

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） ～その2～

平成27年8月、日本ジェネリック製薬協会において、「後発医薬品に係る CTD 第1部（モジュール1）作成の手引き及び第2部（モジュール2）記載例（モックアップ）」を作成し、公表致しました。本モックアップ公表後に後発医薬品 CTD 形式での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調査を行い、このアンケート結果に基づく「質疑応答集（Q&A）～その1～」は平成29年8月17日に公表しています。

今回、同アンケート結果の補足追加説明資料として、CTD 形式での申請に関する追加の意見等をまとめた「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）その2」を作成いたしました。

「(Q&A) その2」では、モジュール1「作成の手引き」、モジュール2「モックアップ」に記載した事項と実際の審査では異なる内容の説明やより踏み込んだ記載を各 CTD に求める箇所などを加えております。

今後の後発医薬品 CTD 形成での申請にあたり、現在公表されています「作成の手引き」、「モックアップ」は、必ずしも審査要件をすべて網羅したものではないことをご理解のうえ、医薬品医療機器総合機構（PMDA）による講演や説明会等の情報、関連通知などを踏まえ、最新の規制当局の審査基準に対応した申請資料を作成され、スムーズな承認に向けて対応されますようお願いいたします。

今後も後発医薬品 CTD 形式の申請に関する追加情報などについては、PMDA と検討のうえ、質疑応答集として取り纏める予定です。

日本ジェネリック製薬協会
平成30年2月23日

第1部(モジュール1)作成の手引き

	項目	質問	回答
1	1.5	【用法及び用量】、【効能又は効果】を虫食い申請で申請を行う場合、医療現場で混乱を生じる可能性はないか、についてどの項に記載すればよいか。	1.5「起原又は発見の経緯及び開発の経緯」で説明を記載することによりよい。
2	1.8	「先発医薬品と申請品目の異同を示した対照表（異なる場合には、その理由含む）」は1.7同種同効品一覧表と同一で良いか。	同一で良い。なお、同一の対照表を添付する場合においては、1.7同種同効品一覧表のみの提出で構わない。
3	1.10	毒薬・劇薬等に該当する場合、後発医薬品では何を添付するべきか。	1.10に毒薬・劇薬等に指定の有無の説明を記載すること。 先発医薬品と同じ成分、規格を申請する場合は改めて資料を添付する必要はない。 先発とは異なる規格（例えば、高含量）で、新たに指定が必要となる場合は「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」（平成10年3月18日医薬審第268号）の別紙様式により毒薬・劇薬の資料のまとめを添付すること。指定要否の判断に迷う際は、「生物学的製剤基準の改正等及び毒薬又は劇薬の指定が必要となる医薬品の承認申請について」（平成26年8月25日事務連絡）に基づいて、医薬品審査管理課に相談すること。

第2部(モジュール2)記載例(モックアップ)

	項目	質問	回答
1	2.3.S	原薬情報に対して、どの範囲まで「MFを引用するため、記載は省略する」の記載で問題ないものか。	MF開示パートは原則として記載すること。 MFの開示パートを把握した上で、製剤品質に影響を及ぼす箇所を説明することは、審査をスムーズに進める上で重要である。 非開示パートについては、2.3.S以下の下位階層に「MF引用により省略とする」と記載することも可能である。
2	2.3.S	原薬複数社購買等の記載については、同様の項目を重複して記載すべきか。	複数社購買をする場合、それぞれの製造所の原薬において異なる情報は、分けて記載する必要がある。 CTD形式での記載にあたっては、上位階層で複数社の原薬を一括して記載し、第4階層以下にそれぞれの原薬を併記するように必要な項目内番号を立てる、若しくは「コモン・テクニカル・ドキュメント CTD－品質に関する文書 Q&A/記載箇所に関する事項について」(平成15年11月5日事務連絡)の2.1を参考にして独立した項目を立てる。 なお、「『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」(平成16年5月25日薬食審査発第0525003号)の別添グラニュラリティ・ドキュメントの文書の定義の通り、文書の構成は製品のライフサイクルを通じ同一の方式になるように留意すること。

	項目	質問	回答
3	2.3.S	原薬について英語で MF 登録がされている場合は、英語表記の内容を準用し英語表記で記載して構わないか。	モジュール 2 は邦文で記載すること。なお、モジュール 2 の図表等については、原文が英語で記載されたものについては、英文で作成することによい。 詳細は「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 13 年 6 月 21 日医薬審発第 899 号（平成 29 年 7 月 5 日改正））第四.VII.3. を参照すること。
4	2.3.S	原薬複数社購買をする場合の申請は、規格設定に使用したデータとは別に、製造所毎の実測値も 3Lot×3 回のデータを提出する必要があるか。	原薬を複数社記載する場合は、使用原薬の品質が同等であることを説明できるロット分析結果を提示すること。なお、試料減数がある場合は、その妥当性を説明すること。
5	2.3.S	原薬複数社購買をする申請において、原薬製造所で実施されたロット分析結果が、承認申請書の試験方法と異なる場合、どのように記載すればよいか。	原薬製造所で実施された試験方法（結果）と、承認申請書記載の試験方法が本質的に同じであり、そのデータを利用できると判断した根拠を記載すること。 第 4 階層以下に製造所毎のデータを併記する場合は、ロット分析結果と試験方法の対応がわかるよう工夫して記載すること。それぞれの試験方法の相違点が明確になるように、例えば対比表を作成することでもよい。 原薬製造業者毎に 2.3.S を作成する場合は、それぞれの試験方法と承認申請書との試験方法との相違点を記載する。

	項目	質問	回答
6	2.3.S.1	一般情報は、公知の情報として先発医薬品の IF（インタビューフォーム）や公定書に記載の内容を記載することで良いか。	名称、構造、分子式、分子量等は公知の情報を記載することができるが、本項には実際に使用する原薬の特性・情報や原薬を用いて検討した結果を記載すること。
7	2.3.S.2	2.3.S.2 に記載する製造業者とは、どれを指すか。あわせて、モジュール 2 のタイトルに記載される製造業者と同じであるとの理解でよいか。 その際、保管施設は原薬の製造業者とは別の業者（輸入業者等）となるが、どのように記載すればよいか。	2.3「品質に関する概括資料」の 2.3.S 項目表題に記載する製造業者は次の通り。 <MF 引用時> : MF 登録者名 <MF 未使用時> : 原薬の品質に責任を持つ製造業者 なお、2.3.S.2 に記載する製造所（製造施設等）は次の通り。 記載する場所はいずれでもよいが、承認申請書に記載する製造所は、保管施設も含めすべて記載する。また外部試験機関も含め記載する。
8	2.3.S.3	結晶多形が存在する場合、先発と同じ結晶であるかどうかの根拠データを示すよう記載されているが、結晶多形が存在しない（結晶多形は無し）と判断した場合の根拠説明は不要としてよいか。	調査した範囲（特許情報、文献等）、を明記した上で、結晶多形が無かったことを記載する。 「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」（薬食審査発 0616 第 1 号 平成 23 年 6 月 16 日）の別紙様式に記載する内容を、2.3.S.3 に記載した箇所を明記することで別紙様式の記載を省略することができる（提出の省略ではない）。

	項目	質問	回答
9	2.3.S.3	結晶多形が存在する場合、申請製剤に使用する原薬の結晶形及び製造工程中の転移等については、どの項目に記載するのが望ましいか。	2.3.S.3に記載する。また、先発製剤から推定した結晶形についても記載すること。 申請製剤に使用する原薬の結晶多形及び製造工程中の転移等に関する記載については、「コモン・テクニカル・ドキュメント CTD - 品質に関する文書 Q&A/記載箇所に関する事項について」(平成15年11月5日事務連絡)の3.1を参考にして、適切な箇所に記載すること。
10	2.3.S.4	別紙規格の設定時【その他の記載時の注意点】に記載された内容について、審査での対応について実態と違いがあるが、どのように対応記載すればよいか。	PMDAによる講演や説明会等の情報、関連通知などを踏まえ、最新の規制当局の審査基準に対応した上で、承認申請書に記載する規格及び試験方法の設定の根拠、ロット分析結果を記載すること。
11	2.3.S.4	【その他の記載時の注意点】に「原薬の規格の照会対応を、原薬製造業者又は製造販売業者のどちらが対応するのか記載する。」とあるが、原薬製造業者ではどのような対応ができるのか。	承認申請書の原薬規格の設定にかかる内容は、原則として製造販売業者が照会対応する必要がある。ただし、MF非開示パートに規格設定不要の根拠が記載されている場合においては、原薬製造業者での対応も想定される。

	項目	質問	回答
12	2.3.S.4	【その他の記載時の注意点】に「複数購買による原薬それぞれのMFに記載された類縁物質や残留溶媒の設定がそれぞれ異なる場合で、製造販売業者が一つの規格、試験方法に合わせるがあれば、それを記載する。」とあるが、1社目の製造所と2社目の製造所において、必ずしも同じ溶媒を使用しているとは限らない。それぞれの原薬毎に残留溶媒の管理を分けて記載しても問題ないか。	原薬毎に異なる残留溶媒管理をする科学的根拠を示した上で、その妥当性を説明すること。
13	2.3.S.4 2.3.S.7 2.3.P.4 2.3.P.8	記載するロット分析結果（実測値資料，第3～5部を含む）について、規格値の有効数字の桁数がn桁の場合、実測値をn+1桁目まで記載することが求められているが、どのような場合において必要か。	n桁で提示することが妥当と考えられるような項目を除いては原則として記載すること。 例えば、類縁物質は規格のn+1桁が安定性の評価に影響することがあり、定量法・pH等ではn桁でも差し支えない。 n+1桁以上の実測値をモジュール3において記載し、モジュール2ではn桁までを記載することも可能である。
14	2.3.S.4.5	規格設定した試験項目の規格値について、設定の妥当性を示すことで良いか。	実測値・安定性試験結果に基づいて、どのような経緯で規格値を設定したか記載すること。加えて、試験条件についてどのような根拠で当該試験条件を設定したかについても記載する。 さらに、検討したが規格に設定しなかった項目では、その検討内容と設定しなかった根拠について記載すること。 安定性試験については、後述するQ19を参照のこと。

	項目	質問	回答
15	2.3.S.6	MFを引用する際、使用する容器の記載について省略可能か。	開示パートは原則として記載すること。また使用する原薬が、MF利用し、かつ国内製造所にて、包装（小分け、詰め替え等）を行う場合においては、別途記載する。
16	2.3.S.7	原薬のMF開示パートに基づいて、原薬製造所が設定するリテスト期間／有効期間をCTDに記載することでよいか。	後述するQ19を踏まえた上で、記載することでよい。
17	2.3.S.7	MF引用時は本項の記載省略可能か。	原則として記載すること。
18	2.3.S.7	使用する原薬が、MF利用しかつ後の工程（例えば、国内製造所）にて、包装（小分け、詰め替え等）を行う場合、MF記載のデータを用いることでよいか。	包装形態が変わることによる安定性への影響がないことの根拠を説明し記載すること。
19	2.3.S.7	リテスト期間／有効期間の設定が、原薬製造所が行う試験方法（例えばEP）で実施されており、承認書の試験方法、規格（別紙規格、JP等）と異なる場合、2.3.S.7に添付した試験結果がいずれの試験方法・規格であるかを示すことでよく、試験方法、規格まで本項に記載する必要はないか（MF利用、全文記載にかかわらない）。	2.3.S.7と2.3.S.4の試験方法が異なる場合は、2.3.S.7に試験方法を記載し、相違点及び規格及び試験方法とは異なる試験方法により安定性を評価することの妥当性を説明すること。
20	2.3.S.7	チェックリスト175“実測値資料”について、3ロット3回以上の結果を添付することが求められているが、安定性試験においては繰り返し回数を減らすことは可能か。	測定の繰り返しの必要性及び回数は、バリデーション試験の結果等に基づき決定すること。ただし、繰り返し回数を減らす妥当性については、下位階層の適切な箇所で説明すること。

	項目	質問	回答
21	その他	医薬品添加剤の一日最大使用量算出のための換算係数に係るCSV ファイルについて、申請時に他の申請添付資料の電子媒体とともに提出しても良いか。	先発医薬品の情報を基に適切な用法・用量が設定され、変更の見込みがない場合は従来のメールでの送付に代わり申請時に電子媒体で提出しても良い。
22	その他	添付文書について、新旧対照表についても電子媒体の提出は必要か。	添付文書案とともに添付文書の新旧対照表についても電子媒体を提出すること。

<その他>

- (1) モジュール1の手引き、モジュール2記載例とは別に、平成28年3月11日付 薬生審査発0311第3号「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」2.(1)にある“チェックリスト”の提出方法について質問があった。“チェックリスト”については、申請書(正・副)の冊子とあわせて1部提出することよく、CTD申請冊子につける必要はない。

- (2) チェックリストにおいて“確認用”項目を“○”としているが、一部例外がある場合「医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料の取扱いについて」(平成28年3月11日付 薬生審査発0311第3号)別添のチェックリストの様式の右側に「備考欄」を設けて特記事項を記載する、または必要に応じて別に用紙をつけて特記事項を記載すること。