

後発医薬品に係る CTD 第1部（モジュール1）作成の手引き及び CTD 第2部（モジュール2）記載例（モックアップ）に関する質疑応答集（Q&A）

平成27年8月に日本ジェネリック製薬協会では、後発医薬品のCTD形式での申請資料のレベルを一定にすること及び審査において非効率な照会を避け本質的な議論を進めることができるように、CTD第1部作成の手引き及び第2部の概括資料の記載例（モックアップ）を作成したところですが、平成29年3月1日以降に適用される「医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取り扱いについて」（平成28年3月11日薬食審査発0311第3号）に向けて、本モックアップ公開後から現在までにCTD形式でトライアル申請をおこなった製造販売業者に対してアンケートを行いました。このアンケートの結果、第1版作成時の不備、トライアルにおいて発見された不具合、質問事項、並びに医薬品総合機構（PMDA）で集積された不備事項についてまとめた内容を補足追加資料として作成しました。CTD形式での申請にあたり、参考にされますようお願いいたします。

また、CTD形式での申請の適用に向けて、トライアルにて申請された製造販売業者の皆様におかれまして、情報提供をいただきましたこと、お礼申し上げます。

日本ジェネリック製薬協会

平成29年8月17日

第1部（モジュール1）作成の手引き

No	項目	質問	回答
1	全般	複数の剤形がある場合（例えば錠剤、内用液剤あるいは注射剤等）、それぞれを別々のCTD資料として申請することは問題ないか。	CTD形式での申請のメリットは、申請資料の提出を一つにまとめることが可能なところである。同剤形で含量の違いについては、CTD資料はまとめて記載することで作成作業が大幅に軽減できる。 臨床を含むデータパッケージが異なる場合は、別々の資料で申請しても特に問題ない。
2	全般	共同開発の場合、これまで各社より提出が求められていた資料、主たる会社が提出する資料があるが今後はどのように提出すればよいか。	共同開発時の資料提出は、手引き書を次の通り改める。 モジュール1に添付する資料は原則として、グループの資料を作成した構成員となる申請者がグループ全員の資料を取りまとめて提出すること。または、現時点においては共同開発グループのそれぞれの申請者が提出することでも良い。なお、グループで取り纏めを行う場合に、それぞれの申請者が作成すべき資料（申請者名、押印を要する書類。宣誓書等）を省略することはできない。 1.5 開発の経緯には、本申請の開発にあたっての共同開発グループの構成員の作業分担を記載すること。 モジュール2～5は、「医薬品承認申請に際し留意すべき事項について（平成26年11月21日薬食審査発1221第12号）」にある共同開発における添付資料の取扱いに基づいて、共同開発グループの中の資料を作成した構成員が資料を作成し提出する。その他の申請者は提出を省略することができる。

No	項目	質問	回答
3	全般	小分け申請の親承認が CTD 形式でない場合、子が申請する資料は、今後どのように提出すればよいか。	原則、新規承認申請は CTD 形式で提出する。
4	全般	例えば、他の製販売業者が開発申請した品目を、製剤バルクまでの工程を製造委託した形(原薬から製剤バルクまでは、同一工程・同一製造所)で申請する場合、資料の作成提出はどのようにすればよいか。	申請者自らが全ての申請資料を CTD 形式で提出すること。そのため、申請者は開発者からの必要な資料を入手し、審査対応できるように準備しておくこと。
5	1.2	FD 書面の写しについて、通常、FD 書面と同時に CTD を提出する場合は、FD 書面の写しの提出は不要、という対応で良いか。	申請書 (FD 書面) の写しは必要である。但し、受領印のないもので問題ない。押印直前に申請日変更等あることも想定されるが、FD 書面と CTD に記載された申請日付等内容のずれは認められない。
6	1.3	1.3 証明書類の【記載事項】に“スキャニングに関する陳述書”と記載があるが、これは eCTD 申請する場合にのみ添付することでよいか。	モジュール 1 全体を通して、当該申請に対象となる証明書を申請者が適切に選択して添付すること。 本手引き書は、添付する場合の場所の例を示したものである。 なお、“スキャニングに関する陳述書”については、「「新医薬品の製造販売の承認申請に際して承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」等の一部改正について」(平成 29 年 7 月 5 日薬生薬審発 0705 第 4 号)において、添付すべき資料から削除された。
7	1.7	先発医薬品が複数ある場合、添付文書の比較表は標準製剤として用いた先発医薬品との比較でよいか。	よい。

No	項目	質問	回答
8	1.11	医薬品リスク管理計画書(案)については、先発医薬品においてRMPが策定されていない場合は、資料の提出は不要か。	「医薬品リスク管理計画指針の後発医薬品への適用について」(平成26年8月26日薬食審査発0826第3号、薬食安発0826第1号)に従い、適切に判断すること。
9	1.13.3	PMDAより受信した照会事項のFAX(写)の添付は不要か。	PMDAより受信した照会事項のFAX(写)は、回答書内に全文転記している場合において照会事項のFAX(写)の添付は不要である。
10	1.13.4.1	チェックリスト(No.86)の1.13は治験に関する一覧記載を求めているが、モジュール1手引きには例示されていない。GE品はモジュール5で記載することより記載不要と考えてよいのか。	チェックリストNo.86にある治験成分記号及び申請に関わる治験実施医療機関と症例数、CRO、SMOの一覧表を1.13.4.1.3「治験の一覧」として提出する。
11	1.13.4.1.2	新添加剤に関する資料は、どのように提出するのか。	新添加剤に関する提出資料については、「医薬品新添加剤の審査資料の提出について」(平成29年6月23日 医薬品医療機器総合機構)に基づいて資料を提出すること。
12	別紙 1.(2)	1.(2)には「先発医薬品と申請品目で相違がない場合の先発医薬品欄は空欄として良い」とあるが、例えば1)~5)の記載のうち、1)のみが異なる場合、2)~5)は「相違なし」として先発医薬品の記載を省略しても良いか。	本手引き書別紙の「空欄でよい」を改める。「記載内容に相違なく省略する」旨を記載する。
13	別紙 1.(3)	「エクセルで異同対照表を作成する場合は」とあるが、エクセル以外の形式(ワード等)でも良いか。	テキストデータであれば、ワード等でもよい。

第2部（モジュール2）記載例（モックアップ）

No	項目	質問	回答
1	全般	CTD 形式で申請した時の CTD 資料の差換えはどのようにすればよいか。	当面の間は、個別に指示がされる。今後は、機構にて後発医薬品の申請スキームを見直した上で周知される。
2	2.1	別モジュール(3~5)と内容が重複する場合、代表する該当項目に記載することにより省略することは可能か。概要については重複するその他のモジュールにも記載する必要があるか。	モジュール2はモジュール3~5の内容をまとめたものであるため、重複が生じる場合も記載を省略しないこと。ただし、モジュール2の各項目において重複する記載がある場合は、引用する項目番号を明記した上で、簡略な記載とすることは可能である。
3	2.1	モジュール2~5の各項目のタイトルは変更してよいか。	目次に使用している項目名は、「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21年7月7日薬食審査発0707第3号）に従い名称を付すこと。 それより下位の項目については、モックアップ等を参考にし、分かり易い構成、タイトルをつけること。 今後、当該通知が改正された際は改正通知にしたがうこと。一部改正通知を適用して申請する場合は適切に変更すること。

No	項目	質問	回答
4	2.3.S.3	製剤の品質に影響を及ぼす可能性のある結晶形、溶解性について、申請する全ての原薬ソースの実測データをモジュール2に記載した場合、「異なる結晶形等を有する医療用医薬品の取扱いについて」（平成23年6月16日薬食審査発0616第1号）に定められた「原薬の結晶形等に関する参考資料」の提出は必要か。	「異なる結晶形等を有する医療用医薬品の取扱いについて」（平成23年6月16日薬食審査発0616第1号）に定められた「原薬の結晶形等に関する参考資料」に相当する情報を本項に記載した場合、同参考資料中にCTDの引用先のみを記す簡略記載とすることができる。ただし、現時点においては同参考資料の提出そのものを省略することはできない。
5	2.3.S.4.4	原薬特性が複数ソースで同様であれば主たる原薬以外の原薬を用いた製剤のデータは自社担保とすることでよいか。	複数の原薬ソースがある場合は、それぞれのロット分析等の品質比較結果を記載し、原薬の同等性について判断の根拠及び評価を記載すること。 製剤の同等性についてのデータは必須ではないが、取得しているのであれば、提出することが望ましい。
6	2.3.S.4 2.3.P.5	申請時に日局に収載されることが分かっている場合、申請時の規格及び試験方法の記載はどのようにすればよいか。	承認時には日局に収載されることが予めわかっている場合、申請時の規格及び試験方法と日局原案との異同表を添付する等により相違の有無及び相違がある場合はその理由を記載しておくことが望ましい。
7	2.3.P.2.1.2	添加剤（ポビドン、ヒプロメロース等）について、グレードの記載は必要か。	公定書等により表示することが求められているK値、粘度、置換度タイプ、等の記載は必要である。なお、製剤特性を維持する上で必要な場合についても、当該グレードを記載すること。

No	項目	質問	回答
8	2.3.P.2	複数規格がある製剤を開発する場合、2.3.P.2は、主として開発した規格のデータを引用して記載することでよいか。	製剤の開発時における検討については、主たる規格の選択の妥当性を説明した上で、主たる規格のデータを記載し、他の規格についてはそのデータに基づき考察することは可能である。ただし、2.3.P.5及び2.3.P.8には規格設定の根拠となる実測値、安定性については原則として全ての規格のデータが必要である。
9	2.3.P.2.2 2.3.P.2.4	容器・施栓系の妥当性（包装設計）について、チェックシートでは2.3.P.2.2に「包装形態設計の経緯や根拠を記載したか」とあるが、2.3.P.2.4に記載することで問題ないか。	2.3.P.2.2にはQTPPを担保するために必要な包装形態選択の経緯の説明、2.3.P.2.4は製造販売を計画しているすべての製品の包装規格及び資材、2.3.P.7は使用する容器、資材等の素材、組成と規格を記載すること。
10	2.3.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴とは、何を求められているのか。	例えば、ドライシロップ製剤、内用液剤、繰り返しの使用が想定される点眼液等の抗菌性保存剤を含有する製品では、保存剤、防腐剤の効果の維持管理方法に加え、保存剤、防腐剤の選択理由、効力等も含めて記載する。無菌製剤では、微生物汚染を防ぐ完全性について記載する。

No	項目	質問	回答
11	2.3.P.2.6	「溶解液や使用時の容器/用具との適合性」で何を求められているのか。	溶解して使用される凍結乾燥製剤やダブルバック製剤の溶解、混合後の品質、使用時に蓋に接触する場合の倒立状態での品質、製剤と機器と組み合わせて使用する製剤（コンビネーション製品等）であればその機器との適合性などの検討結果を記載する。 添付文書における適用上の注意、取扱い上の注意などに記載するような情報が含まれる。
12	2.3.P.3.5	モックアップにはパイロットスケールでの評価結果が記載されているが、「申請時に実生産スケールのデータがある場合はその評価結果を記載する」とあることから、申請時には実生産バリデーションの予定を記載することのみでよいか。	申請時には実生産のバリデーションでの評価結果を必ずしも要求するものではないが、審査を円滑に進めるためにも、実生産バリデーションの評価結果があれば記載するか、パイロットスケールでの評価結果に加え、実生産バリデーションの予定等を記載すること（スケール要因を含む）。
13	2.3.P.5	規格及び試験方法について何度も記載することになっているので、1箇所にとめてはどうか。	規格及び試験方法の記載が重複する場合、引用する箇所を明記した上で相互参照も可能である。
14	2.3.P.5	日局収載品の規格及び試験方法に関する記載は簡略に記載することによいか。	日局による旨を記載することで差し支えない。

No	項目	質問	回答
15	2.3.P.5.2	日局に規定されていない試薬・試液等を用いる場合、CTDのどこに記載するのか。また、日局に既定されている試薬・試液等を用いる場合、CTDへの記載は不要であることを確認したい。	日局に規定されている試薬・試液等を用いる場合、製造販売承認書及びCTDへの記載は不要である。一方、日局に規定されていない試薬・試液等を用いる場合は、製造販売承認書に記載を行うとともに2.3.P.5.2（及びモジュール3）に項目を設けて記載する。
16	2.3.P.5.3	確認試験の特異性について、モックアップでは結果等をまとめた表のみを記載しているため、盲検体、標準溶液のチャート等を記載しないことでよいか。	本モックアップはあくまで記載例であり、分析法バリデーションにおいて報告すべき内容を示したものではない。各社において審査に必要な情報を判断し、記載すること。
17	2.3.P.5	ロット分析には製造したすべてのロットの試験結果を記載するのか。	規格設定の実測値のほか、治験薬が別ロットの場合はその実測値・PQ品・PV品の実測値があれば記載する。製品開発の各段階での検討したロット分析等については、審査をスムーズに進めるにあたって申請者の判断で適切に記載すること。
18	2.3.P.5.6	日局収載品の規格及び試験方法の妥当性について説明する必要があるか。	日局収載品では、個々の試験方法の妥当性を説明する必要はない。なお、「別に規定する」や「いずれかを選択する」のような場合には、規定した内容の妥当性を本項に記載する。
19	2.3.P.6	標準品の規格等が原薬と製剤で同じ場合、2.3.S.5に記載していれば2.3.P.6の記載は省略可能か。	2.3.S.5に記載した内容と同一であれば、省略せずに参照することによりよい。ただし、2.3.S.5をMF引用として省略した場合は記載すること。

No	項目	質問	回答
20	2.3.P.8	分割後の安定性、無包装での安定性、光安定性、使用時を想定した安定性などの記載は必要か。	分割後の安定性、無包装での安定性、光安定性、使用時を想定した安定性などについては、原薬及び製剤特性を考慮し、申請者の判断で記載すること。なお、記載箇所はそれぞれのデータの目的に応じて適切な箇所に記載すること（例えば、2.3.P.8以外として、最終製剤に至るまでの予備的な安定性検討データ（配合変化試験）は、2.3.P.2）。
21	2.3.A.3	新添加剤がある場合、2.6.6.8 は記載不要と考えてよいか。	新添加剤の安全性評価を行っている場合には、当該添加剤の安全性に関する情報を2.6.6.8 に記載する必要がある。なお、2.6.7「毒性試験概要表」や2.6.6.9「考察及び結論」に必要事項を記載すること。
22	2.7.1.1	複数規格を一つのCTDにまとめて作成する（例えば、最高用量のみヒトBE試験で残りの製剤は最高用量との溶出性比較により同等性を評価）場合、生物学的同等性の取得データの選択理由はどこに記載するか。	1.5、2.5、2.7.1.1 にその選択理由を記載する。
23	2.7.1.1.3	ISRについてモジュール2に記載は必要か。	ISRについては、概要をまとめて記載する。なお、実分析結果のデータ等の記載はモジュール2においては省略することにより。（5.3.1.4に記載）