

eCTDを活用した審査について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

新薬審査第二部 内野雅浩

本日の内容

1. 医薬品の審査について
 - PMDAの審査業務の紹介
2. CTDとeCTDについて
 - eCTDは単なる“CTD電子版”ではない?
3. eCTDは審査でどのように利用されているか
 - 閲覧ツール『eCTD viewer』を用いた審査の紹介
4. eCTDの有用性について
 - 紙CTDと比較して、eCTDのメリットは何か?

※本スライドに記載している内容は個人的見解であり、
機構の見解ではありません。

① 疾患領域別チーム

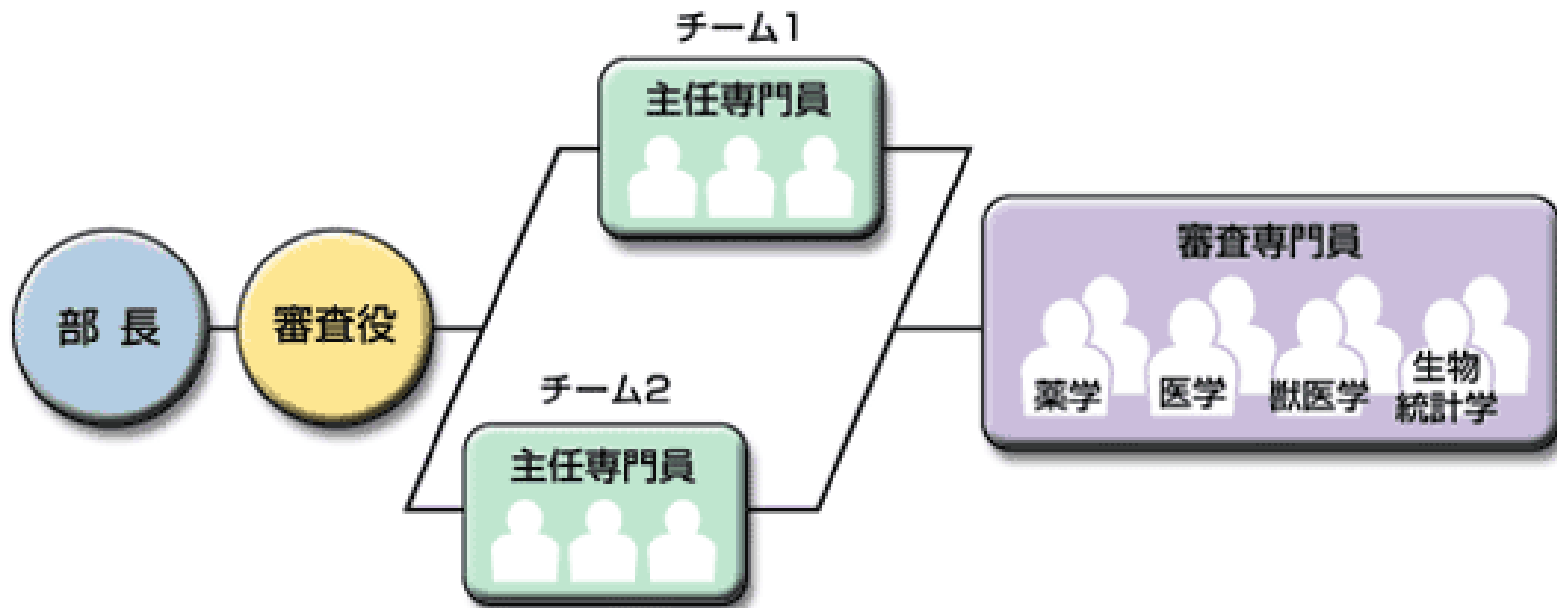
審査部	分野	対象
新薬審査第一部	1 6-2	<ul style="list-style-type: none"> ・消化器官用薬、外皮用薬、免疫抑制剤、その他 ・ホルモン剤、代謝性疾患用薬（糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等）
新薬審査第二部	2 5 放射性医薬品 体内診断薬	<ul style="list-style-type: none"> ・循環器官用剤、抗パーキンソン病薬、アルツハイマー病薬 ・泌尿生殖器官・肛門用薬、医療用配合剤 ・放射性医薬品 ・造影剤、機能検査用試薬（体外診断薬を除く）
新薬審査第三部	3-1 3-2	<ul style="list-style-type: none"> ・中枢神経系用薬、末梢神経系用薬。ただし、麻酔用薬を除く ・麻酔用薬、感覚器官用薬（炎症性疾患を除く）、麻薬
新薬審査第四部	4 6-1 エイズ	<ul style="list-style-type: none"> ・抗菌剤、寄生虫・抗ウイルス剤（エイズ医薬品分野を除く）、抗真菌剤、抗原虫剤、駆虫剤 ・呼吸器官用薬、アレルギー用薬（外皮用薬を除く）、感覚器官用薬（炎症性疾患） ・HIV感染症治療薬
新薬審査第五部	抗悪性腫瘍剤	<ul style="list-style-type: none"> ・抗悪性腫瘍用薬
再生医療製品等審査部	再生医療製品 遺伝子治療 バイオ品質	<ul style="list-style-type: none"> ・再生医療等製品のうち細胞組織を加工したもの ・再生医療等製品のうち遺伝子治療を目的としたもの、カルタヘナ ・バイオ品質、バイオ後続品
ワクチン等審査部	血液製剤 ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> ・血液製剤 ・ワクチン（感染症の予防に係るものに限る）、抗毒素類

1. 医薬品の審査について

② チーム体制

各分野(チーム)に、主任・副主任(マネージメント)、品質、薬理、薬物動態、毒性、臨床医学、生物統計を担当する審査専門員を配置

→ マトリックス型組織(疾患領域 × 専門領域)



1. 医薬品の審査について

③ 横断的基準作成プロジェクト

関係部署の審査員やスペシャリストが連携して活動

例えば、

● ナノ医薬品プロジェクト

ナノテクノロジーを利用した医薬品は、有効成分の体内分布や標的部位への移行性が従来の製剤とは異なる。

■ 審査・相談事例の共有

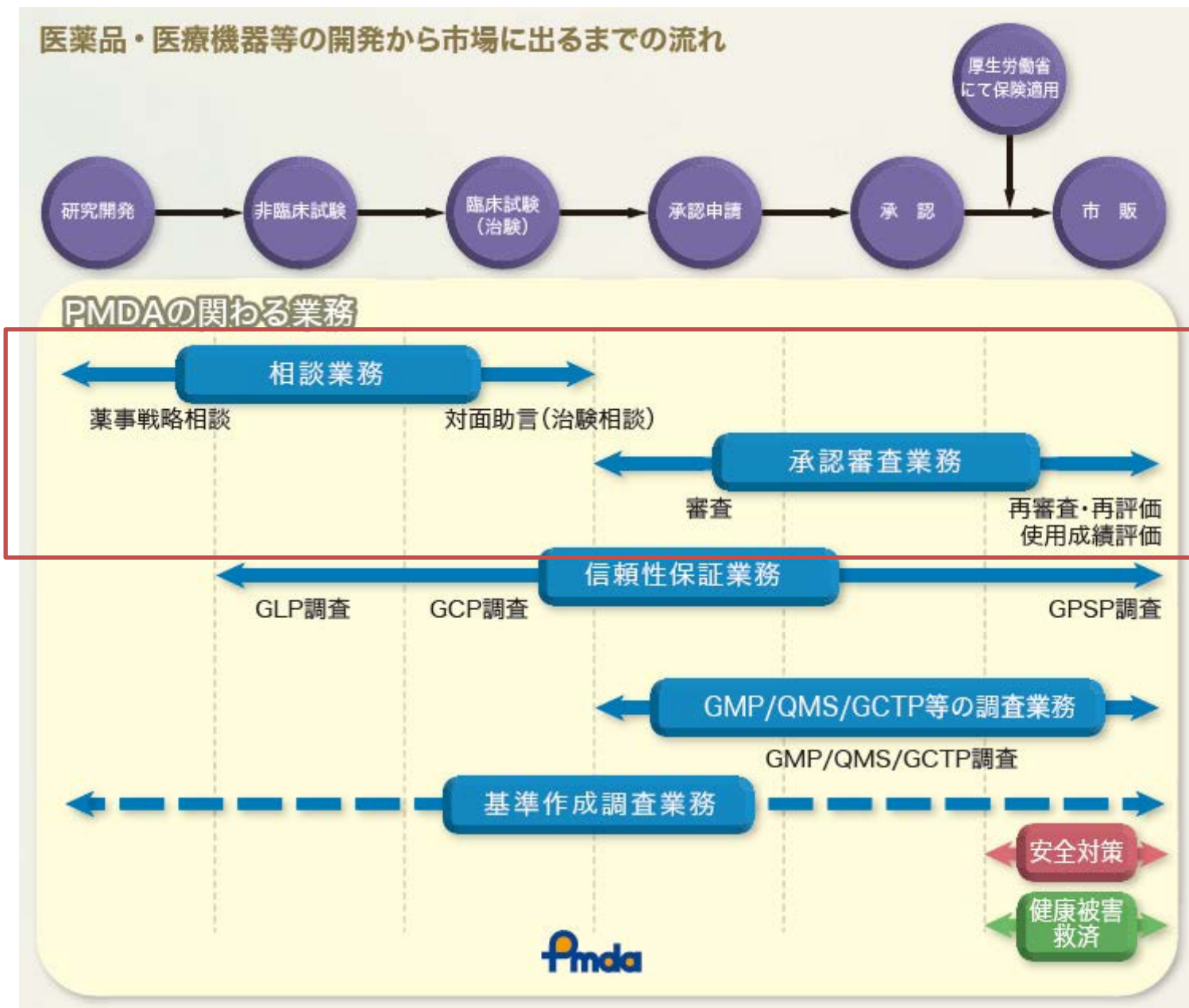
■ 規制上の取扱い（治験届、必要な添付資料等）

ナノテクノロジーを利用した医薬品に関する治験届の取扱い
（平成25年5月31日付薬食審査発0531第4号、同第8号）

■ 厚生労働省による国際的議論への対応にも協力

ブロック共重合体ミセルに関するリフレクションペーパー
（平成26年1月10日付薬食審査発0110第1号、EMA共同発出）

1. 医薬品の審査について



1. 医薬品の審査について

④ 国際関係業務

医薬品の開発及び流通の国際化

→ より良い/より安全な医薬品へのニーズに応える。

ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)

医薬品の承認申請のための技術的要件の調和や
提出書類のフォーマットの標準化

ICH Q : 品質に関するガイドライン

ICH S : 非臨床に関するガイドライン

ICH E : 臨床に関するガイドライン

ICH M : 複合領域に関わるガイドライン

ICH M8 (電子化申請様式)

□ eCTD v3.2.2 の実装後に発生した変更要求の精査

□ eCTD v4.0 の開発と実装

1. 医薬品の審査について

④ 国際関係業務

ICHガイドラインの合意(調和)までのプロセス

ステップ	内容
ステップ1	運営委員会(SC)が新しいトピックとして承認し、専門家作業部会(EWG)が設置される。 EWGではガイドライン案を作成し、合意に至るまで協議を重ねる。
ステップ2	ガイドライン案がSCで承認され、ガイドライン案はステップ2となる。
ステップ3	ICHの各地域において規制当局(日本では厚生労働省)からガイドライン案が公表され、公に意見が求められる。 寄せられた意見に基づいてEWGで再度協議が行われ、ガイドライン案が修正される。
ステップ4	ガイドライン案がSCの規制当局代表者によって最終的に採択され、合意(調和)された新しいICHガイドライン(ステップ4)が完成する。
ステップ5	ICHの各地域において、ガイドラインが実施される。日本では、厚生労働省医薬食品局から通知される。

科学技術の進歩の反映やガイダンス追加の必要がある場合には、既存のICHガイドラインの改訂やQ&Aの作成等を行う。

ガイドラインの改訂等もSCの承認により決定される。

2. CTDとeCTDについて

① CTDについて

- ICHによる承認申請文書の構成に関する調和
- 3極（日米EU）間で異なる承認申請資料の作成・編集の必要性を避けるため、3極のいずれにおいても受入れ可能な様式

（今後、ICHの枠組みが3極から多極へ拡大される）



<目的>

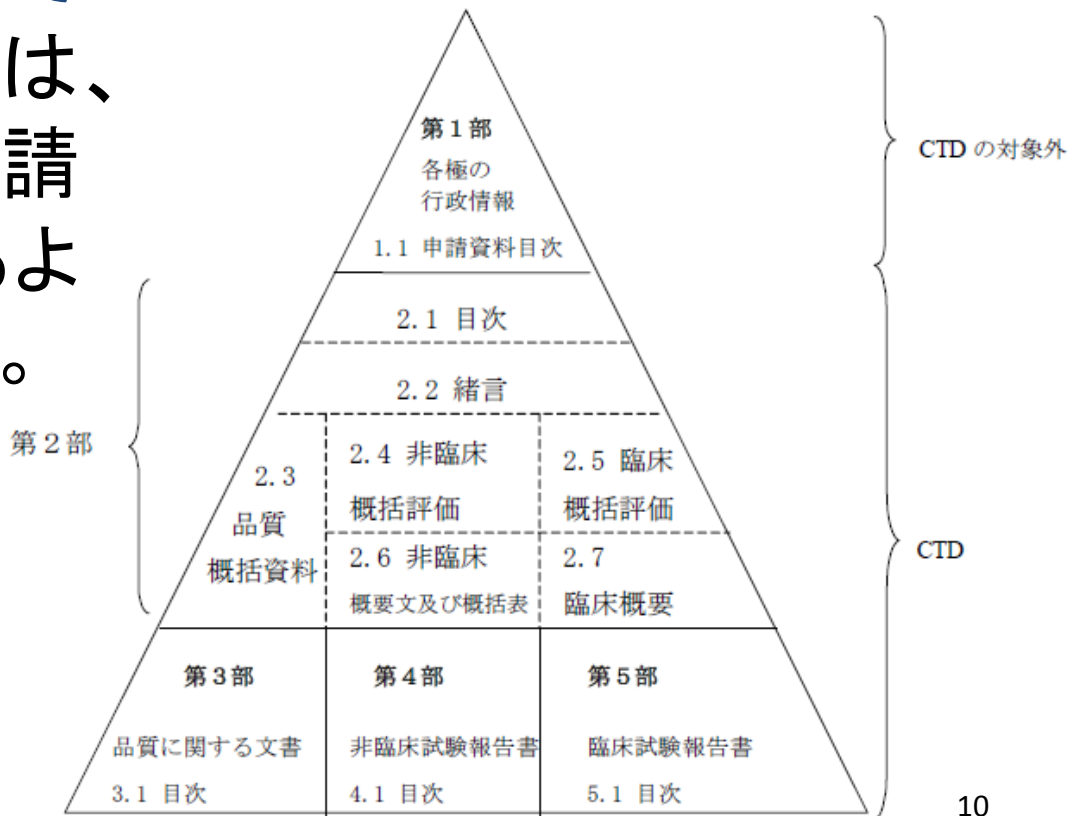
- 文書編集に要する時間・コストの軽減
- 規制当局と申請者のコミュニケーションの促進
- 規制当局間の規制情報の交換の促進

ICH M4(構成)ガイドラインより

2. CTDとeCTDについて

① CTDについて

- 第1部(モジュール1)については各地域に特異的な部分である。
- 第2部から第5部まで(モジュール2~5)は、全ての地域への申請において共通となるように意図されている。



2. CTDとeCTDについて

② eCTDは単なる“CTD電子版”ではない？

<CTD>

- 階層構造を使用して定義している。
グラニュラリティ・ドキュメント(階層構造に関する文書)
 - ・ 文書がCTD 階層のどのレベルに記載されるべきか
 - ・ 各レベルで単一又は複数の文書のいずれが適切か
- 改訂版として提出可能な文書に関する記載はない。
(参考: 製造業ではモジュールを交換可能な構成要素と定義)

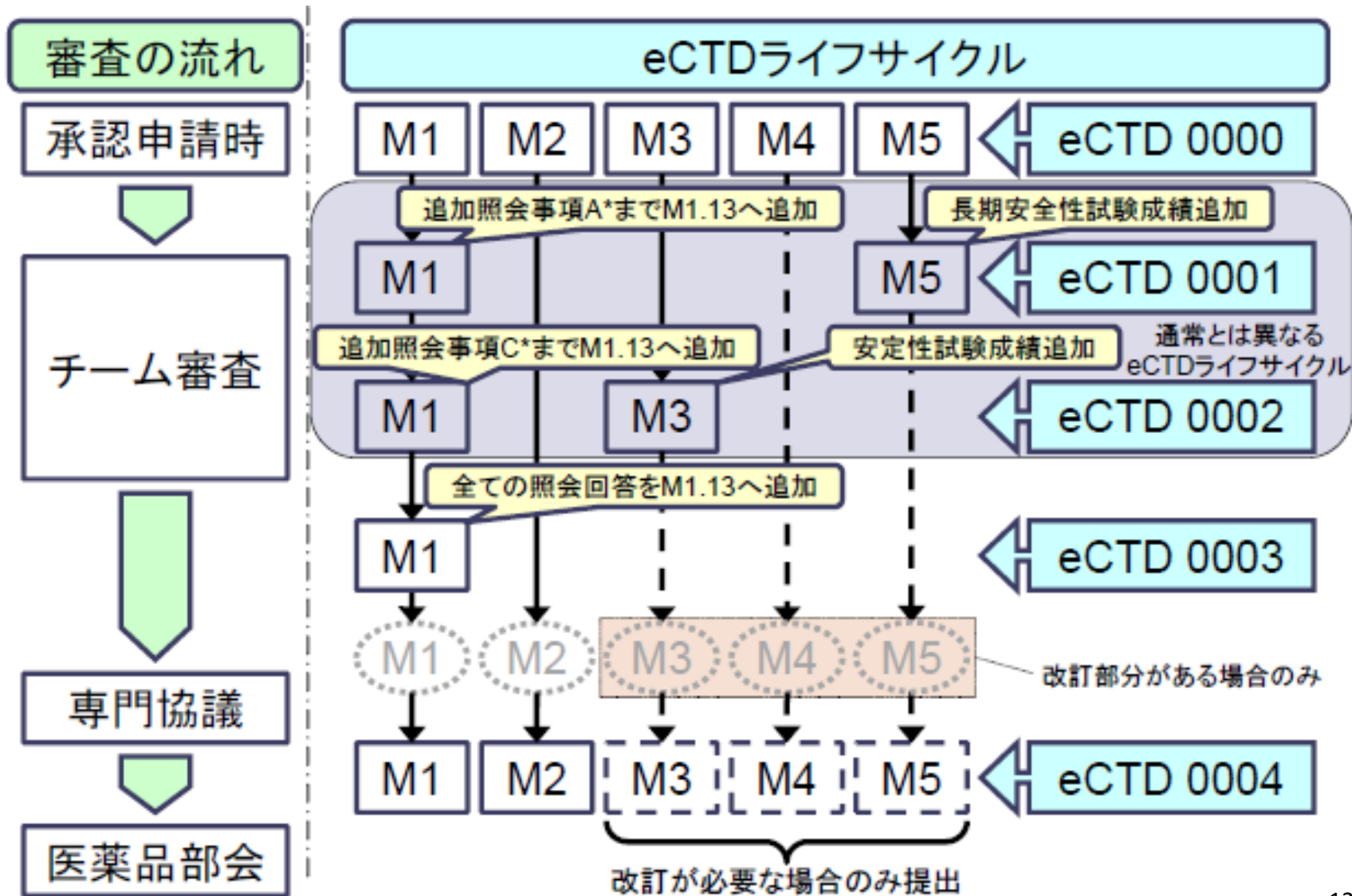


<eCTD>

- 承認申請資料の作成、審査(後述)、ライフサイクル管理を円滑化することを考慮している。

eCTDライフサイクルのイメージ

□ 試験成績の追加提出時、専門協議前、部会前等



3. eCTDは審査でどのように利用されているか
閲覧ツール『eCTD viewer』を用いて審査を行う。

<操作ステップ>

- ① 閲覧したい品目のeCTDを検索する。
- ② eCTD内の閲覧したい項目に移動する。
(eCTDの階層構造やリンク、テキスト検索等)
- ③ 資料から論点を抽出・共有する。
(マーカー、コメント機能等)
- ④ 照会事項、審査報告書等を作成する。
(コピー&ペーストで再利用・編集)

閲覧ツール『eCTD viewer』

① 閲覧したい品目のeCTDを検索

各審査員がID・パスワードでアクセス

閲覧したいeCTDを検索
(申請者名、一般名、
販売名等)

The screenshot shows the eCTD viewer web application interface. At the top, there is a navigation bar with the title "eCTDビューアシステム 品目情報一覧". Below this, there are search buttons for "品目検索" and "コメント検索". A table of search results is displayed, with columns for eCTD management number, review team, applicant name, general name, sales name, efficacy/effect, application date, application category, official/draft status, and new drug DB system linkage. The table contains five rows of data, each with a "表示" (display) and "編集" (edit) link. At the bottom of the table, there are buttons for "全件表示" (display all) and "初期表示" (initial display).

	eCTD管理番号	審査チーム	申請者名	一般名	販売名	効能・効果	申請日	申請区分	正式/ドラフト	新薬DBシス携
表示 編集	230525001	第一	日本製薬工業株式会社	イーアイ塩酸塩	セイヤクキョール錠 10mg			1-(1)	正式	未
表示 編集	241115001	第一	日本製薬工業株式会社	イーアイ塩酸塩	セイヤクキョール錠 10mg			1-4:新効能医薬品	正式	未
表示 編集	231020001	エイズ	製薬工業		セイヤクキョール			1-(1)	正式	未
表示 編集	231027001	抗悪	CTD-Q検証用		セイヤクキョール			1-(1)、(4)	正式	未
表示 編集	231028001		CTD-Q検証◎		セイヤクキョール			(9)	正式	未

閲覧ツール『eCTD viewer』

② eCTD内の移動

- 目次(階層構造)から選択・移動
(追加・改訂されたファイルがわかるようになっている)
- 表示形式は各審査員でカスタマイズ可能。

目次(インデックス)

- ・追加: new
- ・改訂: replace

The screenshot displays the eCTD viewer interface. At the top, there is a table with columns for '申請番号' (Application No.), '優先名' (Priority Name), and '一般名' (General Name). The table shows three rows, all with '0件' (0 items) in the third column. Below the table, there are buttons for 'フリーフォームの閲覧' and 'コンテンツフォームの閲覧', along with '差分内容', '更新結果', '表示保存', '管理情報', '改訂履歴', and 'コメント'. The main content area shows a document titled 'セイヤクキョール' (Seiyaku Kyorou) with a list of documents in the left sidebar. The document content includes the title 'セイヤクキョール' and the dosage '10mg錠, 20mg錠, 10mg注射剤 (イーアイ塩酸塩)'. The document is divided into sections, with the first section being '第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報' and the second section being '1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯'.

もう少し詳しく説明すると・・・

③コメント(後述)の表示 選択

- ・コメント表示無し
- ・個人用コメント
- ・共有コメント

①ライフサイクルの選択 0000: 初回提出

通常、有効性及び安全性に関する測定の頻度及び時期をフローチャート(本ガイドライン別添a及びIIIbを参照)の形式で図を用いて表示することが役立つ。来院回数及び時期を示すか、その代わりに時期のみを用いてもよい(来院回数のみでは解釈がかなり難しい)。患者に対する特定の指示(例えば、手治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて225引書又は日誌の使用)についても全て記すこと。

転帰を記述するために用いられる定義(例えば、急性心筋梗塞の発症を認定するための基準、梗塞部位の判定、脳卒中発作が血栓性であるか出血性であるかの区別、一過性脳虚血発作と脳卒中発作の鑑別、死因の認定)について詳しく説明すること。臨床検査又は他の臨床的な測定(例えば、心電図、胸部X線)の結果を標準化又は比較するために用いられた方法について記述すること。これは多施設共同治験において特に重要である。

もし、治験責任医師以外の者が臨床的な結果の評価に責任を持つ場合には(例えば、X線写真若しくは心電図を判定するため、又はその患者が脳卒中発作、急性心筋梗塞若しくは突然死であったかどうかを決定するための治験依頼者若しくは外部の委員会)、その担当者又はグループを明らかにすること。盲検性を維持する方法を含む評価の手順及び判定や測定を中央で行う手順を詳細に記述すること。

②ツリーを開いて、必要なファイルを表示する。

閲覧ツール『eCTD viewer』

③ 論点の抽出・共有

■ マーカー、コメント機能等の活用

The screenshot displays the eCTD viewer interface within a Microsoft Internet Explorer browser. The main content area shows a document titled '9.5 有効性及び安全性の項目' with a sub-section '9.5.1 有効性及び安全性の...'. The interface includes a left-hand navigation pane with a tree view of document sections, a top toolbar with various icons for navigation and editing, and a right-hand sidebar with a search box and a list of search results. A red box highlights the top toolbar area, and a yellow box highlights the search results sidebar. A red arrow points from the search results to the main text area, and a green arrow points from the main text area to the search results. A red box highlights the search results sidebar, and a yellow box highlights the search results sidebar.

各種ツールを利用できる。

コメントを記入できる。

マーカーでハイライトにすることができる。

閲覧ツール『eCTD viewer』

④ 照会事項、審査報告書等の作成(再利用・編集)

審査チーム

No.	申請種別	ライフサイクル / リサーチファイル	ページ	タイトル	コメント本文	マークアップ履歴本文
1	0002	0000/2.7.3	13	ハイライト表示		
2	0002	0000/2.7.3	13	ハイライト表示		
3	2001	15000	0000/2.7.3	13	ハイライト表示	
4	2001	15000	0000/2.7.3	13	ハイライト表示	
5	2001	15000	0000/2.7.3	14	ハイライト表示	
6	2001	15000	0000/2.7.3	13	ハイライト表示	
7	2001	15000	0000/2.7.3	14	ハイライト表示	

【主任・副主任】

- ・ 照会事項送付、回答受領
- ・ 審査報告案の取りまとめ

印刷物の他、
電子媒体の提出

申請者

論点抽出

照会

回答

共有

審査報告

審査報告 (0) | 平成 24 年 01 月 20 日

1. 申請項目
 [製 薬 名] → ○△錠●mg、○△錠○mg
 [一 般 名] → ××塩酸塩
 [申 請 者 名] → ●●株式会社
 [申請年月日] → 平成●●年●●月●●日
 [剤形・含量] → 1錠中に××mgの●●を含む錠
 [申請時効能・効果] → ●●
 [申請時用法・用量] → ●●

2. 提出された資料の取扱いと審査の概略
 本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。
 <効能追加のみの場合>
 なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「付随品に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒理試験成績は提出されていない。
 <効能追加と併せて剤形追加が申請された場合>
 なお、本申請は新効能に係るものであるが、「付随品に関する資料」のうち、薬理試験成績は●●の理由により提出されていない。
 また、○△錠○mgについては、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に関する資料が提出されている。本報告書では新効能に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。
 <効能追加と併せて製造所の変更（追加）、添加剤等の変更（処方変更）等が申請された場合>
 なお、本申請は新効能に係るものであり、「付随品に関する資料」のうち、薬理試験成績は●●の理由により提出されていない。
 また、本申請においては、（製造所の変更、処方変更）に関する品質に関する資料が提出されている。本報告書では新効能に係る事項のみを記載するが、機構において品質に関する審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

平成 24 年 2 月 10 日提出

セイヤクキョール 10 mg 錠、20 mg 錠

平成 24 年 1 月 25 日付け
初回面談前照会事項回答

日本製薬工業株式会社

申請日 平成 23 年 12 月 20 日

【各担当】

- (品質、毒性、ADME、臨床・統計等)
- ・ 論点抽出、照会事項(案)作成
 - ・ 審査報告(案)作成

4. eCTDの有用性

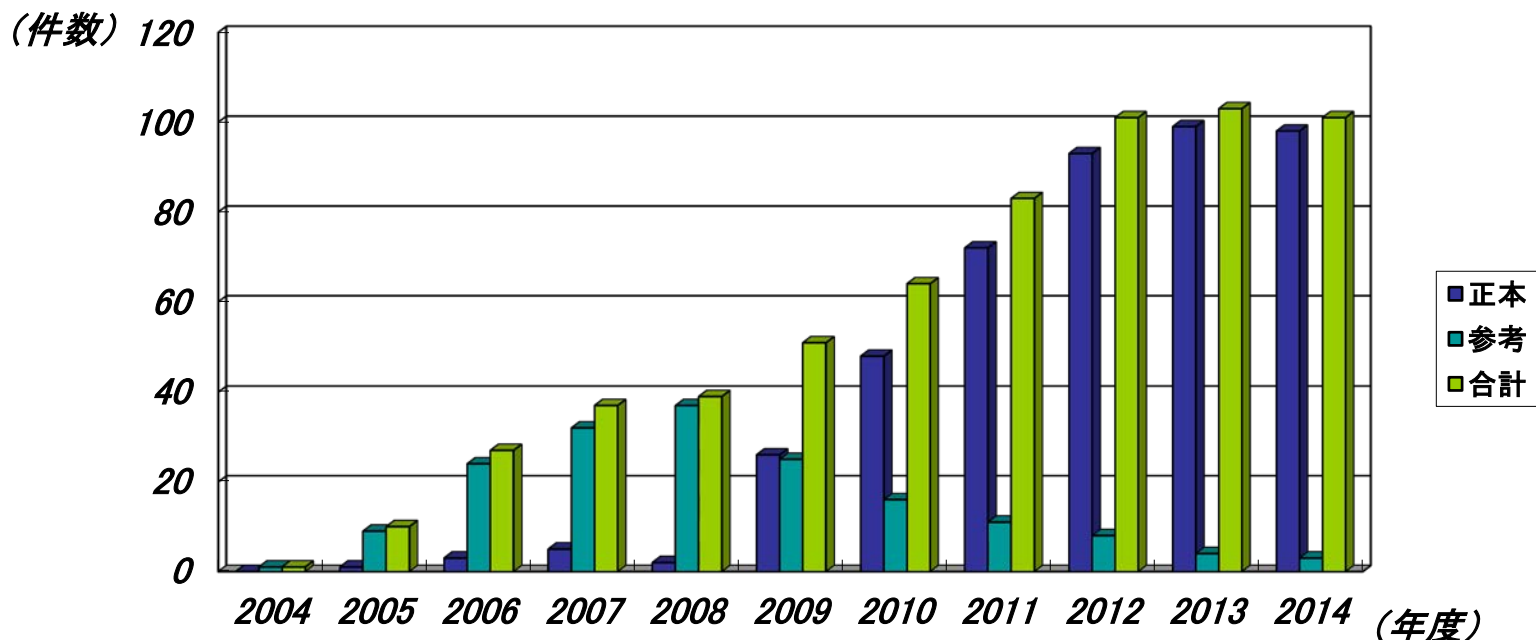
① eCTDの義務化に対する印象は?

- 面倒なもの?
= 初期投資、業務フローの変更が必要となる。
- やっと? ようやく?
= e-文書法により多くの会社関係書類(稟議書など)の電子保存が可能な社内環境が整備されている。
= 米国では、eCTDが電子申請の標準的形式になりつつある。
= 欧州では、2010年1月から、中央承認審査方式にeCTD形式での申請が義務づけられている。
- 日本では、eCTD申請は増えているの?

4. eCTDの有用性

② eCTD申請数の推移

(2014.12.26 現在)



年度 \ 年度	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	合計
正本	0	1	3	5	2	26	48	72	93	99	98	447
参考	1	9	24	32	37	25	16	11	8	4	3	170
合計	1	10	27	37	39	51	64	83	101	103	101	617

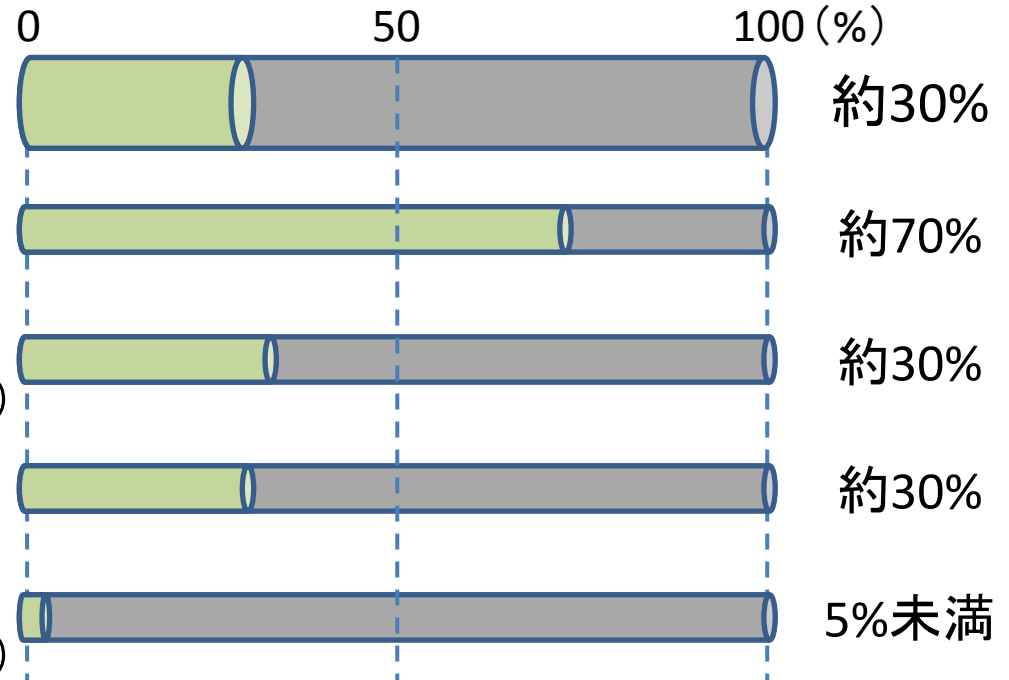
※申請日に基づき起算

② eCTD申請数(割合)の推移

平成22年(2010年)度

全申請

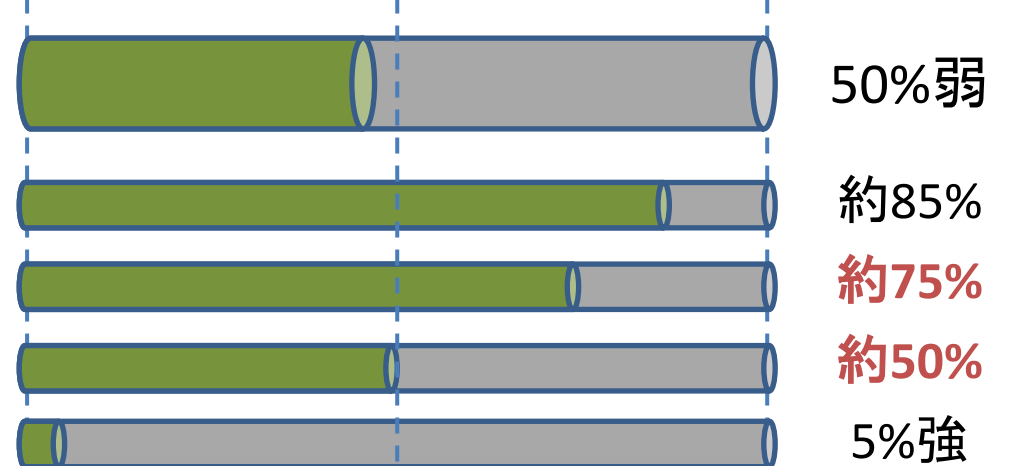
- ① チーム審査×新規申請
(例: **新有効成分**等)
- ② チーム審査×一変申請
(例: **効能追加**等、比較的多い)
- ③ 事務局審査×新規申請
(例: **剤形追加**等、少ない)
- ④ 事務局審査×一変申請
(例: **製法変更**等、比較的多い)



平成26年(2014年)度

全申請

- ① チーム審査×新規申請
- ② チーム審査×一変申請
- ③ 事務局審査×新規申請
- ④ 事務局審査×一変申請



③ eCTDで審査はどう変わるのか?

i) eCTD申請でも申請データパッケージは同じ

別表2－(1) 医療用医薬品

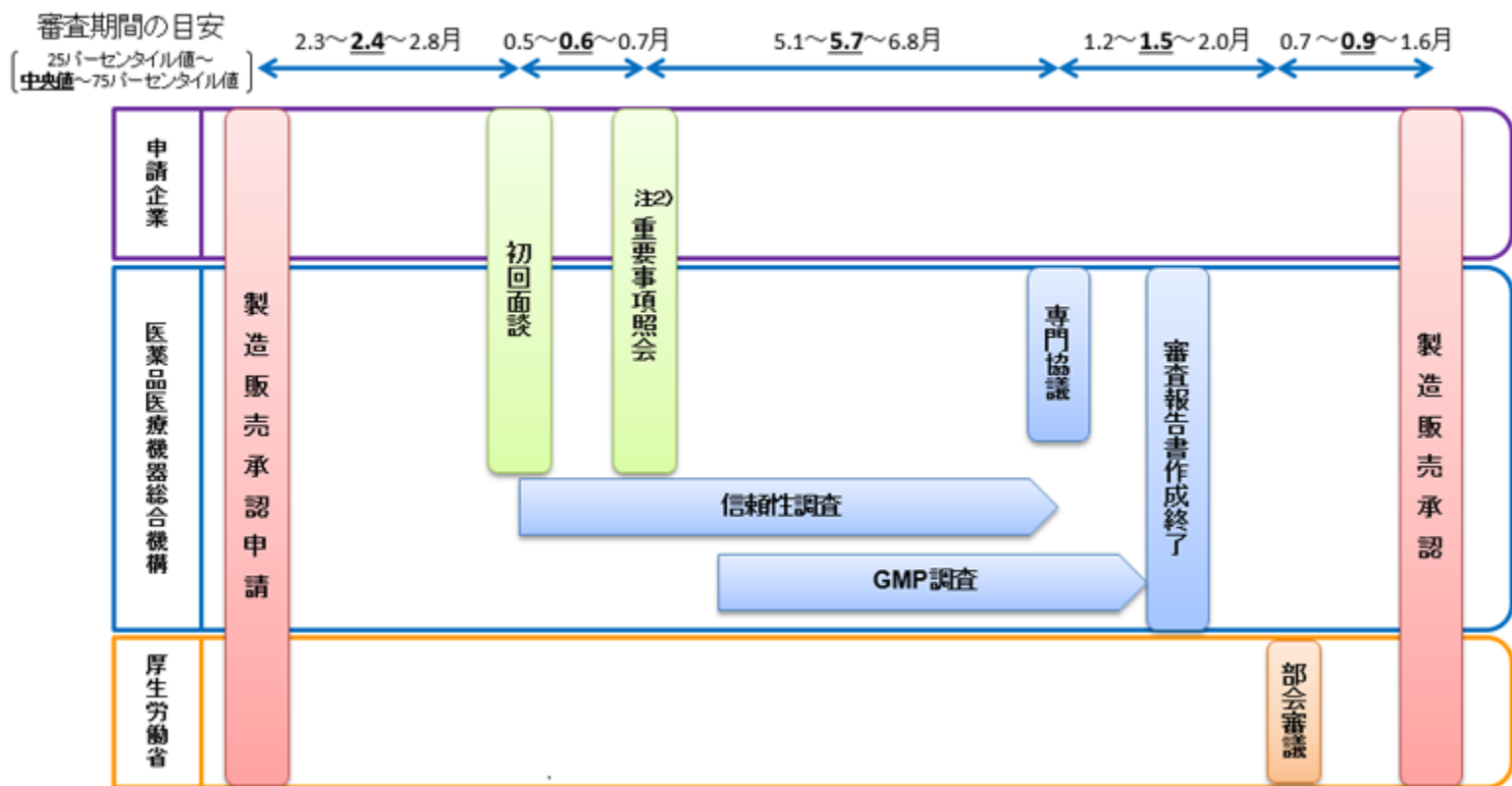
左 欄	右 欄							
	イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	ト	チ
	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3 4 5 6	1 2 3 4 5 6 7		
(1) 新有効成分含有医薬品	○○○	○○○	○○○	○○△	○○○○×△	○○○△○△△	○	○
(2) 新医療用配合剤	○○○	×○○	○○○	○△△	○○○○×△	○○×××△×	○	○
(3) 新投与経路医薬品	○○○	×○○	○○○	○△△	○○○○×△	○○×△○△△	○	○
(4) 新効能医薬品	○○○	×××	×××	○××	△△△△×△	×××××××	○	○
(5) 新剤形医薬品	○○○	×○○	○○○	×××	○○○○×△	×××××××	○	○
(6) 新用量医薬品	○○○	×××	×××	○××	○○○○×△	×××××××	○	○
(7) バイオ後続品	○○○	○○○	○△△	○××	△△△△×△	△○×××△△	○	○
(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)	○○○	×○○	△△○	×××	××××○×	×××××××	×	○
(8の2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)								

③ eCTDで審査はどう変わるのか?

ii) eCTD申請でも審査プロセスのタイムラインは同じ

新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムライン(通常品目)

以下のタイムラインは、審査の経過上、特段の問題がなかった場合の標準的なプロセスについて、平成26年度以降に申請された新医薬品について申請受付から承認までの総審査期間の目標である12ヶ月(通常品目)を達成するよう努力するため、審査の実績を踏まえて、各審査イベント毎の審査期間の目安^{注1)}を示したものである。



平成27年1月30日付 事務連絡

「新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスにおけるタイムラインの改定について」

4. eCTDの有用性

③ eCTDで審査はどう変わるのか?

紙文書

- 保管場所が必要。
- 文書を共有するには複写、配布(輸送)が必要。
- 再利用が難しい(スキャンして文字認識する等)。
- 情報の活用が難しい。

電子化文書

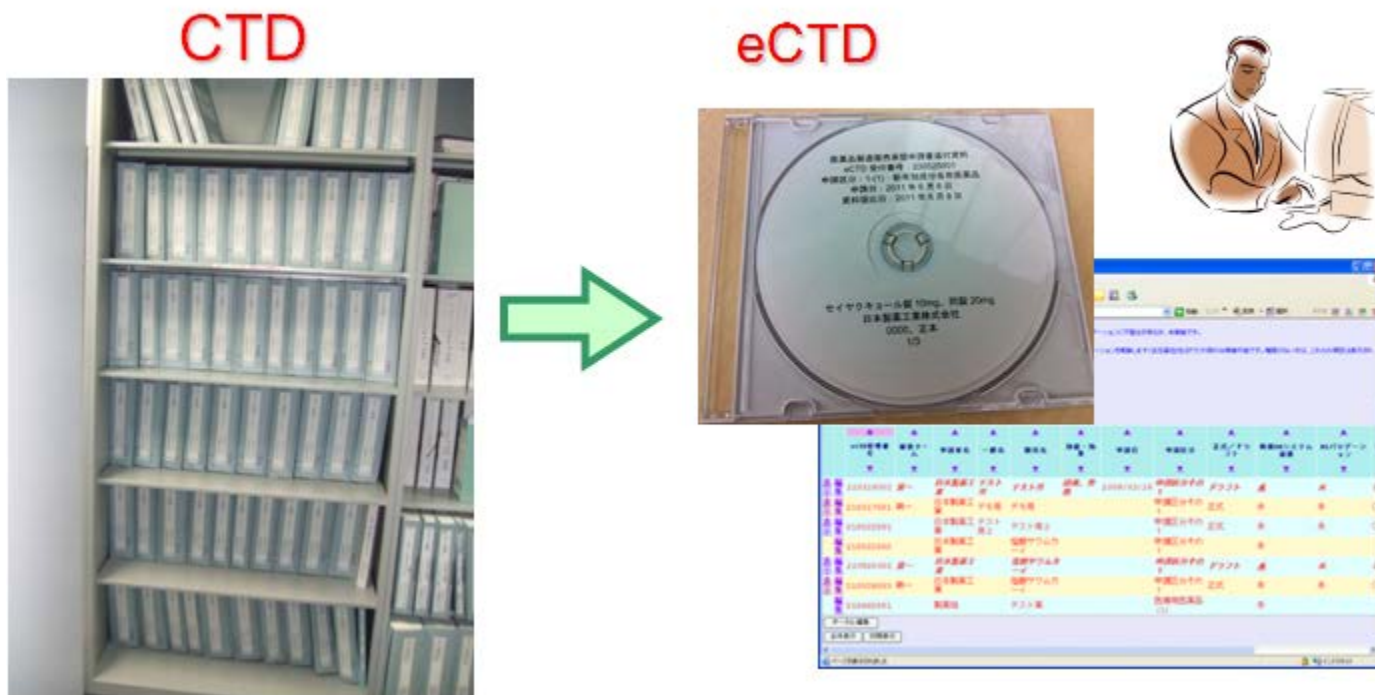
- 保管場所をとらない。
- 文書を共有しやすい(遠隔地を含む)。
- 修正・変更、再利用が容易。
- 文書間の紐付けが可能。(リンク、データベース化等)

eCTDのメリットを活かした審査業務の効率化
(コスト削減、時間短縮)

4. eCTDの有用性

④ 審査におけるeCTDのメリット

i) 保管コスト(保管のためのスペース・業務)の削減



ii) 電子的な共有(輸送のコスト削減、時間短縮)

■ eCTDを利用した専門協議

4. eCTDの有用性

④ 審査におけるeCTDのメリット

iii) 審査の効率化

- マーカー、コメント機能 → 論点の抽出
- 再利用・編集 → 照会事項、審査報告書の作成

iv) 審査情報の活用

- リンク、データベース化等による紐付け
→ 審査の一貫性

- 開発経緯(治験相談、治験届等)
- 類薬との比較
- 承認後(効能追加・剤形追加・製法変更等)

4. eCTDの有用性

④ eCTD v4.0への期待と今後の課題

医薬品産業ビジョン2013(平成25年6月26日)

- 課題の1つとして「国際競争力」の強化を挙げている。



審査の質・スピードの向上へ

- eCTD v4.0
- 新申請・審査システム(個別システムの統合)
- 電子データの提出・利用(解析、予測評価)
→ 「次世代審査・相談体制」の整備

- ✓ 国際競争力を強化するための基盤として期待
- ✓ 電子化に伴う検討課題(例: 審査プロセスの見直し)