセットについては、データセット名とファイル名は同一とすること。

- 母集団解析等の臨床薬理領域の解析データセットを、xpt形式で提出する場合も、データセット名とファイル名を同一とする必要があります
 - データセット名とファイル名が異なると、ゲートウェイにおける処理の際に、提出されたxptファイルが変換できません

xptファイルのファイル名とデータセット名について ～2019年実務担当者向けワークショップ資料～

解析データセット: データセット名とファイル名

- ✓ 臨床薬理領域で、ファイル名とデータセット名が一致していないxptファイルが提出されている事例が散見されますので、提出前に確認をお願いします。
- ✓ ファイル名とデータセット名が一致していないxptファイルが提出された場合は、修正の上、再提出をお願いしています。
- ✓ なお、今後、ゲートウェイシステムの仕様変更が可能なか、検討する予定ですが、当面の間は上述のご対応をお願いします。

本日の内容

1. はじめに

2. 提出時の留意点

- xptファイルのファイル名とデータセット名について
- 標準的な薬物動態解析の解析プログラムの提出について
- C-QT解析に利用した臨床試験の電子データの提出について
- 標準的な薬物動態解析の統合解析に利用された個々の臨床試験の電子データの提出について

3. Form A及びForm Bの記載に関する留意点

標準的な薬物動態解析のプログラムの提出について ～実務的通知の記載～

実務的通知3. (2)ウ プログラム等の提出

電子データの提出対象となる第Ⅰ相試験、臨床薬理試験等の成績及び臨床薬理領域の解析に関する資料のうち、基本的通知2. (2)イに掲げる資料については、3. (1)イの項にしたがって、必要なプログラム等を提出すること。また、併せて薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析仕様書等を提出することが望ましい。一方、基本的通知2. (2)ウの資料については、以下に掲げるプログラム等を提出すること。なお、薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析仕様書、母集団解析のプログラム等の詳細については、技術的ガイド等を参照すること。

① 標準的な薬物動態解析が実施された臨床試験

解析データセットを ADaM形式で提出する場合は、3. (1)イの項にしたがって、必要なプログラムを提出すること。また、併せて薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析仕様書等を提出することが望ましい。

薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析データセットを ADaM以外の形式で提出する場合は、基本的にプログラムの提出は不要であるが、薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する解析仕様書等を提出することが望ましい。

- ・ ノンコンパートメント解析を意図した記載であり、薬物動態又は薬力学パラメータを用いた統計学的な検討等の解析が含まれていない。
- ・ 薬物動態又は薬力学パラメータを用いた統計学的な検討等の解析は含めていないことを通知の記載のみから読み取ることが困難であることに加え、当該解析のプログラム等の提出については、通知等と言及されていない。

標準的な薬物動態解析のプログラムの提出について ～2018年実務担当者向けワークショップ資料～

標準的な薬物動態解析

- 解析データセット
- データセット定義書
- 解析プログラム
- 解析仕様書



又は相当する
CDISC非準拠データセット

解析プログラム

TFLs

2017/10、2018/5の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



又は相当する
CDISC非準拠データセット

解析プログラム

TFLs

2018/5のWSで説明済

- 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

標準的な薬物動態解析が実施された試験における 解析プログラムの提出に関するFAQの改訂について

<背景>

- ✓ 標準的な薬物動態解析が実施された試験における解析プログラムの提出対象の考え方の詳細が、通知等で十分に説明されておらず、記載の意図どおりに解釈することが難しい状況でした。
- ✓ 当該試験の解析プログラムに関しては、過去のワークショップ等で通知等の解釈及び提出内容の考え方を継続して情報発信してきましたが、通知等には反映していませんでした。
- ✓ 医薬品申請電子データ提出方法相談等において、当該試験の解析プログラムの提出対象について質問されるケースも散見されています。

以下の方針で、FAQを改訂する予定です

- FAQにおいて、標準的な薬物動態解析が実施された試験での解析プログラムの提出の考え方を示す予定です。
- 解析プログラムとARMは、提出の対象となる解析の考え方に共通している部分があるため、ARMに関する既存のFAQ(5-30)の問を拡張し、解析プログラムに関しても言及するQAとしてFAQ5-30を改訂することを予定しています。

本日の内容

1. はじめに

2. 提出時の留意点

- xptファイルのファイル名とデータセット名について
- 標準的な薬物動態解析の解析プログラムの提出について
- C-QT解析に利用した臨床試験の電子データの提出について
- 標準的な薬物動態解析の統合解析に利用された個々の臨床試験の電子データの提出について

3. Form A及びForm Bの記載に関する留意点

C-QT解析に利用した臨床試験の電子データの提出について ～2019年実務担当者向けワークショップ資料～

ICHE14 QT/QTc試験の代替としてC-QTc解析を実施した場合

基本的通知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試験の場合など）
- ICHE14ガイドラインに基づくQT/QTc試験

実務的通知QA問10の2

Q

基本的通知2. (2)イに掲げる資料について、以下の点を説明してほしい。

(2)ICH E14ガイドラインに基づくQT/QTc試験が提出対象の資料とされているが、QT/QTc試験の代替として臨床薬理領域の解析（薬物濃度-反応解析等）を実施した場合、当該解析は提出対象になるのか。

A

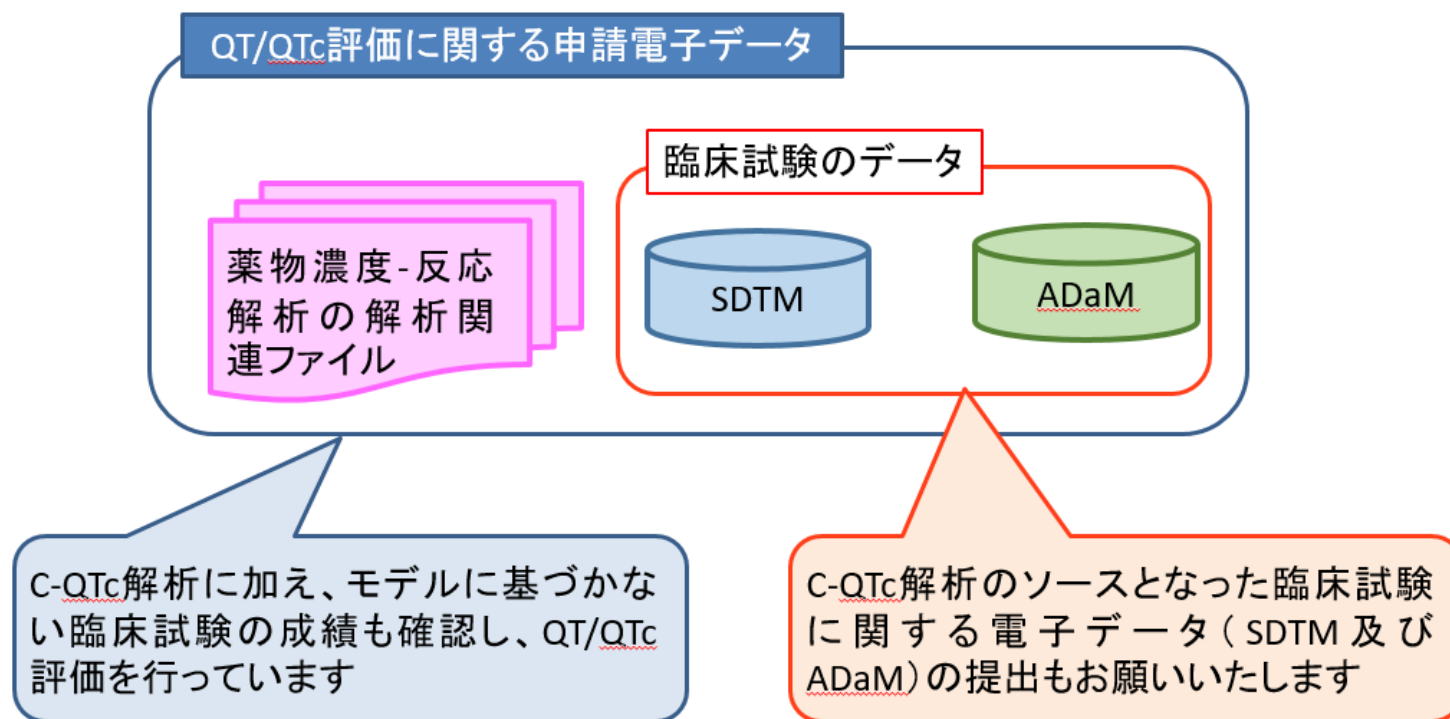
QT/QTc試験の代替として実施した臨床薬理領域の解析（薬物濃度-反応解析等）は提出対象になる。

C-QTc解析に用いた臨床試験の電子データ（SDTM及びADaM）は提出すべきか？

C-QT解析に利用した臨床試験の電子データの提出について ～2019年実務担当者向けワークショップ資料～

ICHE14 QT/QTc試験の代替としてC-QTc解析を実施した場合

- QT/QTc評価に関する臨床試験のデータ(SDTM及びADaM)も提出していただきたいと思います



C-QT解析に利用した臨床試験の電子データの提出について ～2019年実務担当者向けワークショップ資料～

- ✓ C-QTc解析には、様々な目的で実施された臨床試験が利用されることが想定されますので、品目毎の状況を踏まえ、電子データの提出の要否を判断する必要があると考えています。
- ✓ 現状、ほぼ全ての品目で電子データの提出が必要と判断されていますが、今後、集積した事例を踏まえ、追加の対応の必要性を検討していきます。

C-QTc解析に加え、モデルに基づかない臨床試験の成績も確認し、QT/QTc評価を行っています

C-QTc解析のソースとなった臨床試験に関する電子データ(SDTM及びADaM)の提出もお願いいたします

本日の内容

1. はじめに

2. 提出時の留意点

- xptファイルのファイル名とデータセット名について
- 標準的な薬物動態解析の解析プログラムの提出について
- C-QT解析に利用した臨床試験の電子データの提出について
- 標準的な薬物動態解析の統合解析に利用された個々の臨床試験の電子データの提出について

3. Form A及びForm Bの記載に関する留意点

標準的な薬物動態解析の統合解析の個々の臨床試験データ

実務的通知Q&A 問11

Q

(3)複数の臨床試験のデータを統合したデータセットを用いて標準的な薬物動態解析を実施した場合は、どのような電子データを提出する必要があるか。

A

(3)原則として、統合解析に用いた解析データセットに加えて、個々の試験について、SDTM 形式のデータセットの提出も求める。SDTM 形式のデータセットが提出が困難な場合は、対面助言を活用し事前にPMDA に相談すること。

個々の試験では、提出対象にならないような臨床薬理領域の臨床試験であっても、統合して標準的な薬物動態解析を実施した場合、各試験の電子データは提出対象となるのか？

標準的な薬物動態解析の統合解析の個々の臨床試験データ

個々の試験では、提出対象にならないような臨床薬理領域の臨床試験であっても、統合して標準的な薬物動態解析を実施した場合、各試験の電子データは提出対象となるのか？

- 統合して実施された標準的な薬物動態解析に含まれるデータの元となる臨床試験に関して、個々の臨床試験に対する判断として電子データの提出対象とならない試験については、個々の臨床試験の電子データを提出する必要はありません。
 - ✓ 実務的通知Q&A問11-3の記載については、臨床薬理領域の統合解析の解析データが提出されたことをもって、提出範囲と考えられる臨床試験までも一律に個々の臨床試験の電子データが不要とはならないとの意図で記載されたものです。

本日の内容

1. はじめに
2. 提出時の留意点
3. Form A及びForm Bの記載に関する留意点

Form A及びForm Bの記載に関する全般的な留意点

- ✓ 臨床薬理領域の解析については、各社で様々なプロセスをとられていると認識しています。
- ✓ 解析の詳細が把握できるようにForm A及びForm Bに記載いただくようお願いします。
 - 提出内容に合わせて欄を追加したり、その他や各欄の余白部分に追加情報を記載いただくことも可能です。
 - 報告書単位での記載が難しい、又は解析単位の方が分かりやすいと思われる場合は、解析単位での記載も可能です。
 - 各記入欄について、「未定」、「確認中」、「・・・(予定)」、「実施していない」等の状況を記載し、空欄がないよう記載をお願いします。
- ✓ Form A及びForm Bに記載された電子ファイルが提出されていないケースが散見されますので、試験データ提出時には、Form A及びForm Bの記載と提出内容との整合性を確認してください。

Form A 4.3電子データ提出を予定する試験・解析の情報

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

4.1. CDISC 準拠の臨床試験（試験ごとに記載）

本項には、相談時では既に実施又は予定されている内容のみを記載することで差し支えないが、未定の項目はその旨がわかるように記載すること。「(試験番号又は報告書名)」には、Study ID を記載することでも差し支えないが、その場合は試験番号（又は報告書名）との対応がわかるようにすること。カスタムドメイン欄には、使用した標準のバージョンに対応するカスタムドメインを記載すること。

なお、標準的な薬物動態解析又は薬力学解析を実施している試験については、標準的な薬物動態解析又は薬力学解析に関連する内容を 4.3 項にも記載すること。

4.3. 臨床薬理領域の標準的な薬物動態解析又は薬力学解析

本項には、臨床薬理領域の電子データのうち、標準的な薬物動態解析又は薬力学解析を実施した試験に関するものについて、試験番号（又は報告書名）ごとに記載すること。試験（又は報告書）内での検討が多岐に渡る場合は、目的ごとに分けて記載することでも差し支えない。相談時では既に実施又は予定されている内容のみを記載することで差し支えないが、未定の項目はその旨がわかるように記載すること。「(試験番号又は報告書名)」には、Study ID を記載することでも差し支えないが、その場合は試験番号（又は報告書名）との対応がわかるようにすること。

なお、CDISC 準拠に関連する内容は 4.3 項に加え、4.1 項にも記載すること。

Form A 4.3電子データ提出を予定する試験・解析の情報

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

4.1. CDISC 準拠の臨床試験（試験ごとに記載）

本項には、相談時では既に実施又は予定されている内容のみを記載することで差し支えないが、本項を項目はるべきに記入する場合は「試験番号又は報告書名」を記載すること。

- ✓ 4.1項で、ADPC及びPP(ADPP)を提出するとされている場合等、標準的な薬物動態解析が実施されていると推測されるのに対し、4.3項が記載されていない事例が散見されます。
- ✓ 標準的な薬物動態解析が実施された試験については、4.1項及び4.3項に情報を記載してください。

載することでも差し支えないが、その場合は試験番号（又は報告書名）との対応がわかるようにすること。

なお、CDISC 準拠に関連する内容は 4.3 項に加え、4.1 項にも記載すること。

Form A 4.3 標準的な薬物動態解析

～a. 臨床試験に関する情報～

4.3.1. ○○試験（試験番号又は報告書名）

a. 臨床試験に関する情報

臨床試験の種類

- ☐ 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（国を利用した開発の場合）
- ☐ ICH E14 ガイドラインに基づく QT/QTc 試験
- ☐ 抗菌剤等の薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する試験の場合の第I相試験又は第II相試験
- ☐ 小児を対象とした臨床薬理試験
- ☐ 高齢者もしくは肝機能又は腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験
- ☐ 薬物相互作用試験
- ☐ 食事の影響試験
- ☐ 生物学的同等性試験
- ☐ 先行バイオ医薬品との同等性/同
- ☐ その他（以下に種類を記載）

項目名が4.1項の記載と異なると、試験の特定が困難になりますので、**4.1項と同一の項目名**を記載してください。

「臨床試験の種類」欄については、合致するものを選択してください。複数に合致する場合は複数選択してください。

✓ 試験（又は報告書）内での検討が多岐に渡る場合は、目的毎に分けて記載することも可能です。

Form A 4.3 標準的な薬物動態解析 ～b. 電子データに関する情報～

b. 電子データに関する情報		
提出を予定する臨床薬理領域の解析データセット		
※ADaM 形式の場合、データセット欄のみ記載することで差し支えない。ADaM 以外の形式の場合は、データセット欄を空白とすることで差し支えないが、内容欄及びファイル形式欄は記載すること。		
データセット	内容	ファイル形式

- ✓ 当該試験で提出する臨床薬理領域の解析データセットを全て記載してください。
- ✓ 薬力学的解析を提出する場合は、薬力学的解析に関する電子データも記載してください。
- ✓ 特にCDISC標準以外の形式の場合は、データセットの内容を忘れずに記載してください。

Form A 4.3 標準的な薬物動態解析

～c. 解析に関する情報～

c. 解析に関する情報

薬物動態又は薬力学パラメータの算出に関する

ノンコンパートメント解析以外のパラメータ

- ☐ 提出あり（以下の「解析プログラム」欄に記入してください）
- ☐ 提出なし

使用した解析ソフトウェア

ソフトウェア名（バージョン）：

解析実施環境（オペレーションシステム、バージョン等）：

薬物動態又は薬物動態／薬力学解析に関する解析仕様書又はそれに準じる情報のファイル

- ☐ 解析仕様書（PDF 形式）
- ☐ 解析仕様書に準じる情報（文書名、ファイル形式： ）
- ☐ Phoenix Projects (*.phxproj)の Text Output
- ☐ その他（ ）

解析プログラムの提出

- ☐ マクロも含め可
- ☐ マクロ提出は不可のため、解析アルゴリズム（不可の理由： ）
- ☐ 不可のため、解析アルゴリズムを含む仕様書（不可の理由： ）
当該内容が他の資料に含まれる場合はその旨を記載してください。

薬物動態又は薬力学パラメータ算出に関する解析に使用したソフトウェアを全て記載してください。

ノンコンパートメント解析の仕様に関する情報の提出について記載してください。

技術的ガイド 4.2.3.1

薬物動態又は薬物動態／薬力学に関する解析仕様書又はそれに準じて提出すべき情報の詳細は下記のとおりである。

- ・ 解析アルゴリズム（例えば、薬物動態パラメータの算出方法等）や定量下限未満のデータの取扱い等、実施した解析に関する詳細情報を含むものである。

Form A 4.3 標準的な薬物動態解析 ～c. 解析に関する情報～

c. 解析に関する情報

薬物動態又は薬力学パラメータの算出に関する解析

ノンコンパートメント解析以外のパラメータの算出に関する解析の提出

- ☐ 提出あり（以下の「解析プログラムの提出」の欄に記載）
- ☐ 提出なし

使用した解析ソフトウェア

ソフトウェア名（バージョン）：

解析実施環境（オペレーションシステム、バージョン）：

薬物動態又は薬物動態／薬力学解析に関する解析

- ☐ 解析仕様書（PDF 形式）
- ☐ 解析仕様書に準じる情報（文書名、ファイル名、バージョン）
- ☐ Phoenix Projects (*.phxproj)の Text Output
- ☐ その他（ ）

解析プログラムの提出

- ☐ マクロも含め可
 - ☐ マクロ提出は不可のため、解析アルゴリズムを含む仕様書等を提出
(不可の理由：)
 - ☐ 不可のため、解析アルゴリズムを含む仕様書等を提出
(不可の理由：)
- 当該内容が他の資料に含まれる場合はその資料名：()

ノンコンパートメント解析以外のパラメータの算出に関する解析の提出の有無を選択してください。

ノンコンパートメント解析以外のパラメータの算出に関する解析の提出がある場合のみ記載することで差し支えありません。「提出なし」を選択した場合は、「解析プログラムの提出」欄の記載は不要です。

*より分かりやすいフォーマットへの変更を検討しています。

Form A 4.3 標準的な薬物動態解析 ～c. 解析に関する情報～

薬物動態又は薬力学パラメータを用いた統計学的な検討に関する解析

使用した解析ソフトウェア

ソフトウェア名（バージョン）：

解析実施環境（オペレーションシステム、バージョン等）：

解析プログラムの提出

- ☐ マクロも含め可
- ☐ マクロ提出は不可のため、解
(不可の理由：)
- ☐ 不可のため、解析アルゴリズム
(不可の理由：)

当該内容が他の資料に含まれる場合はその資料名：()

パラメータを用いた統計学的な検討に関する解析に使用したソフトウェアを全て記載してください。

- ✓ 薬物動態又は薬力学パラメータを用いた統計学的な検討に関して記載してください。
- ✓ 解析プログラムの提出が困難で解析アルゴリズムを含む仕様書等を提出する場合は、その資料名を記載してください。
- ✓ 該当する解析を実施しておらず、解析プログラムを提出しない場合は、**空欄とせず**、欄の中に理由等を記載してください。

Form A 4.4 母集団解析

4.4. 臨床薬理領域の母集団解析

本項には、臨床薬理領域の電子データのうち、母集団解析に関するものについて、報告書ごとに記載すること。なお、報告書内での検討が多岐に渡る場合は、目的ごとに分けて記載することでも差し支えない。相談時では既に実施又は予定されている内容のみを記載することで差し支えないが、未定の項目はその旨がわかるように記載すること。本項のシミュレーションには、パラメータの事後推定値の比較等の検討も含む。

シミュレーションの方法によらず、以下のような位置づけのシミュレーション結果を用いた場合には、関連するファイルの提出をお願いします。

申請電子データに関するFAQ

Q5-20: ……開発の過程で母集団解析モデルに基づいた、様々なシミュレーションが実施されますが、どのようなシミュレーションを提出することが望ましいのでしょうか。

A: **シミュレーション結果を投与対象の選択や用法・用量の設定等の意思決定に用いた場合等**には、当該シミュレーションは提出することが望ましいと考えられます。

～a. 解析目的及び対象に関する情報、b. 電子データに関する情報～

4.4.1. ○○解析（解析名又は報告書名）

a. 解析目的及び対象に関する情報

解析の目的（要約）（解析計画書等の抜粋も可）：

解析データセットに含まれる個々の臨床試験の情報

試験番号（又は報告書名）	試験の目的	電子データを提出する予定の臨床試験に含まれない場合にチェック
		☐
		☐
		☐
		☐

b. 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）：

- ✓ 「試験番号（又は報告書番号）」が決まっていない場合は「未定」として差し支えありません。
- ✓ 「電子データのサイズ」については、概ね100MB単位で記載することで差し支えありません。相談時に不明である場合は、「未定」として差し支えありません。

Form A 4.4 母集団解析 ～c. 解析に関する情報～

c. 解析に関する情報

モデリング又はシミュレーションに使用した解析ソフトウェア

ソフトウェア名（バージョン）：

解析実施環境（オペレーションシステム、バージョン等）：

※複数の解析ソフトウェアを使用した場合は、全てのソフトウェア名を記載すること。

提出を予定するモデルファイル

※複数の最終モデルを提出する場合は、

記載すること。基本モデルは

「提出なし」とした上で

「あり」と記入すること

モデルの内容：

(1) 基本モデル (base model)

☐ 提出あり

ファイル形式

☐ ASCII テキスト形式

☐ その他 ()

☐ 提出なし (理由：)

(2) 最終モデル (final model)

☐ 提出あり

ファイル形式

☐ ASCII テキスト形式

☐ その他 ()

☐ 提出なし (理由：)

(3) 基本モデル及び最終モデル以外のモデル

☐ 提出あり (内容：)

ファイル形式

☐ ASCII テキスト形式

☐ その他 ()

☐ 提出なし

「使用した解析ソフトウェア」欄は、モデル構築又はシミュレーション等の際に使用したソフトウェアを全て記載してください。

Form A 4.4 母集団解析 ～c. 解析に関する情報～

c. 解析に関する情報
モデリング又はシミュレーションに使用した解析ソフトウェア ソフトウェア名（バージョン）： 解析実施環境（オペレーションシステム、バージョン等）： ※複数の解析ソフトウェアを使用した場合は、全てのソフトウェア名を記載すること。
提出を予定するモデルファイル ※複数の最終モデルを提出する場合は、モデルごとにモデルの内容及び以下の（１）～（３）を記載すること。基本モデルと最終モデルが同一の場合は、「（１）基本モデル（base model）」を「提出なし」とした上で、理由にその旨を記載し、「（２）最終モデル（final model）」に「提出あり」と記入すること。
モデルの内容： （１） 基本モデル（base model） ☐ 提出あり ファイル形式 ☐ ASCII テキスト形式 ☐ その他（ ） ☐ 提出なし（理由： ） （２） 最終モデル（final model） ☐ 提出あり ファイル形式 ☐ ASCII テキスト形式 ☐ その他（ ） ☐ 提出なし（理由： ） （３） 基本モデル及び最終モデル以外のモデル ☐ 提出あり（内容： ） ファイル形式 ☐ ASCII テキスト形式 ☐ その他（ ） ☐ 提出なし

最終モデルを複数提出する場合は、「モデルの内容」の項を追加して、モデル毎に情報を記載してください。

Form A 4.4 4.4 母集団解析 ～c. 解析に関する情報～

シミュレーションに関連するファイルの提出

- ☐ 提出あり（以下の「シミュレーションに使用したプログラムファイルの提出」の欄に記載）
- ☐ 提出なし（理由： ）

シミュレーションに使用したプログラムファイルの提出

- ☐ 可（以下、必要に応じて内容ごとに記載）

内容：

ファイル形式

- ☐ ASCII テキスト形式
- ☐ その他（ ）

プログラム手順書の提出

- ☐ あり
- ☐ なし（理由： ）

- ☐ 不可のため、解析アルゴリズムを含む仕様書等を提出

（不可の理由： ）

当該内容が他の資料に含まれる場合はその資料名：（ ）

- ✓ シミュレーションを実施していない等、提出するシミュレーションがない場合は、「シミュレーションに関連するファイルの提出」欄の「提出なし」を選択し、理由を記載してください。
- ✓ 提出を予定するシミュレーションについて、プログラムファイルの提出が困難な場合は、「シミュレーションに関連するファイルの提出」欄の「提出あり」、及び「シミュレーションに使用したプログラムファイルの提出」欄の「不可のため、解析アルゴリズムを含む仕様書等を提出」を選択し、その資料名を記載してください。

*より分かりやすいフォーマットへの変更を検討しています。

Form A 4.5 生理学的薬物速度論モデル解析

4.5. 臨床薬理領域の生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析

本項には、臨床薬理領域の電子データのうち、PBPK モデル解析に関するものについて、報告書ごとに記載すること。報告書内での検討が多岐に渡る場合は、目的ごとに分けて記載することでも差し支えない。相談時では既の実施又は予定されている内容のみを記載することで差し支えないが、未定の項目はその旨がわかるように記載すること。

4.5.1. ○○解析（解析名又は報告書名）

a. 解析に関する情報
解析の目的 ☐ 薬物相互作用予測 ☐ 小児開発 ☐ 特別な集団（肝及び腎機能障害患者等）の薬物動態の予測 ☐ その他（以下に種類を記載）
ソフトウェア名（バージョン）： 解析実施環境（オペレーションシステム、バージョン等）：
b. 電子データに関する情報
提出を予定するファイル ☐ 構築又は使用した PBPK モデルの情報を含むファイル（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： ） ☐ シミュレーション条件の情報を含むファイル（ファイル形式： ） ☐ 感度分析に関するファイル（ファイル形式： ） ☐ 解析結果を含むファイル（ファイル形式： ）

✓ 報告書毎に記載することでも、「解析の目的」毎に分けて記載することも可能です。

Form B 5.電子データ提出を予定する試験・解析の情報

5. 電子データ提出を予定する試験のうち CDISC 標準以外の形式で提出する各臨床試験、臨床薬理領域の解析等の情報

5.1. CDISC 標準以外の形式で提出する臨床試験（試験ごとに記載）

本項には、相談時に既に実施又は予定されている内容のみを記載することで差し支えないが、未定の場合には、その旨がわかるように記載すること。なお、標準的な薬物動態解析又は薬力学解析を実施している試験については、標準的な薬物動態解析又は薬力学解析に関連する内容を 5.2 項にも記載すること。「(試験番号又は報告書名)」には、Study ID を記載することでも差し支えないが、その場合は試験番号（又は報告書名）との対応がわかるようにすること。

5.2. 臨床薬理領域の標準的な薬物動態解析又は薬力学解析

本項には、CDISC 標準以外の形式で提出する臨床試験のうち、標準的な薬物動態解析又は薬力学解析を実施した試験に関するものについて、試験番号（又は報告書名）ごとに記載すること。試験（又は報告書）内での検討が多岐に渡る場合は、目的ごとに分けて記載することでも差し支えない。相談時に既に実施又は予定されている内容のみを記載することで差し支えないが、未定の項目はその旨がわかるように記載すること。「(試験番号又は報告書名)」には、Study ID を記載することでも差し支えないが、その場合は試験番号（又は報告書名）との対応がわかるようにすること。

✓ 標準的な薬物動態解析が実施された試験については、5.1項及び5.2項に情報を記載してください。

Form B 5.2 標準的な薬物動態解析

- ✓ Form Aに準じて記載をお願いします。
- ✓ 提出を予定している母集団解析及びPBPK解析に関する情報はForm Aに記載してください。

5.2.1. ○○試験（試験番号又は報告書名）

a. 臨床試験に関する情報

臨床試験の種類

- ☐ 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等を利用した開発の場合）
- ☐ ICHE14 ガイドラインに基づく QT/QTc 試験
- ☐ 抗菌剤等の薬物動態又は薬物動態/薬力学に関する試験成績が用法・用量の主要な根拠となる場合の第I相試験又は第II相試験
- ☐ 小児を対象とした臨床薬理試験
- ☐ 高齢者もしくは肝機能又は腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験
- ☐ 薬物相互作用試験
- ☐ 食事の影響試験
- ☐ 生物学的同等性試験
- ☐ 先行バイオ医薬品との比較試験
- ☐ その他（以下に種類を記載してください）

データセットの内容を詳細に説明してください。

b. 電子データに関する情報

提出を予定する臨床薬理領域の解析データセット

内容	ファイル形式

事前質問への回答

- 以下、事前にいただいた質問の一部への回答をお示しします。
- 質問文には若干の変更を加えていますが、予めご了承ください。

標準的な薬物動態解析(NCA)の解析仕様書

Q

- 標準的な薬物動態解析(NCA)の解析仕様書に最低限必須と考えている内容を明示してほしい。
- また、そのような内容が入手できない場合の対応方法を説明してほしい。

A

- 解析仕様書については、実施された解析の把握等を目的としていますので、技術的ガイド、4.2.3.1に示されているとおり、解析アルゴリズム(例えば、薬物動態パラメータの算出方法等)や定量下限未満のデータの取扱い等、実施した解析に関する詳細情報を含めてください。
- 実施された解析方法、データセットの内容にもよるため、最低限必須と考える情報を一律に示すことは困難であることはご理解ください。
- 解析仕様書の入手が困難な事情がある状況があることは理解しており、申請者が把握しうる限りの情報を提出することでやむを得ないと考えています。

提出対象となるPK/PD解析、E-R解析

Q

- PK/PD解析、E-R解析について、提出対象となる範囲の考え方について説明してほしい。

A

- 一般的に、実務的通知QA問10に記載しているような解析が対象となります。
- ただし、提出範囲の該当性については、申請資料における解析の位置付け（用いられたPD・Responseの指標の位置付け、CTD上の説明への利用の有無等）にもよるため、ケースバイケースで判断する必要があると考えます。
- 個々の品目における当該解析の提出範囲については、対面助言にて確認してください。

CSRに記載がない追加解析の提出の要否

Q

- 臨床薬理領域の解析について、CSRにない解析を追加で実施し、追加解析の結果は別途CTD M5に格納したが、当該解析が電子データの提出対象となるのか説明してほしい。

A

- 一般的に、実務的通知QA問10に記載しているような解析は対象となります。
- ただし、提出範囲の該当性については、申請資料における解析の位置付け(CTD上の説明への利用の有無等)にもよるため、ケースバイケースで判断する必要があると考えます。
- 個々の品目における解析の提出範囲については、対面助言にて確認してください。

母集団解析等のForm Aの提出時期

Q

- PPK解析やPBPK解析の電子データの準備は申請直前になることが多い。
- これらの解析のForm Aへの記載について、医薬品申請電子データ提出確認相談で記載せず、後日（例えば、審査予定事前面談時又は電子データ提出予定日の2週間程度前まで）、記載して提出することは可能か？

A

- 提示された対応でも問題ありません。

まとめ

- ✓ 2016年10月1日の申請電子データ提出開始以降、PMDAにおける電子データの受領、審査におけるデータの利用が進んでいます。
- ✓ 本発表では、臨床薬理領域の申請電子データ提出の準備の際に、判断に迷うと思われる点や留意いただきたい点を説明しました。
- ✓ 今後も、電子データ受領に支障がないよう、検討を進めていきたいと考えています。

ご清聴ありがとうございました

- 次世代審査・相談体制について(申請時電子データ提出)
 - <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0003.html>
- 関連通知・様式等
 - <https://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、データ標準カタログ等)
 - <https://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の提出に係る相談
 - <https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0040.html>
 - 実施要項(別添11): <https://www.pmda.go.jp/files/000234652.pdf>

質疑応答セッション PMDA回答分

標準的な薬物動態解析に係る解析プログラムについて

Q

- 薬物動態又は薬力学パラメータを使用した統計学的な検討に用いた解析プログラムの提出要否について、例えば単純な用量比例性の確認など、ARMに含まれないが、CSRに記載されている解析は、基本的に全て解析プログラムの提出対象となるのでしょうか。それとも、ARMに含まれる解析結果に使用した解析のみが、解析プログラムの提出対象となるのでしょうか。

A

- 一般的に、通知等に示されている考え方に基づいて、提出が必要と考えられる解析であれば解析プログラム及びARMの提出対象になると考えます。
- 例えば単純な用量比例性の確認であっても、解析プログラム及びARMの提出対象になるかは解析の位置付けによるため、どのような解析であれば提出対象となるか一概に回答することは困難です。
- なお、解析プログラムとARMの提出対象となる解析は同様と考えますので、ARMの提出が有用と考えられる解析であれば解析プログラムの提出対象になると考えます。

Form Aに記載する母集団解析のファイルサイズについて

Q

- PPK等の母集団解析は、申請直前に解析が終了することも多く、母集団解析のファイルサイズのためだけにForm Aが固定できない場合があります。
- 最終版のForm Aに記載する母集団解析のファイルサイズは、「概ねXX GB」等の記載でも許容されるのでしょうか。

A

- 母集団解析について、申請直前まで正確なファイルサイズが分からない場合があることは理解しています。そのような場合にForm Aのファイルサイズを「概ねXX GB」等と記載することで差し支えありません。

PBPKモデル解析のForm Aへの記載について

Q

- PBPKモデル解析において、例えば、一つの報告書内で複数の薬物相互作用に関する解析を行っており、simcypのwkszファイルが複数ある場合、Form Aにはどのような様に記載するのが良いでしょうか。個々のファイルについてはdefineに詳細を記載し、Form Aではまとめて薬物相互作用として記載することで良いでしょうか。

A

- PBPKモデル解析について、Form Aでは提出内容の大まかな概要が把握できれば問題ありません。
- 例えば「一つの報告書内で複数の薬物相互作用に関する解析を行っており、simcypのwkszファイルが複数ある場合」において、それぞれの解析で提出を予定する内容に著しい違いが無い場合は、Form Aで個々の解析を分けて記載する必要はないと考えますので、「a. 解析に関する情報」では「薬物相互作用予測」を、「b. 電子データに関する情報」では提出を予定する情報を選択し、wkszファイルでカバーできる情報については、ファイル形式に「.wksz」と記載する等の対応で問題ありません。