

薬食審査発第0525003号
平成16年5月25日

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

「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

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については、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」及び、その一部改正である平成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」（以下「一部改正通知」という。）により通知したところです。

今般、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）における合意に基づき、一部改正通知別紙1「医薬品の承認申請のための国際共通化資料コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の構成」に「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）」が追加されましたので、貴管下関係業者に対し周知徹底方御配慮願います。

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

(別紙1)

医薬品の承認申請のための
国際共通化資料
コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) の構成

(項目番号および項目名はガイドラインの一貫性をはかるために改訂し、これを、
2002年9月11-12日のワシントン会議での合意により e-CTD に用いる)

(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日に第二部の表に行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）

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）。文書は電子化申請の場合のファイルに相当する。紙による申請が電子化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、紙及び電子化申請の構成は同じである。電子申請では、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ら、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かを示す。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。

第二部

第二部	2.1	目次は紙申請の場合にのみ必要であり、電子化申請では必要がない		
	2.2			
	2.3 注1	緒言		
		2.3.S 注2	2.3.S.1	
			2.3.S.2	
			2.3.S.3	
			2.3.S.4	
			2.3.S.5	
			2.3.S.6	
			2.3.S.7	
		2.3.P 注3	2.3.P.1	
			2.3.P.2	
			2.3.P.3	
			2.3.P.4	
			2.3.P.5	
			2.3.P.6	
			2.3.P.7	
	2.3.P.8			
	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			

説明

文書をこのレベルでまとめることは不相当であると考えられる

通常、このレベルで1つの文書が該当する

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。

注2：一つの原薬について一つの文書を提出すること。

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。

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、一つの適応症について一つの文書を提出すべきである。

第三部

第三部 <small>注1</small>	3.1	目次は紙申請の場合にのみ必要であり、電子化申請では必要がない		
	3.2	3.2.S <small>注2</small>	3.2.S.1	3.2.S.1.1
				3.2.S.1.2
				3.2.S.1.3
			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
				3.2.S.2.7
		3.2.S.3	3.2.S.3.1	
			3.2.S.3.2	
		3.2.S.4	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	3.2.S.7.1	
	3.2.S.7.2			
	3.2.S.7.3			
	3.2.P <small>注3</small>	3.2.P.2	3.2.P.1	
			3.2.P.2.1 <small>注4</small>	
			3.2.P.2.2 <small>注4</small>	
			3.2.P.2.3	
			3.2.P.2.4	
			3.2.P.2.5	
			3.2.P.2.6	
			3.2.P.3	3.2.P.3.1
				3.2.P.3.2
				3.2.P.3.3
3.2.P.4		3.2.P.3.4		
		3.2.P.3.5		
		3.2.P.4.1		
	3.2.P.4.2			
	3.2.P.4.3			
3.2.P.5	3.2.P.4.4			
	3.2.P.4.5			
	3.2.P.4.6			
	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	
				3.2.P.7	
				3.2.P.8	3.2.P.8.1
			3.2.A	3.2.A.1	
				3.2.A.2	
				3.2.A.3	
			3.2.R	注5	
			3.3	1つの引用について1つの文書 ^{注6}	

説明	
文書をこのレベルでまとめることは不相当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	

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、当該製品の存続期間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：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。

注 3：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。

注 4：この階層で CTD-Q に記載される表題よりも下位のレベルに、個別の文書あるいはファイルが存在することは考えにくい。

注 5：各極のガイドラインを参照すること。

注 6：参考文献の項を目次中に掲げること。

第四部

第四部	4.1	目次は紙申請の場合にのみ必要であり、電子化申請では必要がない			
	4.2	4.2.1	4.2.1.1	Studies <small>注1</small>	
			4.2.1.2	Studies <small>注1</small>	
			4.2.1.3	Studies <small>注1</small>	
			4.2.1.4	Studies <small>注1</small>	
		4.2.2	4.2.2.1	Studies <small>注1</small>	
			4.2.2.2	Studies <small>注1</small>	
			4.2.2.3	Studies <small>注1</small>	
			4.2.2.4	Studies <small>注1</small>	
			4.2.2.5	Studies <small>注1</small>	
			4.2.2.6	Studies <small>注1</small>	
			4.2.2.7	Studies <small>注1</small>	
		4.2.3	4.2.3.1	Studies <small>注1</small>	
			4.2.3.2	Studies <small>注1</small>	
				4.2.3.3	4.2.3.3.1
				4.2.3.3.2	Studies <small>注1</small>
			4.2.3.4	4.2.3.4.1	Studies <small>注1</small>
				4.2.3.4.2	Studies <small>注1</small>
				4.2.3.4.3	Studies <small>注1</small>
			4.2.3.5	4.2.3.5.1	Studies <small>注1</small>
				4.2.3.5.2	Studies <small>注1</small>
				4.2.3.5.3	Studies <small>注1</small>
				4.2.3.5.4	Studies <small>注1</small>
			4.2.3.6	Studies <small>注1</small>	
			4.2.3.7	4.2.3.7.1	Studies <small>注1</small>
		4.2.3.7.2		Studies <small>注1</small>	
		4.2.3.7.3		Studies <small>注1</small>	
		4.2.3.7.4		Studies <small>注1</small>	
	4.2.3.7.5	Studies <small>注1</small>			
	4.2.3.7.6	Studies <small>注1</small>			
	4.2.3.7.7	Studies <small>注1</small>			
	4.3	1つの引用について1つの文書 <small>注2</small>			

説明
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
通常、このレベルで1つあるいは複数の文書が該当する

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一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一つの文書とし、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。

第五部

第五部	5.1	目次は紙申請の場合にのみ必要であり、電子化申請では必要がない		
	5.2			
	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}			

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
通常、このレベルで1つの文書が該当する
通常、このレベルで1つあるいは複数の文書が該当する

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：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もよい。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、一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。

一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一つのみ（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

一つの文書内での 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

第二部

「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（第二部に対する文書の定義を参照）。

第三部

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 次（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、その文書内でのみ使用し、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また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。

第四部

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、第五部の目次には、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、申請資料の第四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。

第四部目次の例

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

第五部

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、第五部の目次には、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、申請資料の第五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。

第五部目次の例

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