

FDA の eCTD 関連通知の和訳について
(2017 年 1 月)

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

FDA の eCTD に関連する通知の和訳について

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、これまで eCTD に関する日本への普及・促進を図る活動を行ってきました。

既に、年間 140 件 (2015 年度) の eCTD が提出される (チーム審査品目の 80% 以上) までに普及し、2020 年 4 月の義務化が視野に入ってきています。

一方、医薬品開発や承認申請のグローバル化が加速し、海外の eCTD の利用や、日本の担当者が海外の、eCTD 作成に関与する機会も増えてきています。この様な背景の中、日本の eCTD 担当者や薬事担当者が欧米の eCTD について理解したいとのニーズが大きくなっています。

今回、US の eCTD に関連した通知のうち、「eCTD を用いた承認申請に関するガイドライン」と「PDF 仕様書」に関して和訳しました。関係者の皆様に参考いただければと存じます。

平成 29 年 1 月

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

本和訳は、以下の US 関連通知を和訳したものです。

- Guidance for Industry Providing Regulatory Submissions in Electronic Format
-Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specification May 2015 Revision 3
本通知に関しては、eCTD Technical Conformance Guide September 2016 が既に発行されていますのでご注意ください。
- PORTABLE DOCUMENT FORMAT (PDF) SPECIFICATIONS September 2014
本関連通知においては、Version 4.1 (2016.9) が既に発行されていますので、ご注意ください。

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 (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)	村井 啓示	第一三共株式会社
	大川 栄一	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istol・マイヤーズ株式会社
	長根尾富治*	ファイザー株式会社
	平松理恵子*	ブリistol・マイヤーズ株式会社
	細山田 昭一	グラクソ・スミスクライン株式会社

** US 通知和訳チームリーダー

* US 通知和訳チームメンバー

電子書式による薬事申請－eCTD の仕様を用いた特定のヒト用医薬品の申請及び関連申請

(Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications)

業界向けガイダンス

米国保健福祉省
食品医薬品局

医薬品評価研究センター (Center for Drug Evaluation and Research : CDER)
生物学的製剤評価研究センター (Center for Biologics Evaluation and Research : CBER)

2015年5月
電子申請

改訂3版

電子書式による薬事申請－eCTD の仕様を用いた特定のヒト用医薬品の申請及び関連申請

業界向けガイダンス

追加の写しは以下より入手可能：

*Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002
電話：55-543-3784 又は 301-796-3400、ファックス：301-431-6353
電子メール： druginfo@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>*

又は

*Office of Communication, Outreach and Development
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128
Silver Spring, MD 20993-0002
電話：800-835-4709 又は 240-402-7800
電子メール： ocod@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>*

米国保健福祉省
食品医薬品局
医薬品評価研究センター（CDER）
生物学的製剤評価研究センター（CBER）

2015年5月
電子申請

改訂3版

関連文書

本ガイダンスに関連する技術仕様書は、別の文書として提供され、定期的に更新される。本ガイダンスで引用した文書は、本文書の末尾に記載する。

電子申請に必要な全ての文書及び支援ファイルの完全な一覧については、eCTDウェブページ（<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>）を参照のこと。

目次

I. 緒言	1
II. 背景	2
III. 本ガイダンスに基づく電子申請要件	2
A. 本ガイダンス文書に記載されている電子申請要件を遵守しなければならない申請の種類	2
B. 電子申請要件の施行スケジュール	3
C. 本ガイダンス文書に記載されている電子申請要件の適用が免除される申請の種類	4
D. eCTDの仕様	4
E. 提出前の考慮事項	5
F. 申請書類の構造：粒度、ファイル、及びフォルダ	5
G. ファイルの書式及びバージョン	6
H. 文書のライフサイクル	6
I. 臨床的有効性の概括評価及び臨床的安全性の概括評価	6
J. データセット及び試験情報	7
K. 電子申請書類の送信	7
L. FDAフォーム	7
M. 紙ベースでの提出に関する制限	7
N. 受領日	7
参照した技術仕様書	10
関連参考文献	12

業界向けガイダンス¹

電子書式による薬事申請—eCTDの仕様を用いた特定のヒト用医薬品²の申請及び関連申請

I. 緒言

連邦食品・医薬品・化粧品法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act : FD&C法）の第 745A (a) 項に基づき、食品医薬品局（FDA）が電子書式を当局への申請の形式として規定した最終版ガイダンス文書の発行の 24 ヶ月後から、当該申請をFDAの規定した書式で電子的に提出しなければならない。³本ガイダンスと、参考資料として本ガイダンスに組み込まれている技術仕様書⁴では、FD&C法の第 745A (a) 項に基づき、治験依頼者及び申請者が当局へ電子的に提出する資料をどのように構成しなければならないかについて説明している。さらに、本ガイダンス及び既存の技術仕様書に加え、さらに詳しい技術的指示が別のeCTD技術的適合性ガイドに記載される。

本ガイダンスは、医薬品評価研究センター（CDER）又は生物学的製剤評価研究センター（CBER）に対する新医薬品承認申請（New Drug Application : NDA）、簡略新薬承認申請（Abbreviated New Drug Application : ANDA）、生物学的製剤承認申請（Biologics License Application : BLA）、及び特定の医薬品臨床試験開始届（Investigational New Drug Application : IND）で提出する内容の電子書式に関する FD&C 法第 745A (a) 項の電子申請要件を規定する。電子申請を必要とする申請の種類に関する詳しい情報については、本文書のセクション III.A を参照すること。電子的に提出されなかった申請や、FDA が処理、審査、及び保管できる書式以外の電子申請書類は、電子申請要件の適用が免除されていない限り受領されない。

¹ 本ガイダンスは、食品医薬品局の医薬品評価研究センター及び生物学的製剤評価研究センターにより作成された。ガイダンスは定期的に更新される。最新版のガイダンスについては、FDA のウェブページ (<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>) を参照のこと。

² ヒト用医薬品 (*human pharmaceutical product*) という用語は、本ガイダンスで使用する場合、連邦食品・医薬品・化粧品法（FD&C 法）の下で医薬品の定義を満たし、かつ医療機器の定義を満たさない、ヒトへの使用を意図した製品を含む。これには、FD&C 法の下で承認された医薬品と、公衆衛生サービス法（Public Health Service Act）の下で承認された生物製剤の両方が含まれる。

³ FD&C 法の第 745A (a) 項の電子申請要件について FDA がどのように解釈及び施行することを意図しているかに関する追加情報については、業界向けガイダンス「電子書式による薬事申請—連邦食品・医薬品・化粧品法の第 745A (a) 項の下での申請 (*Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Submissions Under Section 745A(a) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*)」を参照されたい。

⁴ 例えば、絶えず進化し続けるこの技術の性質と、この技術の使用者の経験を反映させるため、電子化コモン・テクニカル・ドキュメント (eCTD) 技術仕様書を別の文書として参照することで本ガイダンスに組み入れている。これらの関連仕様書は定期的に更新される。最新版の関連技術仕様書 (CDER 及び CBER) は、eCTD ウェブページ

(<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>) で確認すること。

II. 背景

FD&C法の第 745A (a) 項において、米国議会はFDAに対し、ガイダンスにある法定の電子申請要件を施行する権限を付与した。したがって本文書は、「しなければならない (must)」や「必要である (required)」という単語の使用によって示されるような、法的拘束力をもたないガイダンスの要求事項であり、FDAのGGPにて規定された制限事項の対象にはならない (21 CFR 10.115 (d) を参照)。また、業界向けガイダンス「電子書式による薬事申請—連邦食品・医薬品・化粧品法の第 745A (a) 項の下での申請 (745A (a) 施行ガイダンス)」も参照のこと。

GGP を遵守し、ガイダンス文書が非拘束的であることを規制されている組織と一般が確実に理解しているようにするため、FDA ガイダンスには通常、特定の規制又は法定要件が引用されていない限りガイダンス文書は勧告としてみなされるべきであることを説明する一文が記載されている。この一文は本ガイダンス文書の効力を全て正確に表してはいないため、本ガイダンス文書にはこの一文が記載されていない。FD&C 法の 745A (a) 項の下で電子申請の書式について規定する、又は「・・・適用免除の基準」を提供する限りにおいて、本文書には拘束力がある。

III. 本ガイダンスに基づく電子申請要件

本ガイダンス文書の発行の 24 ヶ月後から、治験依頼者及び申請者は本ガイダンス文書で規定されている内容に沿って資料を提出しなければならない。すなわち、当該申請は以下に規定する要件に合致していなければならない。

A. 本ガイダンス文書に記載されている電子申請要件を遵守しなければならない申請の種類

FD&C 法の第 745A (a) 項は、FD&C 法の第 505 (b)、(i)、又は (j)、項及び公衆衛生サービス (PHS) 法の 351 (a) 又は (k) 項の下での申請に適用される。これらには以下の申請の種類が含まれる：

- 特定の新薬臨床試験開始届 (IND) ^{5,6}
- 新医薬品承認申請 (NDA)
- 簡略新薬承認申請 (ANDA)
- 生物学的製剤承認申請 (BLA) ^{7,8}

⁵ 本ガイダンスは、PHS 法の第 351 項の下で生物製剤として CBER に規制される、BLA 提出前に IND の提出も必要な医療機器の IND には適用されない。CBER が生物製剤として規制する医療機器に関する論述は本ガイダンスの範囲外であるが、一般的にこのカテゴリーの IND には、特定の輸血感染症に関する献血者のスクリーニング、及びドナーの適格性判断を行うためのヒト細胞、組織、又は細胞・組織製剤 (HCT/P) の検査に使用される治験医療機器が含まれる。これらの申請は、第 745A (b) 項の要件の対象となる。FDA への医療機器申請に関する第 745A (b) 項の電子的複写規定を施行する「医療機器申請用電子複写プログラム (eCopy Program for Medical Device Submissions)」の最終ガイダンスを参照のこと。

⁶ 本ガイダンスは非営利的 IND には適用されない。

⁷ 本ガイダンスは、PHS 法の第 351 項の下で生物製剤として CBER に規制される医療機器 (BLA 提出前に IND の提出が不要なものも含む) には適用されない。CBER が PHS 法の第 351 項の下で生物製剤として規制する医療機器に関する論述は本ガイダンスの範囲外であるが、一般的にこのカテゴリーには、輸血医療においてドナー/レシピエント適合性の判断に使用される試薬が含まれる。これらの申請は、第 745A (b) 項の要件の対象となる。「医

第 745A (a) は、上記の種類申請に関するその後の全ての提出（修正、追加情報、及び報告を含む）にも適用される。

FDA では、マスターファイルについて、NDA、ANDA、BLA、又は IND の申請書類とみなし、そして第 745A (a) 項に規定されている要件の適用範囲内となるとみなす。これには、新薬マスターファイル (DMF) (21 CFR 314.420)、新規生物製剤ファイル (BPF) (21 CFR 601.51)、及び以前に提出した DMF 又は BPF に関する修正もしくは年次報告が含まれる。本ガイダンスは、FD&C 法の第 505 項、又は PHS 法の第 351 項 (a) もしくは (k) に準じて行われた医薬品/医療機器コンビネーションプロダクトに関する申請にも適用される。

本ガイダンス文書に記載されている電子書式にのっとっていない申請書類は、当該申請について電子申請要件の適用が免除（セクション III.C を参照）されていない限り受領されない。

FD&C 法の第 745A (a) (3) 項に基づき、電子申請要件は FD&C 法の第 561 項に記載されている申請には適用されない。FDA は、第 561 項の下での申請については代替的な書式での提出を引き続き受け付ける。

B. 電子申請要件の施行スケジュール

NDA、ANDA、BLA、及びマスターファイルに対する電子申請要件は、本ガイダンス発行の 24 ヶ月後から有効となる。IND に対する要件は、本ガイダンス発行の 36 ヶ月後から有効となる。これら全ての申請の種類については、たとえ初回申請が電子申請要件の施行前に FDA に提出されていたとしても、あらゆる修正、追加情報、及び報告を電子的に提出しなければならない。

電子申請要件の初回施行スケジュールの例を以下に示す。表 1 はスケジュールを要約したものである。

2015 年 5 月 15 日、FDA は「電子書式による薬事申請—eCTD の仕様を用いた特定のヒト用医薬品の申請及び関連申請」の最終版を発行する。申請の種類が NDA、ANDA、BLA、及びマスターファイルであるものは、2017 年 5 月 15 日以降、eCTD の書式で提出しなければならない。IND 申請は、2018 年 5 月 15 日以降、eCTD の書式で提出しなければならない。

療機器申請用電子複写プログラム」の最終ガイダンスを参照のこと。

⁸ 具体的には、本ガイダンスは血液及び血液成分（原料血漿を含む）に関する申請には適用されない。

表 1: 電子申請要件の初回施行スケジュールの例

申請種別	FDA ウェブサイトへの eCTD ガイダンスの 最終版掲載日 (yyyy-mm-dd)	施行開始日 (yyyy-mm-dd)
NDA ANDA BLA Master files	2015-05-15	2017-05-15
Commercial IND	2015-05-15	2018-05-15

CDER の処方薬販売促進管理部（Office of Prescription Drug Promotion）及び CBER の宣伝広告・販売促進表示室（Advertising and Promotional Labeling Branch）に対する販売促進資料に関する申請についての詳しい情報は、別のガイダンスで説明する。電子書式によるこれらの申請の施行スケジュールについては、当該ガイダンスを参照のこと。

C. 本ガイダンス文書に記載されている電子申請要件の適用が免除される申請の種類

第 745A (a) 項では、FDA に対し、電子申請要件の適用を免除してもよいことを認めている。したがって、FDA は非営利的（noncommercial）IND に関する全ての申請について、第 745A (a) 項の要件の適用を免除した。⁹本ガイダンスの目的上、*非営利的製品*とは営利的な流通が意図されない製品を指し、医師主導（investigator-sponsored）IND 及び拡大制度用（expanded access）IND（緊急使用（emergency use）IND や治療用（treatment）IND など）が含まれる。

これらの申請は適用が免除されるが、FDA では本ガイドライン文書の説明に従った電子的な提出も受け付ける。

D. eCTD の仕様

電子申請は、FDA により現在サポートされている eCTD のバージョンを使用して行わなければならない。現在サポートされている eCTD のバージョンは、データ標準カタログ（Data Standards Catalog）（<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DataStandards/StudyDataStandards/UCM340684.xls> より入手可能）で指定されており、次の技術仕様書に詳述されている：

- ICH¹⁰電子化コモン・テクニカル・ドキュメント仕様書（Electronic Common Technical Document Specification）
- ICH 試験タグ付きファイルの eCTD バックボーンファイル仕様書（eCTD Backbone File Specification for Study Tagging Files）
- FDA モジュール 1 の eCTD バックボーンファイル仕様書（eCTD Backbone Files Specification for

⁹ 745A (a) 施行ガイダンス、セクション III.B を参照。

¹⁰ 日米 EU 医薬品規制調和国際会議。

Module 1)

本文書全体を通じて、その他の技術仕様書も引用すること。eCTD書式での提出に必要な技術的支援ファイル（スタイルシートや有効値など）の一覧については、eCTD ウェブページ（<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>）を参照のこと。

E. 提出前に考慮すべき事項

初回電子申請を行う前に、適切なセンターに連絡を取り、事前に割り当てられる申請番号を取得しなければならない。事前に割り当てられる申請番号の取得方法に関する情報は、FDAのeCTDウェブページ

（<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>）

で確認できる。

F. 申請書類の構造：グラニュラリティ、ファイル、及びフォルダ

文書のグラニュラリティ、つまり提出内容を別々のファイルに分類するレベルは、ICH M2 技術仕様書「eCTD IWG Q&A 及び仕様変更要求文書（eCTD IWG Question and Answer and Specification Change Request Document）」で特に規定されていない限り、FDA 業界向けガイダンス M4 グラニュラリティに関する別添「グラニュラリティに関する文書—M4:CTD の構成に対する別添（Granularity Document—Annex to M4: Organization of the CTD）」と合致していなければならない。

いくつかの例外はあるが、eCTD仕様はコモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の見出しをXML要素にマッピングする¹¹。この仕様は、各要素（見出し）が任意であり、各見出しの下に複数の文書の参照（eCTDリーフ要素）を作成できることを示している。

また、見出し及び階層の包括的な一覧、ならびに見出しをそれぞれ該当する規制にマッピングしたセクションについては、FDA eCTD 技術仕様書「目次の見出し及び階層（Table of Contents Headings and Hierarchy）」に従わなければならない。これは包括的な一覧であるため、全ての見出しが全ての申請又は申請の種類に適用されるわけではない。

各モジュールに属するファイルは、適切なフォルダ（m1～m5 など）に入れなければならない。フォルダ及びサブフォルダと言う用語は、本ガイダンスで使用する場合、ディレクトリ及びサブディレクトリと同義として用いる。主要申請書類、地域別管理フォルダ、及び特定のサブフォルダには、特定の名称を付けなければならない。

フォルダ名及びファイル名には、ローマ字、数字、ハイフン、及びアンダースコアのみを使用し、スペースや特殊文字を使用してはならない。フォルダ名及びファイル名を付ける際には、パスの全長を

¹¹ 例えば、モジュール3では、3.2.P.2に付随する下位見出し（3.2.P.2.1、3.2.P.2.1.1など）は、XML要素にマッピングされない。したがって、例えば3.2.P.2.1、3.2.P.2.1.1に関連するリーフ要素ファイルは、親要素の3.2.P.2（見出し）の下に属する複数のリーフとして提出するか、あるいはより大きなファイルに統合して3.2.P.2見出しレベルで提出しなければならない。

150 文字以内とする。申請書類の中には空のフォルダやファイルを含めないこと。

電子提出する全ての文書は主要申請フォルダに入れ、当該申請内で固有の 4 桁の連続番号（申請者が指定）を用いて命名しなければならない。申請用のモジュール 2～5 の eCTD バックボーンファイル（index.xml）は、eCTD バックボーンファイルのチェックサムファイル（index-md5.txt）と共に、このフォルダに入れなければならない。同一の申請に関するその後の提出書類の番号付けについては、FDA 技術仕様書「モジュール 1 の eCTD バックボーンファイル仕様書（eCTD Backbone Files Specification for Module 1）」（セクション III.D を参照）に説明されている。連続番号は、同一の申請内の提出書類を区別するために使用され、必ずしも FDA が受領する順序に対応している必要はない。IND に対する申請書類について、連続番号と IND 通し番号が一致している必要はない。

申請書類内のファイルを整理するため、各モジュール内にサブフォルダを作成する必要がある。これらのサブフォルダは、連続番号フォルダに入れなければならない。空のサブフォルダは含めないこと。ICH M2 技術仕様書「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント仕様書（Electronic Common Technical Document Specification）」（セクション III.D を参照）に記載されている通り、申請書類内の eCTD 技術的ファイルを整理するため、util サブフォルダが必要となる。eCTD バージョン 3.2.2 の書式に準じたその他の具体的なフォルダ名も、同文書で確認することができる。

G. ファイルの書式及びバージョン

eCTD 申請内のファイルは、関連する FDA 技術仕様書「eCTD 仕様を用いたファイル書式の種類に関する仕様書（Specifications for File Format Types Using eCTD Specifications）」に規定されている書式及びバージョンを遵守していなければならない。提出するポータブル・ドキュメント・フォーマット（PDF）ファイルは、FDA 技術仕様書「ポータブル・ドキュメント・フォーマット（PDF）仕様書（Portable Document Format (PDF) Specifications）」を遵守していなければならない。

H. 文書のライフサイクル

既に同一の申請内の eCTD バックボーンファイルで提出した文書を別の文書で置き換える場合、そのことを示すため、ファイルを *新規* として提出するのではなく、eCTD 置換操作を用いてその旨を示さなければならない。既に提出したファイルに代わる置換ファイルは、*新規* としないこと。ファイルを削除したい場合には、*削除* 操作を行わなければならない。指示については、ICH M2 技術仕様書「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント仕様書（Electronic Common Technical Document Specification）」（セクション III.D を参照）を参照のこと。

I. 臨床的有効性の概括評価及び臨床的安全性の概括評価

臨床的有効性の概括評価及び／又は臨床的安全性の概括評価を提出する際、eCTD におけるこれらの文書のロケーションは、FDA 業界向けガイダンス「有効性及び安全性の概括評価：コモン・テクニカル・ドキュメント内のロケーション（Integrated Summaries of Effectiveness and Safety: Location Within the Common Technical Document）」を遵守しなければならない。

J. データセット及び試験情報

データセットは、モジュール 3、4、又は 5 においてのみ提供し、モジュール 1 又は 2 では提供しないこと。モジュール 4 又は 5 で試験情報を提供する場合には、関連する ICH M2 技術仕様書「試験タグ付けファイルの eCTD バックボーンファイル仕様書 (*eCTD Backbone File Specification for Study Tagging Files*)」(セクション III.D を参照) に記載されている試験タグ付きファイル (Study Tagging File : STF) を含めなければならない。データセットは、文書の内容を説明する適切な STF ファイルタグを用いて、STF 内で参照しなければならない。

試験データの提出に関する詳しい情報については、FDA 業界向けガイダンス「電子書式による薬事申請—標準試験データ (*Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Standardized Study Data*)」を参照のこと。

K. 電子申請書類の送信

FDA 電子申請ゲートウェイ (ESG)¹² は、規制当局による審査用の情報を安全に提出することができ、推奨される送信方法である。10 ギガバイト (GB) 以下の申請書類は、全て FDA ESG を使用しなければならない。

10 GB を超える申請書類については、FDA 技術仕様書「*eCTD* 仕様を用いた電子申請書類の送信に関する仕様書 (*Specification for Transmitting Electronic Submissions using eCTD Specifications*)」を参照のこと。

L. FDA フォーム

申請書類を自動処理できるよう、電子申請には FDA で処理可能なフォーム (1571 や 356h など) 及び電子署名のみを含めること。FDA フォームは、

<http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/default.htm> で入手できる。

FDA フォームのスキャン画像は受け付けない。

M. 印刷物での提出に関する制限

eCTD で提出する場合、印刷物の申請資料 (審査用や控え用を含む) は提出しないこと。唯一の例外として、FDA 業界向けガイダンス「FDA と治験依頼者又は申請者との公式会議 (*Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants*)」に記載されている通り、会議用資料を印刷物で提出することが求められる場合がある。

N. 受領日

電子申請の受領日は、その申請資料を開き、処理し、保管することができることを確認する技術的なバリデーションチェックに合格後、初めて決定される。申請者は申請が受理されるまでその進捗を注視していなければならない。電子申請のバリデーションに関する詳しい情報は、FDA 技術仕様書

¹² FDA ESG に関する詳しい情報は、<http://www.fda.gov/ForIndustry/ElectronicSubmissionsGateway/default.htm> で入手できる。

「*eCTDバリデーション基準に関する仕様書 (Specifications for eCTD Validation Criteria)*」で入手できる。

電子申請の受領日に関する詳しい情報は、FDA業界向けガイダンス「*電子書式による薬事申請—受領日 (Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Receipt Dates)*」で入手できる。

連絡先情報

本ガイダンスの勧告に従った電子申請に関する質問は、各センターの電子申請コーディネーター（CDERへの申請については esub@fda.hhs.gov、CBERへの申請については esubprep@fda.hhs.gov）に問い合わせること。申請の内容に関する具体的な質問については、適切な審査部門や審査局に問い合わせること。

参照した技術仕様書

以下は、参照により本ガイダンスに組み込まれている技術仕様書である（セクション I を参照）。文書は本ガイダンスでの登場順に記載されている。

eCTD 書式での提出に必要な技術的支援ファイルの完全な一覧については、eCTD ウェブページ（<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>）を参照のこと。

1. ICH M2 technical specification, Electronic Common Technical Document Specification (accessible at <http://estri.ich.org/eCTD/index.htm>)
2. ICH M2 technical specification, The eCTD Backbone File Specification for Study Tagging Files (accessible at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>)
3. FDA technical specification, eCTD Backbone Files Specification for Module 1 (accessible at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>)
4. FDA guidance for industry, ICH M4 Granularity Annex, Granularity Document — Annex to M4: Organization of the CTD (accessible at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>)
5. ICH M2 technical specification, eCTD IWG Question and Answer and Specification Change Request Document (accessible at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>)
6. FDA technical specification, FDA eCTD Table of Contents Headings and Hierarchy (accessible at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>)
7. FDA technical specification, Specifications for File Format Types Using eCTD Specifications (accessible at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>)
8. FDA technical specification, FDA Portable Document Format (PDF) Specifications (accessible at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>)
9. FDA guidance for industry, Integrated Summaries of Effectiveness and Safety: Location within the Common Technical Document (accessible at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>)
10. FDA technical specification, Transmission Specifications, Specification for Transmitting Electronic

Submissions Using eCTD Specifications (accessible at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>)

11. FDA technical specification, eCTD Validation Specifications Web page, Specifications for eCTD Validation Criteria (accessible at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>)

関連参考文献

1. FDA guidance for industry, *Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Submissions Under Section 745A(a) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (accessible at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM384686.pdf>)
2. FDA guidance for industry, *Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Standardized Study Data* (accessible at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>)
3. FDA guidance for industry, *Formal Meetings between the FDA and Sponsors or Applicants* (accessible at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>)
4. FDA guidance for industry, *Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Receipt Dates* (accessible at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072385.pdf>)

ポータブル・ドキュメント・フォーマット (PDF) 仕様書

技術仕様書

本文書は以下のガイダンスの一部として存在する：

業界向けガイダンス 電子書式による薬事申請－eCTDの仕様を用いた特定のヒト用医薬品の申請
及び関連申請

(Providing Regulatory Submissions in Electronic Format – Certain Human Pharmaceutical Product
Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications)

本技術仕様書に関する質問は、
CDER (esub@fda.hhs.gov) 又はCBER (esubprep@fda.hhs.gov) へ問い合わせのこと。

米国保健福祉省
食品医薬品局

医薬品評価研究センター (Center for Drug Evaluation and Research : CDER)
生物学的製剤評価研究センター (Center for Biologics Evaluation and Research : CBER)

2014年9月



ポータブル・ドキュメント・フォーマット (PDF)
仕様書

目次

目的	2
バージョン	2
セキュリティ	2
フォント	2
ページの向き	3
ページのサイズ及び余白	4
電子文書の原資料	4
PDF文書及び画像の作成方法	4
ファイルサイズを縮小するための画像の圧縮	5
Web表示用の最適化	5
画像の色彩のマッチング	5
サムネイルの使用	5
文書のナビゲーション	5
初期表示設定	6
ページ数の割り付け	6
PDFファイルの命名	6
販促資料について特別に考慮すべき点	6

本勧告に拘束力はない

ポータブル・ドキュメント・フォーマット (PDF) 仕様書

目的

本仕様書は、ICH M2 の勧告¹に準拠した、ポータブル・ドキュメント・フォーマット (PDF) を用いて、CDER又はCBERへの提出資料を作成するために定められたものである。PDFは現在申請先となるCDER及びCBERがサポートしている電子フォーマットである。なお、本文書における「サポートする」とは、CDER及びCBERは整備された技術的インフラと確立されたプロセスをもって、規格化されたフォーマットのファイルを受領・処理・審査及び保管することができることをいう。PDFは、アドビシステムズ社 (<http://www.adobe.com>) により作成され、公開されているファイルフォーマットである。PDF形式のファイル作成には、さまざまな提供元からのソフトウェアを使用できる。

バージョン

PDF バージョン 1.4 から 1.7、PDF/A-1 及び PDF/A-2 が文書に使用できる。提出する PDF ファイルは、Adobe Acrobat X で読み取り可能であるべきであり、読み取りやナビゲーションに追加のソフトウェア又はプラグインを必要とせず、テキスト検索ができるべきである。PDF 文書の作成時にプラグインを使用していた場合は、閲覧又は保管にプラグインが不要であることを文書の提出前に確認する。

PDF ファイルには、JavaScript、動的コンテンツ (音声、ビデオ、又は特殊効果/動画を含む)、添付ファイル、又は 3D コンテンツが含まれていてはならない。文書に PDF の注釈は含めないこと。PDF/A への変換後には、文書内のハイパーテキストリンクが全て有効なままであることを確認する。

セキュリティ

セキュリティ設定やパスワード保護は設定しないこと。提出されたファイルの完全性は、当局のセキュリティ及び保管プロセスによって保持される。提出されたファイルから作成したファイルのコピーを審査官に提供する。審査官が提供されたコピーを用いて、印刷、テキスト及び図表の選択、ならびにテキスト、注釈、及びフォームフィールドの変更ができる。

FDA のウェブサイトからダウンロードした FDA フォームには、文書の変更を防止するセキュリティ設定が含まれている。これらのフォームに対しては、セキュリティ設定の追加・変更・解除を行わず、提供時の状態を維持したままにする。

フォント

非標準フォントは全て完全に埋め込む。テキストの作成に用いられているフォントが審査官のコンピュータで利用不能な場合、テキストを表示できるよう、PDF 閲覧用ソフトが自動的にフォントを置き換える。場合により、フォントが利用可能でもフォントが置換されることがある。例えば、Helvetica や Times は、審査官のコンピュータで利用可能であっても置き換えられる。フォントの置換は、文書の見え方や構成に影響する可能性があり、場合によっては文書が伝える情報に影響を及ぼす可能性が

¹ ICH では、申請書類の受け渡し用に、いくつかのファイル書式を推奨している。以下を参照のこと：
<http://estri.ich.org/recommendations/index.htm>

本勧告に拘束力はない

ある。

全ての非標準フォントが完全に埋め込まれていれば、審査官が確実にフォントを利用できるようになる。フォントを埋め込む際には、文書内で使用されているフォントのサブセットのみではなく、そのフォントの文字全てを埋め込むべきである。提出前に文書を点検し、全ての非標準フォントが完全に埋め込まれていることを確認する。

フォントの埋め込みにより、審査官がテキストを PDF 文書から別のファイル形式へコピー&ペーストしようとした場合に生じる問題が必ずしも解決するわけではない。フォントが審査官のコンピュータで利用不能な場合、そのフォントが埋め込まれていても、フォントの置換が行われる。フォントが表 1 に示す標準フォントに限定されていれば、この問題は回避される。

表 1：標準フォント一覧

Font type	Font Name
Serif	Times New Roman
	Times New Roman Italic
	Times New Roman Bold
	Times New Roman Bold Italic
Sans Serif	Arial
	Arial Italic
	Arial Bold
	Arial Bold Italic
Non Proportional	Courier New
	Courier New Italic
	Courier New Bold
	Courier New Bold Italic
Other	Symbol
	Zapf Dingbats

フォントサイズは、9～12 ポイントを使用する。本文テキストには、Times New Roman 12 ポイントのフォントが推奨される。表のフォントサイズを選択する際には、データを比較しやすいよう同一ページ内に十分な情報を提供しながら、読み取れる大きさのフォントサイズとなるよう、バランスを取るべきである。一般的に、表には 9～10 ポイントのフォントサイズが推奨される。これより小さいフォントサイズは避けるべきである。脚注には 10 ポイントのフォントが推奨される。

スキャン画像を含む文書を作成する場合には、画像のサイズ変更によって実質的なフォントサイズが推奨サイズ以下になっていないことを確認する。

フォントの色は黒が推奨される。ただし、例外としてハイパーテキストリンクには青色を使用することができる。淡色はグレースケールのプリンタではうまく印刷されない。色が使用されているならば、提出前に文書を試し印刷し、使用している色が問題なく判別できるかどうか確認すると良い。

ページの向き

文書が適切に表示及び印刷されるよう、文書内でページの向きを揃える。ページの向きを適切に設定することにより、審査官がページを回転させる必要がなくなる。PDF 文書を最終化して保存する前

本勧告に拘束力はない

に、横向きのページの向きを横向きに設定しておけば、ページが適切に表示されるようになる。

ページのサイズ及び余白

8.5 インチ×11 インチの紙にあわせて、ページの印刷範囲を設定する。ページの左に 3/4 インチ以上余白を取ることで、ページを印刷、製本した時でも記載内容が隠れてしまうのを防止する。その他の部分の余白は、3/8 インチ以上取れば十分である。横向きのページについては、上の余白を 3/4 インチ取ると、ページ上により多くの情報を読み取り可能な状態で表示することができる。印刷時や製本時にテキストが隠れてしまわないよう、ヘッダー及びフッターが所定の余白にはみ出さない（つまり、ヘッダー及びフッターが 8.5×11 インチのページの縁から 3/8 インチ以内には入らない）ようにする。これらの余白により、A4 にも適切に印刷することが可能となる。特大サイズの文書（CAD による図面やその他の特殊文書など）及び PDF フォーマットで提出される販促資料は、実際のページサイズに準じて作成すべきである。

電子文書の原資料

可能な限り、画像を元にした PDF ファイルは避ける。紙の文書をスキャンすることによって作成した PDF 文書は、通常、ワープロ文書などの電子的な原資料から作成した PDF 文書より解像度が低くなる。スキャンした文書は一般的に読みづらく、審査官がテキストを検索することや、コピー&ペーストして別の文書に編集することができない。スキャンしたファイルを提出しなければならない場合は、可能であればテキスト検索ができるようにすべきである。光学文字認識（OCR）ソフトを使用する場合は、画像テキストが完全かつ正確に変換されていることを確認する。

PDF 文書及び画像の作成方法

文書をスキャンする際には、表 2 の dpi 設定を使用する。300 dpi (dots per inch) の解像度でスキャンしたスキャン文書は、文書ページがコンピュータ画面上及び印刷物の両方で確実に読み取れると同時に、ファイルサイズを小さく抑えられる。グレースケール及びカラーは、使用するとファイルサイズが大幅に大きくなるため、色調が資料の審査性向上につながる場合のみ使用すべきである。スキャン後は、それより低い解像度への再変換は避けること。取得した画像は、縦横比が不均等となる倍率変更（拡大縮小）をかけないこと。各種画像に求められる解像度については、以下の表を参照のこと。

表 2：スキャン解像度

Document type	Resolution
手書き文書	300 dpi (black ink)
プロッタ出力図面	300 dpi
白黒写真	600 dpi (8 bit gray scale)
カラー写真	600 dpi (24 bit RGB)
ゲル及び核型	600 dpi (8 bit grayscale depth)
高圧液体クロマトグラフィー	300 dpi

本勧告に拘束力はない

ファイルサイズを縮小するための画像圧縮

Zip/Flate 又は CCITT Group 4 のどちらかを用いてファイルを圧縮する。ファイルの圧縮は、ファイルサイズを縮小する 1 つの方法である。一部の圧縮方法は、データの喪失につながる可能性があり、また審査性に影響を及ぼす不具合を生じさせる可能性がある。以下に 2 種類の可逆圧縮(ロスレス圧縮)方法を示す。

- カラー及びグレースケール画像の可逆圧縮用の Zip/Flate は、Internet RFC 1950 及び RFC 1951 に規定されている。
- 白黒画像の可逆圧縮用の CCITT Group 4 ファックス圧縮技術に関する勧告は、T.6 (1988)「Group 4 ファクシミリ機器用のファクシミリ符号化方式及び符号化制御機能 (Facsimile coding schemes and coding control functions for Group 4 facsimile apparatus)」に規定されている。

Web 表示用の最適化

ファイルサイズを縮小し、ファイルを開くのにかかる時間を短縮するため、「PDF を Web 表示用に最適化」オプションを用いて原資料からファイルを作成する。

画像の色合い調整

モニター表示において色合いはモニターごとに異なるため、審査官が確実に実物と全く同じ色合いで画像を見られるようにすることは困難である。しかし、印刷に関しては、RGB カラーモデルではなく CMYK (シアン、マゼンタ、イエロー、ブラック) カラーモデルを使用することにより、色合いを調整することが可能である。CMYK による色見本を用いたパントン・マッチングにより、印刷時の色合いの一貫性が確実になる。PDF 文書を印刷する際には、国際ナショナル・カラー・コンソーシアム (International Color Consortium : ICC)² のカラープロファイル規格を使用する。

サムネイルの使用

PDF 文書にサムネイルの埋め込みは不要である。

文書のナビゲーション

目次、ハイパーテキストリンク、及びしおりは、PDF 文書の基本的なナビゲーションを可能にする。5 ページ以上の文書には、ハイパーテキストリンク付き目次及びしおりを含める。本文テキストと同一ページ上にはない補助的な注釈、関連セクション、参考文献、付録、表、又は図をリンクするため、文書全体を通じてハイパーテキストリンクを使用する。テキスト内のハイパーテキストリンクは、細線を用いて長方形で囲む又は青字により指定することができる。混乱を避けるため、1 つの文書内では一貫したリンク指定方法を使用する。ファイル又は文書を開くハイパーテキストリンクは、そのファイル又は文書が新しいウィンドウで開くよう設定すべきである。ハイパーテキストリンクを作成する際は相対パスを使用し、申請書類をサーバーに取り込ませた時にハイパーリンク機能が失われる可能性を最小限に抑える。特定のドライブを参照する絶対リンク及びルートディレクトリへのリンクは、いずれも申請書類の取り込み後には機能しなくなる。

² <http://www.color.org/>

本勧告に拘束力はない

文書の目次は、審査官が申請書類全体の目次では提供されていない文書内の対象情報をナビゲートするのに役立つ。目次のある文書の場合は、目次に記載された各項目（全ての表、図、刊行物、その他の参考文献、及び付録を含む）について、文書のナビゲーションに不可欠なしおり及びハイパーテキストリンクを付与すること。目次のハイパーテキストリンクには罫線が表示されない四角形又は青字を使用すると、テキストが隠れてしまうのを避けることができる。ナビゲーションを手助けするその他のツールには、目次と同一の階層で作成されたしおりなどがある。（最高 4 レベルまで）。

しおり及びハイパーリンクを作成する場合には、参照先のページが主要文書で使用されている倍率と同じ倍率で表示されるよう、倍率設定を「現在の倍率に合わせる（Inherit Zoom）」に設定する。

初期表示設定

「しおりパネルとページ」が開くよう、ナビゲーションタブを設定する。これにより、ファイルが開かれた際の初期表示が設定される。しおりがない場合には、ナビゲーションタブを「ページのみ」に設定する。ページのレイアウト及び倍率は、「デフォルト」に設定する。

ページ番号の割り付け

一般的に、文書の最初のページを 1 ページ目として、文書と PDF ファイルのページ数が同じである方が電子文書のナビゲーションはしやすくなる。例外として、文書のサイズが大き（400 MB 超など）ために分割され、2 つ目又はそれ以降のファイルのページ数が 1 つ目又はそれ以前のファイルに準じて割り付けられる場合がある。

PDF ファイルの命名

ファイル名には小文字を使用し、ハイフン及びアンダースコア以外の特殊文字の使用は避ける。避けるべき特殊文字には、句読点、スペース、又はその他のアルファベット以外の記号が含まれる。最新の FDA バリデーション基準及び ICH eCTD 仕様書に、いずれもファイル名に使用が認められる特殊文字に関する詳細が記載されている。

販促資料について特別に考慮すべき点

PDF 書式で提出する販促資料は、確実に実際の画像を正確に表しているよう、特別な考慮が必要な場合がある。色合いはモニターごとに異なるため、審査官が確実に実際の画像と全く同じ色合いで画像を見るようにすることは困難である。画像は、実用上最も高い解像度及び色階調で提出する。写真については、600 dpi 以上の解像度で画像を取得するべきである。紙でのみ入手可能な文書は、文書のページがコンピュータのモニター上及び印刷時の両方で確実に読み取れる解像度でスキャンすべきであり、600 dpi 以上が推奨される。販促資料は、実用的に実際のサイズに従って提出すべきである。画像サイズを変更する場合は、元の寸法を必ず記載しなければならない。3 次元の販促品の画像は、全ての面及び構成要素を表示していなければならない。