

付録7: 申請資料フォーマットの仕様

緒言

本付録では eCTD に含めるファイルを作成する方法について述べる。ここでは、電子申請で一般に使用されているファイルフォーマット等について述べる。他のフォーマットの使用については、各地域のガイダンスに従う。

PDF

Adobe Portable Document Format (PDF) は Adobe システム社 (<http://www.adobe.com>) が開発した公表されたフォーマットである。PDF 文書を作成するのに、Adobe 社や、その他の特定の企業の製品を使用する必要はない。PDF は本仕様で定義される文書に対する標準として受け入れられる。以下に示す推奨は、当局が効果的に審査できるような PDF ファイルの作成に有用である。Adobe Acrobat の日本語バージョン、あるいはファイルに日本語が存在する場合の仕様については地域ガイダンスを参照のこと。

PDF ファイルに効率的にアクセスできるようにするため、PDF ファイルは 100 メガバイト以下にすべきであり、Web に最適化すること。

バージョン

日米 EU 三極の各当局は、PDF バージョン 1.4 で保存した PDF ファイルを読み込むことができる。当局が PDF ファイルを読んだり、ナビゲートするのに、追加ソフトを必要とすることがあってはならない。PDF/A-1 (ISO 標準 ISO1900-1:2005) は保管用の形式であり、eCTD を利用する ICH での審査要求を満たさない。PDF の他のバージョンを提出する場合、地域ガイダンスを参照すること。

フォント

テキストを作成する際に使用したフォントが審査官のコンピュータで利用できない場合、PDF 閲覧ソフトはテキストを表示するために自動的にフォントを置き換える。フォントの置換は、文書の外観や構造、あるいは場合によっては文書が伝える情報にも、影響を及ぼすこともある。当局は Times New Roman、Arial、Courier および Acrobat 製品セット自体でサポートされるフォント以外については、フォントが利用可能であることを保証できない。したがって、PDF ファイルで用いた全ての追加のフォントは、審査官が常に見ることができるように、埋め込むこと。フォントを埋め込むときは、文書に使用される文字だけでなく、そのフォントの全ての文字を埋め込むこと。

フォント埋め込みを使用するとコンピュータの記憶容量が余分に必要となる。フォントの埋め込みで取られる保存スペースを制限する方法として、以下の 3 つがある。

- 各文書で使用するフォント数を制限する。
- True Type または Adobe Type 1 フォントのみを使用する。
- カスタマイズされたフォントを使用しない。

日本語のフォント (2 バイトフォント) は、ローマ字フォント (1 バイトフォント) よりも大きいため、すべての日本語フォントに対してそのサブセットを埋め込むことを本仕様では許すこととする。文書の受領者がパーソナルコンピュータを使用し、同一のフォントがインストールされ

てなくても正確にその文書の表示と印刷ができるようにすることがフォント埋め込みの目的である。したがって、全ての日本語フォントを埋め込む必要はない。日本語フォントのサブセットを埋め込めば十分に機能することになる。

サブセットの定義

サブセットとは、文書で使用されている文字だけを埋め込むことを意味する。フルセットを埋め込むとは、文書に使用されていない文字も含めて全ての文字を意味する。日本語のような2バイトフォントは、全てサブセットとして埋め込むこと。

日本語フォントの埋め込みに関する注意:

フォントを埋め込む際には、以下の点に留意する。

利点:

- フォント埋め込みにより、受領者の PC 環境で PDF ファイルが正確に表示され印刷されるようになる。
- コンピュータに元のフォントをインストールする必要がある。

不利な点:

- フォントが埋め込まれるとファイル容量が増加する。
- 文書に多くのページが含まれると、印刷に時間がかかることがある。
- 多くの eCTD 文書は多数のページを含んでおり、印刷時間が（長くなることが）懸念される。
- 日本語フォントを使用する際には、送信者と受信者との間で運用ルールを定めておく。（各極のガイダンスを参照のこと）
- 代表的なフォントだけを使用することで、フォントを埋め込むことなく、送信者と受信者が文書を正確に見ることができ、印刷することができるようになる。

フォントサイズ

読むのに文字が小さすぎて、文書のサイズを変えなければならないのでは非効率である。本文書で使用している Times New Roman 12 ポイントは、記述文を読むのに適切なサイズであるので、可能な場合はいつでも使用すること。表や図に 12 ポイントより小さいフォントを使用したい場合も考えられるが、可能な場合は常に避けること。表の場合は、審査官がデータを比較し易いように 1 ページ内に情報を収めることと同時に、判読にサイズが小さ過ぎないよう配慮することも必要であり、サイズの選択にはバランスが必要である。ポイント・サイズを大きくすると、より多くの表が必要となり、データが別々の表に含まれて比較が複雑になることもあり得る。一般に、表についてはポイント・サイズ 9~10 を使ってもよいが、これより小さいサイズは避けること。

カラーフォントの使用

黒のフォント色の使用が望ましい。ハイパーテキスト・リンクには青色のフォントを使用できる。黒色以外のフォント色を使用する場合は、グレイスケール（白黒階調）プリンタで適切に印刷されない明るい色を避ける。フォント色の再現性については、事前にグレイスケール・プリンターで文書のサンプルページを印刷して試すことができる。背景に影をつけるのは避ける。

ページの向き

縦長のページは全て縦置きに、横長のページは全て横置きに示されるよう、ページの向きを適切に整える。このため最終的な形で PDF 文書を保存する前に、横長のページの向きは、横置きに設定する。

ページサイズおよびマージン

ページの印刷領域は A4 サイズ (210 x 297 mm) またはレターサイズ (8.5" x 11") に適合するように設定すること。審査官が、一時的な使用のためページを印刷して綴じる際に、情報が隠れないように各ページの左側に十分なマージン (2.5cm 以上) を設ける。横長の向きのページの場合は (例えば表や出版物の場合)、より多くの情報を当該ページに表示するため、マージンはこれより少なくともよい (上側 2.0cm 以上、左右は 0.8cm 以上)。ヘッダとフッタ情報は、マージン内に印刷されるのは差し支えないが、端に寄り過ぎて印刷からもれることのないように注意する。

ヘッダおよびフッタ

M4 グラニュラリティ文書では、文書のすべてのページに内容を容易に特定できる一意のヘッダまたはフッタをつけることとしている。eCTD では審査官が文書の特定を容易にするための大量のメタ情報があるが、それでも文書の各ページ (ヘッダまたはフッタ) に一意な識別子があることが適切である (例えば、文書が印刷された場合や、複数の文書を画面上で同時に閲覧する場合)。一意な識別子は必ずしも CTD 番号やその他のメタ情報を含む必要はない。文書の一般的な内容 (例えば、試験番号、バッチ番号) で十分である。

電子文書のソース

紙の文書をスキャンして作製した PDF 文書は、一般に電子ソース文書から作成されたものより劣る。スキャンした文書は読みにくく、また審査官が編集のために文章を検索したりコピーやペーストをすることもできない。可能な場合は、スキャンした文書を使用しない。

PDF 文書および画像の作成方法

PDF 文書の作成では、紙の文書を最も良く複製できる方法を用いること。紙の版と PDF 版の文書が同じであることを保証するため、文書は PDF 版から印刷すること。紙でしか利用できない文書の場合は、コンピュータ画面上と印刷時のいずれでも判読できる解像度でスキャンすること。同時に、ファイルサイズを制限すること。判読性とファイルサイズを考慮すると、300dpi の解像度でスキャンすることが推奨される。ファイルサイズの点から、グレイスケールやカラーの使用は望ましくない。スキャン後に、低解像度への再サンプリングは避けること。

画像を含む PDF ファイルを作成するときは、画像をダウンサンプルしないこと。ダウンサンプリングでは元の画像の全ピクセルが保持されない。PDF 画像については、以下の可逆圧縮 (lossless compression) の技術を用いる。

- カラーおよびグレイスケール画像の可逆圧縮には、Zip/Flate (1つの技術に2つの名称がある) を用いる。同技術については Internet RFC 1950 および RFC 1951 に記載されている (<http://www.ietf.org/rfc/rfc1950.txt>)。
- 白黒画像の可逆圧縮には、CCITT Group4 Fax 圧縮技術を使用する。同技術については CCITT 勧告 T.6 (1988) - 「グループ 4 ファクシミリ装置に対するファクシミリ・コーディング・スキームおよびコーディング制御機能」として仕様が定められている。

手書きメモを含む紙の文書は 300dpi 以上の解像度でスキャンする。手書きメモは明瞭にするために黒色インキで書くこと。スキャンした文書に西洋文字以外 (例えば、漢字) が含まれる場合は特に、さらに高い解像度が要求され、600dpi が推奨される。

写真については、600dpi の解像度で画像を収録する。白黒写真を提出する場合、8-bit グレイスケール画像を考慮すること。カラー写真を提出する場合は、24-bit RGB 画像を考慮すること。キャプチャした画像は非均一なスケーリング（すなわち、サイジング）にかけないこと。

ゲルや核型は写真からではなく直接スキャンすることとし、その場合 600dpi、8-bit のグレイスケールとする。

プロッター出力のグラフィックスは 300dpi でスキャンするかデジタル方式でキャプチャする。

高速液体クロマトグラフまたは同様の画像は 300dpi でスキャンする。申請者は描出の品質を保証すること。

ハイパーテキスト・リンクおよびブックマーク

ハイパーテキスト・リンクおよびブックマークは、PDF 文書のナビゲーションを向上させるテクニックである。ハイパーテキスト・リンクは、細線の長方形で囲むか、青色のテキストにより指定できる。

一般に、目次付きの文書については、全ての表、図、出版物、その他の参考文献および付録を含めて、目次に示された各項目に対するブックマークを提供する。ブックマークは、目次の階層レベルと順序にしたがうこと。ブックマークは文書の効率的なナビゲーションのために必須である。一般に、申請文書またはモジュールの主要な目次にブックマークを含めることは有用である。ブックマークの階層は目次と同様とし、目次の階層以上のブックマークのレベルは設けない。レベルを追加するごとにブックマークを読むためのスペースが必要となる。4 階層を超えない範囲での利用を推奨する。

文書本体から、同一ページ上にない注釈や関連セクション、参考文献、付録、表または図へのハイパーリンクは有用であり、ナビゲーションの効率を向上させる。ディスクドライブ間でフォルダを移動する際のハイパーリンク機能の損失を最小にするため、ハイパーテキスト・リンクを作成する場合は相対パスを利用すること。特定のドライブやルートディレクトリを参照する絶対リンクは、申請資料が当局のネットワーク・サーバーにロードされた後は機能しなくなる。

ブックマークとハイパーリンクを作成する場合は、拡大設定の Inherit Zoom を使用する。これにより、審査官が飛び先のページを見る際に、拡大レベルが変わることなく表示される。

ブックマークを開くべきか閉じるべきかについての公式なガイダンスを提供するにあたって、規制当局によっては経験が不足している。すべてのブックマークを開くのは、場合によってはあまりにも多すぎて審査に有用でなかったり、ウェブブラウザの「更新」時間に影響を与えるため、おそらく適切とはいえない。同様に、すべてのブックマークを閉じるのは、審査官が常にそれらを開かなければならないため、おそらく適切とはいえない。そこで、申請者は審査官がどのようにブックマークを表示するかを考慮し、その申請のなかでは同様の文書について一貫したブックマーク階層を持つことが推奨される。

ページ番号づけ

(1-n)のように文書の内部のページ番号のみ必要となる。文書内のページ番号以外に、文書をまたがる「ページ番号/巻」を付す必要はない。電子文書全体のナビゲートは、その文書と PDF ファイルのページ番号が同じであると容易である。これを達成するためには、文書の最初のページ番号を 1 とし、それに続く全てのページ（付録と添付書類を含む）に、アラビア数字で連続番号を

付ける。タイトルページや目次ページ等にローマ数字を振らない。また番号付けのないページ（タイトルページ等）を残さない。このように番号付けすることにより、文書内部のページ番号付けと Acrobat の番号付けとが一致するようになる。

この規則に対する唯一の例外は、文書のサイズが大きい（例えば、100 MB を超える）ために分割されている場合であるが、2 番目または後続のファイルには 1 番目または先行するファイルから連続番号を付ける。

文書情報フィールド

特定の申請に対する文書情報フィールドの推奨について、地域ガイドンスで示す。

オープン・ダイアログ・ボックス

ファイルを開ける際の文書ビューをオープン・ダイアログ・ボックスで設定する。PDF ファイルの最初のビューは「しおりとページ」に設定する。ブックマークがない場合は、最初のビューをページのみに設定すること。拡大およびページ・レイアウトをデフォルトとして設定する。

セキュリティ

PDF ファイルに対するセキュリティ設定またはパスワードによる保護は含めない。セキュリティ・フィールドは、印刷、文書に対する変更、テキストとグラフィックスの選択、および注釈とフォーム・フィールドの追加や変更ができるように設定する。

PDF 文書のインデックス付け

現在、ICH 地域において、全文インデックスを用いる予定はない。

Acrobat プラグインの利用

申請資料の作成支援にプラグインを使用する事は適切であるが、当局にプラグインの追加を求めることは不適當であることから、申請資料の審査に Adobe Acrobat で提供される以外のプラグインは要しないこととする。

XML ファイル

XML はワールド・ワイド・ウェブ・コンソーシアム (World Wide Web Consortium: W3C) のワーキング・グループにより開発された。汎用マークアップ言語 (standard generalized markup language: SGML)、ハイパーテキスト・マークアップ言語 (hypertext markup language: HTML) など、これまでのマークアップ言語を改良するために開発された非商標の (nonproprietary) 言語である。

XML ファイル内の情報は、オブジェクトまたは要素型とよばれる単位で構成されている。要素型は、1 つの情報を識別する。例えば、審査用に eCTD 形式で承認申請を提出する企業の名称は要素型 <applicant> で識別される。全ての要素型の名称は < > という特殊な記号でくくられる。XML 文書では、要素型名は、それが表す情報の直前と直後に置かれる。これをタグ付けという。したがって XML ファイルでは、申請者は <applicant>Worldwide Pharmaceuticals Inc.</applicant> のようにタグ付けされる。要素型の前にある / の記号は、これが申請者に関する情報の最後であることを示す。

文書の内容を XML で記述するという一般的な傾向が認識されている。しかし、現在の仕様書は

XML を構造情報に使用することのみに対応している。このことから、概要や報告書、その他の記述文書の XML 形式での提出は本仕様書では現在対応していない。薬事規制当局と申請者は地域においてその他の形式を利用することに合意することができる（共通形式の前述とは異なる利用方法を含む）。つまり、申請者が記述文書に XML の利用を希望するのであれば、その地域の規制当局が XML ファイルを受け入れないかもしれないことを理解したうえで、地域の規制当局に相談すること。

階層構造により、XML では 2 つ以上の要素を関連付けることができる。これには、1 つの要素を他の要素内に入れ子にすればよい。

要素型に関する追加情報は属性で示される。属性は要素型の中に引用符 (" ") で囲んで入れる。例えば、申請者名が英語で表示されている事を示したい場合、この情報を属性として付加でき、XML ファイルでは次のように記述される。

```
<applicant xml:lang="en" > Worldwide Pharmaceuticals Inc.</applicant>.
```

XML ファイルは、インターネット・ブラウザのパーサによって解釈され、ブラウザ表示のための表、フォント、色などの情報はスタイルシートからブラウザに提供される。

XML の要素型と属性の名前、および XML 要素を定義する妥当な構文や構造、書式は、文書型定義 (document type definition: DTD) というファイルに含まれる。XML 文書が DTD に準拠していない場合はファイルを適切に利用することができない。

XML ファイルの先頭 3 行には、XML のバージョン、スタイルシートのタイプとアドレス、および DTD の名前とアドレスを含める。

XML の規格に関する追加情報は W3C のウェブサイト www.w3c.org に示されている。

SVG ファイル

SVG は XML で 2 次元のグラフィックスを作成するための言語である。SVG では、ベクタ・グラフィックの形状 (例えば、直線および曲線から構成されるパス)、画像およびテキストの 3 種類のグラフィックス・オブジェクトを扱う。グラフィック・オブジェクトは、グループ化やスタイル付け、変形、および既に作成されたオブジェクトとの合成が可能である。テキストは、申請に適した任意の XML ネームスペースでよい。これにより SVG グラフィックスの検索やアクセスの機能が高まる。機能セットには、入れ子になった変換 (nested transformation)、クリッピング・パス、アルファマスク、フィルター効果、テンプレート・オブジェクトおよび拡張性が含まれる。

SVG 描画はダイナミックでインタラクティブである。SVG 用のドキュメント・オブジェクト・モデル (DOM) (全 XML DOM を含む) はスクリプトにより直接的で、効率的なベクタ・グラフィックス・アニメーションを可能にする。SVG グラフィック・オブジェクトには、onmouseover や onclick などの豊富なイベント・ハンドラーを割り当てることができる。その互換性と、他のウェブ標準の進展により、同じウェブページ内で SVG 要素と、異なるネームスペースの他の XML 要素に対し、同時にスクリプティングなどの機能を用いることができる⁹。

申請における SVG の利用に関しては、規制当局と相談されたい。

⁹ SVG に関するこの記載は、w3c web ページ <http://www.w3c.org/graphics/svg> より得ている。

付録8: XML eCTD DTD

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!-- Changes prior to Version 1.00 captured in file
      "Historical Changes.txt
```

```
ICH eCTD DTD
Version 1.0 - March 6, 2002
Version 3.0 - Sept 11, 2002
Version 3.0 - Oct 1, 2002
Version 3.0 - Oct 8, 2002
Version 3.1 - Nov 11, 2003
Version 3.2 - Nov 21, 2003
```

Changes in version 3.1

- ID was changed to REQUIRED in the following four locations:

```
<!ENTITY % att " ID ID #REQUIRED
xml:lang CDATA #IMPLIED">
```

```
<!ELEMENT leaf (title, link-text?)>
<!ATTLIST leaf
ID ID #REQUIRED <attlist continues>
```

```
<!ELEMENT xref EMPTY>
<!ATTLIST xref
ID ID #REQUIRED <attlist continues>
```

```
<!ELEMENT node-extension (title, (leaf | node-extension)+)>
<!ATTLIST node-extension
ID ID #REQUIRED
xml:lang CDATA #IMPLIED>
```

Changes in version 3.2

- Indication attribute was changed to REQUIRED in the following two locations:

```
<!ATTLIST m2-7-3-summary-of-clinical-efficacy
%att;
indication CDATA #REQUIRED
```

```
<!ATTLIST m5-3-5-reports-of-efficacy-and-safety-studies
%att;
indication CDATA #REQUIRED
```

- Since ID is only needed for files referenced in a LEAF, changed ID back to IMPLIED for:

```
<!ENTITY % att " ID ID #REQUIRED
xml:lang CDATA #IMPLIED">
```

```
<!ELEMENT node-extension (title, (leaf | node-extension)+)>
<!ATTLIST node-extension
ID ID #REQUIRED
xml:lang CDATA #IMPLIED>
```

End of changes

```
-->
```

```
<!ENTITY % att " ID ID #IMPLIED
xml:lang CDATA #IMPLIED">
```

```
<!-- ===== -->
```

```

<!-- Top-level element -->
<!-- ===== -->
<!ELEMENT ectd:ectd (m1-administrative-information-and-prescribing-information?, m2-common-
technical-document-summaries?, m3-quality?, m4-nonclinical-study-reports?, m5-clinical-study-
reports?)>
<!ATTLIST ectd:ectd
  xmlns:ectd CDATA #FIXED "http://www.ich.org/ectd"
  xmlns:xlink CDATA #FIXED "http://www.w3c.org/1999/xlink"
  xml:lang CDATA #IMPLIED
  dtd-version CDATA #FIXED "3.2"
>
<!-- ===== -->
<!-- Leaf content -->
<!-- ===== -->
<!ELEMENT leaf (title, link-text?)>
<!ATTLIST leaf
  ID ID #REQUIRED
  application-version CDATA #IMPLIED
  version CDATA #IMPLIED
  font-library CDATA #IMPLIED
  operation (new | append | replace | delete) #REQUIRED
  modified-file CDATA #IMPLIED
  checksum CDATA #REQUIRED
  checksum-type CDATA #REQUIRED
  keywords CDATA #IMPLIED
  xmlns:xlink CDATA #FIXED "http://www.w3c.org/1999/xlink"
  xlink:type CDATA #FIXED "simple"
  xlink:role CDATA #IMPLIED
  xlink:href CDATA #IMPLIED
  xlink:show (new | replace | embed | other | none) #IMPLIED
  xlink:actuate (onLoad | onRequest | other | none) #IMPLIED
  xml:lang CDATA #IMPLIED
>
<!ELEMENT title (#PCDATA)>
<!ATTLIST title
  ID ID #IMPLIED
>
<!ELEMENT link-text (#PCDATA | xref)*>
<!ATTLIST link-text
  ID ID #IMPLIED
>
<!ELEMENT xref EMPTY>
<!ATTLIST xref
  ID ID #REQUIRED
  xmlns:xlink CDATA #FIXED "http://www.w3c.org/1999/xlink"
  xlink:type CDATA #FIXED "simple"
  xlink:role CDATA #IMPLIED
  xlink:title CDATA #REQUIRED
  xlink:href CDATA #REQUIRED
  xlink:show (new | replace | embed | other | none) #IMPLIED
  xlink:actuate (onLoad | onRequest | other | none) #IMPLIED
>
<!ELEMENT node-extension (title, (leaf | node-extension)+)>
<!ATTLIST node-extension
  ID ID #IMPLIED
  xml:lang CDATA #IMPLIED
>
<!-- ===== -->
<!-- CTD Backbone structures -->

```



```

<!-- ===== -->
<ELEMENT m1-administrative-information-and-prescribing-information (leaf*)>
<ATTLIST m1-administrative-information-and-prescribing-information
  %att;
>
<ELEMENT m2-common-technical-document-summaries (leaf*, m2-2-introduction?, m2-3-quality-overall-summary?, m2-4-nonclinical-overview?, m2-5-clinical-overview?, m2-6-nonclinical-written-and-tabulated-summaries?, m2-7-clinical-summary?)>
<ATTLIST m2-common-technical-document-summaries
  %att;
>
<ELEMENT m2-2-introduction ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m2-2-introduction
  %att;
>
<ELEMENT m2-3-quality-overall-summary (leaf*, m2-3-introduction?, m2-3-s-drug-substance*, m2-3-p-drug-product*, m2-3-a-appendices?, m2-3-r-regional-information?)>
<ATTLIST m2-3-quality-overall-summary
  %att;
>
<ELEMENT m2-3-introduction ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m2-3-introduction
  %att;
>
<ELEMENT m2-3-s-drug-substance ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m2-3-s-drug-substance
  %att;
  substance CDATA #REQUIRED
  manufacturer CDATA #REQUIRED
>
<ELEMENT m2-3-p-drug-product ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m2-3-p-drug-product
  %att;
  product-name CDATA #IMPLIED
  dosageform CDATA #IMPLIED
  manufacturer CDATA #IMPLIED
>
<ELEMENT m2-3-a-appendices ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m2-3-a-appendices
  %att;
>
<ELEMENT m2-3-r-regional-information ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m2-3-r-regional-information
  %att;
>
<ELEMENT m2-4-nonclinical-overview ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m2-4-nonclinical-overview
  %att;
>
<ELEMENT m2-5-clinical-overview ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m2-5-clinical-overview
  %att;
>
<ELEMENT m2-6-nonclinical-written-and-tabulated-summaries (leaf*, m2-6-1-introduction?, m2-6-2-pharmacology-written-summary?, m2-6-3-pharmacology-tabulated-summary?, m2-6-4-pharmacokinetics-written-summary?, m2-6-5-pharmacokinetics-tabulated-summary?, m2-6-6-toxicology-written-summary?, m2-6-7-toxicology-tabulated-summary?)>
<ATTLIST m2-6-nonclinical-written-and-tabulated-summaries
  %att;

```

```

>
<!ELEMENT m2-6-1-introduction ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m2-6-1-introduction
    %att;
>
<!ELEMENT m2-6-2-pharmacology-written-summary ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m2-6-2-pharmacology-written-summary
    %att;
>
<!ELEMENT m2-6-3-pharmacology-tabulated-summary ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m2-6-3-pharmacology-tabulated-summary
    %att;
>
<!ELEMENT m2-6-4-pharmacokinetics-written-summary ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m2-6-4-pharmacokinetics-written-summary
    %att;
>
<!ELEMENT m2-6-5-pharmacokinetics-tabulated-summary ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m2-6-5-pharmacokinetics-tabulated-summary
    %att;
>
<!ELEMENT m2-6-6-toxicology-written-summary ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m2-6-6-toxicology-written-summary
    %att;
>
<!ELEMENT m2-6-7-toxicology-tabulated-summary ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m2-6-7-toxicology-tabulated-summary
    %att;
>
<!ELEMENT m2-7-clinical-summary (leaf*, m2-7-1-summary-of-biopharmaceutic-studies-and-
associated-analytical-methods?, m2-7-2-summary-of-clinical-pharmacology-studies?, m2-7-3-summary-
of-clinical-efficacy*, m2-7-4-summary-of-clinical-safety?, m2-7-5-literature-references?, m2-7-6-
synopses-of-individual-studies?)>
<!ATTLIST m2-7-clinical-summary
    %att;
>
<!ELEMENT m2-7-1-summary-of-biopharmaceutic-studies-and-associated-analytical-methods ((leaf |
node-extension)*)>
<!ATTLIST m2-7-1-summary-of-biopharmaceutic-studies-and-associated-analytical-methods
    %att;
>
<!ELEMENT m2-7-2-summary-of-clinical-pharmacology-studies ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m2-7-2-summary-of-clinical-pharmacology-studies
    %att;
>
<!ELEMENT m2-7-3-summary-of-clinical-efficacy ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m2-7-3-summary-of-clinical-efficacy
    %att;
    indication CDATA #REQUIRED
>
<!ELEMENT m2-7-4-summary-of-clinical-safety ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m2-7-4-summary-of-clinical-safety
    %att;
>
<!ELEMENT m2-7-5-literature-references ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m2-7-5-literature-references
    %att;
>
<!ELEMENT m2-7-6-synopses-of-individual-studies ((leaf | node-extension)*)>

```

```

<!ATTLIST m2-7-6-synopses-of-individual-studies
  %att;
>
<!ELEMENT m3-quality (leaf*, m3-2-body-of-data?, m3-3-literature-references?)>
<!ATTLIST m3-quality
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-body-of-data (leaf*, m3-2-s-drug-substance*, m3-2-p-drug-product*, m3-2-a-
appendices?, m3-2-r-regional-information?)>
<!ATTLIST m3-2-body-of-data
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-drug-substance (leaf*, m3-2-s-1-general-information?, m3-2-s-2-manufacture?,
m3-2-s-3-characterisation?, m3-2-s-4-control-of-drug-substance?, m3-2-s-5-reference-standards-or-
materials?, m3-2-s-6-container-closure-system?, m3-2-s-7-stability?)>
<!ATTLIST m3-2-s-drug-substance
  %att;
  substance CDATA #REQUIRED
  manufacturer CDATA #REQUIRED
>
<!ELEMENT m3-2-s-1-general-information (leaf*, m3-2-s-1-1-nomenclature?, m3-2-s-1-2-structure?,
m3-2-s-1-3-general-properties?)>
<!ATTLIST m3-2-s-1-general-information
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-1-1-nomenclature ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-1-1-nomenclature
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-1-2-structure ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-1-2-structure
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-1-3-general-properties ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-1-3-general-properties
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-2-manufacture (leaf*, m3-2-s-2-1-manufacturer?, m3-2-s-2-2-description-of-
manufacturing-process-and-process-controls?, m3-2-s-2-3-control-of-materials?, m3-2-s-2-4-controls-of-
critical-steps-and-intermediates?, m3-2-s-2-5-process-validation-and-or-evaluation?, m3-2-s-2-6-
manufacturing-process-development?)>
<!ATTLIST m3-2-s-2-manufacture
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-2-1-manufacturer ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-2-1-manufacturer
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-2-2-description-of-manufacturing-process-and-process-controls ((leaf | node-
extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-2-2-description-of-manufacturing-process-and-process-controls
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-2-3-control-of-materials ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-2-3-control-of-materials
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-2-4-controls-of-critical-steps-and-intermediates ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-2-4-controls-of-critical-steps-and-intermediates

```

```

%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-2-5-process-validation-and-or-evaluation ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-2-5-process-validation-and-or-evaluation
%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-2-6-manufacturing-process-development ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-2-6-manufacturing-process-development
%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-3-characterisation (leaf*, m3-2-s-3-1-elucidation-of-structure-and-other-
characteristics?, m3-2-s-3-2-impurities?)>
<!ATTLIST m3-2-s-3-characterisation
%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-3-1-elucidation-of-structure-and-other-characteristics ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-3-1-elucidation-of-structure-and-other-characteristics
%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-3-2-impurities ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-3-2-impurities
%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-4-control-of-drug-substance (leaf*, m3-2-s-4-1-specification?, m3-2-s-4-2-
analytical-procedures?, m3-2-s-4-3-validation-of-analytical-procedures?, m3-2-s-4-4-batch-analyses?,
m3-2-s-4-5-justification-of-specification?)>
<!ATTLIST m3-2-s-4-control-of-drug-substance
%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-4-1-specification ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-4-1-specification
%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-4-2-analytical-procedures ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-4-2-analytical-procedures
%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-4-3-validation-of-analytical-procedures ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-4-3-validation-of-analytical-procedures
%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-4-4-batch-analyses ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-4-4-batch-analyses
%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-4-5-justification-of-specification ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-4-5-justification-of-specification
%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-5-reference-standards-or-materials ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-5-reference-standards-or-materials
%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-6-container-closure-system ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-6-container-closure-system
%att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-7-stability (leaf*, m3-2-s-7-1-stability-summary-and-conclusions?, m3-2-s-7-2-post-
approval-stability-protocol-and-stability-commitment?, m3-2-s-7-3-stability-data?)>

```

```

<!ATTLIST m3-2-s-7-stability
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-7-1-stability-summary-and-conclusions ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-7-1-stability-summary-and-conclusions
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-7-2-post-approval-stability-protocol-and-stability-commitment ((leaf | node-
extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-7-2-post-approval-stability-protocol-and-stability-commitment
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-s-7-3-stability-data ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-s-7-3-stability-data
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-drug-product (leaf*, m3-2-p-1-description-and-composition-of-the-drug-product?,
m3-2-p-2-pharmaceutical-development?, m3-2-p-3-manufacture?, m3-2-p-4-control-of-excipients*, m3-2-
p-5-control-of-drug-product?, m3-2-p-6-reference-standards-or-materials?, m3-2-p-7-container-closure-
system?, m3-2-p-8-stability?)>
<!ATTLIST m3-2-p-drug-product
  %att;
  product-name CDATA #IMPLIED
  dosageform CDATA #IMPLIED
  manufacturer CDATA #IMPLIED
>
<!ELEMENT m3-2-p-1-description-and-composition-of-the-drug-product ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-1-description-and-composition-of-the-drug-product
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-2-pharmaceutical-development ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-2-pharmaceutical-development
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-3-manufacture (leaf*, m3-2-p-3-1-manufacturers?, m3-2-p-3-2-batch-formula?,
m3-2-p-3-3-description-of-manufacturing-process-and-process-controls?, m3-2-p-3-4-controls-of-critical-
steps-and-intermediates?, m3-2-p-3-5-process-validation-and-or-evaluation?)>
<!ATTLIST m3-2-p-3-manufacture
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-3-1-manufacturers ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-3-1-manufacturers
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-3-2-batch-formula ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-3-2-batch-formula
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-3-3-description-of-manufacturing-process-and-process-controls ((leaf | node-
extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-3-3-description-of-manufacturing-process-and-process-controls
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-3-4-controls-of-critical-steps-and-intermediates ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-3-4-controls-of-critical-steps-and-intermediates
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-3-5-process-validation-and-or-evaluation ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-3-5-process-validation-and-or-evaluation

```

```

    %att;
  >
  <!ELEMENT m3-2-p-4-control-of-excipients (leaf*, m3-2-p-4-1-specifications?, m3-2-p-4-2-analytical-
  procedures?, m3-2-p-4-3-validation-of-analytical-procedures?, m3-2-p-4-4-justification-of-specifications?,
  m3-2-p-4-5-excipients-of-human-or-animal-origin?, m3-2-p-4-6-novel-excipients?)>
  <!ATTLIST m3-2-p-4-control-of-excipients
    %att;
    excipient CDATA #IMPLIED
  >
  <!ELEMENT m3-2-p-4-1-specifications ((leaf | node-extension)*)>
  <!ATTLIST m3-2-p-4-1-specifications
    %att;
  >
  <!ELEMENT m3-2-p-4-2-analytical-procedures ((leaf | node-extension)*)>
  <!ATTLIST m3-2-p-4-2-analytical-procedures
    %att;
  >
  <!ELEMENT m3-2-p-4-3-validation-of-analytical-procedures ((leaf | node-extension)*)>
  <!ATTLIST m3-2-p-4-3-validation-of-analytical-procedures
    %att;
  >
  <!ELEMENT m3-2-p-4-4-justification-of-specifications ((leaf | node-extension)*)>
  <!ATTLIST m3-2-p-4-4-justification-of-specifications
    %att;
  >
  <!ELEMENT m3-2-p-4-5-excipients-of-human-or-animal-origin ((leaf | node-extension)*)>
  <!ATTLIST m3-2-p-4-5-excipients-of-human-or-animal-origin
    %att;
  >
  <!ELEMENT m3-2-p-4-6-novel-excipients ((leaf | node-extension)*)>
  <!ATTLIST m3-2-p-4-6-novel-excipients
    %att;
  >
  <!ELEMENT m3-2-p-5-control-of-drug-product (leaf*, m3-2-p-5-1-specifications?, m3-2-p-5-2-analytical-
  procedures?, m3-2-p-5-3-validation-of-analytical-procedures?, m3-2-p-5-4-batch-analyses?, m3-2-p-5-5-
  characterisation-of-impurities?, m3-2-p-5-6-justification-of-specifications?)>
  <!ATTLIST m3-2-p-5-control-of-drug-product
    %att;
  >
  <!ELEMENT m3-2-p-5-1-specifications ((leaf | node-extension)*)>
  <!ATTLIST m3-2-p-5-1-specifications
    %att;
  >
  <!ELEMENT m3-2-p-5-2-analytical-procedures ((leaf | node-extension)*)>
  <!ATTLIST m3-2-p-5-2-analytical-procedures
    %att;
  >
  <!ELEMENT m3-2-p-5-3-validation-of-analytical-procedures ((leaf | node-extension)*)>
  <!ATTLIST m3-2-p-5-3-validation-of-analytical-procedures
    %att;
  >
  <!ELEMENT m3-2-p-5-4-batch-analyses ((leaf | node-extension)*)>
  <!ATTLIST m3-2-p-5-4-batch-analyses
    %att;
  >
  <!ELEMENT m3-2-p-5-5-characterisation-of-impurities ((leaf | node-extension)*)>
  <!ATTLIST m3-2-p-5-5-characterisation-of-impurities
    %att;
  >

```

```

<!ELEMENT m3-2-p-5-6-justification-of-specifications ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-5-6-justification-of-specifications
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-6-reference-standards-or-materials ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-6-reference-standards-or-materials
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-7-container-closure-system ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-7-container-closure-system
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-8-stability (leaf*, m3-2-p-8-1-stability-summary-and-conclusion?, m3-2-p-8-2-post-
approval-stability-protocol-and-stability-commitment?, m3-2-p-8-3-stability-data?)>
<!ATTLIST m3-2-p-8-stability
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-8-1-stability-summary-and-conclusion ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-8-1-stability-summary-and-conclusion
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-8-2-post-approval-stability-protocol-and-stability-commitment ((leaf | node-
extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-8-2-post-approval-stability-protocol-and-stability-commitment
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-p-8-3-stability-data ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-p-8-3-stability-data
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-a-appendices (leaf*, m3-2-a-1-facilities-and-equipment*, m3-2-a-2-adventitious-
agents-safety-evaluation*, m3-2-a-3-excipients?)>
<!ATTLIST m3-2-a-appendices
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-a-1-facilities-and-equipment ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-a-1-facilities-and-equipment
  %att;
  manufacturer CDATA #IMPLIED
  substance CDATA #IMPLIED
  dosageform CDATA #IMPLIED
  product-name CDATA #IMPLIED
>
<!ELEMENT m3-2-a-2-adventitious-agents-safety-evaluation ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-a-2-adventitious-agents-safety-evaluation
  %att;
  manufacturer CDATA #IMPLIED
  substance CDATA #IMPLIED
  dosageform CDATA #IMPLIED
  product-name CDATA #IMPLIED
>
<!ELEMENT m3-2-a-3-excipients ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-a-3-excipients
  %att;
>
<!ELEMENT m3-2-r-regional-information ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-2-r-regional-information
  %att;
>

```

```

<!ELEMENT m3-3-literature-references ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m3-3-literature-references
  %att;
>
<!ELEMENT m4-nonclinical-study-reports (leaf*, m4-2-study-reports?, m4-3-literature-references?)>
<!ATTLIST m4-nonclinical-study-reports
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-study-reports (leaf*, m4-2-1-pharmacology?, m4-2-2-pharmacokinetics?, m4-2-3-
toxicology?)>
<!ATTLIST m4-2-study-reports
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-1-pharmacology (leaf*, m4-2-1-1-primary-pharmacodynamics?, m4-2-1-2-secondary-
pharmacodynamics?, m4-2-1-3-safety-pharmacology?, m4-2-1-4-pharmacodynamic-drug-interactions?)>
<!ATTLIST m4-2-1-pharmacology
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-1-1-primary-pharmacodynamics ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-1-1-primary-pharmacodynamics
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-1-2-secondary-pharmacodynamics ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-1-2-secondary-pharmacodynamics
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-1-3-safety-pharmacology ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-1-3-safety-pharmacology
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-1-4-pharmacodynamic-drug-interactions ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-1-4-pharmacodynamic-drug-interactions
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-2-pharmacokinetics (leaf*, m4-2-2-1-analytical-methods-and-validation-reports?,
m4-2-2-2-absorption?, m4-2-2-3-distribution?, m4-2-2-4-metabolism?, m4-2-2-5-excretion?, m4-2-2-6-
pharmacokinetic-drug-interactions?, m4-2-2-7-other-pharmacokinetic-studies?)>
<!ATTLIST m4-2-2-pharmacokinetics
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-2-1-analytical-methods-and-validation-reports ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-2-1-analytical-methods-and-validation-reports
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-2-2-absorption ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-2-2-absorption
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-2-3-distribution ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-2-3-distribution
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-2-4-metabolism ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-2-4-metabolism
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-2-5-excretion ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-2-5-excretion
  %att;

```



```

>
<!ELEMENT m4-2-2-6-pharmacokinetic-drug-interactions ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-2-6-pharmacokinetic-drug-interactions
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-2-7-other-pharmacokinetic-studies ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-2-7-other-pharmacokinetic-studies
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-toxicology (leaf*, m4-2-3-1-single-dose-toxicity?, m4-2-3-2-repeat-dose-toxicity?,
m4-2-3-3-genotoxicity?, m4-2-3-4-carcinogenicity?, m4-2-3-5-reproductive-and-developmental-toxicity?,
m4-2-3-6-local-tolerance?, m4-2-3-7-other-toxicity-studies?)>
<!ATTLIST m4-2-3-toxicology
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-1-single-dose-toxicity ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-1-single-dose-toxicity
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-2-repeat-dose-toxicity ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-2-repeat-dose-toxicity
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-3-genotoxicity (leaf*, m4-2-3-3-1-in-vitro?, m4-2-3-3-2-in-vivo?)>
<!ATTLIST m4-2-3-3-genotoxicity
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-3-1-in-vitro ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-3-1-in-vitro
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-3-2-in-vivo ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-3-2-in-vivo
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-4-carcinogenicity (leaf*, m4-2-3-4-1-long-term-studies?, m4-2-3-4-2-short-or-
medium-term-studies?, m4-2-3-4-3-other-studies?)>
<!ATTLIST m4-2-3-4-carcinogenicity
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-4-1-long-term-studies ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-4-1-long-term-studies
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-4-2-short-or-medium-term-studies ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-4-2-short-or-medium-term-studies
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-4-3-other-studies ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-4-3-other-studies
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-5-reproductive-and-developmental-toxicity (leaf*, m4-2-3-5-1-fertility-and-early-
embryonic-development?, m4-2-3-5-2-embryo-fetal-development?, m4-2-3-5-3-prenatal-and-postnatal-
development-including-maternal-function?, m4-2-3-5-4-studies-in-which-the-offspring-juvenile-animals-
are-dosed-and-or-further-evaluated?)>
<!ATTLIST m4-2-3-5-reproductive-and-developmental-toxicity
  %att;
>

```

```

<!ELEMENT m4-2-3-5-1-fertility-and-early-embryonic-development ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-5-1-fertility-and-early-embryonic-development
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-5-2-embryo-fetal-development ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-5-2-embryo-fetal-development
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-5-3-prenatal-and-postnatal-development-including-maternal-function ((leaf |
node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-5-3-prenatal-and-postnatal-development-including-maternal-function
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-5-4-studies-in-which-the-offspring-juvenile-animals-are-dosed-and-or-further-
evaluated ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-5-4-studies-in-which-the-offspring-juvenile-animals-are-dosed-and-or-further-
evaluated
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-6-local-tolerance ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-6-local-tolerance
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-7-other-toxicity-studies (leaf*, m4-2-3-7-1-antigenicity?, m4-2-3-7-2-
immunotoxicity?, m4-2-3-7-3-mechanistic-studies?, m4-2-3-7-4-dependence?, m4-2-3-7-5-metabolites?,
m4-2-3-7-6-impurities?, m4-2-3-7-7-other?)>
<!ATTLIST m4-2-3-7-other-toxicity-studies
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-7-1-antigenicity ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-7-1-antigenicity
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-7-2-immunotoxicity ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-7-2-immunotoxicity
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-7-3-mechanistic-studies ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-7-3-mechanistic-studies
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-7-4-dependence ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-7-4-dependence
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-7-5-metabolites ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-7-5-metabolites
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-7-6-impurities ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-7-6-impurities
  %att;
>
<!ELEMENT m4-2-3-7-7-other ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-2-3-7-7-other
  %att;
>
<!ELEMENT m4-3-literature-references ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m4-3-literature-references

```

```

%att;
>
<!ELEMENT m5-clinical-study-reports (leaf*, m5-2-tabular-listing-of-all-clinical-studies?, m5-3-
clinical-study-reports?, m5-4-literature-references?)>
<!ATTLIST m5-clinical-study-reports
%att;
>
<!ELEMENT m5-2-tabular-listing-of-all-clinical-studies ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m5-2-tabular-listing-of-all-clinical-studies
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-clinical-study-reports (leaf*, m5-3-1-reports-of-biopharmaceutic-studies?, m5-3-2-
reports-of-studies-pertinent-to-pharmacokinetics-using-human-biomaterials?, m5-3-3-reports-of-
human-pharmacokinetics-pk-studies?, m5-3-4-reports-of-human-pharmacodynamics-pd-studies?, m5-3-
5-reports-of-efficacy-and-safety-studies*, m5-3-6-reports-of-postmarketing-experience?, m5-3-7-case-
report-forms-and-individual-patient-listings?)>
<!ATTLIST m5-3-clinical-study-reports
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-1-reports-of-biopharmaceutic-studies (leaf*, m5-3-1-1-bioavailability-study-reports?,
m5-3-1-2-comparative-ba-and-bioequivalence-study-reports?, m5-3-1-3-in-vitro-in-vivo-correlation-
study-reports?, m5-3-1-4-reports-of-bioanalytical-and-analytical-methods-for-human-studies?)>
<!ATTLIST m5-3-1-reports-of-biopharmaceutic-studies
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-1-1-bioavailability-study-reports ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m5-3-1-1-bioavailability-study-reports
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-1-2-comparative-ba-and-bioequivalence-study-reports ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m5-3-1-2-comparative-ba-and-bioequivalence-study-reports
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-1-3-in-vitro-in-vivo-correlation-study-reports ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m5-3-1-3-in-vitro-in-vivo-correlation-study-reports
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-1-4-reports-of-bioanalytical-and-analytical-methods-for-human-studies ((leaf |
node-extension)*)>
<!ATTLIST m5-3-1-4-reports-of-bioanalytical-and-analytical-methods-for-human-studies
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-2-reports-of-studies-pertinent-to-pharmacokinetics-using-human-biomaterials (leaf*,
m5-3-2-1-plasma-protein-binding-study-reports?, m5-3-2-2-reports-of-hepatic-metabolism-and-drug-
interaction-studies?, m5-3-2-3-reports-of-studies-using-other-human-biomaterials?)>
<!ATTLIST m5-3-2-reports-of-studies-pertinent-to-pharmacokinetics-using-human-biomaterials
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-2-1-plasma-protein-binding-study-reports ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m5-3-2-1-plasma-protein-binding-study-reports
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-2-2-reports-of-hepatic-metabolism-and-drug-interaction-studies ((leaf | node-
extension)*)>
<!ATTLIST m5-3-2-2-reports-of-hepatic-metabolism-and-drug-interaction-studies
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-2-3-reports-of-studies-using-other-human-biomaterials ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m5-3-2-3-reports-of-studies-using-other-human-biomaterials

```

```

%att;
>
<!ELEMENT m5-3-3-reports-of-human-pharmacokinetics-pk-studies (leaf*, m5-3-3-1-healthy-subject-
pk-and-initial-tolerability-study-reports?, m5-3-3-2-patient-pk-and-initial-tolerability-study-reports?,
m5-3-3-3-intrinsic-factor-pk-study-reports?, m5-3-3-4-extrinsic-factor-pk-study-reports?, m5-3-3-5-
population-pk-study-reports?)>
<ATTLIST m5-3-3-reports-of-human-pharmacokinetics-pk-studies
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-3-1-healthy-subject-pk-and-initial-tolerability-study-reports ((leaf | node-
extension)*)>
<ATTLIST m5-3-3-1-healthy-subject-pk-and-initial-tolerability-study-reports
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-3-2-patient-pk-and-initial-tolerability-study-reports ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m5-3-3-2-patient-pk-and-initial-tolerability-study-reports
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-3-3-intrinsic-factor-pk-study-reports ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m5-3-3-3-intrinsic-factor-pk-study-reports
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-3-4-extrinsic-factor-pk-study-reports ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m5-3-3-4-extrinsic-factor-pk-study-reports
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-3-5-population-pk-study-reports ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m5-3-3-5-population-pk-study-reports
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-4-reports-of-human-pharmacodynamics-pd-studies (leaf*, m5-3-4-1-healthy-subject-
pd-and-pk-pd-study-reports?, m5-3-4-2-patient-pd-and-pk-pd-study-reports?)>
<ATTLIST m5-3-4-reports-of-human-pharmacodynamics-pd-studies
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-4-1-healthy-subject-pd-and-pk-pd-study-reports ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m5-3-4-1-healthy-subject-pd-and-pk-pd-study-reports
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-4-2-patient-pd-and-pk-pd-study-reports ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m5-3-4-2-patient-pd-and-pk-pd-study-reports
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-5-reports-of-efficacy-and-safety-studies (leaf*, m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-
clinical-studies-pertinent-to-the-claimed-indication?, m5-3-5-2-study-reports-of-uncontrolled-clinical-
studies?, m5-3-5-3-reports-of-analyses-of-data-from-more-than-one-study?, m5-3-5-4-other-study-
reports?)>
<ATTLIST m5-3-5-reports-of-efficacy-and-safety-studies
%att;
indication CDATA #REQUIRED
>
<!ELEMENT m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimed-indication
((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m5-3-5-1-study-reports-of-controlled-clinical-studies-pertinent-to-the-claimed-indication
%att;
>
<!ELEMENT m5-3-5-2-study-reports-of-uncontrolled-clinical-studies ((leaf | node-extension)*)>
<ATTLIST m5-3-5-2-study-reports-of-uncontrolled-clinical-studies
%att;

```

```
>
<!ELEMENT m5-3-5-3-reports-of-analyses-of-data-from-more-than-one-study ((leaf | node-
extension)*)>
<!ATTLIST m5-3-5-3-reports-of-analyses-of-data-from-more-than-one-study
  %att;
>
<!ELEMENT m5-3-5-4-other-study-reports ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m5-3-5-4-other-study-reports
  %att;
>
<!ELEMENT m5-3-6-reports-of-postmarketing-experience ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m5-3-6-reports-of-postmarketing-experience
  %att;
>
<!ELEMENT m5-3-7-case-report-forms-and-individual-patient-listings ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m5-3-7-case-report-forms-and-individual-patient-listings
  %att;
>
<!ELEMENT m5-4-literature-references ((leaf | node-extension)*)>
<!ATTLIST m5-4-literature-references
  %att;
>
```

参考4

薬食審査発第0527004号

平成16年5月27日

(平成21年7月7日付け薬食審査発0707第3号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知により下線部を改正。平成21年10月1日以後適用。)

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取扱いについて

新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料(以下「承認申請書に添付すべき資料」という。)の電子化仕様については、平成15年6月4日付医薬審発第0604001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」及び平成16年5月27日付薬食審査発第0527001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「『コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について』の一部改正について」(合わせて以下「eCTD通知」という。)により通知したところであるが、その運用について、今般、下記によることとしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し指導方ご配慮願いたい。

なお、本通知の写しを、日本製薬団体連合会会長ほか、関連団体の長あてに発出していることを申し添える。

記

1. 緒言

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供をはかるため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)が組織され、新医薬品の承認申請資料の調和を図るための活動が行われている。平成12年11月に「コモン・テクニカル・ドキュメント(国際共通化資料)」(以下「CTD」という。)が合意され、平成13年6月21日付医薬審発第899号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造

販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について、平成15年7月1日付薬食審査発第0701004号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「『新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について』の一部改正について」及び平成16年5月25日付薬食審査発第0525003号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「『新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について』の一部改正について」（合わせて以下「CTD通知」という。）により通知したところである。更に、CTDの内容を申請者側から審査当局へ電子的に提出することを可能とする「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント」（以下「eCTD」という。）がICHにおいて平成14年9月に合意され、eCTD通知により通知したところである。これに伴い、今般、eCTDに基づいた承認申請書に添付すべき資料の作成について、作成要領を定めるものである。

2. eCTDの作成及び提出

eCTDは、別紙1及びeCTD通知に従って作成すること。なお、承認申請書に添付すべき資料の第1部は別紙2、第2部から第5部はeCTD通知並びに別紙1に基づいて作成すること。

3. 適用範囲

本作成要領は、医療用医薬品のうち新医薬品の承認申請書に添付すべき資料を電子的に提出する場合に適用する。なお、「医薬品の承認申請について」（平成17年3月31日付薬食発第0331015号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「局長通知」という。）の別表第2－（1）の（8の2）、（9の2）及び（10の3）に該当する医薬品（以下「再審査期間中でないもの」という。）のうち、CTD通知によらず資料を作成する場合を除く。また、再審査期間中でないものうち、CTD通知によって資料を作成する場合への適用については、原則として新医薬品等との同時申請で審査部局が同じである場合に限るので、別途審査当局に相談されたい。

4. eCTD作成時の留意点

本通知は、CTDを電子的に作成及び提出するための要領を示したものであり、承認申請書に添付すべき資料の構成はCTD通知に基づくものであること。また、承認申請に際し提出が必要な資料については、局長通知の別表2に規定するものであること。

別紙1

電子化コモン・テクニカル・ドキュメントの作成要領について