

ドラッグマスターファイル制度の3極比較

項目	米 国	欧 州	日 本 (案)
DMF の目的	DMF 登録者の機密情報を NDA 等申請者に開示することなく FDA への NDA 等申請の審査に供する。	原薬製造業者の価値ある知的財産やノウハウの保護。	(経緯として) 製剤の販売承認へ移行するに当たり、原薬についての規制を整える。原薬等の製造に関わる知的財産の保護と管理が達成される。
DMF の定義	ヒト用医薬品の製造施設、工程又は製造・中間工程・包装・貯蔵に使用される物に関する機密詳細情報を提供するために利用することができる FDA への登録	(原薬に関する機密情報を当局及び申請者に提供することができる手続き)	原薬登録原簿としての定義なし
DMF の法的根拠	<ul style="list-style-type: none"> 21CFR314.420 FDA Guideline for Drug Master Files, 1989年9月 	<ul style="list-style-type: none"> Note for Guidance on the European DMF procedure (draft), 2002年2月 Concept paper on the revision of the note for guidance 'E-DMF procedure for active substances, 1998年11月 	原薬等を製造する者は、その原薬等の名称、成分、製法、性状、品質、貯法その他について、原薬等登録原簿に登録を受けることができる。(改正薬事法第十四条の十一)
法的強制力	なし	なし	なし
登録者の要件	なし	DMFホルダー又は登録の委託を受けた業者(申請者)	原薬等を製造する者
登録情報を利用できる時期	IND, NDA, ANDA, 他の DMF, Export Application	製剤の申請時	製剤の申請時
登録対象	Type II: 原薬、原薬中間体及びそれらに使用される成分、並びに製剤 Type III: 包装材料 Type IV: 添加物、着色剤、香料及びそれらに使用される成分 Type V: その他 FDA が受入れを認めた情報	原薬が対象(医薬品及び動物用医薬品用) A: 新原薬 B: 欧州薬局方収載の原薬(EP適合証明が必須) C: 欧州薬局方に未収載だが加盟国薬局方に収載されている原薬 D: 欧州薬局方にも加盟国薬局方にも未収載の原薬	原薬、中間体、添加物、製剤バルク、容器・包装材料、医療機器材料
登録情報	(Type II/III/IV) 1. 医薬品製造工場登録番号 2. 住所 3. 会社の方針 4. 組織及び人員 5. 建物及び設備 6. 製造設備 7. 製品-その成分及び組成 8. 製品及びプロセスコントロール 9. 品質管理 10. 環境に対する影響分析	<ul style="list-style-type: none"> DMFは申請者パート(AP)と制限パート(RP)の2部に分割できる。DMFのAPはDMFホルダー(DMFH)から申請者に提供され、販売承認申請の一部となる。DMFのAP及びRPはともに管轄当局に提出される。DMFのAPは依然機密文書であり、DMFHの文書による同意なしで第三者に提出されてはならない。 DMFのAP: 欧州DMFのうち、医薬品販売承認申請に含めるため申請者に与えられる部分。この情報には、申請者が原薬の品質評価に責任がとれるための十分な規格及び試験方法が含まれる。 DMFのRP: 申請者には開示しない情報。 * : 記載事項については、p4を参照。なお、各項目における記載内容の詳細については、DMFの法的根拠の項に記載したEC指令を参照 申請者はAPに関するexpert report、DMFHはAP及びRP 	1. 建物及び構造設備 2. 原薬等の名称、成分、組成、性状 3. 製造方法、製造工程管理 4. 品質管理試験、規格及び試験方法 5. 安定性、貯法、有効期限 6. 申請者が外国の製造者の場合は国内管理人の氏名及び住所

項目	米 国	欧 州	日 本 (案)
		に関するexpert reportを添付提出。 ・ DMFHがDMFの登録を業者に委託した場合は、DMFHの発行した「Letter of authorization」が登録時に必要 ・ DMFは製品の申請時（ほぼ同時）にのみ提出できる。申請のcovering letterにすべての製品リストを記載する	
登録時の審査	形式的な審査のみ。疑義が生じたときには参照される。	内容に疑義があれば、管轄当局は申請者パートについては申請者に、制限パートについてはDMFホルダーに文書で通知する。疑義の回答に当局が了解すればDMF登録 ・ 製品の申請規格がDMFと異なる場合は、正当化されること ・ 製品とDMFとの試験方法が異なるときは、両社においての同等性評価が必要	形式的な審査
登録証	FDAへ提出後、形式に問題がなければ2～3週間後にFDAより文書で通知	申請者から提出後、管轄当局は適合証（CEP）を発出する	登録証の記載事項 1. 登録番号及び登録年月日 2. 製造者の氏名及び住所 3. 製造所の名称及び所在地 4. 製造品目の名称 5. 製造の許可番号又は認定番号及び許可区分又は認定区分 6. 国内管理人があるときはその指名及び住所 7. 原薬等の区分
DMF 参照許可	DMF 番号が通知された場合又は既に DMF 番号を保有している物につき商談が成立した場合、IND 等の申請メーカーからの（FDA への）DMF 参照許可の要請を受け、DMF 保有者は、FDA 宛の DMF 参照（引用）許可状を提出	DMFホルダー（DMFH）は「Letter of access」を申請者に発行する。このレターには次に掲げる情報を含める ・ DMFHの名称及び住所 ・ 原薬の名称 ・ 製造所名及び住所 ・ 申請パートと制限パートそれぞれの版番号 ・ 年月日 DMFに変更があった場合、この情報を申請者及び当局に伝達する旨の宣誓文	登録者と製剤申請者（製造販売業者）との使用許諾契約書による。 ・ 登録内容変更時の連絡についての誓約書
登録情報の変更	タイプⅡ、Ⅲ、Ⅳの修正で品質に著しい変更を生じる場合はDMFの修正を行わなければならない。 以下のようなケースがある。 ・ FDA 査察による修正勧告による修正：参照許可メーカーに修正した旨を通知。 ・ 製造工程、合成方法の変更等（製品品質の著しい変更）による修正：参照許可会社に変更に先立ち通知。INDA等の申請内容の変更が必要。FDAと前以って協議（品質の同等性を証	DMFの変更 ・ 初版からの変更点の概括表 ・ 旧版からの変更点の概括表 ・ 変更が加盟国で承認されたか却下されたかの情報 ・ 関係する申請者及び製品 ・ DMFHから発行された申請者への通知コピー ・ 改訂されたDMFs（新版番号） ・ 改訂されたexpert report 当局は申請された変更を審査し、承認したかどうかを申請	・ 原薬等登録原簿の一部変更で、省令で定める事項の一部変更は（省令で定める軽微な変更を除く。）、その変更について変更登録を受けなければならない。 ・ 省令で定める軽微な変更については、省令で定めるところにより届け出なければならない。 参考： 製剤の承認事項の一部変更が必要な場合は、一部変更承認をうけること。

項目	米 国	欧 州	日 本 (案)
	明)し、FDA の同意を得て DMF を修正。修正した旨を参照許可会社に通知 ・ スケールアップ生産による修正 (製品品質の変更の可能性) : 参照許可会社と協議し、変更前後の品質同等性のバリデーションを行い、両者合意の下で FDA と協議。FDA の同意を得て DMF を修正。修正した旨を参照許可会社に通知	者に通知する。承認されないなら DMF は効力停止。	
登録情報の更新	1 年毎。 (DMF を参照することを許可した個人及び企業名、許可を取り消した者を毎年 1 回リストする。)	医薬品については 5 年ごと。もし変更がなければ、その旨の宣誓文をすべての加盟国に送付。	今後決定
DMF 保有者の移転、DMF の譲渡	DMF 保有者がその権利を他に移転、譲渡する場合は、FDA へ通知しなければならない。	(当然文書で移譲が判明されること)	
DMF 保有者の組織の大規模な変更	DMF 保有者が組織の大規模な変更を計画する場合、FDA への計画書の提出を推奨	該当なし	
登録の抹消	・ DMF 保有者が DMF を抹消する場合は、その理由を文書で FDA に通知しなければならない。 ・ FDA は、DMF 保有者が年次報告を怠った場合でも該当する DMF を抹消することができる。	(審査時の疑義が解消されないとき)	厚労大臣は次の場合に登録を抹消する。 ・ 不正手段により登録を受けたとき ・ 製法、性状、品質、貯法に関する資料を添付されていないとき ・ 薬事法その他薬事に関する法令又はこれに基づく処分に違反する行為があったとき ・ その他省令で定める場合に該当するとき
登録時期	・ 随時 ・ 製薬メーカー等より参照 (引用) 許可を要請された時	DMF は製品の申請時 (ほぼ同時) にのみ提出できる	随時
登録先	FDA	管轄当局	新独立行政法人
登録に関する公示			登録をしたとき省令で定める事項、及び厚労大臣が登録を抹消したときその旨を公示
情報公開の適用			請求によりノウハウ部分等を塗りつぶして公開?
登録費用	無料	有料	無料
電子登録			登録台帳への登録は電子的に行うことができる。
その他	製剤の申請者には DMF が開示されない		

申請者パートと制限パートの記載内容 (EU)

下記の表には申請者パートおよび制限パートにそれぞれ含まれるべき情報の区分の例を示す。しかし情報のタイプは常に、個々の原薬の製造方法と特性に
適応したものでなければならない。カッコ内の数字は「申請者に対する通告」のパート II C または II F 中のセクションを示す。

	制限パート	申請者パート
製造業者の名称および所在地	+	+
規格および試験方法 (C. 1. 1.)		+
名称 (C. 1. 2. 1.)		+
性状 (C. 1. 2. 2.)		+
医薬品としての使用前例	+	
製造方法 (C. 1. 2. 3.)		
・簡単な概略 (フローチャート)		+
・詳細な説明	+	
工程管理 (C. 1. 2. 4.)	+	
プロセスバリデーションおよびその評価	+	
開発段階での化学的研究 (C. 1. 2. 5.)		
・構造決定 (必要な場合)		+
・可能性のある異性体		+
・物理化学的特性		+
分析法バリデーション		+
不純物 (C. 1. 2. 6.)		+
ロット分析 (不純物を含む) (C. 1. 2. 7.)		+
安定性 (必要な場合) (F. 1.)		+