

ICH M8: eCTD IWG/EWG

第 30 回 ICH 即時報告会

PMDA 審査マネジメント部

渡邊 卓

はじめに

- 本資料に記載されている情報は、Step 2 for Testing 期間中の議論内容の抜粋であり、最終決定された内容ではありません。

Topics

- M8 IWG
 - Updates on v3.2.2

- M8 EWG
 - Updates on v4.0

Updates on v3.2.2

- Step 4 – eCTD Q&A and Change Request v1.26
 - Q&Aは変更無し。
 - Change Request #2112
 - DTDに3.2.P.2.x 見出し要素を追加したい
 - CTD-Q グループに確認依頼

3.2.P ^{Note 3}	3.2.P.1	
	3.2.P.2	3.2.P.2.1 ^{Note 4}
		3.2.P.2.2 ^{Note 4}
		3.2.P.2.3
		3.2.P.2.4
		3.2.P.2.5
		3.2.P.2.6
Key		
Documents rolled up to this level are not considered appropriate		
One or multiple documents can be submitted at this level		

```
<!ELEMENT m3-2-p-2-pharmaceutical-development ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-2-pharmaceutical-development %att; >
```

ICH eCTD DTD v3.2

```
<!ELEMENT m3-2-p-2-pharmaceutical-development (leaf*,
m3-2-p-2-1-components-of-the-drug-product?,
m3-2-p-2-2-drug-product?,
m3-2-p-2-3-manufacturing-process-development?,
m3-2-p-2-4-container-closure-system?,
m3-2-p-2-5-microbiological-attributes?,
m3-2-p-2-6-compatibility?)>
<!ATTLIST m3-2-p-2-pharmaceutical-development %att; >
```

ICH eCTD DTD v3.0

M4: The Annex : Granularity Document

Updates on v4.0

- 現在のステータス
 - Step 2 for Testing
 - Signed off in Fukuoka, June 2012
- Minneapolis での主な議論
 - How to group documents
 - Implementation Guide updates
 - Code List updates
 - Test Case Scenario updates
 - Updated RPS Model
 - Validation Rules
 - ICH Constrained Schema
 - Folder Structure
 - Plan toward Step 2

How to group documents

■ 課題

- M4 Granularity Document で定義されている文書の提出粒度と、実際に申請者が作成する電子ファイル（Word、PDF）の作成粒度に差異がある。
 - ファイル作成粒度から文書提出粒度に変換する作業が発生するため非効率。
 - 初回申請後も、申請者が管理するファイル群と提出した文書の粒度が異なるため、文書管理が煩雑化。

■ 解決策案

- 「文書」と「電子ファイル」の概念を切り離す。
 - 「電子ファイル」を作成粒度のまま提出できて、かつ「文書」の概念を特定のファイル群に割り当てられれば、申請者・当局間におけるファイル粒度の差異が解消される。
 - 「電子ファイル」の提出粒度が細かくても、eCTD閲覧ツール上でGranularity Document規定の通りの粒度で「文書」を表示することは可能（?）。

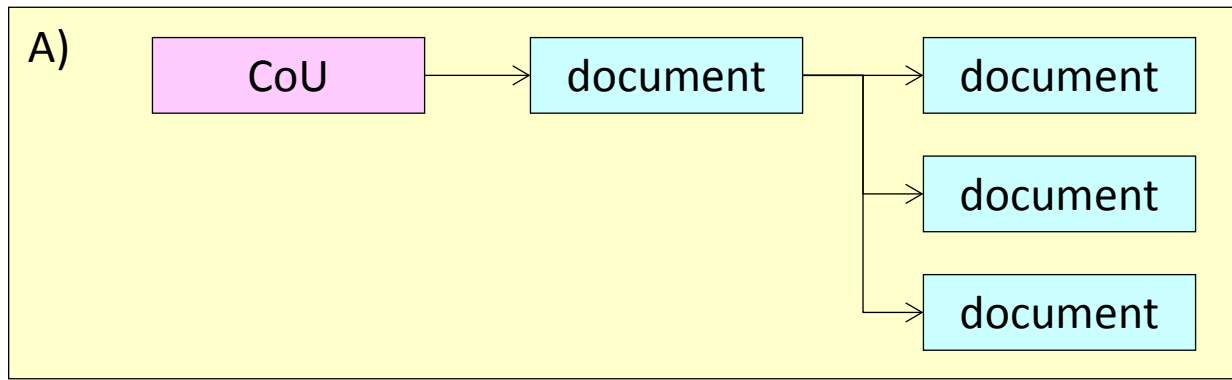
■ 論点

- M4 が定義している提出粒度はM8の所掌範囲か。
- ツールの機能はM8の所掌範囲か。
- EWGは現実が発生している課題を解決すべき。

How to group documents

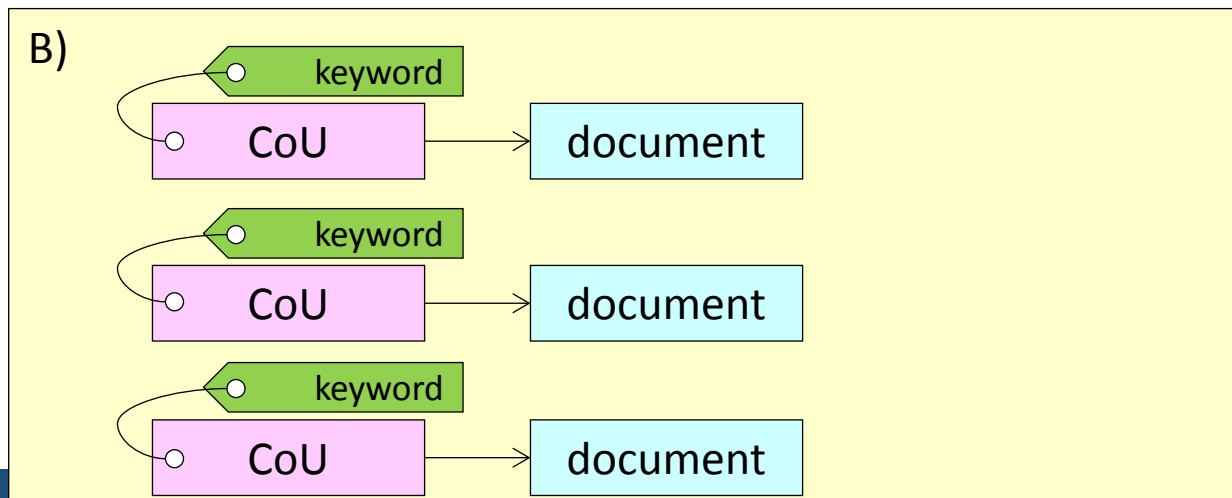
- A) Compound Document Approach

- XMLで明示的にdocumentをネストする方法



- B) Simple Document Approach

- 同一メタデータを持つCoU-documentを1つのグループとみなす方法



How to group documents

■ ミネアポリスにおける結論

- B) Simple Document Approach を採択
- CoU Keywordとして「Group Title」を導入
 - 申請者は、グループ化したい CoU-Document に同一の Group Titleを付与し、これをICH全極に提出できる。
 - Group Titleをどう表示するかはツールへの要件。ICHでは規定しない。

■ M3.2.S.2.3 Control of Materials (drug123 ,rinkydink)

- 3.2.S.2.3.1-1 Controls for Material XXX
- **Controls for Material ZZZ**
 - 3.2.S.2.3.2-1 Specification for Material ZZZ
 - 3.2.S.2.3.2-2 Analytical Method #678
 - 3.2.S.2.3.2-3 Analytical Method #901
- **Controls for Material BBB**
 - 3.2.S.2.3.3-1 Specification for Material BBB
 - 3.2.S.2.3.3-2 Analytical Method #404
 - 3.2.S.2.3.3-3 Analytical Method #505
- **Controls for Material CCC**
 - 3.2.S.2.3.4-1 Specification for Material CCC
 - 3.2.S.2.3.4-2 Analytical Method #606
 - 3.2.S.2.3.4-3 Analytical Method #707

Group Title 表示の例

■ M3.2.S.2.3 Control of Materials (drug123 ,rinkydink)

- 3.2.S.2.3.1-1 Controls for Material XXX
- 3.2.S.2.3.2-1 Specification for Material ZZZ
- 3.2.S.2.3.2-2 Analytical Method #678
- 3.2.S.2.3.2-3 Analytical Method #901
- 3.2.S.2.3.3-1 Specification for Material BBB
- 3.2.S.2.3.3-2 Analytical Method #404
- 3.2.S.2.3.3-3 Analytical Method #505
- 3.2.S.2.3.4-1 Specification for Material CCC
- 3.2.S.2.3.4-2 Analytical Method #606
- 3.2.S.2.3.4-3 Analytical Method #707

Group Title 非表示の例

■ 注意：

- Priority Numberは、CoU code と CoU keyword の組み合わせ毎に附番する

How to group documents

- Flexibility in the level of Granularity

- 「Group Title」はどこで使用できるか。
 - どのCTD項番で複数のファイルを提出してもよいか。
 - 複数のファイルを提出できる CTD 項番はM4 Granularity Documentが規定済み。
 - 現実に起きている「ファイル作成粒度と文書提出粒度の差異」をどう解決するか。

- ミネアポリスにおける結論：

- M4 Granularity Document に従う。
- Group Titleは、M4 Granularity Documentが「One or multiple documents can be submitted at this level」と規定するCTD見出しにおいてのみ使用可能。
- M4 Granularity Document が改訂されればM8は対応する。

- M4 Granularity Document の変更プロセス
 - eCTDの変更要望と同様に、M8 に Change Request を提出。
 - M8は、然るべき EWG に相談する。
 - 領域（S、E、Q）の専門家の合意に基づきM8が対応。
 - CoU Code の更新、Group Title の適用拡大

How to group documents

- Moving All document keywords to CoU
 - 目的： Document Reuse 時の利便性向上
 - 紐づく Keyword が異なっても Reuse が可能になる。

	CoU		Document		
	Code	Keyword	Title	Code	Keyword
Before	<ul style="list-style-type: none"> • CTD Number 	<ul style="list-style-type: none"> • Substance • Substance manufacturer • Product name • Dosage form • Product manufacturer • Indication • Excipient • Stability • Container 	<ul style="list-style-type: none"> • Document Title (Simple) • Study title (Compound) 	<ul style="list-style-type: none"> • File-tag 	<ul style="list-style-type: none"> • Study ID • Species • Route of admin • Duration • Type of control • Site ID
After	<ul style="list-style-type: none"> • CTD Number 	<ul style="list-style-type: none"> • Substance • Substance manufacturer • Product name • Dosage form • Product manufacturer • Indication • Excipient • Stability • Container 	<ul style="list-style-type: none"> • Study Title • File-tag • Study ID • Species • Route of admin • Duration • Type of control • Site ID 	<ul style="list-style-type: none"> • Document Title 	

Validation Rules

- IG に ICH Validation Rules を盛り込むことに合意
 - ICH 全極で「Fail」となるものに限定する。
 - 地域で対応が異なるものは含めない。
- 注意：
 - ICH Validation Rules を「Pass」していても、Regional Validation Ruleによって「Fail」になることはあり得る。
- ICH Constrained Schema は作成しない。
 - 国際標準規格のスキーマを ICH 用に更に制限したスキーマ
 - Pros: バリデーションの多くをスキーマによって自動処理できる。
 - Cons: 国際標準規格からの乖離。ICH がメンテナンスを担当。

Folder Structure

- V3.2.2 のフォルダ構造 = CTDの見出し

m2	22-intro
	23-qos
	24-nonclin-over
	25-clin-over
	26-nonclin-sum
	27-clin-sum
m3	32-body-data
	32a-app
	32a1-fac-equip
	32a2-advent-agent
	32a3-excip-name-1
	32p-drug-prod
	32p1-desc-comp
	32p2-pharm-dev
	32p3-manuf
	32p4-contr-excip
	32p5-contr-drug-prod
	32p51-spec
	32p52-analyt-proc
	32p53-val-analyt-proc
	32p54-batch-analys
	32p55-charac-imp
	32p56-justif-spec
	32p6-ref-stand
	32p7-cont-closure-sys
	32p8-stab
	32r-reg-info
	32s-drug-sub
	32s1-gen-info
	32s2-manuf
	32s3-charac
	32s4-contr-drug-sub
	32s41-spec
	32s42-analyt-proc
	32s43-val-analyt-proc
	32s44-batch-analys
	32s45-justif-spec
	32s5-ref-stand
	32s6-cont-closure-sys
	32s7-stab
	33-lit-ref
m4	42-stud-rep
	421-pharmacol
	4211-prim-pd
	datasets

長すぎるパス長が問題になることもあった。

v4.0では、「フォルダ構造」がほぼ意味をなさない。

より簡素な構造へ

Folder Structure

m2	
m3	
	32-app
	32-prod
	32-reg
	32-sub
	33-lit
m4	
	421-phm
	study-id
	study-id
	422-pk
	study-id
	study-id
	423-tox
	study-id
	study-id
	43-lit
m5	
	531-biopharm
	study-id
	study-id
	study-id
	532-pkbiomat
	study-id
	study-id
	study-id
	533-humanpk
	study-id
	study-id
	study-id
	534-pd
	study-id
	study-id
	study-id
	535-eff-safe
	study-id
	study-id
	study-id
	536-pms
	537-listing
	54-lit

Module 2 は「m2」フォルダのみ

Module 3は、左記より下のフォルダは任意。
Product/Substanceが複数ある場合はフォルダを分ける。
ただしフォルダ名は簡便なもので差し支えない（数字等）。

Module 4、5の試験報告書については、左記より下のフォルダは任意。

階層のためだけのフォルダは不要。

現在、各極において最終確認中。

Plan toward Step 2

- Step 2 の予定に変更無し。
 - 2014年11月のICH会合でのサインオフを目指す。

Tasks	2014												2015											
	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12					
ICH Meeting	US					EU						JP					US							
HL7 Ballot			Normative																					
ISO Process																								
Step 2 for Testing																								
Update Draft IG																								
Conduct Additional Testing																								
M2 and HL7 Review																								
Evaluate Go/No-go for Step 2																								
Step 2																								
Update Draft IG																								
Sign-off																								
Step 3																								
Preparation																								
Public Consultation																								
Comment Reconciliation																								
Step 4																								
Update Step 2 IG																								
Sign-off																								