

医薬品原料などを対象とする マスターファイル制度の導入

第 93 回

厚生労働省は、2005年に医薬品や医療機器に用いられる原料や材料の品質や安全性を確保するとともに、承認申請をより簡便にできるよう、原薬等登録原簿（マスターファイル：MF）制度を導入した。

■ 米国におけるドラッグマスターファイル制度

マスターファイル制度としては、FDAにおけるドラッグマスターファイル（DMF）制度が良く知られている。DMF制度は、医薬品原料、医薬品添加物、包装材料などについての品質などに関する情報を、あらかじめそれぞれの原料や材料メーカーなどがFDAに登録しておくことによって、それを使用して最終製品を製造する製薬メーカーは、個別の情報をそれぞれのメーカーから入手することなく、FDAへの最終製品の申請が出来るというものである。

FDAでは、新薬申請（NDA）や治験薬申請（IND）などに際しては、当該医薬品の化学組成や製造・品質管理などに関する情報を、有効成分だけではなく全ての医薬品原料、医薬品添加物、包装材料について提出することを求めている。

そのため、医薬品原料や添加物、包装材料などを医薬品の製造に使用した場合には、それぞれについてのGMPに関する記録や、品質や材料などに関する情報などをおののメーカーから入手し、FDAに提出する必要がある。

しかしながら、これらの情報の中には、製造方法や組成などのように、材料などのメーカーとしては機密情報に属する販売先に提供するのが困難な情報も含まれており、また、同じ添加物や包装材料などが複数の医薬品に使用された場合にはそのたびに同じような情報をFDAに提出する必要があり、事務的にも煩雑であった。

DMF制度では、添加物や包装材料などのメーカーが機密情報に係る情報については販売先に提供せず、FDAに対してDMF登録することにより、当該添加物や包装材料を製薬メーカーは自由に使用することができる。

DMF登録は、医薬品原料や医薬品中間体、医薬品添加物、包装材料などに関する製造設備、製造所、製品規格、製造方法、製造工程、品質管理、使用される材料、包装材料、表示などについての情報を、おののメーカーがFDAに提供することにより登録し、FDAがそれらの製品を使用した医薬品の申請があった場合には、審査に当たってこれらの情報を参照することを認める制度である。

これにより、FDAはDMF登録された製剤原料や医薬品添加物などについて、GMPの実施状況や品質管理の状況、品質情報などについて容易に把握できるほか、製剤原料や医薬品添加物メーカーにとっても、機密情報を販売先に提供する必要がないだけでなく、DMF登録されていることにより医薬品としてのFDAへの申請が容易になるため、販売戦略上も有利になるといわれていた。

■ わが国もマスターファイル制度導入へ

一方、わが国においては、医薬品原料や医療機器材料に関する製造方法や配合原料などの企業のノウハウに関する情報を医薬品や医療機器メーカーに提供しなければ医薬品や医療機器としての承認が得られないため、やむを得ず原料や材料メーカーは原料や材料を販売する代償として、ノウハウの開示を強いられていた。

また、申請資料を審査する行政側にとっても、同一メーカーの同一原料や材料を用いた異なった最終製品の申請が出た場合、そのたびに、原料や材料の審査やGMPの遵守

状況の調査を行う必要があり、マスターファイル(MF)制度の導入は、官民双方から要望されていた。

厚生労働省が導入したMF制度の登録対象としては、医薬品や医療機器の製造の用に供される、①医薬品原料、中間体及び製剤原料(パルクのうち特殊な剤型など)、②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—とされている。登録することが出来る事項は、製造所の名称などの登録証記載情報の他、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、非臨床試験(主として新添加剤)、とされている。

また、MF登録者が医薬品の承認申請者及び承認取得者に開示すべき情報としては、①MF登録者は、承認申請者や既に当該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、登録事項の変更について事前に通知する、②MF登録者は、登録事項の軽微な変更の届出を行う場合であっても、関係する承認申請者や承認取得者に対して通知する、③登録情報のうち、別途定めた情報については医薬品の承認申請者や承認取得者に開示する。さらに、④変更により製品の品質などに影響を与えうるものか否かは、「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針(指針)」などを参考にして、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との間で十分に協議することとされている。

■ 登録は区分に基づき申請を

MF登録などの手続きについては、PMDAに、定めら

れた登録区分に基づき、登録申請書と添付資料を提出している。登録区分としては、①専ら医薬品の製造の用に供されることが目的とされている医薬品(原薬、中間体および特殊な製造方法により製造される製剤原料)、②これまで医薬品の製造に使用されることがない添加剤または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、③専ら医療機器の製造の用に供されることが目的とされている原材料、④その他(包装材料など)、とされている。

また登録申請書には、登録を行おうとする工程における製造方法の概要などを記載することが求められている。さらに、登録事項の変更に関しては、PMDAに登録事項の変更申請書、登録事項の変更に係る添付資料を提出することとされている。

一方、変更しようとするMFを利用して承認を得ている品目がある場合には、MF登録事項の変更申請に合わせ、その全ての品目について一部変更承認申請を行う必要がある。また、変更内容により原薬など本質が変わる恐れがある場合には、変更登録は出来ず、この場合には、新規のMF登録が求められている。

MF制度の導入は、医薬品原料を購入・使用する医薬品製造販売業者にとってはノウハウ部分の開示を求めなくてよいという利点がある。しかし、実体としては、MF登録者が製造方法などを医薬品製造販売業者への連絡なしに変更したり、国内管理人が素人で十分機能していないなど、未解決の問題は多いといわれている。

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)