

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

わが国におけるマスターファイル制度のあり方に関する考察

分担研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

研究要旨 平成15年7月に行われた薬事法の改正では、我が国の医薬品の承認・許可制度が欧米と同様の販売承認をベースとしたものに抜本的に改められて、元売業者が医薬品を市場に供給するに当たっての最終責任を負うこととされるとともに、全面的な委託製造の実現、原薬等登録原簿〔マスターファイル（MF）〕制度の導入、GMPの承認要件化などが図られている。

このうち、マスターファイル制度の導入に関しては、改正薬事法が平成17年4月に施行されるのに向けて、マスターファイル検討会（厚生労働省医薬食品局審査管理課）において、その具体的な内容の検討作業が進められてきており、これまで4回行われた検討会での議論を基に、別紙資料として添付した指針案〔原薬等登録原簿の利用に関する指針（案）〕がとりまとめられている。

この指針案によって、わが国におけるマスターファイル制度の運用方針がほぼ定まったものと考えられる。今後は、マスターファイルの運用システムの電子化が図られ、若干の試行を経て、平成17年4月の実施を迎えることになる。

本研究では、原薬などの製造業者が、製造方法など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、規制当局の審査に提供できるようにするというマスターファイル制度の狙いを実現するには、わが国の制度をどのようなものとすべきかについて検討した。

キーワード： 医薬品の承認審査、コモンテクニカルドキュメント（CTD）、承認申請資料への製造方法に関する詳細な記載の必要性、薬事法改正、原薬等登録原簿〔マスターファイル（MF）〕制度の導入、ノウハウの保護、任意登録制、制限パート（原薬等製造者限定パート）、申請者（開示）パート

A. 研究目的

我が国においても医薬品の承認申請資料はコモンテクニカルドキュメント（CTD）に基づいて作成されるようになりつつある。しかしながら、現行の医薬品の承認・許可制度の下でCTDを運用した場合、我が国と欧米の間の制度の違い（日本：製造承認、欧米：販売承認）が原因となって、欧米企業との間で種々の軋轢が生じることも予想された。こうしたことから、ICHによる医薬品規制の国際調和が実質的な成果を挙げるためには、我が国の承認・許可制度を欧米と共通のベースをもつものに改める必要性があるとの声が高まり、非加熱血液製剤によるエイズ感染や乾燥ヒト硬膜の移植によるヤコブ病感染のような薬害が新たに発生するのを防止するために、生物由来医薬品や医療機器に対する安全対策の強化が求められていたこともあって、平成15年7月に薬事法の改正が行わ

れた。

この改正では、我が国の医薬品の承認・許可制度が欧米と同様の販売承認をベースとしたものに抜本的に改められて、元売業者（ライセンスホルダー）が医薬品を市場に供給するに当たっての最終責任を負うこととされるとともに、全面的な委託製造の実現、原薬等登録原簿〔マスターファイル（MF）〕制度の導入、GMPの承認要件化などが図られている。

このうち、マスターファイル制度の導入に関しては、改正薬事法が平成17年4月に施行されるのに向けて、現在、マスターファイル検討会（厚生労働省医薬食品局審査管理課；座長：小嶋茂雄国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）において、その具体的な内容の検討作業が進められている。

本研究では、原薬などの製造業者が、製造方法など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、規制当局の審

査に提供できるようにするというマスターファイル制度の狙いを実現するには、わが国の制度をどのようなものとすべきかについて検討した。

B. 研究方法

平成11年度に行われた欧米のDMF制度に関する厚生科学研究の成果¹⁾、ならびにこれまでに4回開催されたマスターファイル検討会における議論を踏まえて、わが国におけるマスターファイル制度のあり方に関して考察を加えた。

C. 研究成果ならびに考察

1. 日本と欧米の医薬品承認・許可制度の比較

1-1. 医薬品の承認・許可対象

現行のわが国の制度（製造承認）は、製造行為に着目したものであり、原薬も製剤も承認の対象とされている。一方、欧米の制度（販売承認）においては、市場に出回って患者に医薬品として投与されるのは製剤であることから、製剤が承認の対象とされており、原薬は製剤を構成する重要な成分として、詳細な資料の提出が求められている。

わが国においても、改正された承認・許可制

度の下では、欧米と同様に、製剤だけが承認（販売承認）の対象となり、原薬は独立した審査対象ではなくなって、製剤の一部として審査されることになる。

1-2. 医薬品の承認事項

わが国では、承認の対象は医薬品承認書である。一方、欧米では、承認裁定書（承認状）、資料概要、試験報告書、添付文書、表示内容などが承認の対象となっており、わが国に比べて対象とされている範囲がかなり広い（表1）。

わが国においても、改正薬事法の下では、医薬品承認申請書にその製造方法を詳細に記載することなどが求められるようになる。製造方法の詳細な記載を義務づけるには、その裏付けとして原薬等の製造業者の知的財産権（ノウハウ）を保護する必要があり、そのための制度として原薬等登録原簿〔マスターファイル（MF）〕制度の導入が図られたものである。

2. 欧米のDMF制度

DMF制度は、製剤の承認申請者と原薬の製造業者が異なっており、原薬の製造業者が製造方法などに関するノウハウを含む情報を承認申請者に開示したくない場合に、当該情報をDMFとして登録しておく制度である。

表1 日米欧の承認(許可)申請資料パッケージの比較

資料パッケージ			日本(現行)	米国	EU
SPC/Labeling (製品特性概要書)			承認書 (承認申請書)	許可状 (表示、添付文書)	承認裁定書 (SPC 表示、添付文書)
Assessment Report			審査報告書 (公開概要書)	審査報告書 (Review Report)	審査報告書 (EPAR)
Summaries Expert Report Gaiyo (概要)			承認事項設定根拠 資料概要	申請概要欄(SBA) 総括概要 資料概要	専門家報告書 要約表 資料概要
品質	安全性	有効性	添付資料 (Full Report)	試験報告書 (Full Report)	試験報告書 (Full Report)
バッチ	被験動物	被験者	生データ (Raw Data)	Case Report Forms (Raw Data)	総括報告書(統計的に まとめたもの)
GMP	GLP	GCP	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○
ドラッグマスターファイル (DMF)			—	DMFs	EDMF

SPC: Summary of Product Characteristics, EPAR: European Public Assessment Report, EDMF: European Drug Master File. は、承認や一部変更の対象

2-2. EUのDMF制度

2-2-1. 登録の対象

EUでは、DMFに登録できるのは原薬のみとされており、

- ①欧州薬局方（EP）またはEU加盟国の薬局方に未収載の原薬
- ②EPまたは加盟国の薬局方に収載されている原薬ではあるが、薬局方に記載されていない不純物が生じる可能性のある方法で製造され、かつ、収載された各条ではその不純物について十分な品質管理ができない原薬

が対象とされている。

2-2-2. 申請者パートと原薬製造者限定パート

EUのDMF（EDMF）は、申請者パート（Applicant part）と原薬製造者限定パート（Active Substance Manufacturer Restricted Part）から構成される。

申請者パートは、原薬製造業者から製剤の承認申請者に提供されて、承認申請資料に含められる部分である。申請者パートには、通常、製造方法の簡単な概要、製造方法に由来する不純物、単離操作に由来する不純物（天然物）、分解に由来する可能性のある不純物に関する情報、および該当する場合には、規格設定不純物の毒性に関する情報が記載される。

原薬製造者限定パートは、規制当局に対してのみ提供される部分である。原薬製造者限定パートには、反応条件、温度、バリデーション、および製造工程の重要なステップの評価データなどの製造方法の個別ステップに関する詳細な情報、ならびに製造中の品質管理に関する詳細情報が記載されるが、これらの情報にはノウハウが含まれることがあるので、規制当局に対してのみ提供される。

原薬製造業者は、承認申請がなされた後、直ちに両パートをDMFとしてまとめて審査当局に提出する。原薬製造者限定パートに変更が生じた場合には、規制当局のみに通知する。一方、申請者パートが変更された場合は、当該DMFに関連するすべての販売承認申請者および承認取得者に通知しなければならない。

2-2-3. 内容の変更手続き

EDMFの内容の変更手続きは、Type I（申請後30日で審査）とType II（申請後90日で審査）に分かれている。品質に関する変更手続きは、

Type I とされるものが多く、手続き開始後30日以内に規制当局より異議がなければ、承認されたものと見なされる。

3. 改正薬事法における原薬等登録原簿に関する規定（抜粋）

平成15年7月に改正された薬事法には、原薬等登録原簿に関して下記のような規定がある。

第14条（原薬等登録原簿登録内容の承認審査への活用）

4 第1項の申請に係る医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器が、第14条の11第1項に規定する原薬等登録原簿に収められている原薬等（原薬たる医薬品その他厚生労働省令で定める物をいう。以下同じ。）を原料又は材料として製造されるものであるときは、第1項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、当該原薬等が原薬等登録原簿に収められていることを証する書面をもって前項の規定により添付するものとされた資料の一部に代えることができる。

第14条の11（原薬等登録原簿への登録）

原薬等を製造する者（外国において製造する者も含む。）は、その原薬等の名称、成分（成分が不明のものにあつては、その本質）、製法、性状、品質、貯法その他厚生労働省令で定める事項について、原薬等登録原簿に登録を受けることができる。

2 厚生労働大臣は、前項の登録の申請があったときは、次条第1項の規定により申請を却下する場合を除き、前項の厚生労働省令で定める事項を原薬等登録原簿に登録するものとする。

3 厚生労働大臣は、前項の規定による登録をしたときは、厚生労働省令で定める事項を公示するものとする。

第14条の11第1項に「原薬等を製造する者（外国において製造する者も含む。）は、……原薬等登録原簿に登録を受けることができる。」と規定されていることから分かるように、マスターファイルに登録するかどうかは、欧米と同様に法的義務とはされておらず、原薬等の製造業者の自主判断に任せられている（任意登録制である）。

第14条の12（登録申請の却下） 略

第15条（登録事項の変更）

第14条の11第1項の登録を受けた者は、同項に規定する厚生労働省令で定める事項の一部を変更しようとするとき（当該変更が厚生労働省令で定める軽微な変更であるときを除く。）は、その変更について、原薬等登録原簿に登録を受けなければならない。この場合においては、同条第2項及び第3項並びに前条の規定を準用する。

2 第14条の11第1項の登録を受けた者は、前項の厚生労働省令で定める軽微な変更について、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣にその旨を届け出なければならない。

第16条（登録の抹消） 略

第15条では、登録事項の変更に関して、軽微でない変更の場合には「原薬等登録原簿に登録を受けなければならない」（第1項）とし、軽微な変更の場合には「厚生労働大臣にその旨を届け出なければならない」（第2項）としており、変更が軽微かどうかで扱いが異なってくる。このため、第15条第1項で「軽微な変更」について「厚生労働省令で定める」こととされている。

この「軽微な変更」とはどのような変更を指すのかに関しては、平成15年度の厚生労働科学研究「医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究」（主任研究者：奥田晴宏国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長）において検討が進められている。奥田班は、薬事法の改正で医薬品承認書に製造方法の詳細な記載を求める（製造方法の詳細が承認事項となる）に当たって、その変更に関しても、軽微なものは届け出で済むが、軽微でないものについては一部変更申請を行う必要があるとされているため、厚生労働省審査管理課の要請で「軽微な変更」の定義を定めることを目的として研究を行っているもので、マスターファイル制度における「軽微な変更」についても、奥田班の検討結果に基づいて定められる指針によって判断することとされている。

上記の薬事法条文に見られるように、マスターファイル制度の詳細については「厚生労働省令で定める」こととされている。このため、マスターファイル検討会が組織され、具体的な内

容についての検討作業が進められている。

4. マスターファイル検討会における論点

4.1. これまでの検討経過

第1回検討会（平成15年3月14日）

- ・マスターファイル制度に関する自由討論

第2回検討会（平成15年5月30日）

- ・マスターファイルの登録項目
- ・マスターファイルの登録・変更手続きなど

第3回検討会（平成15年9月4日）

- ・パブリックコメントについての検討
- ・医療機器材料その他のマスターファイル登録事項など

第4回検討会（平成16年3月12日）

- ・マスターファイルの利用に関する指針
- ・マスターファイルの電子化など

4.2. マスターファイル検討会での論点ならびにマスターファイルの利用に関する指針案について

4.2.1. マスターファイルの登録対象

上述のように、米国のDMFにおいては登録の対象が原薬、中間体、製剤、医薬品添加剤、包装材料等と広いのに対して、EUのDMFでは登録の対象が原薬に限定されている。

この点に関しては、日薬連などの業界側から、その製造等に企業ノウハウが存在し、申請医薬品の品質の審査に必要な物は登録対象とすべきであるとの意見が出され、これに基づいて、

- ・専ら医薬品の製造に用いる医薬品及びその原料
- ・医薬品の製造に用いる医薬品以外の成分
- ・医療機器の製造に用いられる材料
- ・医薬品の包装材料

などを対象とするとの案が提出された。

検討会における論点は、医薬品中間体や製剤バルクを対象に含めるかどうかという点であったが、結局、別紙資料として添付した原薬等登録原簿の利用に関する指針（案）（指針案）の2(2)①項にあるように、「すべての医薬品・医療機器の製造の用に供される原料又は材料について対象とすることができる。」とされた。具体例として、次のようなものが挙げられている：

- ・ 医薬品原薬及び中間体
- ・ 製剤原料（バルクのうち特殊な剤型等）
- ・ 添加剤
- ・ 医療機器材料
- ・ 容器・包装材（承認審査において必要性を認められたものに限る。）

残された問題点は、対象範囲を広くした場合、マスターファイル制度の運用を担当する（独）医薬品医療機器総合機構（総合機構）にそれだけ多くのキャパシティが必要となることであるが、この点については、制度の運用の中で必要な体制を整備していくべきものと考えられる。

4.2.2. マスターファイルの登録事項

業界側から、マスターファイルの登録事項は、登録対象の原薬等の審査に必要な内容を登録できる事項と位置づけるべきであり、登録すべき事項（必須登録項目）として規定するのは好ましくないとの意見が出された。

指針案においてもこの意見が採用されて、2(2)③項に「登録することができる事項は、製造所の名称等の登録証記載情報の他、成分及び分量又は本質（主として医薬品原料）、製造方法、規格及び試験方法、安定性に関する情報、貯蔵方法及び有効期間等、安全性等に関する情報（主として新添加剤）の範囲である。」のように、登録することができる事項であることが明記された。

なお、登録証記載情報は下記の通りである：

- ・ 登録番号
- ・ 登録年月日
- ・ 録品品目名
- ・ 登録区分
- ・ 製造者（医薬品、医療機器の製造業の許可業者又は認定業者にあつては、許可又は認定の区分並びに許可・認定番号）
- ・ 製造所の名称、所在地
- ・ 外国製造業者の場合、国内においてその登録事務を代行する者の名前・住所

4.2.3. マスターファイル利用／非利用での整合性の担保

指針案の3(1)項に「マスターファイルに登録される情報は、医薬品等の承認申請書に一部代わるもの（登録申請書をいう。）及び添付資料（・・・）に一部代わるものとして取り扱う

ものである。」とされているように、マスターファイルに登録された情報をもって、承認申請書あるいは添付資料の一部に代えることができる」とされている。

検討会での論点は、このマスターファイル制度が任意登録制度であり、原薬等製造業者の中にマスターファイルを利用する者と利用しない者が出てくる可能性があることから、このマスターファイル利用／非利用で、承認審査の内容に差が生じないようにすることであった。

この点については次のような議論が行われた：薬事法の改正で医薬品承認書に製造方法の詳細な記載が求められるようになる（製造方法の詳細が承認事項となる）ことから、マスターファイルを利用しようとしまいと、これらの情報については審査側に提供することが義務づけられる。

マスターファイルを利用すれば、その原薬等を用いて製剤を製造する業者（承認申請者）にノウハウ部分を開示しないですむことになる。

一方、マスターファイルを利用しないときには、当該業者はその原薬等の製造方法等には秘匿すべき情報はないとの選択をしたと見なされる。したがって、当該業者は、その原薬等の製造方法などに関する詳細な情報を（ノウハウ部分があろうとなかろうと）、その原薬等を用いて製剤を製造する業者（承認申請者）に開示して、承認申請資料に記載してもらうことが必要になる。

4.2.4. 制限パートと申請者（開示）パートについて

製剤の開発には、原薬の化学構造、物理的・化学的特性、不純物含量、安定性などの情報が不可欠であり、原薬等製造業者は、製造方法の詳細などノウハウに関わる情報を除いて、その原薬等を用いて製剤を製造する業者（承認申請者）に開示すべきものと考えられる。

EUのDMFにおいては、2-2-2項で紹介したように、この点が明確にされていて、申請者パート（原薬製造業者から製剤の承認申請者に提供されて、承認申請資料に含められる部分）と原薬製造者限定パート（規制当局に対してのみ提供されるノウハウを含む部分）に分けられている。米国のDMFでは、この点が明確にされていない。

表2 医薬品マスターファイル登録項目と記載内容の関係および開示の有無

施行規則案(登録項目の範囲)		資料として登録できるデータの項目		制限パートの例	申請者(開示)パートの例
第〇条	法第14条の11第1項に規定する原薬等登録原簿に登録できる事項は、次のとおりとする。(案)		原薬等の製造及び管理に関し、いかなる変更について報告する旨の誓約書 CTDを基にしたデータ項目		
1	原薬等製造業者の氏名及び住所	3.3.S.1	一般情報		
2	製造業許可・認定区分、許可・認定番号	3.3.S.1.1	名称(INN、化学名、開発コード等)		○
3	連絡担当責任者	3.3.S.1.2	構造(構造式、分子式、分子量)		○
		3.3.S.1.3	一般特性(性状、溶解性等物理的・化学的性質)		○
		3.3.S.2	製造		○
		3.3.S.2.1	製造業者	○	○
4	原薬等の名称	3.3.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール(製造フローとその説明、工程管理など)	○	○
5	原薬等の性状	3.3.S.2.3	原材料の管理	○	○
6	製造方法及び製造工程管理	3.3.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	○	○
		3.3.S.2.5	プロセスバリデーション/プロセス評価	○	○
		3.3.S.2.6	製造工程の開発の経緯	○	○
7	品質管理試験、規格及び試験方法	3.3.S.3	特性		○
		3.3.S.3.1	構造及びその他の特性の解明(構造決定に関する元素分析・NMR等)		○
8	安定性、貯法、有効期限	3.3.S.3.2	不純物(類縁物質、分解経路、残留溶媒等)		○
		3.3.S.4	原薬の管理		○
		3.3.S.4.1	規格及び試験方法		○
		3.3.S.4.2	試験方法(分析方法)		○
		3.3.S.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション		○
		3.3.S.4.4	ロット分析		○
		3.3.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性(設定根拠)		○
		3.3.S.5	標準品又は標準物質		○
		3.3.S.6	容器及び施注系		○
		3.3.S.7	安定性		○
		3.3.S.7.1	安定性のまとめ及び結論		○
		3.3.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施		○
		3.3.S.7.3	安定性データ		○

登録証(案)

原薬等名称
原薬等製造業者の氏名及び住所
登録番号
登録資料項目(登録項目を明示)
 性状 製造方法・工程管理
 品質管理試験、規格及び試験方法
 安定性、貯法、有効期限

類縁物質等の安全性/薬効関係データは必要に応じて承認申請本体に記載することとなる

容器材質は他のMF参照できる

				原薬等製造者限定パートの例	申請者開示パートの例
	添加剤製造業者の氏名及び住所 製造業許可・認定区分、許可・認定番号(あれば)	3.2.P.4	添加剤の管理		
	連絡担当責任者	3.3.P.4.1	規格及び試験方法		○
		3.3.P.4.2	試験方法(分析方法)		○
		3.3.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション		○
		3.3.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性(設定根拠)		○
		3.3.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤		○
		3.3.P.4.6	新添加剤		○
	添加剤の名称		性状等		○
	添加剤の性状		製造方法及びプロセス・コントロール	○	
	製造方法及び製造工程管理				
	品質管理試験、規格及び試験方法				

わが国にマスターファイル制度を導入するに当たっては、このEUのDMFの長所を取り入れることとされ、指針案においても表2のように、医薬品、医療機器の承認申請者に開示すべき情報〔申請者(開示)パート〕が例示された。

表2では、制限パート(EUのDMFにおける

原薬製造者限定パートに相当)の例として、原薬等の製造に関する項目である製造方法及びプロセスコントロール、原材料の管理、重要工程及び重要中間体の管理、プロセスバリデーション/プロセス評価、製造工程の開発の経緯が、また、添加剤の管理に関する項目である新添加剤の製造方法及びプロセスコン

トロールが挙げられている。

なお、原薬等の製造方法及びプロセスコントロールについては、製剤の承認申請者もその概略については知っている必要があることから、その意味で申請者（開示）パートにも○が付けられている。

4.2.5. マスターファイル利用時の承認審査の流れ

図2²⁾を基にマスターファイル利用時の承認審査の流れについて説明する：

①MF登録： 原薬等製造業者が、総合機構のMF担当部門に必要な資料を提出し、MF登録を行う。登録が受け付けられれば、総合機構から当該原薬等製造業者（MF登録者）に対して登録番号が通知される。

MF登録は随時行うことができるが、登録内容の妥当性に関しては、それを用いて製造された製剤の販売承認申請が行われて初めて、製剤の用途や機能性などとの関連で審査が行われる。

②契約： MF登録者（原薬等製造業者）と製剤の製造販売業者との間で、原薬等の供給等に関する契約が結ばれる。これに伴って、製剤の開発や品質確保に必要な原薬の化学構造、物理的・化学的特性、不純物含量、安定性などの情報が、原薬等製造業者から製剤の製造販売業者に提供される。

③承認申請（登録番号の引用）： 製剤の製造販売業者から、総合機構の審査担当部門に販売承認申請が提出されて、製剤の審査

が開始される。承認申請書においてMF登録番号が引用されている場合には、該当原薬に関するMFの登録内容も併せて審査され、当該製剤を医薬品として承認して差し支えないかが検討される。

④申請の連絡： 製剤の承認申請者から、MF登録者に対し、承認申請書を行った旨の連絡が行われる。

⑤照会事項： MFの登録内容に関する疑問や質問は、総合機構の審査担当部門からMF登録者に直接照会が行われる。

製剤の承認申請者に対しては、製剤に関する照会が行われるとともに、原薬に関する照会をMF登録者に対して行っている事実が通知される。

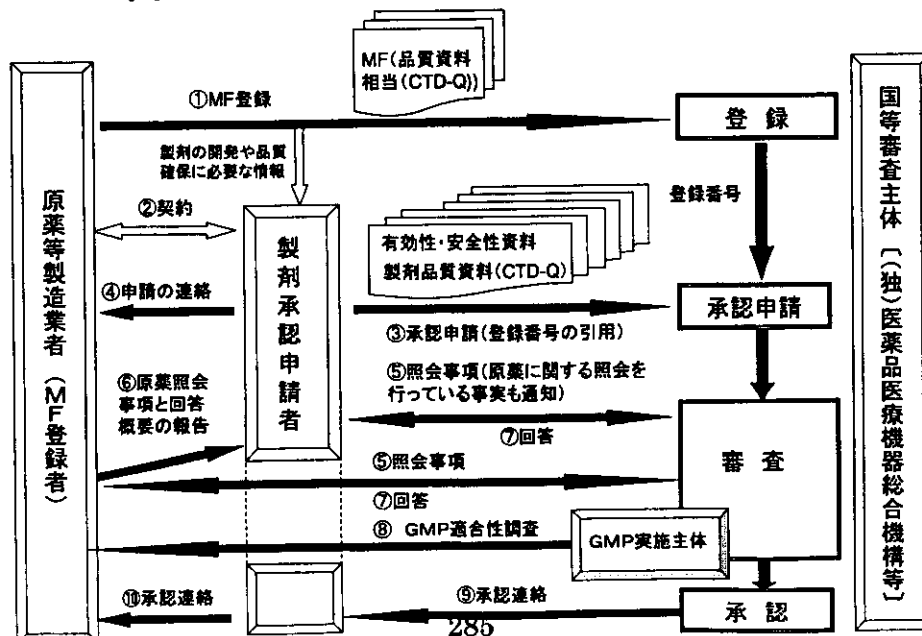
⑥原薬照会事項と回答の概要の報告： MF登録者から、製剤の承認申請者に対し、原薬に関して総合機構の審査担当部門からどのような照会事項があり、どのような回答を行うかに関して、概要が報告され、協議が行われる。

⑦回答： 製剤の承認申請者とMF登録者から、総合機構の審査担当部門に対して、照会事項に関する回答が提出される。

この⑤～⑦のプロセスが、当該製剤を医薬品として承認して差し支えないとの結論が出るまで繰り返される。

⑧GMP適合性調査： 総合機構のGMP適合性調査部門により、原薬、製剤の製造所に対して承認前査察が行われ、製造設備等の妥当性が審査される。

図2 MF利用時の承認審査対応フロー(案)



⑨承認連絡： 以上の審査ならびに査察に基づいて、薬事・食品衛生審議会において申請を承認してもよいとの結論が出されると、厚生労働省から製剤の承認申請者に対して、承認する旨の連絡が行われる。

⑩承認連絡： ⑨を承けて、製剤の承認申請者からMF登録者に対して、厚生労働省から承認された旨の連絡が行われる。

4.2.6 マスターファイルの登録内容の変更

①軽微な変更か、重大な変更か？

MFの登録内容の変更は、それを用いて製造された製剤の品質に大きな影響を及ぼす可能性があるため、指針案の4(3)項に示されているように、「変更により製品の品質等に影響を与えるものか否かは、別途規定する承認事項の軽微変更に関する指針を参考に、登録者と登録情報を利用する医薬品、医療機器等の承認申請者と（変更前に）十分に協議」して、軽微な変更（製剤の品質にあまり影響のない変更）か、重大な変更（影響を与える変更）かを科学的に判断した上で、それぞれに応じた形で変更登録を行う必要がある（図3²⁾）。なお、「別途規定する承認事項の軽微変更に関する指針」というのは、3項で触れた厚生労働科学研究「医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究」（奥田班）による研究成果に基づいて定められる予定の指針のことである。

MFの登録内容の変更が製剤の品質に大きな

影響を与えるかどうかは、MF登録者（原薬等製造業者）の側で十分評価することは困難であり、製剤の承認取得者の側での検討結果に依らざるを得ないと考えられる。指針案が両者間の「十分に協議」を求めているのは、こうした理由からである。

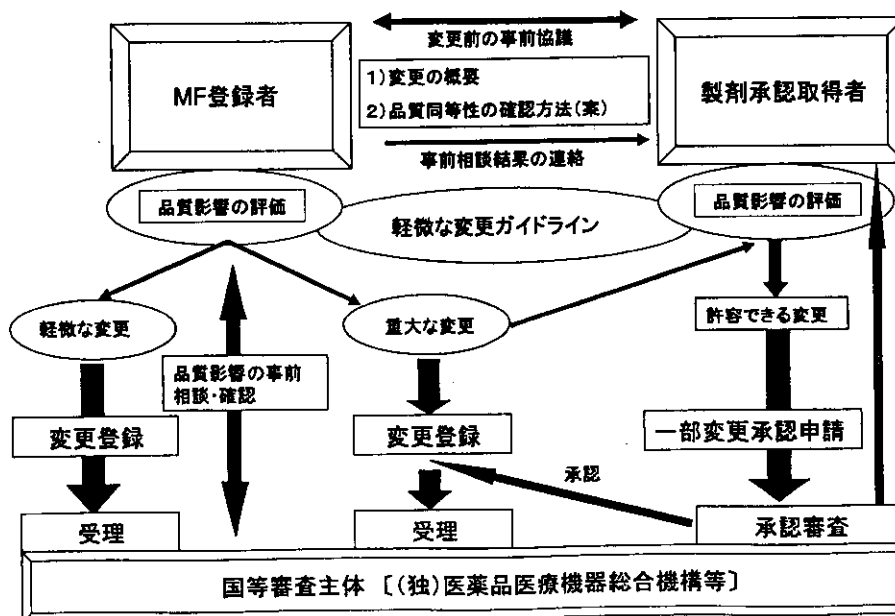
②重大な変更は、許容できる変更か？

検討の結果、重大な変更と判断される場合、製剤の承認取得者はさらに、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（許容できる変更かどうか）を判断する必要がある。許容できる範囲にあると考えられる場合、製剤の承認取得者は、審査当局に対して一部変更申請を行って承認を得る必要がある。

一方、登録内容の変更が製剤の品質に許容できない影響を与えると判断される場合には、製剤の承認取得者にとって登録内容の変更は受入れられないものとなり、変更の拒否、原薬の入手先の変更等、難しい対応を迫られることになる。

指針案の5(2)②項に規定されているように、「登録の変更に関し、登録情報を使用している医薬品、医療機器等の一部変更承認申請に基づく審査が終了するまでの間、登録の変更は保留され、変更された登録証は、当該承認申請の承認時点で交付される。」ことになる。すなわち、重大な変更の場合は、一部変更申請が認められて初めて変更登録が受理されることになる。

図3 MFの変更登録フロー(案)



③変更登録のタイミング

米国では、DMFの変更登録についても、他の変更手続きと同様に、変更が品質に及ぼす影響の程度に応じて、年次報告（品質にほとんど影響を与えない変更）、変更後30日以内の報告（品質に影響を与える変更）、事前の変更申請（品質に重大な影響を与える変更）の3つのレベルが設けられている。

わが国の現行制度では、承認事項を変更する場合は、すべて一部変更申請を行うことが求められているが、改正薬事法の下では、これが改められて、軽微な変更については届け出で対応できるようになる。

この一部変更届け出については、改正薬事法の施行規則において、変更後30日以内に届け出ることとされる見込みであるが、検討会ではもう一つ米国のように年次報告の形も設けた方がよいのではないかとの意見も出された。この点については、変更届け出を行う企業側とそれを受け付ける行政側の双方にとって、こういった形をとるのがお互いに負担がかからず、スムーズな運用ができるかがポイントであり、制度の運用の中で改善を図っていくべきものと考えられる。

4.2.7. 医薬品添加剤のマスターファイルについて

医薬品添加剤については、日本薬局方（日局）や医薬品添加物規格（薬添規）などの公定書に品質規格が収載されているものも多く、公定書との関連を考慮に入れて、添加剤のマスターファイルをどのような形のものにすべきか検討が進められた。

米国のDMF制度でも、米国薬局方（USP）に収載されている添加剤に関しては、DMFはあまり活用されていないとのことであり、わが国においても、指針案の2(2)②項に「添加剤（新添加剤及びこれまでの成分の配合割合と異なるプレミックス添加剤を除く。）については、品質及び安全性が従来の規格及び試験方法においても確立されているものと考えられており、当面、マスターファイルを利用する範囲の情報が審査において求められることは想定されていない。」と記載されているように、日局等の公定書に品質規格が収載された添加剤に関しては、当面はマスターファイルへの登録を求めなくてもよいように思われ

る。

一方、これまで医薬品の製造に使用されることがない添加剤（新添加剤）およびこれまでの成分の配合割合とは異なるプレミックス添加剤については、総合機構に登録申請書、添付資料を提出して、マスターファイル登録を行うことが勧められる。新添加剤の登録には、指針案の3(1)項に示されているように、製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料、安定性に関する資料の他に、安全性の評価に必要な非臨床試験に関する資料の提出が求められる。

なお、公定書に規定されていない添加剤の物性等に関する規格については、当該添加剤が製剤の機能性等に果たす役割を考慮して、別途、添加剤の供給業者と製剤の承認申請者の間の契約で取り決められるべきものと考えられる。また、BSE問題で、経口固形製剤の滑沢剤として使われるステアリン酸マグネシウムが牛由来のものから植物由来のものに切り替えられたとき、製剤からの有効成分の溶出性が大きな影響を受けて、各企業が対策に追われたことなどから、添加剤の変更が製剤の機能性に大きな影響を及ぼすことが分かってきており、契約の中で添加剤の製造元を明確にして、問題が生じたときには製造元と協議できるようにしておく（トレーサビリティを担保しておく）ことも必要であろう。

4.2.8. 医療機器材料のマスターファイルについて

医療機器材料に関しては、医薬品添加剤とは違って、日局などの公定書にはほとんど収載されていない。このため、医薬品添加剤の場合のように、公的な品質規格に依拠した形での対応を図ることが難しい。

このため、指針案の2(2)⑥項に「医療機器原材料のマスターファイルへの登録事項は、原材料の特定に関する情報とする。」とあるように、登録事項を原薬や添加剤の場合よりも限定したものとして、医療機器の審査に必要な原材料のマスターファイルへの登録が容易になるような配慮がなされている。

なお、2(2)⑤項には「従前の財団法人医療機器センターが行う医療機器マスターファイルについても当マスターファイル制度に含まれるものとなる。」とあり、必ずしも有効に利

用されてきたとはいえない従前のシステムを取り込んで、活用を図っていくこととされている。

4.2.9. マスターファイルと日本薬局方との関連について

従来、医薬品の承認申請においては、日局などの公定書に収載の原薬や医薬品添加剤は、個別の承認は不要とされ、例えば、日本薬局方収載品である旨を記載するのみでよいとされてきた。このため、公定書収載の原薬については、その規格さえ満たしていれば品質としては十分（すなわち、公定書の規格は“十分”規格）と考える人もかなり多いのが現状である。こうした観点から、添加剤と同様に、日局等の公定書に収載された原薬に関しては、マスターファイルへの登録を求めなくてもよいのではないかと意見も出されている。

しかしながら、指針案の2(2)②項において一般用医薬品（新規の一般用医薬品を除く）に用いられる原薬については、添加剤と同様に、「当面、マスターファイルを利用する範囲の情報が審査において求められることは想定されていない。」と記載されているように、必ずしもマスターファイルへの登録を求めなくてもよいと考えられるが、医療用医薬品に用いられる原薬については、公定書収載の原薬といえども、製造方法の詳細を公的に登録する（承認申請書に記載する、あるいはマスターファイルに登録する）ことによって、品質の恒常性を担保し、有効性や安全性の確保を図ることが必要と考えられる。

例えば、原薬の安全性に関する重要な項目である類縁物質については、平成9年4月1日施行の原薬の不純物ガイドライン（ICH-Q3A）で、新規原薬に関して、不純物プロファイルを確立すること、ならびに不純物のうちで0.1%以上含まれるものについては、構造決定を行うとともに、個別に規格を設け、その存在量を的確に測定することのできる特異性の高い試験法を設定し、これに基づいて品質管理を行うことが求められている。また、平成13年11月2日施行の原薬GMPガイドライン（ICH-Q7A）で、既存原薬に関しても、不純物プロファイルに基づいて品質管理を行うことが求められている。

この不純物プロファイルは、その製造方法に依存するため、上記ガイドラインの要求を満たすためには、従来日局に収載されてきたような

類縁物質規格（どの業者が製造した原薬も基本的に適合しうるような“十分”規格的なもの）による品質管理では決して十分とは言えず、その業者ごとに不純物プロファイルを確立し、これに基づいて品質管理を行う必要がある。

このように、日局などの公定書の規格は“十分”規格とは言えず、Minimum Requirements（ミニマム規格）と考えるべきであり、承認申請時には、当該原薬が用いられる製剤の用途や剤形等を考慮し、その品質、有効性、安全性を確保する上で必要な項目について、別途規格を設定して承認を得る必要がある。第14改正日本薬局方で通則30項に「別に規定する」の規定（医薬品各条の試験において「別に規定する」とあり、日本薬局方にその規定が定められていない場合は、薬事法に基づく承認の際に規定するものとする。）が設けられたのは、こうした考えに基づくものである。

このように、日局収載の原薬といえども、品質、有効性、安全性を担保する上では、規定された品質規格を満たすだけでは“十分”とは言えない。繰り返しになるが、医療用医薬品に用いられる原薬については、公定書収載の原薬といえども、製造方法の詳細を公的に登録する（承認申請書に記載する、あるいはマスターファイルに登録する）ことによって、品質の恒常性を担保し、有効性や安全性の確保を図ることが必要と考えられる。

C. 結論

平成15年7月に行われた薬事法の改正では、我が国の医薬品の承認・許可制度が欧米と同様の販売承認をベースとしたものに抜本的に改められて、元売業者（ライセンスホルダー）が医薬品を市場に供給するに当たっての最終責任を負うこととされるとともに、全面的な委託製造の実現、原薬等登録原簿〔マスターファイル（MF）〕制度の導入、GMPの承認要件化などが図られている。

このうち、マスターファイル制度の導入に関しては、改正薬事法が平成17年4月に施行されるのに向けて、マスターファイル検討会において、その具体的な内容の検討作業が進められてきており、これまで4回行われた検討会での議論を基に、別紙資料として添付した指針案〔原薬等登録原簿の利用に関する指針（案）〕がとりまとめられている。

この指針案によって、わが国におけるマスターファイル制度の運用方針がほぼ定まったものと考えられる。今後は、マスターファイルの運用システムの電子化が図られ、若干の試行を経て、平成17年4月の実施を迎えることになる。

原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含む情報を、医薬品の承認申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供できるようにするというマスターファイル制度の狙いを関係者がよく理解して、承認審査等の効率化に資するものとなることが期待される。

D. 参考資料

- 1) 平成11年度厚生科学研究「医薬品等国際ハー

モニタリング促進研究」(主任研究者：上田慶二東京都多摩老人医療センター名誉病院長) 研究報告書 P.18-25〔分担研究「日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするための検討」報告書(分担研究者：小嶋茂雄国立医薬品食品衛生研究所薬品部長)〕

- 2) 第2回(平成15年度第1回)マスターファイル検討会(平成15年5月30日)資料を一部修正したもの

E. 研究発表

なし

F. 知的所有権の取得状況

なし

日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたもの とするための検討 ICHホームページの構築

分担研究者：小嶋 茂雄（国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）
協力研究者：岡田 敏史（国立医薬品食品衛生研究所大阪支所長）
森川 馨（国立公衆衛生院衛生薬学部）
田中 良治（大阪府保健衛生部薬務課）
鈴木 正広（静岡県健康福祉部薬事指導室）
野田 和昭（東京都衛生局薬務部薬事指導課）
勝俣是五郎（日薬連薬制委員会（大薬協薬事法規研究委員会副委員長））
橋本 治（日薬連薬制委員会（東薬工業事法規委員会副委員長））
黒河内雅夫（日薬連薬制委員会（東薬工業事法規委員会））
栗本 雄三（日薬連薬制委員会（大薬協薬事法規研究委員会））
長江 晴雄（日薬連GMP委員会）
森本 明（日薬連GMP委員会）
松村 行栄（日薬連GMP委員会）
奥田 秀毅（大薬協技術研究委員会委員長）
中西 昭雄（東薬工技術委員会委員長）
協力研究者：中田 琴子（国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部第二室長）

研究要旨

ICHの品質に関する種々のガイドラインを検討し我が国で実施する中で、また、コモンテクニカルドキュメント（CTD）や原薬GMPなどの新たな課題の調和作業が進む中で、日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとする必要があるとの意見が、ICHなどの国際的な協議の場においても、また、国内での品質に関する検討の場においても、聞かれるようになってきていることから、厚生省医薬安全局審査管理課からの要請を受けて、今年度から、原薬の製造方法に関するノウハウを含む詳しい資料を規制当局による審査の場に提供可能なシステムと考えられた欧米のドラッグマスターファイル（DMF）制度の運用の実態、その有用性と問題点、我が国における承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするにはどのようにすべきかなどについて検討を行うこととした。今年度は、欧米でのDMF制度の運用の実態について調査研究を行い、原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含んだCMC情報を、医薬品の申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供できるようにすることを狙いとしたものであることを明確にし、その有用性と問題点について検討を行った。

また、インターネットの国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）ホームページの中に設けた「ICHガイドラインと関連情報」のページに、ICHの活動やガイドラインの合意に伴

う新規掲載や更新の作業を行った。また、今年度から、本医薬安全総合研究事業の成果をこのページで公開することにした。なお、従来は、このページには、NIHSホームページの中の「厚生省関連情報」のページから入る形になっていたが、今回、これをトップページから直接入る形に改めた。

キーワード：ICH、国際調和、国際共同研究、承認審査、実生産での製造方法、ドラッグマスターファイル（DMF）制度、インターネット、国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）ホームページ、「ICHガイドラインと関連情報」のページ

A. 研究目的

新しく開発された優れた医薬品が世界の医療現場で速やかに利用されるようにするためには、その障壁となっている各国間における医薬品規制の違いをできる限り解消する必要がある。こうした考えから、医薬品規制の国際調和を図る目的で、日米欧三極の規制当局と製薬団体により、医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）が組織されており、品質、安全性、有効性の各分野の種々の課題ならびにこれらの分野にまたがるいくつかの課題について、調和を達成するための努力が続けられている。

ICHの品質に関する種々のガイドラインを検討し我が国で実施する中で、また、コモンテクニカルドキュメント（CTD）や原薬GMPなどの新たな課題の調和作業が進む中で、更なる調和を進めていくためには、日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとする必要があるとの意見が、ICHなどの国際的な協議の場においても、また、国内での品質に関する検討の場においても、聞かれるようになってきている。

本研究は、このような状況に鑑み、厚生省医薬安全局審査管理課からの要請を受けて、原薬の製造方法に関するノウハウを含む詳しい資料を規制当局による審査の場に提供可能なシステムと考えられた欧米のドラッグマスターファイル（DMF）制度の運用の実態を調査し、その有用性と問題点を洗い出した上で、我が国における承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするにはどのようにすべきかなどについて検討を行うものである。

また、インターネットの国立医薬品食品衛生研究所ホームページの中に設けた「ICHガイドラインと関連情報」のページにおいて、ICHの活動や合意されたガ

イドラインについて紹介するための作業を行う。

B. 研究方法

I. 日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするための検討

平成11年度には、本研究課題に関して、3回の班会議を開催した。第2回班会議においては、最近、欧米に調査団を派遣して、欧米におけるDMF制度の運用の実態について調査を行った日本製薬団体連合会（日薬連）薬制委員会から、調査の結果の報告を受け、それに基づいて検討を行った。また、第3回班会議においては、東薬工ならびに大薬協の技術（研究）委員会から、欧米において医薬品の承認申請を行っている製薬企業が作成したDMFの実例を基に、その内容について説明を受けた後、我が国において承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするにはどのようにすべきかに関する概略の議論を行った。

II. ICHホームページの構築

国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部において、インターネットの国立医薬品食品衛生研究所ホームページの中に開設した「ICHガイドラインと関連情報」のページ（<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.htm>）に、ICHの活動やガイドラインの合意に伴って必要となるファイルの新規あるいは追加掲載や更新などの作業を行った。

C. 研究成果

I. 日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするための検討

1) 欧米の医薬品承認許可制度とDMF制度に関する

調査結果の概略

欧州連合（EU）、米国および我が国における医薬品承認許可制度は、それぞれの歴史と文化を反映した薬事制度に関する法律ならびに薬事行政組織の下で施行されている。EUおよび米国では、医薬品承認許可制度の下にDMF制度が設けられており、その一部として機能している。なお、EUおよび米国のDMF制度は、果たす役割は同じであるが、内容的に異なっているところがある。

1. 欧米の医薬品承認許可制度の要約

1-1. 承認許可の概念

1-1-1. 医薬品の承認許可対象

我が国においては、製剤原料（いわゆる原薬）と製剤が製造（輸入）承認および許可（Manufacturing or Import Approval and License）の対象とされているが、EUにおける市販承認（Marketing Authorisation）と米国における市販承認（Marketing Approval）では、製剤が対象とされており、原薬は対象外である。

なお、欧米における原薬の取扱いについては、製剤の構成成分として、より詳細な資料要件が要求されている。

1-1-2. 医薬品承認許可制度

医薬品を市販するためには、我が国では、当該品目の製造（輸入）承認と許可の取得が必要であり、EU（各加盟国を含む）および米国では、市販承認と製造所許可の品目変更許可（EU）又は品目登録番号の指定（米国）の取得が必要である。

1-2. 医薬品の承認対象事項

我が国では、承認の対象は医薬品製造（輸入）承認書（承認申請書を含む）である。EUでは、承認裁定書、資料概要、試験報告書、添付文書および表示内容が、また、米国では、承認状、資料概要、試験報告書、添付文書および表示内容が承認の対象であり、欧米では対象の範囲が広範である。

なお、我が国では、欧米での承認事項を許可事項で対応している部分がある。

2. 欧米のDMF制度の要約

欧米におけるDMF制度は、医薬品の承認申請者と

原薬などの製造業者とが異なっており、原薬などの製造業者がその製造方法などに関する情報を、自社の知的財産権（ノウハウを含む）として、承認申請者に開示したくない場合に、その製造業者（権利保有者）の当該機密情報をDMFとして登録しておき、規制当局に直接提出できる制度である。

承認申請者が承認申請書において関連するDMFを引用することにより、規制当局はその権利保有者の許可を得て、DMFに記載された機密情報を承認申請資料の一部として審査し、市販承認を承認申請者に授与することになる。DMFが単独で承認の対象となることはないが、DMFに記載された原薬および製剤の製造方法は、GMP要件を満たすことが条件となっている。また、医薬品の承認取得後には、DMFは、他の承認申請資料とともに承認事項の一部となり、その内容に変更があれば承認事項の変更の手続きが必要となる。

この制度は、米国、EU、カナダなどで採用されているが、米国およびEUの制度について、その概略を以下に述べる。

2-1. 米国のDMF制度

FDAによる治験薬申請書（IND）、新薬申請書（NDA）、簡約新薬申請書（ANDA）の審査時に、原薬、中間体、医薬品添加物、包装材料等の製造業者から、審査の参照情報として提出され、登録される。DMFの届出は、製造業者（権利保有者）の自主判断でよく、法的要件ではない。その内容をFDAが検討するのは、IND、NDA、ANDAの審査に関連するときだけである。

FDAのガイドラインによると、現在、Type II～Type Vの4つのタイプがあり、原薬に加えて、中間体、製剤、包装材料および医薬品添加物等についても提出が認められている。Type IIは原薬、中間体および製剤、Type IIIは包装材料、Type IVは添加剤、色素および香料など、Type VはFDAが受入れたその他の参照情報（Type II～Type IVに入らないもの）に関するものである。

提出されたDMFは、形式に問題がなければ、登録が受け付けられて、2～3週後にFDAからDMF番号が文書で通知される。承認申請者から、FDAにDMFの参照許可を与えるよう要請を受けて、DMF保有者はFDA宛のDMF参照許可状を提出する。

DMFの内容に変更が生じ、品質に影響がある場合は、その都度、変更に必要な資料をFDAに提出しなければならない。また、DMFの内容を変更した旨を承認取得者に通知しなければならない。さらに、年1回、前回提出日より1年後に、現状に合わせた改訂の内容（または、改訂がない旨）の報告を行わなければならない。これを怠ると無効ファイルとして処理されることになる。

なお、米国では、承認事項の変更の手続きは、①事前承認（FDAの承認が得られてから行うべき変更）、②事後承認（FDAの承認前に行ってもよい変更）、③年次報告（年次報告書に記載することでよい変更）に分かれており、変更の内容に応じたいくつかの運用のためのガイダンス（SUPAC-IR、SUPAC-SS、SUPAC-MR、BACPACなど）が出されている。DMFの内容を変更する場合も、同様な対応を取ることになっている。

2-2. EUのDMF制度

EUでは、DMFの対象を原薬のみとしている。DMFに記載することのできる原薬は、

- ①EP（欧州薬局方）または加盟国の薬局方に未収載の原薬
- ②EPまたは加盟国の薬局方に収載されている原薬で、薬局方に記載されていない不純物が生じる可能性のある方法で製造され、かつ、収載された各条ではその不純物について十分な品質管理ができない原薬である。なお、現在、EUの規制当局は、DMFの対象を中間体および包装材料まで拡大することを提案している。

EUのDMF（EDMF）は、承認申請者資料パート（Applicants Part）〔申請者パート〕および原薬製造業者限定資料パート（Active Substance Manufacturer: ASM Restricted Part）〔原薬製造業者パート〕から構成されている。申請者パートは、原薬製造業者から承認申請者に提供され、販売承認申請に含められる。原薬製造業者パートは、規制当局に対してのみ提供される。原薬製造業者は、市販承認申請がなされた後、直ちに両資料パートをDMFとしてまとめて審査当局に提出する。

申請者パートには、通常、製造方法の簡単な概要、製造方法に由来する不純物、単離操作に由来する不純

物（天然物）、分解に由来する可能性のある不純物に関する情報および該当する場合には、規格設定不純物の毒性に関する情報が記載される。

また、原薬製造業者パートには、反応条件、温度、バリデーションおよび製造工程の重要なステップの評価データなどの製造方法の個別ステップに関する詳細な情報、ならびに製造中の品質管理に関する詳細情報が記載されるが、これらの情報には貴重なノウハウが含まれることがあるので、規制当局に対してのみ提供される。

原薬製造業者パートに変更が生じた場合には、規制当局のみに通知する。一方、申請者パートが変更された場合は、当該DMFに関連する全ての販売承認申請者または承認取得者に通知しなければならない。

なお、EUの承認後の承認事項の変更基準は、Type IとType IIに分かれており、前者は申請後30日で、後者は申請後90日で審査される。品質に関する変更事項は、主にType Iに規定されているが、変更手続き開始後30日以内に規制当局より異議がなければ、承認されたものと見なされ、変更することができる。DMFの内容の変更においても、同様の基準が利用されている。

2) 日本における承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするにはどのようにすべきかについて考えていく上で検討が必要な項目

上述の欧米のDMF制度の運用の実態についての調査結果から、欧米のDMF制度は、原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含んだCMC情報を、医薬品の申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供できるようにすることを狙いとしたものであることを明確にし、その有用性と問題点について、我が国での状況を踏まえて検討を行った。

DMF制度を我が国に導入することも含めて、日本における承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするにはどのようにすべきかについて考えていく上で、検討する必要があると思われる項目を以下にとりまとめた。

- ①承認審査制度の違いにより、原薬および製剤の製造に関わる資料の審査時期が欧米と異なっている。日本の承認許可制度のどのようなところが欧米の制度

と比べて独特であるのかといった点まで掘り下げて議論する必要がある。DMF制度を導入する場合、医薬品承認許可制度の中で、どのような位置付けとするのかを明確にする必要がある。

- ②品質を確保する上で製造方法の担保は重要と考えられるが、現行の日本薬局方収載原薬が承認不要とされているのをどう取り扱うか、検討する必要がある。
- ③製剤の承認のあり方を含め、原薬承認の必要性の可否を検討する必要がある。
- ④DMFを導入する場合、その内容を現行の製造承認書の製造方法欄で規定するのではなく、別の形で規定し、変更がフレキシブルにできるようなシステムを構築する必要がある。
また、欧米のDMF制度を参考に、ICHのCTD-Q、Q6A&B（規格及び試験方法）およびQ7（原薬GMP）の内容や取り扱いをも考慮に入れて構築する必要がある。
- ⑤DMFを導入する場合、その対象とする範囲（原薬、製剤、医薬品添加物、包装材料などについて検討する必要がある。
- ⑥DMFの導入に際しては、提出先、提出時期、提出資料の変更に関する制度、提出様式、手数料、欧米との相互認証制度などの検討が必要である。

II. ICHホームページの構築

インターネットの国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）ホームページの中に「ICHガイドラインと関連情報」のページ（<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.htm>）を設けて、このページにアクセスすることにより、国民が誰でもICHの活動に触れることができるようにしている。なお、下記の作業Dにおいても触れているように、従来は、このページには、NIHSホームページの中の「厚生省関連情報」のページになっていたが、今年度、厚生省からの要請により、図1のように、これをトップページから直接入る形に改めた。

平成11年度には、平成12年1月末までに、図2の各項目に関して、ICHの活動やガイドラインの合意に伴うファイルの新規または追加の掲載や更新の作業を行った。なお、「医薬品規制ハーモナイゼーション推進

国際共同研究報告書」の項目は、今年度から、本医薬安全総合研究事業の成果をこのページで公開することにしたものである。

具体的な作業としては、次のA～Dがある。

1) 作業A：文章ファイル

①厚生省から送られてきた文章ファイル（主にWordファイル）をWWW上で読めるようにHTML（Hyper Text Markup Language）ファイルに変換する。

②インデックスを書き換え、該当するWWW上のページに記載する。

2) 作業B：図表を含む文章ファイル

①厚生省から送られてきた文章ファイル（主にWordファイル）をWWW上で読めるようにPDF（Portable Document Format）ファイルに変換する。

②インデックスを書き換え、該当するWWW上のページに記載する。

3) 作業C：PDFファイルなど

①MO等で送られてきたファイルを適切な大きさに分割する。

②インデックスを書き換え、該当するWWW上のページに記載する。

4) 作業D：WWW上の記載位置と全体構成の変更

①以前は、NIHSホームページ/厚生省関連情報およびNIHSホームページ/医薬品に関する情報/医薬品情報ガイドからICHホームページにエントリーしていたが、ICH関連情報は官民一体で作成して行くものであるため、NIHSホームページのトップページから直接入る形に変更した。

②全体構成を考慮して、記事の記載位置を編集した。

D. 考 察

医薬品の承認審査において製造方法に関する詳しい情報が必要とされる理由

既にこれまでに品質に関する種々のガイドラインがICHの場で合意に達して、我が国においても実施に移されている。これらのガイドラインの中には、その基本的な考え方がDMF制度などにより製造方法について詳しい資料を要求している欧米における医薬品の承認許可制度に根ざしたものであるため、欧米とは異なった承認許可制度をもつ我が国で実施しようとする

これまでの考え方との間で矛盾を生じて、どう対処すべきか困るようなケースも見受けられている。

1-1. 新規の原薬の類縁物質規格に関連して

一例として、新規の原薬の類縁物質規格の設定に関する問題を挙げる。問題の発端は、ICHの原薬の不純物に関するガイドライン（Q3A）〔平成9年4月施行〕において、0.1%以上含まれる不純物については、構造決定を行い、個別の規格を設定するとともに、規格値のレベルにおける安全性を確認すべきこととされたことである。

我が国では、従来、いろいろな不純物を「類縁物質」として引っ括った形の規格、例えば、『純度試験 類縁物質：本品0.10gを水10mLに溶かし、試料溶液とする。この液1mLを正確に量り、水を加えて正確に250mLとし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及標準溶液5 μ Lずつを薄層クロマトグラフ用セルロース（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次に、*n*-プロパノール/水/氷酢酸混液（16:8:1）を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これにニンヒドリンのアセトン溶液（1→50）を均等に噴霧した後、90℃で10分間加熱するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。』（第十三改正日本薬局方収載「塩酸ドパミン」）のような規格が中心となってきた。この規格では、規定の検出法により、1/250の量の原薬のスポットより濃いスポットを与えない不純物については、化学構造は不問のまま、全て規格に適合する（限度値：見かけの濃度として、0.4%）ことになり、Q3Aの0.1%以上含まれる不純物については構造決定を行い、個別に規格を設定するとの要求を満たしていないため、Q3Aの直接の適用対象である新薬には、従来のような類縁物質規格を設定することは許されなくなった。

従来のような類縁物質規格であれば、製造方法の違いで含まれる不純物が異なっても、その量さえ限度値を超えない限り規格に適合するため、製造方法を問題としないで済んできた。ところが、Q3Aに沿って不純物を扱い、0.1%以上含まれる不純物については、構

造決定を行い、個別の規格を設定するとともに、規格値のレベルにおける安全性を確認しようとする（すなわち、不純物プロファイルに基づいて、原薬の品質を管理しようとする）、原薬の不純物プロファイルは、その製造方法や反応条件の違いによって変化するため、品質の恒常性を担保する観点からは、承認審査の際にも製造方法に関する詳しい資料が必要であり、これを変更しようとする場合には、不純物プロファイルの同等性が担保されていることを示す必要があると考えられる。

しかしながら、我が国では、後述する日本薬局方収載原薬が承認不要とされていることもあって、製造方法に関する詳しい資料の提出を求めることは難しい状況にある。

1-2. 薬局方新収載原薬の類縁物質規格に関連して

日本薬局方に新しく収載する原薬の不純物規格をどうするかも大きな問題である。既収載の原薬には、従来の類縁物質試験を設定したものが多く、新収載の原薬はQ3Aに沿ったものにすべきだとの意見もあり、日本薬局方調査会で議論が行われているところである。

従来のような類縁物質規格であれば、製法の違いで含まれる不純物が異なっても、その量さえ限度値を超えない限り、どの会社のものも適合することになるが、Q3Aが規定するように0.1%以上含まれる不純物については構造決定を行った上で、個別に規格を設けることになると、製造方法や合成の条件の違いによって不純物のプロファイルが異なってくるため、先発品の規格を基に設定した不純物規格には、他の会社のもは適合しないという問題が生じ得る。すなわち、どの会社のものも適合し得るような共通の不純物規格の設定は難しく、会社ごとに独自の不純物規格を設定せざるを得ないことになる。

現在、日本薬局方収載原薬は、新薬の承認申請の際には承認不要とされているが、これはどの会社のものも規格に適合することが前提になっている。上記の点はこれと矛盾しており、日本薬局方調査会での議論においても、

- ①これでは日本薬局方に新しく収載する原薬の規格には不純物の規格は設定できない
- ②設定したとしても、先発品の不純物プロファイル

に近いものしか適合しないことになる

③日本薬局方収載原薬の承認不要との位置付けを変えて、不純物の規格は承認事項とすべきだなどの意見が出されている。

第14改正の時点で日本抗生物質規格（日抗規）を日局に取り込むとの厚生省の方針とも関連して、第14改正日本薬局方作成の基本方針で、日局収載原薬の規格として、従来の承認不要の性格の規格とともに、Minimum Requirementsの性格の規格も認めるとの方向が打ち出されている。日本薬局方調査会総合委員会における議論において、このMinimum Requirementsの規格は、必要があれば、日抗規関連の規格以外にも適用可能であることが確認されており、Q3Aに沿って新薬に設定された規格が、再評価を経て、日局に収載される際には、Minimum Requirementsの形の規格が適していると考えられる。

なお、既にQ3Aに沿って新薬に設定された規格が、局外規への収載の対象となっており、原案提出会社（先発品メーカー）の不純物プロファイルに基づく類縁物質規格が基本的に採用されているとのことであるが、局外規収載時と日局収載時とで違った方針で議論されることを避けるためにも、局外規においてもMinimum Requirementsの性格の規格を認める必要があるように思われる。

Minimum Requirementsの性格の規格においては、製造方法に依存する類縁物質や残留溶媒の規格は承認事項となり、1-1項で考察したのと同様に、承認審査の際にも製造方法に関する詳しい資料が必要であり、これを変更しようとする場合には、不純物プロファイルの同等性が担保されていることを示す必要があると考えられる。

1-3. 原薬GMPガイドライン（Q7）に関連して

平成12年2月の東京でのICH専門家会議において、ステップ2の合意に達した原薬GMPガイドライン（Q7）には、原薬の品質を不純物プロファイルの同等性に基づいて管理していく必要がある旨の規定が盛り込まれている。すでに述べたように、製造方法や合成の条件の違いによって不純物のプロファイルが異なってくるため、この規定を実施するためには、原薬の製造にどのような製造方法を用いているかを把握し、

これを変更しようとする場合には、不純物プロファイルの同等性が担保されていることを確認する必要があると考えられる。

1-4. コモンテクニカルドキュメント（CTD）に関連して

日本の医薬品承認許可制度にDMF制度がないことが直接問題にされたのは、品質分野のコモンテクニカルドキュメント（CTD-Q）の専門家会議においてである。日本にDMF制度がないことが欧米と日本の間の制度上の壁となって、CTD-Qの調和を困難にしているとの指摘がラポターからなされており、その指摘の全てを日本側の問題として受け入れる必要はないまでも、早期に対応が求められている問題であることは確かである。

E. 結 論

1. ICHの品質に関する種々のガイドラインを検討し我が国で実施する中で、また、コモンテクニカルドキュメント（CTD）や原薬GMPなどの新たな課題の調和作業が進む中で、日本の承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとする必要があるとの意見が、ICHなどの国際的な協議の場においても、また、国内での品質に関する検討の場においても、聞かれるようになってきていることから、厚生省医薬安全局審査管理課からの要請を受けて、今年度から、原薬の製造方法に関するノウハウを含む詳しい資料を規制当局による審査の場に提供可能なシステムと考えられた欧米のドラッグマスターファイル（DMF）制度の運用の実態、その有用性と問題点、我が国における承認審査を実生産での製造方法を視野に入れたものとするにはどのようにすべきかなどについて検討を行うこととした。今年度は、欧米でのDMF制度の運用の実態について調査研究を行い、原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含んだCMC情報を、医薬品の申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供できるようにすることを狙いとしたものであることを明確にし、その有用性と問題点について検討を行った。
2. インターネットの国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）ホームページの中に設けた「ICHガイド

ラインと関連情報」のページに、ICHの活動やガイドラインの合意に伴う新規掲載や更新の作業を行った。また、今年度から、本医薬安全総合研究事業の成果をこのページで公開することにした。なお、従来は、このページには、NIHSホームページの中の「厚生省関連情報」のページから入る形になっていたが、今回、これをトップページから直接入る形に改めた。

F. 参考資料

1) The Rules Governing Medicinal Products in the

European Union, Guidelines, European Drug Master File Procedure for Active Substances, Volume 2A, Notice to Applicants.

2) Code of Federal Regulations 21 Part 314.

3) New Drug Applications; Drug Master File, 2000.

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし