

## 付録5: 伝送および受領などの地域固有の情報

### 緒言

本節ではCTDには明示されていない内容に関する地域固有の情報と、eCTDによる申請の伝送と受領のためのロジスティックの詳細について説明する。

### 地域固有の情報：モジュール1

本モジュールには各地域に固有の行政情報が含まれる。モジュール1については、内容と電子的要素の両面で地域固有の要件がある。eCTDバックボーンは、地域固有の情報を申請に含めて伝送できるように開発されている。

申請書等行政書式や詳細な添付文書情報の提供方法については地域ガイダンスで示される。モジュール1を作成するときは、地域ガイダンスと付録6を参照のこと。モジュール1には、地域ガイダンスに示される文書をはじめ、全ての行政文書（例えば、様式、証明書）と添付文書が含まれる。

必ずしも全ての地域固有の文書がモジュール1に含まれるわけではない。特定の地域に必要なとされる報告書はモジュール2～5に配置する。これらの報告書は、提供される情報の内容に最も適したモジュールに含める。

各地域は、各モジュールのフォーマットおよび内容に関する地域的要件に関するガイダンスを提供する。表5-1に各地域における連絡先を示す。

表 5-1

地域	インターネットアドレス	電子メール
欧州連合 (EU)	<a href="http://www.emea.europa.eu">http://www.emea.europa.eu</a>	<a href="mailto:esubmission@emea.europa.eu">esubmission@emea.europa.eu</a>
米国食品医薬品庁 (FDA)	<a href="http://www.fda.gov/cber">http://www.fda.gov/cber</a> <a href="http://www.fda.gov/cder">http://www.fda.gov/cder</a>	<a href="mailto:esubprep@fda.hhs.gov">esubprep@fda.hhs.gov</a> <a href="mailto:esub@fda.hhs.gov">esub@fda.hhs.gov</a>
日本厚生労働省 独立行政法人医薬品医療機器 総合機構	<a href="http://www.mhlw.go.jp">http://www.mhlw.go.jp</a> <a href="http://www.pmda.go.jp">http://www.pmda.go.jp</a>	<a href="mailto:ectd@pmda.go.jp">ectd@pmda.go.jp</a>
カナダ保健省	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca">http://www.hc-sc.gc.ca</a>	<a href="mailto:ereview@hc-sc.gc.ca">ereview@hc-sc.gc.ca</a>

### 提出先アドレス

申請書類は当該規制当局に直接送付すること。各規制当局へ申請資料を送付する方法についての情報は、表5-2の照会先から入手できる。

表 5-2

規制当局	照会先
EMEA、欧州連合または各国当局	<a href="http://www.emea.europa.eu">http://www.emea.europa.eu</a> <a href="http://www.hma.eu/">http://www.hma.eu/</a>
日本厚生労働省 独立行政法人医薬品医療機器総合機構	<a href="http://www.mhlw.go.jp">http://www.mhlw.go.jp</a> <a href="http://www.pmda.go.jp">http://www.pmda.go.jp</a>
米国食品医薬品庁	<a href="http://www.fda.gov/">http://www.fda.gov/</a>
カナダ保健省、健康保護局 (Health Canada, Health Protection Branch, Canada)	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca">http://www.hc-sc.gc.ca</a>

## 媒体

適切な記録媒体については地域ガイドンスを参照すること。

### カバーレター

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。紙のカバーレターも申請書の電子的でない部分（署名や捺印付きの様式、証明書など）に含める。カバーレターには以下を含める。

- 適切な行政情報などの申請資料の説明
- 紙、電子形式、または紙と電子形式の両方として提出される申請資料のセクション一覧表
- 電子媒体の種類と数、申請資料のおよそのサイズ。また、地域のガイドンスに従い用いた電子媒体の特性（例えば、DLT テープに用いたフォーマット）などを記載することが望ましい。
- ファイルのウイルスチェックに使用したソフトウェアの説明を含め、申請資料がウイルスに汚染されていないことを記した陳述書
- 申請についての行政面および情報技術面に関する連絡先

### 輸送

インターネット上での安全なデータ交換は申請資料の輸送に推奨される手段である。しかし、規制当局が安全な電子的ゲートウェイを開発するまで、申請資料は宅配便または書留め郵便で物理的に輸送すること。

### セキュリティ

eCTD 内の個々の物理ファイルに対し、MD5 チェックサムを含めること。チェックサムにより、受領者は申請の個々の内容ファイルの完全性を検証することができる。XML eCTD インスタンスの個々のリーフには個々のファイルの場所と計算されたチェックサムが含まれる。

XML eCTD インスタンスについてもチェックサムを含めること。申請者はこのチェックサムファイルを index-md5.txt という名前で、XML eCTD インスタンスと同じディレクトリに含めること。申請者は index-md5.txt ファイルの内容を印刷出力し、紙に印刷したものを紙の表書きと共に申請に含めること。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。

規制当局が ICH M2 勧告 4.1 を実施している場合は、申請者はこの勧告に従って eCTD を暗号化ファイルとして提供できる。この方法によれば eCTD を暗号化してインターネットで伝送するか（インターネットによる受領が地域で実施されている場合）、または受け入れ可能な物理媒体標準において暗号化できる。暗号化の目的は、機密情報のプライバシーを保護すること、および機密情報が権限を与えられた受領者だけに提供できるよう保証することである。eCTD をインターネット経由で送付するときは常に暗号化するのが適切である。

物理媒体を用いて情報を送付する場合は、暗号化は一つの選択肢ではあるが、必要とはみなされない。媒体が規制当局に届くまでは申請者が媒体に対する全責任を負う。

申請者は 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てはならない。申請者は、印刷、文書に対する変更、テキストやグラフィックスの選択、注釈やフォーム・フィールドの追加・変更を可能にすること。規制当局の内部セキュリティおよびアクセス制御により、提出されたファイルの完全性が維持されなければならない。

### **受領**

規制当局に到着した後、申請資料は地域の行政的手続きに従って保管・管理される。その後、規制当局の審査部門に申請資料の読み取り専用のコピーが提供される。通常、ネットワークのサーバー上にコピーを置くことにより、提供がなされる。

### **受領確認**

各規制当局は、その方針および手順に従って、eCTD 申請の受領を確認しなければならない。受領確認に関するガイダンスについては、申請者は表 5-1 のアドレスを参照されたい。

## 付録6: eCTD XML 申請

### 背景

eCTD の設計には、様々な要因が関与している。中でも、設計に重要な影響を与えた要因としては、次のようなものがある。

- 申請は、完全な行政関連文書、追加、修正、変更等 (supplements, amendments and variations) を網羅できること。
- 申請は、地域のガイダンス文書、規則および法律に示される地域的要件に対応できなければならない。
- 技術の変化に伴い、新たな電子的方法を取り入れることができるよう、技術には拡張性がなければならない。

eCTD の設計の基盤としてバックボーン概念がある。バックボーンは申請の構成要素であるファイルへの (リーフ要素と呼ばれる) ポインタを入れる容器のようなものである。バックボーンは XML 文書型定義 (Document Type Definition : DTD) に基づいている。CTD で定義される文書と eCTD DTD で定義される要素の間には密接な関係がある。バックボーンのリーフ要素は、申請を構成する様々なファイルや情報に対するナビゲーションのリンクを提供する。

XML eCTD DTD に基づいて作成されるファイルを、eCTD XML インスタンスあるいは XML バックボーンとよぶ。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タが複数あると、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。

### ファイル名とディレクトリ構造

eCTD の受領者は、フォルダおよびファイルのレベルで (特別に作成したエンドユーザ向けのアプリケーションを利用することなく)、申請資料を直接ナビゲートできる必要がある。eCTD の構造と、フォルダ名の付け方の説明は、こうしたナビゲーションを容易にするものである。

eCTD に含まれる文書には、ナビゲーションのリンクが存在しうるので、規制当局はディレクトリ構造を保持する必要がある。ナビゲーションのリンクは、モジュール内において相対リンクとすること。

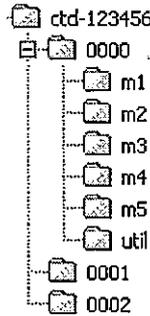
付録 4 で特定のフォルダとファイルの名称を定義した。ディレクトリ構造のトップレベルは地域により異なる。トップレベル・フォルダの名称は、地域における申請資料を固有に識別する。具体的な要求事項については、地域ガイダンスを参照されたい。最初の申請と、その後の修正や変更は同じトップレベル・フォルダ名を使用すること。個々の申請は、その地域における申請連続番号に従った名前サブフォルダにより識別される。すべての地域で、申請連続番号は一意であることが要求される。日本での申請では連続する番号付けが必須である。その他のすべての地域では連続番号が望ましいが、必須ではない。表 6-1 および図 6-1 に名前の付け方の慣例を示す。

表 6-1

申請番号	連続番号	申請の種類
ctd-123456	0000	原申請資料
ctd-123456	0001	初回修正、追加または変更
ctd-123456	0002	2 回目の修正、追加または変更

...		
ctd-123456	nnnn	N回目の修正、追加または変更

図 6-1



XML バックボーンは index.xml と名づけた一つのファイルとして提出する。このファイルは、その申請の申請連続番号フォルダに入れる。図 6-1 に示す例では、フォルダ「0000」、フォルダ「0001」およびフォルダ「0002」に index.xml ファイルがなければならない。各フォルダには MD5 チェックサムファイル、すなわち index-md5.txt を対応する index.xml ファイルと共に含める。また個々の申請ごとに index.xml に対する DTD を「util」フォルダに入れる。

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。

表 6-2 は図 6-1 の例に対するファイルの場所を示す。

表 6-2

申請資料フォルダ	ファイル
ctd-123456/0000	index.xml index-md5.txt
ctd-123456/0000/m1/us	us-regional.xml
ctd-123456/0000/util/dtd	ich-ectd-3-x.dtd us-regional-vx-x.dtd
ctd-123456/0001	index.xml index-md5.txt
ctd-123456/0001/m1/us	us-regional.xml
ctd-123456/0001/util/dtd	ich-ectd-3-x.dtd us-regional-vx-x.dtd
ctd-123456/0002	index.xml index-md5.txt
ctd-123456/0002/m1/us	us-regional.xml

申請資料フォルダ	ファイル
ctd-123456/0002/util/dtd	ich-ectd-3-x.dtd us-regional-vx-x.dtd

### ライフサイクル管理

eCTD の受領者にとって、申請資料の所在が製品のライフサイクルに渡って、確実に特定できることが重要である。

eCTD は最初の申請、追加、修正および変更申請 (supplements、amendments and variations) を収容することができる。これらの用語については、3 極で同一の定義があるわけではないが、amendments と supplements は米国で使用される用語で、variations は欧州で適用される用語である。変更、追加および修正申請は、最初の行政文書に対する追加情報を提供するために使用される。例えば、原薬に対する新製造業者を申請する場合は、FDA に対しては修正または追加 (supplements、amendment) 申請を、欧州に対しては変更 (variation) 申請を提出することになる。また規制当局が追加情報を求める場合も、原申請に対する変更、追加、または修正 (supplements、amendments and variations) として情報を提出する。従って、規制当局は申請に対するライフサイクル管理の方法を備える必要がある。このために必要な機能は、各規制当局が、必要に応じて地域 DTD や仕様を含むガイダンスの形で提供しなければならない。申請者は eCTD DTD において適切な地域 DTD を参照すること。

eCTD DTD はリーフ要素レベルでのライフサイクル管理のための環境を用意しているが、申請レベルでのライフサイクル管理を完全にサポートしているわけではない。規制当局に改訂を送付する場合は、追加、置換または削除されるリーフ要素と同じバックボーン的位置に新しいリーフ要素を提出する。リーフ要素の「modified-file」属性には、追加、置換または削除されるリーフ要素のリーフ ID を含める。これにより規制当局は元のファイルの場所を正確に確認でき、元のファイルの状態を更新できる。詳細な記載方法に関しては次の項に示す。

### オペレーション属性

オペレーション属性は申請内の個々のリーフ要素を管理するための重要な鍵となる。申請者は、オペレーション属性を用いて、申請に含まれるリーフ要素の使用意図を規制当局に伝える。オペレーション属性は、医薬品のライフサイクルに渡り、引き続いて提出される申請に含まれるリーフ要素間の関係を説明する。初回の申請では全てのリーフ要素は「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全て異なるオペレーション属性を持ち得る。表 6-3 にオペレーション属性が取り得る値の意味を説明する。

表 6-3 オペレーション属性の理解

オペレーション属性の値	意味	当局審査用ソフトウェアにおける審査官に対する表示の例	
		本ファイル	前のファイル
New	本リーフ要素は前に提出されたリーフ要素と関連がない。同一の提出内あるいは申請のライフサイクル内のいずれにおいても、ひとつの eCTD 要素内において複数のリーフ要素が「new」のオペレーション属性を持つことは許容される。	Current	
Append	既存リーフ要素に関連する新規リーフ要素である。(例えば、欠落していた、あるいは新たな情報)	Current	Current Appended

オペレーション属	意味	当局審査用ソフトウェアにおける審査官に対する表示の例	
	報を提供する場合に用いる。) Append は同一の提出において、関連した2つのリーフ要素に用いないことを推奨する(例えば、ファイルサイズの増加に伴い、分割するような場合)。しかし、通常 Append 関係で提出されるリーフ要素(例えば、文書とその追補)が同じ提出内で提供される際には、Append の使用は適切である場合がある。同一の提出内で2つのリーフ要素を Append を用いて関連付ける前に、地域の規制当局へ相談すること。		
Replace	この新規リーフ要素に置き換えられる既存リーフ要素があることを意味する。	Current	Replaced
Delete	新ファイルの提出はなく、リーフ要素のオペレーション属性は「delete (削除)」である。「modified file」属性は、もはや審査には関係ないと考えられる既提出のリーフ要素を指定する。提出されるファイルが存在しないので、チェックサム属性値は空欄、例えば間に入力値をもたない引用符(“)となる。		No longer relevant to the review

modified-file 属性の目的は、あとに続くリーフ要素によって、変更される(つまり、置換、追加あるいは削除された)リーフ要素の位置情報を提供することにある。オペレーション属性が追加、置換あるいは削除の属性値を有する場合、modified-file 属性もその値をとるべきである。modified-file 属性は、「index.xml」および変更されているリーフ要素のリーフ ID を示している。modified-file 属性は単一のリーフ要素のみを示す。さらに、一度あるリーフ要素が別のリーフ要素に置換あるいは削除されると、変更されたリーフ要素はもはや有効ではなくなり、modified-file 属性によっていかなる後続のリーフ要素からも指定できない。

modified-file 属性値の記述例を以下に示す。:

modified-file="../0001/index.xml#a1234567"

これは、「0001」の連続フォルダ番号内にある「a1234567」として割り当てられたリーフ要素 ID を持つファイルの位置情報を提供している。

modified-file 属性の値が無い状態で提示されている場合(引用符間に文字あるいはスペースがない: modified-file="")、リーフ要素は属性を持たないのと同様である。

以下にオペレーション属性の各値について使用例を示す。以下の例は、可能な全ての状況を、完全に網羅するものではない。オペレーション属性の使用に関して質問がある場合は、当該規制当局に相談されたい。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。

#### 事例 1 - 申請資料の初回提出

表 6-4

提出連続番号	ファイル名	オペレーション	修正されるファイル	審査ツールでの論理的表示の例
--------	-------	---------	-----------	----------------

0000	0000\...\structure.pdf	New		structure.pdf (current)
------	------------------------	-----	--	----------------------------

事例 2 - 2 回の提出がある場合。提出 0000 は初回提出の申請資料である。提出 0001 はその後の修正または変更で、申請者は提出 0000 の structure.pdf ファイルの置き換えを意図している。すなわち、元のファイル structure.pdf は履歴のために保存するが、審査には 0001/structure2.pdf だけが関連することになる、とする処理である。これら 2 回の提出は次のように説明できる。

- 提出 0000 は、ファイル「structure.pdf」の初回提出であり、これが同ファイルの最新版である。
- 提出 0001 (0000 より後で提出される) は、ファイル「structure2.pdf」の提出である。このファイルが現時点で最新となり、提出 0000 のファイル「structure.pdf」を置き換える。

ライフサイクルの変更の間にファイル名を同一に保つことは要求されない。実際、審査において比較などの目的で両方のファイルを同時に開くときには、ファイル名が論理的に異なることは有用である。

表 6-5

提出連続番号	ファイル名	オペレーション	修正されるファイル	審査ツールでの論理的表示の例
0000	0000\...\structure.pdf	New		structure.pdf (current)
0001	0001\...\structure2.pdf	Replace	0000\...\structure.pdf	structure.pdf (replaced) structure2.pdf (current)

事例 3 - 2 回の提出がある場合。提出 0000 は初回提出の申請資料である。提出 0001 は修正または変更で、申請者はこれで元の (提出 0000 で提出された) ファイル「structure.pdf」に新情報を追加することを意図する。すなわち審査官に対し、両ファイルの内容を申請に関連するものとして検討してもらうことを意図している。これら 2 回の提出は、以下のように説明できる。

- 提出 0000 は、ファイル「structure.pdf」の初回提出で、これが同ファイルの最新版である。
- 提出 0001 (0000 より後で提出される) は、ファイル「structure2.pdf」の提出である。これが最新ファイルとなるが、提出 0000 のファイル「structure.pdf」への追加情報を含んでおり、二つのファイルは共に審査に関連する。

ライフサイクルの変更の間にファイル名を同一に保つことは要求されない。実際、審査において比較などの目的で両方のファイルを同時に開くときには、ファイル名が論理的に異なることは有用である。

表 6-6

提出連続番号	ファイル名	オペレーション	修正されるファイル	審査ツールでの論理的表示の例
0000	0000\...\structure.pdf	New		structure.pdf (current)



0001	0001\...\structure.pdf	Append	0000\...\structure.pdf	structure2.pdf (current appended) structure.pdf (current)
------	------------------------	--------	------------------------	--

事例 4 - 2 回の提出がある場合。提出 0000 は、初回提出の申請資料である。提出 0001 は修正または変更で、申請者は既提出のファイルを削除することを意図している。すなわち、審査官に提出済みのファイルを（元の申請時に提出すべきではなかったと考えられるため）無視してもらうことである。これら 2 回の提出は以下のように説明できる。

- 提出 0000 は、ファイル「structure.pdf」の初回提出であり、これが同ファイルの最新版である。
- 提出 0001（0000 より後で提出される）は、提出 0000 のファイル「structure.pdf」を削除し、申請の審査には関連ないとみなすことを要請する。

表 6-7

提出連続番号	ファイル名	オペレーション	修正されるファイル	審査ツールでの論理的表示の例
0000	0000\...\structure.pdf	New		structure.pdf (current)
0001		Delete	0000\...\structure.pdf	structure.pdf (no longer relevant to the review)

### ファイル再利用

ファイルとリーフ要素の違いを明確に理解することは eCTD の効果的な利用のために重要である。連続した eCTD の提出を審査する際には、スタイルシートを通して、あるいは eCTD 閲覧ツールを用いてのいずれであっても、内容ファイルの構成の表示は index.xml ファイルの中のリーフ要素の構成に基づく。XML バックボーンから参照されるファイルの構成を見るためには、eCTD の個別の構成要素であるファイルやフォルダ構造は重要ではない。eCTD のこの側面によって利用者は、ひとつのファイルを参照する複数のリーフ要素を提供することにより、ひとつのファイルを一度提供し、それを複数の場所に表示させることができる。本 eCTD 仕様書の利用者はひとつの提出においてファイルを一度提供し、必要に応じてそのファイルを参照するたくさんのリーフ要素を提供できる。ファイルの場所は重要ではなく、フォルダ構造の適切な場所に一度だけ含まれるべきである。eCTD 閲覧ツールの提供者はこのような場合に審査官が複数回参照されているファイルがどれであるかを容易に見つけることのできるような表示方法を開発すべきである。

このファイル再利用方法は、そのファイルを参照しているリーフ要素の xlink:href 属性にファイルの場所が正確に指定されてさえいれば、この機能を提出あるいは申請をまたいで使用することが可能であること示している。eCTD 閲覧ツールの提供者は今回の提出でのファイルを参照しているリーフ要素と、以前の提出でのファイルを参照しているリーフ要素との違いがわかるような表示方法を開発すべきである。このような状況では、XML バックボーンから参照されるファイルの存在の妥当性確認は、別の提出のファイルを参照する xlink:href を許容すべきであり、他の申請者もしくは当局担当官による当該 eCTD の閲覧を妨げてはいけない。本 eCTD 仕様書の利用者は提出あるいは申請をまたがる内容の参照を行う前に、地域の規制当局に相談すること。

### DTD コンテンツ・モデル

eCTD のコンテンツ・モデルは CTD の編成に基づいている。コンテンツ・モデルの一部を以下に図示する。コンテンツ・モデルは「ectd」から始まり、申請資料に含めるべき項目まで下っていく階層構造となっている。

図 6-2

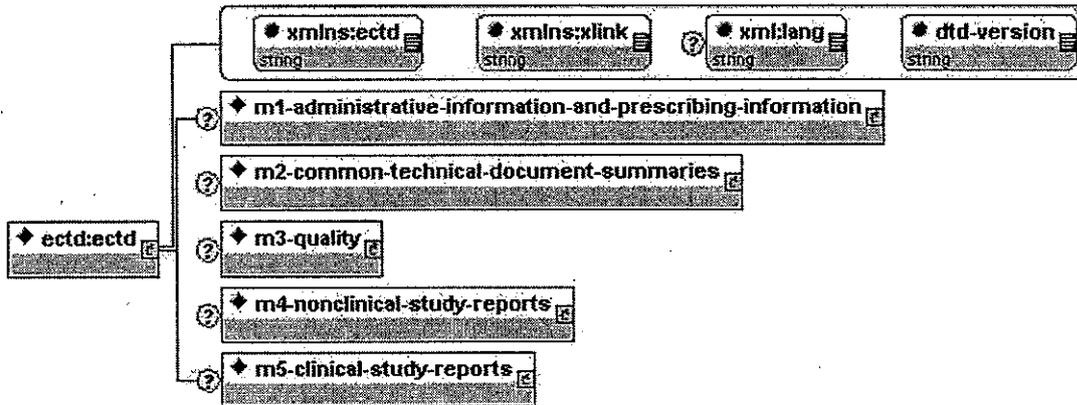
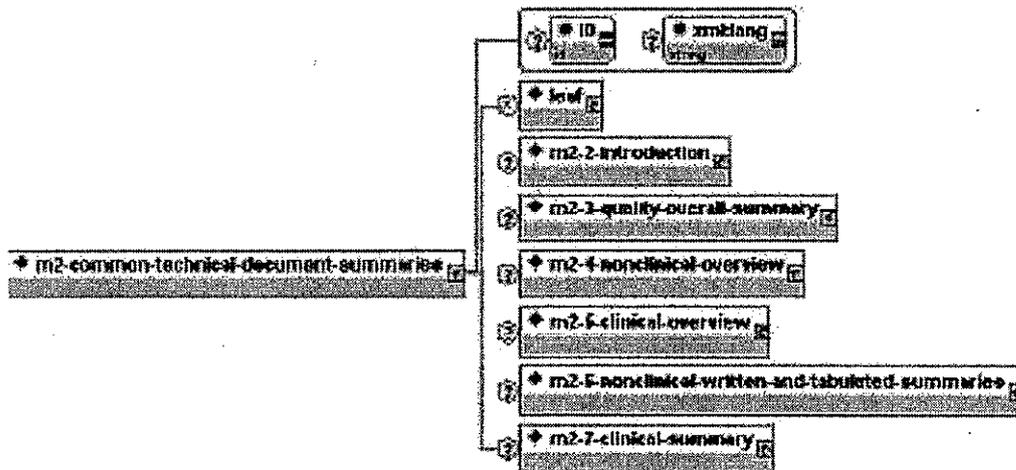


図 6-3 に概要を含む CTD の見出しがどのように構成されるかを示す。

図 6-3



適切な要素を選択したら（例えば、図 6-4）、<leaf>要素と属性（図 6-5）を用いて申請内のファイルを指定する。詳細については本付録の「eCTD の要素／属性に関する説明」を参照のこと。

図 6-4

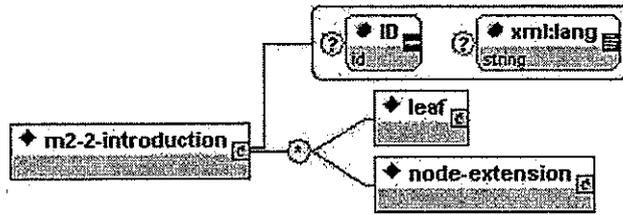
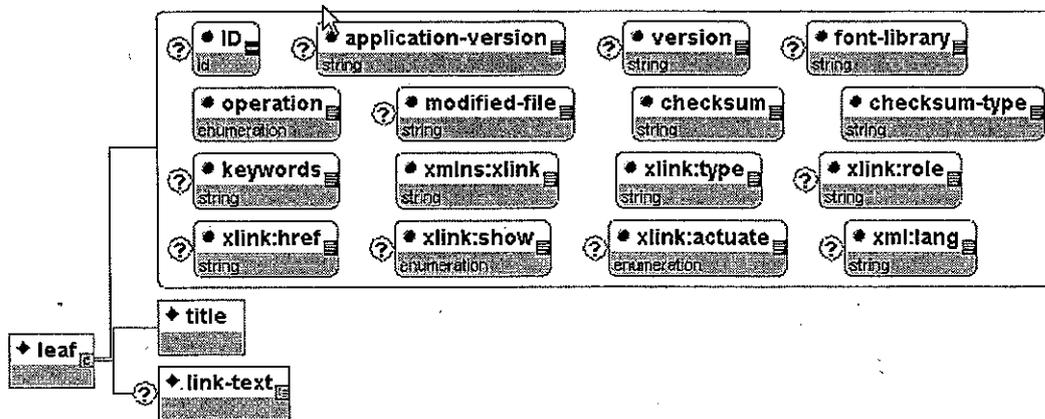


図 6-5



### eCTD 要素/属性に関する説明

eCTD は 5 つの基本モジュールから構成される。

- m1-administrative-information-and-prescribing-information
- m2-common-technical-document-summaries
- m3-quality
- m4-nonclinical-study-reports
- m5-clinical-study-reports

5 つのモジュールは、それぞれ 1 つ以上の要素タグから成り、その各要素は CTD の目次の場所を表す別個の識別子を持つ。以下のステップを、例にならって完了する。ただしここでは、1 から 5 までのモジュールに対し全てのファイルが提出されるものとする。

1. 提出する文書またはファイルに対応する CTD 目次の場所を表す要素タグを選択する。例えば、臨床的有効性の概要文書を提出する場合は、要素タグ <m2-7-3-summary-of-clinical-efficacy> を選択する。
2. 追加の要素タグの属性を適切に特定する。今回の例では、2.7.3 有効性概要の対象を特定する。「indication」属性を特定する。
3. <m2-7-3-summary-of-clinical-efficacy> の下に、子の <leaf> 要素を作成する。
4. <leaf> 要素の属性「xlink:href」に、実際のファイルの相対的な場所とファイル名を指定する。
5. <leaf> の <title> 要素に、ファイルに対する説明的かつ簡潔な表題を記入する。
6. <leaf> 要素の適切な属性 (表 6-8) に情報を記入する。

表 6-8 では、これらの要素と属性について、更に詳細を説明する。

表 6-8

要素	属性	説明/指図	例
<m2-4-nonclinical-overview>などの目次要素		<p>目次要素は CTD の、あるセクションに関連する 1 つまたは複数のファイルの集りを表す。目次要素の数はさらに属性の使用によって定義される。</p> <p>eCTD DTD は eCTD のさまざまな場所で以下の属性を定義する: substance, manufacturer, product-name, indication, excipient, dosage-form (例 2.3.S および 3.2.S では substance と manufacturer の 2 つの「フリーテキスト」属性がある。5.3.5 では indication が追加の「フリーテキスト」属性である)。CTD の一般的 Q&amp;A との整合性のために、これらの属性の値は適切とされる場所に含まれるべきである。現在これらの属性について標準的な用語の一覧は存在せず、申請者はこれらの属性の値が申請ライフサイクルの間に容易に変更されることのないよう、慎重に表記を選ぶべきである。</p> <p>1 つまたは複数の子の&lt;leaf&gt;要素を、親の目次要素に対し設けることができる。目次要素は&lt;node-extension&gt;要素を用いて拡張することができる。拡張は、定義された目次要素の最下位レベルでのみ追加されるべきである。ノード拡張は推奨されず、絶対に必要な場合に限って行うこと。ノード拡張の使用の前に地域ガイダンスを参照すること。本付録の「XML eCTD DTD の拡張に関する説明」の章を参照のこと (例 6-5)。</p>	
	ID	XML インスタンス内のこの場所に対する固有の識別子	id403 (注: このレベルにおいて、ID は任意である)
	xml:lang	申請の本セクション全体のファイルで使用される主要言語。ISO-639 規格の言語略語を使用する。	en
<leaf>		リーフ要素はファイルへの参照である。1 つの目次要素のなかで 1 つまたは複数のリーフ要素を宣言できる。	
	application-version	当該ファイルの作成に使用したソフトウェアのアプリケーションにより発生したファイルフォーマットのバージョンである。	PDF 1.4
	font-library	今後の使用に備える。	
	ID	ID 属性は XML 文書内であるものから	id050520

要素	属性	説明/指図	例
		別のものを参照するために用いられ、申請において一意的なものである。 XML ID の値は英字またはアンダースコアで始まる。申請者が数字のみを用いる内部 ID 生成ツールを使用している場合、生成された数字の先頭に英字またはアンダースコアを加えれば正しい ID 値となる。	注：この変数の構成に関する情報については、W3C のウェブサイト <a href="http://www.w3.org">www.w3.org</a> の XML-ID 推奨事項を参照。
	checksum	提出するファイルに対するチェックサム値	e854d3002c02a61fe5cbe926fd97b001
	checksum-type	使用したチェックサム・アルゴリズム	MD5
	modified-file	modified-file 属性の目的は、リーフ要素で変更されている（つまり、置換、追加あるいは削除された）リーフ要素の位置を提供することにある。オペレーション属性が追加、置換あるいは削除の属性値を有する場合、modified-file 属性もその値をとるべきである。modified-file 属性は、「index.xml」および変更されているリーフ要素のリーフ ID を示している。	../0001/index.xml#a1234567
	operation	「modified-file」に対して適用される実施事項を示す。有効な値は以下の通り。このいずれか一つを選択する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• new</li> <li>• replace</li> <li>• append</li> <li>• delete</li> </ul> 各値の意味の詳細については本付録の「オペレーション属性」の節を参照。	new
	version	ファイルに対するファイル提出者の内部バージョン番号またはバージョン識別子	V23.5
	xlink:actuate	今後の使用に備える。	
	xlink:href	実際に内容を示すファイルへの参照を提供する。 内容を示すファイルは、それについて言及するリーフ要素と同じ連番である必要はない。	0000/m2/27-clin-sum/literature-references.pdf
	xlink:role	今後の使用に備える。	
	xlink:show	今後の使用に備える。	
	xlink:type	「simple」の固定値	simple
	keywords	今後の使用に備える。	
<title>		リーフ要素の一部として、この要素にはリーフ要素から参照されるファイルの実用的な名前が含まれる。	Study Report 1234 注：本要素の値は簡潔であること。最長 1024 バイト

要素	属性	説明/指図	例
			(512 文字) が推奨される。
	ID	XML インスタンス内のこの場所に対する固有の識別子 リーフ ID は英字またはアンダースコアからはじめなければならない。	a1234567 注 1: この変数の構成に関する情報については、W3C のウェブサイト <a href="http://www.w3.org/TR/xml-id#processing">www.w3.org/TR/xml-id#processing</a> の XML-ID 推奨事項を参照。 注 2: このレベルでは ID は任意である。
<link-text>		今後の使用に備える。	
<xref>		今後の使用に備える。	

### 例 6-1: 新規の申請を行う場合の手引き<sup>7</sup>

以下は、有効性に関する臨床概括評価を 1 つの PDF 文書として提出する場合の XML の例である。

```
<?xml version = "1.0" encoding = "UTF-8"?>
<!DOCTYPE ectd:ectd SYSTEM "util/dtd/ich-ectd-3-x.dtd">
<?xml-stylesheet type="text/xsl" href="util/style/ectd-2-1-x.xsl"?>
<ectd:ectd xmlns:ectd = "http://www.ich.org/ectd" xmlns:xlink = "http://www.w3c.org/1999/xlink">
  <m2-common-technical-document-summaries>
    <m2-5-clinical-overview xml:lang = "en">
      <leaf ID="s123456" operation = "new" xlink:type = "simple" checksum-type="md5"
        checksum = "e854d3002c02a61fe5cbe926fd973401" xlink:href =
        "m2/25-clin-over/clinical-overview.pdf" application-version = " PDF 1.4">
        <title>Clinical Overview</title>
      </leaf>
    </m2-5-clinical-overview>
  </m2-common-technical-document-summaries>
</ectd:ectd>
```

この申請は相対ディレクトリ「m2/25-clin-over/」（すなわち、申請書類番号ディレクトリの下位から始まるもの）内のファイル「clinical-overview.pdf」を含む。このファイルは「new（新規）」であり、「Clinical Overview」という説明が付いている。

各極の審査システムでは、この部分は CTD モジュール 1（地域固有）で識別される申請に伴う新規の提出として扱われる。

これが申請 CTD 123456 に対する初回提出であるならば、本申請の全ファイルは通常 ctd-123456/0000 ディレクトリおよびそれ以下のディレクトリに含まれる。

### 例 6-2: 修正、追加または変更の手引き

先の例では、臨床概括評価（clinical overview）が提出された。以下の例では、これを更新された版で置き換える。

<sup>7</sup> これらの XML 例は単なる例示であって、eCTD 申請書類を準備する際に使用しなければならない要素および属性の全てが必ずしも含まれているわけではない。

ファイルを置き換えるためには、元のファイルと同じ要素タグの下に置換ファイルの<leaf>要素を追加する。例えば、これが申請 CTD 123456 に対する 2 回目の提出であるならば、本申請の全ファイルは通常 ctd-123456/0001 ディレクトリおよびそれ以下のディレクトリに含まれる。

```
<?xml version = "1.0" encoding = "UTF-8"?>
<!DOCTYPE ectd:ectd SYSTEM "util/dtd/ich-ectd-3-x.dtd">
<?xml-stylesheet type="text/xsl" href="util/style/ectd2-1-x.xls"?>
<ectd:ectd xmlns:ectd = "http://www.ich.org/ectd" xmlns:xlink = "http://www.w3c.org/1999/xlink">
  <m2-common-technical-document-summaries>
    <m2-5-clinical-overview xml:lang = "en">
      <leaf ID="a123457" operation = "replace" xlink:type = "simple"
        checksum-type="md5" checksum = "502e9ab5827431f077340cea3b5e465a"
        xlink:href = "m2/25-clin-over/clinical-overview_revised.pdf"
        application-version = "PDF1.4" modified-file = ".J0000/ index.xml#a123456">
        <title>Clinical Overview</title>
      </leaf>
    </m2-5-clinical-overview>
  </m2-common-technical-document-summaries>
</ectd:ectd>
```

**例 6-3: 複数の適応症がある場合の手引き**

複数の適応症がある場合は <m2-7-3-summary-of-clinical-efficacy> と <m5-3-5-reports-of-efficacy-and-safety-studies> 要素のそれぞれに、もう 1 つの属性を使用する。現在これらの属性について標準的な用語の一覧は存在せず、申請者はこれらの属性の値が申請ライフサイクルの間に容易に変更されることのないよう、慎重に表記を選ぶべきである。現在これを達成する唯一の方法は、不適切な属性値を持ったリーフ要素をすべて削除し、これらのファイルのための変更した属性値を持つ新しいリーフ要素を提供することである。申請者はこれらの属性値を変更する前に、変更が適切かどうか、またその対応方法について地域の規制当局に相談すること。以下の表にこの属性の使い方を示す。

表 6-9

要素	属性	説明/指図	例
<m2-7-3-summary-of-clinical-efficacy>	Indication	適応症名	Pain
<m5-3-5-reports-of-efficacy-and-safety-studies>	Indication	適応症名	Pain

規制当局は <m2-7-3-summary-of-clinical-efficacy> と <m5-3-5-reports-of-efficacy-and-safety-studies> 要素以下の全ての目次要素に適応症属性を適応することに留意すること。以下の例は、2 つの適応症 (疼痛および悪心) に関する情報の提出を示すインスタンスをさらに詳細に例示している。さらに、<category>要素などの試験の概念は、<file-tag>要素を用いて、ファイルの内容の分類に沿って組み入れられる。

```
<?xml version = "1.0" encoding = "UTF-8"?>
<!DOCTYPE ectd:ectd SYSTEM "util/dtd/ich-ectd-3-x.dtd">
<?xml-stylesheet type="text/xsl" href="util/style/ectd2-1-x.xls"?>
<ectd:ectd xmlns:ectd = "http://www.ich.org/ectd" xmlns:xlink = "http://www.w3c.org/1999/xlink">
  <m2-common-technical-document-summaries>
    <m2-7-clinical-summary>
      <m2-7-3-summary-of-clinical-efficacy indication = "pain">
        <leaf ID="s123456" operation = "new" xlink:type = "simple"
          checksum-type="md5" checksum = "5aa5c0e630a700af869e4c72535fc922"
          xlink:href = "m2/27-clin-sum/summary-clin-efficacy-pain.pdf">

```



```

        <title>pain efficacy summary</title>
    </leaf>
</m2-7-3-summary-of-clinical-efficacy>
<m2-7-3-summary-of-clinical-efficacy-indication="nausea">
    <leaf ID="a123457" operation="new" xlink:type="simple"
    checksum-type="md5" checksum="bde4d34dc80678a266352af450c3962"
    xlink:href="m2/27-clin-summ/summary-clin-efficacy-nausea.pdf">
        <title>nausea efficacy summary</title>
    </leaf>
</m2-7-3-summary-of-clinical-efficacy>
</m2-7-clinical-summary>
</m2-common-technical-document-summaries>
<m5-clinical-study-reports>
    <m5-3-clinical-study-reports>
        <m5-3-5-reports-of-efficacy-and-safety-studies indication="pain">
            <m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimed-indication>
                <leaf ID="a123458" operation="new" xlink:type="simple"
                checksum-type="md5" checksum="a4529c4a257f07f8a0ec591dde854578"
                xlink:href="m5/53-clin-stud-rep/535-rep-eff-safety-stud/pain/pain-sr1.pdf">
                    <title>pain study report 1</title>
                </leaf>
            </m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimed-indication>
            </m5-3-5-reports-of-efficacy-and-safety-studies>
            <m5-3-5-reports-of-efficacy-and-safety-studies indication="nausea">
                <m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimed-indication>
                    <leaf ID="a123459" operation="new" xlink:type="simple"
                    checksum-type="md5" checksum="c5c39f594b2070a57bea66e58860efcf"
                    xlink:href="m5/53-clin-stud-rep/535-rep-eff-safety-stud/nausea/nausea-sr15.pdf">
                        <title>nausea study report 15</title>
                    </leaf>
                    <leaf ID="a123460" operation="new" xlink:type="simple"
                    checksum-type="md5" checksum="15faf198015f3599acabb7755c2d6b0c"
                    xlink:href="m5/53-clin-stud-rep/535-rep-eff-safety-stud/nausea/5351-stud-rep-
                    contr/xvz0015/nausea-sr15.pdf">
                        <title>nausea study report 15</title>
                    </leaf>
                </m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimed-indication>
            </m5-3-5-reports-of-efficacy-and-safety-studies>
        </m5-3-clinical-study-reports>
    </m5-clinical-study-reports>
</ectd:ectd>

```

**例 6-4: 複数の原薬、製造業者および製剤がある場合の手引き**

複数の原薬がある場合は、<m3-2-s-drug-substance>要素に用意されている属性を用いることにより、原薬名と製造業者の特有の組み合わせを提出することができる。現在これらの属性について標準的な用語の一覧は存在せず、申請者はこれらの属性の値が申請ライフサイクルの間に容易に変更されることのないよう、慎重に表記を選ぶべきである。現在これを達成する唯一の方法は、不適切な属性値を持ったリーフ要素をすべて削除し、これらのファイルのための変更した属性値を持つ新しいリーフ要素を提供することである。申請者はこれらの属性値を変更する前に、変更が適切かどうか、またその対応方法について地域の規制当局に相談すること。以下の表にこの属性の使い方を示す。

表 6-10

要素	属性	説明/指図	例
<m3-2-s-drug-substance>	substance	1つの原薬の名称	Acetaminoph

要素	属性	説明/指図	例
			en
	manufacturer	原薬の製造業者の名称	My supplier

**例 6-4A:**

以下は、2つの原薬（アセトアミノフェンおよびコデイン）に関する情報を提出する場合のインスタンスの当該セクションの例である。ここでは原薬の一方は、2つの製造業者から提供されるものとする。

```
<m3-2-body-of-data>
  <m3-2-s-drug-substance substance = "Acetaminophen" manufacturer = "My supplier">
    <leaf ID="a123456" operation = "new" xlink:type = "simple" checksum-type="md5"
      checksum = "b002e4544c02361fe54be926ae777012" xlink:href="m3/32-body-data/
      32s-drug-sub/acetaminophen-my-supplier/acetaminophen.pdf">
      <title>Acetaminophen - My Supplier Data</title>
    </leaf>
  </m3-2-s-drug-substance>
  <m3-2-s-drug-substance substance = "Acetaminophen" manufacturer = "Bulk Company 2">
    <leaf ID="a123457" operation = "new" xlink:type = "simple" checksum-type="md5"
      checksum = "0000cdfa05b1e995f88057150414a783" xlink:href="m3/32-body-data/
      32s-drug-sub/acetaminophen-bulk-company-2/acetaminophen2.pdf">
      <title>Acetaminophen - bulk company 2 data</title>
    </leaf>
  </m3-2-s-drug-substance>
  <m3-2-s-drug-substance substance = "Codeine" manufacturer = "Drug company 2">
    <leaf ID="a123458" operation = "new" xlink:type = "simple" checksum-type="md5"
      checksum = "f555a3234f65623fe54be926ee435354" xlink:href="m3/32-body-data/
      32s-drug-sub/codeine-drug-company-2/codeine-quality-data.pdf">
      <title>codeine - drug company2 data</title>
    </leaf>
  </m3-2-s-drug-substance>
</m3-2-body-of-data>
```

複数の製剤がある場合は、<m3-2-p-drug-product>要素に用意されている属性を用いることにより、申請する製剤名と剤型の特有の組み合わせを記述することができる。。現在これらの属性について標準的な用語の一覧は存在せず、申請者はこれらの属性の値が申請ライフサイクルの間に容易に変更されることのないよう、慎重に表記を選ぶべきである。現在これを達成する唯一の方法は、不適切な属性値を持ったリーフ要素をすべて削除し、これらのファイルのための変更した属性値を持つ新しいリーフ要素を提供することである。申請者はこれらの属性値を変更する前に、変更が適切かどうか、またその対応方法について地域の規制当局に相談すること。以下の表に3.2.Pにおけるこの属性の使い方を示す。

表 6-11

要素	属性	説明/指図	例
<m3-2-p-drug-product>	product-name	1つの製品の名称	wonder drug
	dosageform	その製剤の剤型	Capsule
	manufacturer	原薬の製造業者の名称	Company A

**例 6-4B:**

以下は、2つの製剤（カプセルおよび錠剤）に関する情報を提出する場合のインスタンスの当該セクションの例である。

```

<m3-2-body-of-data>
  <m3-2-p-drug-product product-name = "Wonder drug" dosageform="Capsule"
  manufacturer="Company A">
    <leaf ID="a123456" operation = "new" xlink:type = "simple" checksum-type="md5"
    checksum = "f27cd9e659d8acf7baab10cc753d733c" xlink:href = "m3/32-body-data/
    32p-drug-prod/capsule-5mg/32p1-desc-comp/description-and-composition.pdf">
      <title>Wonder drug capsule product information</title>
    </leaf>
  </m3-2-p-drug-product>
  <m3-2-p-drug-product product-name = "Wonder drug" dosageform="Tablet"
  manufacturer="Company A">
    <leaf ID="a123457" operation = "new" xlink:type = "simple" checksum-type="md5"
    checksum = "7490d74c3d5e442ad57daa155253eb16" xlink:href = "0000/m3/32-body-data/
    32p-drug-prod/tablet-5mg/32p1-desc-comp/description-and-composition.pdf">
      <title>Wonder drug tablet product data</title>
    </leaf>
  </m3-2-p-drug-product>
</m3-2-body-of-data>

```

#### 例 6-5: XML eCTD DTD 要素を拡張する場合の手引き

申請者は、定義された目次要素の下に、ノード拡張 (node extensions) を行うことにより要素の定義を拡張できる。ノード拡張 (node extensions) の使用は推奨されないため、やむを得ず必要な場合のみ行うこと。ノード拡張 (node extensions) を使用する前に地域ガイドンスを参照されたい。新たに作成する目次ノードごとに、子要素<node-extension>を使用する。<title>要素の値は親要素から受け継ぐ。定義された要素の最下位のレベルでのみ拡張すること。例えば、<m2-3-r-regional-information>要素は拡張できるが、<m2-3-quality-overall-summary>は目次に定義された最下位の要素ではないので拡張できない。

以下は規制当局から要請された地域情報を提供するために、申請者が<m2-3-r-regional-information>を拡張している eCTD インスタンスの例で、当該部分を示す。<node-extension>と関連する title 要素は拡張の内容を説明している。以下の例の地域情報は、ノード拡張を用いることなく、<m2-3-r-regional-information>要素の下に<leaf>要素で提供することもできる。

```

<m2-common-technical-document-summaries>
  <m2-3-quality-overall-summary>
    <m2-3-r-regional-information>
      <node-extension>
        <title>special-summary</title>
        <leaf ID="a123456" operation = "new" xlink:type = "simple" xlink:href =
        "m2/23-qos/extra-quality-sum.pdf" checksum-type="md5"
        checksum="7490d74c3d5e442ad57daa155253eb16">
          <title>Extra quality summary</title>
        </leaf>
      </node-extension>
    </m2-3-r-regional-information>
  </m2-3-quality-overall-summary>
</m2-common-technical-document-summaries>

```

拡張されたノードとして提出されたファイルを更新するには、全く同じ要素と、ノード拡張情報 (<node-extension>に対する<title>要素も含めて) を用いて置換ファイルを提出する。これにより規制当局は元のファイルの場所を特定し、その状態を更新できる。

### 例 6-6: 紙の形で一部分を提出する場合の手引き

CTD の完全な電子申請に移行する間、地域によっては一部のセクションを紙だけの形で提出しても良いとしている。これについては地域ガイダンスを参照されたい。その場合は、XML eCTD インスタンスに、紙のセクションの内容と場所を記した PDF ファイルを含めること。その PDF ファイルは、例えば CTD 文書の名前と、物理的な巻、およびタブ識別子を記した 1 ページだけかもしれない。XML eCTD インスタンスの<title>要素で、これが紙の提出であることを示すことができる。

以下は臨床概括評価文書を紙で提出することを示すインスタンスの例である。

```
<m2-common-technical-document-summaries>
  <m2-5-clinical-overview xml:lang = "en">
    <leaf ID="a123456" operation = "new" xlink:type = "simple" checksum-type="md5" checksum =
      "e854d3002c02a61fe5cbe926fd973401" xlink:href = "m2/25-clin-over/clinical-overview.pdf"
      application-version = "PDF1.4">
      <title>Paper Submission </title>
    </leaf>
  </m2-5-clinical-overview>
</m2-common-technical-document-summaries>
```