

申請電子データ提出にかかる実務担当者のためのワークショップ

申請電子データ提出の義務化に向けた 課題と考察

2019年10月8日

エーザイ株式会社

メディスン開発センター

グローバルレギュトリーサービス&オペレーション統括部

グローバルレギュトリーオペレーション部

日本・アジア サブミッションマネジメント室

森 宏 威

免責事項

- 本日の発表の内容に関して、信頼できる情報源から得た情報を、確実に掲載するようあらゆる努力をしておりますが、発表者 並びに 発表者が所属するエーザイ株式会社は、間違い、情報の欠落、あるいは、掲載されている情報の使用に起因して生じる結果に対して一切の責任を負わないものとします。
- このスライドに掲載されている全ての情報は、その時点の情報が掲載されており、完全性、正確性、時間の経過、あるいは、情報の使用に起因して生じる結果について一切の責任を負わないものとします。
- また、あらゆる種類の保証、それが明示されているか示唆されているかにかかわらず、また業務遂行、あるいは特定の目的への適合性への保証、また、これらに限定されない保証も含め、いかなることも保証するものではありません。

本日 お話すること

1. 申請電子データ提出 の **経過措置期間中に提出した目的**
2. 申請電子データ提出 に **欠かせないチーム**
3. 申請電子データ提出 は **解析プログラマーにお任せの誤解**
4. 申請電子データ提出 の **プロセスと役割**
5. 申請電子データ提出 の **準備で押さえておくポイント**
6. 申請電子データ提出 から **得られた知見**
7. 申請電子データ提出 の **義務化における課題**
8. 申請電子データ提出 の **準備において留意しておくこと**

はじめに – 薬事オペレーションの立場でお話します –

- 申請電子データ提出に係わる実務者として、**薬事オペレーション**！？

- **弊社の薬事オペレーションの役割**

- 1. サブミッションマネジメント**

- CTD作成チーム及びタイムラインのマネジメント
- CTD作成プロセス進捗のリード
- **申請電子データ提出準備チーム及びタイムラインのマネジメント**
- **申請電子データ準備プロセス（別紙8作成・更新含む）のリード**

- 2. ドキュメントマネジメント**

- CTD文書管理
- **申請電子データ（文書）管理（CDISC標準形式データ+ Non-CDISC標準形式データ）**

- 3. パブリッシングマネジメント**

- eCTD編纂+パブリッシング
- **申請電子データパブリッシング**

- 4. PMDA Gatewayを介した提出 及び Gateway全般管理**

- eCTD提出
- **申請電子データ提出**

弊社の申請電子データ準備方針

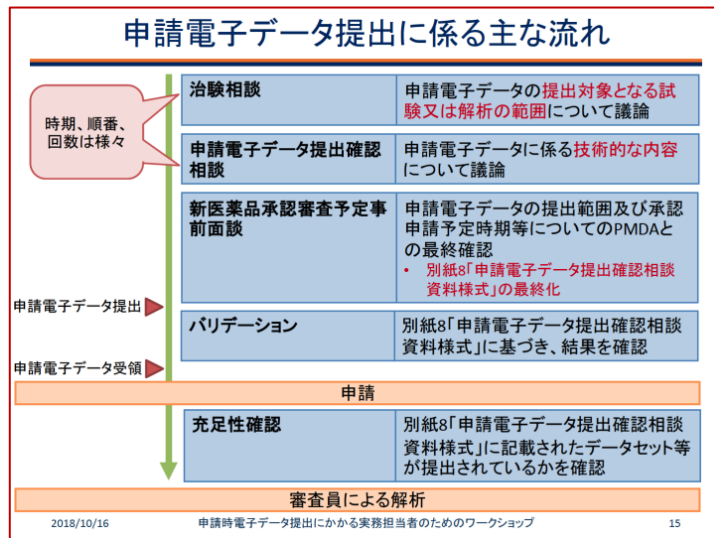
CDISC標準形式データの生成	原則, 内製
PMDAの技術的要件への適合化方針	原則, FDA及びPMDA 各当局の規制要件を満たすCDISC標準形式データを準備する 2017年1月に社内ガイドラインで規定 2016年以前にCDISC標準形式データの生成が開始されていた場合は, CDISC標準形式データの変換を実施し, PMDAの技術的要件への適合化を行う
CDISC標準形式データの変換	原則, 内製 ※主にLegacy data対応

本日 お話すること

1. 申請電子データ提出 の **経過措置期間中に提出した目的**
2. 申請電子データ提出 に 欠かせないチーム
3. 申請電子データ提出 は 解析プログラマーにお任せの誤解
4. 申請電子データ提出 の プロセスと役割
5. 申請電子データ提出 の 準備で押さえておくポイント
6. 申請電子データ提出 から 得られた知見
7. 申請電子データ提出 の 義務化における課題
8. 申請電子データ提出 の 準備において留意しておくこと

申請電子データ提出の経過措置期間中に提出した目的

• 義務化前の予行演習 会社（チーム）として経験する



不明確なこと ⇒ 知って・経験して明確にする！

- 対面助言による臨床パッケージの決定
- 申請電子データパッケージの決定
→ 対面助言にて合意しておくことを社内関係者への理解させる必要性！
→ 解析範囲とは？
- 申請電子データに係る相談の実施
→ 技術的内容とは？
- 別紙8の作成・メンテナンスと最終化
→ 誰がどの部分を担当する？
- PMDAが求める申請電子データの準備
→ PMDAの要求事項を正しく満たすCDISC標準形式データ作成って？
→ 1試験でどの程度時間を要するか？
- Gatewayを介した申請電子データ提出
→ 提出に関係する役割とプロセスは？
→ 転送に何時間必要？
→ 提出は申請の何日前がよい？
- 申請電子データのバリデーション
→ 受入可のハードルってどの程度？
→ 受入不可では審査開始されない？

百聞は一見に如かず

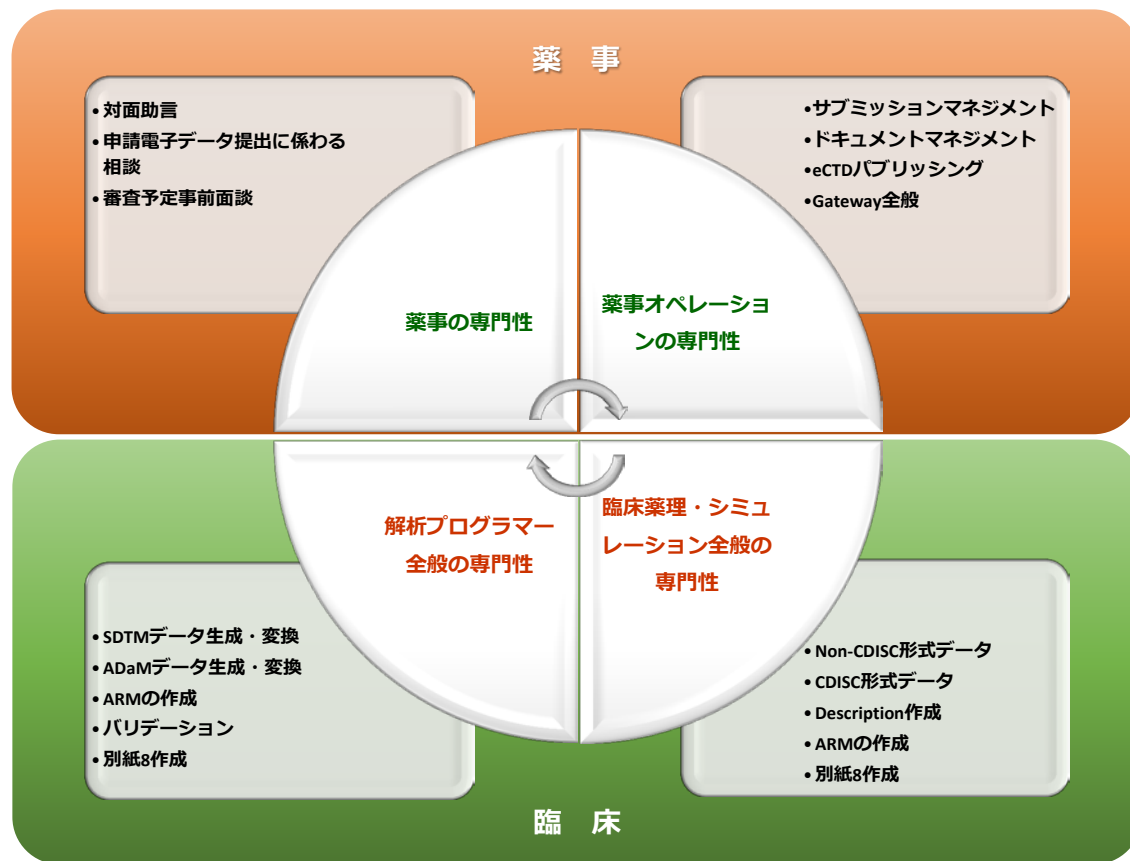
本日 お話すること

1. 申請電子データ提出 の 経過措置期間中に提出した目的
2. 申請電子データ提出 に **欠かせないチーム**
3. 申請電子データ提出 は 解析プログラマーにお任せの誤解
4. 申請電子データ提出 の プロセスと役割
5. 申請電子データ提出 の 準備で押さえておくポイント
6. 申請電子データ提出 から 得られた知見
7. 申請電子データ提出 の 義務化における課題
8. 申請電子データ提出 の 準備において留意しておくこと

申請電子データの提出に欠かせないチーム

申請電子データ提出の達成は**提出したデータが受け入れられる**こと

達成の鍵は**マルチファンクショナルチームの専門性の連携**である



互いの**専門性の連携**は
相互理解から始まる

チームは**目的の一致**と**目標へのコミット**，その意思決定を実行する

本日 お話すること

1. 申請電子データ提出 の 経過措置期間中に提出した目的
2. 申請電子データ提出 に 欠かせないチーム
3. 申請電子データ提出 は **解析プログラマーにお任せの誤解**
4. 申請電子データ提出 の プロセスと役割
5. 申請電子データ提出 の 準備で押さえておくポイント
6. 申請電子データ提出 から 得られた知見
7. 申請電子データ提出 の 義務化における課題
8. 申請電子データ提出 の 準備において留意しておくこと

申請電子データ提出は解析プログラマーにお任せの誤解

- **解析プログラマーはCDISC標準形式データの生成及び変換のプロ！**
 - 申請電子データの生成から提出完了までを一手に担う役割ではない
- **解析プログラマーは薬事のプロではない**
 - 解析プログラマーが申請電子データ提出に係る相談準備を担当する？
 - ○○相談が曖昧
 - 申請前相談と審査予定事前面談 … 明確ではないかも。
 - 各種事前面談と審査予定事前面談 … 曖昧
- **解析プログラマーは薬事オペレーションのプロではない**
 - どんなStudy IDにすればよいのかわからない
 - 申請電子データはeCTDの一部である！？
 - eCTDは詳しくない
- **解析プログラマーは臨床薬理の状況は聞かなきゃわからない**
 - 委託試験も多い臨床薬理試験のパラメータの情報がどう扱われているか不明確

本日 お話すること

1. 申請電子データ提出 の 経過措置期間中に提出した目的
2. 申請電子データ提出 に 欠かせないチーム
3. 申請電子データ提出 は 解析プログラマーにお任せの誤解
4. 申請電子データ提出 の **プロセスと役割**
5. 申請電子データ提出 の 準備で押さえておくポイント
6. 申請電子データ提出 から 得られた知見
7. 申請電子データ提出 の 義務化における課題
8. 申請電子データ提出 の 準備において留意しておくこと

申請電子データ提出のプロセスと役割①

#	Process (Deliverable or Activity)		Role (RACI)						Detail
			Clinical	RA	Reg.Ope.	CDS ※	CP	MW	
01	Initiate	申請電子データ提出準備チーム結成とスタートアップ	R	R	R/A	R	R or I		チーム会議は必要に応じて開催。Reg.Ope.がリード
02	Plan	臨床パッケージの決定（提出対象となる試験の決定）	R	R/A	C	R	R or I	R	ClinicalとRA中心に検討
03		申請電子データパッケージの決定（解析の範囲決定）	C	R	A	R	R or I	C	CDSとCP中心に検討
04	Execute	別紙8の作成開始 ～ #1申請電子データ提出に係る相談	R	R	R/A	R	R or I		Reg.Ope.が相談資料（別紙8）作成を進捗管理
05		申請電子データ提出に係る相談	C or I	R/A	R	R	R or I		計画から実施、Wrap upまで、Reg.Ope.がリード
06		添付資料一覧への記載	R	I	R/A	C	R	R	Reg.Ope.がMWへ連携
07		別紙8最終化	I	R	R/A	R	R or I		RAとReg.Ope.が対応
08		審査予定事前面談	R	R/A	C	C	C		
09		申請予告・提出予告（Gateway）	I	R	R/A	I	I	I	申請電子データ提出の計画はReg.Ope.がCDS・CPと連携
10		申請電子データ準備	I	I	R/A	R	R or I		CDS・CPは提出データを文書管理システムへ保管 Reg.Ope.はパブリッシング後、CDS・CPの確認を得る 進捗管理はReg.Ope.が担当
11		申請電子データ提出（Gateway）	I	I	R/A	R	R or I	I	Gateway操作はReg.Ope. 提出内容はReg.Ope.が入力しCDSが確認
12		バリデーション（受入不可時の緊急対応含む）	I	C	R/A	R	R or I		
13	Close	申請電子データの受入（Gateway）	I	I	R/A	I	I		

※CDS; 解析プログラマー

申請電子データ提出のプロセスと役割②

◆外注利用を検討する場合

以下の情報を委託打診先に早い段階で伝達し、
委託者と受託者の役割・準備プロセスを初期段階で明確にしておくとよい。

1	申請電子データ準備の全てを委託する場合
	- 承認申請品目の臨床パッケージ - 全試験の臨床分類, 主要な解析項目, 試験期間 - 全試験のCDISC標準化の対応状況等 - 承認申請予定日 - 対面助言の状況 - 申請電子データ提出に係わる相談の委託の要否 - 申請電子データ準備の全体管理 (タイムライン管理含む) の委託の要否
2	一部の臨床試験の申請電子データ準備を委託する場合
	- 委託する臨床試験の情報 - 臨床分類, 主要な解析項目, 試験期間 - CDISC標準化の対応状況等 - 承認申請予定日 - 対面助言の状況 - 申請電子データ提出に係わる相談への受託者の関与の要否

本日 お話すること

1. 申請電子データ提出 の 経過措置期間中に提出した目的
2. 申請電子データ提出 に 欠かせないチーム
3. 申請電子データ提出 は 解析プログラマーにお任せの誤解
4. 申請電子データ提出 の プロセスと役割
5. 申請電子データ提出 の **準備で押さえておくポイント**
6. 申請電子データ提出 から 得られた知見
7. 申請電子データ提出 の 義務化における課題
8. 申請電子データ提出 の **準備において留意しておくこと**

申請電子データ提出の準備で押さえておくポイント

	ポイント	対応時期
1	臨床パッケージに基づく、 申請電子データ提出パッケージ（案）作成	承認申請予定の1年以上前
2	申請電子データ提出に係る 社内役割の検討	承認申請予定の1年以上前
3	申請電子データのPMDA要件（技術的仕様）への適合化の方針の検討	承認申請予定の1年以上前
4	申請電子データ提出に係わる 相談の実施計画	承認申請予定の1年前
5	申請電子データ提出に係わる 相談の順次実施	承認申請予定の 1年前から承認申請の1.5カ月前
6	臨床薬理試験の開始時期の前倒し	承認申請前6か月前に試験が 終了していると望ましい

※Back Upスライドに詳細解説しています

本日 お話すること

1. 申請電子データ提出 の 経過措置期間中に提出した目的
2. 申請電子データ提出 に 欠かせないチーム
3. 申請電子データ提出 は 解析プログラマーにお任せの誤解
4. 申請電子データ提出 の プロセスと役割
5. 申請電子データ提出 の 準備で押さえておくポイント
6. 申請電子データ提出 から **得られた知見**
7. 申請電子データ提出 の 義務化における課題
8. 申請電子データ提出 の 準備において留意しておくこと

申請電子データの提出から得られた知見①

◆申請電子データ提出確認相談の実績（4回実施）

- ✓申込～確認相談実施まで **4～6週間**
- ✓申込～議事録固定まで **8～10週間**

実績	実施時期	期間	参考
#1 確認相談 申込 #1 確認相談（6月実施） #1 議事録 固定	Day1 Day31 Day58	相談実施まで 約4週間 議事録固定まで 約8週間	
#2 確認相談 申込 #2 確認相談（9月実施） #2 議事録固定	Day1 Day41 Day66	相談実施まで約6週間 議事録固定まで約9週間	8月申込 休暇を考慮した日程調整
#3 確認相談 申込 #3 確認相談（12月実施） #3 議事録固定	Day1 Day41（TEL） Day69	相談実施まで約6週間 議事録固定まで約10週間	11月申込 休暇を考慮した日程調整 年末年始休暇等有
#4 確認相談 申込 #4 確認相談（1月実施） #4 議事録固定	Day1 Day45 Day65	相談実施まで約6週間 議事録固定まで約9週間	12月申込 年末年始を考慮した調整

申請電子データの提出から得られた知見②

● 申請電子データ提出日の設定

申請電子データの提出日に関する条件

- 申請予告・提出予告は承認申請予定日の5週間前から可能
- 申請電子データが提出されてからデータ受領可否判断を終えるまでの期間は、通常5営業日程度を予定（FAQ1-18）
- 承認申請までに受領可否判断を迫るためには、6営業日前には提出する必要がある

◆ 申請電子データ提出の実績

- 承認申請予定日の7営業日前に提出 → 修正の上、再提出
- 7営業日前では遅いと判断 → 今後は10営業日前までには提出

実績	実施時期（営業日ベース）	参考
申請予告・提出予告 申請電子データ提出 （受入不可通知）	承認申請予定の35日前（24営業日前） 承認申請予定の9日前（7営業日前） 承認申請予定の7日前（5営業日前）	承認申請の5週間前 修正指示書にて、修正の上、再提出の指示 ※データの修正・再提出が行なわれるまで審査は開始しない
申請電子データ再提出 （受領可） 承認申請	承認申請予定の3日前（3営業日前） 承認申請予定の1日前（1営業日前）	

本日 お話すること

1. 申請電子データ提出 の 経過措置期間中に提出した目的
2. 申請電子データ提出 に 欠かせないチーム
3. 申請電子データ提出 は 解析プログラマーにお任せの誤解
4. 申請電子データ提出 の プロセスと役割
5. 申請電子データ提出 の 準備で押さえておくポイント
6. 申請電子データ提出 から 得られた知見
7. 申請電子データ提出 の **義務化における課題**
8. 申請電子データ提出 の 準備において留意しておくこと

申請電子データ提出の義務化における課題①

- ピボタル試験やISSのデータは、その準備が早められない。そのために、短期間で手戻りなく準備することを予め検討しておく必要がある
- 添付文書への注意喚起を必要とする臨床的根拠としての臨床薬理試験データは、従来より早い段階で結果が得られるよう試験を実施する必要がある
- 国際共同試験等を用いた日米同時申請を実施してきた場合、申請電子データの提出義務化後は、日本の承認申請が米国と同時期に行えない可能性がある
 - 弊社の事例ベースで、CDISC標準形式データの固定から、FDAへの提出期間とPMDAへの提出期間を比較検討した（次頁参照）

申請電子データ提出の義務化における課題②

★FDA提出までの期間

ISSデータ

プロセス	実績	参考
Pivotal Study Final Dry Run Data	Day -5	
ISSデータ固定	Day 0	
US-NDA	Day19	Day 0から3週間弱

★PMDA提出までの期間

ピボタル試験データ（ISS未提出）

プロセス	実績	参考
Pivotal Study Final Dry Run Data	Day -5	
Pivotal Study Data Lock	Day 0	
確認相談申込	Day 9	
確認相談実施	Day 53	
申請電子データ提出	Day 80	Day 0から12週強
承認申請（J-NDA）	Day 89	Day 0から13週弱

FDA申請日 + 61日後 = PMDAへの申請電子データ提出

FDA申請日 + 70日後 = 国内申請日（J-NDA）

ピボタル試験あるいはISSデータに対する申請電子データ提出確認相談の実施期間分、米国申請より日本申請が遅くなっている
注）申請電子データ提出確認相談の実施のみに70日を要した訳ではない

本日 お話すること

1. 申請電子データ提出 の 経過措置期間中に提出した目的
2. 申請電子データ提出 に 欠かせないチーム
3. 申請電子データ提出 は 解析プログラマーにお任せの誤解
4. 申請電子データ提出 の プロセスと役割
5. 申請電子データ提出 から 得られた知見
6. 申請電子データ提出 の 準備で押さえておくポイント
7. 申請電子データ提出 の 義務化における課題
8. 申請電子データ提出 の 準備において留意しておくこと

申請電子データ提出の準備において留意しておくこと

	留意点
1	申請電子データ提出確認相談／方法相談は、 申込～相談実施まで約4～6週間 、議事録有の場合、その固定まで約8～10週間 が必要である
2	申請電子データ提出確認相談は、相談後の申請電子データの修正等に要する期間を考慮し、 相談可能なものから計画的に実施する ことが望ましい
3	申請電子データ提出は、 遅くとも承認申請予定日の2週間前（10営業日前）の提出 が望ましい
4	国際共同試験を用いた承認申請計画において、 ピボタル試験やiss等の申請電子データに対する、PMDAとの申請電子データ提出確認相談の実施は、 従来の承認申請と比べ、新たに求められる避けられないアクションである。 これまで、国際共同試験を用いた承認申請を米国と同時期に実施していた場合、 申請直前期に行う申請電子データ提出確認相談の実施期間を見込んだ承認申請計画を行う必要がある

※Back Upスライドに詳細解説しています

まとめ

- 対面助言・申請電子データ提出に関する相談は、主要な試験結果が得られる時期に応じて、計画的に実施する
- 申請電子データ提出準備（各種相談への対応含む）はチームで対応する
 - 関係する役割は薬事（薬事オペレーション含む）、クリニカルデータサイエンス、臨床薬理担当者である
 - チームのリードは、目的と目標を明確にし、意思決定を徹底する
 - 役割分担を事前に明確にし、誰がどの役割を担うかを正確に理解した上で、チーム連携する
- ピボタル試験やISS等、承認申請直前期に準備が求められる試験において、そのデータ固定から提出に係る期間の関係上、国際共同試験を用いた日米同時申請の実現には、十分な計画が必要である
- 添付文書への注意喚起を必要とする臨床根拠データとして、臨床薬理試験のデータ提出が求められる。これらのデータを承認申請直前期に準備することを減らすため、これまでより早く試験を実施することを検討する

ご清聴賜りありがとうございました



Back Up

申請電子データ提出の準備で押さえておくポイント

	ポイント	対応時期	理由・根拠情報
1	臨床パッケージに基づく、 申請電子データ提出パッケージ（案）作成	承認申請予定の 1年以上前	有効性・安全性の主要な結果が出た段階で速やかに対面 助言を実施するため 併せて社内関係者のマインドチェンジも必要。臨床パッケージを合意していても申請 電子データ提出パッケージは合意していない場合もある。その場合は、追加相談か事 後相談のいずれになるかは事前面談でPMDAと相談しておくとう良い
2	申請電子データ提出に係る 社内役割の検討	承認申請予定の 1年以上前	承認申請時の申請電子データ提出は2020年4月以降義務 化である。予め準備しておくとう良い
3	申請電子データのPMDA要件（技術的仕様） への適合化の方針の検討	承認申請予定の 1年以上前	適合化のプロセスにより見積るリソースが異なるため グローバル試験の場合、予めFDAとPMDAの要件を満たす仕様の申請電子データを作 成しておくことも重要。その場合は、細かい内容も含めて海外担当者へ事前調整して おく。また、国内で対応するあるいはCROへ委託する場合、正確な時間の見積もり、 対応時期を明確にしておくとともに開発状況の変化に応じて適時修正することも重要
4	申請電子データ提出に係わる 相談の実施計画	承認申請予定の 1年前	PMDAの要件を満たすCDISC標準形式データの変換に時間 を要する可能性があるため 相談は有効性・安全性の主要な結果が出る前であっても受け入れ可能。 但し、提出の要否が結果に依存するような試験は対面助言によって臨床パッケージ/ 申請電子データ提出パッケージを合意したのちに相談したほうが具体的な相談を行う ことが可能と考える
5	申請電子データ提出に係わる 相談の順次実施	承認申請予定の 1年前から承認申 請の1.5カ月前	PMDAの要件を満たすCDISC標準形式データの変換に時間 を要する可能性があるため 義務化後は、当面CDISC標準形式データの変換に要するヒューマンリソースのニーズ 増加が推測される。すなわち、これまで以上に変換に要する時間が増す可能性もある ため、計画的に対応することが望ましい。
6	臨床薬理試験の開始時期の前倒し	承認申請前6か月 前に試験が終了 していると望ま しい	承認申請直前に結果が出て、添付文書への注意喚起の必 要性が生じたとしても短期間の対応には限界がある 具体的には、薬物動態又は薬力学に関して、添付文書への警告、禁忌、用法又は用量 に関する注意、特定の患者背景を有する患者に対する注意、相互作用（併用禁忌、併 用注意）において、申請者が注意喚起を必要と判断する場合は、提出対象となる。試 験結果の取り纏めが承認申請直前であると、申請電子データ提出の要否を判断する対 面助言（事後相談・追加相談）の実施や提出確認相談の実施を見込む必要があり、承 認申請時期を遅らすことになりかねない。

申請電子データ提出の準備において留意しておくこと

	留意点	理由・根拠情報
1	申請電子データ提出確認相談／方法相談は、 申込～相談実施まで約4～6週間 、議事録有の場合、その固定まで約8～10週間が必要である	実績ベース。 資料搬入は原則2週前月曜15時まで 提出資料の紙資料は不要
2	確認相談は、相談後の申請電子データの修正等に要する期間を考慮し、相談可能なものから計画的に実施することが望ましい	申請電子データ提出確認相談は、CDISC標準への適合性に関するValidation後の修正不可能なErrorに関する内容と修正不可能な理由を説明するものである 実施可能なものから順次、確認相談を実施しておく
3	申請電子データ提出は、 遅くとも承認申請予定日の2週間前（10営業日前）の提出 が望ましい	申請電子データ提出後、 修正指示書により、修正の上、再提出を行う可能性がある 。初めて提出する場合は、十分な対応期間を設定した方が良い
4	国際共同試験を用いた承認申請計画において、ピボタル試験やiss等の申請電子データに対する、PMDAとの申請電子データ提出確認相談の実施は、従来の承認申請と比べ、新たに求められる避けられないアクションである。 これまで、国際共同試験を用いた承認申請を米国と同時期に実施していた場合、申請直前期に行う申請電子データ提出確認相談の実施期間を見込んだ承認申請計画を行う必要がある	弊社の実績ベースで、米国ではCDISC標準形式データを最終固定した後、3週間弱でFDA提出した。国内における同申請の申請電子データ提出は、さらに12週強後であった。 PMDAには、CDISC標準形式への適合性に関するValidation後に修正不可能なErrorがない場合を除き、申請電子データ提出確認相談を実施した上で、提出する必要がある。 仮に、PMDAの求める技術的仕様を満たすCDISC標準形式データを生成し、FDAへ提出した場合であっても、CDISC標準への適合性に関するValidation後に修正不可能なErrorがある場合は、申請電子データ提出確認相談の実施が必要となり、実績ベースでFDAへの提出から、最短でも2～4週間程度の期間が必要となる。