

中国の DMF 登録制度の最新情報

健康・安全事業部 中谷 圭吾 / 医薬事業部 中津 道子

1 はじめに

中国の医薬品等のドラッグマスターファイル（DMF）制度は、2015 年以降、欧米の制度を参考に急速に整備され、毎年新しい通知が多数発出されています。電子化の基盤整備も進んでおり、最新の仕様に合っていないと登録時に思わぬ時間を要することになるため、注意が必要です。

当社は、現地委託先と連携し、最新の中国の薬事規制に基づいた DMF の作成、登録を遂行する体制を整えております。本稿では刻々と変化する中国の薬事規制の最新情報と、当社のこれまでの実績から資料作成のポイント等を紹介いたします。

2 背景

DMF とは、原材料（原薬（有効成分）、添加剤、包装材料など）メーカーの機密情報を守るための制度です。製剤を構成する各原材料の供給メーカーはあらかじめ医薬メーカーに情報開示する必要があります。一方、医薬メーカーは当局に登録された情報を用いて円滑に申請を行うことができます。米国、欧州、日本で先行して確立されたこの DMF 制度は中国にも取り入れられましたが、中国特有の規制要件もあり、原材料メーカーの DMF 登録が進まないことが、中国での医薬品の承認申請を行ううえで課題になっています。

3 さらなる改革が進む中国 DMF 制度

中国国务院は、医薬品医療機器の審査承認制度改革の一環として、それまで個別に実施していた添加剤や包装材料の審査を医薬品の審査と同時に実施する政令を 2015 年（第 44 号）¹⁾ に発表し、これを深化させるための措置を 2017 年（第 42 号）²⁾ に発表しました。中国 DMF の登録対象範囲および審査手順については 2016 年に発行された 134 号公告³⁾ で示され、2017 年 12 月 1 日より新制度での DMF の受付が開始されました⁴⁾。また、これらを実行するため、2017 年 146 号公告⁵⁾ で DMF の登録申請書、2019 年第 56 号公告⁶⁾ で包装材料および添加剤の登録資料要件が示されました。原薬については 2016 年第 80 号⁷⁾ に登録資料要件が示されています。また、改訂された医薬品管理法⁸⁾ が 2019 年 12 月 1 日に、医薬品登録管理規則⁹⁾ が 2020 年 7 月 1 日に施行され、原薬、添加剤、包装材料も明確にこれらの法律下に置かれました。図 1 に中国 DMF 制度の変遷をまとめました。2023 年 1 月 1 日からは電子申請による受付が開始¹⁰⁾ ¹¹⁾、2024 年 3 月 1 日から義務化¹²⁾、電子申請要件の見直し¹²⁾ や電子申請ソフトのアップデート¹³⁾ を経て、7 月 1 日からはネットワーク経由でも提出できるようになり¹⁴⁾、先行する日米欧と同水準の DMF 制度に近づいています。



図 1 中国DMF制度の変遷

4 中国独自の DMF の分類、構成

中国 DMF に登録する原薬、添加剤、包装材料は、その種類により分類されており、どれに分類されるかにより、要求される資料が変わってきます。原薬では新薬／ジェネリック、国内外での上市状況（表 1）¹⁵⁾、添加剤では上市医薬品に既に使用されている場合は国内外の薬局方への収載状況（表 2）⁶⁾、包装材料では国内外の上市医薬品への使用実績やリスク（表 3）⁶⁾ により分類されます。

表 1 化学医薬品の登録分類

分類	内容
第 1 類	革新的新薬
第 2 類	改良型新薬
第 3 類	海外上市済みで国内未上市の先発医薬品のジェネリック医薬品
第 4 類	国内上市済み先発医薬品のジェネリック医薬品
第 5 類	海外上市済み医薬品の国内上市を申請する場合
5.1	海外上市済み先発医薬品及び改良医薬品の国内上市
5.2	海外上市済みジェネリック医薬品の国内上市

出典：国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020 年第 44 号)を日本語翻訳

表 2 医薬品添加剤の登録分類

分類	内容
国内外の上市医薬品で、既に使用されており、かつ	
2.1	中国薬局方 / USP/EP/BP/JP のいずれにも収載されていない添加剤
2.2	USP/EP/BP/JP のいずれかに収載されているが、中国国内の上市医薬品には使用されていない添加剤
2.3	USP/EP/BP/JP のいずれかに収載されているが、中国薬局方には収載されていない添加剤
2.4	中国薬局方に既に収載されている添加剤

出典：国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告(2019 年第 56 号)の「附件 2 药包材登记资料要求（试行）」の一部を日本語翻訳

表 3 医薬品包装材料の登録分類

分類	内容
1	国内外の上市医薬品に使用したことがない医薬品包装材料（例えば、新素材、新構造）
2	国内外の上市医薬品に既に使用されているが、投与経路を変更し、リスクが高まった医薬品包装材料
3	国内外で上市医薬品として使用されていないが、食品包装に使用されたことがあり、食品と直接接触することが証明できる医薬品包装材料（経口剤に限る）
4	同じ投与経路で既に上市医薬品に使用されている医薬品包装材料
4.1	中国での登録証明書のない医薬品包装材料
4.2	中国での登録証明書のある医薬品包装材料

出典：国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告(2019 年第 56 号)の「附件 2 药包材登记资料要求（试行）」の一部を日本語翻訳

医薬品添加剤および包装材料の DMF の構成は、2019 年第 56 号公告⁶⁾の付録に DMF のテンプレートが掲載されています。さらに、当局が提供するソフトを使って項目ごとに電子申請で求められている構成に合わせてファイルを分割する必要があります（表 4）¹³⁾。

表 4 中国 DMF の構成

添加剤	包装材料
申請書情報	申請書情報
目次	目次
1 登録者の基本情報	1 登録者の基本情報
2 添加剤の基本情報	2 医薬品包装材料の基本情報
3 製造情報	3 製造情報
4 特性評価	4 品質管理
5 品質管理	5 ロット検査報告書
6 ロット検査報告書	6 安定性研究
7 安定性研究	7 適合性 / 安全性の研究
8 薬理 / 毒性的研究	

原薬の DMF の構成は、2016 年第 80 号⁷⁾に記載されていますが、医薬品規制調和国際会議 (ICH) M4 のコモンテクニカルドキュメント (CTD)^{*1} 第 3 部 (3.2.S) とほぼ同じです¹⁶⁾。

5 中国 DMF の資料作成のポイントと最新の規制動向

中国 DMF に必要な情報を表 5 にまとめました。

表 5 DMF に記載する情報

申請書 (2019 年第 146 号)	証明書類等、宣誓書等
原薬: CTD 第 3 部 (2016 年第 80 号)	登録者の履歴事項全部証明書、 製造業許可証
添加剤、包装材料 (2019 年第 56 号)	原材料の購入履歴
リスク (カテゴリー) に応じて求められる情報が異なる。 基本情報 製造情報 品質管理 (規格、分析法バリデーション、規格の設定根拠) ロット分析結果 安定性試験 特性 (構造 / 物理的・化学的性質、不純物、機能特性) 薬理 / 毒性学的試験 [*] 、適合性 / 安全性試験 ^{**}	起源に関する証明書、BSE の感染 リスクがない国の原材料を使用し ていることの公的証明 (動物由来原料 を使用する場合) 受委託契約書、委託先への内部監査 報告書 (該当する場合) GMP 証明 (該当する場合)
[*] : 添加剤特有の項目、 ^{**} : 包装材料特有の項目	

原薬については、中国 DMF も日米欧の DMF も CTD 形式で申請できますので、概ね海外の申請資料をそのまま利用できますが、中国では全て中国語に翻訳する必要がある点が大きく異なります。また、各種分析チャートや試験成績書などの PDF の提出が要求されます。添加剤や包装材料については、テンプレート⁶⁾に合わせて表形式にまとめるなど、データを整理し直す必要があります。また、中国薬局方や包装材料に係る国家医薬品包装材料規格 (YBB) に収載されている品目については、ギャップ分析を実施し、必要に応じて規格を変更するなど、試験を実施して中国規格にも適合することを確認することが望ましいです。

その他、証明書類等については、公文書の場合は外務省、私文書の場合は公証役場での公証 (アポスティーユ) を日本国内で取得する必要があります。なお、中国は 2023 年 11 月にハーグ条約に加盟したことから、中国大使館での認証は不要になっています。

DMF の登録申請資料は CD-ROM に格納して中国の医薬品評価センター (CDE) に郵送またはネットワーク経由で提出しますが、受領後、CDE のバリデーターでの検証に合格する必要があります。不合格になると申請資料は返却され、改めて修正した資料を提出する必要があり、受理までに想定外に時間を要することがあるため、注意が必要です。問題がなければ、5 営業日以内に受理され、CDE のホームページ^{*2}に掲載されます。

DMF の審査は製剤の審査と合わせて実施され (ジェネリック原薬を除く)⁹⁾、審査マニュアル (案) 等^{17)~19)} も公開されています。製剤の承認後、原薬の DMF に製剤の品質に影響を与える変更が生じた場合は、2021 年第 15 号通告²⁰⁾に従って変更登録申請を行います。その他の原薬の軽微な変更、医薬品添加剤および包装材料の DMF の変更については、適時に更新し、毎年 1~3 月の間に年次報告書にまとめる必要があります⁶⁾。年次報告書には、前年の変更点の概要 (変更がない場合はその旨) と関連する医薬品の情報を記載します。

6 おわりに

中国は世界第 2 位の 14 億超の人口を有していますが、日本をはじめ欧米先進国と同様、人口増加が鈍化し、今後急速に高齢化が加速する見込みです。医療施設の普及が地方にいき渡っていない状況もあり、中国当局は医薬品の審査・承認プロセスの改善に意欲的に取り組んでおり、今後ますます医薬品や原材料メーカーへの影響が大きくなると思われます。当社は国内や米国、欧州の製造販売承認のための薬事申請資料の作成を 10 年以上にわたって支援してまいりました。最近ではその市場の大きさから中国への

申請を検討されているお客様も増えております。中国の最新の規制動向を把握し、それに合致した申請資料を準備することはとても大切です。当社は、お客様の状況やご要望をきめ細かくヒアリングし、中国向け DMF 資料の作成、中国認定施設での試験の実施、中国語翻訳、DMF 登録代行、規制当局からの照会事項対応から DMF 登録後の維持管理までワンストップで対応いたします。

参考資料

- 1) 国务院: “国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见 (国发〔2015〕第 44 号)” (医薬品・医療機器の審査承認制度改革に関する意見) (2015)。
- 2) 国务院: “关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见 (国发〔2017〕第 42 号)” (医薬品・医療機器のイノベーションを促進するための審査承認制度改革の深化に関する意見) (2017)。
- 3) 国家食品药品监督管理局 (CFDA): “总局关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告 (2016 年第 134 号)” (包装材料および添加剤と医薬品の審査承認事項に関する公告) (2016)。
- 4) 国家食品药品监督管理局 (CFDA): “总局关于调整药品注册受理工作的公告 (2017 年第 134 号)” (医薬品登録申請の受付業務の調整に関する公告) (2017)。
- 5) 国家食品药品监督管理局 (CFDA): “总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告 (2017 年第 146 号)” (原薬、医薬品添加剤および包装材料の審査承認事項に関する公告) (2017)。
- 6) 国家食品药品监督管理局 (NMPA): “国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事项的公告 (2019 年第 56 号)” (原薬、医薬品添加剤および包装材料の審査承認の更なる改善に関する公告) (2019)。
- 7) 国家食品药品监督管理局 (CFDA): “总局关于发布化学药品新注册分类申报资料要求 (试行) 的公告 (2016 年第 80 号)” (化学医薬品の登録分類に基づく申請資料要件 (案) の発行) (2016)。
- 8) 国家食品药品监督管理局 (NMPA): “《中华人民共和国药品管理法》 (中華人民共和國藥品管理法) (2019)。
- 9) 国家市場監督管理總局 (SAMR): “药品注册管理办法 (2020 年第 27 号)” (医薬品登録管理規則) (2020)。
- 10) 国家食品药品监督管理局 (NMPA): “国家药监局关于实施药品注册申请电子申报的公告 (2022 年第 110 号)” (医薬品登録の電子申請の実施に関する公告) (2022)。
- 11) 医薬品評価センター (CDE): “关于药品注册申请电子申报有关要求的通知 (2022.12.2)” (医薬品登録の電子申請要件に関する通知) (2022)。
- 12) 医薬品評価センター (CDE): “国家药监局药审中心关于更新《申报资料电子光盘技术要求》等文件的通知 (2023.12.11)” (「CD-ROM で提出する申請資料の技術的要件」等を改訂) (2023)。
- 13) 医薬品評価センター (CDE): “关于更新电子申报资料制作软件的通知 (2024.2.28)” (電子申請資料作成ソフトのアップデートに関する通知) (2024)。
- 14) 医薬品評価センター (CDE): “关于试行以网络传输方式提交药品注册电子申报资料的通知 (2024.7.1)” (医薬品登録申請資料のネットワーク経由での電子申請の試行実施について) (2024)。
- 15) 国家食品药品监督管理局 (NMPA): “化学药品注册分类及申请资料要求 (2020 年第 44 号)” (化学医薬品登録分類および申請資料要件) (2020)。
- 16) 国家食品药品监督管理局 (NMPA): “关于发布《M4: 人用药物注册申请通用技术文档 (CTD)》模块一文件及 CTD 中文版的通告 (2019 年第 17 号)” (ヒト用医薬品の登録に関するコモンテクニカルドキュメント (CTD) に関する ICH M4 ガイドラインのモジュール 1 文書および ICH M4 ガイドラインの中国語版の発行について) (2019)。
- 17) 医薬品評価センター (CDE): “《化学药品注册受理审查指南 (试行)》的公告 (2020 年第 10 号)” (化学医薬品登録受理および審査マニュアル (案)) (2020)。
- 18) 医薬品評価センター (CDE): “关于公开征求《化学原料药受理审查指南 (征求意见稿)》的意见的通知 (2020.4.30)” (化学原料薬の受理・審査に関するガイドライン (案) に関するパブリックコメントの募集) (2020)。
- 19) 医薬品評価センター (CDE): “关于公开征求《化学原料药、药用辅料及药包材与药品制剂关联审评审批管理规定 (征求意见稿)》的意见的通知 (2020.4.30)” (原薬、医薬品添加剤および包装材料の医薬品関連審査および承認の管理規定 (案) に関するパブリックコメントの募集) (2020)。
- 20) 国家食品药品监督管理局 (NMPA): “国家药监局关于发布已上市化学药品变更事项及申报资料要求的通告 (2021 年第 15 号)” (上市された化学医薬品の登録の変更登録のための分類および申請資料要件) (2021)。



中谷 圭吾
(なかたに けいご)
健康・安全事業部



中津 道子
(なかつ みちこ)
医薬事業部

*1 医薬品規制調和国際会議 (ICH) の M4 にコモンテクニカルドキュメントの作成要領が規定されている <<https://www.pmda.go.jp/files/000156304.pdf>> (accessed 2024-11-13)。

*2 CDE のホームページ <<https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/ba7aed094c29ae31467c0a35463a716e>> (accessed 2024-11-13)。