

日本の薬事制度について

厚生労働省 医薬食品局審査管理課

中西 民二

本日の内容

- 医薬品の製造販売
- 外国製造業者の認定とGMP適合性調査
 - 外国製造業者の認定
 - 承認審査におけるGMP適合性調査
- 原薬等登録原簿（MF）

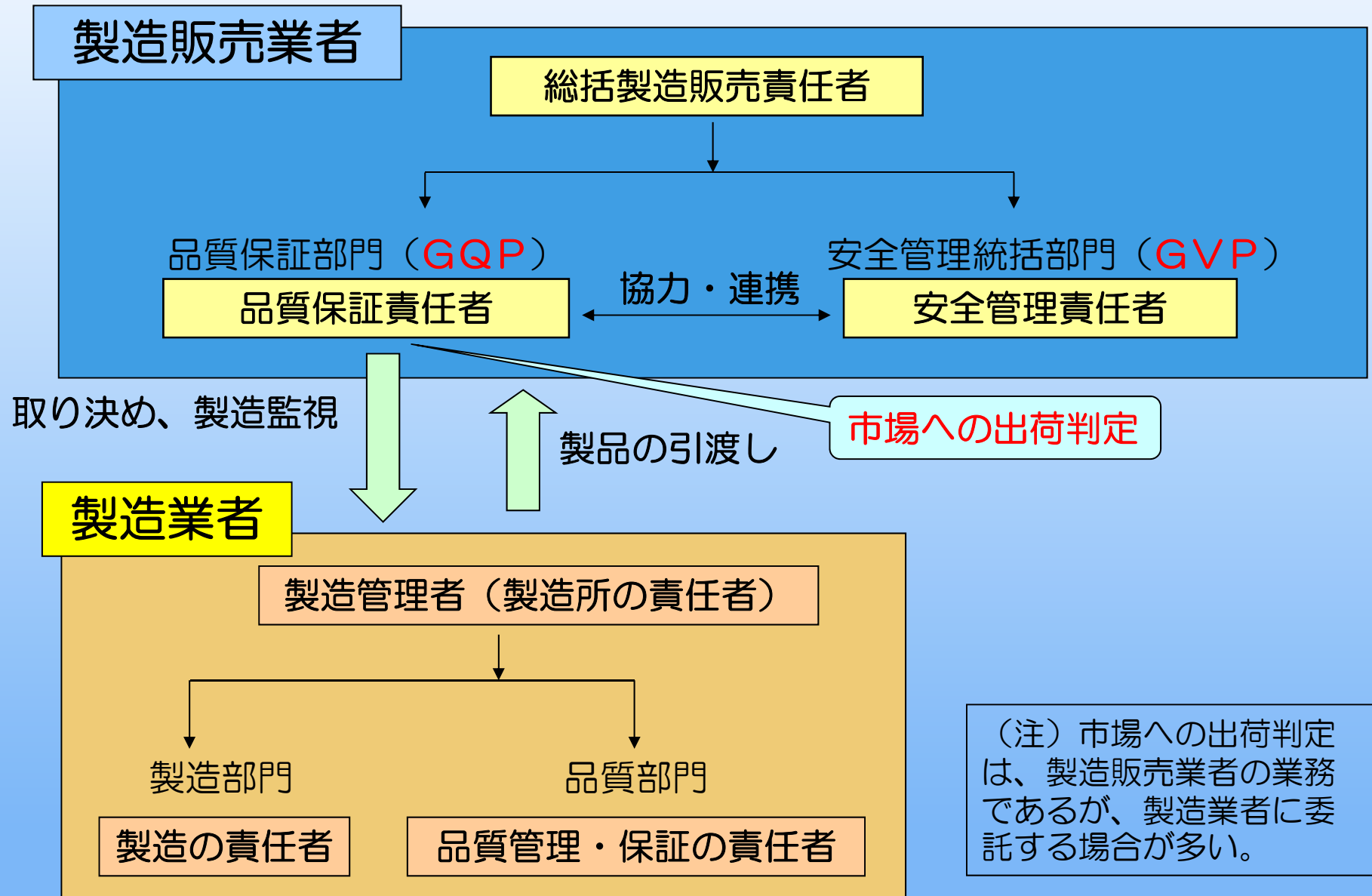


医薬品の製造販売

医薬品の製造販売に関する規制

- **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



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。

■ 製造業の許可（認定）が必要

- 業者が医薬品を製造する能力があることを示すことにより、許可（認定）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。

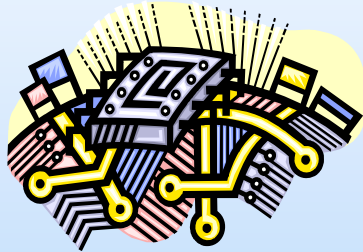
医薬品の製造販売承認の要件 (法第14条第2項)

- 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、安全性に問題がないこと
 - 製造所において製造管理及び品質管理の基準（GMP）に適合



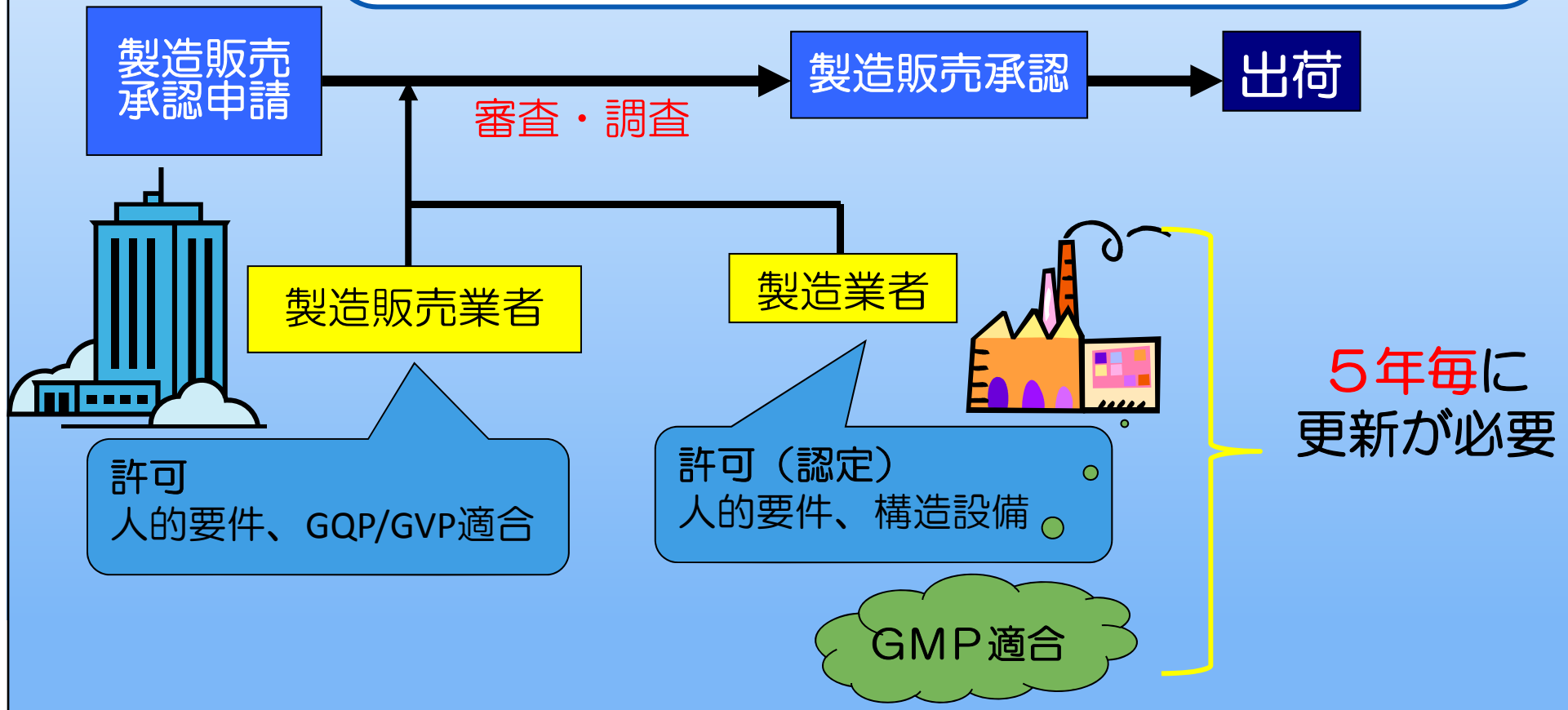
外国製造業者の認定と GMP適合性調査

製造販売承認とその要件



承認要件

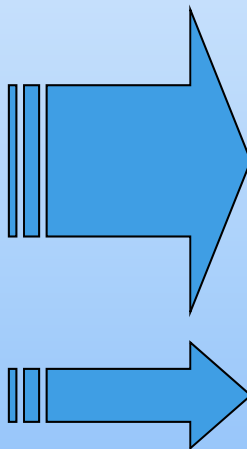
- 品質、有効性及び安全性 : 承認審査
- 製造販売業許可及び製造業許可（認定） : 許可（認定）要件調査
- GMP適合 : 工場に対するGMP調査



GMP適合性調査・許可（認定）要件調査

GMP 適合性調査

許可（認定）
要件調査



製造所

GMPと許可（認定）に係る省令

- GMP省例

- 「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」 医薬品・医薬部外品GMP省令（平成16年厚生労働省令第179号）

- 製造業の許可（認定）に係る省令

- 「薬局等構造設備規則」（昭和36年厚生省令第2号）

- GMP適合性調査、許可（認定）とも、5年ごとに更新が必要。



外国製造業者の認定

外国製造業者

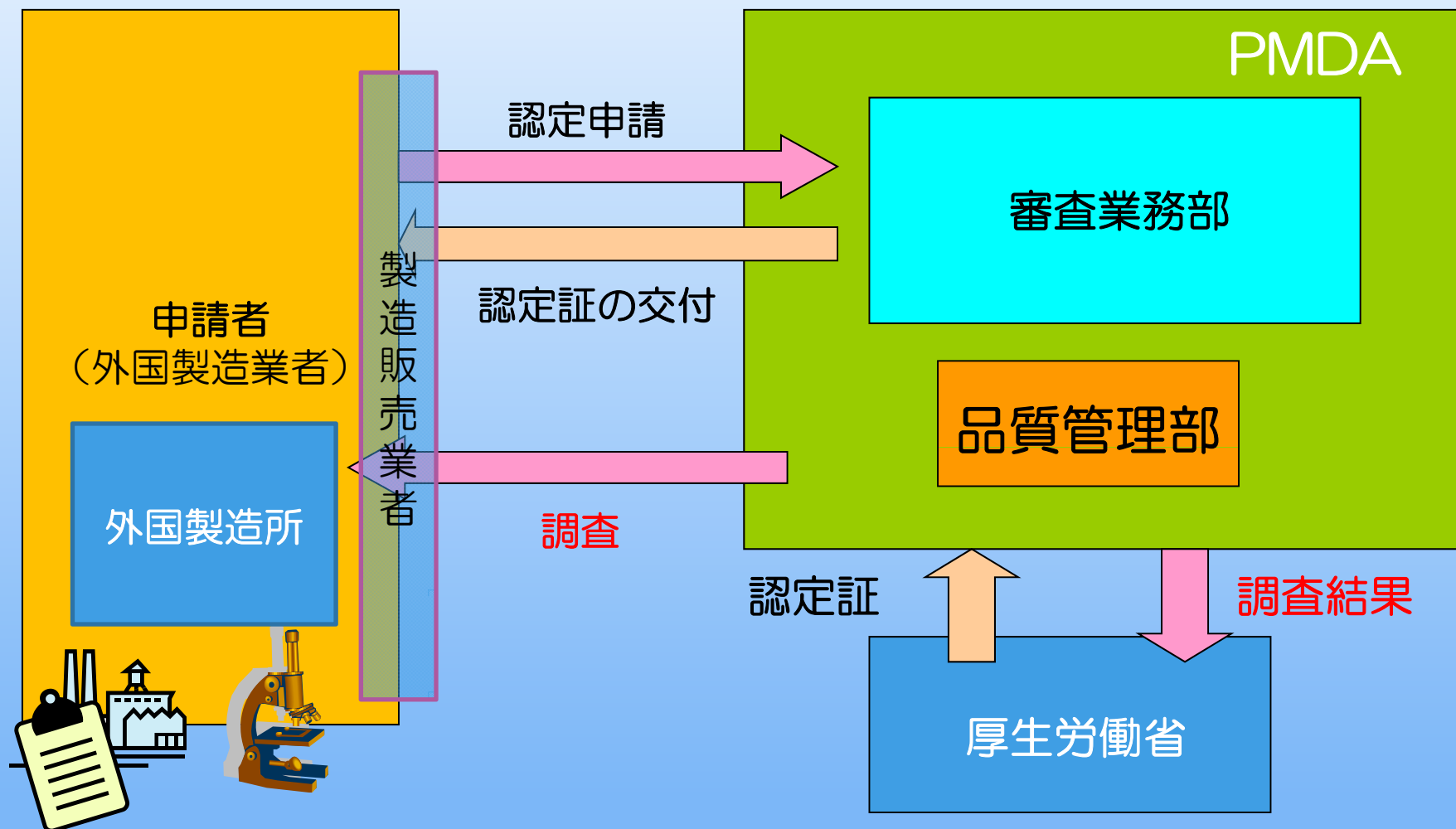
- 外国製造業者

- 外国において日本に輸入される医薬品、医療機器又は医薬部外品を製造しようとする者
- 国内製造業者の許可と同様に、外国製造業者が認定を受けていることが当該医薬品の製造販売承認の要件（日本に輸入される原薬のみを製造する外国製造業者も認定が必要）

外国製造業者の認定

- 外国製造業者の認定は厚生労働大臣が行う。
- 製造所ごとに、区分ごとに従って与えられる。
- 有効期間は5年である。
- 認定には申請手続きと手数料が必要である。
- PMDAは厚生労働省令で定める基準（薬局等構造設備規則）に適合しているかどうかを調査する。

外国製造業者の認定の流れ



外国製造業者の認定区分

1. 生物学的製剤等 （施行規則第36条第1項第1号）

生物学的製剤、国家検定医薬品、遺伝子組換え技術応用医薬品、細胞培養技術応用医薬品、細胞組織医薬品、特定生物由来製品の製造工程の全部又は一部を行うもの

2. 放射性医薬品 （施行規則第36条第1項第2号）

放射性医薬品の製造工程の全部又は一部を行うもの

3. 無菌医薬品 （施行規則第36条第1項第3号）

無菌医薬品の製造工程の全部又は一部を行うもの

4. 一般 （施行規則第36条第1項第4号）

前3号に掲げる医薬品以外の医薬品の製造工程の全部又は一部を行うもの

5. 包装・表示・保管 （施行規則第36条第1項第5号）

包装、表示又は保管のみを行うもの



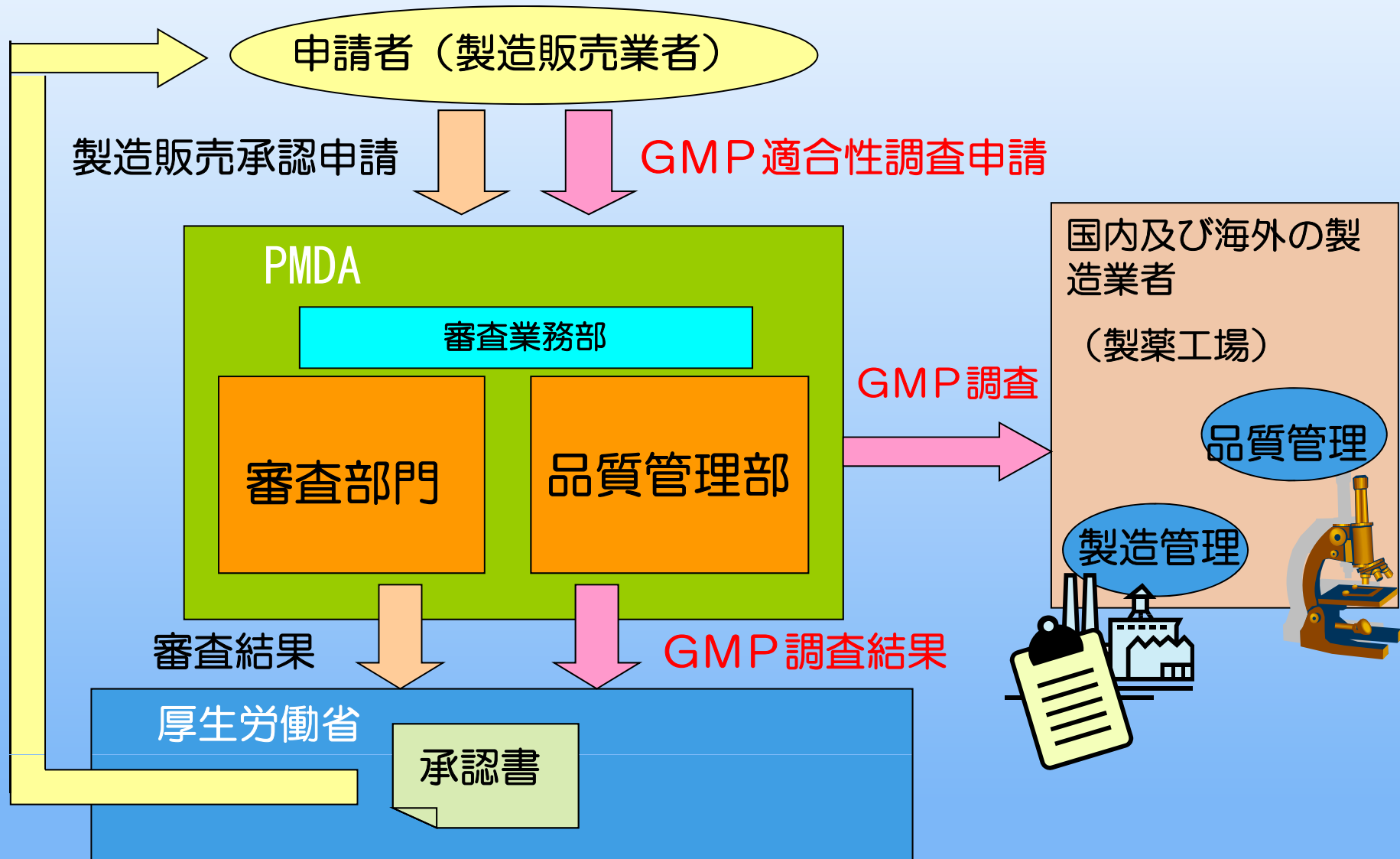
GMP適合性調査

PMDAで行うGMP適合性調査（医薬品）

- （1）以下の品目の製造に関する国内施設
 - 新医薬品（再審査結果が出るまでの新医薬品）、生物学的製剤、国家検定医薬品、放射性医薬品、遺伝子組換え技術応用医薬品、細胞培養技術応用医薬品、細胞組織医薬品、特定生物由来医薬品を製造する国内製造所
- （2） 医薬品及び医薬部外品の海外製造所

＊ その他の製造所については、都道府県が実施。

医薬品のGMP実地調査の流れ



海外製造所に対する実地調査の留意点

- ▣ 原則、国内製造所と同等の調査を実施
- ▣ 予め、製造業者へ日本のGMP省令等の情報を提供
- ▣ 日本のGMP省令で要求される製品標準書、基準書、手順書に該当する文書の準備
- ▣ 日本のGQP省令に基づく製造販売業者と製造業者との取決め事項が確認できる書面の準備
- ▣ 調査事項に応じて回答できる担当者の確保（調査先の製造所で、目的の調査が完了できる体制）
- ▣ 適切な通訳を確保
- ▣ 必要に応じて資料の翻訳
- ▣ 効率的な調査日程の作成

海外製造所で見られる指導事項

- 承認申請書との齟齬（成分・分量欄の規格、製造条件等）
- GQP上の取決めに関する不備（技術的条件の取決め、変更管理等）
- 日本のGMP省令、基準適合性への不備（特に生物由来原料基準対応、記録の保管期間など）



MF制度について

承認申請書とは？

- CTD 第一部（各極の行政文書）
 - 製造販売承認申請書、添付文書（案）など各地域に特異的な文書が含まれる
- 製造販売承認申請書
 - 販売名、成分分量、製造方法、用法用量、効能効果、貯法・有効期間、規格・試験法等が記載され、承認後には、これらの内容が承認事項となる
 - 承認後に、その内容を変更するときには、一部変更承認申請、又は、軽微変更届を行う必要がある

製造方法欄の具体的な記載例

Step1 (重要工程)

軽微変更届出対象

2 - (1 - トリフェニルメチル - 1H - テトラゾル - 5 - イル) - 4' - ブロモメチルビフェニル
[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℃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℃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℃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℃》で, 8~1
0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。

一部変更承認申請対象

Step2

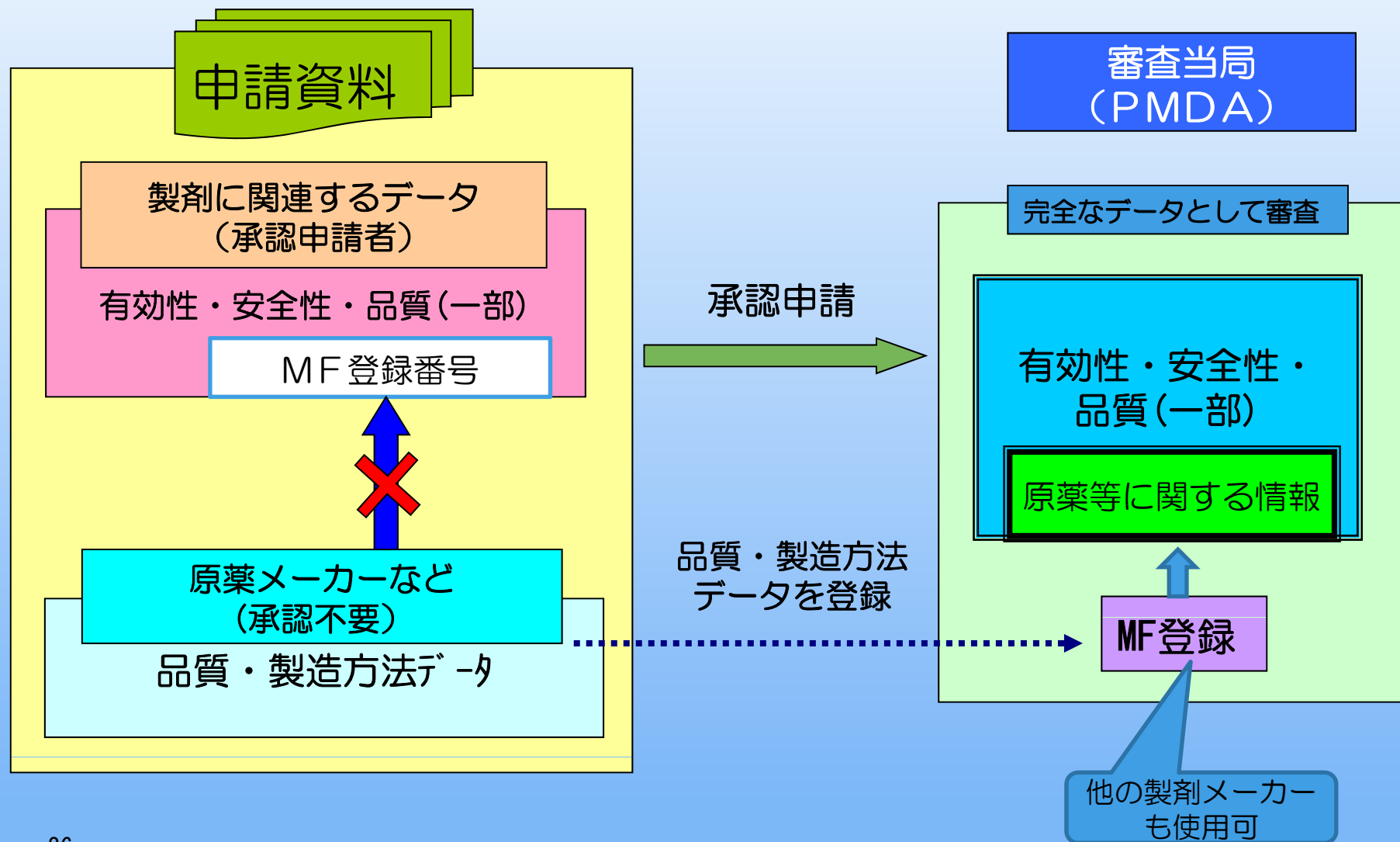
Step1 で得た [3] 『(約22kg)』, “10%”塩酸 『(200L)』およびテトラヒドロフ
ラン 『(400L)』を『25℃で24時間』かき混ぜる。反応液に“10%”水酸化ナトリウム水
溶液 『(200L)』を加える。混合液を減圧濃縮する。残留物に水 『(100L)』を加える。ろ
過して不溶物を除去する。ろ液を“35%”塩酸でpH±0.5に調整する。

析出した結晶を遠心分離し, 水で洗浄する。結晶を《40℃》で減圧乾燥し, 1 - [2' - (1H
- テトラゾル - 5 - イル) ビフェニル - 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 - 1H - イミダゾール [4] の粗結晶を得る。

原薬等登録原簿（MF）制度

- 原薬等の製造業者が、製造方法などに関するノウハウを製剤の承認申請者の開示したくない場合に、そのノウハウを含む情報をMFとして登録しておく制度
- 製品中で使用している原薬等、承認申請者以外の製造業者から、品質、製造方法に関する情報について別途提出を認めるシステム
- MFに登録するかどうかは、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を利用した承認申請



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（新規添加剤、新規プレミックス添加剤）
- 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

- ▣ 原薬等の名称
- ▣ 製造所の名称等
- ▣ 成分及び分量又は本質に関する情報
- ▣ 製造方法、製造工程管理、品質管理試験
- ▣ 規格及び試験方法
- ▣ 安定性試験、貯蔵方法及び有効期間
- ▣ 非臨床試験（主として新添加剤の場合）
- ▣ 製造業の許可区分又は外国製造業者の認定区分
- ▣ 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
- ▣ 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/>)

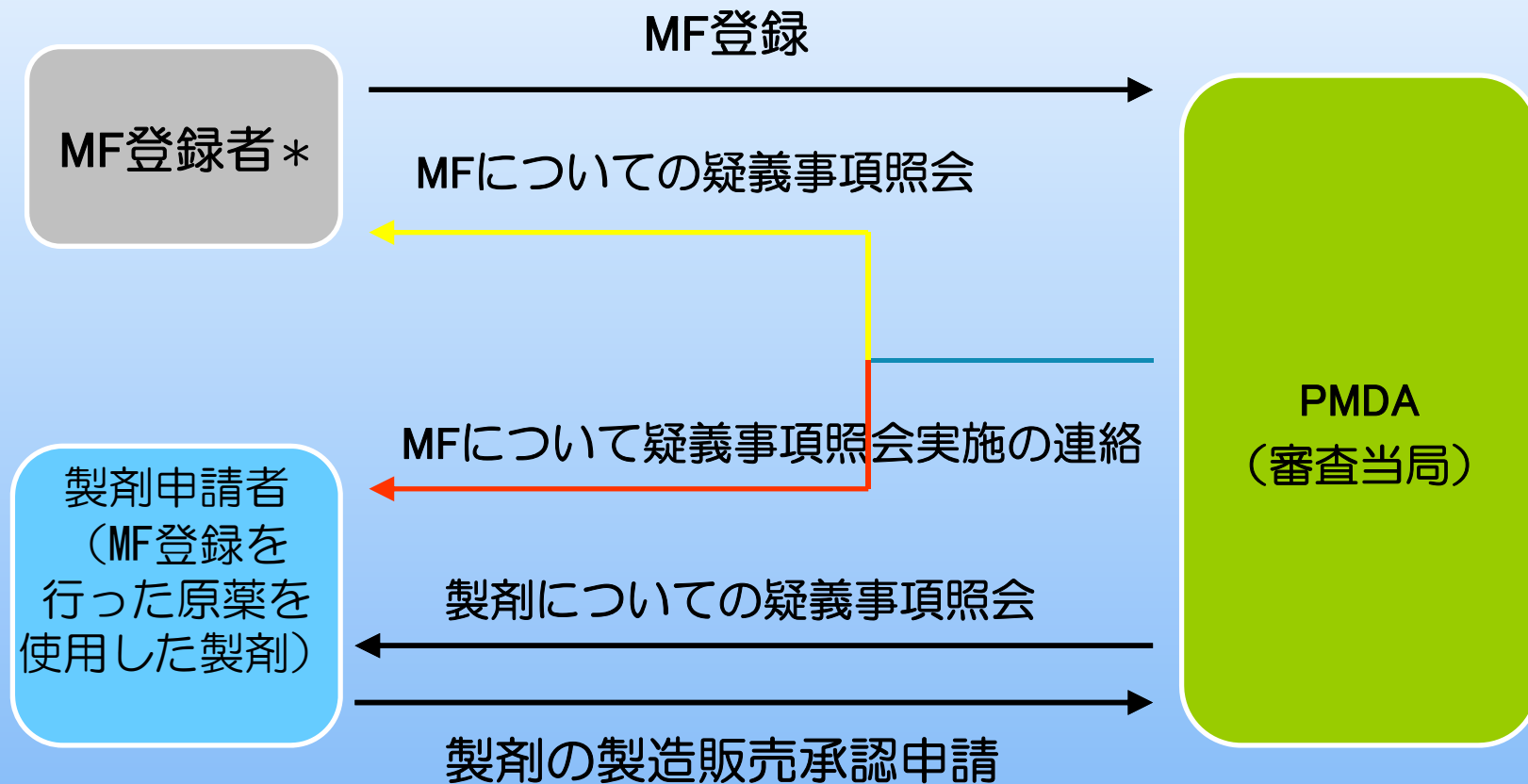
○公示内容：

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

MF登録者が製剤承認申請者等へ開示すべき情報

	申請者（開示）パート	制限パート
3.2.S.1 一般情報	○	
3.2.S.2 製造		
3.2.S.2.1 製造業者	○	
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセスコントロール	○	○
3.2.S.2.3 原材料の管理		○
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理		○
3.2.S.2.5 プロセスバリデーション／プロセス評価		○
3.2.S.2.4 製造工程の開発の経緯		○
3.2.S.3 特性		
3.2.S.3.1 構造及びその他の特性の解明	○	双方に○が記載されている場合は、開示パート事項。ただし、MF登録者の知的財産に係る情報は制限パートとできる
3.2.S.3.2 不純物	○	
3.2.S.4 原薬の管理		
3.2.S.4.1 規格及び試験方法	○	
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	○	
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	○	
3.2.S.4.4 ロット分析	○	○
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（設定根拠）	○	○
3.2.S.5 標準品又は標準物質	○	
3.2.S.6 容器及び施栓系	○	
3.2.S.7 安定性	○	

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。

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
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登録者の留意事項

- 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
- MF登録時に、登録された内容の妥当性について審査されていない。つまり、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。
- MF登録者（海外の原薬等製造業者にあっては**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。

ご静聴ありがとうございました。

