

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 4.2 版（ゲートウェイ対応版）

（平成 28 年 8 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 作成の手引き第 4.2 版（ゲートウェイ対応版）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たため、平成 28 年 2 月に、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、最新情報を反映し、4.1 版を発行しました。

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す。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、申請電子データシステム（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、今回、eCTD を申請電子データシステムにて提出する場合の手順について、本手引きに併記しました。なお、申請電子データシステムの操作にかかわる部分については、平成 28 年 6 月 29 日公開の PMDA「申請電子データシステム操作マニュアルー申請企業向けー」を参照ください。

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、電子版のみでの公開とさせていただきます。

本第 4.2 版（ゲートウェイ対応版）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いただければ幸いです。

平成 28 年 8 月 2 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

4.2 版での改訂箇所のうち、申請電子データシステムに関連する部分については、青文字にしています。

本記載内容には、現時点の情報に基づき、製薬協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 4.2 版（第 2 部改訂）（ゲートウェイ対応版）

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 2016 年度タスクフォース 1（eSubmission）

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）

村井 啓示

第一三共株式会社

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

鷹嘴 陽子

ユーシービージャパン株式会社

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

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

長根尾富治

ファイザー株式会社

平松理恵子

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

細山田 昭一

グラクソ・スミスクライン株式会社

第 4.1 版（第 1 部、第 2 部改訂）

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

ブリストル・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

ブリストル・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

第 2 部 eCTD の作成準備 から承認まで

（ゲートウェイ対応版：2016 年 8 月改訂）

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
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	2-34
3.6.7 治験総括報告書（CSR）	2-38
4. eCTDの品質確保	2-39
4.1 リーフファイルの品質確認	2-39

4.2	資料構成の品質確認.....	2-40
4.3	XMLの品質確認.....	2-40
4.4	ウイルスチェック	2-41
4.5	eCTD管理情報の整合性の確認.....	2-41
4.6	eCTDの最終動作確認.....	2-41
4.7	品質レベルに対する考え方.....	2-41
5.	eCTD提出.....	2-43
5.1	eCTD受付番号の入手.....	2-44
5.2	eCTDの提出媒体.....	2-45
5.3	eCTDの提出.....	2-47
5.4	審査当局によるeCTDの動作確認	2-47
5.5	申請者への受領伝達.....	2-48
6.	適合性調査.....	2-49
6.1	適合性書面調査.....	2-49
6.1.1	事前提出資料.....	2-49
6.1.2	直前提出資料.....	2-49
6.2	GCP実地調査.....	2-49
6.2.1	直前提出資料.....	2-49
7.	eCTDの改訂	2-51
7.1	改訂時の留意点.....	2-51
7.1.1	改訂時に提出媒体に含める情報.....	2-51
7.1.2	ハイパーテキスト・リンク	2-52
7.1.3	XMLインスタンス	2-52
7.1.4	eCTD改訂版の提出.....	2-52
8.	承認取得時・取得後の対応.....	2-54
8.1	薬事・食品衛生審議会後の対応.....	2-54
8.2	承認取得後の対応.....	2-54
8.3	情報公表対応.....	2-54
9.	eCTD作成についての審査当局への相談	2-55

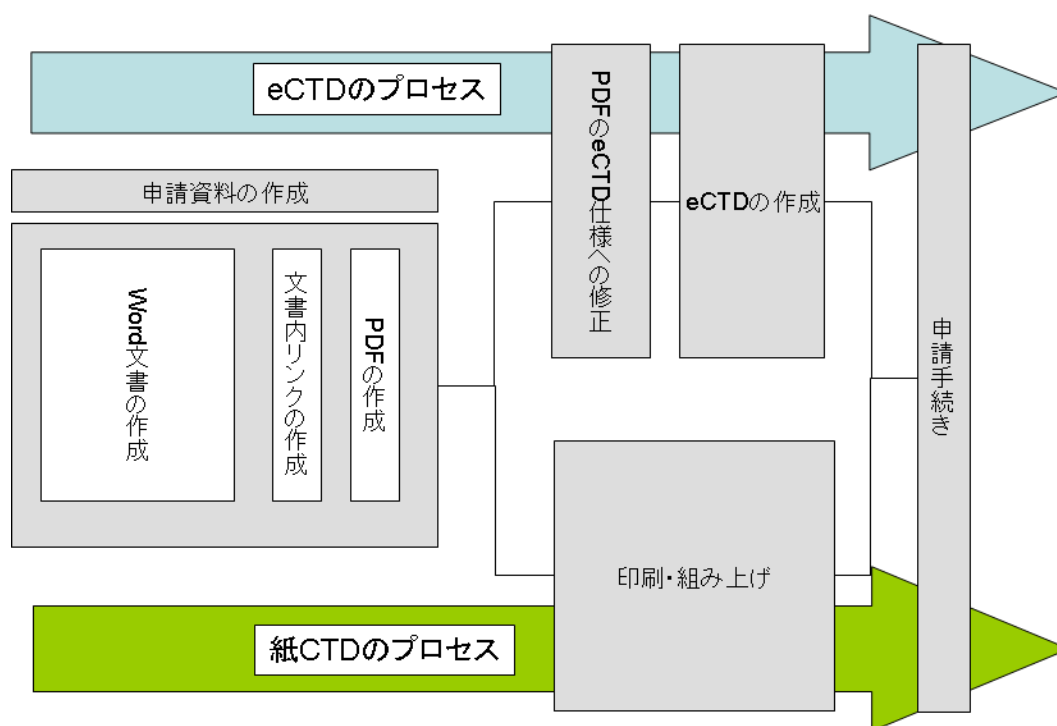
1. eCTD の作成から承認までの対応

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。

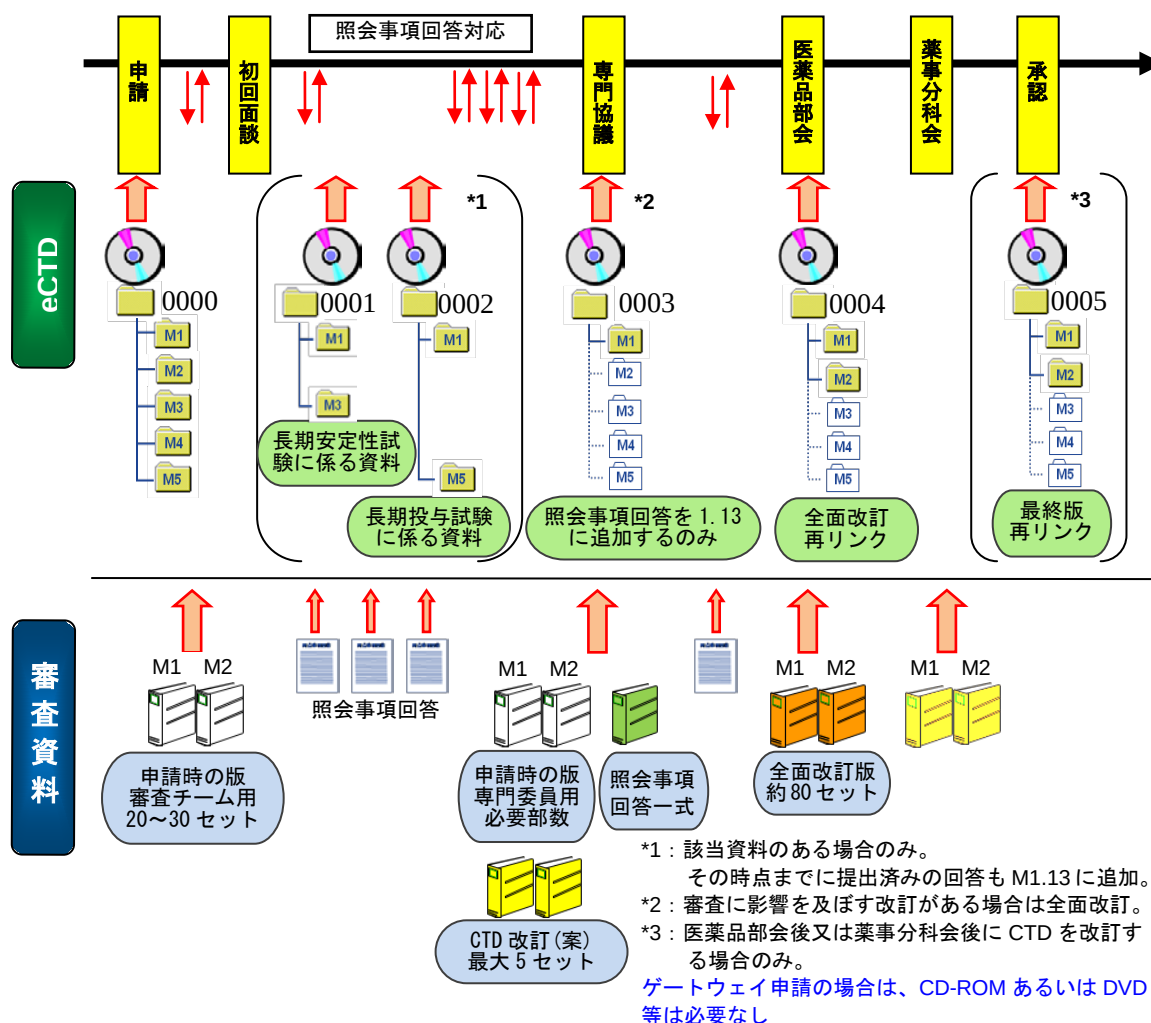
以下に、eCTD 申請を行った場合の、申請から承認までのプロセスにおける eCTD と印刷物の提出タイミングとボリュームを示した（図 1-2）。なお、印刷物の提出部数は審査部及び審査チームによって異なるため、審査チームの窓口担当者（通常副主任）に逐一確認すべきである。

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で合わせてご覧いただきたい。

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。

〔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。

【申請電子データシステムを利用する場合】

承認申請書提出予定年月日の予約は、申請電子データシステムのポータルを利用して行う。申請予告・提出予告を行うと、申請電子データシステムを介して、承認申請書提出予定年月日の予約と eCTD 受付番号を入手できる。

(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) 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(1)の該当記載の要領にて作成提出する。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。

(4) 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。

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。

(5) 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。

(6) 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。

（7） 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。

（8） 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。
- 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、社内に対応するか、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場合が多い。

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、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が良い。

下記に準備しておく良い資料を示す。

(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、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、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、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。いずれにしろ、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）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

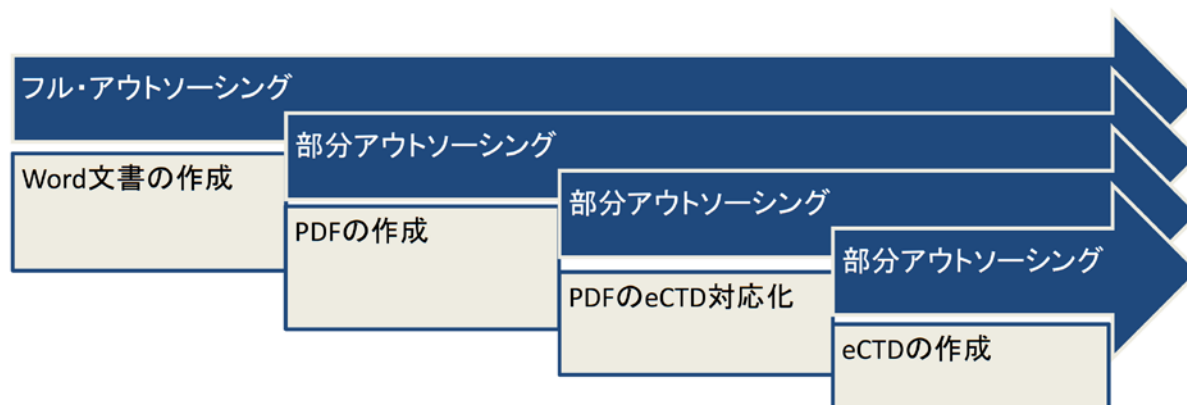


2.5.2 外部リソースの利用方法

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。

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

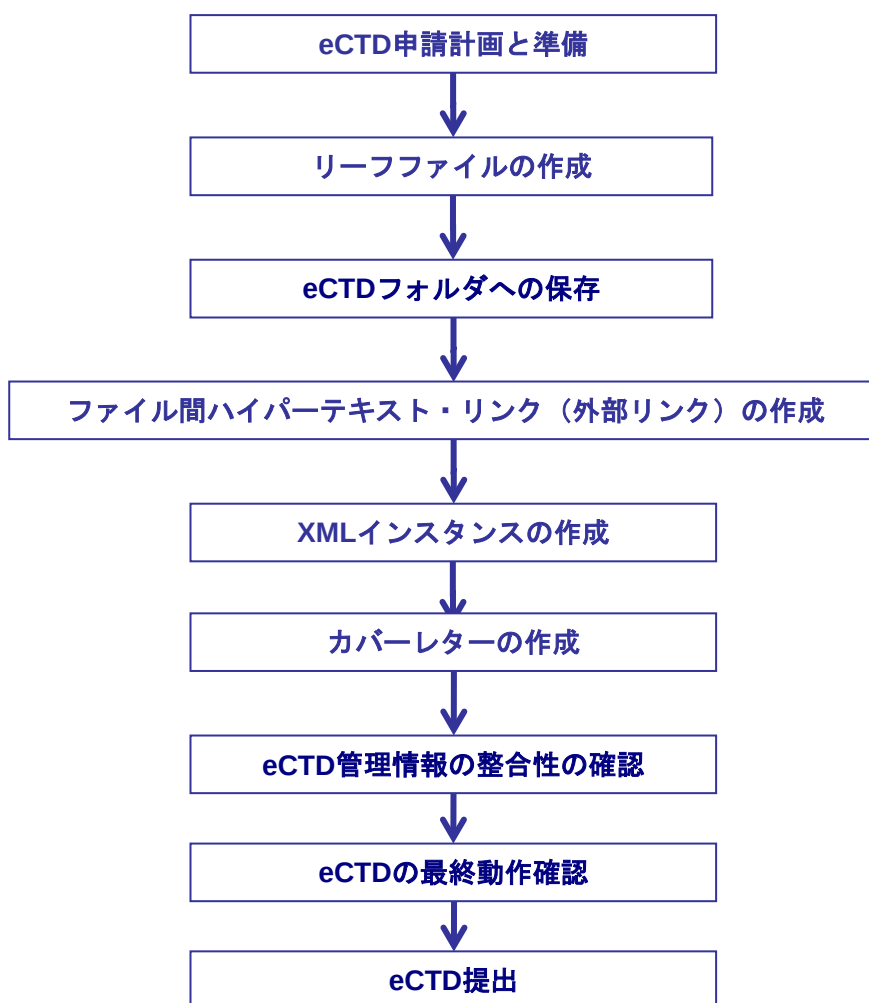


図 3-1 の流れで申請資料作成を効率よく行うためには、申請資料の構成（パッケージ）、「グラニュラリティ通知」、「eCTD 通知」に基づいたフォルダ構造やファイル名、各リーフファイルの改訂情報（operation 属性）等を一覧表にした eCTD モジュール構成表（図 3-2）を準備しておくことと便利である。

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			
23-qos	introduction.pdf	2.2 緒言	new
	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			
32s-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載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

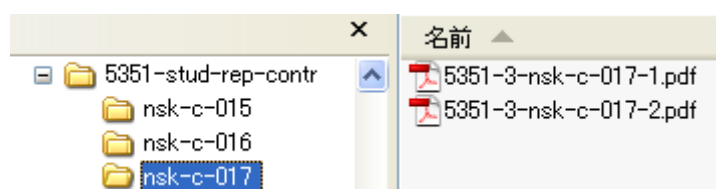
(2) M4 の試験報告書について

「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

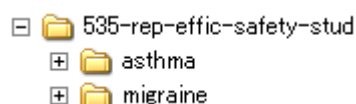
「m4」フォルダと同様に「m5」フォルダに含める試験報告書も原則的に報告書ごとに 1 ファイルで提供することが望ましい。複数ファイル（概要、本文、適切な付録）として提供する場合も含め、試験報告書番号等をフォルダ名としてフォルダを作成し、報告書ごとにフォルダで管理することを推奨する。

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。

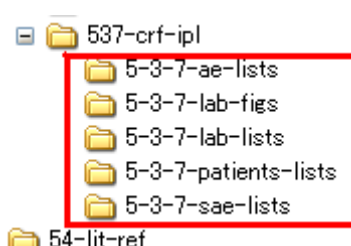
図 3-4 「5.3.5」フォルダ構造の例



「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）

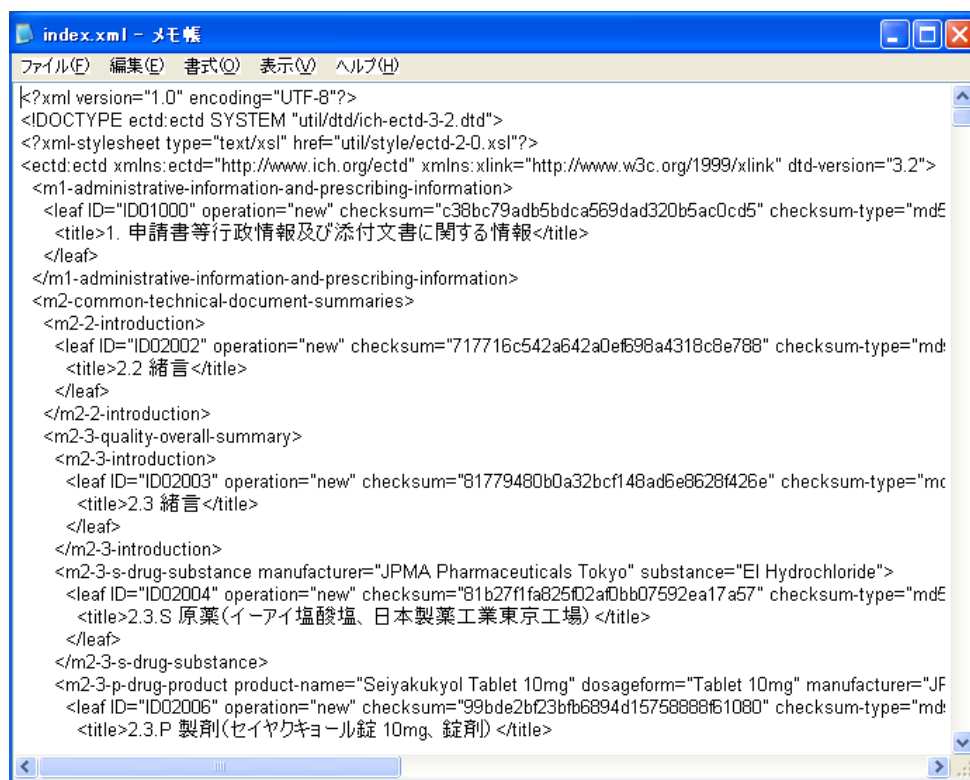


図 3-7 Web ブラウザを通して見た XML インスタンス

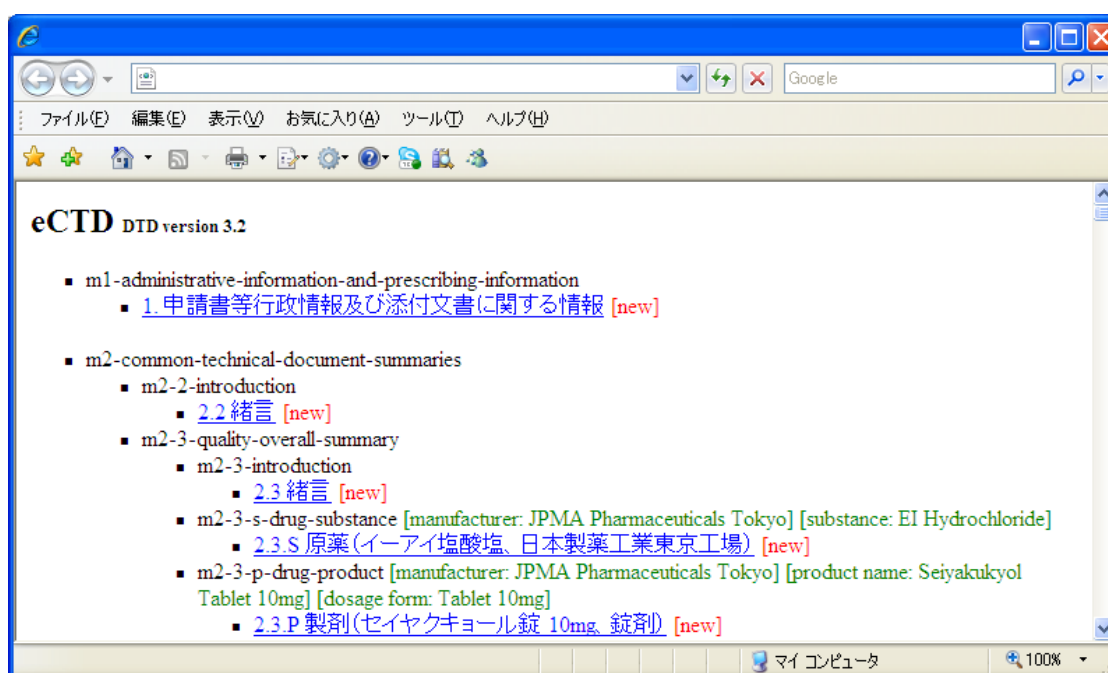
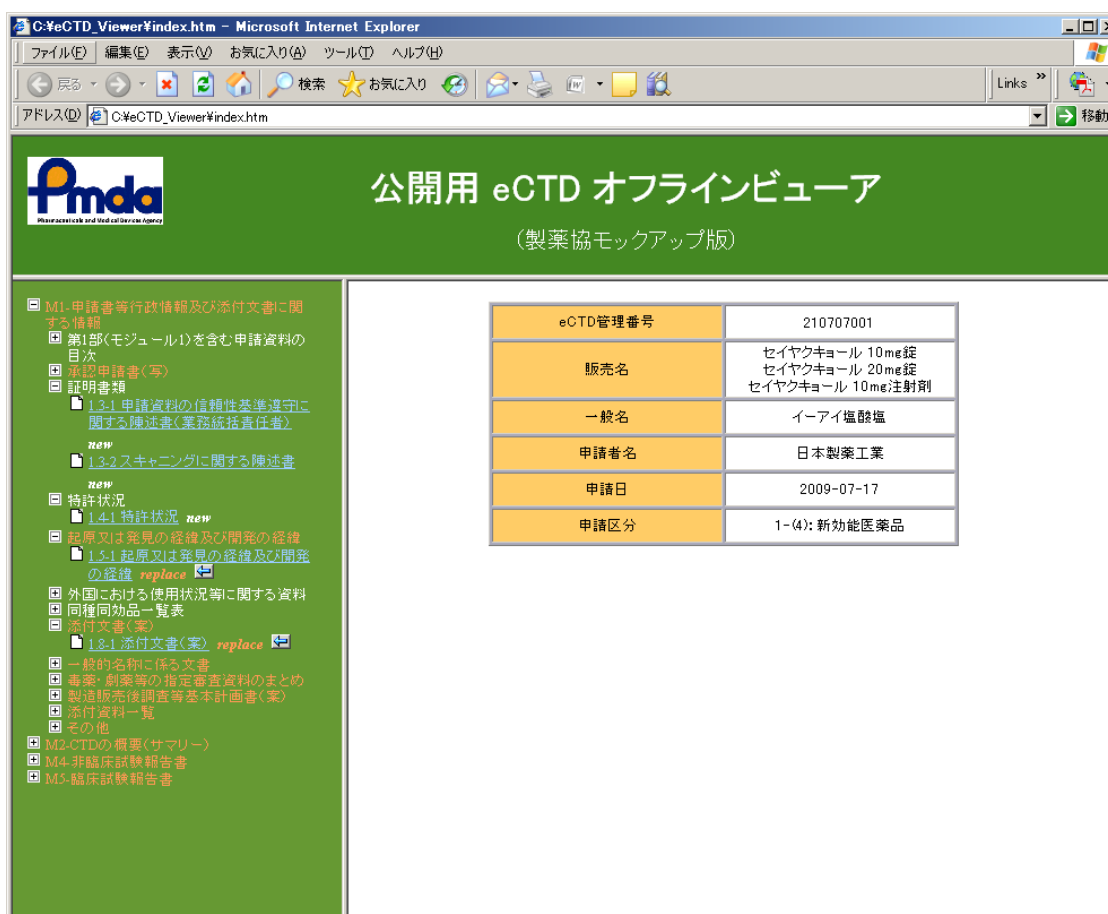


図 3-8 審査当局の公開用オフラインビューアの画面



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が表示されている。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

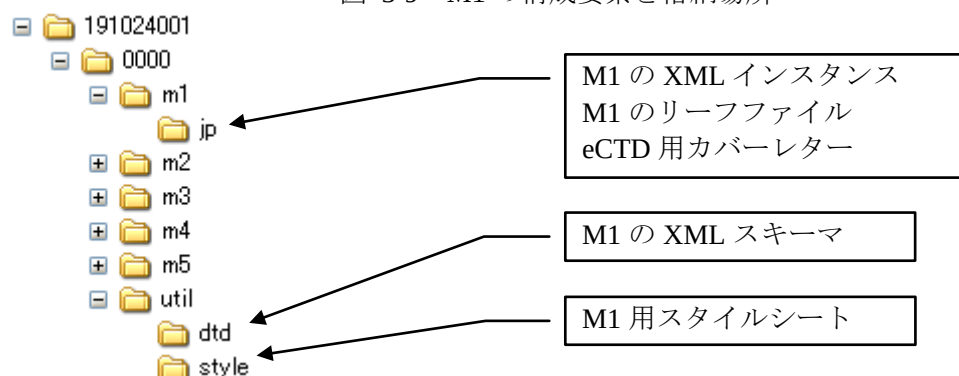
M1 の構成要素は次の 5 つである。

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特有に必要となるファイルがある。eCTD特有に必要となるファイルは、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。

【臨床試験データ(申請電子データ)を提出する場合】

上記に加えて、「(9) 申請電子データの提出有無」を添付資料一覧に報告書ごとに記載する必要がある。



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 日薬食審査発 0427 第 1 号）

図 3-10 添付資料一覧の例

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧							
5.3 臨床試験報告書							
CTD No.- 資料番号	著者	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	申請電子 データ有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書（心不全）							
5.3.5.1-1	〇〇ほか	XXXを対象とした試験	2015/10/10 - 2016/4/4	国内 (XXXXXXXXXX)		評価	有
5.3.5.1-2	〇〇ほか	XXXを対象とした試験	2015/10/10 - 2016/4/4	国内 (XXXXXXXXXX)		参考	無

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。

【臨床試験データ(申請電子データ)を提出する場合】

申請電子データを提出した試験に関しては、5.3.7.1 と 5.3.7.5 において、その試験の該当部分を省略することが出来る。



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 日薬食審査発 0427 第 1 号)

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。

【申請電子データシステムを利用する場合】

申請電子データシステムを介して eCTD を提出する場合は、申請時に紙のカバーレターを提出する必要はないが、医薬品医療機器総合機構の求めに応じて提出できるよう準備しておくこと。なお、申請電子データシステムを利用する場合であっても、上記(1)から(3)は従来と変わらない。



「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」の一部改正について(平成 28 年 6 月 30 日薬機次発第 0630001 号)

図 3-11 eCTD 用カバーレターの見本

様式 1 eCTD 用カバーレター

eCTD 受付番号	230525001		
提出連続番号	0000		
様式（コード）	E01		
申請区分	1-(1)：新有効成分含有医薬品		
申請日	2011 年 6 月 8 日		
名称	一般的名称	イーアイ塩酸塩	
	販売名	セイヤクキョール錠 10mg, 同錠 20mg	
申請書セクション一覧	第 1 部、第 2 部、第 3 部、第 4 部、第 5 部		
電子媒体の種類	DVD-R		
提出枚数	1 枚		
サイズ（提出媒体ごと）	46.3 MB		
ウィルスチェックに関する陳述	McAfee VirusScan Enterprise によりウィルス非感染を確認した。 スキャンエンジン：5400 ウィルス定義ファイル：6369		
Index.xml のチェックサム 関数値	a0c2d63836849c8b87e8f72cf5df3800		
動作確認環境	CPU：Intel(R)Core(TM)2Duo 2.66 GHz メモリ（RAM）容量：1 GB OS：Windows XP Professional SP3 ブラウザ：Internet Explorer（Ver.：6.0 SP3） Acrobat Ver.：Adobe Acrobat 9.0 Professional Excel Ver.：Excel 2007 SP2		
連絡先	（薬事担当者名）日本橋太郎	Tel: 03-5403-1411	
		Fax: 03-5403-1417	
	（技術担当者名）中央花子	Tel: 03-5403-1411	
		Fax: 03-5403-1417	
備考	eCTD の位置づけ：正本		

上記により、医薬品製造販売承認における電子申請資料を提出いたします。

2011 年 6 月 8 日

（申請者）
住所 東京都中央区〇〇町 1-2-3
日本製薬工業株式会社
代表取締役 社長 神田一郎 印

厚生労働大臣 殿

【申請電子データシステムを利用する場合】

eCTD v3.2.2 を申請電子データシステムから提出する場合、カバーレターの「電子媒体の種類」は「ゲートウェイシステム」、「提出枚数」は半角ハイフン（「-」）とする。



申請電子データに関する FAQ：Q2-1

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 スキャンに関する陳述書

スキャン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ン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) 紙媒体のスキャン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。

【申請電子データシステムを利用する場合】

申請電子データシステムを介して eCTD を提出する場合は、スキャンニングに関する陳述書の書面を申請時に提出する必要はないが、医薬品医療機器総合機構の求めに応じて提出できるよう準備しておくこと。陳述書の電子ファイルは 第 1 部 3 項に含めること。



「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」の一部改正について
(平成 28 年 6 月 30 日薬機次発第 0630001 号)

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）

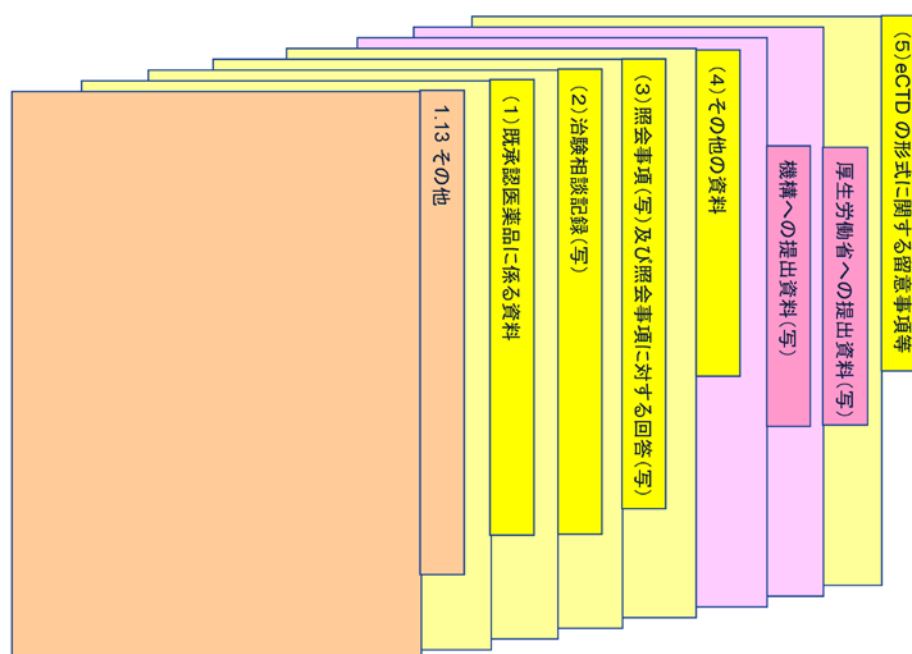
当該申請に係る承認審査の過程で厚生労働省に提出した資料がある場合には、当該資料の写し。

(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

3.6.7 治験総括報告書（CSR）

申請電子データを提出する場合、eCTD に添付する該当試験の CSR 付録文書として下記を追加する。

16.1.7 （無作為化の方法及びコード）

16.1.9 （統計手法に関する文書）

16.1.10 （臨床検査に関して施設間の標準化及び品質保証を行ったのであればその方法と手順に関する文書）

16.1.11 （治験に基づく公表文）

16.1.12 （総括報告書で引用された重要な公表文献）



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 日薬食審査発 0427 第 1 号）

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、少しでも短期間で承認を取得し、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。

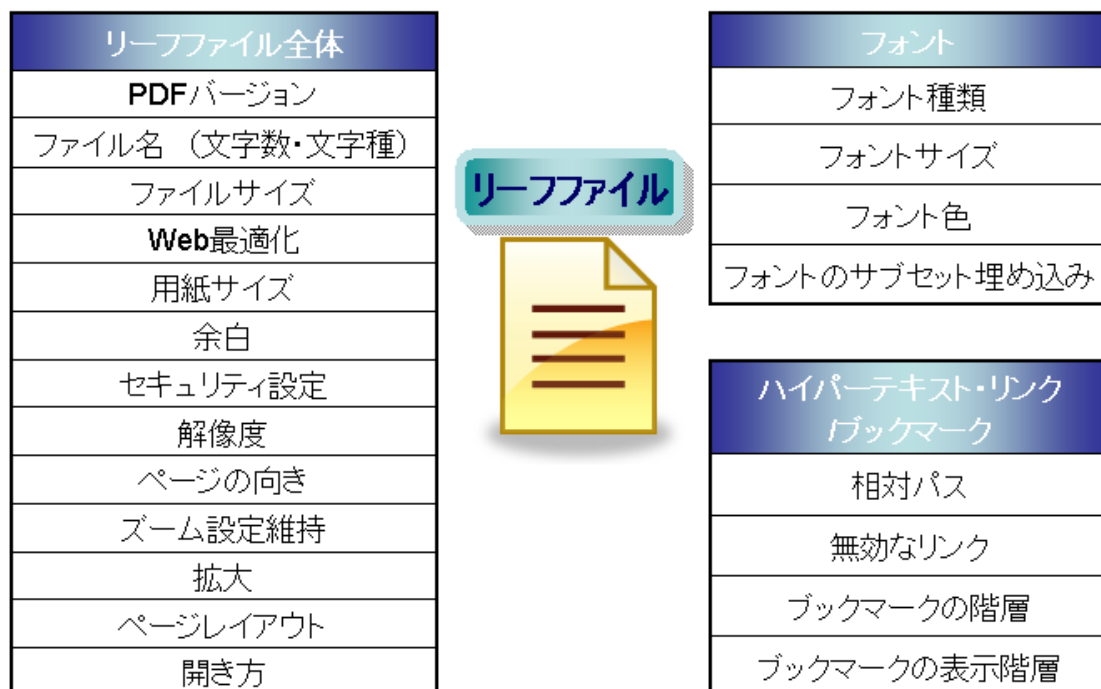
- (1) リーフファイルの品質確認
- (2) 資料構成の品質確認
- (3) XML の品質確認
- (4) ウィルスチェック

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もので、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。

技術的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 28 年 5 月 13 日、2.2 版にアップデートされている）。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、経験を参考にするのも良い。

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

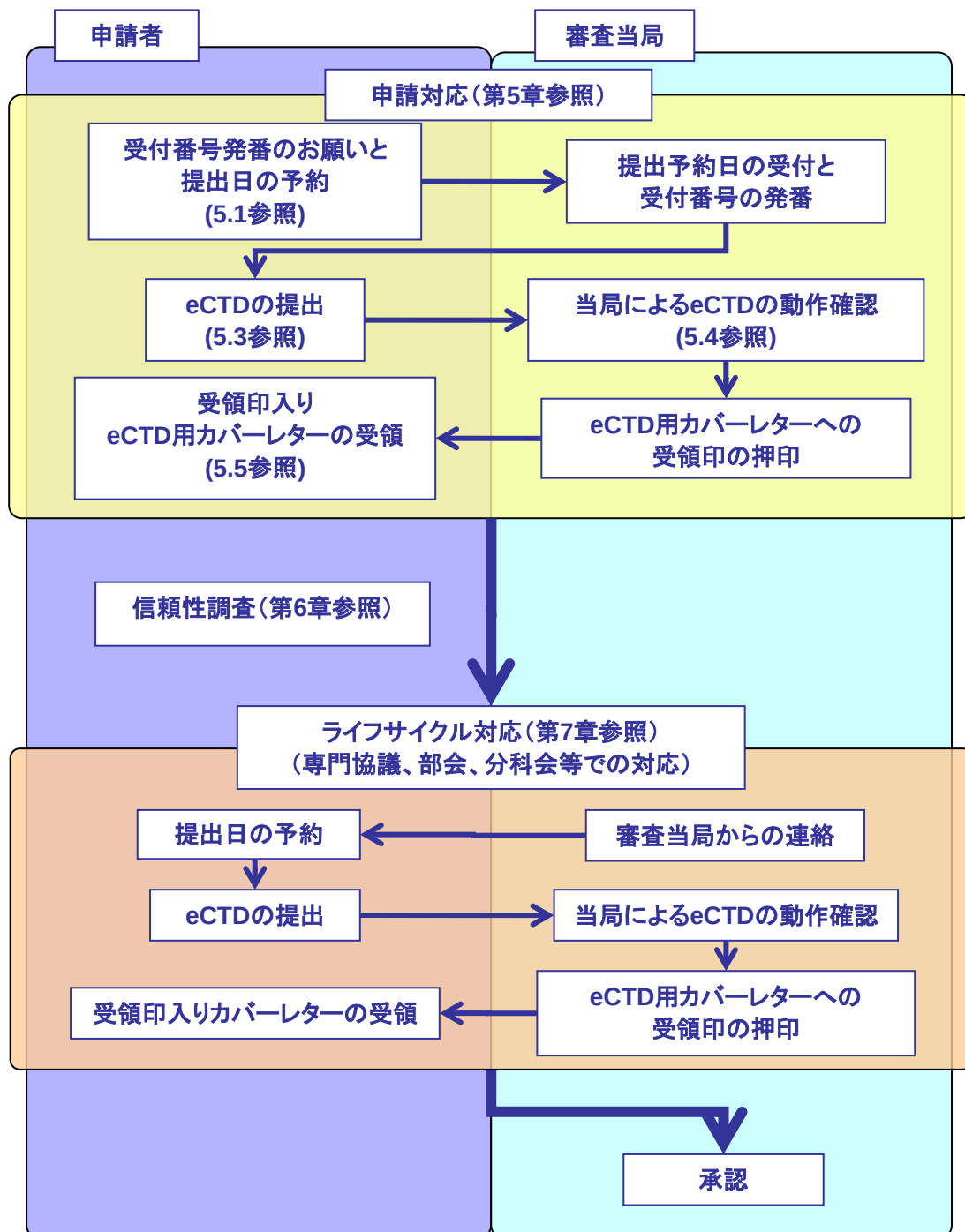
- ・ 電子ファイルを利用している以上、提出媒体が紙であっても電子ファイルであっても ER（電子記録）に関する対応方法に違いはなく、eCTD であるから取扱いが厳しくなるというものではない。eCTD のリーフドキュメントに対する署名は、紙に直接署名したものでも電子署名を利用したものでも問題ない。ただし、リーフファイルを表示するために追加ソフトを必要としない形式であること。なお、電子署名を利用する場合には、紙 CTD でも eCTD でもリーフファイルとの関連付けとその管理が重要である。

5. eCTD 提出

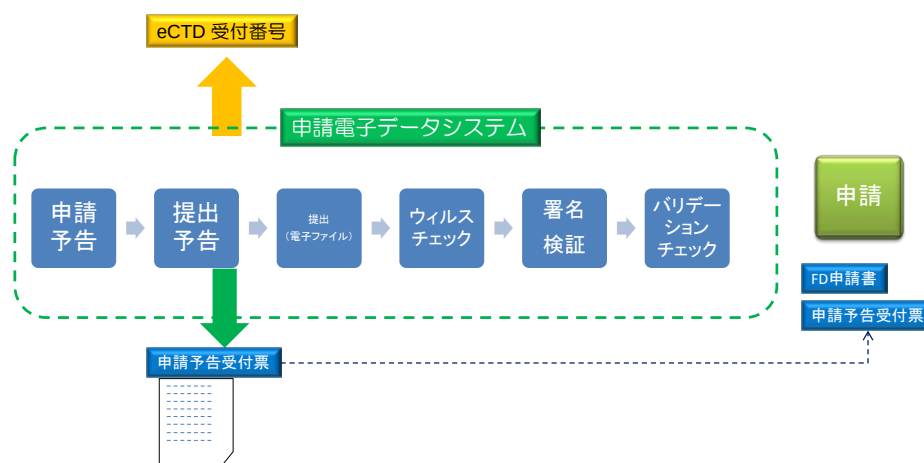
eCTD 受付番号の入手や eCTD 用カバーレター提出、eCTD 提出の際の審査当局による動作確認等があるものの、申請の手続きとしては基本的に CTD と同じである。以下に、申請プロセスにおける eCTD 固有のプロセスを中心に解説する。

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



【申請電子データシステムを利用する場合】



eCTD 受付番号は、申請電子データシステムでeCTDの提出予告をすると自動的に発番される。eCTD カバーレターの書面での提出は不要になる。また、eCTD の提出も申請電子データシステムを介して行うため、メディア（DVD、CD など）での提出は不要である。eCTD のバリデーションも申請電子データシステム上で行われる。

各電子ファイルが申請電子データシステム内サーバに到着後、署名検証、ウィルスチェックにより当該ファイルに感染等の問題がないことをPMDAが確認した日を各電子ファイルの到着日とする。必要な全ての電子ファイルが到着した日以降に、従来同様、手数料金額に相当する収入印紙を添付した承認申請書と申請予告受付票を窓口を持参、又は郵送し、承認申請書等の様式データに不備がないことを確認した日を「承認申請受付日」とする。

なお、バリデーションエラーがあった場合は、エラーが是正されるまでの期間は総審査期間に含めないこと（タイムクロックが開始されない）があるので留意すること。



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 日薬食審査発 0427 第 1 号）

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 (yyymmdd) + 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。

【申請電子データシステムを利用する場合】

申請予定日の 5 週間前より、申請電子データシステムにより、申請予告が可能になる。申請予告後、eCTD の提出予告をすると、eCTD 受付番号が自動的に発番される。

eCTD を提出する際は、ポータルサイトから事前に提出予定日及び必要な情報を入力し、eCTD 受付番号を取得すること。必要な情報の例は以下の通りである。

- ・申請品目の販売名
- ・申請区分
- ・新規申請又は一変申請の別
- ・正本、参考の別
- ・提出予定日



「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」の一部改正について
(平成 28 年 6 月 30 日薬機次発第 0630001 号)

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。

【申請電子データシステムを利用する場合】

申請電子データシステムを利用する場合は不要である。申請電子データシステムで、1 回の提出操作で送信可能な総ファイルサイズの上限は 40GB である。なお、申請電子データシステムでの eCTD の 1 ファイルのサイズ上限は、eCTD 仕様（100MB）の通りである。



「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」の一部改正について
(平成 28 年 6 月 30 日薬機次発第 0630001 号)

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。 - 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。

【申請電子データシステムを利用する場合】

申請電子データシステムを利用する場合は、eCTD 用カバーレター、スキヤニングに関する陳述書のいずれの書面も不要である。

ポータルサイトを介して eCTD を提出する場合は、申請者は付加情報をポータルサイト上で登録、選択又は入力する。付加情報の例は以下の通りである。なお、全ての項目について提出のたびに登録、選択又は入力を求められるものではない。

- ・ 正本、参考、正式、ドラフト、差換え等の別
- ・ ゲートウェイ受付番号
- ・ eCTD 受付番号
- ・ 提出連続番号
- ・ 様式（コード）
- ・ 申請区分
- ・ 申請品目の一般的名称
- ・ 申請品目の販売名
- ・ ウイルスチェックに関する陳述
- ・ XML インスタンス（eCTD バックボーン）のチェックサム関数値
- ・ 動作確認環境
- ・ 薬事担当者及び eCTD 技術担当者の連絡先
- ・ 備考



「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」の一部改正について
(平成 28 年 6 月 30 日薬機次発第 0630001 号)

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を終えてほしい場合、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。

【申請電子データシステムを利用する場合】

申請電子データシステムで eCTD のすべてが送信された後、ウィルスチェックと電子証明書の検証、その後に eCTD のバリデーションが行われる。

各電子ファイルが申請電子データシステム内サーバに到着後、署名検証、ウィルスチェックにより当該ファイルに感染等の問題がないことを PMDA が確認した日を各電子ファイルの到着日とする。必要な全ての電子ファイルが到着した日以降に、従来同様、手数料金額に相当する収入印紙を添付した承認申請書と申請予告受付票を窓口を持参、又は郵送し、承認申請書等の様式データに不備がないことを確認した日を「承認申請受付日」とする。

なお、バリデーションエラーがあった場合は、エラーが是正されるまでの期間は総審査期間に含めないこと（タイムクロックが開始されない）があるので留意すること。

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 は受領されたステータスとなり、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

【申請電子データシステムを利用する場合】

ウィルスチェックと電子証明書の検証が問題なければ、申請予告受付票をもって申請可能である。申請電子データシステムを介した受理可能の連絡をもって受領確認がなされたものとなる。



「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」の一部改正について
(平成 28 年 6 月 30 日薬機次発第 0630001 号)

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 を提出する際には医薬品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。

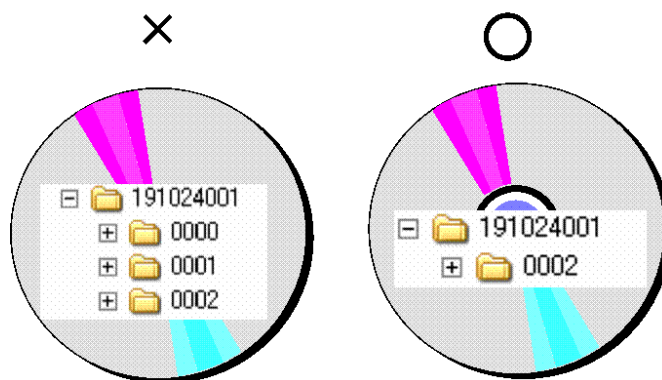
改訂版作成において不明な点があれば審査当局に問い合わせること。また改訂時に eCTD に添付すべき資料の取扱いが不明である場合も同様に確認すること。

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



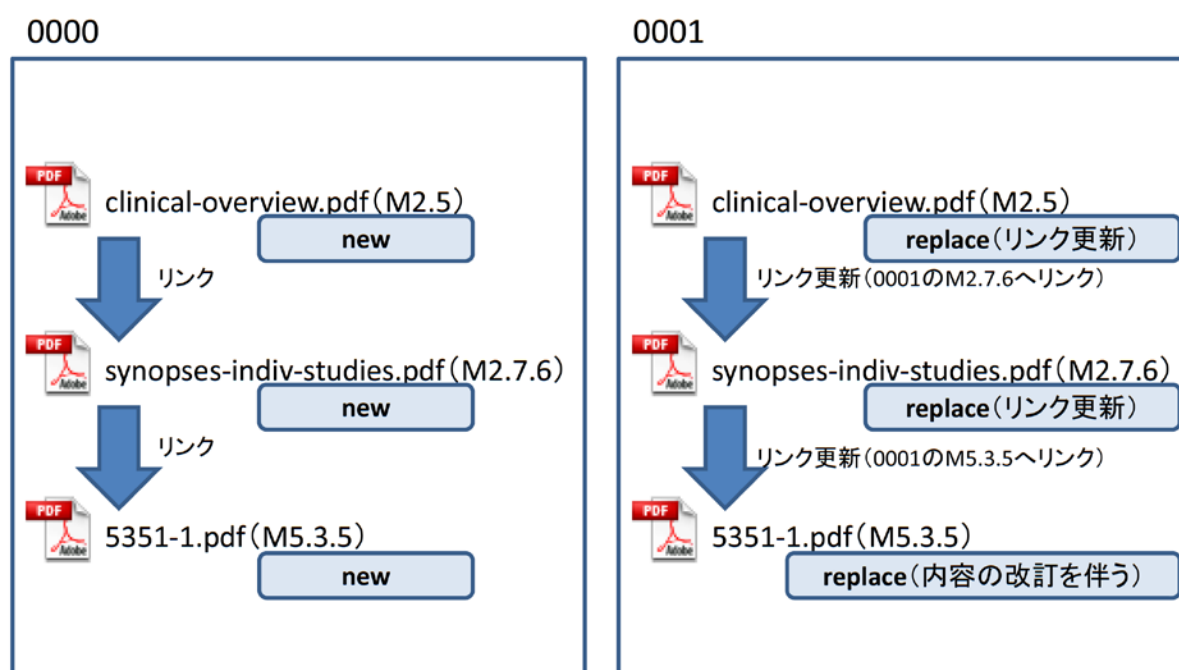
7.1.2 ハイパーテキスト・リンク

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る、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。 - 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医薬品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。

【申請電子データシステムを利用する場合】

申請電子データシステムで申請した場合は、eCTD のライフサイクル提出も申請電子データシステムで行う。申請電子データシステムで eCTD 改訂版の提出予告を行った後、当該の提出済みの eCTD のロック解除申請を申請電子データシステム外で行う必要がある。

申請電子データシステムを利用する場合は、eCTD 用カバーレター、スキャニングに関する陳述書のいずれの書面も不要である。申請電子データシステムを利用して、eCTD の改訂版を提出した場合であっても、変更願の提出は必要である。

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>）