

はじめに

マスターファイル、原薬製造の外注化、  
委受託

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 顧問

小嶋 茂雄

# マスターファイル(MF)制度の概要

〔MF制度説明の講演会(2006年3月)  
のスライドから〕

# 平成17年4月施行の改正薬事法

- 承認・許可制度が製造承認をベースとしたものから販売承認をベースとしたものに抜本的に改められた。
  - 承認申請書への製造方法の詳細な記載の義務付けと軽微変更届出システムの導入
  - 原薬等登録原簿(マスターファイル)制度の導入
  - 医薬品製造の全面委託の解禁
  - 変更管理 & 逸脱管理の義務付け(改正GMP規則)

# 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)

# 原薬等登録原簿(マスターファイル(MF))制度の概要

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の承認申請者以外のメーカーによる、品質、製造方法データの別途提出を認めるシステム(任意の提出)

登録されたデータは、複数の製剤メーカーが利用可能(効率化)

対象は、医薬品原薬・中間体、製剤原料、添加剤、医療機器素材、容器・包装材料

製造販売承認において、「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

製剤メーカー(製造販売承認申請者)

有効性・安全性・品質(一部)

承認申請書

申請書に添付する資料

MF登録番号

審査当局

非開示情報(ただし、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。)

完全なデータとして審査

原薬メーカーなど(製造販売承認不要)

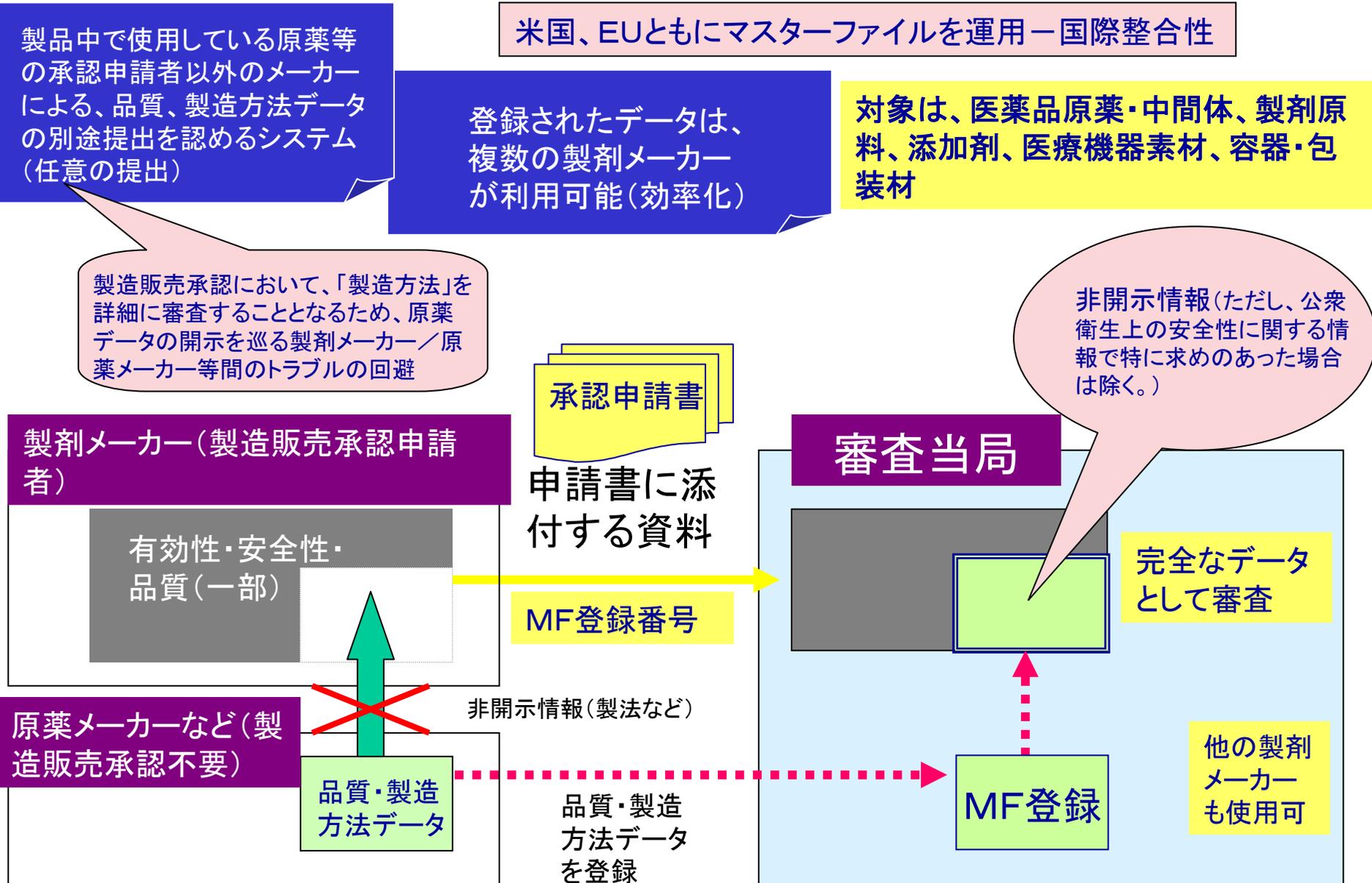
品質・製造方法データ

非開示情報(製法など)

品質・製造方法データを登録

MF登録

他の製剤メーカーも使用可



# MF制度の施行通知, Q&A, 解説

## ■ MF制度の施行通知 (MF指針)

「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日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、薬食審査発第0210004号)

## ➤ MF制度に関するQ&A

- 1) 「原薬等登録原簿に関する質疑応答集(Q&A)について」平成17年7月28日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡
- 2) 「原薬等登録原簿に関する質疑応答集(Q&A)について(その2)」平成17年12月20日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡

## ➤ MF制度に関する解説

- 1) 小嶋茂雄：原薬等登録原簿制度(マスターファイル)制度について、ファームテクジャパン(2005臨時増刊号), 21(4), 505-522 (2005).
- 2) (独)医薬品医療機器総合機構、(社)東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会：承認申請書記載要領・軽微変更等に関する説明会資料、P.85-104、平成17年12月5日(大阪)、12月8日(東京)

# MF制度のポイント（1）

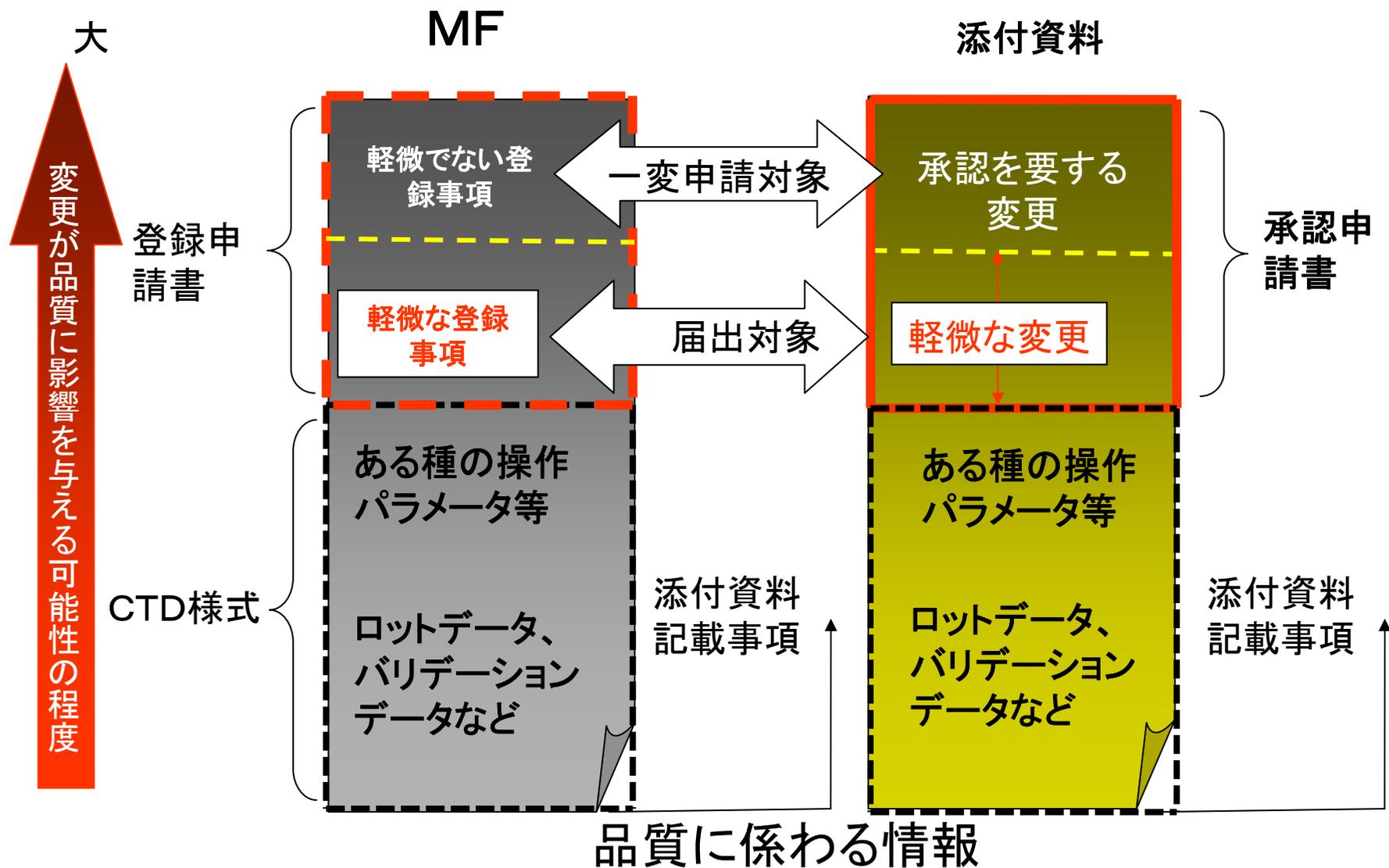
- **原薬等製造業者のもつ知的財産（ノウハウ）の保護を目的として導入された制度**
- MFの登録内容に含まれるノウハウについては慎重に取り扱い、漏洩が起こらないように取り扱いに注意する必要がある。
  - ノウハウの漏洩があれば、損害賠償が求められるなど大きな問題となりうる。
- **ノウハウの保護の趣旨に添わないようなもののMF登録は好ましくない。**
  - ・ ノウハウの記載のないもの
  - ・ MF登録をお墨付きとして使おうとする意図からのもの  
(MF制度は事前審査制度ではないので、MF登録しただけでは何のお墨付きにもならない)

## MF制度のポイント（2）

### ■ 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いでも、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。

# マスターファイルとCTD様式



## MF制度のポイント（3）

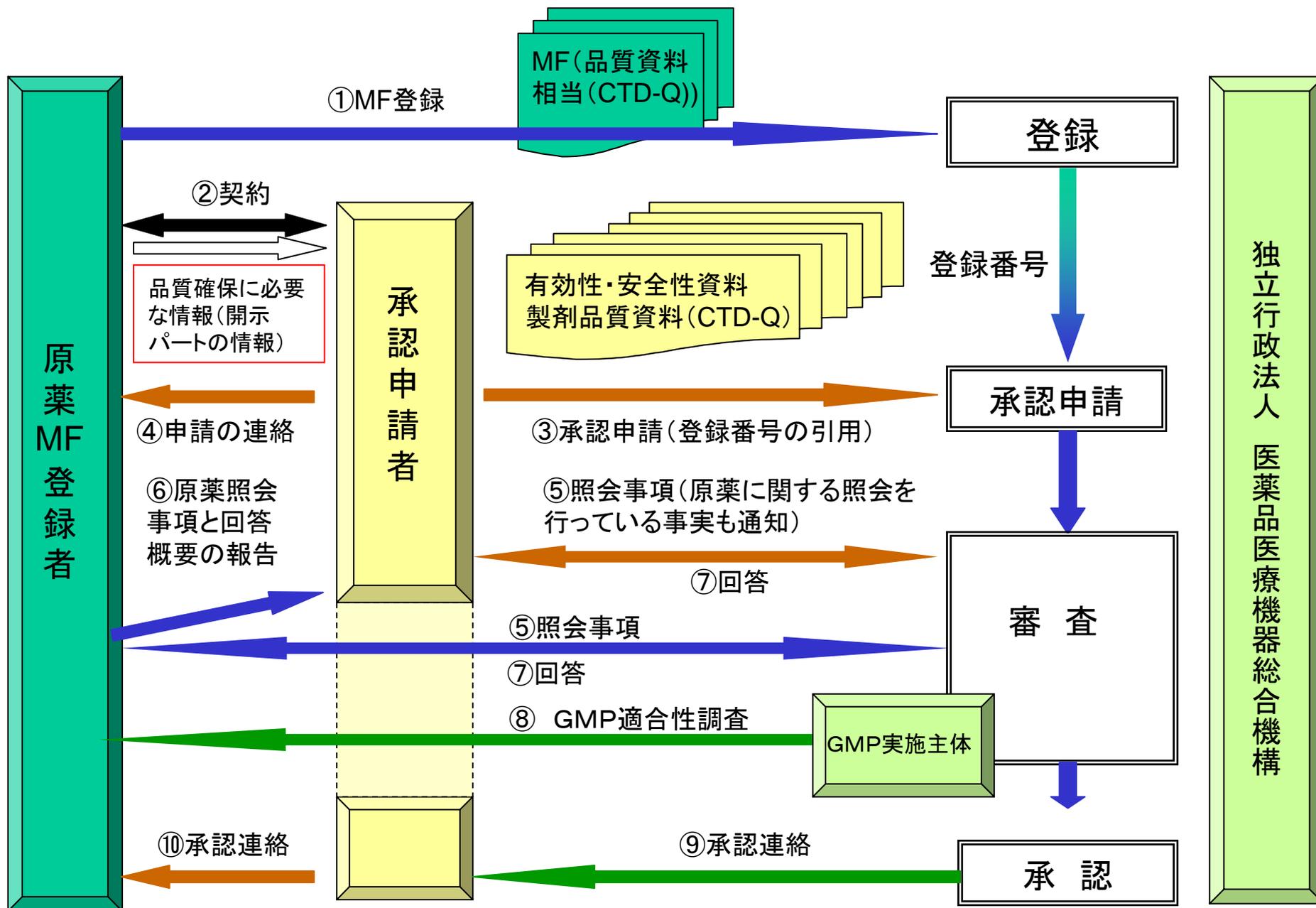
- MFの記載の仕方、ならびに軽微な変更か、一部変更申請が必要な変更かの判断などは、第0210001号通知に基づいて行う。
- 登録申請の際には、MF登録者も第0210001号通知に基づいて製造方法等の各記載事項が製剤の品質に与え得る影響を予測し、それに基づいて軽微変更届出の対象事項と一部変更申請の対象事項に分けて登録する必要がある。
- 登録事項の変更に当たっては、製剤への影響をMF登録者（原薬等の製造業者）だけで十分に評価するのは困難であるので、MF登録者と登録情報を利用する医薬品の承認申請者及び承認取得者の間で十分に協議を行って、その変更が軽微な変更か一部変更申請を必要とする変更かを確認した上で、変更登録を行う必要がある。

# MF制度のポイント（4）

- 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

# MF利用時の承認審査対応フロー



# MFの登録と審査

- 登録の際には、登録に必要な形式が整っているかどうかチェックされるのみで、登録された内容の妥当性について審査が行われることはない。
- したがって、MF登録が受け付けられたからといって、登録の内容について審査当局の承認を得られたことにはならない。（MF登録は、事前審査ではない）
- MFに登録された内容の審査は、登録された原薬等を用いて製造された製剤の承認申請が行われて初めて、その製剤の用途や機能性などと関連づけて行われる。

# MF登録の対象

## ■ 登録の対象

- 1) (医療用医薬品及び新有効成分含有一般用医薬品の)原薬、中間体及び製剤原料(バルクのうち特殊な剤形等)
- 2) 添加剤(新添加剤及びこれまでと配合割合が異なるプレミックス添加剤)
- 3) 医療機器原材料
- 4) 容器・包装材

- 一般用医薬品(新有効成分含有一般用医薬品を除く)に関しては、従来の規格及び試験方法においても、品質および安全性が確立されているものと考えられており、当面、MFを利用することは差し控えるべきものとされた。
- 医薬品添加剤については、日局や薬添規などの公定書に品質規格が収載されているものが多く、こうした公定書収載の添加剤に関しては、MF登録の対象外とされた。

# 契約

- 医薬品の品質確保のためには、MF登録者と製剤の承認申請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）
  - MF登録者が製剤の承認申請者にどこまでの情報を開示するか
  - 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

# MF登録者が医薬品の承認申請者に 開示すべき情報

- MF登録者と製剤の承認申請者との間で、原薬等の供給等に関する契約が結ばれる。
- これに伴って、原薬の化学構造、物理的・化学的特性、不純物含量、安定性などの製剤の開発や品質確保に必要な情報(開示部分の情報)が、MF登録者から製剤の承認申請者に提供される。
- 登録情報のうち、MF登録者が医薬品の承認申請者に開示すべき情報が定められている。
- 申請者(開示)部分と制限部分
  - MF登録申請を行う際には、開示すべき情報であっても登録申請書に記載すること。(MF指針4(3)項)
  - 当該MFを利用する医薬品の承認申請者は、MF登録者から開示された情報を承認申請書に記載することができる。(MF指針4(4)項)

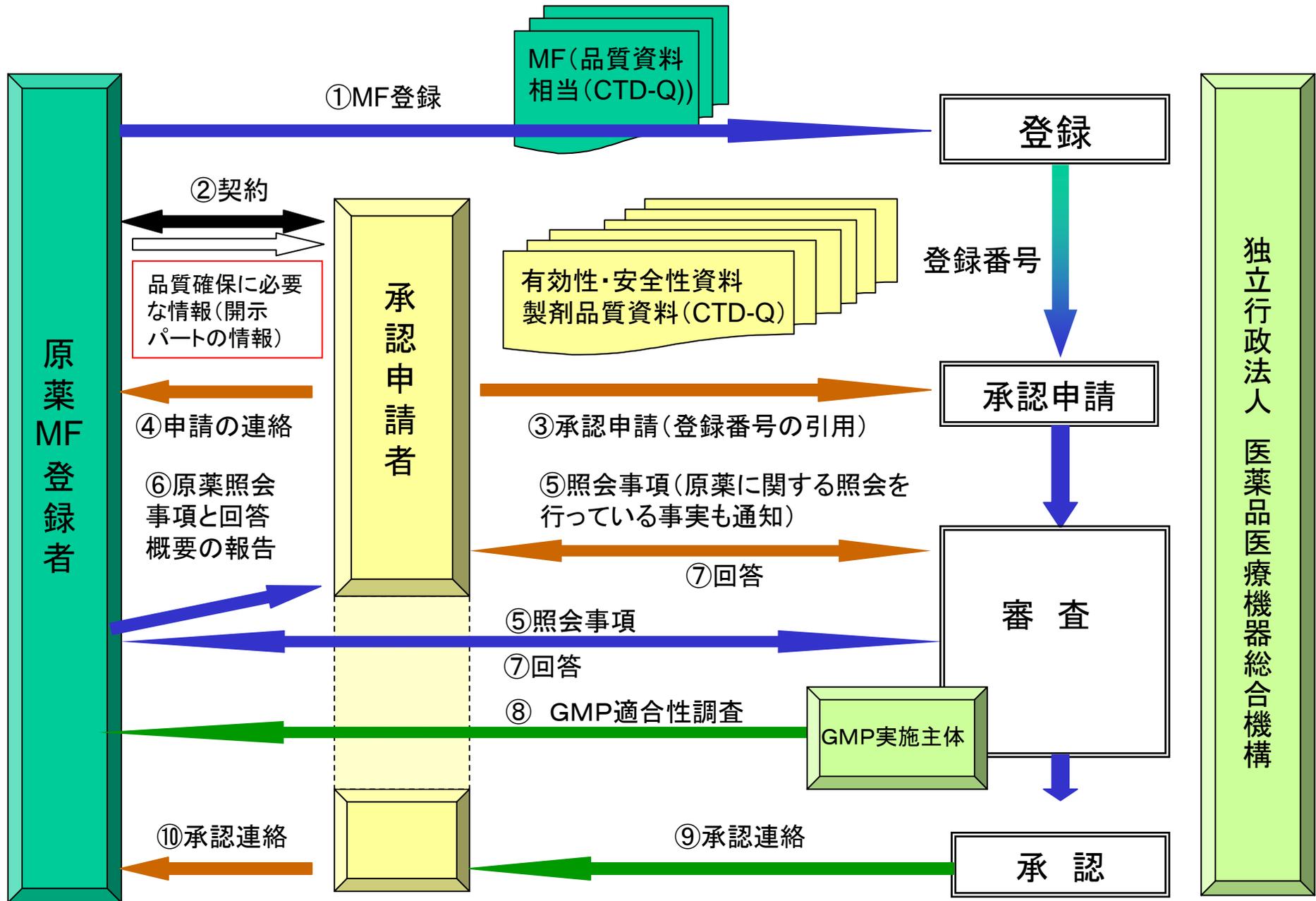
# 申請者(開示)パートと制限パートの例

	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	○	
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	○	

# 開示パートの情報の取り扱い

- MFを利用する製剤の製造販売承認申請に際し、MF登録業者から開示された情報を申請書に記載しなければならないか？〔MF-Q&A(2)/Q10〕
  - I. MF指針の4(3)項には、開示パートの情報(MF登録業者から製剤の承認申請者に開示される情報)については、制限パートの情報(製造上のノウハウを含むため、製剤の承認申請者には開示されない情報)とともに、MF登録申請書に記載することとされている。
  - II. したがって、MF登録業者から承認申請者に提供された開示パートの情報そのもの(CTD第3部(開示部分に相当する部分を含む。))については、審査の際にはMF登録の内容を参照することとして、製剤の承認申請書に重複して記載する必要はない。
  - III. しかしながら、製剤の承認申請者が、当該製剤に係る有効性、安全性、品質等に影響を及ぼす原薬の品質特性をどのようにとらえて製剤の開発を行い、その有効性、安全性、品質等を担保しようとしているか(どのように製剤開発を行ったか)については、製剤の承認申請書の資料概要(CTD第2部)に、開示パートの情報を踏まえて記載する必要がある。  
〔製剤開発に関する適切な情報の提供は、ICH-Q8において求められていることでもある。〕

# MF利用時の承認審査対応フロー(再掲)



# MF登録内容の審査

- MF登録内容の審査は、登録された原薬等を用いて製造された製剤の承認申請が行われて初めて、その製剤の用途や機能性などに関連づけて行われる。
- MF登録した原薬を用いた製剤が承認を得た後に、その原薬を利用した**同じ剤型、同じ用途**の別の製剤の承認申請があったときには、当該MF(原薬)に関する**審査は簡略化できると**考えられる。
- なお、MF登録された原薬を既に承認されたのとは**異なった剤型や異なった用途**の製剤に利用する場合には、その製剤の用途や機能性との関連において改めてそのMFに登録された内容の妥当性が審査される。
- MF登録された原薬を用いた製剤の承認審査が行われるようになり、制度を円滑に運用する上で改善すべき点があることが分かってきた。

# MF登録内容に関する照会事項

- MF登録内容(原薬)に関する疑問や質問は、機構の審査担当部門からMF登録者に直接照会される。
  - 製剤の承認申請者に対しては、原薬に関する照会をMF登録者に対して行っている旨が通知される。
- MF登録者と製剤の承認申請者の間で、照会事項に対する回答概要の報告と協議が行われる。
- MF登録者から、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。

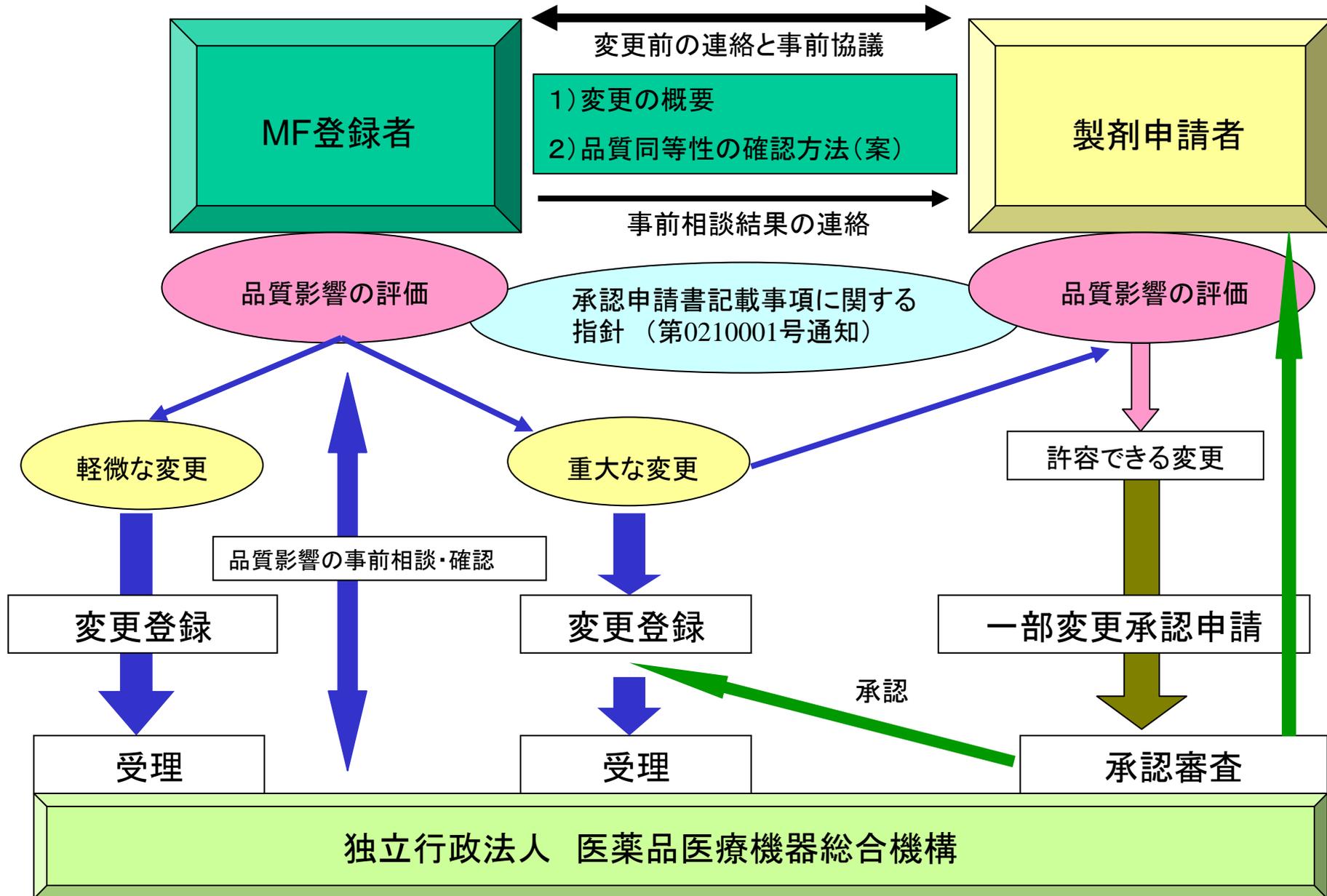
## GMP適合性調査

- 承認審査と連携して、機構(国内で製造される後発品の場合は都道府県)のGMP適合性調査担当部門により、原薬製造所に対するGMP適合性調査が行われ、製造設備等の妥当性が審査される。

# 登録事項の変更

- MFの登録内容を変更する必要があるときとは、MF登録者は、その変更が製剤の有効性、安全性、品質にあまり影響を与えない変更(軽微な変更)か、影響を与える変更(軽微でない変更)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。
- しかしながら、MF登録内容の変更が製剤の有効性、安全性、品質に大きな影響を与えるかどうかを、MF登録者(原薬等の製造業者)の側だけで十分に評価することは困難で、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。
- このため、実際の変更にあたっては、登録時に設定された一部変更申請の対象事項と軽微変更届出の対象事項を杓子定規に当てはめるのではなく、MF指針の4(5)項にあるように、MF登録者とそのMFを利用する医薬品の承認申請者及び承認取得者との間で十分に協議を行い、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する必要がある。

# MFの変更登録フロー



# 軽微な変更

## ■ 軽微変更届出対象の登録事項の変更

- 基本的には変更の影響が軽微であることを確認の上、登録事項の軽微変更届出を行う。
- 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ぬ。
  - 軽微変更届出が妥当であったかどうかは、GMP適合性調査の際や製剤の一部変更申請の審査の際にチェックされることになる。
- 軽微変更として扱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適合性調査などで分かった場合
  - 第0210001号通知では、この場合、当該軽微変更届出は無効となり、違反を問われる可能性があるとしてされている。
- こうした事態は、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ようにするとともに、製剤の承認取得者との間で十分に協議することにより避けられるものと考えられる。

# 軽微でない変更

## ■ 一部変更申請対象の登録事項の変更

### ➤ 登録事項の一部変更申請を行う。

- 軽微変更届出対象の登録事項も、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には一部変更申請を行う。
- 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、一部変更申請の手続きを行う。

## ■ 変更の影響が許容できる範囲にあるかどうかの判断

### ➤ 許容できる範囲内の影響と判断される場合：

- MF登録者は、機構に登録事項の一部変更申請書および登録事項の変更に係る添付資料を提出する。

### ➤ 許容できない影響を与えると判断される場合：

- 製剤の承認取得者にとって登録内容の変更は受け入れ難いものであるため、変更の拒否、契約の打ち切り(原薬の入手先の変更)などの対応を迫られる。
- MF登録者も、変更の撤回、MFに旧内容も残す(製剤の業者に応じて新旧いずれかの内容の原薬を供給)、契約の打ち切りなどの対応を取らざるを得なくなる。

### ➤ 変更内容により原薬等の本質が変わるおそれのある場合

- 変更登録はできないこととされている。この場合は、新規の原薬としてMF登録を行い、当該MFを利用する製剤においては、新たに登録されたMFを利用する一部変更申請を行う。

# 簡易登録のMF

- 平成17年3月31日までに承認を取得していた医療用医薬品及び新有効成分含有一般用医薬品に利用されていた原薬については、経過措置として、製造方法などが従来の簡略な記載のまま、暫定的にMF登録することが認められた。〔事前登録(簡易登録)〕
- 事前登録(簡易登録)したものを本来求められるMF登録内容とするための変更登録申請はいつ行えばよいか？  
〔MF-Q&A(1)/Q8〕
  - ・ 平成22年3月31日まで
  - ・ 業許可の更新が行われるとき
  - ・ 新たな承認申請に引用しようとするとき
- 簡易登録のMFをもつ原薬製造業者に提出期限とされた平成22年3月31日までにやればよいことであり、他の業者の動きを見ながら対応したいとの模様眺めの姿勢があることから、本来の登録内容への変更登録はまだあまり進んでいるとは言えない。

# 原薬製造の外注化と軽微変更、 マスターファイル

- 薬事法の改正で医薬品製造の全面委託が解禁されたことにより、医薬品製造の外注化、委受託が急速に進んだ。
- 原薬製造の外注化には、
  - 1) 自社の原薬製造部門を分社化する。
  - 2) 自社での製造を受託業者への委託製造に切り替える。
  - 3) 原薬を他社からの購入に切り替える。などの形態があるが、原薬の品質確保の観点からは、1)→3)となるにしたがって、製剤製造販売業者が原薬の製造にコミットする度合いが希薄となるため、その分きちとした契約を結ぶことによりカバーする必要があると考えられる。
- 特に原薬を中国やインドなどの海外の製造業者から購入する場合には、わが国における薬事規制のあり方について十分に理解してもらうことが必要である。
  - しかしながら、改正薬事法により導入された軽微変更届出やマスターファイルの制度については、特に海外に対しては、言語の違いもあって説明不足の感は否めず、まだ十分理解してもらえていないのが現状である。

# 問題提起

MFを巡っては種々の問題があるが、  
今回のシンポジウムでの論点として  
次の3つの問題を提起する。

# 問題提起 その1

- **製造販売業者と原薬製造業者(MF登録者)との間の連携の重要性**
- 旧薬事法下での製造業者と行政当局の2者の関係が、改正薬事法下では、基本的に製造販売業者と原薬製造業者と行政当局の3者の関係に移行したとすることができる。
- こうした状況の下で、製造販売業者が市場に供給される医薬品について最終責任を負えるようにするためには、製造販売業者と原薬製造業者が連携して市販される医薬品の有効性、安全性、品質を確保することが求められる。
- しかしながら、特に原薬を他社からの購入する場合については、そうした連携が十分に行われているか、懸念がある。

# 問題提起 その2

## ■ 簡易登録(事前登録)したMFの扱い

- ① 簡易登録したものの原薬を用いた製剤の一変申請の審査を巡って、次のスライドに示すよう問題が生じている.
- ② 簡易登録したものを本来求められるMF登録 内容とするための期限である平成22年3月31日まであと1年あまりとなり、それまでに対応が可能か懸念される.

# 簡易登録のMFを巡る問題点

- **本来の形の登録内容とする変更登録申請の提出を巡って、審査上に大きな問題が生じている。**
- **MF登録業者** 基本的に平成22年3月31日までにすればよいと考えており、現時点で変更登録申請を急ぐ姿勢ではなく、**製剤の承認取得者からの変更登録申請を急いで欲しいとの要請にはとまどいを感じている**状況にある。
- **製剤の承認取得者** 製剤の一部変更申請を行う際には、製造に用いている原薬のMF登録内容を本来の形のものに改めることを要求されるため、**一変申請を考えている製剤に使われる原薬については、変更登録申請を急いで欲しいと考えており、MF登録業者が速やかに対応してくれないので困っている**状況にある。
- **機構の審査担当者** 一変の承認申請書にMF登録番号が記載されている場合に、MF登録業者に対して本来の形のMF登録内容とするように指示してもなしのつぶてに近い状態で、**審査が進められず、承認が延び延びとなって困っている**状況にある。

# 問題提起 その3

## ■ 海外の原薬製造業者への対応

### ➤ 海外の業者のMFに対する意見

- 製造方法は開示したくない。
- 欧米のDMFにすでに登録しており、日本のMFには登録したくない。
- 国内管理人にすべての情報を明らかにしなければならないことになっているが、法的に何の資格要件もない者に貴重なノウハウを含む情報を明らかにすることはできない。
- 国内管理人を立てることとされているが、なぜ直接MF登録できないのか。

### ➤ 改正薬事法により導入された軽微変更届出やマスターファイルの制度については、特に海外に対しては、言語の違いもあって説明不足の感は否めず、まだ十分理解してもらえていないのが現状である。

- 原薬を海外に依存する度合いが強まっている現在、海外の業者に日本の制度を理解してもらうとともに、海外との間で起きている問題を柔軟に解決するために努力する必要がある。