

医薬品品質フォーラム 第8回シンポジウム
(2009.1.26)

承認審査・監視指導の観点からみた
ドラッグマスターファイルの問題点

その1 ドラッグマスターファイル登録における問題点

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
審査業務部業務第一課 マスターファイル管理室
吉谷 隆志

はじめに

本講演において、述べている“MF登録における問題”に関する内容は演者の個人的な見解であり、医薬品医療機器総合機構及び厚生労働省として発表するものではないことを申し添える。

はじめに

- 原薬等登録原簿(マスターファイル、以下「MF」という)制度は平成17年4月に施行された改正薬事法に基づき導入された制度である。
- MFの登録等についてはPMDA MF管理室により対応を行っている。
ただし、登録の際には形式的なものについてチェックを行うのみであり、申請書の内容(例、製造方法の妥当性)については対応していない。(審査は行っていない)
従って、登録されたことを以て、内容の妥当性が認められたこととはならないことを十分に理解していただきたい。(登録≠承認)
- MF登録者(国内管理人含む)が薬事法や通知等を知らない場合、または登録時のデータ等の不備があった場合は、MF登録者のみならず、関係する製剤の承認審査に影響を及ぼす可能性もあるため、MF登録にあたり「何を求められているのか」を登録者自ら考えることも重要である。(全てPMDAへ丸投げするのではないこと、また、製造販売業者の下請けではなく、一登録者として責務があることの認識を持つこと)

マスターファイル(MF)登録申請について

【原薬等登録原簿の根拠法令】

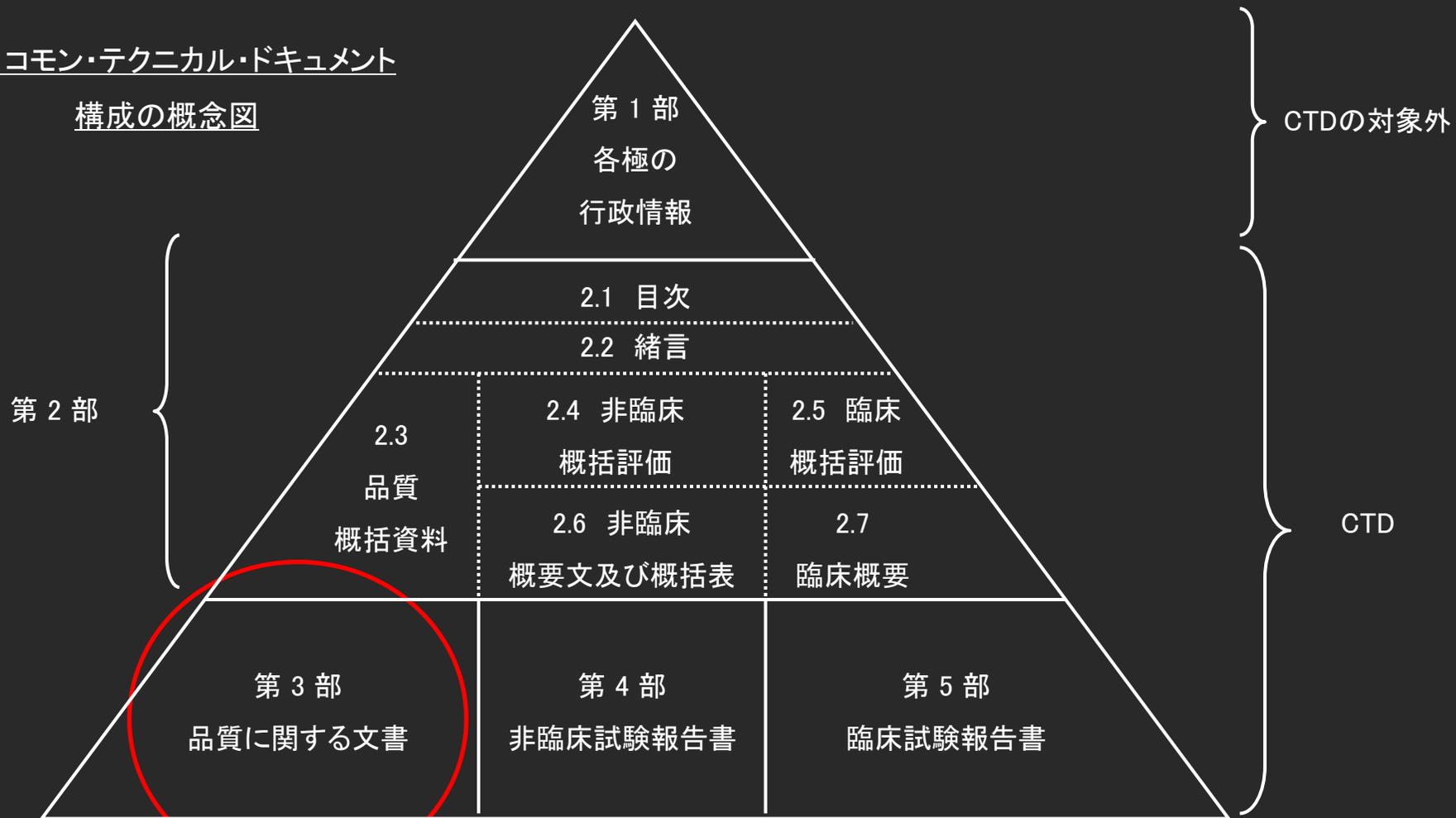
薬事法第14条の11第1項

「原薬等を製造する者（外国において製造する者を含む。）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。」

コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)

ICH コモン・テクニカル・ドキュメント

構成の概念図



(参考通知)

・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(平成13年6月21日 医薬審第899号通知)

外国製造業者がMF登録申請を行う場合の留意点

- 海外の原薬等製造業者がMF登録申請を行う場合は、原薬等国内管理人の選任が必須となっているため、海外の原薬等製造業者が直接MF登録申請を行うことはできない。必ず原薬等国内管理人の選任を行うこと。
- 申請書・届出書・差換え願い等の表紙(鑑)、宣誓書など提出に必要な書類について、海外の原薬等製造業者の代表者の自筆の署名(サイン)をもって押印に代えることができるが、「国内管理人」の氏名・押印等で提出を行うことはできない。あらかじめ余裕をもって書類の準備をする必要がある。

原薬等製造所の認定申請中のMF登録申請について

- 原薬等製造所の認定申請の際に付番されるシステム受付番号を用いてMF登録申請を行うことは可能である。ただし、認定が下りなければMF登録証の発行を行うことはできない。
- 認定申請中の場合、FDの入力方法は、【申請中の情報】のタグに【申請中を示す記号】、【システム受付番号】及び【申請年月日】を入力。
- 原薬等製造所の認定が下りた場合、MF管理室へ連絡を（審査中であれば審査担当者に相談）。
→内容確認後、機構から出される差換え指示に従い、FD申請書の差換えを行うこと。

MF登録品目の販売名の変更について

販売名の変更は認められない。また、第十五改正日本薬局方制定に基づく日本名命名法が変更したものについても、販売名の変更は認められない。同様に承継等に伴う屋号変更のための販売名変更も認められない。

販売名を変更する場合は新規にMF登録申請を行うこと。その際、登録申請書の【備考】欄に以下の項目を記載すること。

①「先の登録の登録品目名」、②「登録番号」、③「登録年月日」

また、一般的名称(JAN)の変更による販売名の変更を行う場合は、上記の項目に加え、「平成18年3月31日薬食審査発第0331016号「第十五改正日本薬局方の制定に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」による申請」を記載すること。

※ なお、新規申請として取り扱うため、CTD第3部等添付資料を新たに提出する必要がある。また、先の登録については、登録整理届を提出すること。

(参考通知)

- ・第十五改正日本薬局方の制定に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて(平成18年3月31日 薬食審査発第0331016号)
- ・原薬等登録原簿に登録された品目の整理について(平成18年2月8日 薬食審査発第0208001号)

マスターファイル(MF)登録と審査の違いについて

MF登録と審査の違い

【登録】

MF登録は任意で行うものがある。また、登録の際には登録に必要な形式が整っているのかが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を行っていない。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。

(登録≠承認)

【審査】

- ・MFのみの審査は行われない。
- ・MFを引用している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審査が行われる。
(→製剤の承認申請資料の一部として扱われるため)。
- ・MFに関する照会事項はMF登録者へ出される(MF登録者が海外製造業者の場合、国内管理人を介して行われる)。製造販売承認申請者には、「MF登録者に対し照会を行っている」旨、連絡される。

マスターファイル(MF)登録における問題点

MF登録における問題点

1. MF登録者(国内管理人)におけるMF制度についての理解が不足している場合がある
2. 登録申請書の記載、添付資料が重要であるとの認識が乏しいように見受けられる場合がある(製造方法、規格及び試験方法、製造所等を含む)
3. 原薬製造業者と製造販売業者との関係
4. その他

MF登録における問題点

1. MF登録者(国内管理人)におけるMF制度についての理解が不足している場合がある

- 登録されたことをもって、そのMFは承認されたことにはならない。
- 「MF登録しました。しかし薬事法・通知等は知りません。」ではなく、MF登録者(国内管理人)としての職責を果たす必要がある。
- “MFは製剤の承認申請資料の一部として取り扱われる”という認識が乏しいように見受けられるケースがあるが、MF制度、登録の位置付けについて再度確認する必要がある。(ただ登録さえすれば良い、というものではない→審査されたときに対応が出来なくなり、結果として製剤の審査に影響すること)

MF登録における問題点

2. 登録申請書の記載、添付資料が重要であるとの認識が乏しいように見受けられる場合がある(製造方法、規格及び試験方法、製造所等を含む)

- 形式的に“記載不備”があるにも関わらず「記載不備については照会事項で対応するので、とにかくこの状態で受付して欲しい。」とする申請者(国内管理人)を見受けられる。(“記載不備”の状態に登録申請を行おうとしていることを製造販売業者に説明できますか。→“**受付**”という**成果に重点を置くばかりで、登録に関する問題の本質を気にしていないように見受けられる**)
- 記載漏れ(特に製造方法における製造所の記載漏れ)があったにも関わらず、製造販売業者には連絡していないケースが目立つ。(問題の重要性について**認識が乏しいように感じられる**)
- 登録申請書に添付する資料(登録データ等)は申請書の補足ではなく原薬の製造方法等、重要な情報であり、製剤の承認申請書においても重要な位置付けとなるものである。(CTDの概念図参照)
- 書類作成にあたり、入念なチェックを行うことも重要。“単なる登録”ではなく、製剤の承認申請書の一部という認識で、取り組んで欲しい。

MF登録における問題点

3. MF登録者(国内管理人)と製造販売業者との関係 (1)

- 「MF登録内容の変更が生じたが、**製造販売業者には迷惑をかけたくないの**
で軽微変更で対応することによいか。」とMF登録者(国内管理人)からの質問
が多いが、**MF登録者のみで判断しているケース**が目立つ。軽微な変更で
あっても製造販売業者へ連絡する必要があるが、**品質に影響を及ぼすかどう**
かを判断するのは製造販売業者であり、また、必要に応じた対応を取るのは
製造販売業者の責務である。事前に製造販売業者との十分な協議を行うこと。
- 登録者が「変更登録申請」に該当すると考えていても、製造販売業者から
「MFで変更登録申請をされると手続きが面倒なので、軽微変更で対応するよ
うに」と言われているケースもある。
- **MF登録者(国内管理人)は製造販売業者の下請けではない。**MF登録関係も
含め、製造販売業者と対等な立場で協議を行うことが望ましい。(従前のまま
では何の変化も生じない。)

MF登録における問題点

3. MF登録者(国内管理人)と製造販売業者との関係 (2)

《寄せられた質問から考えられるMF登録者(国内管理人)と、製造販売業者との関係》

《MF登録者(国内管理人)から寄せられた質問事例》

- MFの登録内容に変更が生じたが、製造販売業者に迷惑を掛けたくないので、軽微変更届出で何とかして欲しい。
- MF登録内容の変更に伴う製剤の対応は(一変?軽微?)。
- 製造販売業者に連絡しなければいけないので、GMP適合性調査申請のタイミングはいつ頃がいいのか?
- 製造販売業者から依頼された質問であったため、その質問に対する回答の根拠通知は?

《このような質問等が寄せられることとして考えられる背景》

- 本来、製造販売業者が行うべき申請手続き等についてのインフォメーションをMF登録者(国内管理人)が行おうとしている(製剤の申請の段取り等をMF登録者が行う必要があるのでしょうか?また、製造販売業者は申請手続き等の代行を望んでいるのでしょうか?)。
- MF登録者(国内管理人)は製造販売業者の依頼を断れない。(受けた依頼内容をPMDAへ丸投げにする姿勢も問題ですが…)

MF登録における問題点

4. その他(1)

㊦ 問題の本質になかなか到達しないケース

☹ MF室が回答した内容とは異なる内容で理解してしまうこと

→ 誤った情報のために行政側における対応、または情報を聞いた製造販売業者において混乱が生じる場合がある。つまり、MF登録者(国内管理人)による誤った解釈(行動等)により審査等に影響すること。

→ 回答内容を理解できない要因として考えられること。

①質問したい内容に関連した通知、Q&A等を読んでおらず、その結果、回答内容を理解できない(質問の背景を十分に理解していないこと)。

②変更が生じても、製造販売業者との関係を気にするが故に、とにかく“軽微でいい”という回答しか待っていないため、予想に反した回答を受け入れることができない。

☹ 製造販売業者の顔色を伺った質問ばかりで問題の本質に到達しないこと

→ 製造販売業者に迷惑を掛けたくないという気持ちは理解するが、協議を行わなかったがために製造販売業者に影響を及ぼすことも。問題の本質については製造販売業者ときちんと協議の上、進めて行くことの方が重要。(むしろ、製造販売業者等との協議を行わない方が問題！)

MF登録における問題点

4. その他(2)

- ◎ 通知等の理解不足、抽象的な質問が見受けられるケース(誤解を招く場合も)
(FAXにより寄せられた質問の事例)

【質問FAX】

「A製造所まで中間体を製造し、B製造所において引き続き製造する原薬がある。スケール違いの製造方法を追加する場合、軽微変更でよいことを確認したい。なお、製造方法、製造所の変更等は一切ないことを申し添える。」



【質問FAXの内容を読んで、まずMF管理室が思ったこと】

(製造方法、製造所に変更が一切なく、スケール違いの製造方法の追加だけか…)



【MF管理室から質問者に確認した時に、明らかになった事実内容】

「A製造所で製造している製造方法をそのままB製造所に移すことで、B製造所における一貫製造としたい。その際、移行させる製造方法はスケール違いで行う予定である。ただし、登録している“製造所”は、そのままであるため、質問の中で製造方法、製造所の変更等は一切ない旨を記載した。」とのこと。



→ 本ケースは”製造方法の変更”に該当する

《今回の状態で質問が行われた要因として考えられること》

- ・通知等の理解が不足していること。
- ・“原薬等の製造”が重要であることの認識が薄かったこと。
- ・何でも軽微変更で対応できると考えていたこと。



MF登録における問題点

[その他問題と思われること (1)]

① 「問題解決に向けた改善がみられない」

- 通知等を参照しないため、MF関連の内容等についての理解ができておらず、結果MF管理室や審査部へ問い合わせを丸々行うのみのケースがしばしば見受けられる(同じ業者から何度も同様の内容で質問されることも。調べるより聞く方が楽だから、と言われることも)。
- 変更等に関わる対応については、通知等に基づき自社判断を行うことが原則である。
- 自社で考えずにPMDAへ質問を丸投げにする傾向が多く見られる。→PMDAとのやり取りの中で、出した質問内容の整理が始まることも・・・(安易な気持ちで行う質問なども含まれる。何を質問したいのか、整理する必要あり)。
- 会社内でのMF担当者の人数が少ないため、手が回らないことは理由にはならない(1人の担当者でも頑張っている会社はあります)。

② 「会社内での情報共有ができていない」

- 個々の担当者が対応することから、問題点を指摘された担当者が会社内で情報を共有しない限り、担当者ごとに同じ問題点を何度も指摘しなければならない。(個人プレーが原因?)

③ 「会社間(MF登録者と、関係する製造販売業者)での情報共有ができていない」

- 本来は原薬メーカーと、関係する製造販売業者間で取り決めや変更等について協議するなど情報共有しなければいけないが、製造販売業者との協議を行わずに、PMDAに相談するケースが目立つ。変更等についてはMF登録者(国内管理人)が製剤への影響等について勝手に判断するものではなく、“品質に影響を及ぼすかどうかを判断し、必要があれば製剤の承認書の変更手続き(一変、軽微)を行うのは製造販売業者の責務”である。

MF登録における問題点

[その他問題と思われること(2)]

④「MF管理室は万屋ではありません！」

(1) 審査部等からの照会事項の内容を質問するケースが見受けられる。

・なお、MF管理室は審査部からの照会事項を回答する部署ではない。(照会事項は引用されている製剤の特性等と関連付けて審査されたものであるため、問い合わせは審査部へ行うべきである)

(質問事例1)

「製造方法の連番の立て方について照会されているが、どのように記載するのか回答して欲しい」

→通知、又はQ&Aを確認した上での質問か、尋ねたところ「見てません、知りません、だから教えてください」との返事であった。通知等を参照することが原則であり、製造方法の記載等については医薬品等の講習会でも説明している。しかしながら講習会、説明会も知らない状態であった。

(質問事例2)

「現在、製剤メーカーが審査を受けて照会事項が出されており、その一部について原薬メーカー(質問者)へ協力要請されている。その内容について製剤メーカーが非常に困っているためMF室で回答をお願いします。ただし、急いでいるので本日中に回答することを要望する。」

→製剤メーカーは、原薬メーカーへ協力をお願いしているのであり、質問内容をそのままPMDAへ出しているとは思ってもいいはず。むしろ、製剤メーカーからの質問内容に全く対応しようとしないうる原薬メーカーの姿勢に問題があると考えられる。

(2) ・何でもMF管理室に質問するケースも見受けられる。(時にはMF制度に関係ないことでもMF管理室へ質問するケースもある)

・認定、製剤等についてはMF管理室ではなく、各々の担当者への質問とすること。(全てMF管理室で対応していない)

MF登録における問題点を解決するには・・・

- MF登録者(国内管理人)においては“MFは登録”だけではなく、“製剤の承認申請資料の中における原薬部分を別途提出している”という認識をもって、当該MFを引用する製造販売業者との対等な協議を行うよう努めること。
- MF登録をただ漠然と行うのではなく、MF制度、製剤の承認申請資料における原薬の位置付け等を含め、登録にあたり「何を求められているのか」を登録者自ら考えること。
- MF制度を理解するためにも薬事法・通知等の情報収集し、種々の対応が取れるように努めること(MFの制度概要はPMDA HPに掲載しているので活用を)。
- MF登録者が海外の原薬製造業者である場合、当該業者との情報交換等の連携を密に行うこと。
- 海外の製造業者がMF登録者である場合、本邦における制度等を理解してもらうためにも製造販売業者、MF国内管理人等から十分に説明する必要がある。
- MF業務に携わる業者は、関係する説明会・講習会等に積極的に参加し、情報収集を行う。
- MF業務に携わる業者は、関係する製造販売業者等との協議を積極的に行う。
- MF登録者(国内管理人)は、薬事・通知等に関し、知らないことを「知っている」と製造販売業者に伝え、その一方でPMDAに質問するのではなく、どこが分からないかを製造販売業者に伝え、協力して問題点の解決策を考えることも重要。

ありがとうございました

