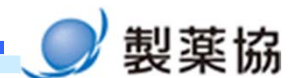


# 医薬品申請電子データ提出確認相談運用変更後の申請業務の事例と留意事項



日本製薬工業協会 医薬品評価委員会  
データサイエンス部会 継続タスクフォース4

犬嶋 嘉代

2022年2月21日

- 本発表資料はデータサイエンス部会KT4のチームメンバーの業務経験に基づき検討し作成しています
- 本資料の内容は、KT4の見解に基づくものであり、チームメンバーが所属する企業・団体の見解を示すものではありません
- 本資料中の事例については、同様の対応で一律にPMDAと合意が得られる事を保証するものではありません。対応方法については各社状況に応じて適時PMDAとの各種面談/相談を活用の上ご確認下さい

- 背景
- 事例・懸念事項と留意点紹介
- まとめ

# 背景

- 2021年4月申請電子データに関するFAQが改訂され、医薬品申請電子データ提出確認相談(以降、『確認相談』)を経ず新医薬品承認審査予定事前面談(以降、『事前面談』)にてバリデーションルール違反の報告をする運用となった(註1)
- 2021年12月に「バリデーション結果への対応等の変更について」が連絡され、今後の申請電子データ提出の運用変更案(以降、『新運用』)が提示され、バリデーション結果の対応が変更になることが共有された(註2)

註1: 事前面談実施が予定されている場合の運用

註2: 2021年12月1日開催「第68回 申請電子データ利用体制構築に向けたSWG」において

# 申請までのスケジュール(確認相談運用変更前)

申請パッケージの相談を行う治験相談にて、承認申請時に提出する電子データの範囲について確認を行う

最終化されたForm Aを事前面談時に提出し、提出する電子データの最終確認を行う

## 1. 治験相談

## 3. 新医薬品承認 審査予定事前面談

## 2. 電子データ提出 確認相談

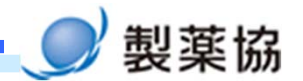
## 4. 電子データ・ eCTD送信

承認申請

提出する電子データの修正不能なバリデーションエラーの説明及び理由をForm Aに記載し、確認相談においてPMDAの合意を得る。(相談回数や時期は任意)

Gatewayにて電子データ・eCTDを送信、新たなError等問題なければ受付され、承認申請を行う

# 申請までのスケジュール (確認相談運用変更後：2021年4月～)



【2021年4月～】  
最終化したForm Aを事前面談時に提出し、バリデーション違反の報告を行う

【新運用開始～】  
Form Aは、事前面談～電子データ送信までに審査部に提出

1. 治験相談

3. 新医薬品承認審査予定事前面談

(2. 電子データ提出確認相談)

4. 電子データ・eCTD送信

承認申請

【2021年4月～】  
事前面談が予定されている場合は、確認相談にてバリデーション違反の合意を得ることは不要

【新運用開始～】  
バリデーション異常・Reject以外は、承認申請受付。Errorの説明不足、データ修正を要する場合等は、承認申請後の照会事項にて対応

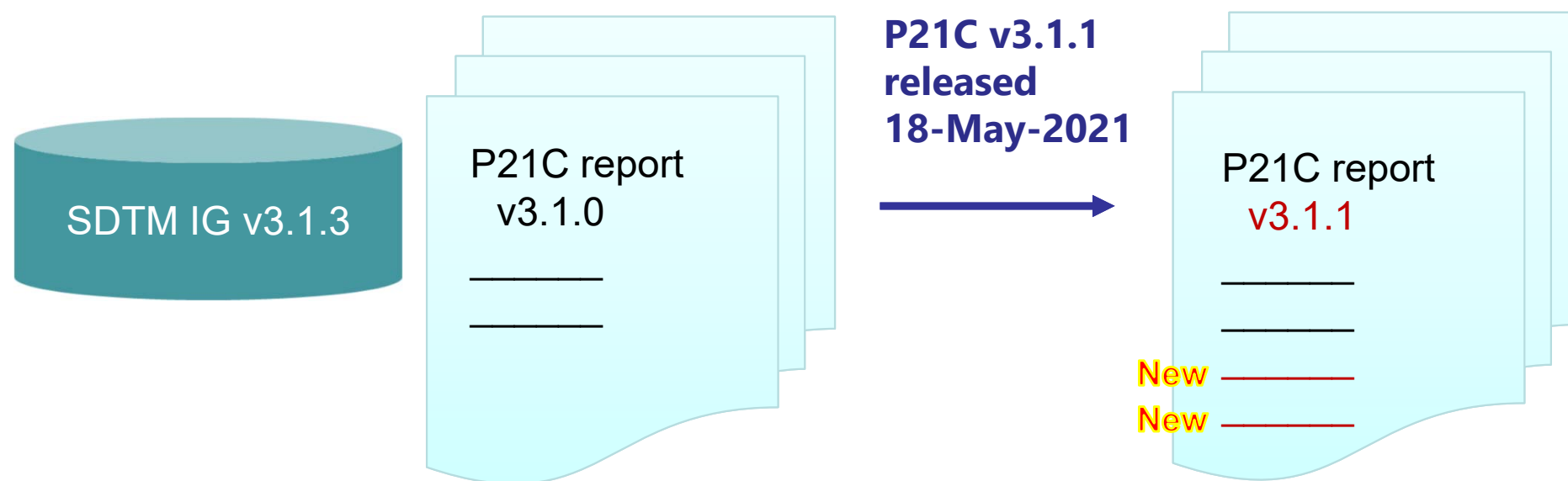
- **本タスクフォースの活動の目的**
  - 2020年4月より義務化された申請電子データ提出を取り巻く状況変化を踏まえて、より円滑な申請電子データ提出を可能とすること
  
- **課題の検討**
  - 2021年4月確認相談運用変更により、申請業務に影響が発生した事例や考えられる懸念事項を抽出し、それらに対する留意点を検討した
  - さらに、新運用案の連絡を受け、抽出した事例や懸念事項に対する新運用での留意点を検討した



# 事例・懸念事項と留意点紹介

# 1. バリデーションツール自動更新に関する事例

- SDTM IG v3.1.3のデータをPinnacle 21 Community (P21C) v3.1.0でバリデーション(PMDA Validation Rule v2.0)を実施。その後P21C v3.1.1のアップデートがあり、バージョンを更新後再度バリデーションを実施したところ、**同じデータであったにもかかわらず、新たなエラーが2件報告された**



- 別の申請品目では2021/6/15にP21C v3.1.2が配信されてしまったので急遽全ての試験をP21C v3.1.2で再バリデーションを実施し対応

# 1. バリデーションツール自動更新に関する留意点

新たに検出されたErrorの原因:

## **Pinnacle 21 Community version 3.1.1 (released 18-May-2021)**

Fixed an issue where QS terminology was not being used in SDTM validations configured with CT earlier than 2015-12-18 (bug fix)

留意点

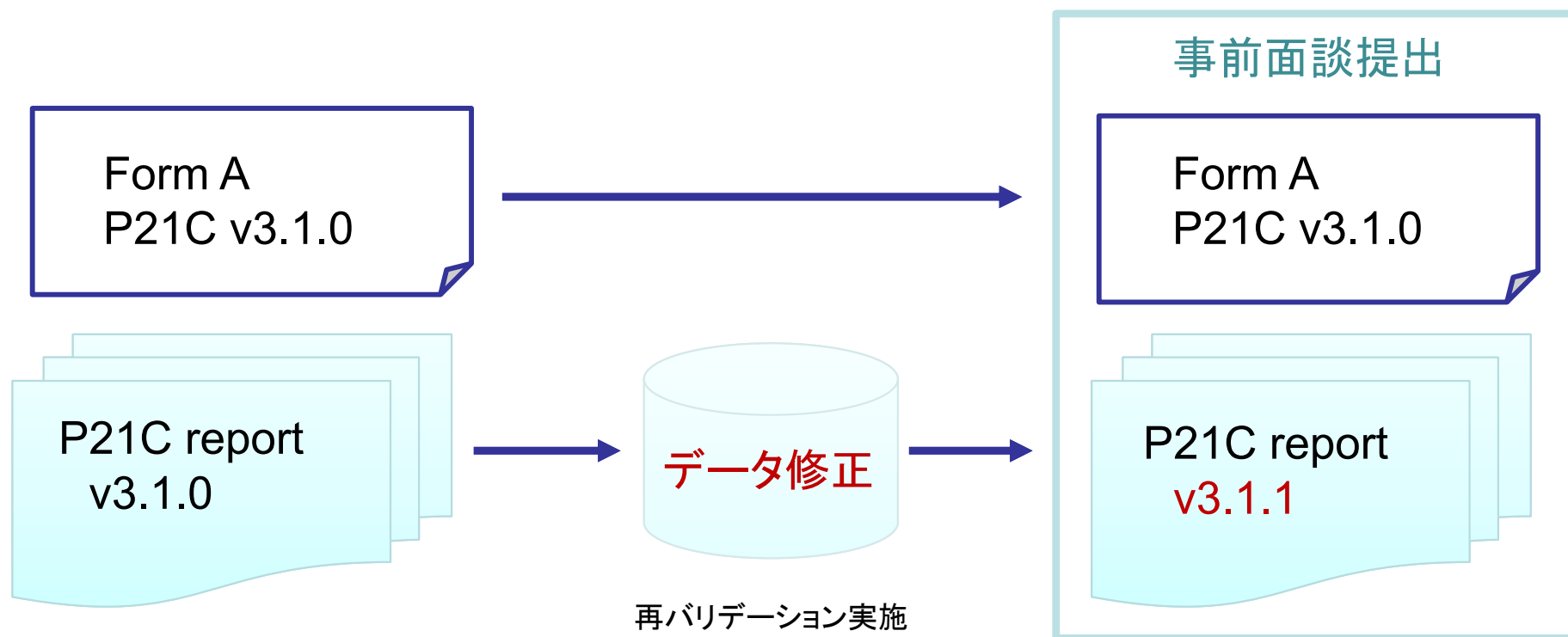
2021年4月～

新運用開始～

- P21のバージョンは自動更新され、バックデートすることが出来ない
- 常に最新のバージョンでエラーをチェックしておく。  
(申請者がバリデーションツールとしてP21Cを使用する場合、PMDAはP21EとCの両方でバリデーションを実施しており、ソフトウェアの違いで生じる差については指摘しないことになっているが、どこまでのバージョンの違いについてチェックされているのか詳細は不明)

## 2. バリデーションツール自動更新に関する事例

- 事前面談提出用に、Form A とP21Cレポートを準備、事前面談直前にデータ修正があり再バリデーションを実施、Form AにP21Cレポートを添付して提出したが、バリデーションツールのバージョンが更新されていたことに気づかず、Form Aの記載と不整合が生じ、PMDAに修正を求められた



## 2. バリデーションツール自動更新に関する留意点

### 留意点

2021年4月～

- 資料提出前に、資料間のバージョン等の整合性を再確認する  
(特にP21バリデーションレポート添付時)
- Form Aにデータガイドを添付をすることも検討
- バリデーションツールのバージョンアップがあった場合に対応する時間を確保しておく

### 留意点

新運用開始～

- PMDAがForm Aで確認したい内容が全てデータガイドに記載されている場合はデータガイド参照となるため、資料間の整合性確認等は不要となる
- バリデーションツールのバージョンアップがあった場合に対応する時間を確保しておく

### 3. Form A作成に関する懸念事項・留意点

- 確認相談が不要となったことでForm Aの作成開始が遅くなり、データや提出物に含まれる問題の認識が遅れる
- PPK等のForm Aの記載方法の指摘が申請間近となる

#### 留意点

2021年4月～

- 薬事、統計解析、臨床薬理各担当者と連携しForm Aを作成する
- Form Aの作成開始を早い時期に設定する。試験・解析毎に記載開始タイミングを計画する
- Form AのQCチェックのリソースを確保する
- Form Aの記載方法について確認が必要な場合は、医薬品申請電子データ提出方法相談(以降、方法相談)を活用する
- PMDAの確認結果を早く入手したい場合、事前面談申込みとForm Aを早めに提出し、2週間後に確認結果を入手する

#### 留意点

新運用開始～

- データガイドに必要な情報を盛り込むことにより、Form AのCDISCパート作成は簡略化され、上記懸念事項は解消される  
データガイドの社内テンプレートがある場合は更新する必要がある

## 4. 確認相談に関する事例

- 試験数が多いので確認相談を実施して欲しいとPMDAに依頼したところ、エラー説明に疑念がある場合は方法相談を実施するよう助言を受けた

FAQ1-5  
医薬品申請電子  
データ提出確認相  
談

電子データ提出前に**新医薬品承認審査予定事前面談の実施が想定されない状況**での電子データの提出にあたり、事前に実施されたバリデーション結果に基づく、Errorに相当するバリデーションルール違反の説明と、修正が不可能な理由の確認を行う相談。

留意点

2021年4月～

新運用開始～

- 事前面談の実施が想定されており、エラー対応について疑問がある場合には早期の方法相談利用を検討する

## 5. 電子データに関する懸念事項

- 事前面談にてデータ修正を求められるリスクがある

### 留意点

2021年4月～

- データ修正時間の確保のため事前面談の前倒しを検討する
- 事前面談後のデータ修正のため社内外のリソースを確保しておく

### 留意点

新運用開始～

- 承認申請後の照会事項にて、データ修正や文書の修正を求められる可能性があるため、社内外のリソースの確保等が必要
- 電子データ送信後のPMDAのバリデーションレポートを参照し、新たなErrorが確認された場合は、承認申請後に発出される照会事項の対応準備を開始する



## 6. 電子データ提出の範囲に関する懸念事項

- 事前面談時に追加のデータ提出(母集団PK解析など)や提出予定のないプログラム・資料提出の依頼が発生した場合、対応する時間が確保できない

### 留意点

2021年4月～

- 申請パッケージに新たな解析(ISS/ISE/PPKなど)の追加が計画された場合は、提出の要否について検討。必要な場合は、医薬品生物学的同等性試験等相談等を利用して提出要否について確認する
- 提出スケジュールについて方法相談にて相談する(FAQ1-32)

### 留意点

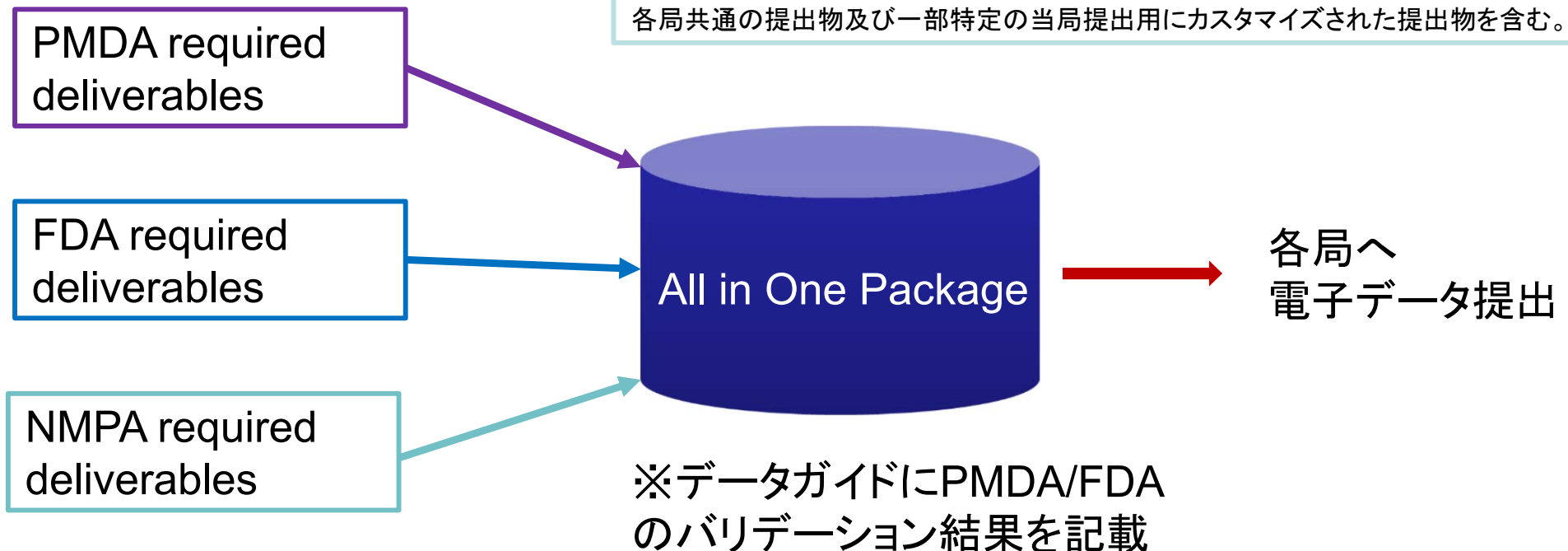
新運用開始～

- データや資料の追加提出は、承認申請後の照会事項で要請があるため、相談内容に応じ上記相談の機会を活用しあらかじめ確認しておく

## 7. スケジュールに関する事例

- All in One Package(\*)のため、データガイド(Errorの説明)の最終化の律速が事前面談となり、他局の申請タイムラインに影響する
- 他局を含めた開発戦略を考える上で事前面談のスケジュールリングの考慮が必要となった

(\*) All in One Packageとは、PMDA, FDA, NMPAの各局申請に対して、それぞれの要件を満たしたデータや提出物をまとめたパッケージを指す社内用語。  
各局共通の提出物及び一部特定の当局提出用にカスタマイズされた提出物を含む。



## 7. スケジュールに関する留意点

### 留意点

2021年4月～

- 事前面談申込みとForm Aを早めに提出して、2週間後にPMDA確認結果を入手する
- 薬事部門に提出物が事前面談後に最終化されることを理解いただき、全体的な申請スケジュールを作成いただく

### 留意点

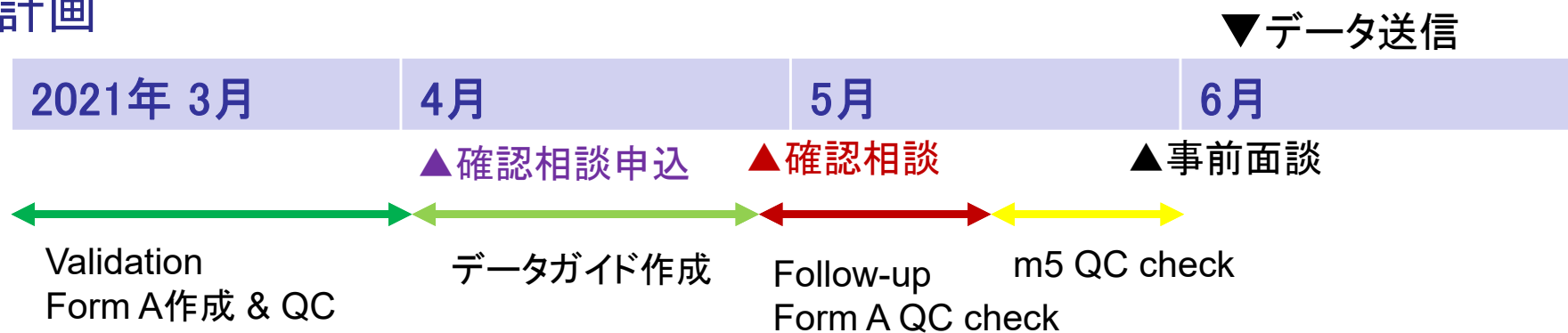
新運用開始～

- 提出物最終化について、律速となるマイルストーンは無くなり、上記の対応は不要となった

## 8. タイムライン短縮、リソース削減ができた事例

- FDA提出済みデータセットをPMDA提出用に修正する作業を出来るだけ短縮し申請直前に集中して行いたい

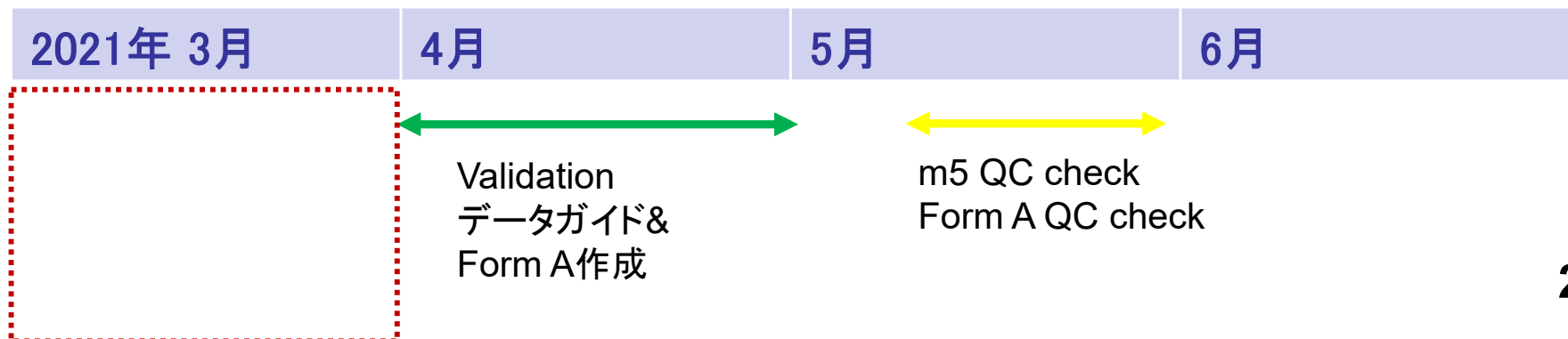
### ● 当初の計画



### ● 実際の作業期間(CDISC)

2021年4月～

確認相談が不要となり、電子データ準備のためのタイムラインを短縮し、リソースを確保する期間を短縮することができた



# まとめ

- 2021年4月申請電子データ提出確認相談の運用変更によりリソースの削減といったポジティブな報告があった一方、Form A最終化のタイミングが申請間近になったことにより、修正や変更が必要となった場合、迅速な対応が求められるため、これら想定される留意事項を念頭にあらかじめ計画し準備をすることが必要であった
- 新運用案では、電子データ作成担当者の資料作成や作業の軽減が見込まれるが、これまでと同等のErrorの説明や通知要件を満たす電子データパッケージの作成は必要であり、不足の場合は承認申請後の照会事項での対応となるため引き続き留意が必要である

# メンバー紹介

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 継続タスクフォース4

会社名（社名五十音順）	氏名
サノフィ株式会社（タスクフォースリーダー）	羽地 博
鳥居薬品株式会社	磯崎 充宏
中外製薬株式会社	小泉 慶一
日本新薬株式会社	田中 慎一
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	長谷川 秀美
バイオジェン・ジャパン株式会社	犬嶋 嘉代
久光製薬株式会社	矢崎 直人
ファイザーR&D合同会社（タスクフォースリーダー）	三沢 秀敏