

別添：グラニュラリティ・ドキュメント（階層構造に関する文書）

（別添：グラニュラリティ・ドキュメント（階層構造に関する文書）は 2003 年 11 月 11 日の大阪会議で開かれた運営委員会にて改定され、2004 年 1 月 13 日に第 2 部の表に行 2.3.S.7 を追加する修正が加えられた）

（別添：グラニュラリティ・ドキュメント（階層構造に関する文書）は<日付>に開かれた運営委員会にて改定され、eCTD v4 については第 2 部及び第 3 部に表と付録を、eCTD v3.2.2 については第 2 部及び第 3 部に表が追加された）

コモンテクニカルドキュメント（CTD）では、多数の項目の表題及び項目番号を規定している。すべての部（モジュール）とそれぞれの文書の記載箇所及び項目の表題との関係がどのようになっているか。また、CTD 及び eCTD 内で複数の文書が記載されている箇所を階層的に表すためにはどうすればよいのか。

すなわち、文書のページ付けをどのように行うか及びモジュールの目次に何を記載すべきかに関して明確にされているか？

文書の定義

文書とは、紙による申請の場合、連続したページ番号を付し、見出し（タブ）によって他の文書と区分される一連のページと定義される（本書の文書のページ付け及び分割の項を参照）文書は電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（Electronic Common Technical Document: eCTD）を用いた申請（以下、「eCTD 申請」という。）の場合のファイルに相当する。紙による申請が eCTD 申請に更新される場合、進行中のライフサイクル管理を容易にするために階層構造の多少の変更が必要であるが、紙及び eCTD 申請の構成は同じである。eCTD 申請では、新たなファイルは、紙による申請と同一のポイントから開始し、見出しで文書を区分する。

文書あるいはファイルを単一とするか複数に分けるかの判断に際しては、情報に変更が生じた場合に差し換え文書/ファイルを提供しなければならないため、**特定の方式を一旦採用した場合には、当該資料の存続期間を通じて同一の方式をとらなければならない**ことに留意すること。

下記の表では、文書/ファイルが CTD/eCTD 階層のどのレベルに記載すべきか、また、各レベルで単一又は複数の文書のいずれが適切であることを示す。ここでは、CTD/eCTD の全ての項目を記述するが、個々の申請では、全ての項目が当てはまらない場合もある。

モジュール 2.3 及びモジュール 3 について推奨される階層構造は、申請資料作成に使用される eCTD 標準の版によって異なる。一方、モジュール 4 及びモジュール 5 の階層構造は、すべての eCTD 標準に同じものが適用される。

eCTD v3.2.2 を用いて提出される申請書類：表 1、2、5、6、その他別途 ICH eCTD Q&A に示されている事項を参照。

eCTD v4 を用いて提出される申請書類：表 3、4、5、6、その他付録 A～F に示されている事項を参照。

紙申請の場合：表 1、2、5、6 又は表 3、4、5、6 を参照。（その他、各極のガイドラインを参照すること。）

表 1：第 2 部（紙申請及び eCTD v3.2.2 申請）

第 2 部	2.1	目次は紙申請の場合にのみ必要であり、eCTD 申請では必要がない		説明
	2.2			文書をこのレベルでまとめることは不適當であると考えられる
	2.3 注 1	緒言		通常、このレベルで 1 つの文書が該当する
		2.3.S 注 2	2.3.S.1	通常、このレベルで 1 つあるいは複数の文書が該当する
			2.3.S.2	
			2.3.S.3	eCTD 申請ではこのレベルでの文書提出は認められない（このレベルで執筆してもよいが、提出はこれより高いレベルで行うこと）。
			2.3.S.4	
			2.3.S.5	注 1：記載事項がいろいろな項目で複数存在するような複雑な製剤にも対応するために、「品質に関する概括資料」の階層構造は選択可能な構造となっている。申請者は、「品質に関する概括資料」の記載をどのレベルにするかを任意に選択することができる。
			2.3.S.6	
			2.3.S.7	注 2：1 つの原薬について 1 つの文書を提出すること。
			2.3.P1	
		2.3.P 注 3	2.3.P2	注 3：添付溶解液と共に供給される製剤については、添付溶解液に関する情報を製剤とは別の「P 項」として記載する必要がある。
			2.3.P3	
			2.3.P4	注 4：密接に関連のある適応症は単一の文書に記載することもできるが、1 つの適応症について 1 つの文書を提出すべきである。
			2.3.P5	
			2.3.P6	
			2.3.P7	
			2.3.P8	
		2.3.A	2.3.A.1	
			2.3.A.2	
			2.3.A.3	
		2.3.R		
	2.4			
	2.5			
	2.6	2.6.1		
		2.6.2		
		2.6.3		
		2.6.4		
		2.6.5		
		2.6.6		
		2.6.7		
	2.7	2.7.1		
		2.7.2		
		2.7.3 注 4		
		2.7.4		
		2.7.5		
		2.7.6		

表 2：第 3 部（紙申請及び eCTD v3.2.2 申請）

階層構造を選択した後は、当該申請のライフサイクルを通じてその構造を継続する。

第 3 部 注 1	3.1	目次は紙申請の場合にのみ必要であり、 eCTD 申請では必要がない			説明
	3.2	3.2.S 注 2	3.2.S.1	3.2.S.1.1 3.2.S.1.2 3.2.S.1.3	文書をこのレベルでまとめることは不適当であると考えられる
			3.2.S.2	3.2.S.2.1 3.2.S.2.2 3.2.S.2.3 3.2.S.2.4 3.2.S.2.5 3.2.S.2.6	通常、このレベルで 1 つあるいは複数の文書が該当する
			3.2.S.3	3.2.S.3.1 3.2.S.3.2	eCTD 申請ではこのレベルでの文書提出は認められない（このレベルで執筆してもよいが、提出はこれより高いレベルで行うこと）。
			3.2.S.4 注 3	3.2.S.4.1 3.2.S.4.2 3.2.S.4.3 3.2.S.4.4 3.2.S.4.5	注 1：本モジュールにおいて階層構造を決める場合には、申請者は、当該製品のライフサイクルのいずれかの時点で関連情報に変更が生じた場合、CTD 及び eCTD において変更のあった文書/ファイル一式を差し換える必要があることを考慮すべきである。
			3.2.S.5		注 2：複数の原薬を含む製剤の場合、「S 項」において要求される情報は各原薬それぞれについて完全に記載する必要がある。
			3.2.S.6		
			3.2.S.7	3.2.S.7.1 3.2.S.7.2 3.2.S.7.3	
		3.2.P 注 4	3.2.P1		注 3：単一又は複数の管理戦略の要約を、任意にこのレベルに記載してもよい。
			3.2.P2	3.2.P2.1 注 5 3.2.P2.2 注 5 3.2.P2.3 3.2.P2.4 3.2.P2.5 3.2.P2.6	注 4：添付溶解液と共に供給される製剤については、適宜、添付溶解液に関する情報を製剤とは別の「P 項」として記載する必要がある。
			3.2.P3	3.2.P3.1 3.2.P3.2 3.2.P3.3 3.2.P3.4 3.2.P3.5	注 5：この階層よりも下位のレベルに、個別の文書あるいはファイルが含まれることは考えにくい。
			3.2.P4	3.2.P4.1 3.2.P4.2 3.2.P4.3 3.2.P4.4 3.2.P4.5 3.2.P4.6	
			3.2.P5 注 3	3.2.P5.1 3.2.P5.2 3.2.P5.3 3.2.P5.4 3.2.P5.5 3.2.P5.6	

			3.2.P6	
			3.2.P7	
			3.2.P8	3.2.P8.1
				3.2.P8.2
				3.2.P8.3
		3.2.A	3.2.A.1	
			3.2.A.2	
			3.2.A.3	
		3.2.R	注 ⁶	
	3.3	1つの引用について1つの文書 注 ⁷		

注 6：各極のガイドラインを参照すること。

注 7：参考文献の項を目次中に掲げること。

表 3：第 2 部（紙申請及び eCTD v4 申請）

第 2 部	2.1	eCTD 申請では目次は適用されない。		説明
	2.2			文書をこのレベルでまとめることは不適当であると考えられる
	2.3 注 1、注 2	緒言		通常、このレベルで 1 つの文書が該当する
		2.3.S 注 1、注 3		通常、このレベルで 1 つあるいは複数の文書が該当する
		2.3.P 注 1、注 4		
		2.3.A	2.3.A.1 注 1、注 5	注 1：記載事項がいろいろな項目で複数存在するような複雑な製剤にも対応するために、「品質に関する概括資料」の階層構造は選択可能な構造となっている。申請者は 2.3 の文書を単一の文書として提出してもよいし、2.3「緒言」、2.3.S（又は 2.3.S.x）、2.3.P（又は 2.3.P.x）、2.3.A.x、及び 2.3.R のレベルを執筆し、表に示した 2.3.x 又は 2.3.x.n レベルで提出してもよい。原薬及び製剤に関するキーワードについては、付録 A を参照のこと。
			2.3.A.2 注 1、注 6	注 2：技術的な理由で文書を分割することは差し支えない（PDF サイズの最大限度を超えたため、など）。
			2.3.A.3 注 1	注 3：複数の原薬を含む製剤の場合、各原薬について（原薬のキーワードを用いて）別文書を提出してもよい。通常、1 つの製造業者について複数の文書が提出されることはない。キーワードについては付録 A を参照のこと。
		2.3.R 注 1		注 4：添付溶解液と共に供給される製剤については、（製剤のキーワードを用いて）添付溶解液について別文書を提出してもよい。複数の剤形が存在する場合、（剤形のキーワードを用いて）各剤形について別文書を提出してもよい。キーワードについては付録 A を参照のこと。
	2.4			
	2.5			
	2.6	2.6.1		
		2.6.2		
		2.6.3		
		2.6.4		
		2.6.5		
		2.6.6		
		2.6.7		
	2.7	2.7.1		
		2.7.2		
		2.7.3 注 7		
		2.7.4		
		2.7.5		
		2.7.6		

注 5：複数の製造施設が存在する場合、キーワードを用いて、製造施設毎に 1 つの文書を提出してもよい。キーワードについては付録 F を参照のこと。

注 6：複数の成分を含む製剤又は混合ワクチンなどの配合剤の場合、成分のキーワードを用いて、各成分について 1 つの文書を提出してもよい。キーワードについては付録 F を参照のこと。

注 7：密接に関連のある適応症は単一の文書に記載することもできるが、1 つの適応症について 1 つの文書を提出すべきである。

表 4：第 3 部（紙申請及び eCTD v4 申請）

階層構造を選択した後は、当該申請のライフサイクルを通じてその構造を継続すること。

第 3 部 注 1	3.1	eCTD 申請では目次は適用されない。			説明
		3.2	3.2.S 注 2、注 3	3.2.S.1 注 4	
				3.2.S.2 注 2	3.2.S.2.1
					3.2.S.2.2
					3.2.S.2.3
					3.2.S.2.4
					3.2.S.2.5
					3.2.S.2.6
				3.2.S.3 注 2	3.2.S.3.1
					3.2.S.3.2
				3.2.S.4 注 2	3.2.S.4.1
					3.2.S.4.2
					3.2.S.4.3
					3.2.S.4.4
					3.2.S.4.5
				3.2.S.5	
				3.2.S.6	
				3.2.S.7 注 2	3.2.S.7.1
					3.2.S.7.2
					3.2.S.7.3 注 5
		3.2.P 注 2、注 6		3.2.P.1	
				3.2.P.2 注 7	3.2.P.2.1 注 4
					3.2.P.2.2 注 4
					3.2.P.2.3
					3.2.P.2.4
					3.2.P.2.5
					3.2.P.2.6
				3.2.P.3 注 2	3.2.P.3.1
					3.2.P.3.2
					3.2.P.3.3
					3.2.P.3.4
					3.2.P.3.5
				3.2.P.4 注 8	3.2.P.4.1
					3.2.P.4.2
					3.2.P.4.3
					3.2.P.4.4
					3.2.P.4.5
					3.2.P.4.6
				3.2.P.5 注 2	3.2.P.5.1
					3.2.P.5.2
					3.2.P.5.3
					3.2.P.5.4
					3.2.P.5.5
					3.2.P.5.6
				3.2.P.6	

文書をこのレベルでまとめることは不適當であると考えられ、このレベルで作成される文書はない

通常、このレベルで 1 つあるいは複数の文書が該当する

通常、このレベルで 1 つあるいは複数の文書が該当するが、その内容は下位のレベルからまとめるものではない。

注 1：本モジュールにおいて階層構造を決める場合には、申請者は、当該製品のライフサイクルのいずれかの時点で関連情報に変更が生じた場合、変更のあった文書/ファイル一式を差し換える必要があることを考慮すべきである。

注 2：下位の階層にある文書に加え、この階層での文書を作成してもよい。付録 B を参照のこと。

注 3：複数の原薬を含む製剤の場合、各原薬について「S 項」の情報を一式記載する必要がある。付録 A を参照のこと。原薬が既に承認されている場合は、規制当局に問い合わせること。

注 4：この階層よりも下位の階層に、個別の文書あるいはファイルが含まれることは考えにくい。

注 5：安定性の情報は、まとめて提出するか、製造業者ごと、安定性試験プロトコールごと、及び／又はその他特徴的な情報ごとに提出してもよい。付録 C を参照のこと。

注 6：添付溶解液と共に供給される製剤については、適宜、添付溶解液に関する「P 項」の情報を一式、別に項立てして記載する必要がある。付録 A を参照のこと。

注 7：P.2 項の内容については、3.2.P.2 レベル（P.2.1～P.2.6 をまとめて）又は 3.2.P.2.x レベルを用

			3.2.P.7 注 ⁹	
			3.2.P.8 注 ²	3.2.P.8.1
				3.2.P.8.2
				3.2.P.8.3 注 ¹⁰
		3.2.A 注 ²	3.2.A.1 注 ¹¹	
			3.2.A.2 注 ¹²	
			3.2.A.3 注 ¹³	
		3.2.R 注 ¹⁴		
	3.3	1つの引用 について 1 つの文書		

いる。さらに、管理戦略の要約を 3.2.P.2 に記載してもよい。クオリティ・バイ・デザイン（Quality by Design）の手法を用いて開発された製品又は高分子製品の申請には、単一の 3.2.P.2 文書は推奨しない。

注 8： 3.2.P.4 及び／又は 3.2.P.4.x レベルをいつ用いるかに関しては、付録 D を参照のこと。

注 9： 複数の容器及び施栓系を含む製剤については、情報をまとめて提出するか、容器及び施栓系ごと又は他の特徴的な情報に基づき、分けて提出してもよい。付録 E を参照のこと。

注 10： 安定性の情報は、まとめて提出するか、容器及び施栓系ごと、製造業者からの情報、含量、安定性試験プロトコール、及び／又はその他特徴的な情報ごとに提出してもよい。付録 C を参照のこと。

注 11： 複数の製造施設が含まれる場合は、製造施設ごとに文書を提出してもよい。付録 F を参照のこと。

注 12： 一般に 3.2.A.2 文書は 1 つの文書として提出するが、複数の成分が含まれる場合（混合ワクチンや配合剤など）、成分ごとに文書を提出してもよい。付録 F を参照のこと。

注 13： 複数の添加剤が含まれる場合は、添加剤ごとに文書を提出してもよい。

注 14： 必要に応じて 3.2.R 又はその下位の階層を用いる。各極のガイドラインを参照のこと。

表 5：第 4 部（紙申請及び eCTD 申請）

第 4 部	4.1	目次は紙申請の場合にのみ必要であり、eCTD 申請では必要がない				説明	
	4.2	4.2.1	4.2.1.1	Studies	注 1	文書をこのレベルでまとめることは不適當であると考えられる 通常、このレベルで 1 つあるいは複数の文書が該当する	
			4.2.1.2	Studies	注 1		
			4.2.1.3	Studies	注 1		
			4.2.1.4	Studies	注 1		
		4.2.2	4.2.2.1	Studies	注 1	注 1：一般に、モジュール 4 に含まれるそれぞれの試験報告書に対して 1 つの文書を作成すべきである。しかし、試験報告書が大きくなる場合（がん原性試験など）、申請者は報告書を複数の文書として提出することができる。この場合、報告書の本文の部分は 1 つの文書とし、付録については単一又は複数の文書にすることができる。これらの報告書に対する階層構造を決める場合には、申請者は、当該製品のライフサイクルのいずれかの時点で関連情報に変更が生じた場合、CTD 及び eCTD において変更のあった文書/ファイル一式を差し換える必要があることを考慮すべきである。 注 2：参考文献の項を目次中に掲げること。	
			4.2.2.2	Studies	注 1		
			4.2.2.3	Studies	注 1		
			4.2.2.4	Studies	注 1		
			4.2.2.5	Studies	注 1		
			4.2.2.6	Studies	注 1		
			4.2.2.7	Studies	注 1		
		4.2.3	4.2.3.1	Studies	注 1		
			4.2.3.2	Studies	注 1		
			4.2.3.3	4.2.3.3.1	Studies		注 1
				4.2.3.3.2	Studies		注 1
			4.2.3.4	4.2.3.4.1	Studies		注 1
				4.2.3.4.2	Studies		注 1
				4.2.3.4.3	Studies		注 1
			4.2.3.5	4.2.3.5.1	Studies		注 1
				4.2.3.5.2	Studies		注 1
				4.2.3.5.3	Studies		注 1
				4.2.3.5.4	Studies		注 1
			4.2.3.6	Studies	注 1		
			4.2.3.7	4.2.3.7.1	Studies		注 1
				4.2.3.7.2	Studies		注 1
				4.2.3.7.3	Studies		注 1
				4.2.3.7.4	Studies		注 1
	4.2.3.7.5	Studies		注 1			
	4.2.3.7.6	Studies		注 1			
	4.2.3.7.7	Studies		注 1			
4.3	1つの引用について 1つの文書 注 2						

表 6：第 5 部（紙申請及び eCTD 申請）

第 5 部	説明			
	文書をこのレベルでまとめることは不適當であると考えられる			
5.1	目次は紙申請の場合にのみ必要であり、eCTD 申請では必要がない			
5.2	このレベルで 1 つの文書が該当する			
5.3	5.3.1	5.3.1.1	Studies	注 1
		5.3.1.2	Studies	注 1
		5.3.1.3	Studies	注 1
		5.3.1.4	Studies	注 1
	5.3.2	5.3.2.1	Studies	注 1
		5.3.2.2	Studies	注 1
		5.3.2.3	Studies	注 1
	5.3.3	5.3.3.1	Studies	注 1
		5.3.3.2	Studies	注 1
		5.3.3.3	Studies	注 1
		5.3.3.4	Studies	注 1
		5.3.3.5	Studies	注 1
	5.3.4	5.3.4.1	Studies	注 1
		5.3.4.2	Studies	注 1
	5.3.5 注 2	5.3.5.1	Studies	注 1
		5.3.5.2	Studies	注 1
		5.3.5.3	Studies	注 1
		5.3.5.4	Studies	注 1
	5.3.6			
	5.3.7	Studies	注 1	
5.4	1 つの引用について 1 つの文書 注 3			

注 1：申請者は、通常、試験報告書を複数の文書（概要、試験報告書の本体、及び付録）として提出すべきである。付録については、治験総括報告書の内容及びフォーマットに関する ICH E3 ガイドラインに準拠して構成すること。これらの報告書に対する階層構造を決める場合には、申請者は、当該製品のライフサイクルのいずれかの時点で関連情報に変更が生じた場合、CTD 及び eCTD において変更のあった文書/ファイル形式を差し換える必要があることを考慮すべきである。

注 2：複数の適応症を支持する申請の場合、各適応症についてこの項目を繰り返し記載する。

注 3：参考文献の項を目次中に掲げること。

文書のページ付け及び分割

個別の参考文献を除く全ての文書には、1 ページから始まる番号を付ける。参考文献については、当該学術誌による既存のページ付けのままでよい。申請者は、文書の総ページ数を n として、「 n ページ中 1 ページ目」といった表示をする必要はない。

さらに、1 つの文書内においては、文書の内容を表す簡潔な識別名を全てのページを通して同一のヘッダーあるいはフッターとして記載することとする。紙による承認申請の場合には、これと同様の識別名を用いた見出し（タブ）を文書本文の前に付し、申請資料の中で当該文書を探しやすくすることとする。項目番号及び項目の表題の略号を使用してもよい。

1 つの項目に複数の文書が含まれる場合には、その項目に含まれる文書の一覧及び表題を特定するために、その項目全体についての目次を記載してもよい。例えば、

- 見出し「3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）」
 - 手順 A、手順 B、手順 C の表題を一覧とした目次
- 見出し「3.2.S.4.2 手順 A」
 - 手順 A（すなわち、頁 1-n）
- 見出し「3.2.S.4.2 手順 B」
 - 手順 B（すなわち、頁 1-n）
- 見出し「3.2.S.4.2 手順 C」
 - 手順 C（すなわち、頁 1-n）

ある項目に含まれる文書が 1 つのみ（例えば、「3.2.S.1.1 名称」）の場合には、文書本文の前に「3.2.S.1.1 名称」と識別した見出し（タブ）のみを付すこと。

文書中での項目番号

1 つの文書内での 5 次、6 次などの下位項目の副項目番号（例えば、2.6.6.3.2.1）を避けるために、申請者は短縮した番号列を使用することができる。この場合、文書番号と名称（例えば、2.6.6.毒性試験の概要文）をページのヘッダーあるいはフッターとして記載し、その上で、1、1.1、2、3、3.1、3.2 などのように文書内の項目番号を使用する。また、完全な番号列（例えば、2.6.6.3.2.1）を使ってもよい。

目次の書式

第 2 部

「2.1 CTD 全体の目次」は、「品質に関する概括資料」で規定した文書の状況に応じて、3 次（例えば、2.3.S）又は 4 次（例えば、2.3.S.1）の下位項目まで記載することとする（第 2 部に関する文書の定義を参照）。

第 3 部

3.1 に示される目次には、高次の項目番号、その項目の表題、及び巻番号を、医薬品承認申請資料の順序に従って示すこととする。この目次は M4Q ガイドラインで規定された第三部内容を定めるものである。項目の深さは 5 階層（例えば、3.2.P.2.1）までとする。なお、M4Q ガイドラインにはこれより下位の追加的な小項目及び副題が規定されており（例えば、3.2.P.2 の項の中にはさらに下位の項目がある）、「3.1 目次」に示されない項であっても、申請資料中ではガイドラインで規定された書式を用いることに留意する必要がある。「文書のページ割付け及び分割」の項に示した下位の目次は、「3.1 目次」には記載しないこととする。

複数の文書から成るような特殊な項目においては、文書の一覧及びその文書が対象とする事項を特定するために、申請者の判断によってその項目全体の目次を加えることもできる。M4Q ガイドラインの規定された範囲を超える追加の表題あるいは小項目番号の使用を望む場合は、その文書内のみ使用し、別文書あるいは新規の小項目は作成してはならない。このような場合、その文書に含ま

れる一覧及び小項目の表題を特定するために、当該文書に特定した目次を含めることができる。これらの文書及び小項目は「3.1 目次」に記載しないこととする。

また、追加の付属文書あるいは付録はこの書式に含めてはならない。ただし、複数の文書から成る項目中に含まれる文書として追加する場合はこれに該当しない。この場合は、当該の項目内における付属又は付録文書の相互参照を行うこと。単一の文書のみから成る項目に対して追加情報を付属文書あるいは付録として加えたい場合、この情報はその文書内に取り込むこととする。

すべての目次の見出し項目は、M4Q ガイドラインで規定されている表題名及び項目番号に対応させるか、又は見出し（タブ）に記載された識別名（紙による申請時のみ）に対応させることとする。後者の場合は、対応する見出し（タブ）に使用されている表題の略記を容易に特定できるような完全な表題とすることが望ましい。目次ではページ番号の特定は行わないこととする。

参考文献の項をこの項目の目次中に掲げること。

第 4 部

承認申請の重要な要素（例えば、4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験）が全て特定できるように、第 5 部の目次には、CTD ガイドラインに記載されている番号で示された項目を全て含めるものとし、少なくとも試験報告書のレベルまで記載する。したがって、各試験報告書は、目次において特定できるものとする。試験報告書の中の項目は、申請資料の第 4 部の目次において特定できる場合があり、また、個々の試験報告書の目次においてのみ特定できる場合もある。

第 4 部目次の例

4.2.3.2 反復投与毒性試験

試験 aa-aaa : ラットにおける薬剤 C を用いた 30 日間反復投与毒性試験

試験 bb-bbb : ラットにおける薬剤 C を用いた 6 ヶ月間反復投与毒性試験

試験 cc-ccc : イヌにおける薬剤 C を用いた 30 日間反復投与毒性試験

試験 dd-ddd : イヌにおける薬剤 C を用いた 6 ヶ月間反復投与毒性試験

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In vitro 試験

試験 ee-eee : 薬剤 C を用いた Ames 試験

など

第 5 部

承認申請の重要な要素（例えば、5.3.5.1.1 プラセボ対照試験）が全て特定できるように、第 5 部の目次には、CTD ガイドラインに記載されている番号で示された項目を全て含めるものとし、少なくとも治験総括報告書のレベルまで記載する。したがって、各治験総括報告書は、目次において特定できるものとする。治験総括報告書の中の項目（E3）は、申請資料の第 5 部の目次において特定できる場合があり、また、個々の治験総括報告書の目次においてのみ特定できる場合もある。

第 5 部目次の例

5.3.5 適応症 Z-有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 適応症 Z-申請する適応症に関する比較対照試験報告書

5.3.5.1.1 適応症 Z-プラセボ対照試験

試験 xx-xxx : 適応症 Z における薬剤 A に関する二重盲検プラセボ対照試験

試験 yy-yyy : 二重盲検...

5.3.5.1.2 適応症 Z – 実薬対照試験

試験 *zz-zzz* : 適応症 Z における薬剤 A と薬剤 C を比較する二重盲検実薬対照試験

5.3.5 適応症 Q – 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 適応症 Q – 申請する適応症に関する比較対照試験報告書等

eCTD v4 申請のための付録

付録 A: 原薬、製造業者、製剤及び剤形のキーワードの使用に関するガイダンス

これらのキーワード (v3.2.2 では「属性 (attributes)」) の使用は任意であり、必要時にのみ使用すること。審査の効率化のため、繰り返し一つのセクションを使用する際、それぞれを区別するために単一又は複数のキーワードを用いてもよい。これらのキーワードをいつどのように使用するかは申請者が決定する。

いかなる場合でも、このキーワードは申請資料を閲覧しやすくするために用いられ (異なる原薬又は製剤の項を区別するなど)、コンピュータによるデータ管理を目的としないため、各キーワードとも簡潔な情報で十分である。あるいは、個別のタイトルを用いるか、1 つの文書の中で文書間の違いを説明することにより (製造方法の比較表など)、文書を区別することができる。

モジュール 2.3 に使用されるキーワードは、モジュール 3 に使用されるものと一致させる必要はない。

モジュール 2.3 について最も階層構造の少ないオプションは、全ての項目を記載した 1 つの文書を作成することであり、この場合、キーワードは不要である。申請者がさらに詳細なレベルの階層構造を使用する場合 (2.3.S など)、1 つの文書 (又は固有のタイトルがついた文書) は、「substance (原薬)」キーワード及び/又は「manufacturer (製造業者)」キーワードに個別の情報を付加して提出することができる。キーワードが使用される際、2.3.S と 3.2.S のキーワード情報が異なる場合もありうる。

「substance (原薬)」のキーワードは主に、複数の原薬を含む製剤中の異なる原薬、又は 1 つの形態に包装された異なる製剤を区別することを目的とする。このキーワードには国際一般名 (INN) の使用が推奨される。INN が長い場合は短縮してもよい。異なる剤形に使用される可能性のある異なる塩形を区別する場合には、何らかの成分名をキーワードに含めることを検討する。INN が利用できない場合は、企業コードで十分である。

「manufacturer (製造業者)」のキーワードは、異なる製造業者が存在する場合のライフサイクル管理を容易にすることを目的とする (化学薬品において異なる合成経路を用いる場合や生物薬品において異なる製造方法を用いる場合など)。複数の 3.2.S 又は 3.2.P のセクションは必要がないと申請者が判断した場合 (現在又は将来の可能性として、製造業者/事業所/工程毎の文書がある 3.2.S.x のトピックがほとんどない場合など)、このキーワードの使用は推奨しない。すなわち、「all (すべて)」

「applicant (申請者)」又は「not specified (非特定)」などの包括的な用語を使用することのメリットはない。「manufacturer (製造業者)」のキーワード情報は、企業名、企業名が長い場合は最初の文字又は略称、製造施設の名称、又は異なる合成経路や製造方法を区別する簡単な単語としてもよい。申請期間中に変更される可能性が低い用語を用いること。

「product (製剤)」のキーワード情報は、例えば、「active (有効成分)」、「device (デバイス)」、「placebo (プラセボ)」及び/又は「diluent (添付溶解液)」の製剤セクション間を区別するために必要に応じて使用してもよい。また「product (製剤)」のキーワード情報は、例えば「A 型」と「B 型」という製剤処方を区別するために使用され、もし含量ごとに 3.2.P セクションを分けることが妥当であると考えられれば、含量の情報を含めることも可能である。商標などの販売名は、提案された販売名が必ずしも規制当局の承認を得られるとは限らないので、推奨しない (販売名の承認は eCTD 申請提出後までわからない)。

「dosage form (剤形)」のキーワード情報は「powder for suspension (懸濁用粉末)」といった記述的な文言により構成される場合もありうるが、含量、濃度又は充填容量などの詳細情報を含めることは推奨されない。

付録 B: 「青色」で示した階層構造の詳細及び管理戦略の要約

「青色」で示した階層構造：ICH eCTD v4.0 から、モジュール 3 に新たな「青色」で示した階層構造のオプションが導入された。このレベルに文書を置くことが新たに期待されている訳ではないが、これらの文書を作成することが有用な場合もある。例えば：

- 原薬等登録原簿への相互参照は、3.2.S 又は 3.2.P レベルに記載することができる
- 適合証明書への相互参照は、3.2.S.4 又は 3.2.P.5 レベルに記載することができる
- 審査担当者への注意書きは、「青色」（又は「緑色」）で色付けしたレベルに記載することができる
- 全体的な管理戦略の要約は、下記に示す複数の箇所に記載することができる

これらの任意文書には、明確な情報を与えうるタイトルを付与すること。

管理戦略の要約：現在のところ、管理戦略の要約をモジュール 3 のどこに記載するかは規定されていないため、全体的な管理戦略の要約をどこに記載するかは、申請者の判断に委ねられる。例えば、3.2.S.4 と 3.2.P.5、3.2.S.2.6 と 3.2.P.2（又は 3.2.P.2.3）、あるいは 3.2.S.4.5 と 3.2.P.5.6 のレベルに記載することができる。すべての管理戦略の要約が、モジュール 3 のどこに記載されているかを、申請者はモジュール 2.3（2.3「緒言」など）に述べること。

付録 C: 安定性データに関するガイドライン

申請者は、自身のビジネスニーズに最も則し、かつ当該申請に適した階層構造を選択することができる。「descriptor（記述子）」キーワードの使用は任意であり、これをいつどのように使用するかは申請者が決定する。「descriptor（記述子）」キーワードを付与することにより、別々の 3.2.S.7.3 及び／又は 3.2.P.8.3 セクションが作成される。すべての安定性データは、1 つ又は複数の文書を用い、1 つ又は複数の安定性データのセクションの中に体系的に整理することができる。

1 つのセクション内に複数の文書が含まれる場合には、文書の内容がわかるようなタイトルを付けることでこれらを区別することができる。3.2.P.8.3 内の文書のタイトルは、例えば次のものである：

- 「Blister – 10 mg – long term storage（ブリスター – 10mg – 長期保存）」
- 「Blister – 10 mg – accelerated（ブリスター – 10mg – 加速）」
- 「Accelerated – bottles – 10 mg, 25 mg（加速 – ボトル – 10mg、25 mg）」
- 「Accelerated – blisters – 10 mg, 25 mg（加速 – ブリスター – 10mg、25 mg）」
- 「36 months – bottles – 10 mg, 25 mg（36 ヶ月 – ボトル – 10mg、25 mg）」

1 つのセクションの下に複数の文書が含まれている場合、各文書に付けた priority number により、セクション内で文書が表示される順序が決まる。

その他にも、例えば保存条件、容器の置き方、及び／又は「主要」若しくは「補足」など、付加的な情報を、「descriptor（記述子）」キーワード又は文書のタイトルとして提出してもよい。「全含量」など包括的な用語を使用することは推奨しない。

付録 D: 添加剤に関するガイドライン

申請者は、自身のビジネスニーズに最も則し、かつ当該申請に適した階層構造を選択することができる。すべての添加剤データは、1 つ又は複数の文書を用い、1 つ又は複数の添加剤のセクションの中に体系的に整理してもよい。「excipient（添加剤）」キーワードの使用は任意であり、これをいつどのように使用するかは申請者が決定する。1 つの「excipient（添加剤）」キーワードを用いることにより、別々の 3.2.P.4 及び／又は 3.2.A.3 セクションが作成される。「excipient（添加剤）」キーワードの使用は必須ではない（製剤に複数の添加剤が使用されていても、添加剤のセクションを 1 つにまとめて提出してもよい）。しかし、3.2.P.4 セクションを繰り返し使用する場合には、セクションの

内容を特定し区別するために「excipient（添加剤）」キーワードを使用すべきである。一般的な用語（例：「compedial（公定書収載の）」、「coating agent（コーティング剤）」、「non-compedial（公定書非収載の）」）や添加剤の固有名詞もキーワード情報として入力可能である。

各添加剤、全ての添加剤、添加剤の各項目（3.2.P.4.1～3.2.P.4.6）又は添加剤の全項目に対して、1つ又は複数の文書を提出できる。

- **オプション1（下位の階層を含まない3.2.P.4の単独セクションの使用）**：この選択肢は、公定書規格に適合した添加剤のみが使用される場合など全体の情報量が少ない場合に適切な方法である。この場合、通常「excipient（添加剤）」キーワードの有無に関わらず3.2.P.4レベルに単独の文書を提出する。この文書は、使用される全ての添加剤について全ての下位レベル（3.2.P.4.x）の情報を含む。
- **オプション2（3.2.P.4.xといった下位の階層を含まない複数の3.2.P.4セクションを使用）**：添加剤又は添加剤群ごとに、関連する添加剤の項目を含む3.2.P.4レベルの1つ又は複数の文書を提出できる（このとき3.2.P.4.xレベルには文書を提出しないこと）。「excipient（添加剤）」キーワードは、添加剤名称や添加剤群名称（例：「compedial」）を特定するために使用する。（3.2.P.4.xレベルの）全項目又は項目毎に、1つの文書を提出することができる。
- **オプション3（3.2.P.4.xレベルの階層を配下にもつ複数の3.2.P.4セクションを使用）**：添加剤の項目ごとに、1つ又は複数の文書を適切な3.2.P.4.xのレベルにおいて提出することができる。同じ3.2.P.4.xレベルで複数の文書（各添加剤又は添加剤群ごとの3.2.P.4.x項目の文書）がある場合は、内容がわかるような文書タイトルに、必要に応じて「excipient（添加剤）」キーワードを組み合わせることにより、これらを区別することができる。

オプション2及び3を順に組み合わせてもよい。例えば、公定書で定められた（「compedial（公定書収載の）」という添加剤のキーワードで分類した）全ての添加剤情報を含む1つの文書を3.2.P.4レベルの1セクションにまとめて提出し（オプション2）、公定書で定められていない個々の、あるいは「coating agent（コーティング剤）」等のグループ化された添加剤のセクションについては、より多くの階層構造を用い、3.2.P.4.xレベルで文書を提出してもよい（オプション3）。

全てのオプションに関して、ヒト又は動物起源の添加剤や新規添加剤を使用していない場合に対する、文書の階層構造についてICHで合意された事項はない。また、3.2.P.4.5及び3.2.P.4.6の内容について説明するために別途セクションを設け、「Human-Animal-Novel（ヒト-動物-新規）」といった「excipient（添加剤）」キーワードを使用できるかは、各極のガイドラインを参照のこと。

添加剤に係る提出文書の階層構造を選択する際に考慮すべき点としては、提供すべき情報量、ライフサイクルの将来的な可能性、グローバル文書作成や元となる情報に対するビジネス上の手続き、及び世界市場における情報の再利用の可能性などが挙げられる。

現時点における「excipient（添加剤）」キーワードの用途は、コンピュータによるデータ管理を目的としたものではなく、申請資料の閲覧者に対する一助という位置づけであるため、コンテンツとして公定書各条への参照のみを行う場合に、公定書規格に適合した添加剤ごとに複数の文書を作成することは避けること。

ICH M4Qに基づき、その剤形の全ての成分を3.2.P.1（Description and Composition of the Drug Product「製剤及び処方」）に、その配合目的及び準拠すべき品質規格（例：公定文書各条、自社規格、など）と共に記載する必要がある。ICHでは、セクション3.2.P.4（Control of Excipients「添加剤の管理」）については3.2.P.4.1（Specifications「規格及び試験方法」）を含め、添加剤の規格を記載することが求められる。3.2.P.4内での添加剤の一覧の再掲や3.2.P.1の一覧へのリンクが有効な場合もあるが、3.2.P.4で一覧を再掲することは特に求められていない。

申請時点では公定書に定められていなかった添加剤がその後公定書に収載された場合について：

その申請に 3.2.P.4 セクションが 1 つしかなく、「excipient (添加剤)」のキーワードが使用されていない場合、又は「excipient (添加剤)」のキーワードが使用されているが、「compendial (公定書収載の)」「non-compendial (公定書非収載の)」以外のキーワード情報が使用されている場合には、該当文書を差換え又は削除してもよい。

その申請に 3.2.P.4 セクションが複数ある場合：

- キーワード情報として添加剤名称が使用されており、公定書規格の添加剤についてまとめたセクション（例：「compendial (公定書収載の)」といった情報を用いるなどしたセクション）が他にない場合には、関連する文書を更新又は新たな文書を作成する必要がある。後続の eCTD 提出において、該当セクションのステータス情報として「suspended」を設定し、新たな識別子と新たなキーワード情報（compendial (公定書収載の) など）を設定した新規のセクション 3.2.P.4 を作成し、この新規のセクション 3.2.P.4 に改訂文書又は新規文書を格納する。
- 添加剤が「compendial (公定書収載の)」「non-compendial (公定書非収載の)」などのキーワード情報を使用してまとめられている場合には、公定書規格のセクションに格納されているもののうち関係のある文書を、更新された文書と差換える。公定書非収載のセクションについては、薬局方にその内容が収載された文書に対し、ステータス情報「suspended」を設定する。

申請時点では公定書で定められていなかった添加剤の 3.2.A.3 に広範な情報が提出されており、この情報を 3.2.A.3 に保持したくない又はライフサイクル管理の対象から外す場合には、ステータス情報として「suspended」を適用する。

添加剤名称が変更になった場合について：

ICH eCTD v4.0 から、キーワード情報の表記を変更することが可能となった。

ライフサイクルの途中から新規とみなされなくなった添加剤について：

該当する情報を 3.2.P.4.6 及び／又は 3.2.A.3 に維持しない又はライフサイクル管理の対象から外す場合には、現行のセクションに対し、ステータス情報として「suspended」を設定する。当該添加剤がもはや新規添加剤とみなされていないことがわかるよう、3.2.P.4 を更新すること。

付録 E：容器及び施栓系に関するガイドライン

申請者は、自身のビジネスニーズに最も則した階層構造を選択することができる。すべての容器及び施栓系の情報は、1 つ又は複数の文書を用い、1 つ又は複数の容器のセクションにおいて記載することができる。「container (容器)」キーワードの使用は任意であり、これをいつどのように使用するかは申請者が決定する。「container (容器)」キーワードごとに、別々の 3.2.P.7 セクションが作成される（複数の種類の容器及び施栓系で供給される製剤の場合など）。

1 つのセクション内に複数の文書が含まれる場合、文書のタイトルに内容がわかるような名称を付与して区別することができる。3.2.P.7 内の文書のタイトルとして、例えば次のようなものがある：

- 「Description – Blister (解説 – ブリスター)」
- 「Description – HDPE Bottle – 50 mL (解説 – HDPE ボトル)」
- 「HDPE Bottle – 50 mL – Description (HDPE ボトル – 50 mL – 解説)」
- 「HDPE Bottle – 50 mL – Manufacturers (HDPE ボトル – 50 mL – 製造業者)」
- 「HDPE Bottle – 50 mL – Specification (HDPE ボトル – 50 mL – 規格)」

1 つのセクションの下に複数の文書が含まれている場合、各文書に割付けられる優先順位番号により、セクション内で表示される文書の順番が決まる。

その他にも、例えば包装資材に関する情報（アルミ箔、PVC ラミネート）など、その他の付加的な情報を文書のタイトルに含めることにより、文書を区別してもよい。

あるいは、容器及び施栓系（ボトルやブリスターなど）ごとに文書を提出してもよい。

付録 F：「facility（施設）」及び「component（成分）」のキーワードの使用について

申請者は、自身のビジネスニーズに最も則した階層構造を選択することができる。

施設：「facility（施設）」キーワードの使用は任意であり、これをいつどのように使用するかは申請者が決定する。「facility（施設）」キーワードごとに、別々の 2.3.A.1 及び／又は 3.2.A.1 セクションが作成される。すべての施設の情報は、1 つ又は複数の文書を用いて、1 つ又は複数の施設のセクションの中に記載することができる。

「facility（施設）」キーワード情報は市町村名や事業所の場所（例：「East Park」）、あるいはより詳細な情報（例：「East Park Building 2」）としてもよい。キーワード情報を補足するために、更に詳細な情報を 2.3.A.1 及び／又は 3.2.A.1 セクション内の文書のタイトルの中で示すこともできる。

複数の 3.2.A.1 セクションに共通した情報（例：製造区域の分類）に関する文書を、個々のセクションに提示してもよいが、審査員は、同一内容の文書数は最小限に抑えられていることが好ましいと考えている。セクションを跨いで共有できる文書数が少ない場合は、詳細なキーワード情報を使用する（結果的にセクションが増える）よりも、具体性の低いキーワード情報を使用する（結果的にセクションが少なくなる）。複数の施設間で、ある程度の数の文書が共有される場合は、単独の 3.2.A.1 セクションとし（キーワードなし）、文書を特定できるタイトルを付与するか、文書内に比較表を示すことでもよい。

成分：「component（成分）」キーワードの使用は任意であり、これをいつどのように使用するかは申請者が決定する。「component（成分）」キーワードごとに、別々の 2.3.A.2 及び／又は 3.2.A.2 セクションが作成される。外来性感染性物質の安全性評価に関する全ての情報は、1 つ又は複数の文書を用いて、1 つ又は複数の外来性感染性物質の安全性評価セクション（異なる原薬及び／又は製剤の「component（成分）」に対応したセクション）の中に記載することができる。単一の原薬を含み、外来性感染性物質の安全性評価を必要とする製剤については、3.2.S 及び 3.2.P の両方をカバーする単一の 3.2.A.2 文書を作成することで十分と考えられる。この場合、「component（成分）」キーワードは不要である。

複数の原薬を含む製剤（混合ワクチンや配合剤など）については、各原薬に対し外来性感染性物質の安全性評価を提出することが適当と考えられる。この場合、各セクションの情報を特定し区別するために固有の「component（成分）」キーワードを使用してもよく、各セクションには 1 つまたは複数の文書を提出してもよい。

配合剤について、各原薬及び配合剤のそれぞれに対して外来性感染性物質の安全性評価が必要な場合は、「component（成分）」キーワードを用いて区別することが実用的と考えられ、各セクションには 1 つまたは複数の文書を提出してもよい。