

# 申請電子データ提出に関する通知等の変更点と留意事項について：臨床薬理領域

---

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  
吉田 秀哉

# 本日の内容

---

## 臨床薬理領域の申請電子データに関する通知の変更点について

- 概要
- 提出範囲に関する記載事項
- 提出内容に関する記載事項

## 臨床薬理領域の申請電子データに関する相談時及び提出時の留意点等について

- 治験相談での提出範囲に関する説明について
- シミュレーションに関する資料について
- フォルダ構造やプログラム手順書等について

# 本日の内容

---

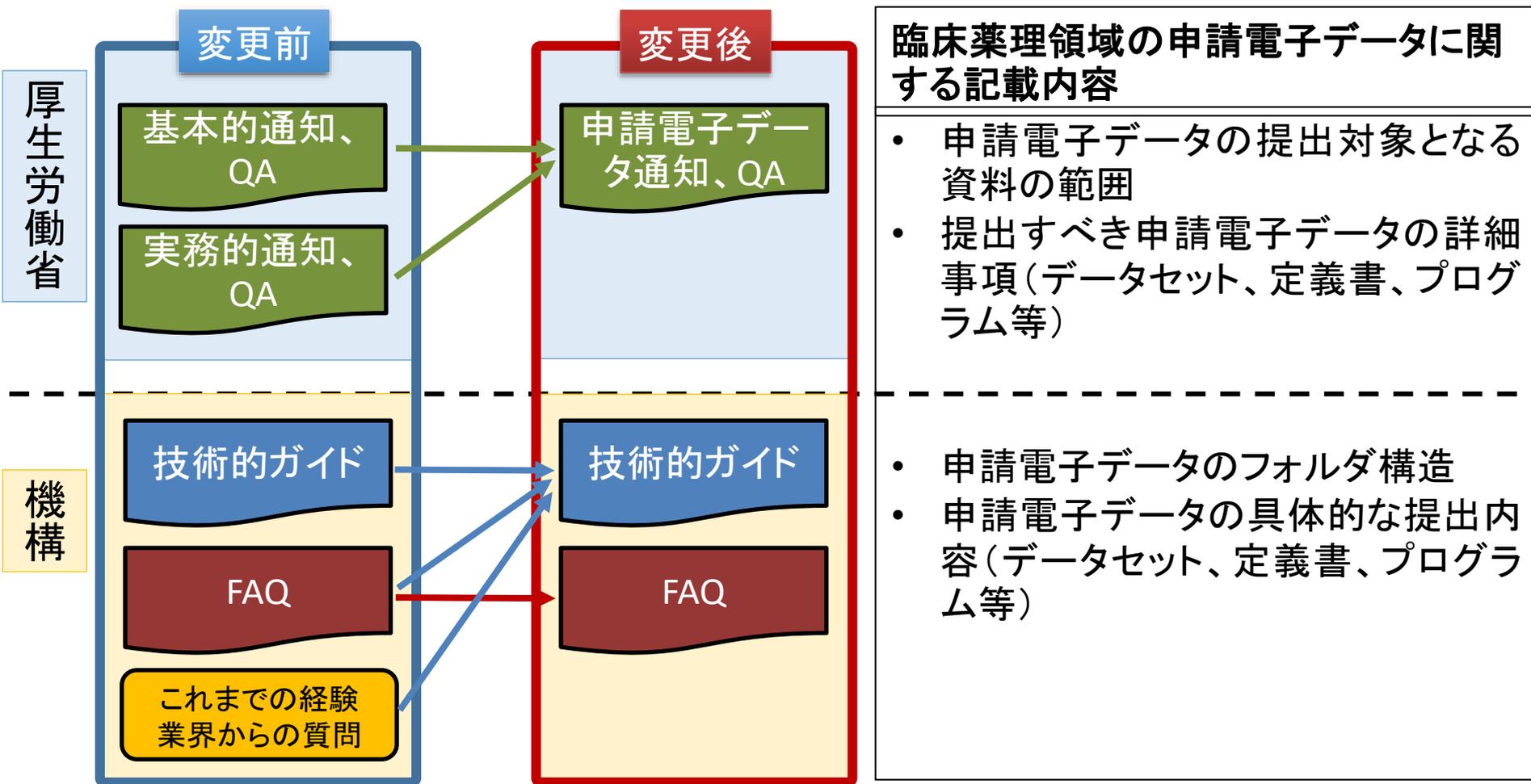
## 臨床薬理領域の申請電子データに関する通知の変更点について

- 概要
- 提出範囲に関する記載事項
- 提出内容に関する記載事項

## 臨床薬理領域の申請電子データに関する相談時及び提出時の留意点等について

- 治験相談での提出範囲に関する説明について
- シミュレーションに関する資料について
- フォルダ構造やプログラム手順書等について

# 通知等の新規発出に伴う変更点の概要



# 臨床薬理領域の電子データの提出範囲

旧

## 基本的通知2(2)イ及びウ

(2)対象となる資料の範囲

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)

ウその他

- ・その他の第 I 相試験及び臨床薬理試験並びに参考資料等これらの試験・解析に関する電子データ(母集団解析に用いたデータセットを含む。)については、一律に提出を求めるものではないが、PMDAが必要と判断したものについては提出を求めることがある。

## 実務的通知1(1)

基本的通知2.(2)イに掲げる抗悪性腫瘍剤での第 I 相試験及びQT/QTc評価試験については、CDISC 標準に準拠したデータ(SDTM 及びADaM データセット)の提出を求める。また、国際共同試験やブリッジング試験等を実施するに当たって国内外の薬物動態の比較に用いられた、日本人と外国人の双方に対して実施された第 I 相試験も、用法・用量の設定に関する重要な根拠となる。この場合、当該第 I 相試験が国際共同試験として実施されたか、又は各地域で個々に実施されたかにかかわらず、電子データを提出すること。その他、用法・用量の主要な根拠となるなど、PMDA が必要と判断した第 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(母集団解析やモデルに基づくシミュレーション等を含む。)に関する資料についても、電子データを提出すること。

## 実務的通知QA問10の2

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。

(1)抗悪性腫瘍剤の第 I 相試験が申請電子データの提出対象となる資料とされているが、抗悪性腫瘍剤で実施した全ての第 I 相試験が提出対象になるのか。

(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。

新

## 申請電子データ通知2(1)イ(イ)及び(ウ)

- 各通知及びQAの様々な箇所に記載されていた内容を整理し、1つの箇所に纏めまています。
- 提出範囲の考え方に変更はありません。

# 臨床薬理領域の電子データの提出範囲

## 申請電子データ通知2(1)イ(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(国際共同治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
- 抗悪性腫瘍剤での第 I 相試験について、一般的に、第 III 相試験の用法・用量の設定根拠となる第 I 相試験が該当する。
- 日本人と外国人の双方に対して実施された第 I 相試験については、当該試験が国際共同治験として実施されたか、又は各地域で個々に実施されたかに関わらず、電子データを提出すること。
- ICH E14 ガイドラインに基づくQT/QTc 試験に関連して、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)については、下記(ウ)その他の資料として、申請電子データの提出を求める。

# 臨床薬理領域の電子データの提出範囲

## 申請電子データ通知2(1)イ(ウ)

- その他の第 I 相試験及び臨床薬理試験並びに参考資料等
  - ✓ その他の第 I 相試験及び臨床薬理試験、母集団解析、生理学的薬物速度論モデル解析等に関しては、用法・用量の設定の一部と考えられ、有効性、安全性又は薬物動態の評価が重要となる試験又は解析に関する資料については、申請電子データを提出する必要がある。

# 臨床薬理領域の電子データの提出範囲

旧

実務的通知QA問10



新

申請電子データ通知QA問17

提出範囲の考え方に変更はありませんが、通知QAと問番号が変更されていますので、治験相談等で参照する際にはご注意ください。

## < 申請電子データ通知QA問17の記載内容の概要 >

- 申請電子データ通知の2(1)イ(ウ)において電子データの提出が必要であると言及している、第I相試験及び臨床薬理試験、母集団解析、生理学的薬物速度論モデル解析等に関して具体的な例を挙げています。
- 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おける電子データの提出要否に関する考え方を示しています(この点については、治験相談等における留意点を後ほど説明いたします)。

# 臨床薬理領域の電子データの提出内容

## 旧 実務的通知3(2)

- 臨床薬理領域の電子データの提出内容については「提出時のデータ標準」、「提出すべき電子データの種類」、「プログラムの提出」と項が立てられており、各項の中で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の提出内容が記載されていました。



## 新 申請電子データ通知4(3)

- 提出内容については実施する解析の種類ごとに検討することが想定されることから、右に示す項立に変更し、解析の種類ごとに提出内容を纏めました。
- 提出内容の考え方に変更はありません。

### ＜申請電子データ通知4(3)の構成＞

- ア 標準的な薬物動態解析の詳細事項について
  - (ア) 提出を求めるデータセット及び定義書
  - (イ) プログラムについて
- イ 母集団解析(モデルに基づくシミュレーションを含む。)の詳細事項について
  - (ア) 提出を求めるデータセット及び定義書
  - (イ) プログラムについて
- ウ 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。)の詳細事項について
  - (ア) 提出を求めるデータセット及び定義書
  - (イ) プログラムについて

# 臨床薬理領域の電子データの提出内容

- 技術的ガイド4.2項についても申請電子データ通知と同様に、解析の種類ごとに項立てをし、内容を整理しています。
- FAQ5-20及び5-20-1のシミュレーションに関するファイルの内容を技術的ガイドに含めています。

## <技術的ガイド 4.2>

### 4.2.1 「臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書」について

### 4.2.2 申請電子データの具体的な提出内容について

#### 4.2.2.1 標準的な薬物動態解析

- ①解析データセット
- ②データセット定義書
- ③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

#### 4.2.2.2 母集団解析(モデルに基づくシミュレーションを含む。)

- ①解析データセット
- ②データセット定義書
- ③プログラムファイル
- ④主要な結果が出力されたファイル
- ⑤シミュレーションに関するファイル
- ⑥プログラム手順書

#### 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。)

- 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、解析結果、感度分析等の情報が含まれるファイル
- ②血中濃度データ等を含む臨床試験のデータセット

- 
- ここまでで、通知等の改正に関する概要及び記載内容を説明いたしました。
  - 次のスライドからは、最近の治験相談や申請電子データに関する相談等を踏まえて、以下の点を説明いたします。
    - 相談の際に留意いただきたい事項
    - 電子データの提出準備の際に留意いただきたい事項

# 本日の内容

---

臨床薬理領域の申請電子データに関する通知の変更点について

- 概要
- 提出範囲に関する記載事項
- 提出内容に関する記載事項

臨床薬理領域の申請電子データに関する相談時及び提出時の留意点等について

- 治験相談での提出範囲に関する説明について
- シミュレーションに関する資料について
- フォルダ構造やプログラム手順書等について

# 臨床薬理試験の提出範囲に関する説明について

- 治験相談における「臨床薬理試験」の電子データの提出範囲の説明あたっては以下の説明をお願いします。
  - 評価資料となる臨床試験に加えて、参考資料となる臨床試験の電子データの提出要否に関する相談者の考えの説明
  - 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通知QA問17の記載にも基づいた説明（この際の留意点は次のスライドで示します）

## 治験相談における通知QA問17に基づいた説明について

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は①注意喚起の要否に関する観点と、②薬物動態パラメータの幾何平均の比に関する観点の2つの観点での説明をお願いします。

### 通知QA 問17

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は以下の場合に電子データの提出が必要になります。

- ① 医療用医薬品添付文書において薬物動態又は薬力学に関する注意喚起を行う必要があると判断した場合
- ② 注意喚起を行う必要がないと判断した場合でも、薬物動態に及ぼす影響を検討した試験について、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の範囲外にある場合

## 臨床薬理領域の解析の提出範囲に関する説明について

- 治験相談における「臨床薬理領域の解析」の電子データの提出範囲の説明あたっては以下の説明をお願いします。
  - 母集団解析（曝露－反応解析も含む）及び生理学的速度論モデル解析等について電子データの提出要否に関する相談者の考えの説明。また、これらの解析を実施していない場合はその旨の説明
  - 解析の目的や概要の説明（この点の詳細は次のスライドで示します）

# 治験相談にける解析の概要の説明について

- 臨床薬理領域の解析は様々な時点において様々な目的で実施されることが想定されることから、治験相談における提出範囲の説明にあたっては、どのような目的で実施されたどの解析について電子データを提出する予定であるのかを確認しています。
- そのため、電子データの提出範囲の説明にあたっては具体的にどの解析に関する電子データを提出する予定であるのかが分かるよう目的や概要の説明をお願いします。
  - 例えば、「第Ⅲ相試験データを含めた母集団薬物動態解析の結果を用いて申請用法用量の妥当性を説明する予定であるため、当該解析の電子データを提出する」というような説明をお願いします。

# 本日の内容

---

臨床薬理領域の申請電子データに関する通知の変更点について

- 概要
- 提出範囲に関する記載事項
- 提出内容に関する記載事項

臨床薬理領域の申請電子データに関する相談時及び提出時の留意点等について

- 治験相談での提出範囲に関する説明について
- シミュレーションに関する資料について
- フォルダ構造やプログラム手順書等について

# 母集団解析のシミュレーションについて

---

- 母集団解析のシミュレーションに関して以下の質問をいただくことがあります。
  - 母集団解析に関して実施するシミュレーションについて申請電子データの提出が必要とされているが、どのようなシミュレーションが提出範囲になるのか。シミュレーションは様々な目的で実施されるが、全て提出範囲となるのか。
  - シミュレーションに関する資料として何を提出する必要があるのか。

# 母集団解析に関して提出するシミュレーション

## 技術的ガイド4.2.2.2⑤シミュレーションに関するファイル

- 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は提出する。
- 曝露量に関するパラメータ(AUC、Cmax 等)の事後推定値等の、モデルに基づく事後推定値に関する結果も含む。

# 母集団解析のシミュレーションに関し提出する資料①

## 技術的ガイド4.2.2.2⑤シミュレーションに関するファイル

- 以下のシミュレーションに関するプログラムファイル等は提出する。
  - ✓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
  - ✓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
- 以下の申請電子データの提出は必須ではない。
  - ✓モデル評価のために実施したシミュレーション (Visual Predictive Check 等) 関連の申請電子データ
  - ✓シミュレーションの過程で生成されるデータセット

## 母集団解析のシミュレーションに関し提出する資料②

### 技術的ガイド4.2.2.2⑤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。
- ▶ 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。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。

# 本日の内容

---

臨床薬理領域の申請電子データに関する通知の変更点について

- 概要
- 提出範囲に関する記載事項
- 提出内容に関する記載事項

臨床薬理領域の申請電子データに関する相談時及び提出時の留意点等について

- 治験相談での提出範囲に関する説明について
- シミュレーションに関する資料について
- フォルダ構造やプログラム手順書等について

# フォルダ構造について

- 臨床薬理領域の電子データのうち、CDISC 標準以外の形式のデータを格納する際に、どのようなフォルダ構造で格納すべきか？

技術的ガイド3.5項では以下のように記載されています。

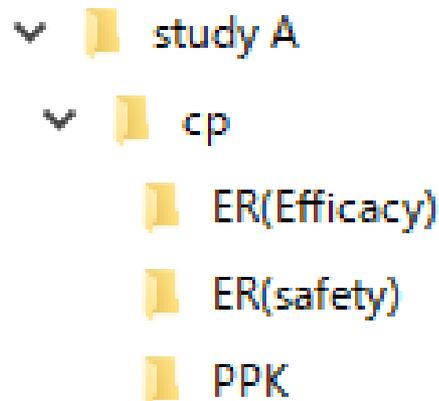
- 一例として「analysis」フォルダの下の階層に「cp」フォルダを設け、その中に格納することが考えられる。
  - 「cp」フォルダ中のフォルダ構成に特に制限はないものとする。
- では、「cp」フォルダ下のフォルダ構造はどうするべきか？

# フォルダ下の構造について

- 技術的ガイドに記載のとおり「cp」等のフォルダ下の構造については決まりはありません。
  - \* ただし、ファイル名を含めたパス長の制限があります(技術的ガイド3.5項参照)。
- 各解析のファイルの内容等が理解しやすいフォルダ構成としていただけると助かります。
- 次のスライドにこれまでの経験から、理解しやすかった例を示します(なお、あくまでも一例であり、フォルダ構造をこのようにすべきとするものではありません)。

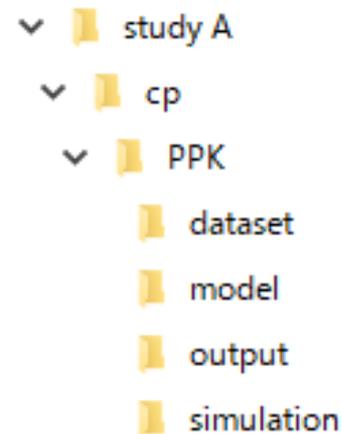
# フォルダ構造の一例について

## 解析フォルダの構造



- 解析の種類、目的ごとにフォルダが分けられており、解析フォルダが探しやすい。

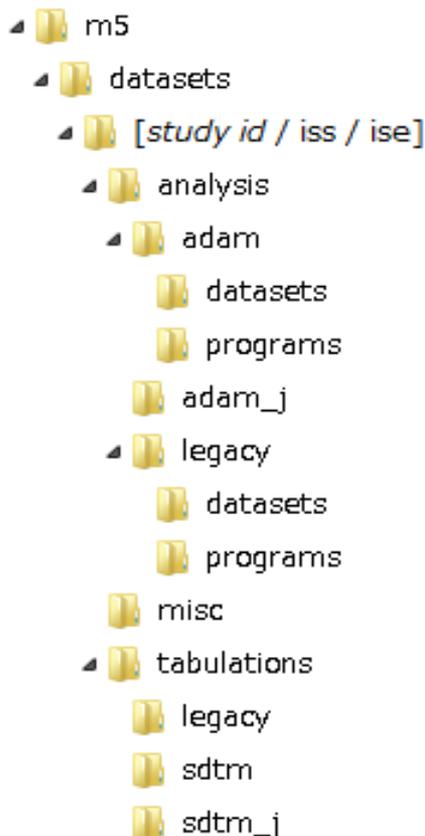
## ファイルを格納するフォルダの構造



- データセット、モデル、結果、シミュレーションと提出する資料の種別ごとにフォルダが分けられており、ファイルを探しやすい。

なお、内容を理解しやすいフォルダ構成としていただければ、フォルダ構造に関する事前の相談は必須ではありません。

# 提出ファイルのDescriptionについて



CDISC準拠ファイル

臨床薬理領域  
ファイル

- CDISC準拠ファイルと違い、どこにファイルがあるかわからない
- フォルダとファイルの名前も多様

付加的な情報なしでは、審査員がファイルの内容を把握することが困難

審査員が臨床薬理領域の電子データを把握・利用するために、臨床薬理領域の電子データパッケージ説明書を使用

# Descriptionの記載について

臨床薬理電子データパッケージ

No.	Analysis Type	Study ID	File Name	Descriptions	File Location
7	STS				m5\datasets\
8	STS				m5\datasets\
9	STS				m5\datasets\
10	STS				m5\datasets\
11	STS				m5\datasets\
12	STS				m5\datasets\
13	STS				m5\datasets\
14	STS				m5\datasets\
15	STS				m5\datasets\

Description

ファイル名  
(+ファイルへのリンク)

ファイル内容の把握

フォルダ構造・ファイルの場所の把握

例えば、このような状況だと...

File Name	Description
runAAA.mod	Control file
runBBB.mod	Control file
runCCC.mod	Control file

ファイル名とDescriptionの記載からファイルの特定が困難



# シミュレーションとプログラムファイル

## プログラムファイル

- シミュレーションデータの発生
- シミュレーションの実施
- 結果を示した図表の作成 等

## 技術的ガイド4.2.2.2

- 解析データセット
- データセット定義書
- プログラムファイル
- 主要な結果が出力されたファイル
- シミュレーションに関するファイル
- プログラム手順書

シミュレーション結果の図表の作成までの一連の過程においては、

- プログラムが別々のファイルで提出される場合、同一ファイルに含まれる場合の両方が想定される
- プログラムの一部のみを使用することも想定される
- プログラムを途中まで実行し、別のプログラムを実行した後に途中から再開するなどの使用法も想定される

シミュレーションは解析が比較的複雑になる傾向がある

詳細な説明がない場合、提出されたファイルの内容・利用方法の理解も含め、解析の理解に多くの審査時間を費やしてしまうことになる

# プログラム手順書に記載する内容について

## 技術的ガイド4.2.2.2⑥、FAQ5-29

### • プログラム手順書

- ✓ プログラムを実行するための詳細手順を記載するもの
- ✓ 少なくとも、プログラムファイル名及びプログラムの説明を含める
- ✓ 技術的ガイド 別紙5に参考あり
- ✓ 提出されたプログラムを使用するにあたって、パス名の指定等、特別な処理を行う必要がない場合には、基本的に不要
- ✓ プログラム手順書は英語でも差し支えない

# プログラム手順書に記載する内容について

- 提出していただいたプログラム手順書に、以下のような手順書がありました。

内容は提出されたファイルの説明のみ。

## プログラム手順書

AAA.sas : リサンプリングのプログラム  
BBB.mod : シミュレーションのプログラム  
CCC.R : シミュレーション後の図示プログラム

どの図用のプログラムなのか？  
どのプログラムをどのように使い図を作成したのか分からない

技術的ガイド4.2.2.2 母集団解析(モデルに基づくシミュレーションを含む。)の⑥に記載しているとおり、プログラム手順書はプログラムを実行するための詳細手順を示すものという位置づけです。

# プログラム手順書に記載する内容について

- 提出していただいたプログラム手順書に、以下のような手順書がありました。

内容は提出されたファイルの

- 提出されたプログラムに基づき、以下の点も考慮した記載をお願いします
  - 使用用途（対応する図表等）
  - 実行する際に留意・修正が必要な点

なお、上記も踏まえて詳細に内容を記載いただければ、プログラム手順書の記載内容に関する事前の相談は必須ではありません。

# まとめ

---

- 本発表では、通知の改正に関し、臨床薬理領域の提出範囲、提出内容に関する内容を説明いたしました。
- 提出範囲、提出内容の考え方はこれまでと変わっていませんが、明確になるよう纏めています。
- 治験相談や電子データの提出の際に留意いただきたい点を説明いたしました。
- 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)
  - <http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0003.html>
- 関連通知・様式等
  - <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、データ標準カタログ等)
  - <http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0028.html>
- 申請電子データの提出に係る相談
  - <http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0040.html>
  - 実施要項: <https://www.pmda.go.jp/files/000240158.pdf>