

パイロットテストを踏まえた 企業対応のポイント

2022年3月11日

日本製薬工業協会 ICHプロジェクト委員会 M8トピックリーダー

玉村 聡子

Agenda

1. JPMAのパイロットテスト取り組みご紹介
2. 企業対応のポイント
3. JPMAの今後の取り組み

1. JPMAのパイロットテスト取り組みご紹介

1. JPMAのパイロットテスト取り組みご紹介 - 準備

1) JPMAのパイロット参加方針

平成29年7月5日 薬生薬審発0705 第1号 「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）による承認申請について」

令和2年2月19日 薬生薬審発0219 第1号 「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）による承認申請について」の改正について

別紙1及び別紙3の運用規則に記載された内容を網羅的に確認し、当該通知に基づいて、JPMA参加企業およびその他企業がeCTD ver4.0規格でパッケージを提出した際に、当該通知の記述の解釈や運用にあたって問題なく承認申請が出来るかを確認し、また留意ポイントを確認する。

※ 別紙2及び別紙4はパイロットテストの対象外

※ Gateway送信はパイロットテストの対象外

1. JPMAのパイロットテスト取り組みご紹介 - 準備

2) 準備作業

- ユースケースの洗い出し

Implementation Guideから想定されるオペレーションを網羅的にピックアップした。また、関係する要素を整理した。

1. JPMAのパイロットテスト取り組みご紹介 - 準備

ユースケースの例

- 方式1による初版提出／方式2による初版提出
- CTD資料の追加、置換、削除
- 新しいパターンの置換（1対N、N対1、N対N）
- CTD資料の再利用（Document Reuse、File Reuse）
- 既提出のCTD資料に対するキーワード設定値の変更、資料順序修正
- 既提出のCTD資料に対する資料タイトルの修正、キーワード表示名の修正
- Group Tileキーワードによるグループ化
- 異なるバージョンのCV使用
- 既承認医薬品に係る資料（1.13）の再利用（Document Reuse）による提出
- Document Label、Study Group Orderの使用

1. JPMAのパイロットテスト取り組みご紹介 - 準備

2) 準備作業

・シナリオの作成

ユースケースをもれなくテストを実施するため、申請パターンを想定してユースケースの割付を行った。

医薬品評価委員会電子化情報部会 のeCTDに長けている皆様にご協力をいただき、ケースごとにチームを編成、シナリオを作成いただいた。

割付表：

テストケースとシナリオの対応							
		テストケース	A：基本となるケース	B：臨床試験を含む一変のケース	C：照会事項で申請電子データを提出するケース	D：取り下げ、再申請を行うケース	E：共同開発/共同申請/併用申請のケース
申請資料（申請eCTD）の提出	TC01	初回提出を方式1で提出する（a：CTD資料及び申請電子データ）	○			○	
	TC02	初回提出を方式2で提出する（b：申請電子データのみ）		○	○		
	TC03	初回提出を方式2で提出する（b：CTD資料のみ）		○	○		
	TC04	改訂提出とする。	○	○	○		○
品目情報（申請書）の提出	TC05	品目情報（申請書）を提出する	○	○	○		○
	TC06	品目情報（申請書）の内容を修正する		○			
	TC07	品目情報（申請書）を取上げる		○			○
個々のCTD資料の提出	TC08	新しいCTD資料を提出する	○	○	○		○
	TC09	CTD資料を置換する	○				
	TC10	1つのファイルを1つのファイルで差し換える	○				
	TC11	1つのファイルを複数のファイルで差し換える（分割）	○				
	TC12	複数のファイルを1つのファイルで差し換える（結合）	○				
	TC13	複数のファイルを複数のファイルで差し換える（再構成）	○				
	TC14	キーワードを変更する	○				○
	TC15	キーワードの組み合わせを変更する	○				○
	TC16	CTD資料の表示順を変更する	○				
	TC17	CTD資料を削除する	○				
個々の申請電子データの提出	TC18	CTD資料タイトルを修正する（誤記修正）	○				
	TC19	キーワードの表示名を修正する（誤記修正）	○				
	TC20	再利用する（Document Reuse）	○				
	TC21	新しい申請電子データを提出する	○	○	○		○
	TC22	申請電子データを1つのファイルを1つのファイルで差し換える		○	○		

1. JPMAのパイロットテスト取り組みご紹介 - 準備

シナリオの種類

チームA

CTD資料と申請電子データを提出する基本的なユースケースによるシナリオ

チームB

初回申請が既承認となった後に一変（効能追加）を申請するシナリオ： 既承認医薬品に係る資料（1.13）の一部を再利用（Document Reuse）により提出

チームC

申請電子データに関連するユースケースを中心としたシナリオ： 照会事項回答に添付する申請電子データの提出（回答ライフサイクル）、臨床薬理領域試験の申請電子データ提出、既承認医薬品に係る資料（1.13）の提出を関連申請として参照

チームD

初版提出後に新薬申請が承認されて取り下げを行い、一変として再申請を行うシナリオ

チームE

抗がん剤共同開発のシナリオ： A社製品の初回申請後に一変申請
B社製品の初回申請後にA社共同開発製品を一変申請

1. JPMAのパイロットテスト取り組みご紹介 - 準備

2) 準備作業

各ケースで、アサインされた全てのユースケースを入れ込んだシナリオを完成

A：基本となるケース		
申請区分：	1-(1)：新有効成分含有医薬品	
構成：	M1、M2、M3、M4、M5	
審査サイクル：	申請、照会事項回答、専門協議、部会	
初版提出方式：	方式1 a：CTD及び申請電子データ	
その他：		
提出連続番号と Category Event	テストケース	備考（具体的な設定箇所など）
1（初版提出）	TC01：初回提出を方式1で提出する（a：CTD資料及び申請電子データ）	M1～M5+申請電子データを含む
	TC05：品目情報（申請書）を追加する	
	TC08：新しいCTD資料を提出する	
	TC21：新しい申請電子データを提出する	
	TC40：Document Labelにより添付資料番号を付与する	M3.2.P8.3の安定性データで作成する
2（審査専門協議や医薬品部会用ではなく審査期間中の改訂）	TC04：改訂提出をする	
	TC09：CTD資料を置換する（1つのファイルを1つのファイルで差し換える）	
	TC10：CTD資料を置換する（1つのファイルを複数のファイルで差し換える（分割））	
	TC11：CTD資料を置換する（複数のファイルを1つのファイルで差し換える（結合））	
3（審査専門協議や医薬品部会用ではなく審査期	TC12：CTD資料を置換する（複数のファイルを複数のファイルで差し換える（再構成））	
	TC15：CTD資料の表示順を変更する	
	TC16：CTD資料を削除する	

1. JPMAのパイロットテスト取り組みご紹介 - 準備

2) 設計

情報入力シートテンプレートを準備し、シナリオ毎に管理情報、属性値、Keyword Definitionなどを定義・設定

1. JPMAのパイロットテスト取り組みご紹介

3) 利用するファイルの準備

4) Tool の手配、トレーニング（2021年4月27日）

5) シナリオに沿ってチームごとにeCTD編纂、提出（2021年5月～8月）

6) PMDAからのFB：バリデーション結果に基づいて評価、再編纂など

1. JPMAのパイロットテスト取り組みご紹介 - 結果・総括

確認出来たユースケース

JPMAではIGから52のユースケースを挙げ、5つのケース（申請数：10）を通して、すべてのユースケースを網羅的に確認するようパイロットテストを実施

当初計画していたユースケースは59

パイロットテスト開始後に判明した正しくないケース7つを途中で削除

→ パイロット期間中にシナリオ・設計等を変更

対象外だったSSFに関連するケースを4つ含んで提出したが、内3つは今回のパイロットテストのスコープ外であったことから未検証

最終的に検証を完了したユースケースは49

パイロットテスト後の大きな変更： ライフサイクル種別無しとなったため、この運用検証はテストで未確認

1. JPMAのパイロットテスト取り組みご紹介 - 結果・総括

指摘されたバリデーション結果

バリデーションで指摘されたエラーは全15種類（Information：2を含む）

分類すると以下の5つのパターンがあった

- ツールの対応と利用者の仕様理解が不十分であったことによるエラー
- 編纂利用環境に関連するエラー
- ユースケースに基づく想定内のエラー
- ツール起因のエラー
- 情報提供・注意喚起（Information）：エラーではない（検証ツールではOKになる）

2. 企業対応のポイント

2. 企業対応のポイント

通知の理解と他部門特にデータ担当部署との連携

eCTD v4.0では申請電子データを格納して提出することが必須となります。審査中の対応でもeCTDに格納しなければなりません。

現在のv3.2.2ではある程度の連携で別々に提出可能ですが、それでは問題となることが発生しうると考えます。薬事担当、編纂担当、データ担当間の連携が重要になってきます。

例えば

- 方式1、方式2の決定
- メタ情報の共有、管理
- メタ情報は試験単位で指定するとファイル単位で指定するものがある
- 申請電子データは複数ファイルに対する置換（1対N、N対1、N対N）不可
- 文書の再利用は申請電子データ特有のルールがある

2. 企業対応のポイント

V4.0から可能となった「文書の再利用」

- 検証ツールでは「NG疑い」として検出されます
- 原則として、Document / Fileの再利用は申請者任意で、無理して対応不要です
- Document Reuse並びにFile Reuseの使い分けも各社の考え方次第です
- 申請電子データのDocument Reuseにおいて、他試験（試験IDが異なる試験）のデータも再利用はできません。
- 申請を取り下げた場合、元の文書の再利用はできません
 - ・ 申請を取り下げた場合は、当局の保管対象から外れます
 - ・ 申請を取り下げた場合でも既提出のUUIDと同じものは別の申請でも利用できません

2. 企業対応のポイント

eCTD v3.2.2で対応している「リンクの連鎖対応」は、eCTD v4.0でも必要か？

V3.2.2のXML Backboneはライフサイクルを通してcumulative viewが必要でした。V4.0は改訂された文書のみ、XML messageに記載することで良いです。

従って、所謂リンクの連鎖の対応／疑似リプレース対応は不要になったと理解している方がいらっしゃると思いますが、これは、以下の記述により、継続して対応が必要になります。

-----以下、通知より抜粋-----

3.4 動作要件

eCTD 申請する場合、申請者は、審査当局が公表する審査の標準環境を考慮し、別紙2 で要求する機能（表示、リンク等）が動作することを保証しなければならない。動作を確認した環境は、窓口に提出する場合はカバーレターに記載し、申請電子データシステムを介して提出する場合は申請電子データシステム内に記載することにより審査当局に連絡すること。

なお、審査の過程でファイル変更に伴う改訂版提出時にそのファイルが他のファイルからリンク先として設定されている場合は、正しいリンク表示ができなくなる可能性がある。この場合は、変更の影響が及ぶ全てのファイルについてその改訂版を提出すること。

審査当局において、公表する審査の標準環境で上記動作が確認できない、あるいは不当な表示が認められるなど審査に支障が生じると判断した場合は申請者に差換えを求めることとする。

2. 企業対応のポイント

モジュール構成表、CV/ Keywordの管理

eCTD v4.0 XMLメッセージに指定するメタ情報は、CV（コントロールド・ボキャブラリ）と呼ぶ用語集を使用して提出します。

CVには、ICH及び各極の規制当局で規定するものと、申請者が定義してeCTD v4.0 XMLメッセージに含めて提出するものがあります。

申請者が定義するCVは、提出するeCTD v4.0 XMLメッセージ内に「キーワード」として記述します。

企業内で（特にグローバル企業は）どのように管理していくのかをよく検討する必要があります。

編纂時に正確にXML Messageへ組み込んでいくモジュール構成表（eCTD v3.2.2のeCTD作成の手引きで記載）をどのように作成していくのかを検討する必要があります。パイロットテスト時にJPMAで利用したものを公開予定はありません。

2. 企業対応のポイント

eCTDパッケージを作成する環境／計画・編纂ツール／閲覧環境

- 環境・セキュリティ設定

- 検証ツールの利用とWindowsセキュリティ設定：企業によっては利用のためにITとよく協議が必要
- パイロットテスト中に発生： Microsoft 365のSharePoint（又はOneDrive）に格納しているデータを、PCのローカルディスクとデータ同期を行っている場合に、m-12-02.xlsxファイルが厳密に同期されず、checksum値が変わってしまう事故が発生

- 計画・編纂ツール

編纂ツールの操作性は現v3.2.2から大きく変わらない可能性が高いと考えます。しかし、v3.2.2よりもXML Messageに含める情報が多くなります。通知内容を理解し、情報を管理し、ツールの仕様・癖を理解して編纂することが必要です。

- 閲覧環境

完成したeCTDパッケージの閲覧にはeCTDv4.0の専用ビューアが必要です。現v3.2.2のXML backboneを表示するようなスタイルシートは提供されません。JPMAでも作成・提供は予定していません。

2. 企業対応のポイント

Change Management

eCTD v4.0の実装には各社で多くの判断が求められます。

プロセス、役割、ツールなどの変更も検討される可能性があります。

各社の状況に応じたディスカッションポイントを整理し、関係者を特定して検討を進めていくことが想定されます。

この活動に直接関与しないすべての関係者に対して、関係者が変化に躊躇わずに対応していけるよう整えることの計画も重要です。

3. JPMAの今後の取り組み

3. JPMAの今後の取り組み

eCTD v4.0の業界への啓発活動

- eCTD v4.0 手引きの執筆・発行
- シンポジウム等の実施

ICH M8活動のフォローアップ

謝辭

謝辞

皆様のご協力でパイロットテストを完了できました
ありがとうございました

- 医薬品医療機器総合機構 M8ご担当各位
- ICHプロジェクト委員会関係各位
- 医薬品評価委員会電子化情報部会関係各位
 - 電子化情報部会 TF-1の皆様
- eSJT関係各位

ご清聴いただきありがとうございました