

電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD） 作成の手引き

第 4.1 版（平成 28 年 2 月発行）

編 集 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
電子化情報部会

本書の内容を無断で複写・転載することを禁じます。

1. eCTD 手引き第 4.1 版発刊にあたって

製薬産業における電子化の流れを受け、日本製薬工業協会医薬品評価委員会 電子化情報部会（医薬品評価委員会電子化情報部会）では、平成 23 年 8 月医薬出版センターより「eCTD 作成の手引き（第 4 版）」の頒布を開始し、多くの方に活用いただいているところです。

その後、4 年以上の歳月が経過し、一部記載内容と実際の運用の間に相違する点が生じてきました。一方、eCTD の義務化や eCTD v4.0 の導入に先立ち、平成 28 年 10 月 1 日以降の承認申請品目から、申請電子データ（CDISC 等）の受け入れが開始され、また、対象品目の承認申請添付資料については、原則 eCTD によるものとなり、さらに、これら eCTD 及び申請電子データの提出は、原則、ゲートウェイシステムによる提出となります。

このような背景を踏まえ、第 1 部（基本情報）、第 2 部（eCTD の作成準備から承認まで）について、現時点の最新情報を反映し、4.1 版としました。今後の eCTD や関連する情報が大きく頻繁に変化することを考慮し、今回は、電子版のみでの公開とさせていただきます。

本第 4.1 版をご活用いただき、各社における eCTD 作成方法の検討に役立てていただければ幸いです。

平成 28 年 2 月 26 日
日本製薬工業協会医薬品評価委員会
電子化情報部会
部会長 吉本 克彦

本記載内容には、現時点の情報に基づき、電子化情報部会としての見解を記載した部分が含まれています。そのため、eCTD 申請が受理されることを保証するものではありません。eCTD 申請する際の不明点は、直接 PMDA に確認ください。

第1部 基本情報

第1部では、eCTDの概略を理解するために必要な、eCTDの基本的な知識の解説及びeCTD関連通知で求められる要件について記載している。

第1部の目次

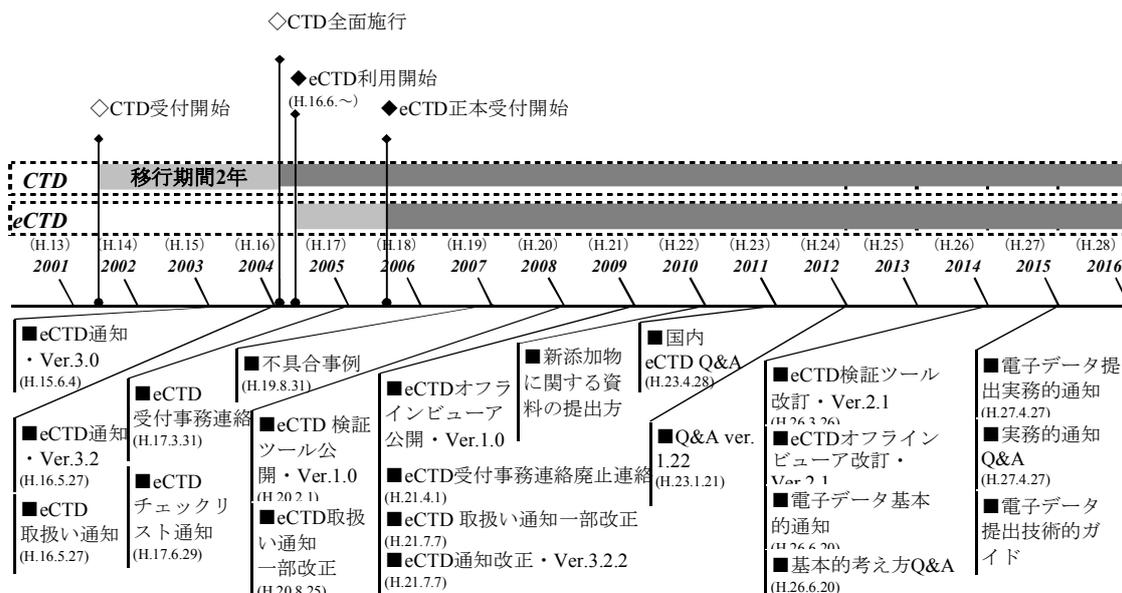
1. eCTD とは.....	1-3
1.1 eCTD の歴史と現状.....	1-3
1.2 eCTD とは.....	1-8
1.3 eCTD と紙CTD の違い.....	1-8
1.4 eCTD を構成する要素.....	1-10
1.4.1 eCTD インスタンス、eCTD DTD、第1部XML インスタンス及び第1部XML スキーマ.....	1-10
1.4.2 リーフファイル.....	1-11
1.4.3 フォルダ構造.....	1-11
1.4.4 チェックサムファイル.....	1-11
1.4.5 eCTD 用カバーレター.....	1-11
1.4.6 スタイルシート.....	1-11
2. eCTD 要件のまとめ.....	1-13
2.1 リーフファイルに関する規制要件及び手引き推奨設定.....	1-13
2.2 フォルダ構造に関する規制要件.....	1-18
2.3 インスタンスに関する規制要件.....	1-20
2.4 提出に関する規制要件.....	1-23
2.5 スタイルシートに関する規制要件.....	1-25

1. eCTD とは

1.1 eCTD の歴史と現状

本章では、[図 1-1](#) に示すように「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント」(以下、eCTD)の歴史的経緯と現状について、行政運用及び関連通知・事務連絡の発出に沿って説明する。通知・事務連絡については、eCTD の作成・提出に直接関連するものを[表 1-1](#)に、eCTD 正本申請により手続資料が変更される等の eCTD 利用に関連するものを[表 1-2](#)にまとめた。

図 1-1 eCTD に関する行政運用及び関連通知状況



eCTD は、CTD と同様に ICH で仕様の検討が開始された。我が国では平成 15 年 6 月 4 日に「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」が発出され、将来 eCTD 形式で医薬品の製造又は輸入承認申請*資料提出が可能となることが通知された。また、この通知には ICH において合意された eCTD 仕様 (Ver. 3.0) の日本語訳が「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様」として添付され、eCTD 第 2 部から第 5 部 (M2~M5) の作成方法が明らかにされた。

平成 16 年 5 月 27 日には「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取扱いについて」(以下、eCTD 取扱い通知)が発出され、我が国における eCTD 第 1 部 (M1) の仕様及び eCTD の提出方法が示された。また、同日「「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」の一部改正について」が発出され、eCTD 仕様が Ver. 3.0 から Ver. 3.2 に変更された。「eCTD 取扱い通知」では、eCTD による申請資料の受付が平成 17 年 4 月 1 日に開始されること、紙媒体による申請と電子媒体 (eCTD) による申請のいずれかを申請者が自由に選択できることが示された。更に同通知では、紙媒体による CTD 申請をした場合に、別途参考資料として eCTD を受け付けることが示された。この eCTD の参考提出制度は、規制当局及び申請者の経験蓄積を目的として開始され、引き続き現在も運用されている。

平成 17 年 3 月 31 日に事務連絡「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様資料提出時の取扱いについて」が発出され、同年 4 月 1 日より eCTD 正本受付が開始されたが、eCTD 正本申請を行った場合でも副本として紙媒体による資料を 1 部提出することが定められていた。この事務連絡は平成 21 年 4 月 1 日付け事務連絡「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様資料提出時の取扱いについて」により廃止され、eCTD 正本申請化に大きな影響を与えた。この間、「eCTD 取扱い通知」を補うように「eCTD チェックリスト通知」発出後の PMDA への問い合わせや事例をまとめた「不具合事例」が平成 19 年 1 月 9 日に PMDA ホームページに掲載された。

* 旧薬事法下での名称

更に、平成20年2月1日には「eCTD 検証ツール (Ver.1.0)」が同ホームページで公開され、提出前の動作検証が容易になった。また、平成20年8月25日の「「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取扱いについて」等の一部改正について」では、「eCTD 取扱い通知」等が改正され、eCTD 申請で承認を取得した医薬品の一部変更承認申請をする場合、既承認申請資料の添付が省略できるとされるなど、eCTD 申請を選択した申請者の負担軽減が図られた。

平成21年7月7日には「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料に関する通知の一部改正について」が発出され、CTD M1の構成に関する変更を含む「eCTD 取扱い通知」の一部改正の他、eCTD 仕様が Ver. 3.2 から Ver. 3.2.2 へ変更された。前後して、平成21年1月9日には、申請者が審査員の eCTD 閲覧環境を理解できるよう、審査環境に近いものとして提示した「公開用 eCTD オフラインビューア (Ver.1.0)」が公開され、更に、同年7月7日の「eCTD 取扱い通知」の一部改正を反映したアップデート版 (Ver.1.1) が12月4日付で改訂された。

このように、eCTD の普及に向けた種々の施策が講じられており、平成22年5月28日には「医薬品の承認申請資料に係る GCP 実地調査の実施手続きについて」及び「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施手続きについて」により、eCTD 申請を実施した際には、GCP 実地調査、適合性書面調査における CTD に含まれる資料の提出が省略できることが示された。平成23年1月20日の「医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー：適格性確認のための資料における用法の記載要領、資料の構成及び様式」においても eCTD 形式での資料提出が認められている。更に、平成22年6月9日の「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る留意事項について」では、医薬品医療機器総合機構が eCTD の利用を明確に推奨している。さらに、PMDA のウェブサイトでは、平成23年2月28日付で PDF ファイルの注釈検査機能を備えた「eCTD 検証ツール (Ver.2.0)」や、平成23年4月28日付で平成19年の「不具合事例」を拡充した「国内 eCTD Q&A」、更に、平成23年5月23日付でインターネットエクスペローラー Ver.8 に対応した「公開用 eCTD オフラインビューア (Ver.1.2) (日本製薬工業協会モックアップ版)」が公開されており、申請者に対する情報提供の充実も図られている。

一方、平成25年6月14日に決定された「健康・医療戦略」に則り PMDA の強化が図られることとなり、PMDA 自らが臨床データ等を活用した解析や研究を推進することとなった。そのため、我が国においても FDA や EMA と同様に、PMDA が医薬品の製造販売承認申請時に、臨床試験成績を CDISC 形式で受け付けることとなり、申請資料の形式は eCTD のみとする（経過措置有り）ことが発表された。

これらの施策の結果として、PMDA が公表している平成27年10月8日現在の eCTD 提出状況では、平成27年度は全て正本のみが提出されていることから、eCTD は標準的な申請方法になったと言える。

表 1-1 eCTD に関連する通知類

通知名	内容	本書での略称
新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について（平成13年6月21日付医薬審査発第899号 審査管理課長通知） 平成15年7月1日改正 平成16年5月25日改正 平成21年7月7日改正 平成27年4月27日改正	新医薬品の製造販売承認申請の添付資料として、CTDを利用することを定めている。	本書では、「899号通知」という。
コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について（平成15年6月4日付医薬審査発第0604001号 審査管理課長通知） 平成16年5月27日改正 平成21年7月7日改正 平成27年4月27日改正	ICH eCTD仕様が別添で示されている。	本書では、「eCTD通知」という。
「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の一部改正について（平成15年7月1日付薬食審査発第0701004号 審査管理課長通知）	899号通知の別紙1、別紙3、別紙4、別紙5を改正。	—
「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の一部改正について（平成16年5月25日付薬食審査発第0525003号 審査管理課長通知）	CTD/eCTDの文書/ファイルの基本単位が記載されている。	本書では、「グラニュラリティ通知」という。
コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取扱いについて（平成16年5月27日付薬食審査発第0527004号 審査管理課長通知） 平成20年8月25日改正 平成21年7月7日改正	日本版 eCTD 通知。第1部も含め、日本用の eCTD 作成要領を示している。	本書では、「eCTD 取扱い通知」*という。
医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について（平成17年4月1日付薬食審査発第0401022号 審査管理課長通知）	電磁的記録による申請資料等の「信頼性を確保する」ための指針で、電磁的記録や電子署名の利用のために必要となる規定が記載されている。	本書では、「ER/ES通知」という。
電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）の取扱いについて（平成17年6月29日付 薬機発第0629005号 総合機構理事長通知）	eCTD提出時の注意事項が記載されている。平成17年4月1日現在の機構におけるeCTDの動作環境も示されている。	本書では、「eCTD チェックリスト通知」という。
「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取扱いについて」等の一部改正について（平成20年8月25日付薬食審査発第0825001号 審査管理課長通知）	情報公表資料のファイルサイズの上限を10MBとした。	—
コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様資料提出時の取扱いについて（平成21年4月1日付 審査管理課事務連絡）	eCTD 正本申請時の紙の副本の提出を廃止した。	本書では、「eCTD 受付事務連絡廃止連絡」という。
新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料に関する通知の一部改正について（平成21年7月7日付薬食審査発0707第3号 審査管理課長通知）	記の2(1)で「899号通知」本文を改正。記の2(2)で「eCTD通知」別添を改正し、ICH eCTDの仕様をversion 3.2.2とした。記の2(3)で「eCTD取扱い通知」を改正した。	—

*：「eCTD 取扱い通知」は、本手引き第3版までは「eCTD 作成要領通知」としていた。

通知名	内容	本書での略称
eCTD 審査用 PC 環境 (平成25年12月19日付) http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0010.html (http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0009.html 中)	審査担当者のPC環境が、随時公開されている。	—
新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る留意事項について (平成22年6月9日 審査管理課・監視指導・麻薬対策課連名事務連絡)	総審査期間短縮のためにeCTD利用による申請を推奨している。	—
CTD及びeCTDに関する運用の取扱い (平成22年9月21日) http://www.pmda.go.jp/files/000156188.pdf (http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0008.html 中)	eCTD通知では明示されていない運用について記載されている	本書では、「 運用の取扱い 」という。
医薬品新添加物の審査資料の提出について (独立行政法人医薬品医療機器総合機構平成22年9月21日) http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/oshirase/file/20100921.pdf	新添加物に関する資料をM1.13.4.1に組み入れること、eCTD作成時の注意点について記載されている。	本書では、「 新添加物の提出について 」という。
新医薬品の承認審査の進捗状況の確認について (平成22年12月27日付薬機発第1227001号)	部会審議品目及び報告品目のCTDの改訂が、原則的に部会前の1回である旨が記載されている。	—
新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係るCTDのフォーマットについて (平成23年1月17日付 審査管理課事務連絡)	CTDの統一フォーマット及び、eCTDの場合のリンク作成方針について述べられている。	本書では、「 CTD統一フォーマット事務連絡 」という。
eCTD 検証ツール Ver.2.1 (平成26年3月26日付) http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0006.html (http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0009.html 中)	PMDAに提出するeCTDが適切な形式で作成されていることを確認するための検証ツール。	—
国内eCTD Q&A (平成23年4月28日) http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0083.html (http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0009.html 中)	PMDAへの問い合わせを元に整備された不具合事例をQ&A形式でまとめたもの。	本書では、「 国内eCTD Q&A 」という。
公開用 eCTD オフラインビューア (日本製薬工業協会モックアップ版) (平成26年3月31日) http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0079.html (http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0009.html 中)	申請者が、審査員のeCTD閲覧環境に近いものを参考にする目的で公開されている。	本書では、「 eCTDオフラインビューア 」という。
「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」に関するQ&Aについて (平成25年1月21日 審査管理課事務連絡)	ICH eCTD IWGがICH地域共通のQ&Aを公開している。和訳版。2009年10月29日付 Ver. 1.22。ICH全地域で、PDFのバージョン1.4~1.7が、一部の機能 (JavaScript、ダイナミックコンテンツ、ファイル添付、3Dコンテンツ) を制限したうえで使用できることが記載されている。	本書では、「 Q&A 」という。

通知名	内容	本書での略称
承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について（平成26年6月20日 薬食審査発0620第6号）	わが国においても、製造販売承認申請時に、臨床試験のデータを電子的（CDISCフォーマット）に提出することを定めた通知。	本書では「 電子データ基本的通知 」という。
「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」に関する質疑応答集（Q&A）について（平成26年6月20日 審査管理課事務連絡）	「電子データ基本的通知」についてのQ&Aを発出した。	本書では「 基本的考え方Q&A 」という。
承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について（平成27年4月27日付 薬食審査発0427第1号） 平成27年5月8日訂正	申請電子データ提出の方法について具体的に示した通知。	本書では「 電子データ提出実務的通知 」という。
「承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について」に関する質疑応答集（Q&A）について（平成27年4月27日 審査管理課事務連絡）	「電子データ提出実務的通知」についてのQ&Aを発出した。	本書では「 実務的通知Q&A 」という。
承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドについて（平成27年4月27日 薬機次発第0427001号）	電子データの提出に関する技術的な要件を発出した。	本書では「 電子データ提出技術的ガイド 」という。

表 1-2 eCTD 利用に関連する通知等

通知等名	内容
原薬登録原簿の利用に関する指針について（平成17年2月10日 薬食審査発第0210004号） 平成26年11月17日改正	医薬品に関するマスターファイルを電子的に登録する場合、そのフォーマットは「 eCTD通知 」に従うこととされている。
医薬品GCP実地調査の実施要領について（平成18年1月31日付 薬食審査発第0131006号 審査管理課長通知） 平成21年3月25日改正 平成22年5月28日改正	GCP実地調査の手続き、実施要領、提出資料等が解説されている。
「医薬品GCP実地調査の実施要領について」の一部改正について（平成21年3月25日付薬食審査発第0325001号 審査管理課長通知）	調査対象に「バイオ後続品」が追加された。
「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について」等の一部改正について（平成21年3月31日付薬食審査発第0331009号 審査管理課長通知）	訪問型調査導入に伴う改正。
新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施手続きについて（平成22年5月28日付薬機発第0528027号 総合機構理事長通知）	eCTD申請した場合、書面調査の直前提出資料の一部の提出が免除されることが説明されている。
医薬品の承認申請資料に係るGCP実地調査の実施手続きについて（平成22年5月28日付薬機発第0528028号 総合機構理事長通知） 平成24年10月12日改正 平成26年11月21日改正	eCTD申請した場合、GCP実地調査の直前提出資料の一部の提出が免除されることが説明されている。
再生医療等製品の承認申請資料に係る適合性書面調査及びGCP実地調査の実施手続きについて（平成26年11月21日付薬機発第1121010号 総合機構理事長通知）	eCTD申請した場合、GCP実地調査の直前提出資料の一部の提出が免除されることが説明されている。
新医薬品等の承認審査に係る情報公表のマスク処理について（平成22年2月8日 総合機構事務連絡）	情報公表時のPDFファイル作成についての留意事項が述べられている。

通知等名	内容
医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー：適格性確認のための資料における用法の記載要領、資料の構成及び様式（平成23年1月20日付薬食審査発0120第1号・薬食安発0120第1号 審査管理課長・安全対策課長通知）	バイオマーカーの適格性確認のための資料にeCTD形式を用いることができることが示されている。
治験安全性最新報告について（平成24年12月28日付薬食審査発1228第1号 審査管理課長通知）	治験安全性最新報告（DSUR）の様式について、eCTD様式で提出する場合、治験依頼者はDSURのeCTD構造における適切な配置に関して、関連規制当局に相談する。

1.2 eCTD とは

eCTDは、申請者から規制当局に規制情報を送付するためのインタフェースと定義され、同時に電子化申請資料の作成、審査、ライフサイクル管理及び保管を容易にすることを視野に入れて開発されている。ナビゲーション機能や検索機能を用いることによって審査の迅速化と、変更された文書を特定する情報付加により、ライフサイクル管理（履歴管理）の効率化を実現させた。電子による資料保管が、資料の一元管理及び保管スペース削減に貢献することは言うまでもない。

この電子化申請資料をWebブラウザで閲覧するために、eCTDは2つの情報、すなわち「技術文書」と「構造情報」から構成されている。「技術文書」とは、製造販売承認申請書に添付すべき資料の電子文書であり、PDFファイル（eCTDではリーフファイルと呼ばれる）を用いて作成される。「構造情報」とは、その技術文書がどの文書であるのかを定義する情報であり、XML（構造化文書記述言語）というマークアップ言語（構造記述言語）を用いて文書の属性情報が記述されている。構造情報（XML）はWebブラウザ上で紙CTDにおける目次の役割を担い、目次のタイトルを選択するとフォルダに保存されている該当の技術文書（PDFファイル）が表示されるしくみになっている。

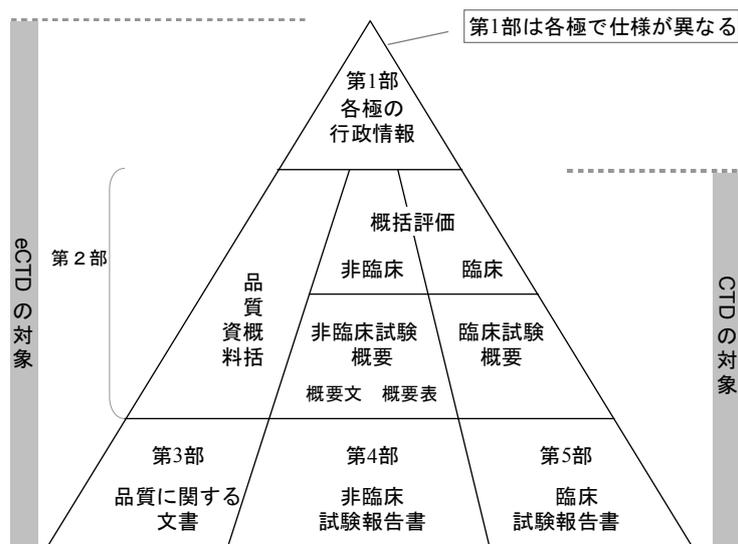
このように、作成にはある程度の専門知識を必要とするものの、特別な知識を必要とせず申請資料を閲覧することができる電子資料がeCTDである。

1.3 eCTD と紙CTD の違い

eCTDと紙CTDでは、規定される対象資料の範囲と、提出資料における物質的な形態に違いがある。

図1-2に示すとおり、ICHで合意されたCTDは、全地域に共通な第2部から第5部（M2～M5）の資料構成を規定しているが、更にeCTDでは第1部（M1）を含めた全資料の電子化仕様を対象としている。

図 1-2 eCTD と CTD の対象



eCTD と紙 CTD の提出資料における物質的な形態の違いを図 1-3 に示した。添付資料は、紙 CTD においては紙であるのに対し、eCTD では PDF ファイルである。また、紙 CTD で作成される目次は、eCTD では XML を用いた電子的な目次になる（第3部「4章」参照）。文書中に記載される「引用」「参照」の文言は、該当箇所へのナビゲーション機能を持たせるために、eCTD ではハイパーテキスト・リンクを用いる。紙 CTD で使用するタブ（インデックス）は、eCTD では XML インスタンスが代わりに機能し、紙 CTD のボリュームファイリングは、eCTD のフォルダがその役目を担う。

図 1-3 電子申請の場合と、紙媒体による申請の場合の資料の違い

	電子申請の場合	⇔	紙媒体による申請の場合	
提出資料	PDFファイル	技術文書 (添付資料)	紙	提出資料
	XMLを用いた電子的な目次 * m1.1のみPDFファイルが必要	目次	m1.1, m2.1, m3.1, m4.1, m5.1の目次	
	ハイパーテキスト・リンク	相互参照	引用	
	XML インスタンス	インデックス	タブ	
	フォルダ	ボリューム ファイリング	ファイル	

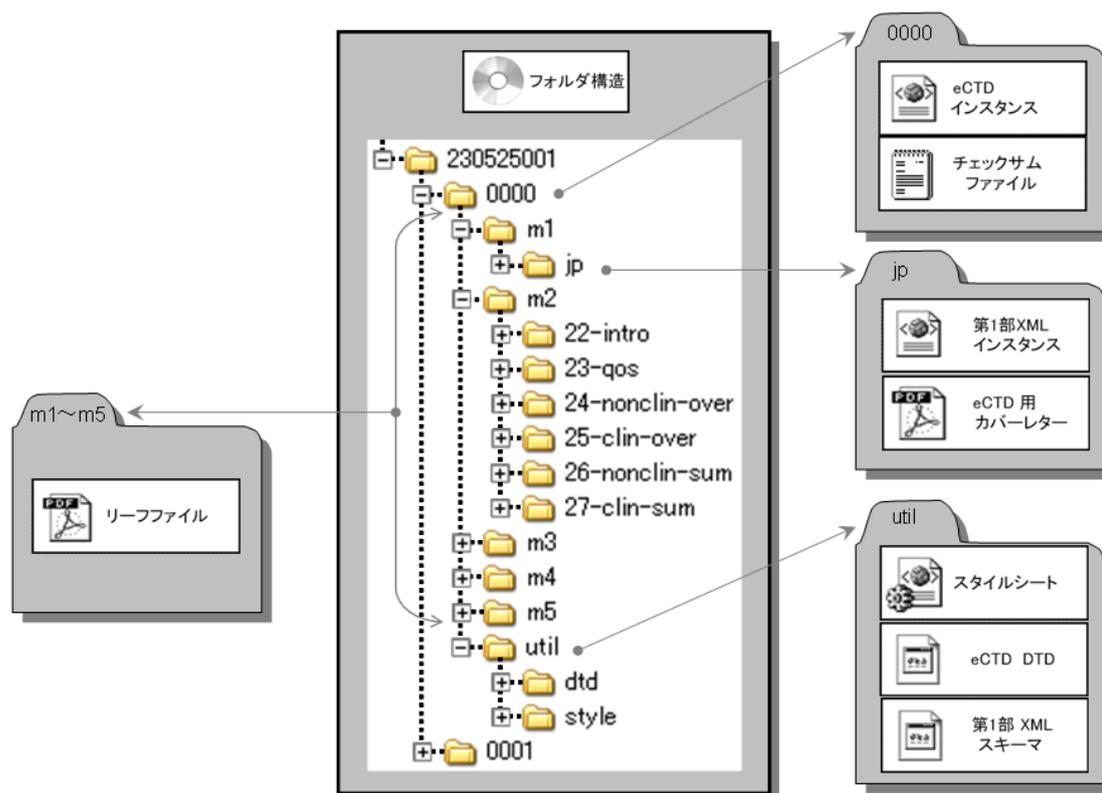
以上のような違いはあるものの、eCTD の技術文書（PDF ファイル）は、紙 CTD 作成に用いる電子ファイル（Word 等）から PDF 変換を行って作成することができる。また、電子的な目次を作成するために必要な構造情報は、CTD の目次から得られる情報を元に作成する。このように、紙 CTD の作成と同様、添付すべき資料と目次情報が用意されれば eCTD の作成は可能である。

1.4 eCTD を構成する要素

eCTD を構成する要素とその保存場所を、[図 1-4](#) に示す。eCTD は、先に述べた構造情報である「eCTD インスタンス」、「eCTD DTD (Document Type Definition)」、「第1部 XML インスタンス」、「第1部 XML スキーマ」(第3部「4章」参照)、技術文書である「リーフファイル」、リーフファイルを格納する「フォルダ構造」、申請者が作成した eCTD と審査当局が受領した eCTD が同一であることを保証するための値を記載した「チェックサムファイル」、eCTD 申請において必要な情報を記載した「eCTD 用カバーレター」、これらをコンピュータシステム上で表示するための「スタイルシート」の九つの要素で構成されている。

以下に各構成要素の概要について述べるが、詳細は、第2部及び第3部に後述する。

図 1-4 eCTD を構成する要素と保存場所



1.4.1 eCTD インスタンス、eCTD DTD、第1部 XML インスタンス及び第1部 XML スキーマ

XML は、文書やデータの意味や構造を記述する言語である。この XML 言語によって作られた文書を、XML 文書と呼ぶ。通常、文書を構成する「内容」、「構造」、「体裁」という3つの要素は XML では分離して扱われる。「内容」は XML インスタンスと呼ぶものに記載されるが、その XML インスタンスの「構造規則」は、DTD (Document Type Definition) や XML スキーマ等と呼ばれる、規則を定義したファイルに記述される。また、XML 文書の「体裁」はスタイルシートに記述される。スタイルシートについては、第1部「1.4.6 項」に後述する。

eCTD DTD は eCTD 全体の目次構成を定義するものであり、各極共通である。第1部 XML インスタンスの書き方は各極により異なるが、日本においては XML スキーマを用いて定義されている。これらの規則定義文書は、ICH 及び各規制当局から提供され、一切の変更はできない。

eCTD インスタンス及び第1部 XML インスタンスは、DTD 及び XML スキーマの定義に基づいて作成される XML 文書であり、申請添付資料の構成を示すものである。資料の目次あるいは資料一覧の役割を果たすことから、eCTD の提出ごとに作成する必要がある。

詳細は、第2部「3.4 項」、「3.5.4 項」、第3部「4 章」、「5 章」、参照のこと。

1.4.2 リーフファイル

リーフファイルは、先に述べた技術文書（医薬品承認申請に添付すべき資料の電子文書ファイル）を指している。

eCTD を構成するリーフファイルは、その文書ファイル単位、名称及び保存場所が定められている。また、通常は PDF ファイルを用い、電子化した申請資料を審査環境下で正確に表示すること、審査を容易にすること等を考慮した仕様が定められている。

詳細は、第2部「3.2 項」、「3.5.2 項」、第3部「2 章」、「5.7 項」参照のこと。

1.4.3 フォルダ構造

フォルダは、eCTD を構成する要素を格納する場所であり、基本的な構造はフォルダ名称も含めて規定されている。

図 1-4 に ICH で定められたフォルダ構造の一部を示す。トップレベル・フォルダ名は「191024001」となっているが、実際の申請では、審査当局よりあらかじめ発行される eCTD 受付番号をトップレベル・フォルダ名とする。初回申請時は「191024001」フォルダの中に初回提出を意味する「0000」というフォルダを置き、その下に「m1、m2、m3、m4、m5」の各モジュールフォルダ及び構造情報を保存する「util」フォルダを置く。2 回目の提出（初回申請に対する修正）時は「191024001」フォルダの中に「0001」フォルダを置き、その下に修正のあったリーフファイルを保存するために必要なモジュールフォルダ及び構造情報を保存する「util」フォルダを置く。また、「m1」フォルダ内には申請を行う地域のフォルダ（日本の場合は「jp」フォルダ）を置く。

詳細は、第2部「3.3 項」、「3.5.3 項」、第3部「3 章」参照のこと。

1.4.4 チェックサムファイル

チェックサムファイルは、申請者が作成した eCTD と審査当局が受領した eCTD が同一であることを保証するための値（チェックサム値）が記載されたファイルである。なお、eCTD においては、演算手法として MD5 チェックサムと呼ばれるハッシュ関数を利用する。

チェックサム値は、eCTD インスタンス、第1部 XML インスタンス、各リーフファイルに対して算出する。このうち、eCTD インスタンスに対するチェックサム値を記載したテキストファイル「index-md5.txt」がチェックサムファイルである。第1部 XML インスタンスに対するチェックサム値及び各リーフファイルに対応するチェックサム値は、eCTD インスタンスに記載することが定められている。なお、M1 のリーフファイルのチェックサム値は第1部 XML インスタンスに書き込む。

詳細は、第3部「4.2.2.4 項」、「6.2.4.2 項」参照のこと。

1.4.5 eCTD 用カバーレター

eCTD 用カバーレターは eCTD 申請の鑑となる様式であり、eCTD 受付番号、index.xml のチェックサム値、Index-md5.txt の内容等の情報を記載する。申請資料の提出ごとに作成する必要がある、紙として提出するとともに、資料の一部として PDF ファイルを eCTD に含める。

詳細は、第2部「3.6.4 項」参照のこと。

1.4.6 スタイルシート

スタイルシートは、XML 文書で記述された内容を、Web ブラウザ（インターネットエクスプローラ等）に表示するために必要なファイルである。

図 1-5 に示すとおり、スタイルシートを用いて XML 文書の表示の体裁を指定することによって、審査資料としての体裁をとった目次が表示される。このため、ICH-M2 提供標準スタイルシート及び各規制当局が提供する M1 用スタイルシートは、申請資料の提出ごとに eCTD に含める必要がある。

詳細は、第3部「4.3.3 項」参照のこと。

図 1-5 スタイルシート役割



2. eCTD 要件のまとめ

eCTD の要件は、表 1-1 の通知中に個々に示されている。また、eCTD 通知と eCTD 取扱い通知で一部要件について異なる点がある。表 1-1 の通知類（2015 年 11 月 1 日時点）より、項目ごとに eCTD の要件を下記にまとめたので参考にいただきたい。

2.1 リーフファイルに関する規制要件及び手引き推奨設定

リーフファイルは、申請資料に添付すべき資料の文書を電子化したファイルを指しており、通常は PDF 形式である。リーフファイルに関して、表 2-1 に示す規制要件が定められている。これらの規制要件の中では相反する内容があるが、そのような項目の解釈は、第 2 部以降に示すので参照してほしい。

また、リーフファイルに関する規制要件については、PDF 作成の前段階である Word 等での文書作成段階で対応すべき要件もあり、留意が必要である。

詳細は第 3 部「1 章」及び「2 章」を参照のこと。

表 2-1 リーフファイルに関する規制要件

要件	該当文書	参照先	
フォーマット	• PDF、XML、グラフィック形式のみである	eCTD 通知	付録 2：共通フォーマット (Page 2-2)
	• 添付資料一覧は、PDF 及び Excel 形式で提出すること	eCTD 取扱い通知	別紙 1：4.7 日本固有のリーフファイルについて (Page 4)
	• グラフィック：可能な場合は PDF • PDF が使用できない場合：JPEG、PNG、SVG、及び GIF	eCTD 通知	付録 2：共通フォーマット (Page 2-2)
	• TIFF は利用できない	Q&A	#20
	• PDF 形式及び Microsoft Office 形式以外のファイル形式で提出する必要がある場合は、事前に審査当局に相談する	eCTD 取扱い通知	別紙 1：4.6 ファイルの種類 (Page 4)
承認申請書 (写)	• FD 申請ソフトから出力された情報を PDF 形式で添付する	eCTD 取扱い通知	別紙 1：4.7 日本固有のリーフファイルについて (Page 4)
添付資料一覧	• PDF 形式及び Excel 形式で提出すること • 項目（一覧表では 1 行に収めること）： 1. 添付資料番号, 2. タイトル, 3. 著者, 4. 試験実施期間, 5. 試験実施場所 6. 報種類（国内、海外）, 7. 掲載誌, 8. 評価資料・参考資料の別	eCTD 取扱い通知	別紙 1：4.7 日本固有のリーフファイルについて (Page 4)
症例一覧表	• PDF 形式とする。 • Microsoft Excel 形式等での提出を別途求めることがある（両形式のファイル間で内容の矛盾が生じないこと）	eCTD 取扱い通知	別紙 1：4.7 日本固有のリーフファイルについて (Page 4)
ファイル名	• ファイル名は、小文字の「a」から「z」、数字の「0」から「9」及びハイフン「-」を使用する • ファイル名の最大長は拡張子を含めて 64 文字である	eCTD 通知	付録 2：名称 (Page 2-4) 付録 2：名称 (Page 2-5) 付録 3：フォルダ名及びファイル名に関する慣例 (Page 3-1)
ファイルサイズ	• PDF のファイルは 100 MB 以下にすべきである	eCTD 通知	付録 7：PDF (Page 7-1)
PDF の仕様	• 日米 EU 三極の各当局は、PDF バージョン 1.4 で保存した PDF ファイルを読み込むことができる	eCTD 通知	付録 7：PDF (Page 7-1)

	要件	該当文書	参照先
PDF の仕様	<ul style="list-style-type: none"> 全ての ICH 地域で、(JavaScript、ダイナミックコンテンツ、ファイル添付、3D コンテンツ機能を使用しない) PDF バージョン 1.4~1.7 を用いることができる。 	—	「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」に関する Q&A について (平成 25 年 1 月 21 日 審査管理課事務連絡)
	<ul style="list-style-type: none"> 公表されている eCTD 審査用 PC 環境において閲覧できるバージョンで提出する 	国内 eCTD Q&A	Q3-16
	<ul style="list-style-type: none"> PDF ファイルは Web 表示用に最適化する 	eCTD 通知	付録 7 : PDF (Page 7-1)
	<ul style="list-style-type: none"> 申請資料の審査に Adobe Acrobat で提供される以外のプラグインは要しないこととする 		付録 7 : Acrobat プラグインの利用 (Page 7-5)
	<ul style="list-style-type: none"> PDF ファイルには、ハイライト、下線、ノート注釈等の注釈を付与しない 	国内 eCTD Q&A	Q3-10
PDF の作成	<ul style="list-style-type: none"> 平成 18 年 3 月以前に紙媒体で作成された第 3~5 部に添付する報告書等:判読可能であれば、スキャニングにより作成した PDF 等であっても、eCTD に含めて差し支えない 原則、それ以降に作成される資料に関しては、テキスト PDF を作成する 	eCTD 取扱い通知	別紙 1 : 4.7.4 過去に作成された資料の取扱い (Page 4)
フォント種類	<ul style="list-style-type: none"> 推奨英字フォント : Times New Roman、Arial、Courier (これ以外の英字フォントはフルセット埋込みする) 	eCTD 通知	付録 7 : フォント (Page 7-1)
	<ul style="list-style-type: none"> 推奨日本語フォント : MS ゴシック、MS 明朝、中ゴシック、細明朝 (これ以外の日本語フォントセットは極力避ける) 	eCTD 取扱い通知	別紙 1 : 4.2.1 推奨日本語フォント (Page 2)
フォントサイズ	<ul style="list-style-type: none"> 英語文書は原則として、Times New Roman 12 pt 	eCTD 通知	付録 7 : フォントサイズ (Page 7-2)
	<ul style="list-style-type: none"> 日本語文書は原則として、10.5 pt 図表等では判読可能なサイズ (例えば 8 pt 以上) とすること 	eCTD 取扱い通知	別紙 1 : 4.2.2 本文のフォントサイズ (Page 3)
フォント色	<ul style="list-style-type: none"> 原則黒色 黒色以外を使用する場合は、グレースケール (白黒階調) プリンタで適切に印字可能であること 	eCTD 通知	付録 7 : カラーフォントの使用 (Page 7-2)
	<ul style="list-style-type: none"> 不必要な文字装飾を施さないこと。 ハイパーテキスト・リンクの指定は青色のフォントにすることが望ましい 	eCTD 取扱い通知	別紙 1 : 4.2.3 フォントの色 (Page 3)
ページの向き	<ul style="list-style-type: none"> 縦長のページはすべて縦置きに、横長のページはすべて横置きにする 	eCTD 通知	付録 7 : ページの向き (Page 7-2)
ページサイズ	<ul style="list-style-type: none"> A4 サイズ又はレターサイズとする 	eCTD 通知	付録 7 : ページサイズおよびマージン (Page 7-3)
余白	<ul style="list-style-type: none"> ページ余白は十分確保する (縦長ページ左側 : 2.5 cm、横長ページ上側 : 2.0 cm) 横長の向きのページの場合は、左右は 0.8cm 以上でよい。 	eCTD 通知	付録 7 : ページサイズおよびマージン (Page 7-3)

	要件	該当文書	参照先
ヘッダー・フッター	<ul style="list-style-type: none"> 文書のすべてのページに内容を容易に特定できる一意のヘッダあるいはフッタをつける 一意な識別子は文書の一般的な内容（例えば、試験番号、バッチ番号）で十分である 	eCTD 通知	付録7：ヘッダ及びフッタ (Page 7-3)
ハイパーテキスト・リンク	<ul style="list-style-type: none"> 目次 (TOC, Table of Contents) のある文書にはブックマークがついていることが期待される TOC のない文書には、ブックマークが文書内容のナビゲーションに役立つ場合、ブックマークをつける 試験結果を要約した4ページの文書に、ナビゲーションの助けとなるブックマークが必要となる場合がある 単一のデータ・リストで構成される300ページのファイルの場合、それ以上の内部構造はないため、ブックマークは必要ない 	Q&A	#53
	<ul style="list-style-type: none"> 第2部から第3部～第5部へのハイパーテキスト・リンクは可能な限り設定する 	eCTD 取扱い通知	別紙1：4.4 ハイパーテキスト・リンク (Page 3)
	<ul style="list-style-type: none"> ハイパーテキスト・リンクは、細線の長方形で囲むか、青色のテキストにより指定する。 eCTD 内のオブジェクト間のリンクは相対パスとする 同一ページ上にない注釈や関連セクション、参考文献、付録、表又は図へのハイパーテキスト・リンクは有用である 「リンクのプロパティ」の倍率は「ズーム設定維持」にする 	eCTD 通知	付録7：ハイパーテキスト・リンクおよびブックマーク (Page 7-4)
ブックマーク (しおり)	<ul style="list-style-type: none"> 目次の階層レベルと順序に従う (目次の階層以上のブックマークのレベルは設けない) ブックマークは原則として第4階層までを表示すること 「しおりのプロパティ」の倍率は「ズーム設定維持」する 	eCTD 通知	付録7：ハイパーテキスト・リンクおよびブックマーク (Page 7-4)
	<ul style="list-style-type: none"> PDFのブックマークは、同一ファイル内のCTD項目及び目次に相当するものを設定する 同一文書を複数ファイルに分割する場合、同一文書全体でブックマークを設定するか、複数ファイルで構成されていることが認識できるようにする ブックマークの第2階層以下は閉じた状態にする 	eCTD 取扱い通知	別紙1：4.3 ブックマーク (しおり) (Page 3)
表示方法	<ul style="list-style-type: none"> ブックマークがある場合：開いた際の最初のビューを「しおりとページ」に設定する ブックマークがない場合：開いた際の最初のビューをページのみに設定する 	eCTD 通知	付録7：オープン・ダイアログ・ボックス (Page 7-5)

	要件	該当文書	参照先
表示方法	<ul style="list-style-type: none"> 「初期表示」－ICH では以下の設定を推奨する：表示 (Show) =ブックマークとページ、ページレイアウト=デフォルト、倍率=デフォルト、ページ番号 (Open to Page Number) =1 	Q&A	#55
ページ番号付け	<ul style="list-style-type: none"> 文書の内部のページ番号のみ付与する (文書をまたがる「ページ番号/巻」を付す必要はない) 文書の最初のページ番号が「1」であり、すべてのページにアラビア数字で連続番号を付与する タイトルページや目次ページ等にローマ数字を振らない (文書全体で連続番号を付与する) Acrobat の番号付けと一致させる 文書を分割した際には、2 番目又は後続のファイルには 1 番目のファイル又は先行するファイルからの連続番号を付与する 	eCTD 通知	付録 7：ページ番号づけ (Page 7-4)
スキャン PDF	<ul style="list-style-type: none"> スキャンして作成した PDF 文書は、コンピュータ画面上と印刷時のいずれでも判読できること (300 dpi の解像度でスキャンする) 写真については、600 dpi の解像度でスキャンする 手書きメモを含む紙の文書は 300dpi 以上の解像度でスキャンする 手書きメモは明瞭にするために黒色インキで書くこと スキャンした文書に漢字が含まれる場合は 600 dpi が推奨される スキャンして作成した PDF 文書は、グレースケールやカラーの使用は望ましくない キャプチャした画像は非均一なスケールリング (サイジング) をしない 画像を含む PDF ファイルでは、画像をダウンサンプルしない 白黒写真を提出する場合、8-bit グレースケール画像とする カラー写真を提出する場合は、24-bit RGB 画像とする 8-bit グレースケール及びカラー画像を含む PDF ファイルでは、可逆圧縮 (Zip/Flate) を用いる 白黒画像の可逆圧縮には、CCITT Group4 Fax 圧縮技術を使用する 	eCTD 通知	付録 7：PDF 文書および画像の作成方法 (Page 7-3, 7-4)
	<ul style="list-style-type: none"> スキャンする文書の解像度は原則 eCTD 通知に基づくが、申請者は審査当局の読みやすさを考慮し、解像度を設定する 	eCTD 取扱い通知	別紙 1：4.5 スキャン文書の解像度 (Page 3)

	要件	該当文書	参照先
署名ページ	<ul style="list-style-type: none"> 電子署名による受付が可能とされるまでの間、署名又は記名・捺印等のページは当該ページをスキャニングし、電子媒体に保存して eCTD に添付する 当該ページを間違いなくスキャニングしたことを示す陳述書を別途書面で提出する 陳述書の電子ファイルを M1.3 に保管する 	eCTD 取扱い通知	別紙 1:2.1 eCTD とする場合の要件 (Page 1)
カバーレター	<ul style="list-style-type: none"> eCTD 用カバーレター (様式 1) は申請資料の提出ごとに必要 eCTD 用カバーレターは eCTD 資料の一部として PDF ファイルで含めるとともに、紙としても提出すること m1/jp フォルダ下に保存する 申請者が複数の場合は、カバーレターを申請者ごとに作成する 	eCTD 取扱い通知	別紙 1:3.2 eCTD 用カバーレター (Page 2)
セキュリティ	<ul style="list-style-type: none"> eCTD の個別ファイルに対し、ファイルレベルのセキュリティ設定やパスワード保護を含めない。 ファイルに対するセキュリティ・フィールドは、印刷、文書に対する変更、テキストとグラフィックスの選択、及び注釈とフォーム・フィールドの追加や変更ができるように設定する 	eCTD 通知	付録 7: セキュリティ (Page 7-5)
	<ul style="list-style-type: none"> 当分の間 eCTD において暗号化は行わない 	eCTD 取扱い通知	別紙 1: 9.2 暗号化 (Page 10)
	<ul style="list-style-type: none"> Microsoft Excel 形式ファイルは読み取り専用にする 	eCTD チェックリスト通知	2)-7

2.2 フォルダ構造に関する規制要件

フォルダ構造に関する規制要件を表 2-2 にまとめた。

フォルダは、eCTD を構成する要素を格納する場所であり、基本的な構造は eCTD 通知でフォルダ名称を含めて規定されている。また、申請者がフォルダ名称を決定する場合もある。

詳細は第3部「3章」を参照のこと。

表 2-2 フォルダに関する規制要件

	要件	該当文書	参照先
フォルダ構造	<ul style="list-style-type: none"> 基本フォルダ構造は eCTD 通知付録 4 に基づき作成する 申請連番ディレクトリには、少なくとも 2 つのファイルと、1 つ以上のディレクトリをおく 2 つのファイルのうち、1 つはインスタンスで、もう一つはインスタンスの MD5 チェックサムである 	eCTD 通知	付録 2: eCTD 申請 (Page 2-1)
	<ul style="list-style-type: none"> 申請者のデータを配置し、必要に応じてサブフォルダを追加する、又は不必要なフォルダを削除する 	eCTD 通知	付録 2: eCTD 申請 (Page 2-2)
	<ul style="list-style-type: none"> 原薬の数、及び原薬製造業者（又は場所）の数に従って 3.2.S フォルダを作成する 剤形及び力価の種類に従って、3.2.P フォルダを作成する 新規添加剤の名称を、3.2.A.3 フォルダ名に含める 	eCTD 通知	付録 3: CTD モジュールに対する一般的留意事項 (Page 3-4) 付録 4: eCTD に対するファイル構成 (Page 4-10, 4-17, 4-26)
	<ul style="list-style-type: none"> 通常、参考文献のコピーは文献ごとに 1 ファイルとして提出する 	eCTD 通知	付録 4: eCTD に対するファイル構成 (Page 4-26, 4-47, 4-63)
	<ul style="list-style-type: none"> M5 では各試験に対してディレクトリを作成し、試験報告書に関連するファイルはそのディレクトリ内で整理すること 	eCTD 通知	付録 4: eCTD に対するファイル構成 (Page 4-49)
	<ul style="list-style-type: none"> 5.3.5 下のフォルダ名には申請する適応症（適切であれば略す）を必ず含める 	eCTD 通知	付録 4: eCTD に対するファイル構成 (Page 4-58)
	<ul style="list-style-type: none"> ライフサイクルごとに申請連続番号フォルダに格納された index.xml に対する DTD を「util」フォルダに入れる 地域 XML バックボーンファイルに対する DTD は各申請の util フォルダに入れる 	eCTD 通知	付録 6: eCTD XML 申請 (Page 6-2)
	<ul style="list-style-type: none"> eCTD 受付番号をトップレベル・フォルダ名とする 	eCTD 取扱い通知	別紙 1: 5.1.1 トップレベル・フォルダ名 (Page 5)
	<ul style="list-style-type: none"> 症例一覧表及び図を格納するフォルダ名は、以下のとおり「537-crf-ipl」フォルダ以下に作成する <ol style="list-style-type: none"> 5-3-7-patients-lists 5-3-7-ae-lists 5-3-7-sae-lists 5-3-7-lab-lists 5-3-7-lab-figs 	eCTD 取扱い通知	別紙 1: 5.1.2.1 症例一覧表フォルダ (Page 5)
	<ul style="list-style-type: none"> 原則として第 4 部、第 5 部を構成する個々の報告書フォルダを作成する場合は一報告書ごとにフォルダを作成する 	eCTD 取扱い通知	別紙 1: 5.1.2.2 非臨床試験並びに臨床総括報告書フォルダ (Page 6)

	要件	該当文書	参照先
フォルダ構造	<ul style="list-style-type: none"> • m1/jp フォルダ以下に必要な応じフォルダを作成する 	eCTD 取扱い通知	別紙1：5.1.2.3 第1部用フォルダ (Page 6)
フォルダ名	<ul style="list-style-type: none"> • 追加ディレクトリやファイルには説明的で適切かつ簡潔な名前をつけること 	eCTD 通知	付録2：ディレクトリ構造 (Page 2-1)
	<ul style="list-style-type: none"> • 小文字の「a」から「z」、数字の「0」から「9」及びハイフン「-」を使用する。 • フォルダ名として日本語文字を使用しない • フォルダ名は、64文字以下 • すべてのフォルダ名と、ファイル名の長さは230文字以下 	eCTD 通知	付録2：名称 (Page 2-4, 2-5) 付録3：CTD モジュールに対する一般的留意事項 (Page 3-1)

2.3 インスタンスに関する規制要件

XML インスタンスは、XML eCTD DTD に基づいて作成されたテキストファイルであり、eCTD 全体用のインスタンスと M1 のインスタンスの2種類がある。なお、インスタンスに関する規制要件は多岐にわたり、第1部での取扱い範囲を超えるため、代表的なもののみ表2-3に示した。

詳細は、第3部「4章」、「5章」を参照のこと。

表2-3 インスタンスに関する規制要件

	要件	該当文書	参照先
インスタンスの作成	<ul style="list-style-type: none"> いかなる申請についても、eCTD 通知 付録8で定義するXML eCTD DTDに従って、XML インスタンスを作成し、検証することが必要である 	eCTD 通知	付録1：アーキテクチャの概要 (Page 1-1)
	<ul style="list-style-type: none"> インスタンスは、申請連番ディレクトリ (submission sequence number directory) におく 申請連番ディレクトリには、少なくとも2つのファイルと、1つ以上のディレクトリをおく 2つのファイルのうち、1つはインスタンスで、もう一つはインスタンスのMD5チェックサムである インスタンスの考え方は、eCTDの申請資料すべてを含む一つのXML文書を作成するのではなく、eCTD申請のファイルへのリンクをインスタンスのリーフ要素に持たせる、というものである インスタンスにはリーフレベル (最下層) のメタデータも含める 	eCTD 通知	付録2：eCTD申請 (Page 2-1)
	<ul style="list-style-type: none"> XML インスタンスを実際に作成するときには、ファイルを参照するのにリーフIDを使用すること 	eCTD 通知	付録6：オペレーション属性 (Page 6-4)
	<ul style="list-style-type: none"> 階層構造により、XMLでは2つ以上の要素を関連付けることができる。これには、1つの要素を他の要素内に入れ子にすればよい。 	eCTD 通知	付録7：XMLファイル (Page 7-6)
	<ul style="list-style-type: none"> eCTD申請には、eCTD XML インスタンスに対するチェックサムファイルも含めて、個々のファイルに対するチェックサムを含めること チェックサムにはMD5メッセージ・ダイジェスト・アルゴリズム (MD5 Message Digest Algorithm) を用いること 	eCTD 通知	付録2：eCTD申請 (Page 2-3)
	<ul style="list-style-type: none"> XMLバックボーンでは、1つ以上のリーフ要素が同じ物理ファイルを示すことも可能である しかし同一のファイルに対するポイントが複数あると、規制当局におけるファイルのライフサイクル管理は難しくなることがあるので慎重を要する 	eCTD 通知	付録6：eCTD XML申請 (Page 6-1)

	要件	該当文書	参照先
インスタンスの作成	<ul style="list-style-type: none"> 地域行政 XML バックボーンファイルは、申請ごとに地域固有のモジュール1フォルダに入れる 個々の提出において、地域行政 XML バックボーンファイルを参照するリーフ要素のオペレーション属性は常に「new」である 地域のインデックスファイルのチェックサムを含む別個のファイルは不要であり、このファイル（およびその MD5 チェックサム値）は index.xml ファイルのリーフ要素により参照される 地域 XML バックボーンファイルに対する DTD は各申請の util フォルダに入れる。 	eCTD 通知	付録6：eCTD XML 申請 (Page 6-2)
	<ul style="list-style-type: none"> 原則として Node Extension は使用しない ただし、対応可能な手段が他にない場合は審査当局に事前に相談の上使用することで差し支えない eCTD 通知 付録6に『個々の提出において、地域行政 XML バックボーンファイルを参照するリーフ要素のオペレーション属性は常に「new」である。』との記載があるが、第1部の内容を変更する場合は「8.3 のオペレーション属性」と同様に取り扱うこととし、eCTD インスタンスから第1部のインスタンスを参照するリーフ要素のオペレーション属性は「replace」とすること 	eCTD 取扱い通知	別紙1：6.1 eCTD インスタンス作成に関する留意事項 (Page 6)
	<ul style="list-style-type: none"> eCTD XML インスタンスについては、チェックサムをテキストファイルに記述し、ファイル名を index-md5.txt として index.xml と同じフォルダに格納する。また、このチェックサム値を eCTD 用カバーレターに記載する 	eCTD 取扱い通知	別紙1：9.1 チェックサム (Page 10)
オペレーション属性	<ul style="list-style-type: none"> 初回の申請ではすべてのリーフ要素は「新規 (new)」である 2回目、3回目、4回目等の申請では、新たに提出されるリーフ要素は、以前に提出したリーフ要素との関係の有無によりすべて異なるオペレーション属性を持ち得る 	eCTD 通知	付録6：オペレーション属性 (Page 6-3)
改訂時の対応	<ul style="list-style-type: none"> XML バックボーンには、更新を識別し、申請の種類による違いに対応してナビゲーションを支援するためのメタデータを含める 	eCTD 通知	付録1：アーキテクチャの概要 (Page 1-2)
	<ul style="list-style-type: none"> 改訂時の eCTD インスタンスは、追加、変更等が行われなかったリーフファイルに関する記述も含め、その時点における申請資料全体を記述するものとする 	eCTD 取扱い通知	別紙1：8.2 改訂時の対処方法 (Page 7)

	要件	該当文書	参照先
改訂時の対応	<ul style="list-style-type: none"> 原則として資料差し替え時はオペレーション属性値に replace 属性値、補足追加資料提出の場合はオペレーション属性値に append 属性値を使用する 	eCTD 取扱い通知	別紙1：8.3 オペレーション属性 (Page 9)
	<ul style="list-style-type: none"> M1 インスタンスを差換えた場合、index.xml の operation 属性値には replace を記載する 	eCTD 取扱い通知	別紙1：6.3 第1部のインスタンス改訂に関する留意事項 (Page 6)
インスタンス	<ul style="list-style-type: none"> m2-7-3 要素と m5-3-5 要素には indication 属性を記載する 	eCTD 通知	付録6：複数の適応症がある場合の手引き (Page 6-13)
	<ul style="list-style-type: none"> m3-2-s-drug-substance 要素には substance、manufacturer 属性を記載する 	eCTD 通知	付録6：複数の原薬、製造業者および製剤がある場合の手引き (Page 6-14)
	<ul style="list-style-type: none"> m3-2-p-drug-product 要素には product-name、dosageform、manufacturer 属性を記載する 	eCTD 通知	付録6：複数の原薬、製造業者および製剤がある場合の手引き (Page 6-15)
	<ul style="list-style-type: none"> M1 の param は、CTD 番号を用い、m1-01、m1-02 と記載する 	eCTD 取扱い通知	別紙2：4. 要素／属性の解説 (Page 13)

2.4 提出に関する規制要件

提出に関する規制要件として、表 2-4 に示す項目が規定されている。
詳細は、第2部「5章」及び「7章」、第3部「6章」を参照のこと。

表 2-4 提出に関する要件

	要件	該当文書	参照先
事前予約	<ul style="list-style-type: none"> 申請資料等の提出については、審査業務部業務第一課に連絡し、担当者として調整した日に持参する 日程調整の際に eCTD 申請する旨を伝え、eCTD 受付番号を取得する 	独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う審査等業務に係る申請・届出等の受付等業務の取扱いについて（平成 17 年 3 月 30 日付 薬機発第 0330003 号）	申請・届出受付等業務実施要領（別添）
eCTD の提出	<ul style="list-style-type: none"> 申請者は承認申請手続きを行った後、eCTD 資料を医薬品医療機器総合機構に提出する 	eCTD 取扱い通知	別紙 1:7.1.1 提出先 (Page 6)
提出媒体	<ul style="list-style-type: none"> 記憶媒体として CD-R 又は DVD-R を用いて提出する 1.4MB 未満の場合は FD による提出でも差し支えない その他の媒体による提出を希望する場合には、提出先に事前に相談すること 提出メディア本体には以下を記載する。 <ul style="list-style-type: none"> eCTD 受付番号 申請区分 申請日 資料提出日^{※1} ※1：当該ライフサイクルの資料提出日を記載 販売名 申請者名 媒体の順序が識別できる番号^{※2} ※2：提出電子媒体が複数の場合 eCTD の位置づけ（正本若しくは参考の別）^{※3} 連続提出番号^{※3} 備考 ※3：eCTD 取扱い通知には記載されていないが、「eCTD の位置づけ（正本若しくは参考の別）」、「連続提出番号」についても記載されていることが望ましい。（本書執筆者注） 	eCTD 取扱い通知	別紙 1:7.2 提出媒体 (Page 6)
eCTD カバーレター	<ul style="list-style-type: none"> 申請者は PDF ファイル（例 cover.pdf）としてカバーレターを提供すること 	eCTD 通知	付録 5：カバーレター（Page 5-2）

	要件	該当文書	参照先
eCTD カバーレター	<ul style="list-style-type: none"> • eCTD 用カバーレターは eCTD 取扱い通知の様式1を用いる • eCTD 用カバーレターは eCTD 資料の一部として PDF ファイルで含めるとともに、紙としても提出する • eCTD 用カバーレターファイルの保存場所は m1/jp フォルダ下とする • 申請者が複数の場合は、カバーレターを申請者ごとに作成してもよい • eCTD 用カバーレターは、申請資料の提出ごとに必要なものである 	eCTD 取扱い通知	別紙1：3.2 eCTD 用カバーレター (Page 2)
	<ul style="list-style-type: none"> • 医薬品医療機器総合機構は提出資料を確認し、受理可能であると判断された場合は、eCTD 用カバーレターの出力用紙に受領印を押印する • 申請者は、この受領印をもって受領確認がなされたものとする 	eCTD 取扱い通知	別紙1：7.1.2 受領確認 (Page 6)
陳述書	<ul style="list-style-type: none"> • 署名・捺印した当該ページを間違いなくスキャニングしたことを示す陳述書については、紙及び電子 (eCTD M1.3 に含める) にて提出する 	eCTD 作成要領通知	別紙1：2. eCTD 要件のまとめ
動作確認	<ul style="list-style-type: none"> • 審査当局が公表する審査の標準環境を考慮し、eCTD 通知で要求する機能 (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 • 提出前に動作を確認する方法については、審査当局のホームページに掲載された情報を確認の上で適宜実施する 	eCTD 取扱い通知	別紙1：2.2.3 動作確認 (Page 1)
その他	<ul style="list-style-type: none"> • 海外での承認申請資料等において日本では要求していないデータが含まれていても、削除を求めるものではない • ただし、Study Tagging File (STF) は削除する 	eCTD 取扱い通知	別紙1：10. その他 (Page 10)

2.5 スタイルシートに関する規制要件

スタイルシートに関する規制要件を表 2-5 に示す。

スタイルシートは、ICH M2 専門家作業部会が作成した標準スタイルシート「ectd-2-0.xml」と、PMDA が提供する M1 用スタイルシート「jp-regional-1-0.xml」が公開されており、これら入手し利用することができる。スタイルシートはライフサイクルごとに所定の「util/style」フォルダに格納する。

表 2-5 スタイルシートに関する規制要件

	要件	該当文書	参照先
eCTD スタイルシート	<ul style="list-style-type: none"> スタイルシートは ICH-M2 が提供する標準スタイルシート、審査当局が提供する第 1 部用標準スタイルシート又は申請者が作成したスタイルシートを含めること ただし、申請者が作成するスタイルシートは標準スタイルシートと同様に動作することを申請者側で動作確認を行い提出すること 	eCTD 取扱い通知	別紙 1:2.2.1 スタイルシート (Page 1)
	<ul style="list-style-type: none"> 標準スタイルシートは、以下のサイトから入手できる。 http://estri.ich.org/eCTD/index.htm 第 1 部用標準スタイルシートは以下のサイトから入手できる。 http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0037.html 	—	—

第2部 eCTD の作成準備 から承認まで

第2部ではメディカルライター、eCTD 編纂者、薬事担当者等 eCTD 作成に関わる方を対象に、eCTD に関して作成準備・作成プロセスや eCTD による申請から承認までのプロセスについて概略がわかるように記載した。

第2部の目次

1. eCTD の作成から承認までの対応	2-4
1.1 eCTD の作成プロセス	2-4
1.2 eCTD 申請における承認審査プロセス	2-4
2. eCTD 作成のための社内体制の準備	2-8
2.1 eCTD 対応方針の策定	2-8
2.2 eCTD 作成に関する役割と内容	2-9
2.3 eCTD 対応準備	2-9
2.3.1 作成プロセスの検討	2-9
2.3.2 eCTD に関する社内資料	2-10
2.3.3 社内教育	2-11
2.4 eCTD 編纂ツール	2-11
2.5 外部リソースの活用	2-12
2.5.1 自社作成及び外部委託を決定する要因	2-12
2.5.2 外部リソースの利用方法	2-12
2.5.3 外部リソースの利用の留意点	2-13
2.5.4 アウトソース先	2-14
2.6 当面 eCTD 申請しない会社は？	2-14
3. eCTD の作成	2-15
3.1 eCTD 申請計画と準備	2-15
3.2 リーフファイルの作成	2-16
3.2.1 ファイル名に関する留意点	2-16
3.2.2 MS-Word による作成	2-16
3.2.3 グラフィックファイル	2-18
3.2.4 Excel ファイル	2-18
3.2.5 PDF ファイル	2-18
3.2.6 ブックマークとハイパーテキスト・リンクの作成	2-19
3.3 フォルダの作成	2-21
3.3.1 フォルダ名に関する留意点	2-21
3.3.2 フォルダ名の検討	2-21
3.3.3 「eCTD 通知」及び「eCTD 取扱い通知」で規定されていないフォルダの追加	2-23
3.3.4 海外申請資料の取扱い	2-23
3.4 XML インスタンスの作成	2-23
3.4.1 XML インスタンスとは	2-23
3.4.2 XML インスタンスの作成	2-26
3.4.3 eCTD 構成における注意点	2-26
3.5 M1 の作成	2-26
3.5.1 M1 の構成要素と格納場所	2-26
3.5.2 M1 のリーフファイル	2-27
3.5.3 M1 のフォルダ構造	2-27
3.5.4 M1 の XML インスタンス	2-27
3.6 日本固有で必要な資料の作成	2-28
3.6.1 添付資料一覧 (M1.12)	2-28
3.6.2 症例一覧表 (M5.3.7)	2-28
3.6.3 承認申請書 (写) (M1.2)	2-29
3.6.4 eCTD 用カバーレター	2-29
3.6.5 スキャニングに関する陳述書	2-31
3.6.6 M1.13 その他 に添付する資料	2-33
4. eCTD の品質確保	2-38
4.1 リーフファイルの品質確認	2-38

4.2	資料構成の品質確認.....	2-39
4.3	XML の品質確認.....	2-39
4.4	ウィルスチェック.....	2-40
4.5	eCTD 管理情報の整合性の確認.....	2-40
4.6	eCTD の最終動作確認.....	2-40
4.7	品質レベルに対する考え方.....	2-40
5.	eCTD 提出.....	2-42
5.1	eCTD 受付番号の入手.....	2-43
5.2	eCTD の提出媒体.....	2-43
5.3	eCTD の提出.....	2-44
5.4	審査当局による eCTD の動作確認.....	2-45
5.5	申請者への受領伝達.....	2-45
6.	適合性調査.....	2-46
6.1	適合性書面調査.....	2-46
6.1.1	事前提出資料.....	2-46
6.1.2	直前提出資料.....	2-46
6.2	GCP 実地調査.....	2-46
6.2.1	直前提出資料.....	2-46
7.	eCTD の改訂.....	2-48
7.1	改訂時の留意点.....	2-48
7.1.1	改訂時に提出媒体に含める情報.....	2-48
7.1.2	ハイパーテキスト・リンク.....	2-49
7.1.3	XML インスタンス.....	2-49
7.1.4	eCTD 改訂版の提出.....	2-49
8.	承認取得時・取得後の対応.....	2-51
8.1	薬事・食品衛生審議会後の対応.....	2-51
8.2	承認取得後の対応.....	2-51
8.3	情報公表対応.....	2-51
9.	eCTD 作成についての審査当局への相談.....	2-52

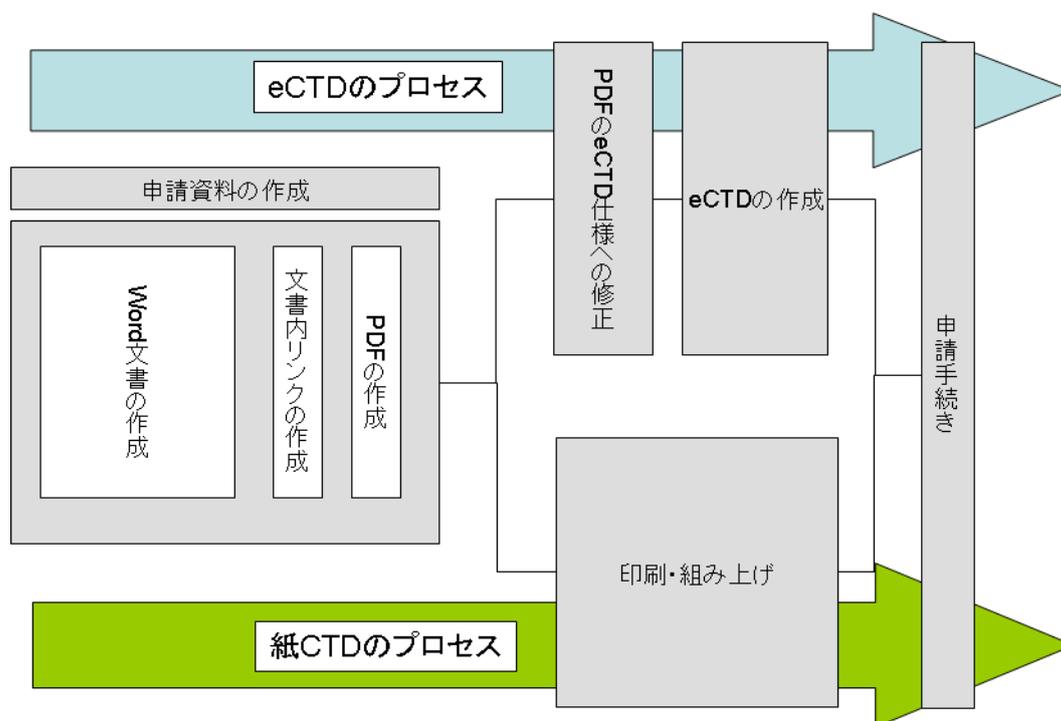
1. eCTD の作成から承認までの対応

本書第2部では、eCTD に関して、申請に至るまでの事項を第2章～第4章に、申請に関する事項を第5章に、信頼性調査に関する事項を第6章に、審査過程での eCTD 改訂に関する事項を第7章に、承認取得時・取得後に関する事項を第8章に、審査当局への問い合わせに関する事項を第9章に記載した。

1.1 eCTD の作成プロセス

eCTD は、基本的に CTD を電子化したものであり、eCTD は紙 CTD と共通する部分が多い。申請資料を作成するまでの流れは同じであり、完成したファイルを印刷して組み上げたものが紙 CTD 申請のやり方であるのに対し、eCTD は完成したファイルに対し、eCTD 仕様に適用するための修正を施した上で、電子的な組み上げ（eCTD 編纂）を行うこととなる（図 1-1）。

図 1-1 eCTD プロセスと紙 CTD プロセスの比較



1.2 eCTD 申請における承認審査プロセス

eCTD における審査のプロセスは、基本的には紙 CTD の場合と同様である。

eCTD 申請した場合は、審査資料として区分 IV に該当する部分のみ印刷物を提出するほか、照会事項回答、専門協議資料、薬事・食品衛生審議会審議資料（医薬品部会、分科会）は印刷物での提出が必要である。

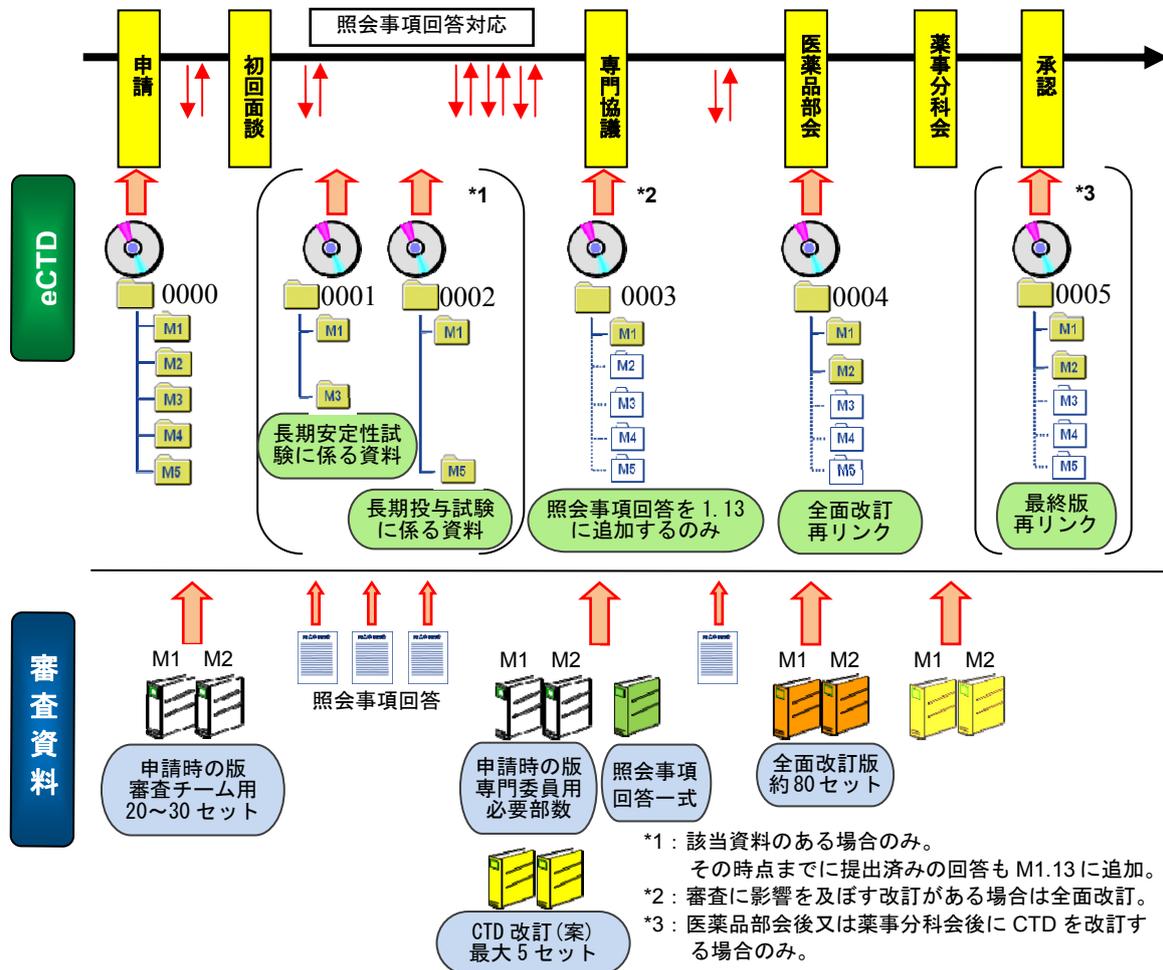
以下に、eCTD 申請を行った場合の、申請から承認までのプロセスにおける eCTD と印刷物の提出タイミングとボリュームを示した（図 1-2）。なお、印刷物の提出部数は審査部及び審査チームによって異なるため、審査チームの窓口担当者（通常副主任）に逐一確認すべきである。

また、審査当局での eCTD 受領確認手続きは、限られた担当者しか実施できないため、申請以降の提出にも予約が必要となる。専門協議並びに医薬品部会については、資料搬入の予定が確定した時点で審査業務部業務第一課に予約をすること。

審査当局のホームページ（eCTD 国内情報提供ページ）では、eCTD 国内運用に関する参考資料ページに平成 22 年 9 月 24 日に「CTD 及び eCTD に関する運用の取扱い(平成 22 年 9 月 21 日付)」

を掲載し、審査中に提出すべき eCTD の構成、提出のタイミングについて紹介しているのをご覧いただきたい。

図 1-2 申請プロセスにおける eCTD と審査資料の提出タイミングとボリューム



(1) 申請時

申請日が確定したら FAX にて審査当局に資料提出の予約を行うと、折り返し電話により連絡があり、審査当局にて発番した eCTD 受付番号が伝達される。提出予約の際、「eCTD 正本申請」の旨を記載する。

申請当日は、eCTD 正本 1 セット (DVD-R 等の記録媒体) を審査業務部業務第一課に提出する。副本の提出は不要である。手続きはまず eCTD の提出を行ない、取り込みと検証が行われたあと、問題が無ければ続けて申請の受理手続き (FD 申請) が行われる。

(2) 適合性書面調査及び GCP 実地調査時

eCTD で申請した場合は、適合性書面調査では CTD M1~M5 の電子媒体の提出が免除される。また、GCP 実地調査でも CTD M2 の電子媒体の提出が免除される。

(3) 初回面談時

申請後初回面談前に、審査チーム用資料としてCTD M1 及び M2 の印刷物（紙媒体）を提出する。なお、本審査チーム用資料は早急に提出するよう要望されるため、申請時に同時に作成しておくことよい。申請時に新添加物に関する資料等 CTD を除くその他の資料は、eCTD 申請においても別途紙で提出する必要がある。

[M1 及び M2 の印刷物（紙媒体）の作成要領]

- eCTD リーフファイルをそのまま印刷し、インデックス/タブ紙（仕切りミミ）を添付した形でファイリングする。
- 印刷したリーフファイルは、ばらばらにならないようにリーフファイルごとに綴じる（紙CTD の場合と同様の扱いとする）。
- 各モジュールの表紙と M2.1 は印刷物用として改めて作成する必要はない。

(4) 専門協議時

専門協議開催予定日の2週間くらい前（指定日）に、M1.13.3 に専門協議までの照会事項（写）及び照会事項に対する回答（写）を追加し、eCTD のライフサイクルを更新して eCTD を変更願とともに提出する。このとき、ハイパーテキスト・リンクを設定する必要はない。なお、専門協議前であっても審査に影響を及ぼすような追加資料（長期安定性試験に係る資料、長期投与試験に係る資料等）や概要内容の変更がある場合は、eCTD の改訂版の提出を求められる場合がある。

専門協議用資料（印刷物）は、申請時の M1（通常 1.3、1.4 及び 1.13 を除く）及び M2 リーフファイルを(3)の要領で提出する。M3～M5 の印刷物の提出は不要である。更に、専門協議までの照会事項回答を反映し修正箇所を明記した CTD 改訂（案）（マーカー版）を審査担当者用に紙で提出する（最大5部）。このとき eCTD 形式による修正箇所を明記した CTD 改訂（案）の提出を求められる場合もあるが、この時点ではハイパーテキスト・リンクを設定する必要はなく、部会前の正式な改訂時までには整備できれば良い。

(5) 医薬品部会時

専門協議後の照会事項を含めたすべての修正を反映した改訂版 eCTD を、原則として部会審査資料搬入日（開催の2週間前、審査当局の担当者から指定される）までに提出する。なお、このときの改訂ではハイパーテキスト・リンクも整備する必要があるため、改訂作業に時間を要する場合は適宜審査チームと相談すること（部会の前日までに提出すればよい場合もある）。

医薬品部会の資料の印刷物は、審議の場合、当該申請の諮問書及び審査報告書、CTD の M1（通常 1.3、1.4 及び 1.13 を除く）及び M2 を、指定の方法で綴じ込み提出する。なお、諮問書及び審査報告書については、スキャン等によって eCTD へ組み込む必要はない。報告品目の場合は、CTD 該当資料の印刷物提出は不要である。

(6) 薬事分科会時

薬事分科会は医薬品部会と同様に、開催日の2週間くらい前（指定日）に、当該申請の諮問書及び審査報告書、CTD の M1（通常 1.3、1.4 及び 1.13 を除く）及び M2 の印刷物を提出する。報告品目の場合は、CTD 該当部分の提出は不要である。なお、医薬品部会で、審査資料の修正が条件として付された場合等、薬事分科会前に CTD の改訂が必要な場合は、ライフサイクルを更新して eCTD を提出する。この時点でもハイパーテキスト・リンクは整備されている必要がある。

(7) 医薬品部会後又は薬事分科会後のCTD改訂

医薬品部会後又は薬事分科会後にCTDを改訂する場合は、eCTDのライフサイクルを更新して最終版のeCTDを提出する必要がある。最終版eCTDの提出の有無と提出時期については、審査チームと相談の上対応する。提出先は審査管理課長宛だが、各審査チームで受領される。

なお、M1.8又はM1.11のみを改訂する場合は、eCTDの改訂版を提出する必要はない。

(8) 情報公表時

eCTDのリーフファイル(PDF)を必要に応じてマスキングする。外部リンクについては、あらかじめ削除しておき、マスク箇所については、文字情報がコピーできない状態となるように配慮する。マスキングが完了したら、ファイルを10MB以下に分割し、通知に従ってファイル名を変更する。

(9) 審査の途中で追加資料があった場合

平成22年6月9日付事務連絡「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る留意事項について」で、「長期投与試験に係る資料」については、全症例の6ヶ月間以上の投与が完了したデータを申請時資料として添付し、最終報告書(少なくとも全症例が1年間の投与を終了したデータに係る資料を含むもの)及びCTDの修正案についても、遅くとも総審査期間の目標値の6ヶ月前までに提出することになった。また、「長期安定性試験に係る資料」に関しては、追加資料は遅くとも総審査期間の目標値の6ヶ月前までに提出し、その後得られた追加データについては、専門協議資料搬入時までに提出することとなった。

したがって、上記資料を取り扱う場合には、前述のeCTDライフサイクル(申請時、専門協議時、医薬品部会時、最終版)に加えて、追加資料をM3やM5に追加するためにeCTDのライフサイクルの更新を行う必要が生じる。その際、追加資料に飛ぶハイパーテキスト・リンクを設定する必要はないが、その時点までに提出済みの回答はM1.13に入れてeCTDを作成する。

更に、追加成績提出のため変更となる部分(M2.3、M2.5、M2.7及び既に提出した回答)を「回答」として紙で提出する。提出時期はeCTDのライフサイクル更新と同時が望ましいが、状況に応じて審査チームと相談すること。なお、回答として提出したM2.3、M2.5及びM2.7の改訂版については、医薬品部会前のCTD改訂で適切に反映すること。

2. eCTD 作成のための社内体制の準備

本章では、特にこれから eCTD 申請を目指す会社を対象に、社内の理解を得て円滑に eCTD 申請を行うまでの概要を記載した。eCTD 作成のための最適な体制は各社で異なるので、ここに示す情報を参考にして各社の状況に応じた対応をとっていただきたい。

eCTD は、基本的に CTD を電子化したものであり、eCTD は紙 CTD と共通する部分が多い。アウトソースベンダーが充実している現在では、eCTD 作成は決して難しいものではなく、紙 CTD の経験の多くは eCTD に活かすことが可能である。紙 CTD 作成に比べて、eCTD では何が不要になり、追加で何が必要になるかを把握することがポイントになる。

なお、以下の点は考慮しておく必要がある。

- ① eCTD 形式で申請した場合、その品目は承認まで eCTD 形式で提出しなければならない。
なお、一度 eCTD 正本申請したら、基本的には（共同開発や申請の事情により、紙で対応しなければならないときは別であるが）、その後の申請も原則、eCTD 正本申請した方がよい。社内のプロセスが異なるので、余計な混乱が生じる可能性がある。
- ② eCTD（電子化）にする場合、QC のやり方は電子化に対応して変える必要がある。

なお、現在、審査当局では eCTD 申請を支援する一環として、承認申請の審査に影響を及ぼさない位置づけで eCTD 参考提出を受け入れている。eCTD 参考提出は、申請者側が eCTD 正本申請と同様のプロセスで申請から承認までの対応を経験する機会となる。

2.1 eCTD 対応方針の策定

まず、「eCTD に関する通知や事務連絡」、「eCTD のメリットとデメリット」、「eCTD に関する最新状況」等の eCTD に関する情報収集が重要である。本手引きは重要な情報であるが、加えて、製薬協が主催するシンポジウムや審査当局のホームページも重要な情報源である。

審査当局 ICH ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html>

審査当局 eCTD 国内情報提供ページ

<http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0009.html>

eCTD を担当又は推進する立場のものは、収集した eCTD に関する情報と社内の状況から分析を行い、eCTD 対応方針を策定する。その際、トップマネジメントの理解を如何に得るかが重要になる。

eCTD 方針策定にあたっては、まず eCTD 提出時期について方針を決める。

- ① 直ぐに、eCTD 対応する。
- ② 2～3 年後を目標に、eCTD 対応する。
- ③ 義務化まで、eCTD 対応はしない。

①、②に該当する会社は、下記の点を考慮し、社内で対応するか、社外のリソースを利用するかを決めるとよい。

- ・ 今後の申請予定数や頻度
- ・ 国内だけで申請を行う品目か、海外でも申請を行うのか
- ・ 国内で作成された資料だけをを用いるのか、海外で作成された資料も用いるのか
- ・ 文書を電子的に保管、管理するシステムの有無
- ・ 社内リソースの有無

eCTD 作成を社内に対応するためには、eCTD 編纂ツールが必要である。一般的に eCTD 編纂ツールは高価であり、導入には別途相応の費用がかかる。申請頻度が低い場合（例えば、年1品目以下）は、eCTD 編纂ツールの導入コストを考えると、eCTD 編纂ツールの導入のメリットは少ない。その場合には、eCTD 編纂プロセスを外部業者に依頼することが妥当である。一方、申請頻度が少なくても、海外申請も考慮する必要がある場合には、社内に対応した方が良い場合もある。

いずれにしても、最近では eCTD 作成を請け負うアウトソースベンダーの能力が高くなっているため、以前と違いアウトソースでできないことはほとんどなくなっている。

また、最初から eCTD 正本申請するのか、eCTD 参考提出を経験してから、eCTD 正本申請するのかも決める必要がある。

2.2 eCTD 作成に関する役割と内容

eCTD は申請資料を電子化したものであり、Word による文書作成や文書内リンクの作成といった申請資料の作成プロセスの多くの部分は共通している（図 1-1）。本項では eCTD 作成に関する主な機能を中心に記載した。各社の人的リソースの中で同一人物並びに部署が下記の担当範囲を複数兼任することも可能である。図 1-1 に資料準備から eCTD 提出までの大きな流れを例示した。

各社の組織とその業務の責任範囲や運用を踏まえて eCTD 対応体制を検討し、配置すると良い。

(1) ライティング

eCTD では、Word の「見出しスタイル」や「相互参照機能」を用いることで、PDF のブックマーク（しおり）や文書内リンクに関する eCTD 要件を Word の段階で満たすことが可能になる。ライティング担当者は、eCTD 要件に留意して各社で定めた申請資料用文書テンプレートを用いて、書式や執筆ルール等を遵守して執筆を行う。また、Word による執筆時の詳細は本書第2部「3.2.2 項」及び第3部「1.2 項」を参照のこと。

(2) eCTD 編纂

原稿（Word 又は PDF）を eCTD 申請用に加工（eCTD 対応化）後、eCTD の編纂を行い、eCTD を提出可能な状態に仕上げる。

Word から PDF を作成したり、PDF を eCTD 要件に対応させる業務（eCTD 対応化）と eCTD そのものを作成する（XML バックボーンや外部リンクの作成等）業務に大別できる。eCTD モジュール構成表（図 3-2）の管理も行う。

eCTD の編纂を行う担当者は、eCTD 編纂に関する実作業を行うため、前もって「eCTD 通知」及び「eCTD 取扱い通知」に基づく eCTD 要件を理解している必要がある。

eCTD 提出の際に必要な eCTD 用カバーレター（図 3-11）の技術担当者として連絡先に氏名を記載する人が多い。

eCTD の全体の進捗管理を行う場合もある。

(3) 薬事

基本的な業務は、紙 CTD の場合と同じである。

eCTD では、eCTD 申請提出にあたって審査当局に提出予定日を連絡し、eCTD 受付番号を入手する。また、申請、審査、承認におけるライフサイクル時の当局対応を行う。eCTD 提出に関する詳細は本書第2部「5章」を参照のこと。

eCTD 提出の際に必要な eCTD 用カバーレター（図 3-11）の薬事担当者として連絡先に氏名を記載する。

2.3 eCTD 対応準備

2.3.1 作成プロセスの検討

eCTD の対応方針が決定したあとは、社内体制やリソースに関する検討と準備を行う。

eCTD は申請資料を電子化したものであり、Word による文書作成や文書内リンクの作成といった申請資料の作成プロセスの多くの部分は共通している（図 1-1）。既に CTD 申請を行っている会社では、eCTD 作成を担当する担当者若しくは部署を決めれば良い。具体的な組織体制とその責務は本書第2部「2.2 項」を参考に検討いただきたい。

eCTD は申請資料を電子化したものであるため、CTD 申請資料の作成準備や作業は、基本的には紙による CTD と同じであるが、執筆時から eCTD、かつ、印刷原本を考慮した資料作りが重要となる。

印刷資料を作成したあとで eCTD 編纂作業に取り掛かるという体制では、「eCTD 通知」に合致させるためにリーフファイルの再作成等という二度手間にもなりかねず、社内で作成する場合でもアウトソーシングで実施するにしても多大な労力と時間がかかることになる。このために電子的に作成する社内体制をきちんと制定しておくことが重要である。

eCTD 対応を始めるにあたり、eCTD 担当者又は推進者は、まず eCTD について理解するために、審査当局から発出された各通知の要件を読み込むことが必要である。このとき、CTD の構造並びに申請から承認までのプロセスの知識をもっていると eCTD 要件も理解しやすい。

要件のうち、各社で解釈して運用を決めるべきところを明確にし、その運用方法を併記しておく方が良い。外部リソースへの業務委託仕様を示す際にも運用方法は必要であり、また既存ツールの利用方法検討や新規に eCTD を作成するためのツールを導入する際にも、これらの運用方法を反映させる必要がある。

2.3.2 eCTD に関する社内資料

eCTD に関する通知等には各社で解釈可能な部分があるため、事前に社内の対応方針やルールを決めておくことで eCTD 業務を効率よく行うことができる。eCTD 編纂の役割を担う者は、以下に示すような資料類を作成しておくこと、スムーズに作成が進められる。これらの資料は部門内で業務内容を共有する際や外部リソースを利用する際に必要となるため何らかの形で文書化しておくこと良い。

下記に準備しておくこと良い資料を示す。

(1) 作業手順書

eCTD に関する業務を体系的に整理し、全体及び各業務の手順を定めて作成しておくことが望ましい。作業手順書には、担当者の作業の責任範囲を明記しておくこと。

(2) オペレーションマニュアル

高品質な eCTD を作成し、それをライフサイクルでも維持していくためには、マニュアルで各担当者の作業内容を明確にして、同一の手順で対応することが必要である。上記、作業手順書に沿った、使用するアプリケーションの操作方法等も含めた分かりやすい作業マニュアルを作成しておくことが望ましい。本書第3部は、マニュアル準備の一助となると考えられる。

(3) eCTD モジュール構成表雛型

申請資料の構成（パッケージ）、「グラニュラリティ通知」、「eCTD 通知」に基づいたフォルダ構造やファイル名、各リーフファイルの改訂情報（operation 属性）等を一覧表にした eCTD モジュール構成表の準備をしておくこと資料編纂に際し便利である。図 3-2 に例示したような汎用性の高い eCTD モジュール構成表雛形（空枠）を作成しておくこと便利である。

eCTD モジュール構成表は eCTD 編纂後の QC 実施時にも有用である。

(4) 基準書（要件定義書）

各通知の eCTD 仕様の解釈を示すためのガイダンス資料として作成を推奨する。関係者が要件とその解釈を理解できるように記載しておくこと良い。

基準書は上記でも触れたが、各社の対応方針や仕様解釈を示しているため、外部リソースを活用する場合には必須である。

(5) 教育資料

eCTD 関係者の理解を促進するために、教育資料を作成、準備しておくが良い。教育対象者の責任範囲、責任範囲の位置づけ、理解して欲しいポイントを明確に示す資料を準備することが望ましい。

2.3.3 社内教育

eCTD 申請に関わる全員が eCTD 仕様をすべて理解する必要はない。総合的に eCTD を理解している者が、eCTD 作成に関わる各役割に則った教育の機会を提供すると良い。カリキュラムの例示を下記に示すが、CTD の教育に加え、各社の対応状況並びに社内体制に応じ内容を構成すること。
例)

役割		必要な研修
eCTD 編纂担当者	eCTD の総合的な知識を必要とする。	①eCTD 要件（本書第1部「2章」） ②申請までの社内プロセス ③申請から承認までのプロセス ④テンプレート教育 ⑤Word 操作教育 ⑥使用する用語等のルール教育 ⑦CTD グラニューラリティとリーフファイルの関連について 等
ライティング担当者	XML インスタンスの詳細を理解する必要はないが、CTD に関する知識に加え、リーフファイル作成に必要なテンプレートの使用については、十分に理解して執筆する。	①リーフファイル（PDF）に関する要件 ②テンプレート教育 ③Word 操作教育
薬事担当者	XML インスタンスの詳細及びリーフファイルの仕様を詳細に理解する必要はないが、審査当局との交信をスムーズに行うため eCTD での審査プロセスや全体概要を理解する。	①eCTD 全体の概要 ②CTD グラニューラリティとリーフファイルの関連について 等

2.4 eCTD 編纂ツール

XML を理解している者が XML エディターを用い、eCTD 仕様に則り XML インスタンス（本書第2部「3.4項」）を作成することも可能であるが、現実的には市販の eCTD 編纂ツールを利用する。

日本で利用可能な（市販の）eCTD 編纂ツールは、「eCTD 通知」、「eCTD 取扱い通知」に準拠した以下の機能を持ち、XML を深く理解していない者でも eCTD 作成が可能となる。

- XML インスタンス作成
- フォルダ構造作成
- MD5 チェックサム値算出
- XML 構造のバリデーション
- リンクエラー検出
- PDF バージョンエラー検出
- 空フォルダ検出／削除
- eCTD ライフサイクル管理

これらの機能を持つ eCTD 編纂ツールは一般的に高額なため、自社の申請数、海外申請の有無、社内リソースを考慮して、自社で導入するか、導入せず eCTD 作成をベンダーに委託するかの判

断をする必要がある。現在はASPサービスや時間貸し等、サービスが多様化しているので、自社に合った方法を選択すると良い。

加えて、eCTD リーフファイルであるPDFファイルをeCTD対応化〔PDFファイルをeCTD仕様（ハイパーテキスト・リンク、しおり、ヘッダー・フッター等）に対応させること〕する際には、PDF加工ツールが有用である。このツールは、eCTD作成を外部委託した場合でも、社内での加工作業としてPDFファイルをeCTD対応化する際にも有用である。

ツールを導入する場合は、導入時・運用時に費用が発生する。一方、導入しない場合は、外注費用や管理業務が発生する。いずれにしても、上述の判断基準を元に考慮し、費用を比較するなどして慎重に判断するべきである。

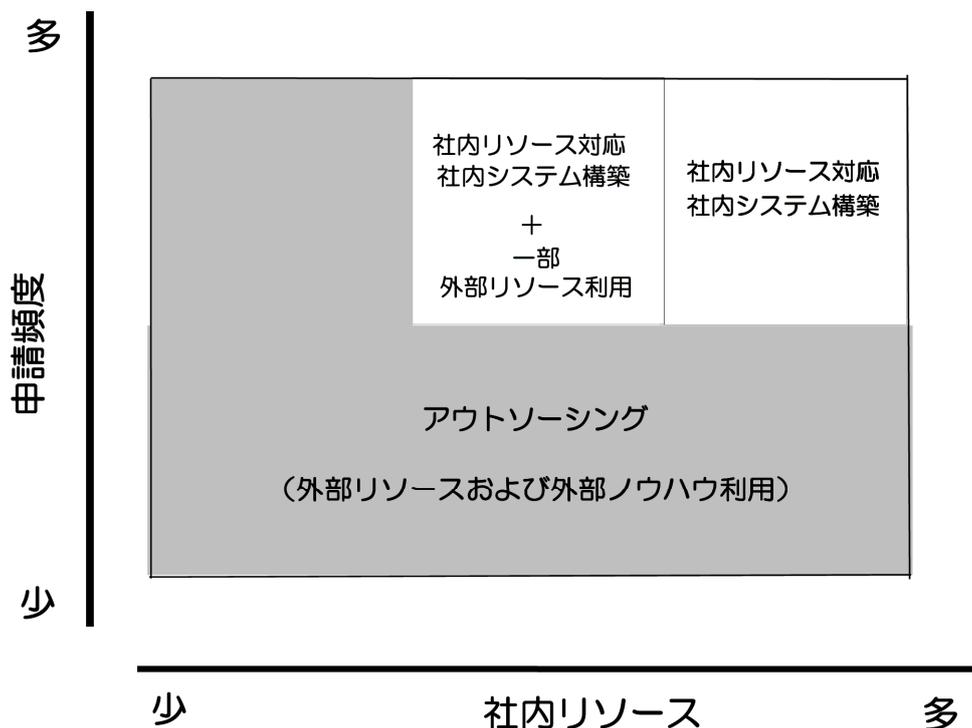
2.5 外部リソースの活用

2.5.1 自社作成及び外部委託を決定する要因

一般的に、「時間的な要因」から考えると、自社作成の方が早い。「価格的要因」で考えると申請予定数が多い場合は自社作成の方が、申請予定数が少ない場合は外部委託の方が費用対効果は高くなる。eCTD編纂を自社の中核的な業務と考えるのであれば、自社で作成すべきであるが、そのためには社内システムの構築と十分な社内リソースを確保する必要がある（図2-1）。

一般的に、①申請資料（CTD/eCTD）作成の社内リソースが足りない、②申請資料（CTD/eCTD）作成の経験がない、③eCTD申請のためのシステム投資が困難である、④申請頻度が少ない（2～3年に1度）の場合には、外部リソースの利用は必須になる。

図 2-1 外部リソース利用の概念

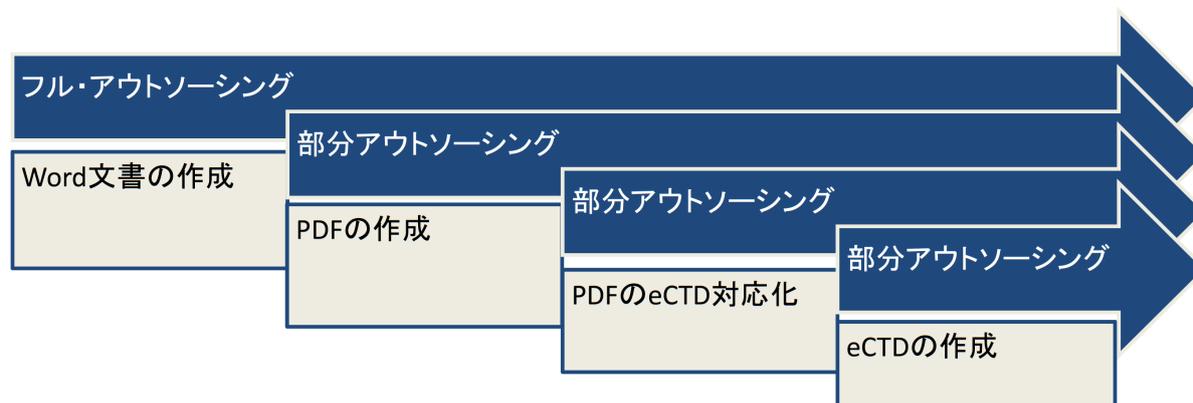


2.5.2 外部リソースの利用方法

eCTD作成における外部リソースには、内部リソースの補完的な利用から、eCTD作成全体を一括して外部リソースを活用する場合まで、様々な利用が可能である。一般的に、Wordファイルの作成の段階以降、eCTD編纂までのすべてのプロセスを外部委託するフル・アウトソーシングは、小規模な会社で、社内にメディカルライター等の人的リソースや文書管理システム等のITリソースが確保できない場合、あるいはeCTDの経験がなく社内にeCTDのノウハウを有していない場合の当座の対応に有用である。

PDF を提供して eCTD 編纂を外部委託する場合は、提供する PDF がどこまで eCTD 要件に対応されているかによって、外注先での対応時間や外注費用が変わってくる。一般的には、可能な限り、元となる Word 文書での品質を高めたり、社内で PDF の eCTD 対応化をしておくことをお勧めするが、これもどこまで社内リソースを確保できるかによるので、各社の事情を良く考慮して方針を決める必要がある（図 2-2）。

図 2-2 アウトソーシングの範囲



最近の動きとして、申請資料の執筆から、eCTD 作成、申請・承認までのプロセスをトータルで請け負うアウトソースベンダーが出てきた。小さな会社では、中核的な業務を絞った方が効率的であることより、メディカルライティング（CSR や CTD 作成）から、eCTD 作成までを一環で外部リソースに依存する会社も現れている。

2.5.3 外部リソースの利用の留意点

eCTD 作成の外部委託を行う上での留意点について簡単に記載する。外部リソースを利用する上でのポイントは、以下の2点である。

- ① 自社の目的、事情に合った適切なアウトソースベンダーを選定すること。
- ② eCTD に関する自社の要件（例えば、しおりの階層、フォント、識別子の記載ルール、ハイパーテキスト・リンクのルール等）を決めておくこと。

自社で作成した PDF を提供して eCTD の作成のみを外部委託する場合には、これらに加えて、

- ③ eCTD 仕様に適合している PDF を提供すること

が重要になる。これは、eCTD を作成した最終段階で PDF や Word に戻った修正が発生すると、大きな労力がかかるだけでなく、時間的なロスにつながるからである（いわゆる「Last minutes change 最小化」）。

アウトソースベンダーの選定においては、「eCTD 正本作成が可能であること」、「申請時だけでなく、専門協議時や医薬品部会時の eCTD ライフサイクルにも対応可能であること」をよく確認しておく必要がある。実績、価格やベンダーオーディットを通して、可能であれば複数ベンダーを比較して選定すべきである。

忘れてならないのは、eCTD を提出するのは申請者であり、フル・アウトソーシングであっても、申請者が責任を持つことである。前述したとおり、eCTD 用カバーレターの技術担当者の連絡先には、申請者の担当者氏名を記載する。eCTD 提出後、当局からの eCTD に関する問い合わせに対応する必要がある。アウトソースベンダーとのやり取りも含め、社内に eCTD について精通した担当者は必要である。

2.5.4 アウトソース先

本書第3部「7章」を参照のこと。なお、現在は、eCTD の対応をしたくても、何から始めたらよいかわからない会社に対しては、eCTD 編纂業務プロセス・eCTD 運用に必要な資料整備を請け負う会社も複数あるので、利用することも可能である。

2.6 当面 eCTD 申請しない会社は？

紙CTD 申請でも、審査用資料搬入時等に電子媒体の提出を要求されることがあるので、資料作成早期より電子化対応を考慮することが重要である。

また、電子文書をしっかり管理しておけば、eCTD が義務化された場合でも、アウトソースベンダーを利用すれば、直ぐに eCTD に対応可能である。少なくとも、Word 文書は、テンプレートを利用して、見出し設定やフォント等の eCTD 対応をしておくべきである。

現在、紙CTD で申請している会社も 100%、Word 等のワープロを利用して、申請資料を作成しているはずである。したがって、eCTD 申請だからではなく、紙CTD 申請であっても、ER/ES への対応は必要である。社内的に原本が紙であっても、その印刷のもととなる電子媒体（Word 又は PDF）はしっかり管理しておく必要がある。

「eCTD 取扱い通知」には、平成 18 年 4 月以降の資料はテキスト PDF という規定があるので、紙と PDF（Word）との整合性は保っておく必要がある。

3. eCTD の作成

3.1 eCTD 申請計画と準備

eCTD は CTD モジュールに電子的要件を付加したものであるため、CTD 構造に基づき資料が構成される。M1 は「eCTD 取扱い通知」、M2～M5 は「eCTD 通知」並びに「eCTD 取扱い通知」に基づき作成すること。M1 には地域固有の電子的仕様が定義されているため、本書でも関連する情報を本書第2部「3.5 項」、「3.6 項」に記載している。

基本的に eCTD 作成は図 3-1 の流れで作成する。

図 3-1 eCTD 作成の流れ

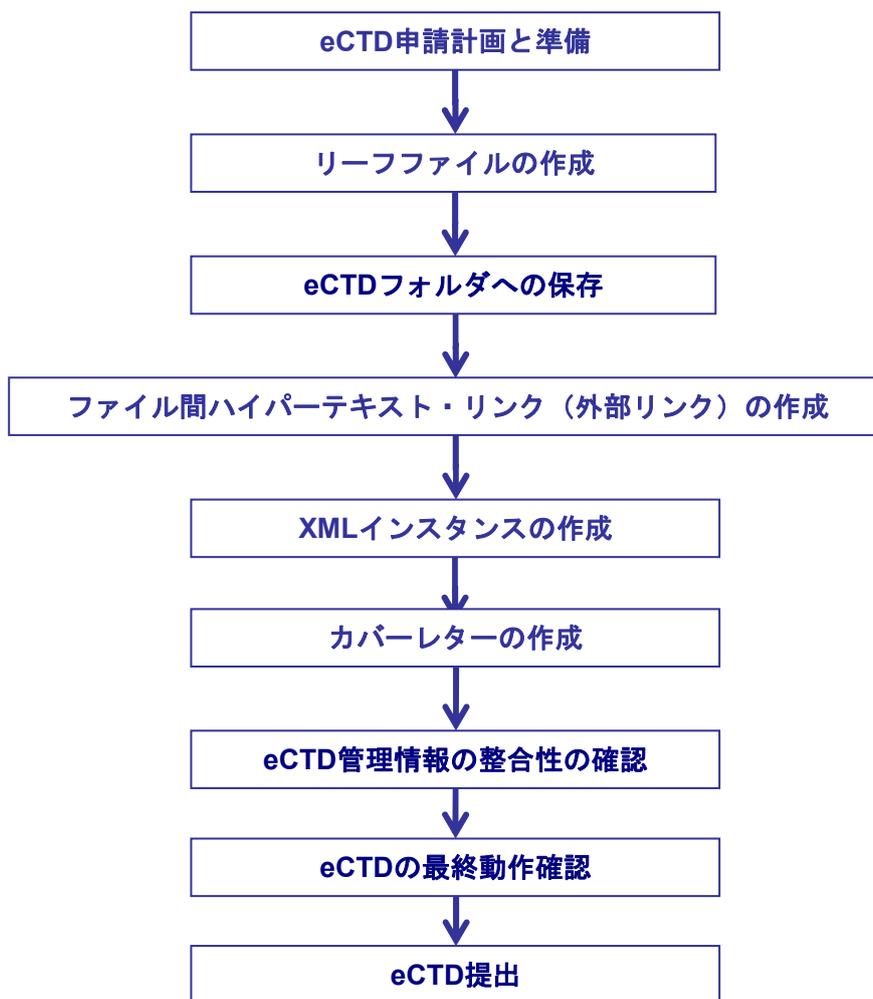


図 3-1 の流れで申請資料作成を効率よく行うためには、申請資料の構成（パッケージ）、「グラニュラリティ通知」、「eCTD 通知」に基づいたフォルダ構造やファイル名、各リーフファイルの改訂情報（operation 属性）等を一覧表にした eCTD モジュール構成表（図 3-2）を準備しておくことと便利である。

図 3-2 eCTD モジュール構成表の例

フォルダ構造				ファイル名	タイトル名(XML名)	Operation 0000
m2						
	22-intro			introduction.pdf	2.2 緒言	new
	23-qos			introduction.pdf	2.3 緒言	new
				drug-substance-tokyo.pdf	2.3.S 原薬(イーアイ塩酸塩、日本製薬工業東京工場)	new
				drug-product-tablet-10mg.pdf	2.3.P 製剤(セイヤクキョール錠 10mg、錠剤)	new
				drug-product-tablet-20mg.pdf	2.3.P 製剤(セイヤクキョール錠 20mg、錠剤)	new
				appendices.pdf	2.3.A その他	new
	24-nonclin-over			nonclinical-overview.pdf	2.4 非臨床試験の概括評価	new
	25-clin-over			clinical-overview.pdf	2.5 臨床に関する概括評価	new
	26-nonclin-sum			introduction.pdf	2.6.1 緒言	new
				pharmacol-written-summary.pdf	2.6.2 薬理試験の概要文	new
				pharmacol-tabulated-summary.pdf	2.6.3 薬理試験概要表	new
				pharmacokin-written-summary.pdf	2.6.4 薬物動態試験の概要文	new
				pharmacokin-tabulated-summary.pdf	2.6.5 薬物動態試験概要表	new
				toxicology-written-wummary.pdf	2.6.6 毒性試験の概要文	new
				toxicology-tabulated-summary.pdf	2.6.7 毒性試験概要表	new
	27-clin-sum			summary-biopharm.pdf	2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法	new
				summary-clin-pharm.pdf	2.7.2 臨床薬理試験	new
				summary-clin-efficacy-hypertension.pdf	2.7.3 臨床的有効性 - 高血圧	new
				summary-clin-safety.pdf	2.7.4 臨床的安全性	new
				literature-references.pdf	2.7.5 参考文献	new
				synopses-indiv-studies.pdf	2.7.6 個々の試験のまとめ	new
m3						
	32-body-data					
	32s-drug-sub					
	ei-hydrochloride-tokyo					
	32s1-gen-info			nomenclature.pdf	3.2.S.1.1 名称(イーアイ塩酸塩、日本製薬工業東京工場)	new
				structure.pdf	3.2.S.1.2 構造(イーアイ塩酸塩、日本製薬工業東京工場)	new

3.2 リーフファイルの作成

申請資料の電子文書ファイルは「リーフファイル」と呼ばれ、eCTD を構成する要素の一つである。審査当局が eCTD を用い、効果的に審査できるよう通知によりそのフォーマット仕様が詳細に示されており、特にページサイズ、余白やフォント、ブックマーク、ハイパーテキスト・リンク等の電子的要件に関しては、申請資料の原稿執筆段階から対応を考慮しておくことで、その後の PDF 加工作業が効率的に行えるかどうか大きく影響する。本章ではそれらの例を紹介し、留意点や技術的な詳細説明を本書第3部「1章」及び「2章」に記載する。(リーフファイルに関する規制要件は本書第1部「2.1項」を参照)

3.2.1 ファイル名に関する留意点

リーフファイルにファイル名をつけるにあたり、ファイル名の長さ及び使用する文字についての規定がある(本書第1部「2.1項」参照)。制限された文字数と文字を使って、識別子として多少の意味を持たせることは有用である。本書第3部「3.5項」にファイル構成と推奨するファイル名の一覧表を記載する。

3.2.2 MS-Word による作成

eCTD 申請では、ほとんどの文書は MS-Word で作成した原稿を PDF 形式に変換し、リーフファイルとするため、MS-Word での原稿作成の段階では、テンプレートの使用と執筆ルールを定め、遵守するなど CTD と同等以上の原稿執筆者の協力が重要となる。

執筆ルールでは、特に外部参照の記述についてはリンク張り担当者に的確に意図が伝えられるような引用箇所の記事方法や用語の統一性をもたせるなど周知徹底を図ることで、PDF ファイルでのリンク張り作業の効率向上になるだけでなく審査担当者の読みやすさにつながる。

また、各社で申請資料用の文書テンプレートを規定して使用することは、eCTDに限らずCTDでも効率的である。文書テンプレートには、eCTD要件に合わせた用紙サイズや余白といったレイアウトを統一するための“ページ設定”や、使用するフォントを規定し文書の体裁面での統一を図る“スタイル”、申請資料執筆を補助するガイダンスを含めた“記載例”を盛り込む。これらは資料全体の見やすさ・読みやすさにつながる。更に、原稿執筆の作業性向上のためにMS-Wordの操作をマクロ化した“ツールボタン”等を各社の規定に合わせて盛り込むとよい。

スタイルとは、文書の書式を設定する際に利用するもので、あらかじめ、表3-1及び表3-2のように申請資料で使用するスタイルやページ設定を文書テンプレートとして規定することで、作成が進んでからレイアウトを調整するような手間をかけずに済む。これは、eCTDに限ったことではなく、CTDの原稿作成においても同様のため、既に各社で独自の文書テンプレートを採用している事例が多いと思われる。また、見出しスタイルの適用や相互参照機能の利用方法を定めておくと、後にPDF化の際に表3-3に示した項目がPDF変換ソフトウェアにより自動的に変換されるため、リーフファイルの要件であるブックマーク及びハイパーテキスト・リンクの作成作業が効率化される。

以下にスタイル及び文書テンプレートの規定例を示すが、関連通知で示されている値のほか、各社の判断により設定することになる値も含まれるため各設定値に関しては関連通知を確認の上ご検討いただきたい。詳細については本書第3部「1章」を参照のこと。

表 3-1 スタイル規定例

設定項目	設定値
フォント	本文の日本語はMS明朝、英数字はTimes New Roman 記号と特殊文字はTimes New Roman 見出しについて日本語はMSゴシック、英数字はArialとするなど文書体裁を考慮し設定する
フォントサイズ	日本語文書の本文は10.5 pt（日本語文書中の英数字も10.5 pt）、英語文書の場合は、12 pt 見出しは本文より2～6 pt大きくするなど文書体裁を考慮し設定する 図表は8 pt以上とするなど判読可能かつ文書体裁を考慮し設定する
フォントの色	文字の色には、黒を使用する。黒以外を用いる場合は、「eCTD通知」のとおりグレースケール（白黒階調）で出力した際にも問題なく判読できるように注意する
段落前後の行間隔	文書体裁を考慮し設定する
次の段落に適用するスタイル	文書体裁を考慮し設定する

表 3-2 文書テンプレート規定例

設定項目	設定内容
ページ設定	用紙サイズ、余白、ヘッダー/フッターサイズ 等
スタイル	見出し用スタイル、本文用スタイル、段落番号・箇条書き用スタイル、表中テキスト用スタイル、図表タイトル用スタイル 等
ヘッダー/フッター	CTDモジュール番号、文書番号、プロダクト名、ページ番号 等
ガイダンス	根拠となる通知・規制要件に基づく解説、CTD記載の社内ルール 等

表 3-3 PDF化時に変換される項目

原稿での対応	PDF化で変換されるリーフファイルの要件
相互参照	同一ファイル内ハイパーテキスト・リンク
見出しスタイル	ブックマーク

3.2.3 グラフィックファイル

グラフィックファイル形式は、eCTD 申請に利用できる共通フォーマットの一つとして示されている。しかし、審査の過程で文書の閲覧が容易であったり、印刷を行う場合にもレイアウト調整が不要であったりすることから、PDF ファイルでは対応できない場合を除き、常に PDF 形式を用いることが求められている。ただし、詳細な写真の利用が不可欠な場合やファイル容量の制限により文書にグラフィックの貼付が不可能な場合等はこの限りではない。この場合、グラフィックファイルをリーフファイルとして保存し、文書ファイルからリンクさせることで対応する。

グラフィックファイルには、それぞれに特徴を持ったいくつかの形式があるため必要に応じ形式を選択することができる（本書第 3 部「2.1.2.2 項」表 2-1 参照）。

3.2.4 Excel ファイル

Excel ファイルの添付が求められるのは「M1.12 添付資料一覧」である。

Excel ファイルはファイルのメタ情報として閲覧記録や印刷記録を自動的に記録し、ワークシートの入力内容の変更が生じなくてもファイルの内容が更新されるため、文書を開く又は印刷するだけで MD5 チェックサム値が変化する。その為、内容が確定した時点で Excel ファイルは「読み取り専用」に設定すること。

チェックサム値の詳細は本書第 3 部「4.2.2.4 項」を参照のこと。

添付資料一覧を Excel で作成する際の留意点等の詳細は本書第 2 部「3.6.1 項」を参照のこと。

3.2.5 PDF ファイル

PDF は、特定の環境に左右されずほぼ同様の状態で文書や画像等を閲覧できる特性を持ったフォーマットであり、電子申請で一般的に使用されている。このため、eCTD に含めるファイルはほとんどが PDF ファイルであり、審査当局が効果的に審査できるような PDF ファイルの要件が「eCTD 通知」や「eCTD 取扱い通知」で示されている。

PDF ファイルは Word ファイルや Excel ファイルといった電子ソース文書を文字情報を残したまま変換したもの（以下、テキスト PDF）と、紙資料をスキャンし作成するもの（以下、スキャン PDF）とがある。いずれの PDF ファイルもブックマークやハイパーテキスト・リンクといったナビゲーションを設定することで該当ページを即座に表示できるといった審査の迅速化につながる電子的なメリットが得られる。

また、要件として、ファイルサイズや PDF バージョン、拡大設定、ハイパーテキスト・リンク及びブックマーク設定、Web 表示用に最適化などがあり、PDF ファイルの作成は通知で示されている要件をあらかじめ把握した上で行う必要がある（本書第 1 部「2.1 項」参照）。申請までに用意した PDF ファイルが eCTD 要件を満たしていない場合、再度原稿作成からやり直さなくてはならない場合もあるため、eCTD 作成プロセスの中でも PDF 変換は重要な作業の一つである。

eCTD は多数の PDF ファイルを用いる為、リーフファイルが出揃う最終段階で Web 表示用に最適化や PDF バージョン等の設定内容を一括確認したり変更を適用したりと、PDF 設定内容を管理できるシステムやツールの導入が非常に有用である。詳細は本書第 3 部「2.8 項」を参照のこと。

PDF 作成及び編集に関する手順並びに留意事項等の詳細は本書第 3 部「2 章」を参照のこと。

3.2.5.1 電子ソース文書のテキスト PDF 化

電子ソース文書から作成されるテキスト PDF ファイルは、審査環境において文字列の検索機能が利用でき、かつ、審査担当者が作成する資料に文字列のコピーが可能となり、審査側の業務に非常に有用であることから、可能な限り電子ソース文書をテキスト PDF 化することが要求されている。「eCTD 取扱い通知」にも「平成 18 年 4 月以降に作成される資料についてはテキスト PDF を作成すること」と明示されている。

テキスト PDF の申請者側の利点としては、一般的な PDF 加工ツールでは高い確率で文字認識が可能のため、例えば、申請者側がリーフファイルを加工する際に、ハイパーテキスト・リンクの設定をすべて青文字に変換する、といった場合には一括処理で設定が施せるといったこともある。

また、社内において eCTD 申請した電子資料の閲覧環境を用意した場合には、社内の副次的資料作成のために審査当局と同様な利用ができる。

3.2.5.2 紙資料の PDF 化

紙資料をスキャンする場合は、原稿の種類によって解像度やカラーモードの設定が必要である（本書第 3 部「2.1.2.2 項」表 2-2 参照）。通知で示されている値はいずれも推奨の設定値であり、本設定で判読性に劣る PDF ファイルとなった場合は、解像度を上げるなどして再度スキャンする必要がある。

スキャン PDF は、スキャナで読み込んだ情報を PDF 加工ツールが画像として認識するため、文字化けのリスクがなくなる代わりに文字列の検索が不可能となる。これでは審査過程において検索機能が利用できない状況となることから、以下に挙げる例以外の文書は可能な限りテキスト PDF とすることが求められている。

紙資料から PDF 化する資料の例を以下に示す。

- (1) 引用文献（入手した電子ファイルにセキュリティがかかっている場合）
- (2) 紙資料しか保管されていない古い申請関連資料
- (3) 手書きの署名・記名、押印を含む各種証明書

過去に作成された資料については、「eCTD 取扱い通知」にスキャン PDF であっても eCTD に含めて差し支えない旨が明示されている。以下にその条件を示す。

- (1) M3～5 に添付する報告書等のうち、平成 18 年 3 月以前に紙媒体として既に作成された資料
- (2) 判読可能である

3.2.6 ブックマークとハイパーテキスト・リンクの作成

ブックマークとハイパーテキスト・リンクは PDF ファイルのナビゲーションを向上させる設定の一つであり、「eCTD 通知」及び「eCTD 取扱い通知」にブックマークの階層、ハイパーテキスト・リンクの設定要件等が示されている。これらの要件は本書第 1 部「2.1 項」に、また作成手順については本書第 3 部「2.4 項」及び「2.5 項」にまとめているので参照されたい。

ブックマークとハイパーテキスト・リンク作成は、eCTD 対応の中で最も時間と労力を要する作業である。申請者は、申請資料の中のどのような内容にナビゲートすることが審査上有用であるのかを考慮の上、設定するべきである。

原稿執筆者は Word による執筆段階から本書第 2 部「3.2.2 項」で記載している対応をすることでこの作成作業の負荷を減らす支援はできるが、PDF 変換後の作業に関しては執筆者の役割範囲外であるともいえる。そのため、執筆時点での作業と PDF 化後の作業で役割を明確にするなど、効率を考えた体制作りや対応準備が必要となる。

3.2.6.1 ブックマークの設定に関する留意点

ブックマークは目次の役割を持ち、PDF ファイルのナビゲーションをする。電子ソース文書で見出しスタイルを設定しておくことで PDF 化の際に自動的にブックマークを生成することができる（表 3-3）。また、PDF 加工ツールによってはテキスト PDF が持っている情報を元にブックマークを生成するものもある。

ブックマークに関する要件は本書第 1 部「2.1 項」を参照のこと。

3.2.6.2 ハイパーテキスト・リンクの設定に関する留意点

ハイパーテキスト・リンクには、同一ファイル内を参照する「文書内リンク」と別ファイルを参照する「外部リンク」がある。ハイパーテキスト・リンクは注釈、関連セクション、参考文献、付録、表又は図を参照するナビゲーションを持たせることで文書の閲覧の効率を高めることができ、審査にあたって非常に有用であるため、審査の効率化のために適切に設定することが求められ

ている。特に CTD M2 から M3～M5 へのハイパーテキスト・リンクは可能な限り設定することが通知で示されている。ただし、数が多ければ良いというものではなく、あくまでも審査の効率を考慮し作成するべきである。

外部リンクの作成方法によっては eCTD を作成した PC 環境から別の PC 環境へファイルを移動するとリンクが機能しなくなることがある。提出した eCTD が審査当局のシステムに登録したあともリンクを維持するためには「相対パス」の使用が規定されている。

ハイパーテキスト・リンクに関する要件は本書第1部「2.1項」を参照のこと。

3.2.6.3 ハイパーテキスト・リンクの作成時期

先に述べたようにハイパーテキスト・リンクには、「文書内リンク」と「外部リンク」の2種類があり、それぞれで作成可能な時期が異なる。

文書内リンクは、PDF ファイル作成後でも設定可能であるが、電子ソース文書が Word ファイルである場合には、Word 文書作成段階で「相互参照機能」（表 3-3）を活用して自動的に作成することが効率的である。相互参照設定は PDF 化の際に文書内リンクとして変換されるため、PDF 化後の文書内リンク作成の作業負担を減らすことが可能となる。

外部リンクは、リーフファイルの格納場所が確定したあとで作成作業を行う。以下に作業を開始できる条件を示す。

＜外部リンク作業を開始する条件＞

- eCTD のフォルダ構造が最終化していること
- 参照先のファイル名が最終化していること
- 外部リンクの参照先を該当ファイルの該当ページまで指定する場合は、参照先のファイルが最終化していること

3.2.6.4 ハイパーテキスト・リンク作成作業の効率化

ハイパーテキスト・リンクは、審査の効率を考慮し、同一ページ上に記載されていない、資料内容の閲覧が有用であると意図した箇所に設定する。審査上、閲覧する資料が有用であるか否かの判断は執筆者が把握していることであり、リンク作成作業を担当する者が専任の担当者や外注先の担当者である場合、執筆者の意図を正確に伝えるための工夫が必要となる。社内・外注先を問わずリンク作成担当者が業務を円滑に行うためには、執筆者も含め、ハイパーテキスト・リンクに関する社内ルールを明確にしておく、その後のハイパーテキスト・リンク作成作業を効率化することができる。

ハイパーテキスト・リンク作成上のポイントは、①上流から下流に向け（M1→M2→M3、M4 あるいは M5）一方向にリンクを張ること、②必要最低限のリンクに留めること、である。例えば、「文書中に出てくる試験番号や CTD 番号から、M4 や M5 の添付資料にはリンクを張らない」「1.12 添付資料一覧から、M4 や M5 の添付資料にはリンクを張らない」「引用文献等のスキャン PDF の文書内リンクは張らない」等、各社で工夫すると良い。

①については、ライフサイクル時の再リンクの手間を最小限にするため、②については作業量の軽減と審査側が重要なリンクを閲覧しやすくするためである。

以下に原稿執筆時にリンク設定箇所の指示をする場合の例を挙げるが、執筆ルール及びリンク作成ルールは各社の判断により規定するものであり、有用なリンクは eCTD 作成の経験を重ねることで作業体制が明確になり、プロセスを改善していくことでより高品質な eCTD 作成が可能となる。したがって、各社の体制に合致したルールとなるよう適宜見直しを行い柔軟に対応すべきである。

＜リンク設定箇所を指示する際の手引き作成時の執筆ルールとリンク設定（例）＞

- 参照先が図表である場合：「添付資料 5.3.4.1-1 図 12-1」、「添付資料 5.3.4.1-1 図 12-1 より引用」と記載し、下線部にリンクを張る

- リンクを設定する文字列の文字色を「青色」にする、又は「囲み文字」や[]（カッコ）でくくり、青色部分や囲み文字、カッコ内文字にリンクを張る
- 参考文献の引用が記載されている場合：以下のどちらかのパターンでリンクを張る
 <パターン1>CTD M2の本文 → M2の参考文献一覧 → M5の参考文献
 <パターン2>CTD M2の本文 → M5の参考文献

3.3 フォルダの作成

フォルダはeCTD申請を構成する要素の一つであり、「eCTD通知」では“ディレクトリ構造”として説明を記述している。ディレクトリ構造とは、ディレクトリ（フォルダ）とファイルから成り立つ構造であり、「ファイル」とはリーフファイルを指している。eCTD申請では多くのリーフファイルが用いられるため、関連する情報を集約する目的でフォルダは欠かせないものである。

「eCTD通知」では「ディレクトリ」、「フォルダ」と揺らいで記述されており、「eCTD取扱い通知」では「フォルダ」と記述されている。同義語であるため、本書では「フォルダ」で統一する。なお、M2からM5のフォルダ構造テンプレートはICHのホームページからダウンロードが可能であるため参考にされたい。

3.3.1 フォルダ名に関する留意点

「eCTD通知」及び「eCTD取扱い通知」にフォルダに関する事項が示されている。通知では強く推奨するフォルダ構造及びフォルダ名が示されており、可能な限りその仕様を維持することが望ましい（フォルダに関する規制要件は本書第1部「2.2項」を参照）。

フォルダ名に関し運用上留意すべきことは、eCTD作成の計画段階でフォルダ名に反映する項目の情報を収集しておくことである。必要とされる情報の一覧を本書第2部「3.3.2項」で示しているので参考にされたい。収集した情報は、Excel等で管理するeCTDモジュール構成表（[図 3-2](#)）に記録しておくが良い。

また、フォルダ構造及びフォルダ名はハイパーテキスト・リンクの作成作業にも影響するため、一度採用した名称はライフサイクルを通して容易に変更できないことを認識した上で、可能な限り早期に決定することが重要である。

3.3.2 フォルダ名の検討

先に述べたように、フォルダ名はeCTD作成プロセスの中でも申請計画と準備の段階で決定することが望ましい。申請者側でフォルダ名を設定する項目もあるため、「eCTD通知」、「eCTD取扱い通知」を参照の上、対象フォルダを抽出し、これらに対して承認申請から承認までのライフサイクルを通して変更せずに済むフォルダ名を設定すること。

設定したフォルダ名が64文字の制限に収まらない場合は、申請者側の判断で適宜短縮しなければならない。

(1) 計画と準備段階で収集すべき情報

フォルダ名として日本語文字を使用できないため、英語で情報を収集する。

フォルダ名に反映するモジュール	計画と準備段階で収集すべき情報
3.2.S	原薬 (Substance)
	製造業者 (Manufacturer) 名
3.2.P	製剤 (Product) 名
	剤形 (Dosage Form) 名

フォルダ名に反映するモジュール	計画と準備段階で収集すべき情報
	製造業者 (Manufacturer) 名
3.2.P.4	添加剤 (Excipient) 名
3.2.A.1	製造業者 (Manufacturer) 名
3.2.A.2	製剤 (Product) 名 剤形 (Dosage Form) 名 製造業者 (Manufacturer) 名
3.2.A.3	新規添加剤 (Novel Excipient) 名
5.3.5	適応症 (Indication) 名

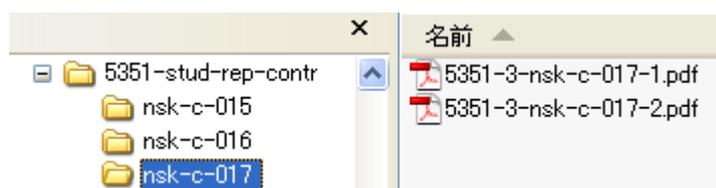
(2) M4 の試験報告書について

「m4」フォルダに含める各試験報告書は、一つの試験報告書を複数ファイルとして提出することが可能であるが、原則的に報告書ごとに1ファイルで提供することが望ましい。1ファイルであれば「eCTD 通知」で規定されているフォルダ以外に作成する必要はないが、複数ファイルとして提出する場合には報告書ごとにフォルダで管理することを推奨する。詳細は本書第3部「3章」を参照のこと。

(3) M5 の試験報告書について

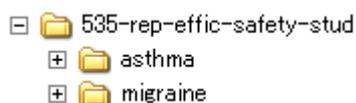
「m4」フォルダと同様に「m5」フォルダに含める試験報告書も原則的に報告書ごとに1ファイルで提供することが望ましい。複数ファイル(概要、本文、適切な付録)として提供する場合も含め、試験報告書番号等をフォルダ名としてフォルダを作成し、報告書ごとにフォルダで管理することを推奨する。

図 3-3 「試験報告書」フォルダ構造の例



「m5」フォルダの構成の一部、「5.3.5」フォルダの下は適応症をフォルダ名とする。フォルダ名とする適応症は適切に略することが可能である。複数の適応症(例えば、喘息と偏頭痛)を申請する場合は、1番目のフォルダ名を「asthma」、2番目のフォルダ名を「migraine」とすること。

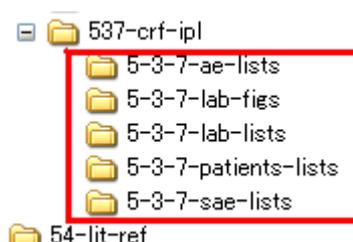
図 3-4 「5.3.5」フォルダ構造の例



「5.3.7」は「537-crf-ipl」フォルダ以下に症例一覧表フォルダを作成し、各種一覧表及び図を試験ごとに格納すること。原則として、フォルダ名は図 3-5 のとおりとする。

詳細は本書第3部「3章」を参照のこと。

図 3-5 「5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録」フォルダ構造の例



3.3.3 「eCTD 通知」及び「eCTD 取扱い通知」で規定されていないフォルダの追加

申請資料の構成により ICH が提供する eCTD フォルダ構造テンプレート以外にフォルダを追加する場合は、申請者の判断により適切なフォルダを追加することができる。例えば、M1.13 に添付する資料が多数ある場合には、追加フォルダを利用できる。詳細は本書第3部「3.3 項」を参照のこと。

3.3.4 海外申請資料の取扱い

海外の承認申請資料を利用する場合、日本の承認申請では要求していないフォルダ構造及びリーフファイル（例えばデータセット、個別患者のケースカード等）を維持した状態で提出しても差し支えない。しかし、審査当局側のデータ保存領域を有効利用するため、可能な限り削除することが望ましい。なお、FDA へ提出した申請資料のなかで STF（本書第3部「5.6.1 項」に後述）を使用している場合、「m4」及び「m5」フォルダ以下に含まれている XML ファイルは必ず削除すること。STF を削除したあと、必要があれば STF の仕様で分割されているリーフファイルを可能な限り 1 ファイルに再作成すると良い。この作業により、外部リンクがリンク切れを起こすので、再リンクが必要になることに留意すること。ファイルサイズ等の理由でファイルが分割されている場合は、各ファイルのしおり等でファイル間の関連付けを効率よく行うこともできる。

3.4 XML インスタンスの作成

3.4.1 XML インスタンスとは

XML インスタンスという名称は、CTD 全体の目次機能を果たしているファイルの「index.xml」が XML 仕様にて作成されていることに由来している。一般的にそのファイル名から「インデックスエックスエムエル」と呼ばれたり、eCTD 構造を司る機能性からは「eCTD バックボーン」と呼ばれたりする。XML インスタンスは、eCTD 構造を記述したテキストファイルであり（図 3-6）、eCTD 構成の中心を成すもので、リーフファイルが審査当局との間で正しく受け渡しされるために重要な役割を果たす。XML インスタンスは、以下の情報を記述している。

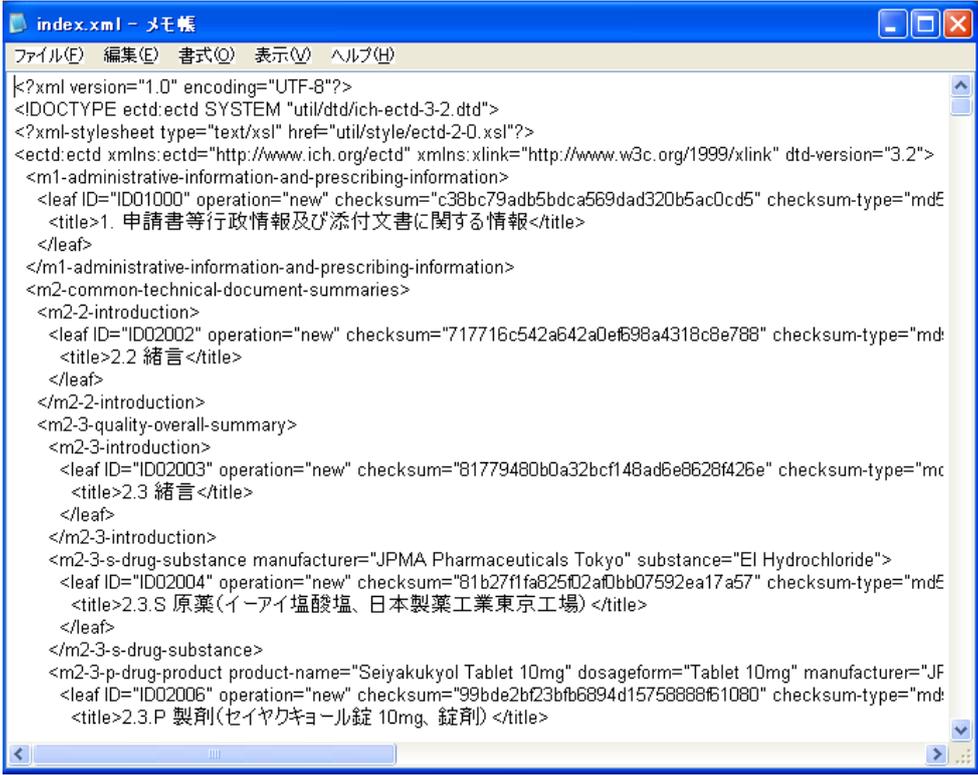
- フォルダ構造
- 各ファイルの位置情報及びファイル名（どのフォルダにどんなファイル名で配置されているか）
- 各ファイルの改訂情報
- MD5 チェックサム値（リーフファイルが改ざんされていないかどうかをチェックするための情報）

正しく作成された XML インスタンスは、スタイルシートと呼ばれる表示設定用ファイルと組み合わせることによって、Web ブラウザ上で CTD が階層的に表示され目次として機能する。更にはこの目次から各リーフファイルへのハイパーテキスト・リンクも提供されるので、Web ブラウザから各リーフファイルを参照することが可能となる。

以下に XML インスタンスをテキストエディタで開いた場合の例 (図 3-6) と ICH 標準スタイルシートを通して Web ブラウザで表示した場合の例 (図 3-7)、及び審査当局での公開用オフラインビューア画面の表示 (図 3-8) を示した。

審査当局が用いている公開用オフラインビューアは画面の左側に CTD モジュールの階層がツリー構造で表示され、その右側の表示領域にはリーフファイルの内容を表示する仕組みとなっている。eCTD 作成時に XML インスタンスのタイトルに添付資料番号を含めることで審査担当者の閲覧性が高まると考えられる。

図 3-6 テキストエディタで開いた XML インスタンス (index.xml)



```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ectd SYSTEM "util/dtd/ich-ectd-3-2.dtd">
<?xml-stylesheet type="text/xsl" href="util/style/ectd-2-0.xsl"?>
<ectd:ectd xmlns:ectd="http://www.ich.org/ectd" xmlns:xlink="http://www.w3c.org/1999/xlink" dtd-version="3.2">
  <m1-administrative-information-and-prescribing-information>
    <leaf ID="ID01000" operation="new" checksum="c38bc79adb5bdca569dad320b5ac0cd5" checksum-type="md5">
      <title>1. 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報</title>
    </leaf>
  </m1-administrative-information-and-prescribing-information>
  <m2-common-technical-document-summaries>
    <m2-2-introduction>
      <leaf ID="ID02002" operation="new" checksum="717716c542a642a0e6f698a4318c8e788" checksum-type="md5">
        <title>2.2 緒言</title>
      </leaf>
    </m2-2-introduction>
    <m2-3-quality-overall-summary>
      <m2-3-introduction>
        <leaf ID="ID02003" operation="new" checksum="81779480b0a32bcf148ad6e8628f426e" checksum-type="md5">
          <title>2.3 緒言</title>
        </leaf>
      </m2-3-introduction>
      <m2-3-s-drug-substance manufacturer="JPMA Pharmaceuticals Tokyo" substance="El Hydrochloride">
        <leaf ID="ID02004" operation="new" checksum="81b27f1fa82502a0bb07592ea17a57" checksum-type="md5">
          <title>2.3.S 原薬(イーアイ塩酸塩、日本製薬工業東京工場)</title>
        </leaf>
      </m2-3-s-drug-substance>
      <m2-3-p-drug-product product-name="Seiyakuyol Tablet 10mg" dosageform="Tablet 10mg" manufacturer="JF">
        <leaf ID="ID02006" operation="new" checksum="99bde2bf23bfb6894d15758888f61080" checksum-type="md5">
          <title>2.3.P 製剤(セイヤクキョール錠 10mg、錠剤)</title>
        </leaf>
      </m2-3-p-drug-product>
    </m2-3-quality-overall-summary>
  </m2-common-technical-document-summaries>
</ectd:ectd>
```

図 3-7 Web ブラウザを通して見た XML インスタンス

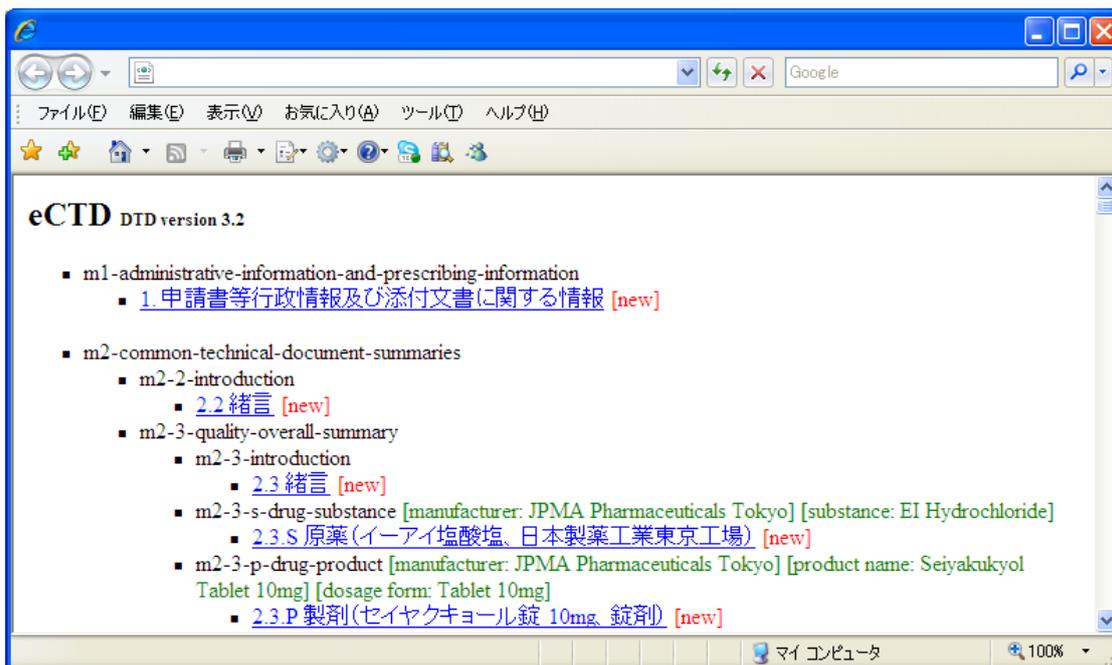
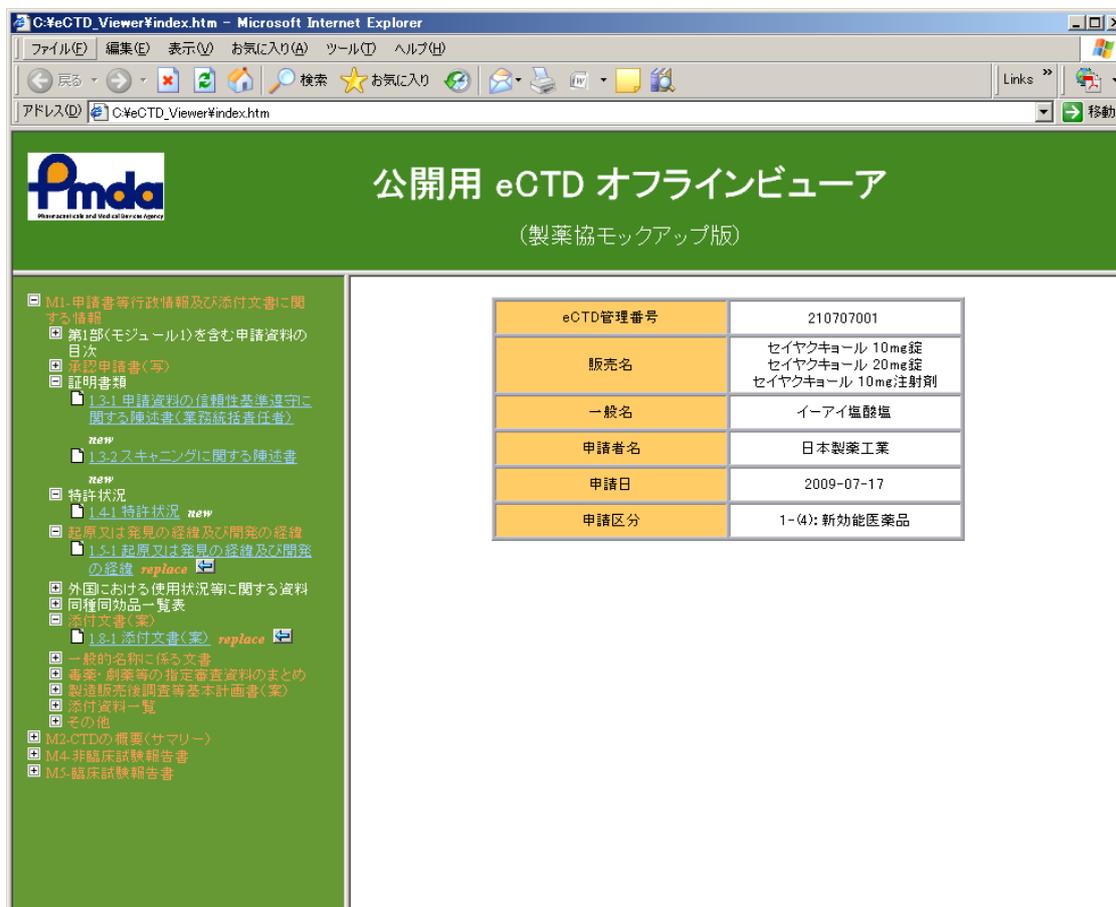


図 3-8 審査当局の公開用オフラインビューアの画面



3.4.2 XML インスタンスの作成

XML インスタンスは基本的にテキストファイルであり、eCTD 構造を確実に記述するために XML と呼ばれる仕様に則って作成する。したがって、テキストエディタツールのメモ帳等を利用し手作業で作成することも可能である。作成にあたっては XML 仕様やどのように eCTD 構造を XML 仕様で記述するかといった理解が必要となる。詳細については本書第3部「4章」「5章」を参照のこと。また XML 仕様に詳しい IT 技術担当者のサポートが得られるとなお良い。

通常、eCTD 編纂ツールを利用する場合には、XML インスタンスはツールが生成するので、手作業による作成は不要である。

3.4.3 eCTD 構成における注意点

eCTD の構成を検討する際、特に海外で作成された eCTD を参考に日本の eCTD を作成する場合において、下記のキーワードが現れた場合には注意が必要である。技術担当者と相談のうえ、適切に対応すること。

(1) STF (Study Tagging File)

STF とは、米国 FDA において独自に利用されている構造拡張である。eCTD を構成する M4 及び M5 の試験報告書が複数ファイルで構成される場合に、各ファイルが有する試験名、レポートタイトル、バージョン、関連する文書等の詳細情報を試験ごとに一覧表示ができるよう、専用の XML ファイルとフォルダ構造が定義されている。

日本では利用が認められていないため、STF は eCTD 構造から削除しなければならない。また、審査当局側のデータ保存領域を有効利用するため、日本の審査で利用されない不要なファイルは極力含めないことが望ましい。

技術的詳細は本書第3部「5.6.1 項」参照のこと。

(2) Node Extension

Node Extension とは、eCTD において XML インスタンスの目次構造の最下層において一階層分の構造を拡張する手段である。これによって、拡張部分に配置されるリーフ情報も目次上に表示させることができる。

ただし、日本の申請には原則として Node Extension は使用できない。リーフのタイトルに項番等必要な情報を含めることにより区別することが可能である。何らかの理由によって対応可能な手段がほかに無く、Node Extension を利用する場合は、事前に審査当局に相談すること。

3.5 M1 の作成

M1 の作成については、承認申請資料に添付すべき資料の内容と電子的仕様の両面で地域固有の要件があり、「eCTD 取扱い通知」に地域固有の電子的仕様を示されている。本項では、電子的仕様の概略を述べる。詳細については、本書第3部を参照のこと。

3.5.1 M1 の構成要素と格納場所

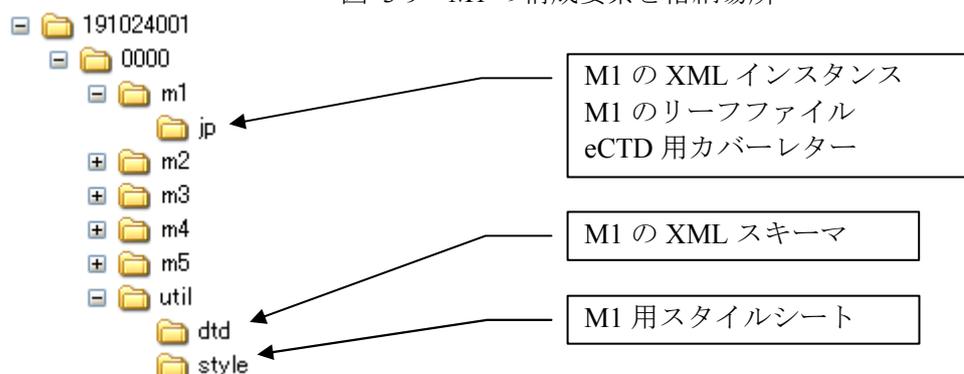
M1 の構成要素は次の5つである。

表 3-4 M1 の構成要素

M1 の構成要素	説明
M1 のリーフファイル	作成の概略については、本書第2部「3.5.2 項」参照
M1 のフォルダ構造	m1/jp フォルダ部分の作成の概略については、本書第2部「3.5.3 項」参照
M1 の XML インスタンス jp-regional-index.xml	作成の概略については、本書第2部「3.5.4 項」参照
M1 の XML スキーマ jp-regional-1-0.xsd、xlink.xsd	審査当局のホームページからダウンロードし、改変せずにそのまま util フォルダ内の所定のサブフォルダ（

M1 の構成要素	説明
M1 用スタイルシート jp-regional-1-0.xsl	図 3-9 参照) に格納する。

図 3-9 M1 の構成要素と格納場所



3.5.2 M1 のリーフファイル

M1 に添付すべきリーフファイルとしては、M1 の内容^{*1}に加え、eCTD 特有に必要なファイルがある。eCTD 特有に必要なファイルは、eCTD 用カバーレター（本書第2部「3.6.4 項」参照）とスキニングに関する陳述書がある（本書第2部「3.6.5 項」参照）。なお、eCTD では M2～M5 の目次が不要であるが、M1 を含む申請資料の目次（M1.1）は必要である。

*1： M1 の内容については、「899 号通知」の別紙 2（第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報に関する資料の作成要領について）に示され、その内容に相当する電子的仕様については「eCTD 取扱い通知」に記載されている。

3.5.3 M1 のフォルダ構造

M1 のフォルダ構造は、jp フォルダまで作成することが必須であり、jp フォルダに M1 に添付すべき全リーフファイルを格納する^{*1}。

M1.13 に添付すべきファイルが多数ある場合等には、申請者の判断で jp フォルダ下にサブフォルダを適宜作成することが許容されている。

*1： M1 の XML スキーマとスタイルシート（jp-regional-1-0.xsd、xlink.xsd、jp-regional-1-0.xsl）については、別途、util フォルダ下のサブフォルダに格納する。

3.5.4 M1 の XML インスタンス

XML スキーマ（jp-regional-1-0.xsd 及び xlink.xsd）で定義された内容に沿って、M1 の XML インスタンスを作成する。実際的には、XML スキーマを理解しなくても、M1 のインスタンスの見本（「サンプルインスタンス」とも呼ぶ）を参照することで、M1 の XML インスタンスを作成できる。M1 の XML インスタンスの見本は、「eCTD 取扱い通知」に掲載され、審査当局のホームページからもダウンロードできる。

M1 の XML インスタンスの作成方法の理解を深めようとする場合には、「eCTD 取扱い通知」に加え、「国内 eCTD Q&A」、「eCTD チェックリスト通知」、eCTD 検証ツールの操作マニュアルを参照すると良い。

3.6 日本固有で必要な資料の作成

3.6.1 添付資料一覧 (M1.12)

添付資料一覧は「eCTD 取扱い通知」に従って作成し、PDF ファイル (m1-12-01.pdf) 及び Excel ファイル (m1-12-02.xls^{*1}) を「m1/jp」フォルダに格納する。Excel ファイルは PDF ファイルと内容が同一になるよう、Excel ファイルを PDF 化することが望ましい。

*1 : M1.12 の添付資料一覧(Excel)は Office2013 形式の Excel ファイルも提出可能。

Excel での一覧表作成では、審査の過程でデータのソートや抽出が可能となるよう以下の項目を1行に収めることとされている。

- (1) 添付資料番号
- (2) タイトル
- (3) 著者
- (4) 試験実施期間
- (5) 試験実施場所
- (6) 報種類 (国内・海外)
- (7) 掲載誌
- (8) 評価資料・参考資料の別

図 3-10 に示す例ではデータを複数ワークシートに分けているが、すべてのデータを1シートにまとめてもかまわない。

また、本 Excel ファイルは M1.12 に添付する資料であるため、先頭行に CTD 項目の「1.12 添付資料一覧」を記載するなど様式は各社で規定できる。

図 3-10 添付資料一覧の例

CTD No.-資料番号	表題	実施期間	実施場所(国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	社内資料	-

3.6.2 症例一覧表 (M5.3.7)

症例一覧表は PDF ファイルがリーフファイルとなるが、審査の過程で必要と判断された場合は別途 Excel 形式等での電子ファイルの提出が求められる。そのため、リーフファイルの作成を Excel 等で行い、添付資料一覧と同様、1件につき1行に必要な情報を盛り込むことが望ましい。Excel 等での提出の場合、eCTD 申請のリーフファイル (PDF ファイル) と見た目を完全に一致させる必要はないが、内容の矛盾を生じさせないこと。

なお、海外の CSR 利用等一覧表が英文の場合、略語対訳表を付与すれば英文のまま添付してもよい。すべての list に共通で対訳表を作成した場合は、537-crf-ipl の直下 (フォルダと同階層) にファイル (537-reference.pdf) を設置する。

3.6.3 承認申請書（写）（M1.2）

承認申請書（写）はFD申請ソフトから出力した情報をPDF化しeCTDのリーフファイルとして提出する。その他、留意点を以下に示す。

- (1) テキストPDF、スキャンPDFのいずれでも良いとされているが、押印のある場合はスキャンPDFとし、押印のない場合はテキストPDFとすると良い。
- (2) ファイル名を「m1-02-01.pdf」とし、m1/jpフォルダに格納する。
- (3) FD申請ソフトから出力したテキストPDF、あるいは印刷した紙媒体のスキャンPDF共に利用可能である。テキストPDFの場合は、字送りや行数が正本と異なってしまうことがあるが、レイアウトについては可能な限り紙媒体に近い形にすること。

3.6.4 eCTD 用カバーレター

eCTD用カバーレターとは、eCTD申請のための様式であり、eCTDを提出するごとに必要となる。下記に留意点を示す。

- (1) 社印を押印する前のテキストPDFで良い（[図 3-11](#) 参照）。
- (2) ファイル名を「cover.pdf」とし、m1/jpフォルダ下に格納する。
ライフサイクル時には、M1の修正がない場合も考えられるが、その場合でも必ずm1/jpフォルダを作成し、その下に格納すること。
- (3) eCTD用カバーレターファイルは、M1のXMLインスタンスに記述しない。
- (4) eCTDにリーフファイルとして組み込むだけでなく、紙媒体でも提出する。
紙媒体は2部作成する。eCTDが問題なく取り込まれた際に受領印をもらい、1部は審査当局にそのまま提出し、1部は返却され会社控えとなる。
- (5) 紙媒体のeCTD用カバーレターへの署名又は記名・押印には、申請書と同様に社印または社長印が必要となる（正副両方）。

以下、eCTD用カバーレターの見本を示すとともに、記載項目に対する記載内容及び留意事項を[表 3-5](#)にまとめた。eCTD用カバーレターは「eCTD取扱い通知」に様式1として添付されている様式を参考に各社で作成すること。

表 3-5 eCTD 用カバーレター記載事項及び留意点

記載項目	記載事項／留意点
eCTD 受付番号	医薬品医療機器総合機構から発行された eCTD 受付番号を記載する。
提出連続番号	当該ライフサイクルの連続番号を記載する。申請時 0000、以降改訂ごとに 0001、0002 と、1 ずつ増加する。
様式 (コード)	フレキシブルディスク (FD) 申請の様式コードを記載する。 E01 医薬品製造販売承認申請書 E11 医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
申請区分	申請区分は、下記のように記載する (FD 申請時の申請区分コードの記載法とは異なるので注意すること)。 1-(1) : 新有効成分含有医薬品 1-(2) : 新医療用配合剤 1-(3) : 新投与経路医薬品 1-(4) : 新効能医薬品 1-(5) : 新剤形医薬品 1-(6) : 新用量医薬品 1-(7) : バイオ後続品 1-(8) : 剤形追加に係る医薬品(再審査期間中のもの) 1-(8 の 2) : 剤形追加に係る医薬品(再審査期間中でないもの) 1-(9) : 類似処方医療用配合剤(再審査期間中のもの) 1-(9 の 2) : 類似処方医療用配合剤(再審査期間中でないもの) 1-(10) : その他の医薬品(再審査期間中のもの) 1-(10 の 2) : その他の医薬品((10)の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの) 1-(10 の 3) : その他の医薬品(再審査期間中でないもの) 1-(10 の 4) : その他の医薬品 ((10 の 3)の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの)
申請日	申請の日付を記載する。eCTD のライフサイクル提出で、申請日と提出日が異なる場合には、提出日を表外の日付欄に記載すること。 図 3-11 に示した記入見本では、申請日に初回の eCTD を提出したケースであり、申請日と提出日が同一となっている。
申請書セクション一覧	図 3-11 に示した記入見本を一例として参照すること。
index.xml のチェックサム値	eCTD XML インスタンス (index.xml) のチェックサム値を記載する。この値は index-md5.txt に記述されている値を記載する。
動作確認環境	eCTD の動作を確認した環境を記載する。
備考	eCTD の位置づけとして、正本、参考の別を記入する。

3.6.5 スキャニングに関する陳述書

スキャニングに関する陳述書とは、手書きの署名又は記名・捺印等のページを間違いなくスキャニングしたことを示すための陳述書 (図 3-12) であり、初回申請の際に必要なだけでなく、改訂時にも当該スキャンページが含まれていれば再提出する必要がある。次の点に留意すること。

- (1) 紙媒体のスキャニングに関する陳述書への署名又は記名・捺印には該当資料の責任部署の長 (例：薬事部長、開発本部長) が署名又は記名・捺印を行う。
- (2) 署名又は記名・捺印後にスキャン PDF を作成する。ファイル名を「m1-03-XX.pdf」とし、m1/jp フォルダに格納する。
- (3) M1.3 証明書類に分類される。
- (4) eCTD にリーフファイルとして組み込んだ上、紙媒体の原本を提出する。

図 3-12 スキャニングに関する陳述書の見本

スキャニングに関する陳述書

申請品目名：セイヤクキョール錠 10mg、同錠 20mg

本電子化コモン・テクニカル・ドキュメント中の署名又は記名・捺印等の頁は、
当該頁を間違いなくスキャニングし、電子媒体に保存して添付しました。

日本製薬工業株式会社
薬事部長 製薬 太郎

署名： _____

日付：2015年 月 日

3.6.6 M1.13 その他 に添付する資料

平成21年7月7日に「899号通知」が改正され、M1.13「その他」に添付する資料（下記(1)～(5)）が規定された。その他参考になる資料として、下記の資料を番号順に添付する。

詳細は本書第3部「5章」を参照。

(1) 既承認医薬品に係る資料

効能・効果の追加、用法・用量の変更等の承認事項一部変更承認申請の場合には、承認書の写し、既承認事項に係る関係資料（審査報告書、M2に相当する資料〔CTDの概要（サマリー）〕及びM1.12添付資料一覧）。なお、当該申請品目に係る直近の承認時から今回の申請までの間に提出した軽微変更届書（平成17年2月10日付け薬食審査発第0210001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」の記の第4に基づき提出する記載整備届書を含む。）についても、必要に応じて添付すること。

(2) 治験相談記録（写）

当該申請に係る機構による治験相談記録の写し。

(3) 照会事項（写）及び照会事項に対する回答（写）

当該申請に係る申請から承認審査の過程における機構からの書面（電磁的方法により送付された場合を含む。）による照会事項の写し及び照会事項に対する回答の写し。

(4) その他の資料

① 機構への提出資料（写）

当該申請に係る承認審査の過程で機構に提出した資料のうち、M1「1. 第1部（モジュール1）を含む申請資料の目次」から「12. 添付資料一覧」まで及びM2～5までに含まれないその他の提出資料の写し。

② 厚生労働省への提出資料（写）

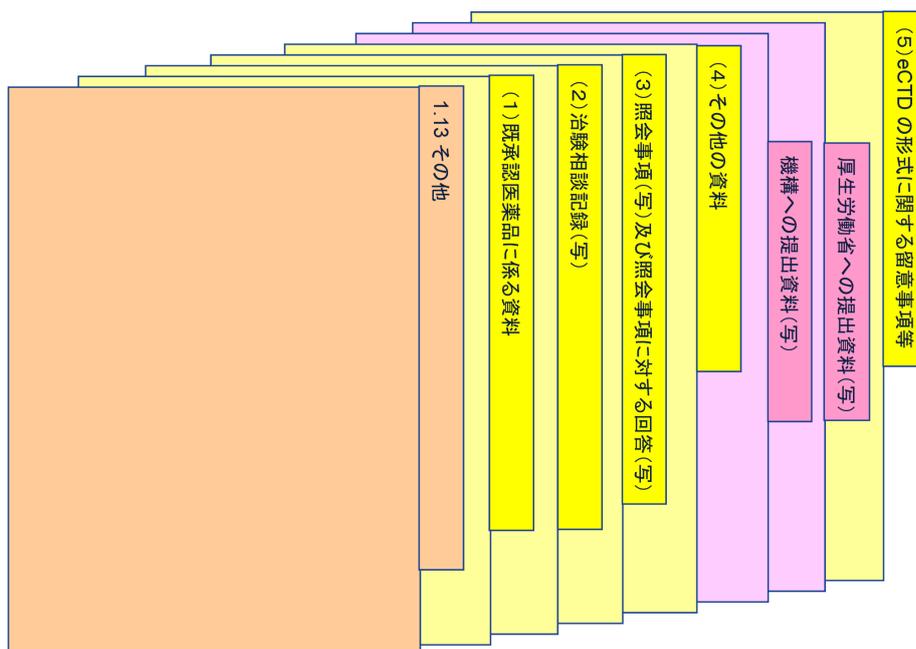
当該申請に係る承認審査の過程で厚生労働省に提出した資料がある場合には、当該資料の写し。

(5) eCTD の形式に関する留意事項等

当該申請に係る Node Extension の利用やフォルダの追加等、eCTD を提出する際に、「eCTD 通知」及び「eCTD 取扱い通知」で示した運用とは異なる形式を用いた場合には、その理由、留意事項等。

上記資料について、印刷物の組み上げ例を図 3-13 に示した。

図 3-13 M1.13 の印刷物組み上げ例



3.6.6.1 M1.13.1 既承認医薬品に係る資料

過去に eCTD で正本申請かつ承認されている場合に限り、eCTD 受付番号等を記載したリーフファイル (図 3-14) を含めることで、M2 に相当する資料 [CTD の概要 (サマリー)] 及び M1.12 添付資料一覧は省略可能である (*1, *2) (「eCTD 取扱い通知」参照)。ただし、承認書の写し及び承認時の審査報告書については、「既承認申請添付資料」ではないため、スキャンした実資料を組み込む必要がある。

*1: 参考提出された eCTD は、正本である紙 CTD との厳密な一致が求められていないため eCTD 受付番号を引用できない。

*2: eCTD 受付番号を引用する場合は、審査当局に最新の eCTD が提出されていることが必要である。

以下に、一変申請を予定している場合の組み込み例を示す。

表 3-6 当該品目の申請及び承認状況の例

1 回目の申請	新有効成分含有医薬品として承認取得 (平成 18 年 10 月 23 日承認)	紙 CTD 正本申請
2 回目の申請	効能・効果の一変取得 (平成 21 年 5 月 1 日承認)	eCTD 正本申請
3 回目の申請	eCTD 正本を用いて一変申請を行う予定	eCTD 正本申請

3 回目の eCTD 申請における M1.13.1 は次の様な資料の組み込み方になる。

- 承認書の写し及び承認時の審査報告書
平成 18 年 10 月 23 日承認及び平成 21 年 5 月 1 日承認の資料をスキャンして組み込む。
- M2 に相当する資料 [CTD の概要 (サマリー)] 及び添付資料一覧
平成 18 年 10 月 23 日承認分の資料はスキャンして組み込むが、平成 21 年 5 月 1 日承認の資料は省略可能。

M2 に相当する資料 [CTD の概要 (サマリー)] 及び添付資料一覧を省略する場合のリーフファイル例を示す。(図 3-14 参照)

図 3-14 既承認申請添付資料引用時のリーフファイルの例
 新有効成分含有医薬品として承認取得（平成 24 年 7 月 25 日承認）

セイヤクキョール錠 10mg, 同錠 20mg, 同錠 40mg
 （イーアイ塩酸塩）

1.13.1-3 第2部に相当する資料（CTDの概要（サマリー））及
 び添付資料一覧

【高血圧】

<平成 24 年 7 月 25 日承認時資料>

eCTD 受付番号：230525001

【01】承認日	2012-07-25
【02】販売名	01. セイヤクキョール錠 10mg 02. セイヤクキョール錠 20mg
【03】一般名	イーアイ塩酸塩
【04】申請者名	日本製薬工業
【05】申請日	2011-06-08
【06】申請区分	1-(1)：新有効成分含有医薬品

日本製薬工業株式会社

3.6.6.2 M1.13.2 治験相談記録（写）

以前はCTD M5.4に添付であったが、M1.13「その他」に変更された。

3.6.6.3 M1.13.3 照会事項（写）及び照会事項に対する回答（写）

eCTD 改訂時に該当資料があれば追加添付が必要である。

照会に対する回答に添付した参考資料については、M1.13.3に掲載することが適切な場合もあると考えられるため、資料整備に関する個別のケースについては、適宜、審査チームと相談が必要である。

eCTD 改訂時対応については本書第2部「7章」を参照のこと。

3.6.6.4 M1.13.4 その他の資料

「①機構への提出資料（写）」及び「②厚生労働省への提出書類（写）」に分けて提出する。

現在のところ、①機構への提出資料（写）として、「新添加物に関する資料」と「品質に関する資料」が規定されている。それ以外の資料については、以下の「(3) その他の資料」を参照のこと。

(1) 新添加物に関する資料

「医薬品新添加物の審査資料の提出について」（平成22年9月21日）が発出され、医薬品の新添加物に関する資料を、「1.13.4.1 機構への提出資料（写）」に組み込むことになった。ただし、M1.13.4.1に組み込んだ新添加物に関する資料は、当分の間、審査チームへ提出する審査担当者用資料（CTD M1 及び M2 の紙媒体）に含める必要はない。

なお、審査チームへ提出する新添加物の審査担当者用資料は、当分の間これまでどおり、新添加物に関する資料セットを紙媒体で提出する。

新添加物に関する資料は「1.13.4.1 機構への提出資料（写）」に、以下の順に組み込む。

① 新添加物に関する提出資料一覧

提出資料一覧には⑤新添加物に関する資料だけでなく、②個別審議品目概要表、③承認申請書（写）及び④新添加物に関する概要も記載し、目次として利用できるようにする。

② 個別審議品目概要表

③ 承認申請書（写）

④ 新添加物に関する概要

⑤ 新添加物に関する資料

審査担当者用資料についても、同様の順番で取りまとめ提出する。

(2) 品質に関する資料

「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る CTD のフォーマットについて」（平成23年1月17日）が発出され、新規製造販売承認申請、及び承認事項一部変更承認申請のうち、製造方法欄の記載を含む承認申請時には、承認申請書の製造方法欄における記載の背景情報として、パラメータ及び操作条件の許容範囲設定に関する資料を作成し、「1.13.4.1 機構への提出資料（写）」に添付することとなった（ただし生物製剤は除く）。

(3) その他の資料

審査や承認の判断に必要な資料で、特にCTD以外で他に保存するところがないものを添付する。ただし、M3～M5の参考文献として整備したものについては必要ない。

必要なもの（具体例）

- 通常のCTD M2～M5外の審査資料（エイズ医薬品用の審査資料等）
- 審査の参考のために各審査部へ提出した資料（諸外国の規制当局や申請者の海外法人の動向を示す文書等）
- 厚生労働省審査管理課宛に提出した正誤表、念書及び顛末書等の写し

不要なもの（具体例）

- タイムクロック管理表、Fax 送信票、競合品目リスト、関与委員リスト、国際誕生年に関する資料等の審査に直接関係のない資料

- 初回面談時のプレゼンテーション資料
- GLP 施設票、GCP 施設票等の信頼性調査（書面調査、GCP 実地調査）に関する資料、GMP 調査に関する資料

4. eCTD の品質確保

eCTD 申請の目的は、資料を電子化することにより承認審査の効率化を図り、少しでも短時間で承認を取得し、薬をより早く患者さんに届ける製薬会社の使命に貢献することである。そのために申請者は、質の良いeCTD(eCTDが規制要件に準拠した仕上がりとなっているかだけでなく、審査効率に配慮した資料(中身および形式)となっていること)を作成することが重要となる。eCTDが規制要件通りに作成されていない場合、審査側で提出した資料のPDFファイルが開けない、文字化けが発生するなどの不具合が起こり得る。また、ブックマークが整備されていない、ハイパーテキスト・リンクが適切な箇所に設定されていない場合は、読みにくい資料となる。これらは結果として審査の効率を落としたり、支障をきたすことになりかねない。つまり品質が悪かったということになる。

紙CTD申請では組み上げた後の紙資料を申請直前に検品し提出物としての品質を確保するのと同様に、eCTDでの品質を確保するためにも確認作業を行う必要がある。紙媒体と電子媒体では形式が異なることから確認の手段は変わるが、「新薬審査のために高品質な資料を提出するための検品」という目的は変わらない。

eCTDの電子的要件では特に、作成したeCTDにおいて資料の内容が意図したとおりにパソコンの画面上に表示されることを確保することが重要である。このことを満たすために、大きくは以下に示す項目にてeCTD要件を満たしていることを確保する。

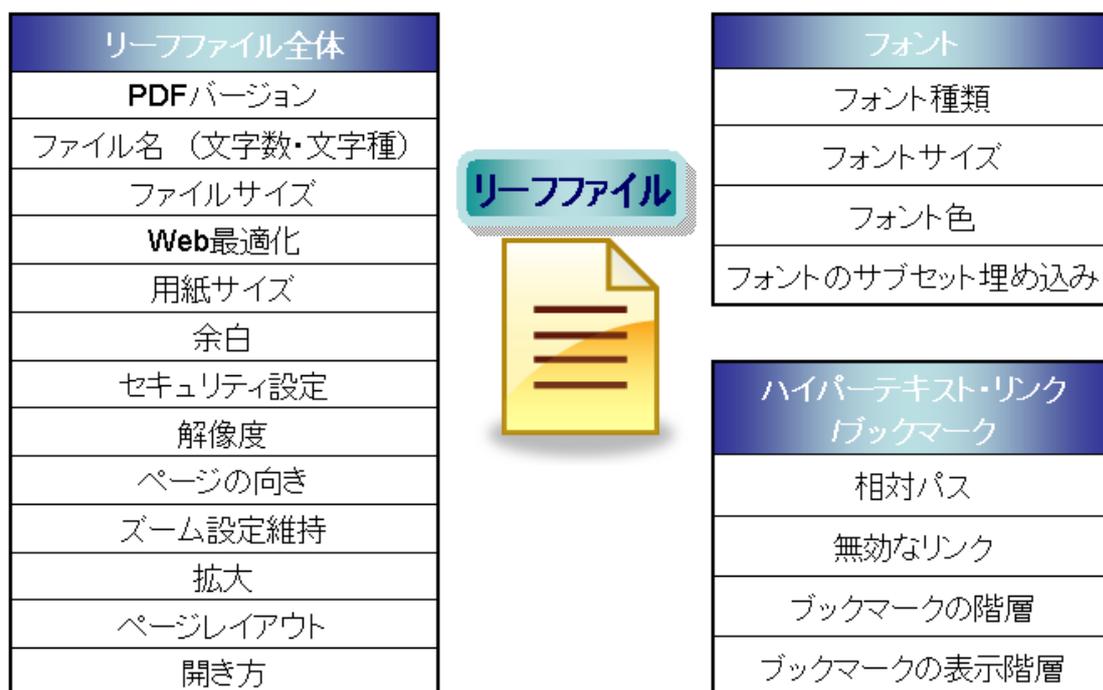
- (1) リーフファイルの品質確認
- (2) 資料構成の品質確認
- (3) XMLの品質確認
- (4) ウィルスチェック

eCTDそのものではないが、M1の管理情報部分が承認申請書の記載通り正確に記載されていること、適応症や製造所等のメタデータがXMLに正しく記載されている等、薬事的な品質も重要である。

4.1 リーフファイルの品質確認

eCTDは、電子化されたものであるため、QCの考え方ややり方自体を電子的な観点で組み立てることで、QCの段階でも電子化のメリットを享受できることになる。作成したすべてのリーフファイルに対し図4-1に示した要件を一つ一つ手作業で確認することは容易ではなく、確認作業の効率低下によりエラーの見過ごしにつながることも考えられる。したがって、効率良く作業を行うためにチェックリストやサポートツールを利用すると良い。

図 4-1 リーフファイルにおける eCTD 要件



リンクのQCで重要なものは、正しいリンク先が設定されているかどうかの確認である。これはリンクをクリックし正しいリンク先が開くかどうかを目視でチェックするしか方法はない。リンク先が存在しない無効なリンクはPDFチェックツールで機械的にチェックすることが可能である。

技術の詳細については本書第3部「2.8項」、「6.2項」を参照のこと。

4.2 資料構成の品質確認

eCTD 編纂作業に入る前に、適切な資料を適切なモジュールに添付する申請パッケージになっているかを、eCTD モジュール構成表 (図 3-2) を利用して確認する。そして、eCTD 編纂段階では、eCTD 対応化したリーフファイルが、構成表のとおり編纂されているかを確認する。

eCTD 編纂にはツールを使用することが一般的であるため、申請者が意識しなくとも、eCTD 要件に準拠したフォルダ構造やXMLインスタンスが出来上がる。しかし、eCTD 編纂の最終段階では、各フォルダの中に意図したリーフファイルが適切なファイル名で入っているかどうか、また、WebブラウザでXMLインスタンスを開き、意図した構成（タイトル、並び順）が表示されるかどうかといった電子的な確認を行う。

4.3 XML の品質確認

XML インスタンスがXMLの文法に違反無く作成されているかどうかを確認する。

実質的には、マイクロソフト社のXMLパーサを標準装備しているInternet Explorer 5.0以上でXMLインスタンスを表示させることができれば、XML文法上のエラーはないと考えてよい。また、審査当局より提示されている種々の確認項目（eCTDチェックリスト通知等）をクリアしていればほぼ問題ない。これらは、審査当局から提供されているeCTD検証ツール

(<http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0006.html>) でXMLに関するNG及びワーニングが検出されないことで確認することもできる。なお、eCTD検証ツールのワーニングについては、適切な理由があれば検出されても受け入れられる可能性がある（例：販売名の変更）ので、その受入可否について審査当局に相談する。

4.4 ウィルスチェック

提出する電子ファイルがウィルス感染していないことを確認する。すべてのリーフファイルをフォルダに格納し、提出媒体へ書き込みをする直前にウィルスチェックソフトにてチェックを実行する。感染していない旨のチェック結果とウィルスチェックソフトのスキャンエンジン及びウィルス定義ファイルの情報を eCTD 用カバーレター (図 3-11) に記載する。

4.5 eCTD 管理情報の整合性の確認

M1 の XML インスタンス、承認申請書、eCTD 用カバーレターでは共通の管理情報を記載する項目があり、それぞれの間で整合性が取れていることを確認すること。

4.6 eCTD の最終動作確認

審査当局への eCTD の提出に先立ち、申請者は審査当局における審査環境を考慮して eCTD の動作確認を実施する。申請者が動作確認を実施した環境は eCTD 用カバーレターの「動作確認環境」欄に記載する。詳細については、本書第3部を参照のこと。

なお、平成20年2月1日付で、医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて eCTD 検証ツールが公開されている (<http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0006.html>) (平成23年2月28日、PDF ファイルのチェック機能等を強化した Ver2.0 公開)。審査当局では本ツールと同様の内容で eCTD の動作確認を実施しているため、申請者は事前に本ツールで問題がないことを確認しておくが良い。

4.7 品質レベルに対する考え方

eCTD は、申請資料を審査当局へ提出する手段の一つにすぎない。最も重要なものは、紙 CTD 申請の場合と同様、申請資料の中身である。電子的部分の設定に関しては、通知に記載されている事項の背景・理由 (例えば、マージンや推奨フォント) について理解した上で、「審査効率」と「作業効率」を考慮した自社規定となるよう、各社で品質レベルの判断が必要である (審査に必要な品質レベルを満たす事は当然であるが、過剰な対応をする必要はない)。

各社で品質レベルを含む eCTD の仕様 (規定) について決める際に、どのような点について検討し、どう対応することが可能なのか、幾つか具体的な事例を下記に示した。これら事例を参考に他の項目についても各社で検討の上、自社既定を策定していただきたい。自社での判断が困難な場合には、eCTD 作成経験の豊富な会社の事例や外部ベンダーのノウハウ、経験を参考にすることも良い。

なお、下記に示した具体例は、日本製薬工業協会としての一つの考え方を示すもので、推奨値ではない。また、審査当局の考え方ではないことに留意いただきたい。

(1) モジュール識別子

- ・ 識別子を入れるリーフファイルを特定する。(通知とは別に、M1 の「承認申請書」、「証明書類」、M3～M5 の参考文献には識別子を入れなくても良い運用がされている。)

(2) ページサイズ

- ・ レターサイズの PDF を A4 サイズに変換しない。

(3) スキャン PDF の汚れ取り、傾き補正

- ・ 汚れ取りはコンテンツ周辺のみ等必要最低限とする。
- ・ 傾き補正は、傾きが何度以上等必要最低限とする。

注) PDF に手を加えると、思いがけないところで影響が出る。例えば、文字や図が消えてしまったりする。PDF の品質を上げようとして、逆に品質が下がってしまうリスクがあるので、PDF に手を加えることは必要最小限とし、手を加える場合は十分に注意が必要である。

(4) リンク

- リンクは審査に有益なものを厳選し、過剰な設定はしない。
(例) 添付する引用文献(スキャンPDF)の文書内リンク、1.1 CTDの目次から各資料へのリンク、1.12 添付資料一覧からM4やM5の添付資料にはリンクを張らない。

(5) ブックマーク

- 規制要件で示している階層よりも多いブックマークがあったとしても削除しない(ただし、通知に従って、2階層以下は閉じておく)。
- 添付する引用文献(スキャンPDF)のブックマークは最低限とする(テキストPDFと同規模のブックマークを作成しない)。

(6) マージン

- 印刷時の余白が十分に確保されていれば(印刷後の綴じ代として文字や図表が隠れてしまわない程度)、通知に記載の余白(2.5cm以上)より多少狭いページがあっても許容する。

(7) フォント

- 原則推奨フォントとするが、(閲覧時及び印刷時にフォントの文字化けを起さないように)フォントの埋め込みをしていれば、推奨フォントでないフォントが多少混在しても許容する。

(8) ER/ES 対応

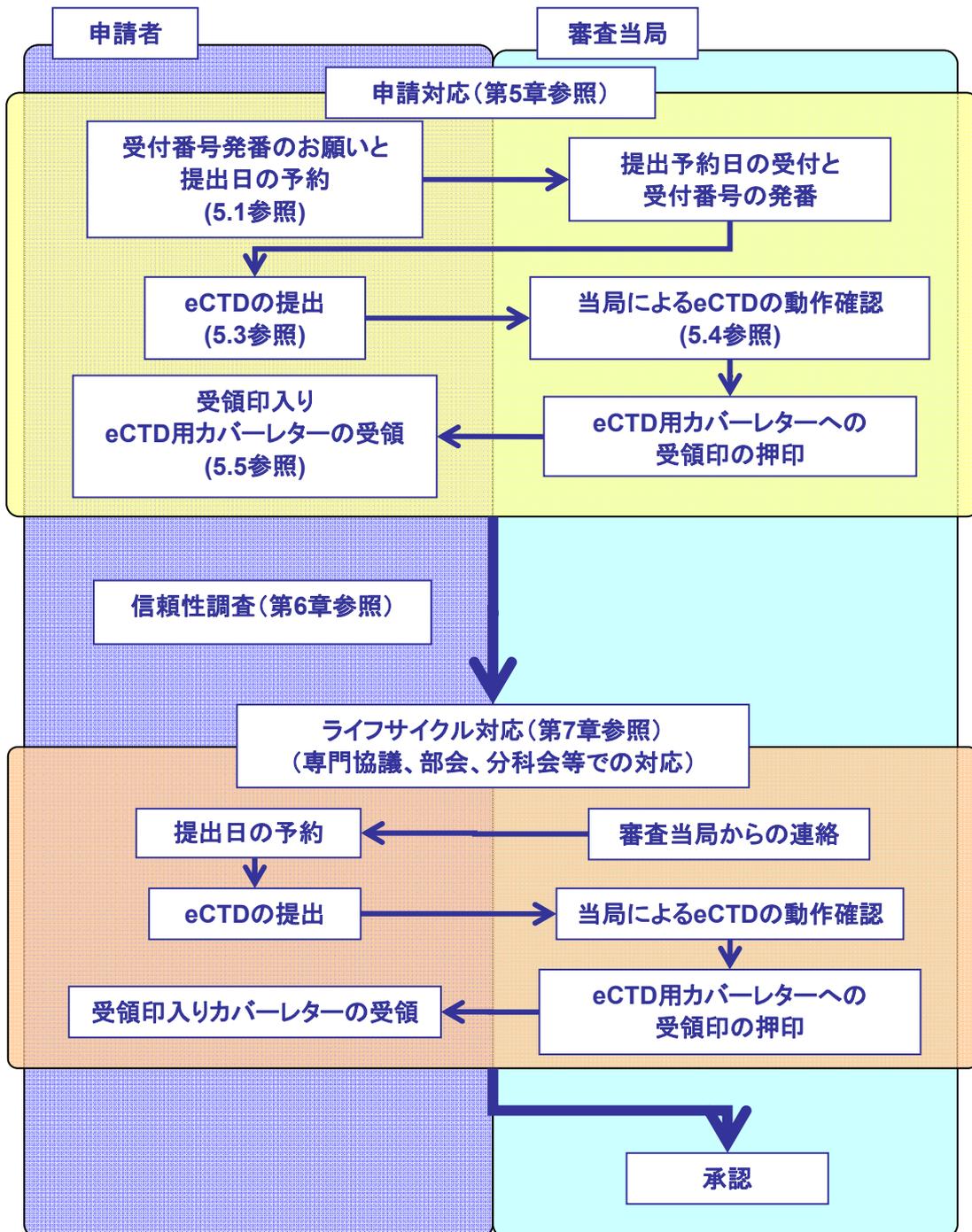
- 電子ファイルを利用している以上、提出媒体が紙であっても電子ファイルであってもER(電子記録)に関する対応方法に違いはなく、eCTDであるから取扱いが厳しくなるというものではない。eCTDのリーフドキュメントに対する署名は、紙に直接署名したもので電子署名を利用したものでも問題ない。ただし、リーフファイルを表示するために追加ソフトを必要としない形式であること。なお、電子署名を利用する場合には、紙CTDでもeCTDでもリーフファイルとの関連付けとその管理が重要である。

5. eCTD 提出

eCTD 受付番号の入手や eCTD 用カバーレター提出、eCTD 提出の際の審査当局による動作確認等があるものの、申請の手続きとしては基本的に CTD と同じである。以下に、申請プロセスにおける eCTD 固有のプロセスを中心に解説する。

eCTD の申請から承認までの流れの中で eCTD 申請固有のアクションを図 5-1 に示し、本書で詳細を説明している項番号を記載した。

図 5-1 申請から承認までの eCTD 対応



5.1 eCTD 受付番号の入手

eCTD 申請予定日の2週間前を目安として、医薬品医療機器総合機構 審査業務部 業務第一課に FAX で eCTD 申請予定を通知する。折り返し電話により連絡があり eCTD 受付番号が通知される。

本手続きは eCTD の申請予定日を社内的に確定した段階で行うことが望ましい。eCTD 申請予定日の2週間以上前であっても発番してもらえることがある。申請予定日に変更が生じた場合や eCTD での申請を取りやめた場合は、速やかに審査当局に連絡すること。

eCTD 受付番号は、eCTD 編纂時に必要な番号である。「元号年月日 (yymmdd) +3桁の通し番号」の合計9桁で発番される。例えば、平成19年10月24日の1番目に発番された eCTD 受付番号は、「191024001」となる。この受付番号は、M1 の管理情報として設定することになるのと同時に、提出する eCTD を収める最上位フォルダのフォルダ名としても利用される。

なお、eCTD 申請予定日の通知の際に、連絡項目に提出ファイル数とおおよその合計ファイル容量の見積もりを含めること。これは、資料提出時の審査当局側動作検証作業において、PDF 注釈チェックが追加で行われるようになり、検証作業に以前より時間を要することになったため、審査当局側の受領スケジュール調整をする情報として必要なためである。

5.2 eCTD の提出媒体

eCTD は提出電子媒体に格納した上で審査当局の受付担当部署に提出する。

eCTD の提出電子媒体としては、CD-ROM あるいは DVD-ROM (書換え不能な CD 又は DVD) が好ましいとされているが、現状では一般的に CD-R、DVD-R での提出が行われている。これら以外の媒体として、CD-RW、DVD-RAM/RW、PCMCIA Type 2 カード (ハードディスク、メモリ等の記憶媒体)、USB フラッシュメモリ、フロッピーディスクの何れを用いても良いとされているが、提出電子媒体に申請情報を記載しなければならないことを考慮すると、PCMCIA Type 2 カードや USB フラッシュメモリは形状的に適さない。また、フロッピーディスクでは容量不足である。[図 5-2 eCTD 提出媒体への記載例](#)は提出媒体への記載例を示したものであり、細かな体裁・記載順序については必ずしもここに示した例に従う必要はない。

なお、一度提出された電子媒体は返却されない。

- (1) eCTD 受付番号
- (2) 申請区分
- (3) 申請日
- (4) 資料提出日 (当該ライフサイクルの資料提出日を記載)
- (5) 販売名
- (6) 申請者名
- (7) 提出電子媒体が複数となった場合、媒体の順序が識別できる番号 (当該枚数目/総枚数)
- (8) 提出連続番号
- (9) 備考 (eCTD の位置づけとして正本若しくは参考の別を記載)

図 5-2 eCTD 提出媒体への記載例



なお、申請情報を提出電子媒体に表示するためには、剥れないようにラベルを貼付しても良いし、ラベルを貼付せずに直接記載しても良い。

5.3 eCTD の提出

eCTD の提出は、CTD の提出と同様の手順で行われるが、eCTD 用カバーレター（正副）とスキヤニングに関する陳述書が必要である。申請時に必要な提出資料と提出要領の詳細を表 5-1 に示す。

表 5-1 eCTD 並びに eCTD 付属資料の提出要領

提出資料		提出要領
eCTD		電子媒体 1 部
eCTD 付属資料	eCTD 用カバーレター	eCTD にファイルを設置するとともに、正副各々1部（合計2部）の紙媒体を提出する。審査当局が eCTD の動作確認を実施した結果、受領できると判断した場合、eCTD 用カバーレター（副）に受領印を押印の上、申請者に返却される。 <ul style="list-style-type: none"> 正：審査当局保管用 副：申請者控え用（eCTD 受領確認用）
	スキヤニングに関する陳述書	eCTD にリーフファイルとして M1.3 に組み込むとともに、紙媒体（原本）1 部を提出する。

5.4 審査当局による eCTD の動作確認

申請者が eCTD を提出したあと、審査当局では eCTD 受領の可否を判断すべく、審査当局の環境において eCTD が正常に動作するかどうかを確認する。本確認には、医薬品医療機器総合機構のホームページで公開されている eCTD 検証ツールでのチェックが含まれる。審査当局の環境において eCTD の正常な動作が確認できない場合、eCTD は申請者に差し戻される。申請者は審査当局からの指示に従って eCTD を修正し、再提出しなければならない。

なお、審査当局による動作確認は eCTD 提出日に終える場合もあれば、翌日以降まで掛かる場合もある。CTD ボリューム（総ファイル数、合計容量）によって動作検証時間が異なり、受付担当者も限られていることから、受付作業が円滑に行われるようにするため、eCTD 提出日、時間帯については必ず予約が必要である。受け入れのための動作確認を即日に終えてほしい場合、午前中の早い時間帯に提出するなどの対応を取ることも考えられる。

5.5 申請者への受領伝達

審査環境において eCTD が正常に動作することを確認できた時点で、eCTD は受領されたステイタスとなり、続けて申請の受理手続き（FD 申請）が行われる。審査当局は eCTD 用カバーレター（副）に受領の証として受領印を押印の上、申請者に返却している。

eCTD の受領日については、次のような運用がはかられている。審査当局による動作確認は eCTD 提出日に終わらない場合があり、eCTD の受領確認の伝達は eCTD 提出日に即日行われることもあれば、後日行われることもある。後日、受領確認が伝達される場合においても、eCTD の受領日は遡って eCTD 提出日と同一日と見なされる。なお、eCTD の正常な動作確認ができず差し戻された場合、eCTD の正常な動作確認ができるまで申請者は eCTD の再提出を繰り返すことになる。eCTD 受領日は受領に至った eCTD の提出日と見なされる。次に示す例では、eCTD の受領日は7月14日となる。

日付	申請者と審査当局とのやり取り
7月8日	申請者による eCTD の初回提出
7月9日	審査当局からの差し戻し
7月14日	申請者による eCTD の再提出
7月15日	審査当局から申請者への受領伝達

6. 適合性調査

添付資料を紙 CTD 正本申請として申請する場合、適合性書面調査及び GCP 実地調査に利用するため、副本のうち 1 通を信頼性保証部に提出するが、eCTD 正本申請においては、厚生労働省、審査当局の審査部及び信頼性保証部にて eCTD を電子的に共有するため、副本提出の必要はない。適合性書面調査及び GCP 実地調査に関連する通知を表 6-1 に示す。

表 6-1 基準適合性調査関係通知

内容	文書番号・発出日	通知（事務連絡）名
医薬品適合性書面調査 実施要領	薬食審査発第 0131010 号 平成 18 年 1 月 31 日	新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について
医薬品適合性書面調査 実施要領	薬食審査発第 0331009 号 平成 21 年 3 月 31 日	「新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施要領について」等の一部改正について
医薬品適合性書面調査 実施手続き	薬機発第 0528027 号 平成 22 年 5 月 28 日	新医薬品の承認申請資料適合性書面調査の実施手続きについて
GCP 実地調査 実施要領	薬食審査発第 0131006 号 平成 18 年 1 月 31 日	医薬品 GCP 実地調査の実施要領について
GCP 実地調査 実施要領	薬食審査発第 0325001 号 平成 21 年 3 月 25 日	「医薬品 GCP 実地調査の実施要領について」の一部改正について
GCP 実地調査 実施手続き	薬機発第 0528028 号 平成 22 年 5 月 28 日	医薬品の承認申請資料に係る GCP 実地調査の実施手続きについて

従来、適合性書面調査は申請者が調査対象資料と根拠資料を審査当局に持ち込んで調査し、GCP 実地調査は申請者の事業所及び治験実施医療機関に出向き調査することが原則であったが、近年、申請者分の GCP 実地調査と同時に適合性書面調査が申請者の事業所で実施される場合が増えてきている。このように適合性書面調査と GCP 実地調査は一体運用が図られており、総調査期間の短縮や、調査申請様式の一部共用（提出の省略）、提出資料の省略が可能となっている。

6.1 適合性書面調査

6.1.1 事前提出資料

申請者は、製造販売承認申請後速やかに薬機発第 0528027 号（別紙 1）に示す資料を審査業務部に提出するが、「⑤その他調査に必要な資料（1）CTD モジュール 1～モジュール 5 の電子媒体」は、eCTD を審査業務部に提出している場合（すなわち eCTD を添付資料正本として申請している場合）、提出が免除される。

6.1.2 直前提出資料

調査対象資料及び調査日程が決定したあと、申請者に対して調査の実施が通知される。申請者は、この日から原則 3 週間以内に調査直前資料として薬機発第 0528027 号（別紙 12）に示す資料^{*1}を電子ファイルで提出しなければならないが、eCTD として審査業務部に提出しているもの（すなわち eCTD を添付資料正本として申請している場合にその中に含まれているもの）は、提出が免除される。

*1：平成 23 年 8 月実施分の調査からは、平成 23 年 6 月 14 日の審査当局からの適合性調査に関する周知依頼事項の別紙を参照すること。

6.2 GCP 実地調査

6.2.1 直前提出資料

調査対象試験、調査対象医療機関、調査日程が決定したあと、GCP 実地調査の実施が申請者に通知される。申請者は、この日から原則 3 週間以内に調査直前資料として、薬機発第 0528028 号

(別紙1)に示す資料^{*1}を電子ファイルで提出しなければならないが、「5. 治験実施計画書」「9. 総括報告書(付録16.2.2、16.2.3を含む)」「10. CTD 第2部」については、eCTDとして審査業務部に提出しているもの(すなわちeCTDを添付資料正本として申請している場合にその中に含まれているもの)は、提出が免除される。

*1:平成23年8月実施分の調査からは、平成23年6月14日の審査当局からの適合性調査に関する周知依頼事項の別紙を参照すること。

7. eCTD の改訂

eCTD で申請した場合、次のタイミングで改訂が必要となる。

- ① 長期安定性試験に係る資料提出時（必要な場合）
- ② 長期投与試験に係る資料提出時（必要な場合）
- ③ 専門協議時（照会事項回答を 1.13 に追加するのみ）
- ④ 医薬品部会時（全面改訂）
- ⑤ 薬事分科会時（必要な場合）
- ⑥ 承認時（必要な場合）

ただし、調査不適合等で症例が削除された場合又は論理展開に変更が生じるような新たな臨床試験結果が申請中に提示された場合、申請時に本来記載すべき情報が明らかに不足していた場合等においては、ここで示したタイミング以外でも、改訂が指示される場合がある。なお、申請者は改訂した eCTD を提出する際には審査管理課長宛の変更願を添付する必要がある。

改訂にあたり、時間的観点でハイパーテキスト・リンクの整備等 eCTD の十分な整備を行うことが難しい場合には、事前に審査当局と相談の上、対応すること。

7.1 改訂時の留意点

申請後の審査過程において改訂が発生すると、申請資料に対する記載内容の更新や新規資料の追加等が行われる。紙 CTD では、改訂内容を印刷して更新部分は差し替え、新規資料は追加したあとに再組み上げを行う。eCTD では改訂リーフファイル差し替え、改訂部分に関するハイパーテキスト・リンクの再設定^{*1}を行ったあと、XML インスタンスを再作成する。

*1：①長期安定性試験に係る資料提出時（必要な場合）、長期投与試験に係る資料提出時（必要な場合）の場合はハイパーテキスト・リンクの再設定は不要である。

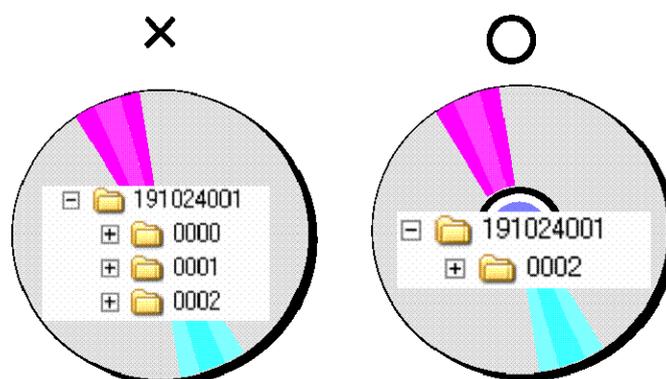
改訂版作成において不明な点があれば審査当局に問い合わせること。また改訂時に eCTD に添付すべき資料の取扱いが不明である場合も同様に確認すること。

7.1.1 改訂時に提出媒体に含める情報

当該申請のライフサイクルにおいて、eCTD の改訂版（0001 以降）のメディアを作成する場合は、既提出の eCTD を提出しないようにすること。

例えば、eCTD を 3 回目に提出する場合の提出連続番号は「0002」となるが、eCTD のトップレベル・フォルダ（図 7-1 で「191024001」を記したフォルダ）下には、「0002」以下のフォルダのみを格納し、既提出の「0000」及び「0001」以下のフォルダは提出しないこと。

図 7-1 改訂版 eCTD 提出時のフォルダ



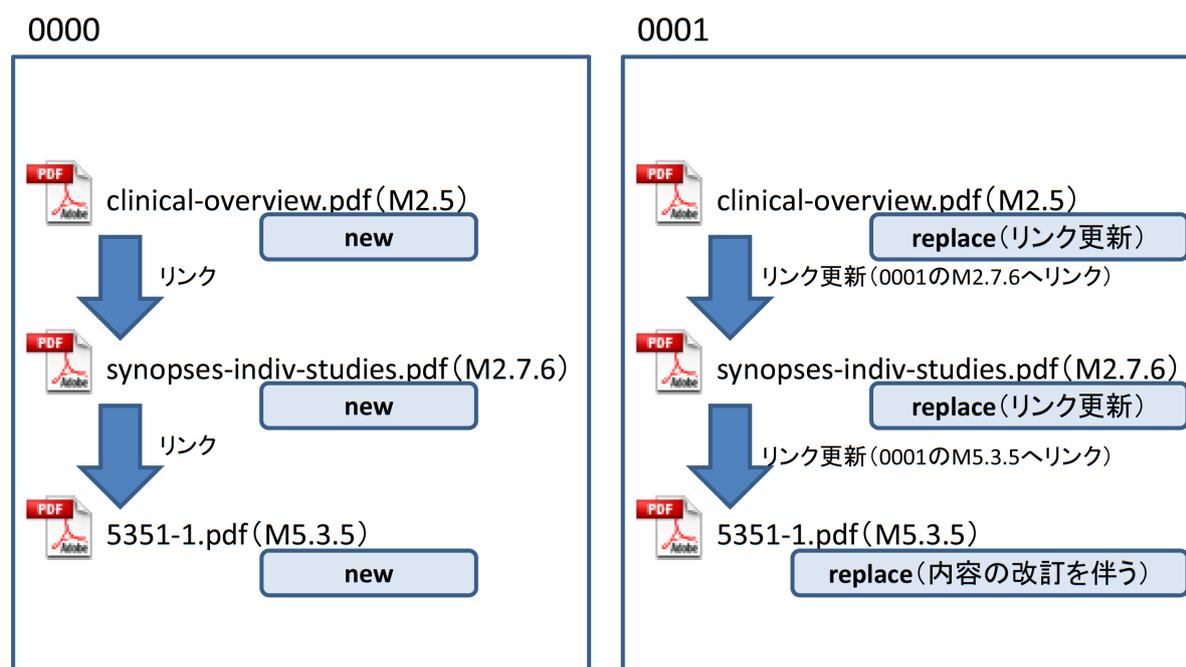
7.1.2 ハイパーテキスト・リンク

ハイパーテキスト・リンクに関しては、内容を改訂したリーフファイルの文書内リンクはもちろんのこと、改訂したリーフファイルを参照しているだけの未改訂リーフファイルの外部リンクをも修正する必要がある（図 7-2 参照）。

例えば、審査の過程において申請時に含まれていた資料を差し替えるとき、置換前の文書に対して外部リンクが設定されていると、置換後に当該リンクが正常に動作しないことになるので、リンク飛び元のファイルもリンク情報を更新して置換しなければならない。留意することは、更にこの飛び元ファイルへリンクが張られているリーフファイルがある場合、ハイパーテキスト・リンクを張り直す必要があり、これらをすべて operation 属性の属性値を **replace** としてリーフファイルを更新する必要があり、改訂時の XML インスタンス (index.xml) よりすべてのリーフファイルへとハイパーテキスト・リンクが正常に動作することを保証しなければならない（本書第3部「2.5 項」参照）。

このためには、ハイパーテキスト・リンクの設定情報を一覧表管理しておくことが効率的であり、限られた時間で滞りなくライフサイクルにおけるハイパーテキスト・リンクの手当てをするためには、執筆担当者と連携をとり資料の改訂があるリーフファイルの情報を早い段階で共有し、一覧表のリンク情報を把握しておくが良い。

図 7-2 リンク情報更新の例



7.1.3 XML インスタンス

XML については特に operation 属性の記載に注意が必要である。技術的な詳細については、本書第3部「4.2.2.2 項」を参照のこと。

7.1.4 eCTD 改訂版の提出

eCTD 改訂版を審査当局に提出する際は、改訂版が申請時と同様に eCTD 要件を満たしている必要がある。ハイパーテキスト・リンクが動作することや、審査当局が提供している eCTD 検証ツールで動作確認を行うなど、申請時同様の確認作業を行う。

実際に eCTD 改訂版を提出する際は、印刷物の搬入を伴う場合もあるので審査担当者に相談し手続きについて確認すること。なお、印刷物は審査部へ直接提出可能だが、eCTD は申請時と同様に医薬品医療機器総合機構の申請・届出の受付窓口にあらかじめ提出日を予約の上で提出が必要で、動作確認のうえ問題がなければ受理される。

改訂版の電子媒体は当該ライフサイクルの情報のみを提出する（表 7-1）。

表 7-1 改訂時資料の提出要領

提出資料		提出要領
eCTD		電子媒体（当該ライフサイクルのみ）1部
eCTD 付属資料	eCTD 用カバーレター	eCTD にファイルを設置するとともに、正副各々1部（合計2部）の紙媒体を提出する。審査当局が eCTD の動作確認を実施した結果、受領できると判断した場合、eCTD 用カバーレター（副）に受領印を押印の上、申請者に返却される。 <ul style="list-style-type: none"> 正：審査当局保管用 副：申請者控え用（eCTD 受領確認用）
	スキャニングに関する陳述書	署名ページ等が追加となった場合、リーフファイルとして M1.3 に組み込むとともに、紙媒体（原本）1部を提出する。
変更願		改訂版 CTD を提出するにあたり審査管理課長宛で正副各々1部（合計2部）の紙媒体を提出する。ハイパーテキスト・リンクだけを修正したファイルについても記載すること。

8. 承認取得時・取得後の対応

承認取得時・取得後の対応は、紙CTD 正本申請の場合と基本的に同じである。

8.1 薬事・食品衛生審議会後の対応

薬事・食品衛生審議会での審査のあと、まれに申請資料の整備の指示を受ける場合がある。承認にあたっては当該箇所の記載整備が適切に行われることが前提となるため、承認書発行前に当該箇所を修正した eCTD 改訂版を提出する必要がある。ただし、改訂箇所が M1.8「添付文書案」及び M1.11「医薬品リスク管理計画書（案）」に限られる場合は、改訂版を提出する必要はない。

8.2 承認取得後の対応

承認取得時点で何らかの事情で全資料の最終版を審査当局へ提出していない場合、新医薬品の承認審査及び再審査に係る情報の公表に関わる公開対応を実施する際に eCTD の改訂版の提出を要求されることがある。また、将来の適応拡大といった一変等、製品ライフサイクルで発生する追加申請時の eCTD 申請における既承認資料の再利用性等を考慮すると、承認時最終版の扱いとして承認審査情報の公開までに改訂版を提出する必要がある。

8.3 情報公表対応

eCTD の M1、M2 資料を元に公表用資料の作成を行う場合、資料中のハイパーテキスト・リンクは削除し、マスク部分にテキストデータが残らないようにする。マスク部分については平成 22 年 2 月 8 日付 事務連絡「新医薬品等の承認審査に係る情報公表のマスク処理について」にて注意が喚起されているように、たとえ画面上若しくは印刷物において該当部分が判読不能であっても、マスクの方法によってはテキストデータが残ってしまう場合があり、この場合は申請者が秘匿を意図した内容を第三者が知り得てしまうので、注意を払う必要がある。

また、情報公表用資料のファイルサイズの制限は 1 ファイル 10MB (平成 20 年 8 月 25 日の「eCTD 取扱い通知」の改正と同じタイミングで 1MB から 10MB に変更された) であり、ファイルサイズが大きくなる場合は情報公表用資料の要件に基づき適切に分割・構成すること。

9. eCTD 作成についての審査当局への相談

eCTD 申請・改訂準備中に eCTD 作成上の不明点等があれば、医薬品医療機器総合機構 eCTD 担当に E メールで問い合わせること。eCTD の作り方といった一般的な質問は受け付けられないが、eCTD を準備している場合の具体的な質問は回答が得られる。申請前相談の機会を利用して相談することもできる。(ectd@pmda.go.jp : <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0083.html>)

第4.1版

執筆者

医薬品評価委員会電子化情報部会

部会長

吉本 克彦

日本新薬株式会社

医薬品評価委員会電子化情報部会 2014年度タスクフォース1 (eCTD)

運営幹事 (eCTD 担当)

比留間 良一

エーザイ株式会社

拡大運営幹事 (eCTD 担当)

市川 佳代子

サノフィ株式会社

拡大運営幹事 (eCTD 担当)

渡邊 悦史

ブリistol・マイヤーズ株式会社

大川 榮一

バイエル薬品株式会社

佐藤 誠治

武田薬品工業株式会社

佐藤 千瑞

協和発酵キリン株式会社

玉村 聡子

MSD 株式会社

辻 隆信

中外製薬株式会社

土屋 聡

大塚製薬株式会社

永田 弘治

ブリistol・マイヤーズ株式会社

長根尾富治

ファイザー株式会社

細山田 昭一

グラクソ・スミスクライン株式会社

村井 啓示

第一三共株式会社

第4版執筆者

医薬品評価委員会電子化情報部会

部会長	庄本幸司	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
副部会長	足立武司	ヤンセンファーマ株式会社

医薬品評価委員会電子化情報部会 2010年度タスクフォース1 (eCTD)

運営幹事 (eCTD 担当)	比留間良一	エーザイ株式会社
拡大運営幹事 (eCTD 担当)	市川 佳代子	サノフィ・アベンティス株式会社
拡大運営幹事 (eCTD 担当)	渡邊 悦史	日本アルコン株式会社
	鴻池 佳子	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
	清水 芳樹	大日本住友製薬株式会社
	鈴木 啓市郎	ノボノルディスクファーマ株式会社
	鈴木 愛忠	大鵬薬品工業株式会社
	関口 香苗	ヤンセンファーマ株式会社
	竹内 泰雄	中外製薬株式会社
	田中 孝明	ファイザー株式会社
	玉村 聡子	万有製薬株式会社
	玉本 勝也	アステラス製薬株式会社
	土屋 聡	大塚製薬株式会社
	都丸 淳之	協和発酵キリン株式会社
	中田 菜穂子	日本イーライリリー株式会社
	永田 弘治	ファイザー株式会社
	長谷川 泰宏	田辺三菱製薬株式会社
	細山田昭一	グラクソ・スミスクライン株式会社
	村井 啓示	第一三共株式会社
	森本 純也	ノバルティスファーマ株式会社
	矢富 丈博	持田製薬株式会社