

日本の薬事制度について

～医薬品製造販売承認制度、MF制度等～

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構



一般薬等審査部
仁後 知子

2010年6月3日 CPhI China 2010

本日の内容

1. 製造販売承認・許可制度

- 平成14年薬事法改正等の主なポイント

2. 原薬等登録原簿(マスターファイル(MF))制度

- MF制度概要
- 留意事項(MF登録申請時の手続き、登録事項の変更・軽微な変更)

医薬品、医薬部外品、医療機器等

→ **薬事法** (昭和35年法律第145号) で規制

医療用医薬品



新医薬品
後発医薬品

一般用医薬品 (OTC)

医薬部外品



医療機器



平成14年薬事法改正等の主なポイント

平成14. 7. 31 改正薬事法公布

(平成17. 4. 1 完全施行)

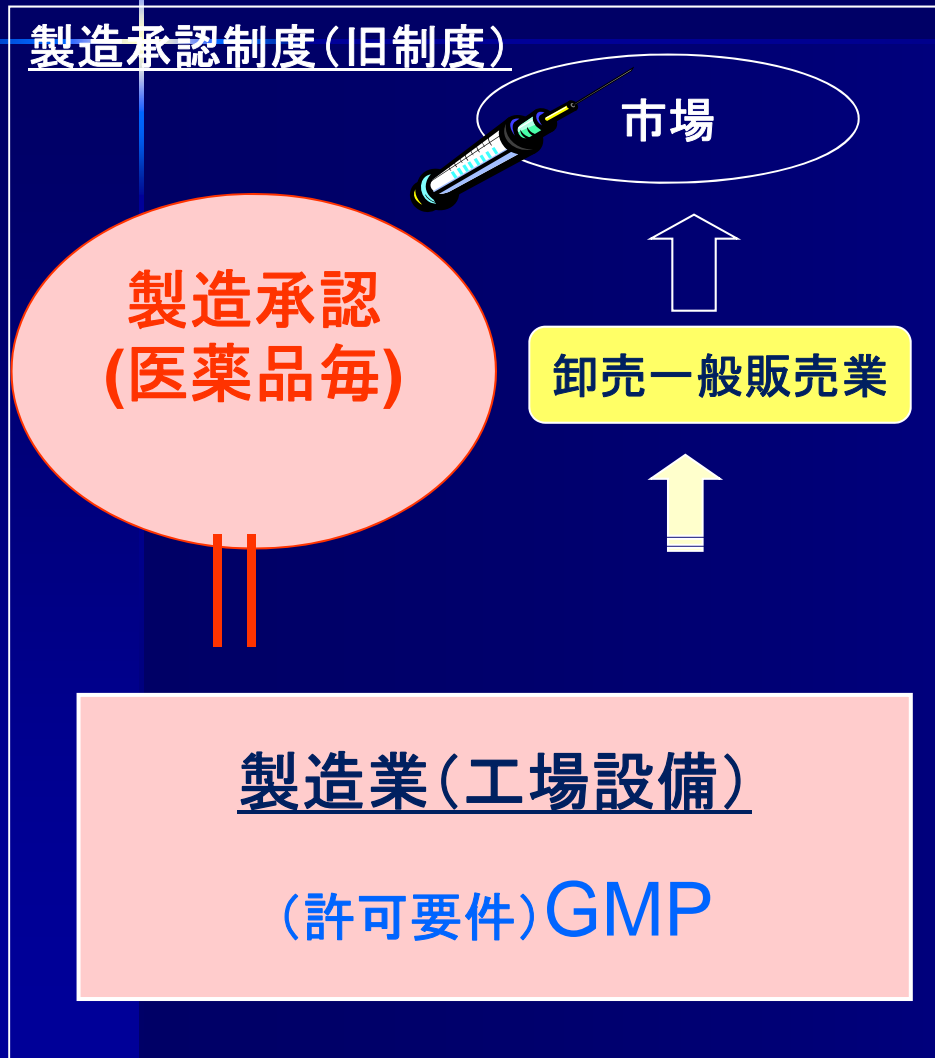
- 市販後安全対策の充実と承認・許可制度の見直し
(製造販売承認・許可制度への変更、
軽微変更届出制度の導入 等)
- マスターファイル(MF)登録制度の導入 等

平成16. 4. 1

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法施行

- PMDAの設立、承認審査体制の見直し(PMDAへの委託)

平成14年改正後の承認・許可制度

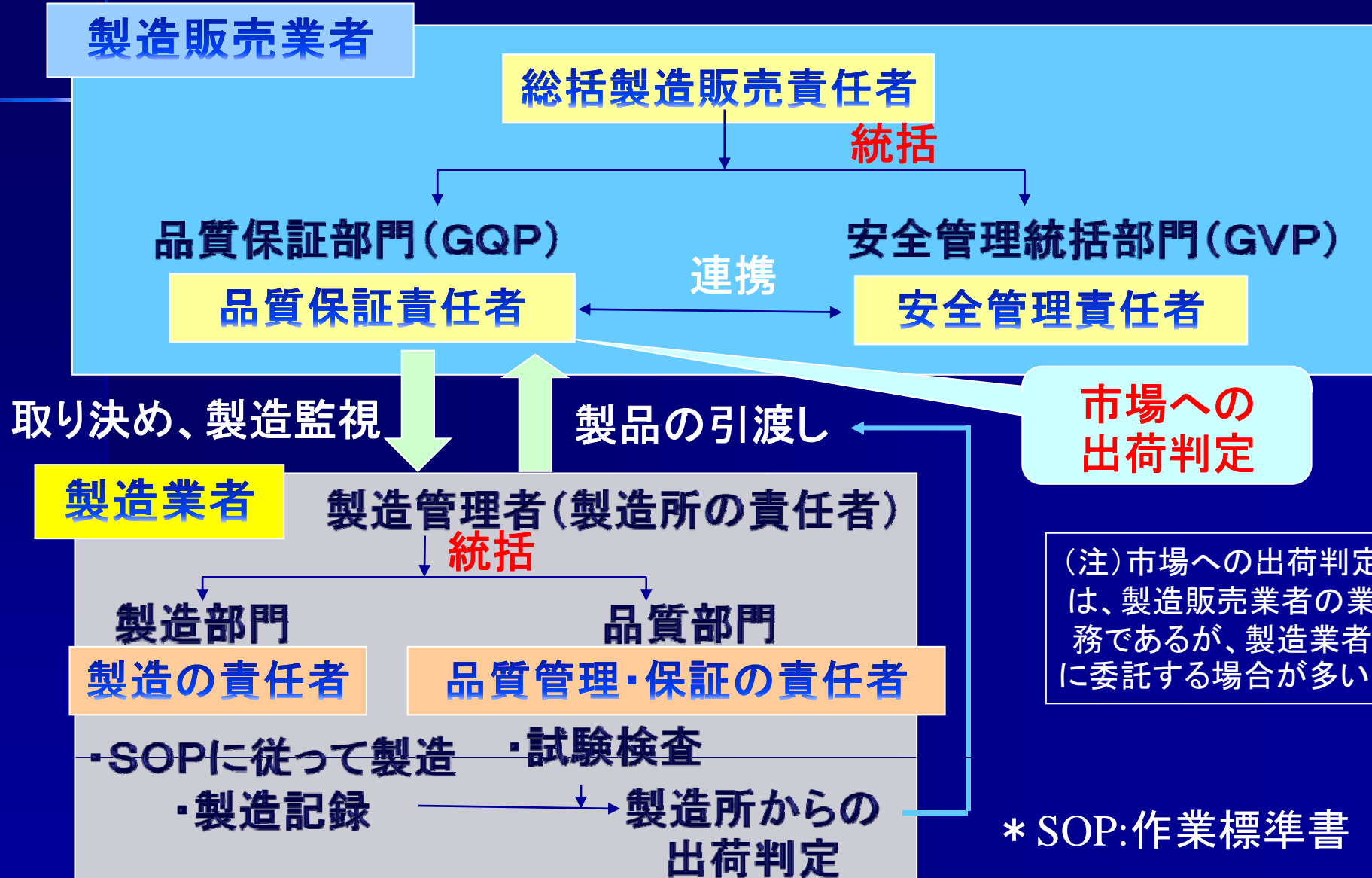


医薬品の製造販売に当たっての規制

- **製造販売**とは、製造等(他に委託して製造をする場合を含む。)をし、又は輸入をした医薬品(原薬たる医薬品を除く。)を、それぞれ販売、又は授与することをいう。
- **医薬品の製造販売業者が、製造から市販後まで責任を負うよう薬事法上のさまざまな規定がなされている。**

製造販売業者と製造業者
の連携

製造販売業者と製造業者の連携



医薬品製造販売業の許可の要件 (法第12条の2)

◆ 品質管理の方法に関する基準

(GQP:Good Quality Practice)を満たすこと

製造業者(委託先製造業者又は自社の工場)がきちんとした製造管理、品質管理の下に、医薬品の製造をしているかをチェックするための基準

◆ 製造販売後安全管理の方法に関する基準

(GVP:Good Vigilance Practice)を満たすこと

製造販売後の安全管理の基準

医薬品を製造販売するには

■ 製造販売業の許可が必要

業者が医薬品の製造、品質管理、製造販売後の安全管理に対して責任をもって行えることを示すことにより、許可を得る。

■ 製造販売の承認が必要

医薬品の品質、有効性、安全性に関するデータを集め、審査を受け、医薬品として厚生労働大臣等の承認を受ける。

■ (さらに自社で医薬品製造の場合には、製造所ごとに「製造業の許可」も必要)

医薬品の製造販売承認の要件 (法第14条第2項)

○製造所において製造管理及び品質管理規則
(GMP: Good Manufacturing Practice)

ソフト面の要件 に適合

○製造販売業の許可

○製造所における製造業の許可(認定)

○医薬品の品質、有効性、安全性



改正薬事法の下で、従来の規格中心から、
製造方法もより詳細に記載することへ

製造販売承認とその要件

承認要件

- * 品質、有効性及び安全性 ← ◎審査
- * 製造販売業許可及び製造業許可(認定) ← 許可(認定)要件調査
- * GMP適合 ← 工場に対するGMP調査

製造販売
承認申請

審査・調査

製造販売承認

出荷

製造販売業者或いは
選任製造販売業者

製造業者

- 許可要件
- * 人的要件
- * GQP/GVP適合

- 許可(認定)要件
- * 人的要件
- * 構造設備

- 遵守事項
- * GMP適合

製造方法欄の具体的な記載例

『』、“ ”:
軽微変更届出対象

Step1 (重要工程)

2-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾル-5-イル)-4'-ブromoメチルビフェニル [1]『(21.6kg)』, 2-ホルミル-5-[(1E, 3E)-1, 3-ペンタジエニル]-1H-イミダゾール [2]『(6.9kg)』, 炭酸カリウム『(11.8kg)』, およびジメチルホルムアルデヒド『(60L)』を『25°Cで24時間』かき混ぜる. 水素化ホウ素ナトリウム『(3.2kg)』を加え, 更に『25°Cで24時間』かき混ぜる. 反応液をろ過し, 不溶物を除去する. ろ液を減圧濃縮する. 残留物に水『(50L)』を加え, 酢酸エチル『(50L)』で抽出する. 有機層を水『(50L)』および“10%”食塩水『(30L)』で洗浄する. 有機層を約半量まで減圧濃縮する. 残留物を『5°Cで3時間』かき混ぜる. 析出した結晶を遠心分離し, 酢酸エチル『(10L)』で洗浄する. 結晶を《40°C》で, 8~10時間減圧乾燥し, 1-[2'-(1-トリチル-1H-テトラゾル-5-イル)-4-ビフェニルメチル]-5-[(1E, 3E)-1, 3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾール [3]を得る.

Step2

Step1で得た [3]『(約22kg)』, “10%”塩酸『(200L)』およびテトラヒドロフラン『(400L)』を『25°Cで24時間』かき混ぜる. 反応液に“10%”水酸化ナトリウム水溶液『(200L)』を加える. 混合液を減圧濃縮する. 残留物に水『(100L)』を加える. ろ過して不溶物を除去する. ろ液を“35%”塩酸でpH±0.5に調整する. 析出物を水で洗浄する. 結晶を《40°C》で減圧乾燥し, 1-[2'-(1-トリフェニル-4-イル)メチル]-5-[(1E, 3E)-1, 3-ペンタジエニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾール [4]の粗結晶を得る.

《 》:
一部変更承認申請対象

本日の内容

1. 製造販売承認・許可制度

- 平成14年薬事法改正等の主なポイント

2. 原薬等登録原簿(マスターファイル(MF))制度

- MF制度概要
- 留意事項(MF登録申請時の手続き、登録事項の変更・軽微な変更)

原薬等登録原簿（マスターファイル）制度

◆ マスターファイル（MF）制度

- 原薬、中間体、製剤原料、医薬品添加剤、包装材料等の製造業者が、その製造方法、製造管理、品質管理に関するノウハウを含む情報を製剤の承認申請者に開示することなく、規制当局による審査に供するために登録する制度
(ノウハウの保護)
- MF制度の利用により、医薬品の原材料の製造に関するノウハウ部分を含めた品質保証のシステムを完全に記述することが可能となる。
- 原薬等登録原簿に登録するかどうかは、欧米のDMF制度と同様に原薬等の製造業者の自主判断に任せられており、法的要件ではない。(任意登録)

MF制度の概要（1）

MFの利用／不利用での整合性の担保

- MF制度は任意登録制度であり、MFを利用する場合と利用しない場合が起こりうるが、両者の間で審査に供される情報の内容に差が生じないようにする必要がある。
- MF利用／不利用の何れを選ぶかは原薬等製造業者の判断
- MFを利用すれば、製剤の承認申請者にノウハウを開示しなくても、製造方法などに関する詳細な情報を審査側に提供することができる。
- したがって、MFを利用しない場合には、原薬等製造業者は、製造方法などに関する詳細な情報を製剤の承認申請者に提供して、承認申請者がこれらの情報を承認申請書に記載できるようにする責務を負う。

MF制度の概要（2）

- 軽微な変更か、一部変更申請が必要な変更かは第0210001号通知に基づいて判断
- 登録申請の際には、MF登録者もこの通知に基づいて製造方法等の各記載事項が製剤の品質に与え得る影響を予測し、それに基づいて軽微変更届出の対象事項と一部変更申請の対象事項に分けて登録する必要がある。
- 登録事項の変更にあたっては、製剤への影響をMF登録者（原薬等の製造業者）だけで十分に評価するのが困難な場合も多いので、その場合には、MF登録者と登録情報を利用する医薬品の承認申請者及び承認取得者の間で十分に協議を行って、その変更が軽微な変更か一部変更申請を必要とする変更かを確認した上で、変更登録を行う必要がある。

MF制度の概要(3)

■ 製剤の承認申請者とMF登録者との間の契約が重要であること

- MF利用の場合には、1つの医薬品の承認審査やその後の品質確保に、**複数の当事者**(製剤の承認申請者 & 原薬等のMF登録者)が絡むことになる。
- **医薬品の品質を確保するためには、この両者がスムーズに連携できるように、両者間できちんと契約を結ぶ必要がある**
(業者の自己責任)
 - 開示パートの情報の詳細
 - 承認審査の段階での登録内容に関する照会事項にどのように対処するか
 - 承認後の登録内容の変更の際に、品質への影響をどのようにして軽微な変更か、一部変更申請を要する変更かを評価するか
 - 両者の間での日常的な連絡・情報交換の体制
 - 問題が起こったときの対処の体制

など

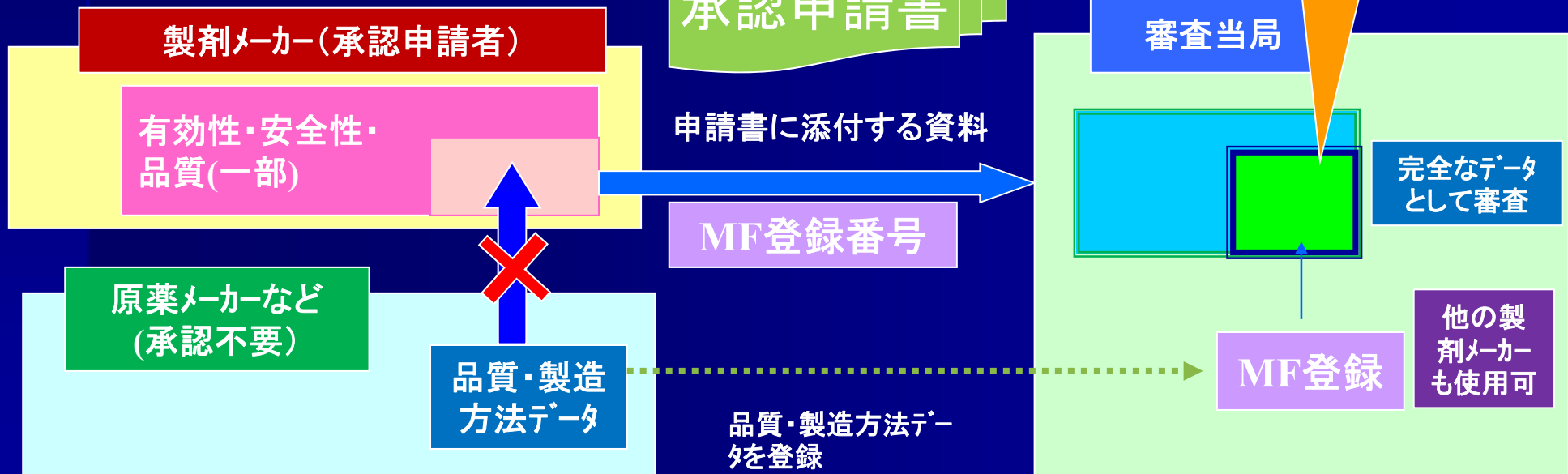
原薬等登録原簿（マスターファイル:MF）制度

米国、EUともにマスターファイルを運用－国際整合性

製品中で使用している原薬等、承認申請者以外のメーカーから、品質、製造方法情報の別途提出を認めるシステム（任意の提出）

承認審査において、「製造方法」を詳細に審査することとなるため、原薬データの開示を巡る製剤メーカー/原薬メーカー等間のトラブルの回避

非開示情報（但し、公衆衛生上の安全性に関する情報で特に求めのあった場合は除く）



MF登録を行うことができる者

- 国内外の原薬等製造業者等
- ただし、外国の事業者がMF登録申請を行う場合は、国内において当該登録等の事務を行う者として、原薬等国内管理人を選任する必要がある。必ず原薬等国内管理人の選任後にMF登録申請を行うこと。

(参考)

薬事法施行規則第72条第2項

原薬等登録原簿(MF)登録対象品目

- (医療用)医薬品原薬、中間体及び製剤原料(バルクのうち特殊な剤型等)
- 添加剤(新添加剤、新プレミックス)
- 医療機器原材料 ……*実施は未定*
- 容器・包装材 ……*医療機器に係るものは実施は未定*

※ 一般用医薬品(新有効成分含有一般用医薬品を除く。)に用いる原薬、中間体及び製剤原料については、当面MFを利用することは差し控えられたい。
(TSE資料は除く)

原薬等登録原簿(MF)登録事項

- ①原薬等の名称
- ②製造所の名称等
- ③成分及び分量又は本質に関する情報
- ④製造方法、製造工程管理、品質管理試験
- ⑤規格及び試験方法
- ⑥安定性試験、貯蔵方法及び有効期間
- ⑦非臨床試験(主として新添加剤の場合)
- ⑧安全性に関する情報
- ⑨製造業の許可区分又は外国製造業者の認定区分
- ⑩製造業の許可番号又は外国製造業者の認定番号及び年月日
- ⑪原薬等国内管理人

原薬等登録原簿(MF)登録証の交付と公示

MF登録されると…

【MF登録者に対し】

原薬等登録原簿登録証＋登録申請書の副本の交付

【一般に対し】

- 薬事法第14条の11第3項の規定に基づく公示

→[PMDAのHPに掲載](http://www.pmda.go.jp/) (<http://www.pmda.go.jp/>)

- 公示内容:

MF登録番号、登録年月日(変更登録年月日)、登録者
氏名 及び住所、登録品目名、登録区分

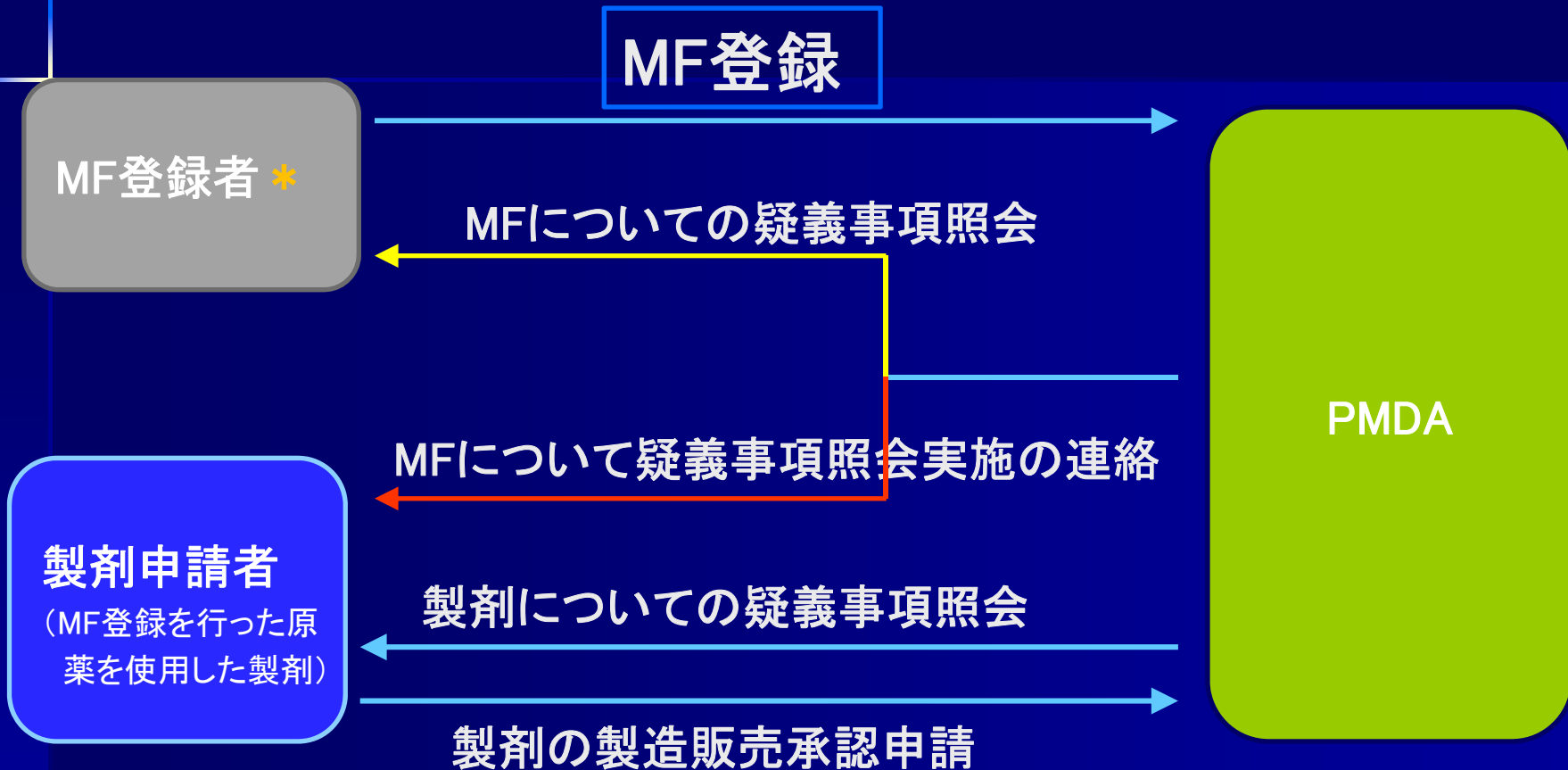
※参考通知:

原薬等登録原簿の利用に関する指針について(平成17年2月10日 薬食審査発第0210004号)

原薬等登録原簿(MF)登録事項の位置付け

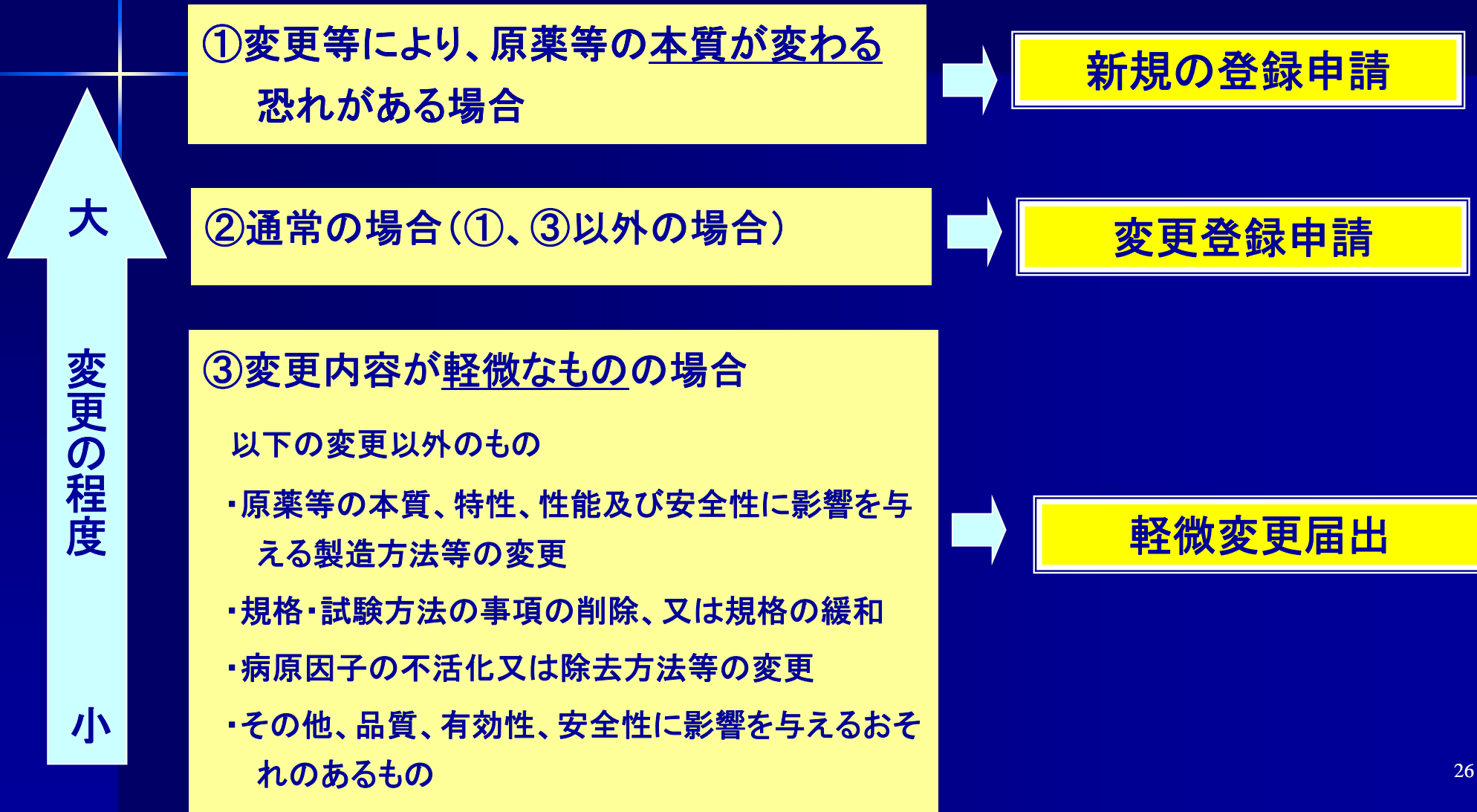
- MFに登録される情報
 - ✓ 製剤の製造販売承認申請書に一部代わるもの
 - ✓ 製剤の製造販売承認申請に際しての添付資料に一部代わるもの
- 当該MFを利用した製剤の承認審査時に登録事項が審査される。製剤に係る審査の際、CTDの第3部(モジュール3)資料のほか、第2部(モジュール2)(添付資料概要)に相当する資料も必要となる。

MFを引用した製剤の承認審査の概要

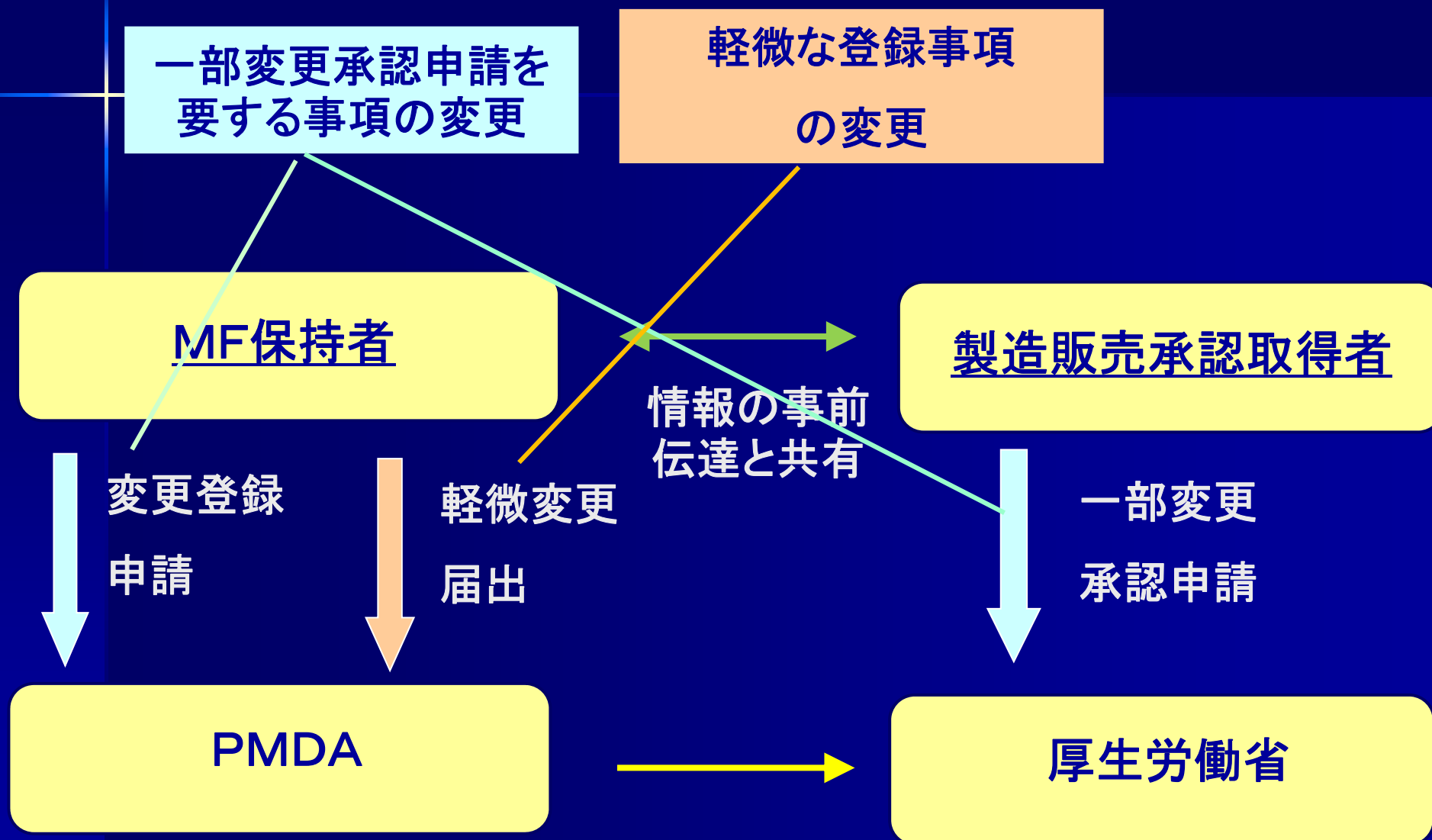


* MF登録者：
登録者が海外の製造業者である場合、照会事項は原薬等国内管理人を介して行われる。

MF登録事項の変更手続き



MF登録事項変更申請等と製剤の一部変更承認申請等



医薬品製剤の承認申請に際し添付すべき資料

薬事法施行規則第40条第1項第1号で規定する資料	左欄資料の範囲 (H17.3.31 薬食発0331015号)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯 に関する資料 2 外国における使用状況 // 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 //
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等 // 2 製造方法 // 3 規格及び試験方法 //
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 // 2 苛酷試験 // 3 加速試験 //
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 // 2 副次的薬理・安全性薬理 // 3 その他の薬理 //
ホ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料	1 吸収 2 分布 3 代謝 4 排泄 5 生物学的同等性 6 その他の薬物動態 //
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性 // 2 反復投与毒性 // 3 遺伝毒性 // 4 がん原性 // 5 生殖発生毒性 // 6 局所刺激性 // 7 その他の毒性 //
ト 臨床試験等の試験成績に関する資料	臨床試験成績 //

API製造業者が関係
MF登録時に添付が必要とされる資料あり

➤ 留意事項

MF登録申請時の手続き、
登録事項の変更・軽微な変更

MF登録申請の手続きの留意事項－1

- 登録申請書等関係する書類は邦文で記載
- 外国から日本(PMDA)にMF登録する際
日本に在住する**国内管理人(1者のみ選任可)**を通じなければ申請出来ない。(EUのDMF制度との相違点)
(参考) 薬事法施行規則第72条第2項

※**国内管理人**:資格不要。

日本国内に住所を有する当該登録申請等に係る事務を行う者。
日本語での速やかな対応、MF登録後の登録状態の管理等、化学・日本の薬事法の知識、日本語の申請書を作れる能力必要

MF登録申請の手続きの留意事項－2

- Module1に対する日本薬事法の規定
製剤、特に新薬の承認審査では求めるが、MF登録
においては必要としていない。

- 制度の概略／日本MFの様式と必要内容の英文
説明書(ガイドライン)

PMDAのホームページ(英文版)に掲載

<http://www.pmda.go.jp/english/service/regulation.html>

MF登録申請の手続きの留意事項－3

- ① MF登録は任意で登録を行うことができるが、登録の際には登録に必要な形式が整っているのか、必要な資料が添付されているのかチェックされるのみであり、登録された内容の妥当性について審査されていない。従って、MF登録が受け付けられても、その内容について審査当局の承認が得られたことにはならない
- ② MF登録者（海外の原薬等製造業者にあつては**国内管理人**）は、登録事項の変更が生じる場合（軽微な変更の届出を行う場合であっても）、関係する製剤の承認申請者及び承認取得者に対して通知する必要あり。

登録事項の変更 -1

- MF登録者は、製剤の承認申請者に登録事項の変更について事前に通知すべきこととされている。
- 既にそのMFを利用して承認を取得している品目がある場合は、当該品目の承認取得者にも通知する。
- 登録事項の軽微な変更の届出を行う場合も、関係する承認申請者及び承認取得者に通知する。
- MF登録者ばかりでなく、その原薬を用いる製剤の承認申請者（承認取得者）も絡んで行われることになるので、両者の間の連携がスムーズでないと、トラブルが起こる可能性がある。

登録事項の変更 -2

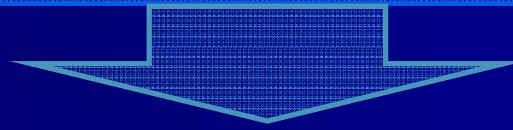
■ MFの登録内容を変更する場合

MF登録者は、その変更が「**軽微な変更**」か「**軽微ではない変更**」かを評価した上で、それぞれに応じた形で登録事項の変更手続きを行う必要がある。

- **軽微な変更(軽微変更届出)**: 製剤の有効性、安全性、品質にあまり影響を与えない変更
- **軽微でない変更(変更登録)**: 製剤の有効性、安全性、品質に影響を与える変更

登録事項の変更 -3

MF登録内容の変更は「**軽微な変更**」か「**軽微ではない変更**」かMF登録者(原薬等の製造業者)が評価



- MF登録者の側だけでは十分に評価することが困難な変更の場合も多い
- その場合には、その変更が軽微な変更か登録事項の変更登録申請を必要とする変更かを、MF登録業者と製剤の承認申請者及び承認取得者との間で十分に協議し、確認する必要がある。
- **いずれにしても、MF登録者と製剤の承認申請者及び承認取得者の間の連携が重要**

軽微な変更 -1

軽微変更届出の対象として登録された事項の変更

- 基本的には、変更の影響が軽微であることを確認の上、MF登録事項の**軽微変更届出**を行う。

- 軽微な変更であることが確認された場合

MF登録者は、**登録事項の軽微変更届出**を審査当局に提出

※添付資料

適切なバリデーション

変更管理を実施した旨の誓約書 など

※この場合、MF登録した原薬を用いて製造した製剤の承認取得者は、承認事項の**軽微変更届出**を行う必要はない。

軽微な変更 -2

軽微変更届出の対象として登録された事項の変更

- 軽微変更届出によりなされたMF登録内容の変更については、原則として届出時点ではその妥当性についての審査は行われない。
 - 届出は、MF登録者(&製剤の承認申請者)の 自己責任
 - 軽微変更届出の妥当性の判断は、届出後のGMP調査の際や製剤に係る一部変更承認申請が出されて審査が行われる際にチェックされる

改正されたGMP規則で
定められた変更管理を日常的に行うこと

軽微な変更 -3

軽微変更届出の対象として登録された事項の変更

■ 基本的には、変更の影響が軽微であることを確認の上、MF登録事項の**軽微変更届出**を行う。

しかしながら

➤ 軽微変更届出の対象事項であるが、MF登録時の予測と異なって製剤の品質への影響が軽微でないと評価された場合

※MF登録者自身の変更管理手続きにおいて品質への影響を否定できない結果が出た場合

※製剤の承認取得者との協議の結果、軽微でない変更と評価された場合など

↓

当該変更を中止する、再検討する、一部変更申請の手続きを行う、あるいは新規の原薬として登録し直すなど

軽微な変更 -4

軽微変更届出の対象として登録された事項の変更

➤ 本来、軽微変更では行うべきでない製造工程の変更等について軽微変更届出を行ったことがGMP調査などの際に分かった場合

- 当該軽微変更届出は無効
- 薬事法違反を問われる可能性がある
- 変更した工程で製造された製品については、当該変更のリスクに応じて、出荷停止、回収、その他の行政措置がとられることになる

改正されたGMP規則で定められた
変更管理を日常的に行うこと。
製剤の承認取得者との間で十分に協議すること。

軽微でない変更 -1

一部変更申請の対象として登録された事項の変更

■ 一部変更申請の対象として登録された事項を変更する場合、基本的にはMF登録事項の変更登録申請を行う必要がある

ただし、

- 軽微変更届出の対象として登録されている事項の変更であっても、変更にあたって製剤への影響について検討した結果、軽微でない変更と評価された場合も同様にMFの**変更登録申請**を行う必要がある。
- これらの場合、**製剤の承認取得者**は、その影響が製剤の承認内容から見て許容できる範囲にあるかどうかを判断した上で、**製剤の承認事項一部変更承認申請等の手続き**を行う必要がある。

軽微でない変更 -2

一部変更申請の対象として登録された事項の変更

変更内容が許容できる範囲内の影響と判断される場合

- MF登録者は、MF登録事項の変更登録申請書を審査当局に提出
 - ※登録事項の変更に係る添付資料
 - 実測値
 - 適切なバリデーション
 - 変更管理を実施した旨の誓約書 など
- MF登録した原薬を利用して承認されたすべての製剤の一部変更承認申請が出揃い、それらの審査を終え承認が得られたときに、変更された登録証が交付される。
- なお、変更内容が許容できない影響を製剤に与えると判断される場合には、そもそも製剤の承認取得者にとって当該変更を受け入れられない場合もある

参考：関連するウェブサイト

- 厚生労働省：<http://www.mhlw.go.jp>
- 医薬品医療機器総合機構：
<http://www.pmda.go.jp>
- 医薬品医療機器情報提供ホームページ：
<http://www.info.pmda.go.jp/index.html>
- 国立医薬品食品衛生研究所：
<http://www.nihs.go.jp/index-j.html>