

2002年改正药事法和API等登记 底册(MF)制度

独立行政法人医药品医疗器械综合机构

一般药品等审查部

吉田 易範

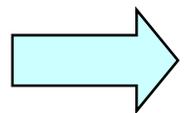
今天的话题

1. 日本的药事制度和2002年药事法改正
2. 关于医药品认可制度和API等登记底册(MF)制度

1. 日本的药事制度和 2002年药事法改正

包括在药事制度中的医药品医疗器械
综合机构(PMDA)的定位。

医薬品、医薬部外品、医療器械等



根据**药事法**(1960年法律第145号)进行管理

医療用医薬品



新医薬品
仿制医薬品

一般用医薬品(OTC)

医薬部外品



医療器械



药事法的目的

- 第1条

本法律的目的为：进行必要的管理以确保医药品、医药部外品、化妆品以及医疗器械的品质、有效性以及安全性，同时除了采取指定药物的管理之相关措施，还通过采取必要措施以促进医疗方面需求度特别高的医药品以及医疗器械的研究开发，努力提高保健卫生水平。

2002年药事法改正等的要点

2002.7.31 公布改正药事法

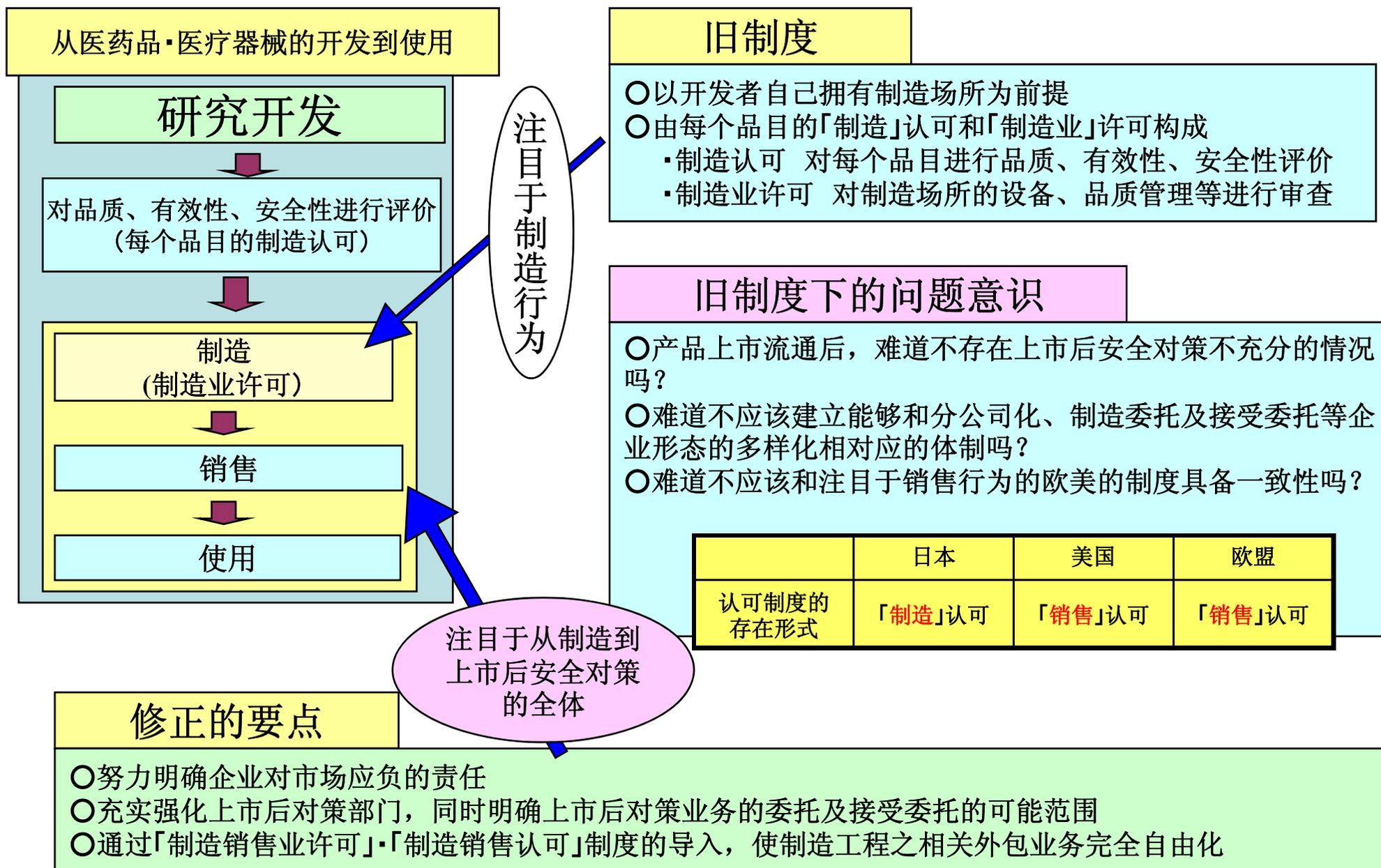
(2003~分阶段施行, 2005.4.1 完全施行)

- 充实对生物由来产品的确保安全性对策
- 医师主导临床试验的导入
- 上市后安全对策的充实和认可·许可制度的修正
(包括轻微变更申报制度的导入)
- 医疗器械的安全对策的彻底修正
- MF登记制度的导入

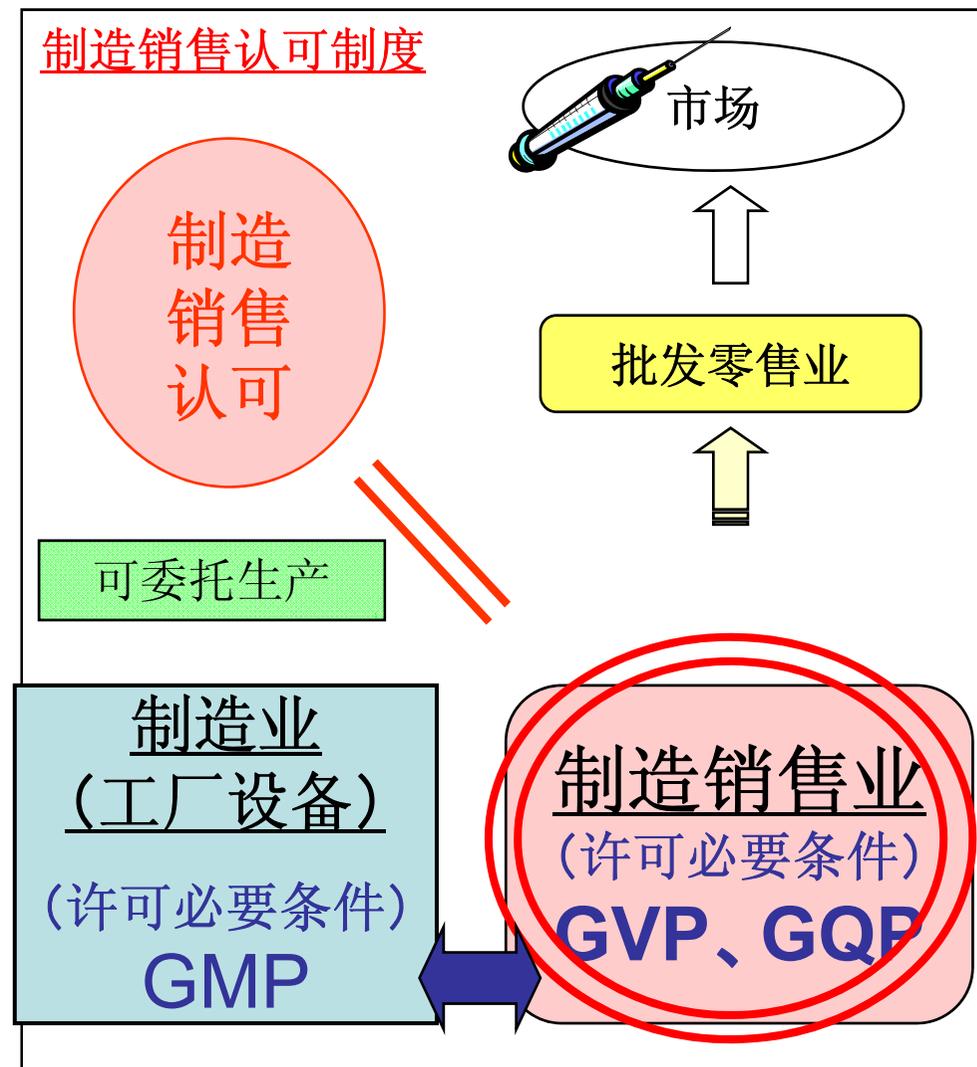
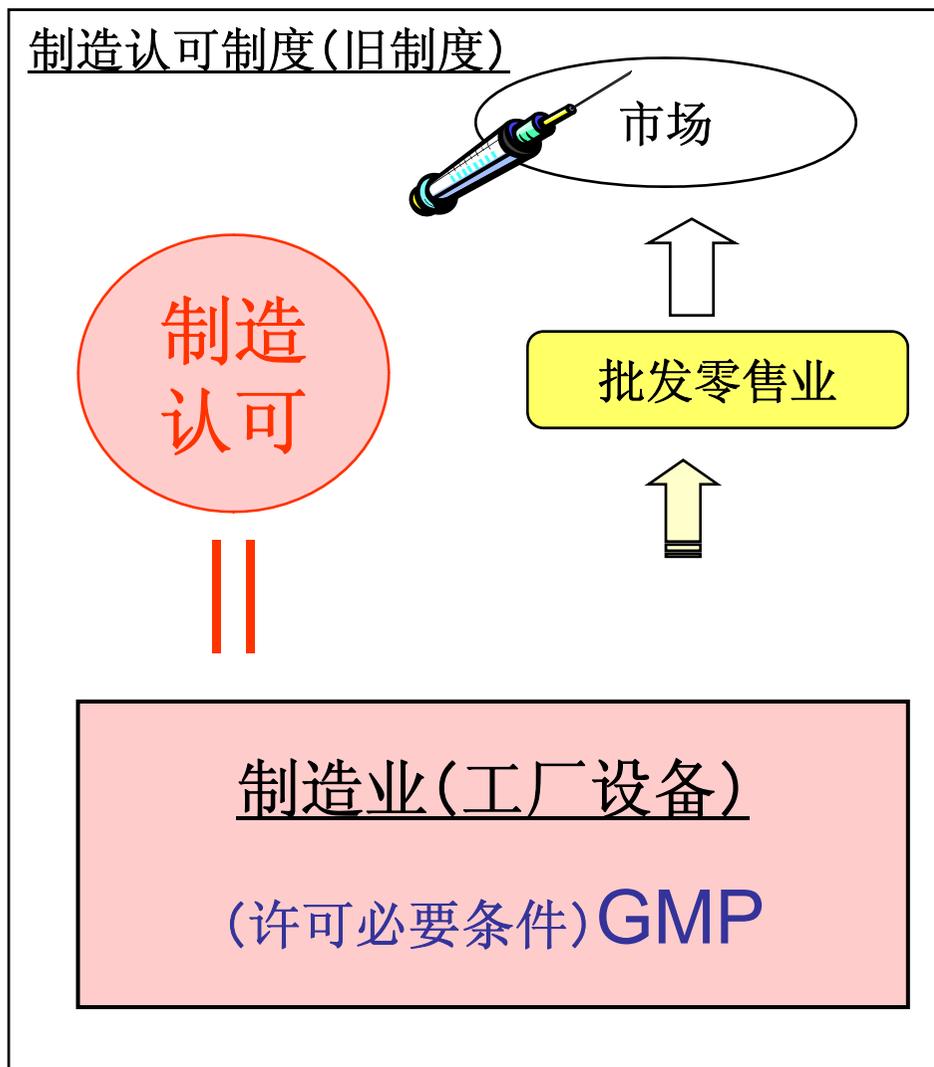
2004.4.1 独立行政法人医药品医疗器械综合机构法施行

- 新机构的设立、认可审查体制的修正

认可·许可制度的修正的思考方法



2002年改正后的认可·许可制度



关于医药品制造销售的管理

- 所谓**制造销售**是指对通过制造等（包括委托他方进行制造，但不包括接受他方委托进行制造）而得到的，或者通过进口而得到的医药品（相当于**API**的医药品除外）分别进行销售或转让等业务。
- 制造销售厂商 = **原始出售厂商**
- 药事法上制定了各种各样的规定以使**医药品的制造销售厂商对从制造到上市后的整个过程承担责任**。（不仅仅是品质，还要求对安全性信息进行收集、分析、评价，并相应采取必要措施。）

对于制造销售医药品来说

○制造销售认可是必要的

收集医药品的品质、有效性、安全性之相关数据，接受审查，并作为医药品接受厚生劳动大臣等的认可。

○制造销售业许可是必要的

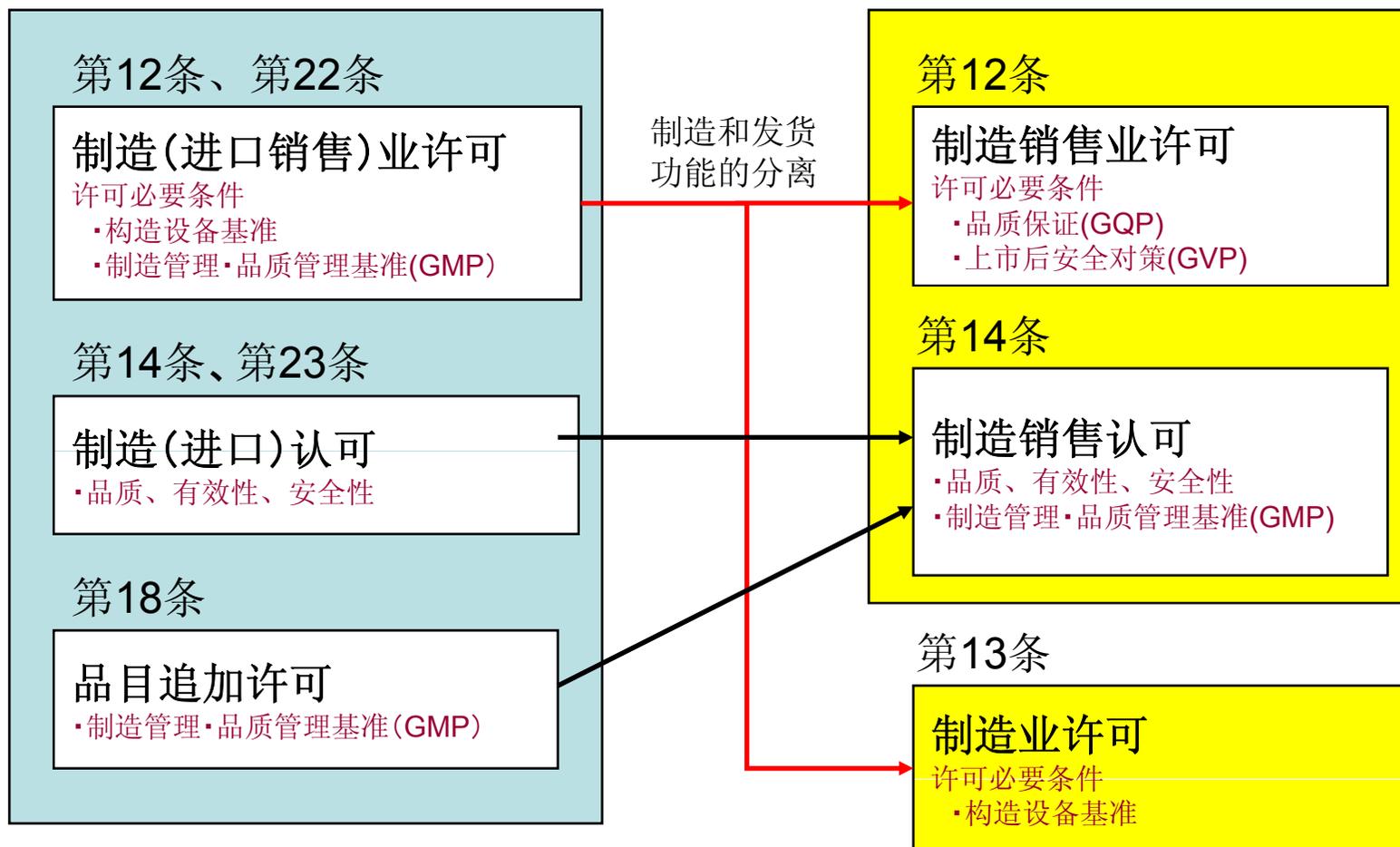
通过展示厂商能在负责任的基础上进行医药品的制造、品质管理、制造销售后的安全管理来取得许可。

(○进一步来说，在自己公司内进行医药品制造时每个制造场所取得「制造业许可」是必要的)

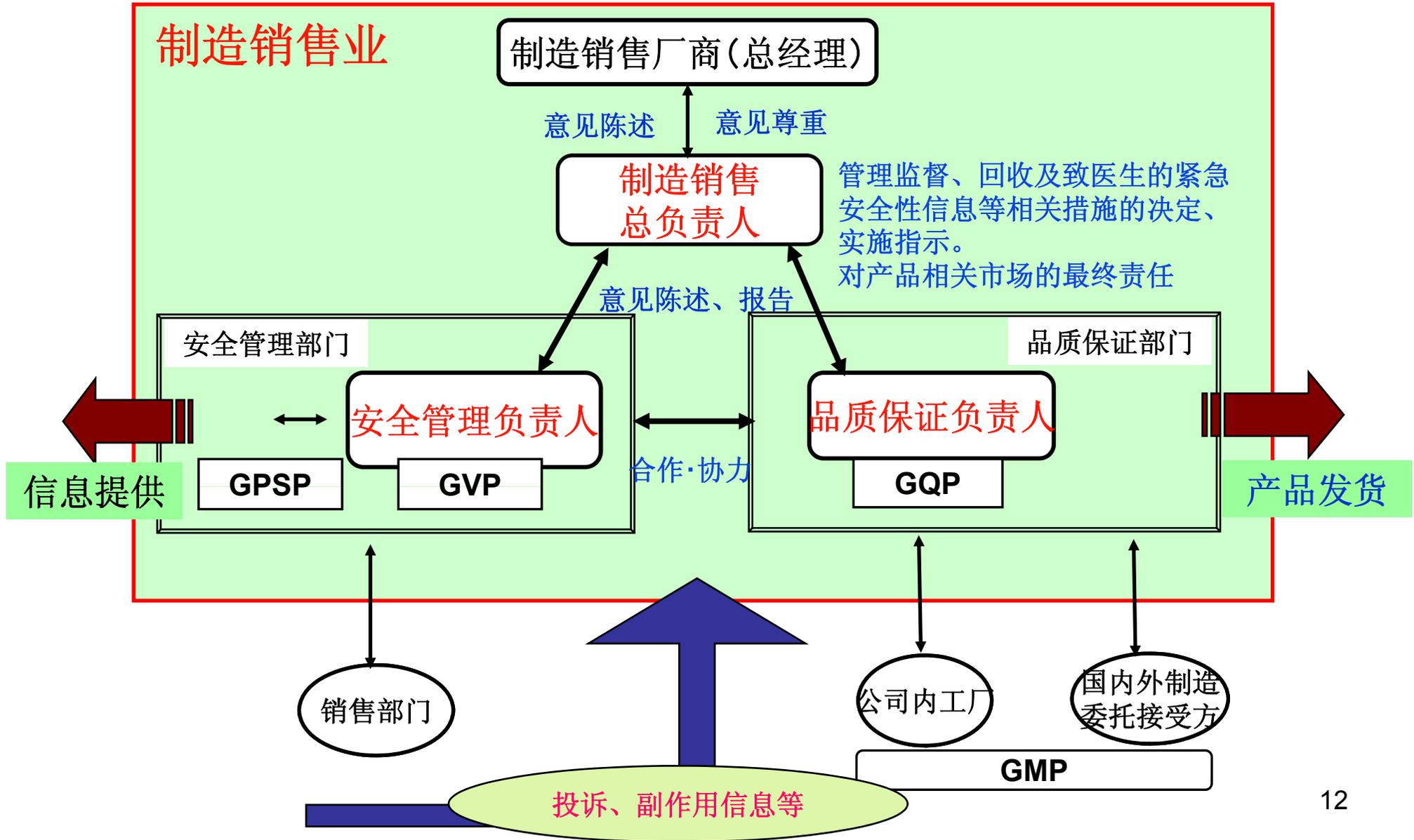
2002年改正后的认可·许可制度

(旧)制造(进口)认可制度

制造销售认可制度



制造销售业的责任体制



医药品制造销售业许可的必要条件 (法第12条第2款)

○品质管理方法之相关基准

应符合(GQP:Good Quality Practice)

此基准用于检查制造厂商(接受委托的制造厂商或者自己公司的工厂)是否在正确的制造管理、品质管理下进行医药品的制造

○制造销售后安全管理方法之相关基准

应符合(GVP:Good Vigilance Practice)

制造销售后的安全管理的基准

GQP要点示意图

制造销售厂商

品质管理业务的概要

- 人员的确保
- 品质保证部门的设置
- 品质管理负责人的设置
- 管理体系等的书面文件化
- 操作程序等的作成
- 和制造厂商等的协定
- 文件·记录的管理

制造销售总负责人

- 品质保证负责人的监督
- 品质不良等情况下相应措施的决定·指示
- 措施的决定·指示
- 对品质保证负责人意见的尊重
- 和安全管理统括部门等的合作

- 对品质管理业务的统括
- 对品质管理业务顺畅实施的确认
- 对总负责人的汇报
- 对制造厂商等的指示·联络

- 品质之相关信息的评价、原因探明、改善等
- 向总负责人汇报品质不良之相关信息
- 措施实施
- 回收处理

品质保证负责人

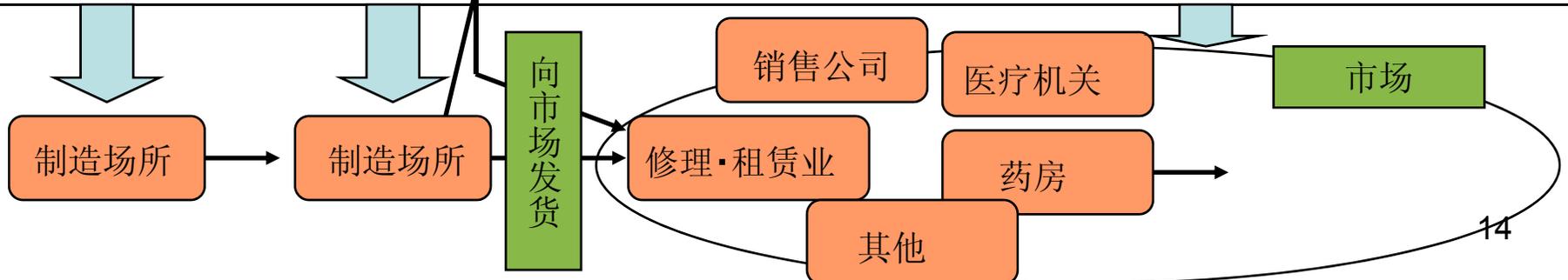
- 向市场发货的管理
- 对制造场所的管理监督
- 品质相关信息之相关评价、原因探明、改善实施
- 自我核查
- 教育训练

品质部门

- 产品贮藏等的管理

安全管理负责人

(部门)



GVP要点示意图

制造销售厂商

制造销售总负责人 (制造销售后安全管理)

- 安全管理负责人的监督
- 和品质管理部门及其他部门的合作
- 业务顺畅化所需必要的书面文件的作成·保存
- 安全确保措施的决定·指示(安全管理负责人委托部分除外)
- 对安全管理负责人意见的尊重
- 自我核查后的必要措施
- 刚上市后调查实施计划书的作成、保存

安全管理负责人 (安全管理统括部门)(安全确保业务)

- 安全确保业务的统括·安全管理统括部门的负责人
- 安全确保业务顺畅执行的确认、记录、保存
- 向总负责人提出必要意见
- 业务顺畅化所需必要书面文件的作成·保存
- 安全管理信息的收集
- 安全管理信息的研讨、安全确保措施的立案
- 安全确保措施的部分决定(委任部分)、实施、记录保存
- 刚上市后调查的实施
- 自我核查(可能为制造销售厂商指定者)
- 教育训练(可能为制造销售厂商指定者)
- 委托相关业务(施行规则)

自我核查·教育训练

- 安全管理统括部门的设置
- 安全管理负责人的设置
- 安全管理实施负责人的设置·业务范围的规定
- 操作程序等的作成等、于事务所的设置
- 刚上市后调查实施计划书于事务所的设置
- 委托相关业务(施行规则)

独立于营业等之外
(不可委托)

接受委托的安全管理实施负责人 (委托部分)

- 安全管理信息的收集
- 安全确保措施的实施、记录
- 安全确保措施的实施
- 上述的附带业务

安全管理实施负责人

- 安全管理信息的收集
- 安全确保措施的实施、记录

安全管理可委托业务
委托方法等在施行规则中有相应规定

医药品制造业许可的必要条件(法第13条)

○应符合构造设备规则
硬件方面的必要条件

* 制造场所在国外时，不是制造厂商「许可」，而是「国外制造厂商认定」

医药品制造业的许可权限等（政令80-2）

医药品(体外诊断用医药品除外)

制造业的许可分类	许可权所有者	调查主体
生物制剂	地方厚生局	PMDA
放射性医药品		
检定医药品、基因重组产品等中大臣指定的产品		
一般	都道府县	都道府县
无菌		
包装·标示·保管		

国外制造医药品	厚生劳动省总部(认定)	PMDA
---------	-------------	------

为同时制造大臣品目和知事品目的制造场所时
大臣许可⇒根据品目分别由大臣许可、知事许可

药事法所定的认可·审查

(医药品等的制造销售认可)

- 药事法第14条

打算制造销售医药品、医药部外品、部分化妆品、医疗器械者必须对其每个品目的制造销售接受厚生劳动大臣的认可。

- 同一条第2项

符合下列各号中之一时，不予前项的认可。

医药品的制造销售认可的必要条件

(法第14条第2项)

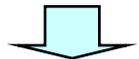
○制造场所的制造管理以及品质管理规则
(GMP: Good Manufacturing Practice)

符合软件方面的必要条件

○制造销售业许可

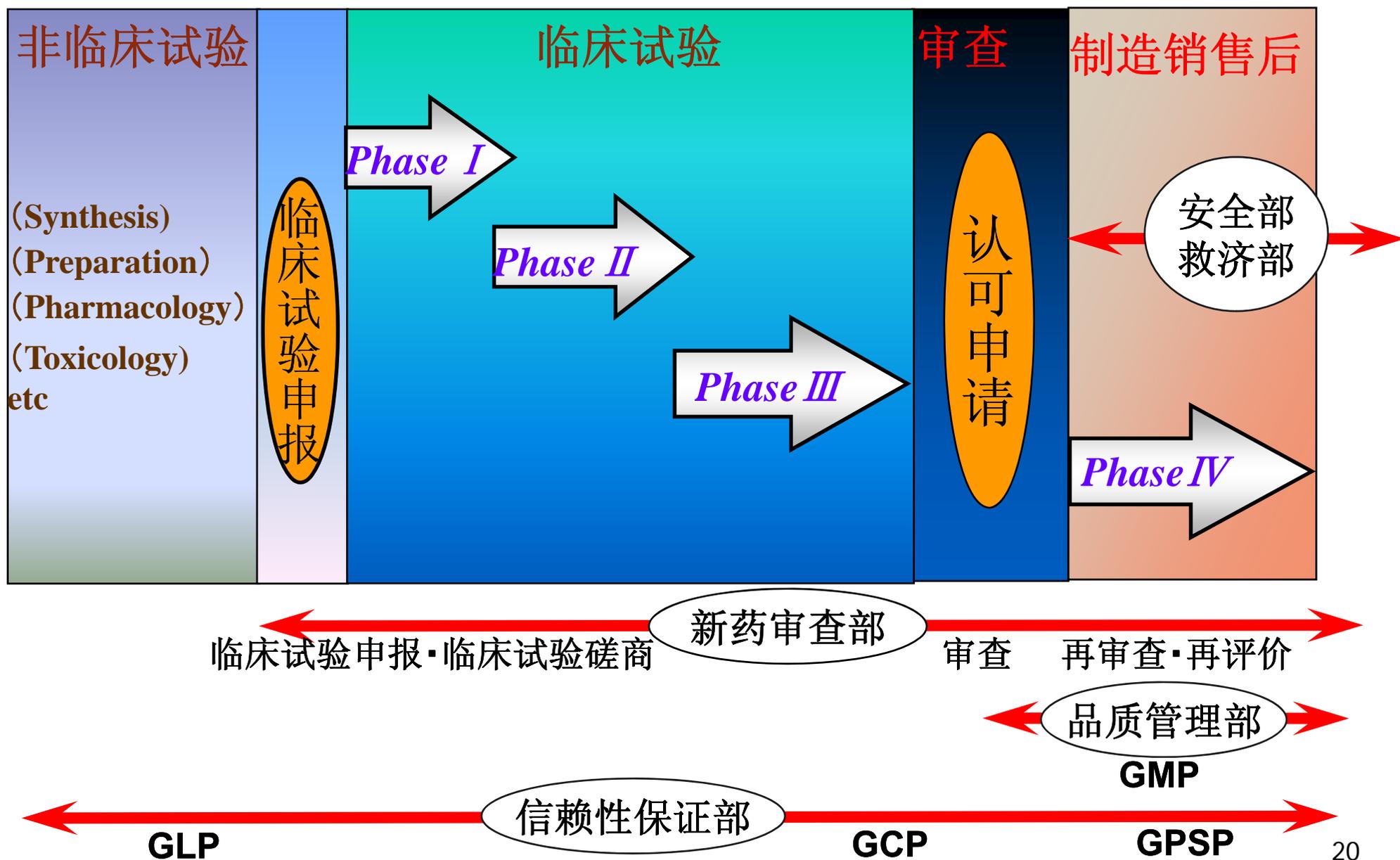
○制造场所的制造业许可

○医药品的品质、有效性、安全性

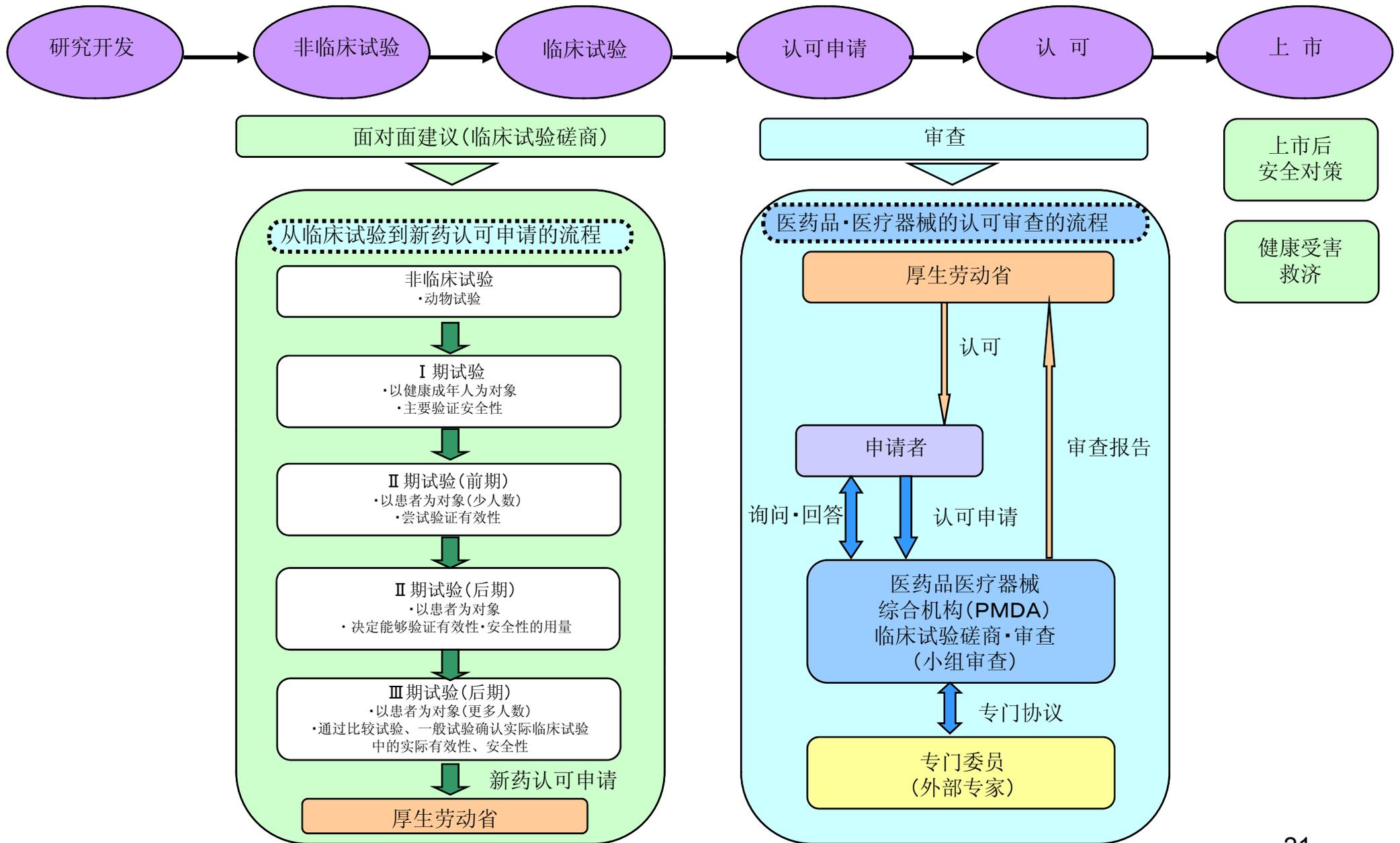


从原来以规格为中心转向对制造方法也做更为详细的记载

从新药开发到上市后这一过程和PMDA的关系



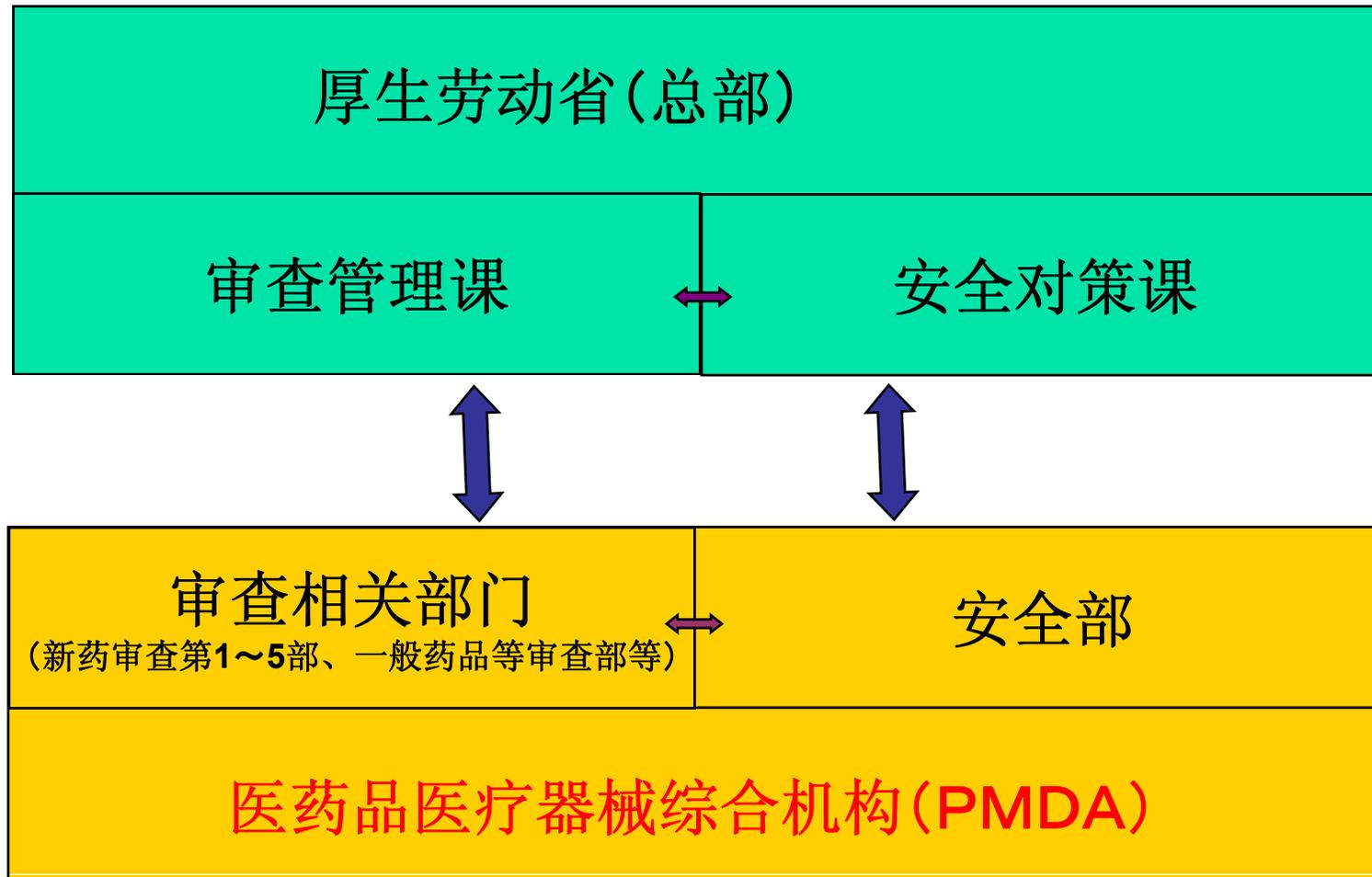
从医药品·医疗器械开发到上市为止的流程



认可申请时应附加的材料

药事法施行规则第40条第1项第1号所定材料	左栏材料的范围 (2005.3.31 药食发0331015号)																					
一 起源或者发现的经过以及国外使用状况等之相关材料	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 85%;">起源或者发现的经过</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">之相关材料</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td>国外使用状况</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td>特性以及和其他医药品的比较研究等</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> </table>	1	起源或者发现的经过	之相关材料	2	国外使用状况	"	3	特性以及和其他医药品的比较研究等	"												
1	起源或者发现的经过	之相关材料																				
2	国外使用状况	"																				
3	特性以及和其他医药品的比较研究等	"																				
二 制造方法以及规格及试验方法等之相关材料	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 85%;">结构决定以及理化性质等</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td>制造方法</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td>规格以及试验方法</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> </table>	1	结构决定以及理化性质等	"	2	制造方法	"	3	规格以及试验方法	"												
1	结构决定以及理化性质等	"																				
2	制造方法	"																				
3	规格以及试验方法	"																				
三 稳定性之相关材料	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 85%;">长期保存试验</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td>影响因素试验</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td>加速试验</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> </table>	1	长期保存试验	"	2	影响因素试验	"	3	加速试验	"												
1	长期保存试验	"																				
2	影响因素试验	"																				
3	加速试验	"																				
四 药理作用之相关材料	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 85%;">药效证明试验</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td>次要药理·安全性药理</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td>其它药理</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> </table>	1	药效证明试验	"	2	次要药理·安全性药理	"	3	其它药理	"												
1	药效证明试验	"																				
2	次要药理·安全性药理	"																				
3	其它药理	"																				
五 吸收、分布、代谢以及排泄之相关材料	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 85%;">吸收</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td>分布</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td>代谢</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4</td> <td>排泄</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5</td> <td>生物等效性</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">6</td> <td>其它药物动态</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> </table>	1	吸收	"	2	分布	"	3	代谢	"	4	排泄	"	5	生物等效性	"	6	其它药物动态	"			
1	吸收	"																				
2	分布	"																				
3	代谢	"																				
4	排泄	"																				
5	生物等效性	"																				
6	其它药物动态	"																				
六 急性毒性、亚急性毒性、慢性毒性、遗传毒性、致畸性以及其他毒性之相关材料	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 85%;">单次给药毒性</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2</td> <td>重复给药毒性</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3</td> <td>遗传毒性</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4</td> <td>致癌性</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">5</td> <td>生殖毒性</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">6</td> <td>局部刺激性</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">7</td> <td>其它毒性</td> <td style="text-align: center;">"</td> </tr> </table>	1	单次给药毒性	"	2	重复给药毒性	"	3	遗传毒性	"	4	致癌性	"	5	生殖毒性	"	6	局部刺激性	"	7	其它毒性	"
1	单次给药毒性	"																				
2	重复给药毒性	"																				
3	遗传毒性	"																				
4	致癌性	"																				
5	生殖毒性	"																				
6	局部刺激性	"																				
7	其它毒性	"																				
七 临床试验等的试验结果之相关材料	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 85%;">临床试验结果</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">"</td> </tr> </table>		临床试验结果	"																		
	临床试验结果	"																				

谁进行审查？（组织）



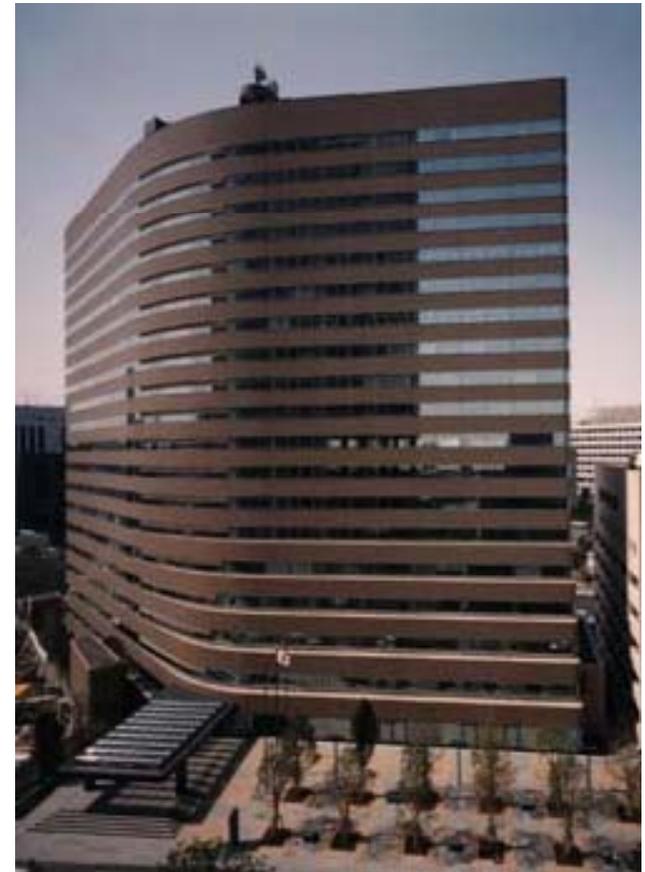
厚生劳动省的职能

- 认可·许可之相关司令塔
 - 审查之相关基准·指南的作成以及公布
 - 对其他机关的指示
 - 药事·食品卫生审议会的运营
 - 认可书·许可书的发行
- 整体管理职能
- 综合机构的政府监察部门

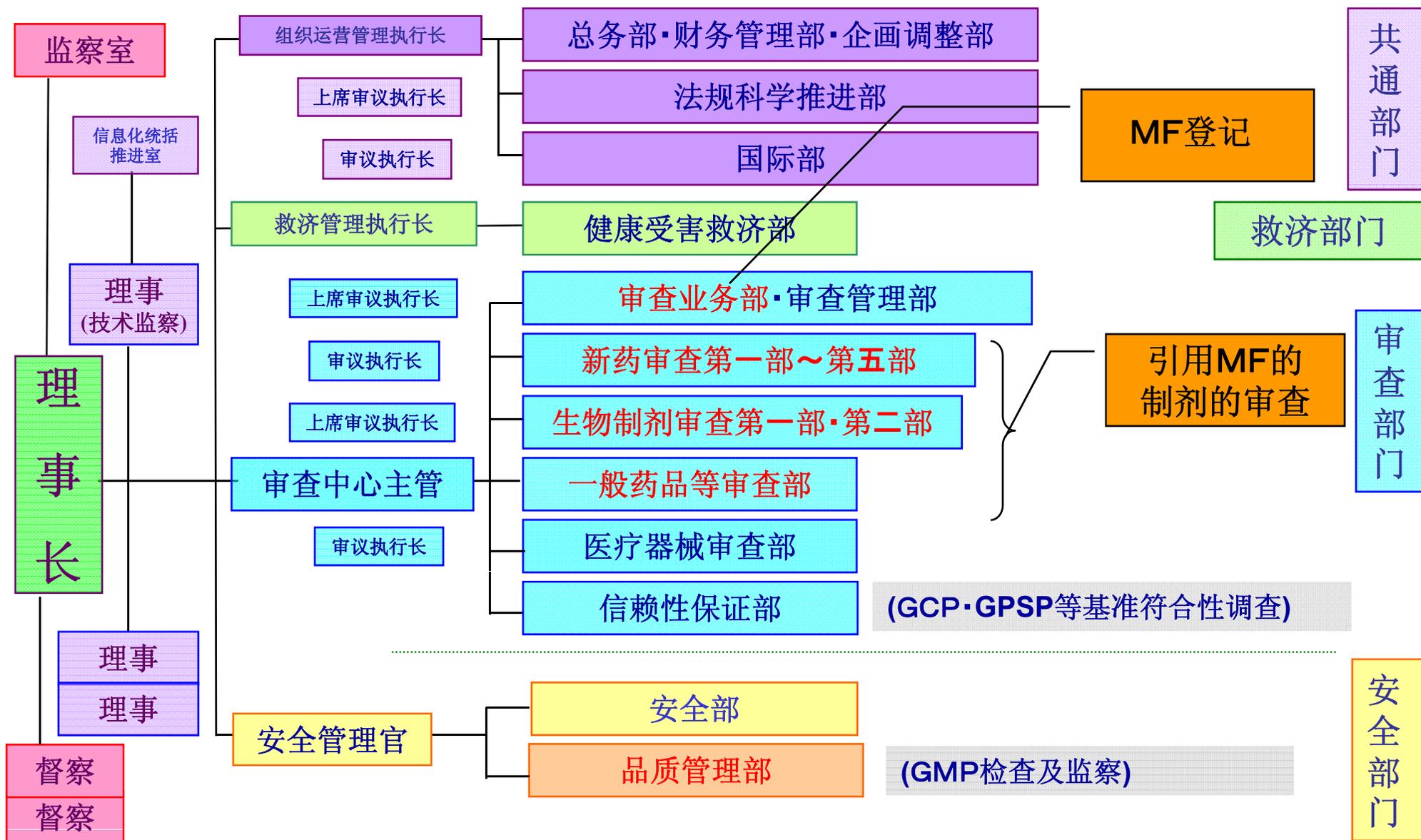


医药品医疗器械综合机构(PMDA)的职能

- 认可审查(向厚生劳动省提交通过小组审查获得的审查结果报告)
- 认可申请材料的调查
 - 信赖性调查(书面·实地)
 - GCP实地调查
 - 同一性调查
- 开发方针及试验方法之相关指导·建议
 - 临床试验磋商



医药品医疗器械综合机构(PMDA)的组织构成图



2004. 3【225人】→2004. 4【256人】→2008. 4【426人】→ 2009. 4【521人】



外部专门委员约有980人

认可事项部分变更认可申请和轻微变更申报

○药事法第14条第9项……认可事项部分变更认可申请

取得第1项的认可者打算变更该品目之相关被认可事项的一部分(该变更为厚生劳动省省令所定轻微变更时除外)时，此变更必须接受厚生劳动大臣的认可。

通过2002年法律改正而导入

○同一条第10项……轻微变更申报

取得第1项的认可者必须根据厚生劳动省省令所定，就前项的厚生劳动省省令所定的轻微变更，向厚生劳动大臣提出申报。

2. 关于医药品认可制度和API等登记底册制度(MF制度)

以医疗用仿制品的审查为中心

①什么是MF登记制度

API等登记底册(MF)制度

美国、欧盟都在运用MF—国际一致性

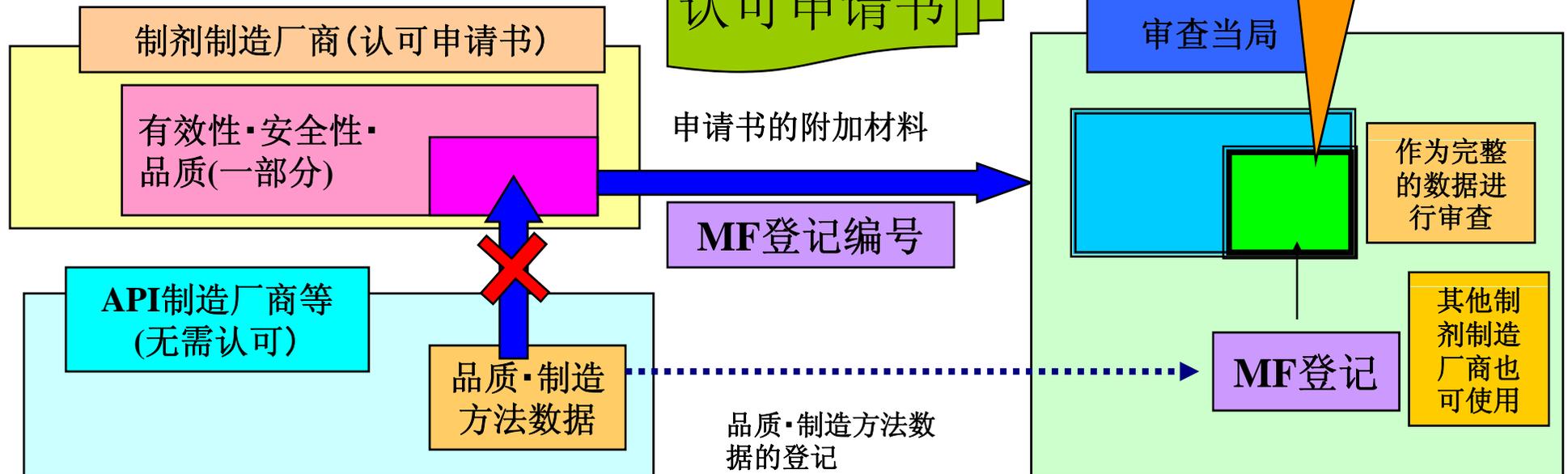
许可对产品中所使用的API等的认可申请者以外的制造厂商另行提交品质、制造方法数据的体系(任意提交)

多个制剂制造厂商可以利用被登记的数据(高效化)

MF信息的事先审查成为可能(审查迅速化)

认可时, 因为有必要对「制造方法」进行详细审查, 应避免制剂制造厂商/API制造厂商等之间围绕API数据的冲突

非公开信息(但是, 遇到特别公开要求的公共卫生上的安全性之相关信息除外)



对象为医疗用医药品API、制剂原料、添加剂、医疗器械原材料、容器包装材料

API等登记底册制度(MF制度)的 法令依据①

药事法第14条第11款第1项

API等的制造者(包括国外制造者)就API等的名称、成分(成分不明时为其本质)、制造方法、性状、品质、贮藏方法及其他厚生劳动省省令所定事项，可接受登记至API等登记底册。

API等登记底册制度(MF制度)的法令依据②

药事法第14条第4项

第1项的申请之相关医药品、医药部外品、化妆品、或者医疗器械是以第14条第11款第1项所定收载于API等登记底册的API等为原料或者材料而制造出来的产品时，打算接受第1项认可者，……可用证明该API等已被登记于API等登记底册的书面材料取代根据前项规定所需附加的材料的一部分。

【什么是MF (Master File)?】

API等的制造厂商*)不愿意向制剂的认可申请者公开制造方法等之相关核心技术时，预先将包含核心技术在内的信息作为MF向当局进行登记，制剂的认可申请者通过在认可申请材料中引用制造制剂所用的API等的MF登记编号，使管理当局可将记载于MF中的API之相关详细信息作为认可申请材料的一部分进行审查，此为MF制度。

*) 所谓「API等的制造厂商」不包括只进行单纯包装等分包装制造工程的厂商。

【什么是MF制度？】

- 许可对制剂的认可申请者以外的制造厂商(例如, API制造厂商)另行提交品质、制造方法数据的体系(任意提交)



- 制造销售认可申请时, 因为有必要对「制造方法」等进行详细审查, 应避免制剂制造厂商/API制造厂商等之间围绕API数据公开的冲突

可进行MF登记者

- 国内外的API等的制造厂商等
- 但是，国外的厂商进行MF登记申请时，作为在国内办理该登记等之相关事务者，有必要选定并委任API等的国内管理人。务必在选定并委任API等的国内管理人后，再进行MF登记申请。

(参考)

药事法施行规则第72条第2项

API等登记底册(MF)的登记对象品目

- (医疗用)医药品**API**、中间体以及制剂原料(大量散装品中的特殊剂型等)
 - 添加剂(新的添加剂、调制好的混合料)
 - 医疗器械原材料 ……*实施未定*
 - 容器·包装材料 ……*医疗器械之相关部分实施未定*
- ※ 关于一般用医药品(含有新有效成分的一般用医药品除外)所使用的**API**、中间体以及制剂原料,当前请暂时保留**MF**的利用。(TSE材料除外)

API等登记底册(MF)的登记事项

- ①API等的名称
- ②制造场所的名称等
- ③成分以及份量或者本质之相关信息
- ④制造方法、制造工程管理、品质管理试验
- ⑤规格以及试验方法
- ⑥稳定性试验、贮藏方法以及有效期间
- ⑦非临床试验(主要是新添加剂时)
- ⑧安全性之相关信息
- ⑨制造业许可分类或者国外制造厂商认定分类
- ⑩制造业许可编号或者国外制造厂商认定编号以及其年月日
- ⑪API等的国内管理人

API等登记底册(MF)登记证的交付和公表

登记至MF后...

【对于MF登记者】

API等登记底册登记证+登记申请书的副本的交付

【对于一般】

○基于药事法第14条第11款第3项的规定进行公表

→登载于PMDA官方网站(<http://www.pmda.go.jp/>)

○公表内容:

MF登记编号、登记年月日(变更登记年月日)、登记者姓名以及地址、
登记品目名、登记分类

(参考通知)

・关于API等登记底册的利用之相关指针 (2005年2月10日 药食审查发第0210004号)

API等登记底册(MF)登记事项的定位

○ 登记于MF的信息

> 取代制剂的制造销售认可申请书的部分内容

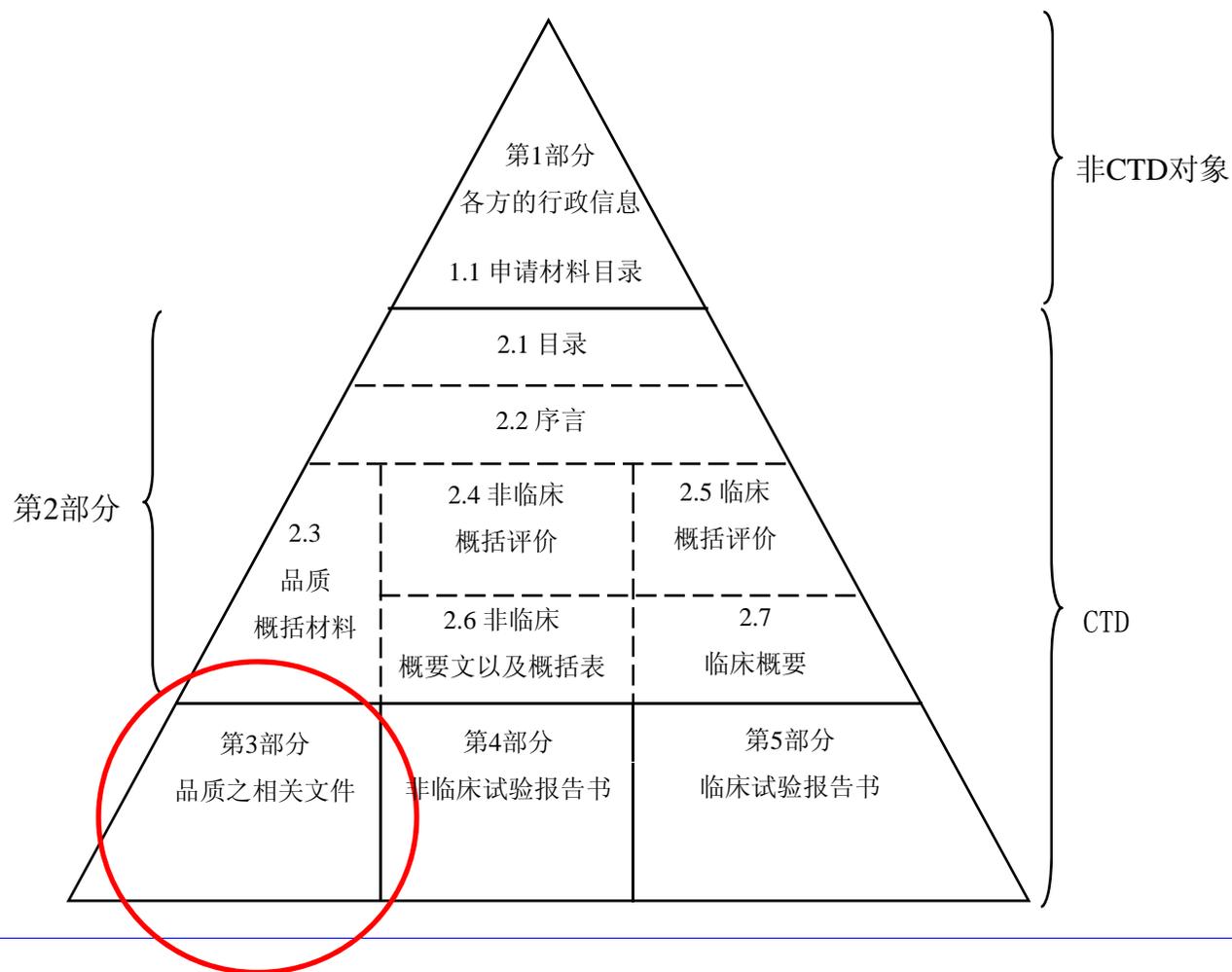
> 取代制剂的制造销售认可申请时附加的部分材料

○ 利用该MF进行制剂的认可审查时，登记事项将被审查。

进行制剂之相关审查时，除了CTD的第3部分(单元3)材料之外，相当于第2部分(单元2)(附加材料概要)的材料也是必要的。

【通用技术文件(CTD)】

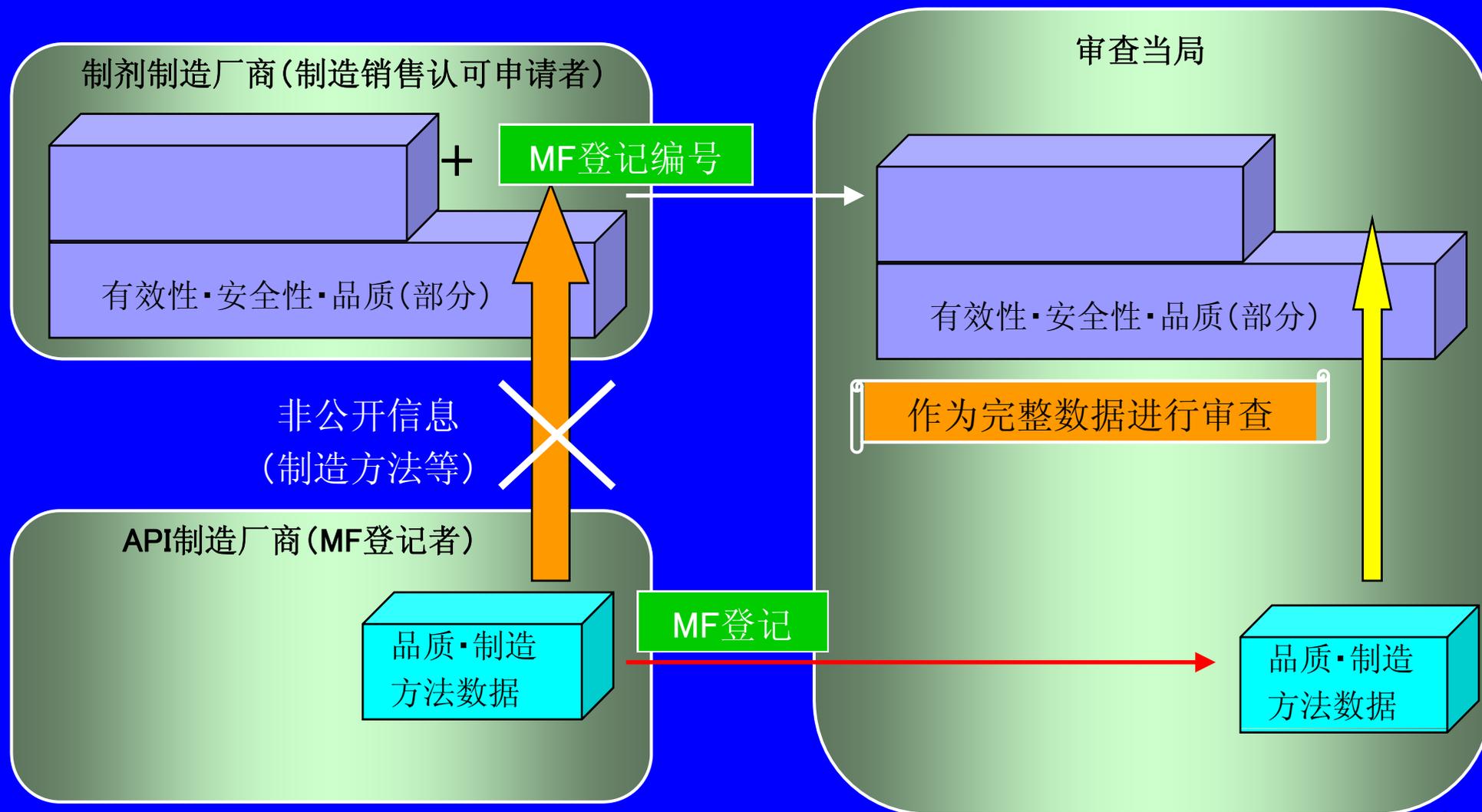
ICH 通用技术文件的构成示意图



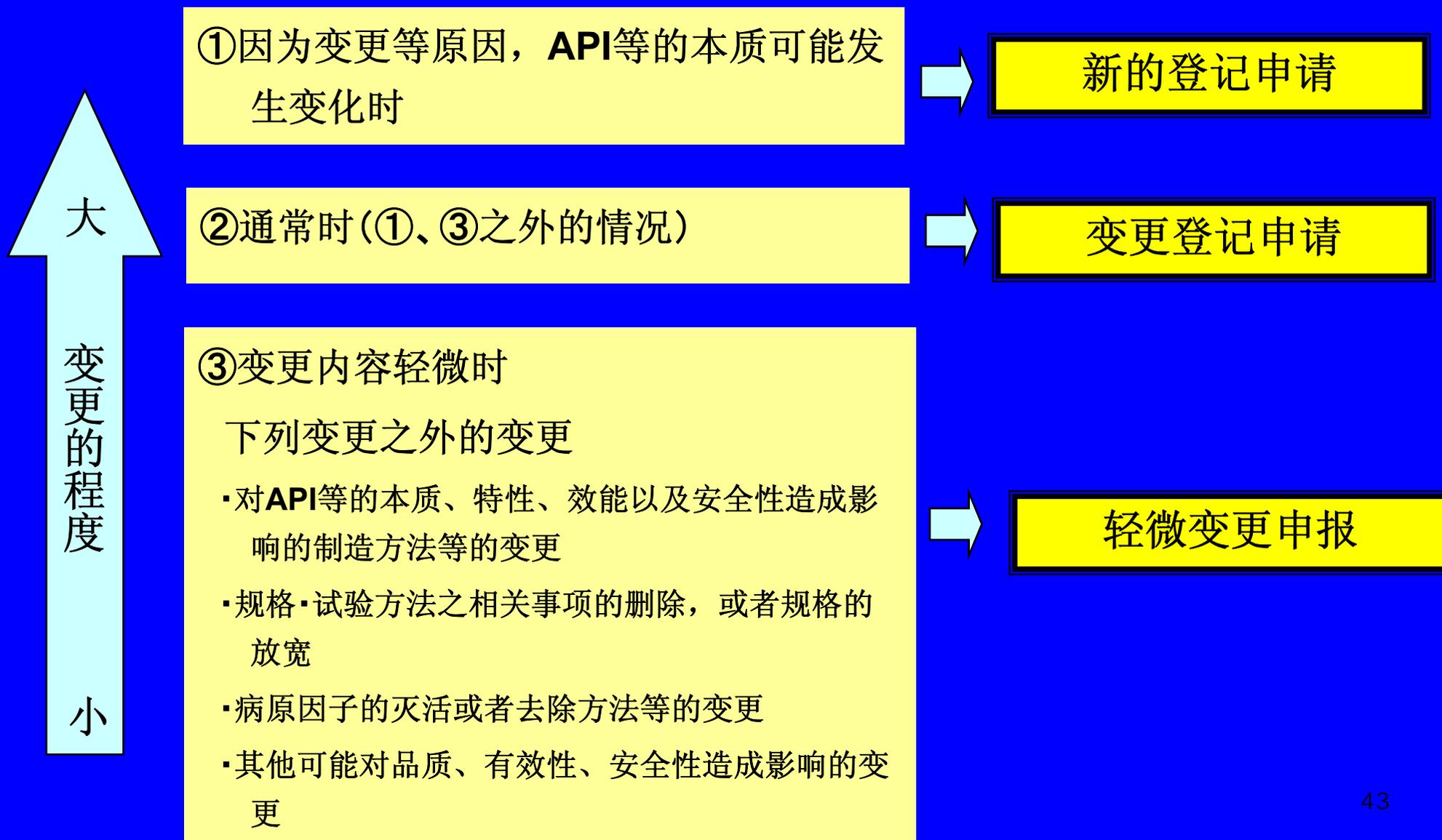
(参考通知)

关于进行新药品制造或者进口的认可申请时应附加于认可申请书的材料的作成要领(2001年6月21日 医药审第899号通知)

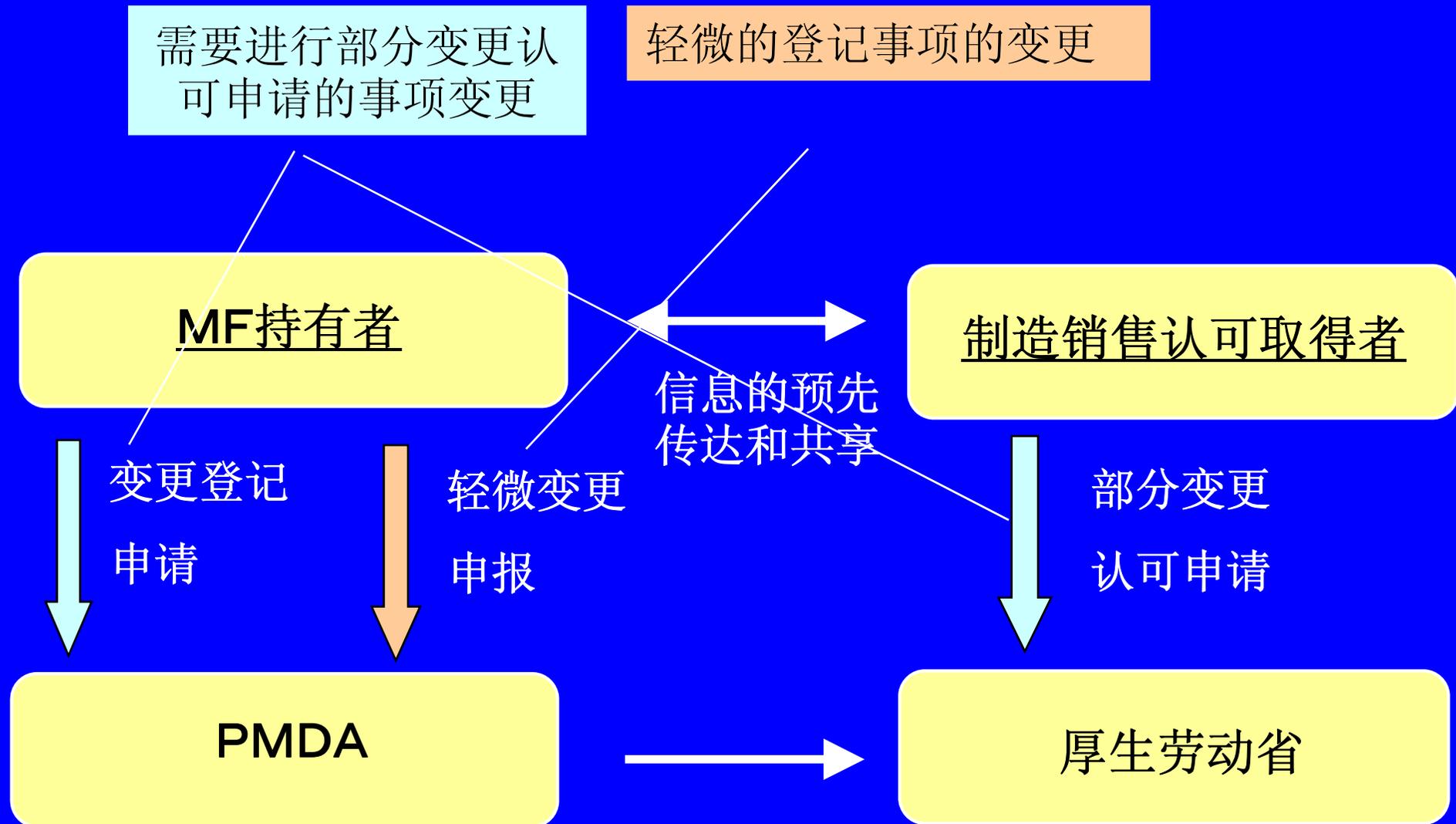
【引用MF的制剂的制造销售认可申请的概要】



MF登记事项的变更手续



MF登记事项变更申请等和制剂的部分变更认可申请等



改正药事法施行前的MF登记和记载内容调整

- 关于改正药事法施行前被登记的MF(简易登记),
 - 最迟至**2010年3月31日**为止
 - 打算利用该MF进行新的制造销售认可申请时, 利用该MF进行制剂的部分变更认可申请等时
→ 应进行变更登记申请

- 应完善制造方法等之相关记载内容:
简略记载→全文记载

国外制造厂商进行MF登记申请时的注意点

- 国外的API等的制造厂商进行MF登记申请时，必须选定并委任API等的国内管理人，因此务必在选定并委任API等的国内管理人后再进行MF登记申请。
- 关于申请书·申报书·更换请求等的封面(代表全体的页面)、宣誓书等，可以用国外的API等的制造厂商的代表者的亲笔署名(签名)代替盖章，但不可使用「国内管理人」的姓名·盖章提交申请。
- 申请书用日文填写。关于附加材料，也可使用英文。但是应附加日文概要(为CTD时，其中第2部分用日文)。

关于API等的制造场所的认定申请中的MF登记申请

- 可使用API等的制造场所进行认定申请时被交付的系统受理编号进行MF登记申请。但是认定不下达的话，无法发行MF登记证。
- 认定申请中，FD的输入方法为：应在【申请中的信息】标签处输入【显示申请中的记号】、【系统受理编号】以及【申请年月日】。
- API等的制造场所的认定已下达时，应和MF管理室联络(如果在审查中的话，应和审查人员协商)。→内容确认后，应按照机构发出的更换指示，进行FD申请书的更换。

②关于MF登记申请

API等登记底册(MF)受理业务

- API等登记底册登记申请
- API等登记底册变更登记申请
- API等登记底册轻微变更申报
- API等登记底册登记证更换交付申请
- API等登记底册登记证再交付申请
- API等登记底册登记继承申报
- API等登记底册登记取消申报

API等登记底册登记申请

- 登记申请书(正本1份、副本1份共2份:副本不可为本本的复印件)
- FD或者CD-R
- 附加材料(CTD第3部分等登记数据)
 - 医药品(仿制医药品以及一般用医药品除外) :
请参照2001年6月21日发布的医药审发第899号通知
 - 仿制医药品 :
请参照2005年3月31日发布的药食发第0331015号通知
- 登记证以及登记申请书副本的回送用信封

API等登记底册变更登记申请

- 登记申请书(正本1份、副本1份:副本不可为本正的复印件)
- FD或者CD-R
- 附加材料
 - 医药品(仿制医药品以及一般用医药品除外) :
 请参照2001年6月21日发布的医药审发第899号通知
 - 仿制医药品 : 请参照2005年3月31日发布的药食发第0331015号通知
- 登记证原本及其他(新旧对照表 等)
- 登记证、登记申请书副本的回送用信封

- ※ 无法只对已提交的附加材料中的内容进行变更登记申请。
- ※ 从简易登记改为符合改正药事法的登记内容(全文记载)时,请在2010年3月31日之前进行变更登记申请。此时,有必要提交作为登记依据的附加材料(CTD第3部分等的登记数据)。
- ※ 由于变更登记申请,登记次数、登记年月日会发生变化,但MF登记编号不变。

〔变更登记申请的补充(1) 【MF为简易登记时】〕

- MF为简易登记(简略记载)时，有必要改为全文记载。
(简易登记时，关于制造方法等未做详细记载。)
- 不改为全文记载的话，可能使制剂的审查无法进展而造成认可延迟，因此有必要进行变更登记使之转为全文记载
(在2010年3月31日之前)。

【变更登记申请的补充(2)【什么是简易登记(简略记载)?】】

(* 简易登记时, 关于制造方法等未做详细记载, 因此无法进行审查。)

【制造方法】

【剂型分类】 : 1001 (固体(包括凝胶))

【序号】 : 001

【制造场所的名称】 : 制造场所A

【制造方法】

根据日本药典○○○。

关于制造方法等未做详细记载,
因此无法了解具体内容。

【规格以及试验方法】

【试验名】 : 根据日本药典○○○。

【规格以及试验方法】

根据日本药典○○○。

关于试验名、试验方法等未做具体记载,
因此无法了解试验内容。

【变更登记申请的补充(3)【全文记载的一例】】

【制造方法】

【剂型分类】1001(固体(包括凝胶))

【制造方法】

【序号】:001

【制造场所的名称】: ○○制药股份公司 △△工厂

【制造方法】

步骤1(重要工程)

在『25℃』下,将2-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazole-5-yl)-4'-bromomethylbiphenyl[1]『(21.6kg)』、2-formyl-5-[(1E,3E)-1,3-pentadienyl]-1H-imidazole[2]『(6.9kg)』、碳酸钾『(11.8kg)』以及丙酮『(60L)』搅拌混合『24小时』。加入硼氢化钠『(3.2kg)』,进一步在『25℃』下搅拌混合『24小时』。过滤反应液,除去不溶物质。将滤液进行减压浓缩。在残留物中加水『(50L)』,用乙酸乙酯『(50L)』进行萃取。用水『(50L)』以及“10%”食盐水『(30L)』清洗有机层。将有机层减压浓缩至半量。在『5℃』下将残留物搅拌混合『3小时』。将析出的结晶进行离心分离后,用乙酸乙酯『(10L)』清洗干净。在『40℃』下,将结晶减压干燥8~10小时,即获得1-[2'-(1-triethyl-1H-tetrazole-5-yl)-4-biphenylmethyl]-5-[(1E,3E)-1,3-pentadienyl]-2-hydroxymethylimidazole[3]。

步骤2

在『25℃』下,将通过步骤1得到的[3]『(约22kg)』、“10%”盐酸『(200L)』以及四氢呋喃『(400L)』搅拌混合『24小时』。在反应液内加入“10%”氢氧化钠水溶液『(200L)』。将混合液进行减压浓缩。在残留物内加入水『(100L)』。过滤并除去不溶物质。用“35%”盐酸调整滤液至pH±0.5。将析出的结晶进行离心分离,用水清洗干净。在『40℃』下将结晶进行减压干燥,即获得1-[2'-(1H-tetrazole-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-[(1E,3E)-1,3-pentadienyl]-2-hydroxymethyl-1H-imidazole[4]的粗结晶。

关于制造方法等
做了详细记载。

(参考通知)

★关于【规格以及试验方法】也按照每个试验项目进行记载。

•关于基于改正药事法的医药品等的制造销售认可申请书记载事项之相关指针(2005年17年2月10日 药食审查发第0210001号)

API等登记底册轻微变更申报

- 轻微变更申报书(正本1份)
 - **FD或者CD-R**
 - 附加(参考)材料(必要时附加)
 - 宣誓书(已进行适当验证、变更管理的意旨)
 - 其它(新旧对照表 等)
- ※ 无法只对已提交的附加材料中的内容进行轻微变更。登记申请中或者变更登记申请中，无法进行综合机构指示之外的轻微变更。
- ※ 不仅仅是发生变更的个别部分，应记载发生变更项目的全部内容。
- ※ 进行轻微变更申报时，MF登记证的登记编号、登记次数以及登记证交付日期不发生变化。同时，也不再发行登记证。

关于MF登记品目的销售名的变更

- 不认可销售名的变更。同时，对于基于第十五版改正日本药典制定的日本名命名法发生变更的品目，也不认可销售名的变更。
- 变更销售名时，应重新进行MF登记申请。
此时，在登记申请书的【备注】栏里记载下列项目。
①「原来登记的登记品目名」、②「登记编号」、③「登记年月日」
- 另外，因为一般名称(JAN)的变更进行销售名的变更时，在上述项目之外，应记载「根据2006年3月31日药食审查发第0331016号「关于伴随第十五版改正日本药典的制定之医药品制造销售认可申请等的处理」」进行申请」。

※另外，因为是作为新申请处理，有必要重新提交CTD第3部分等附加材料。同时，应就原来的登记提交登记取消申报。

(参考通知)

- 关于伴随第十五版改正日本药典的制定之医药品制造销售认可申请等的处理(2006年3月31日 药食审查发第0331016号)
- 关于API等登记底册已登记品目的取消(2006年2月8日 药食审查发第0208001号)

③关于MF登记和认可审查的关系

【MF登记和审查的不同】

【登记】

MF登记是任意进行的。而且只是检查登记时登记所需必要形式是否已经齐备，并不对登记内容的妥当性进行审查。因此，即使MF登记被接受，也不意味着取得审查当局对其内容的认可。

(登记 ≠ 认可)

【审查】

- 不进行MF单独审查。
- 引用MF的制剂的认可申请一旦进行，因和制剂的用途及功能性发生关联，审查才被施行。

(→因为作为制剂的认可申请材料的一部分被处理)

【引用MF的制剂的认可审查的概要】



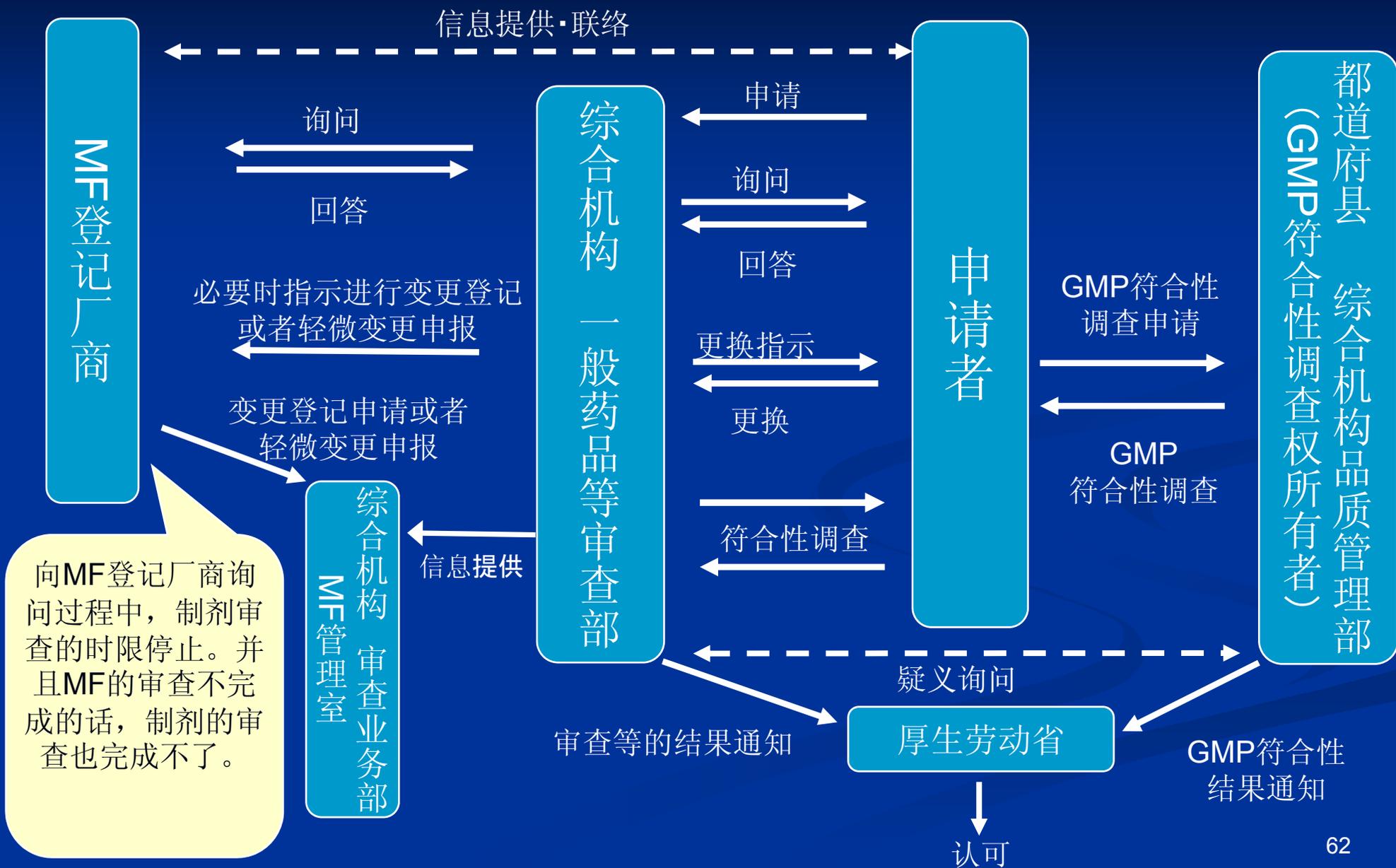
MF登记者* : 登记者为国外制造厂商时, 通过API等的国内管理人进行询问事项。

MF登记者的注意事项

- ① MF登记可任意进行登记，但只是检查登记时登记所需必要形式是否齐备、必要材料是否已被附加，并不对登记内容的妥当性进行审查。因此，即使MF登记被受理，也不意味着取得审查当局对其内容的认可。
- ② 登记事项发生变更时(即使是进行轻微变更申报时)， MF登记者(为国外API等的制造厂商时则由国内管理人)有必要通知相关制剂的认可申请者以及认可取得者。

特别关于仿制药品的认可审查 和MF登记

仿制医药品的认可审查的流程



MF之相关疑义的询问

API的审查过程中出现疑义时，按下述进行询问。

1. 使用MF登记API时

①关于制造方法

→ 向MF登记者(或者通过API等的国内管理人)询问

同时也就向MF登记者(或者API等的国内管理人)进行询问的意旨(具体询问内容不被告知)和制造销售认可申请者进行联络，时限停止。

制造销售认可申请者得到上述联络后，应和MF登记者交换信息，督促其迅速做出回答。

②关于制造方法之外的事项

→ 向制造销售认可申请者进行询问

2. 使用未进行MF登记的API时

→ 向制造销售认可申请者进行询问

仿制医药品的认可审查

- 审查的主要内容 -

1. 同一性调查

和已认可品目的成分、份量、效能、效果、用法、用量、品质等的同一性之相关调查

2. 符合性调查

确认附加材料按照信赖性基准被作成的调查

- 确认附加材料和原始材料（原始数据）的一致性
- 生物等效性试验等之相关GCP实地调查

确认按照制造管理·品质管理基准进行制造的调查

- 制造场所以及制造工程之相关GMP调查

3. 判断认可与否之妥当性的综合审查

关于仿制医药品申请的附加材料

- 实测值(规格以及试验方法之相关试验结果)
- 稳定性试验之相关结果
- 生物等效性试验之相关结果
- 其它
 - MF登记证的复印件
 - MF利用之相关合同书的复印件
 - 制造销售品目的制造场所以及API的制造场所之相关营业许可证的复印件

引用MF的制剂的认可申请的注意点

- 引用MF进行申请时，应提交MF登记证的复印件以及合同书的复印件作为附加材料。
- 在MF的审查阶段中，经审查人员确认有必要变更登记内容时，应根据审查人员的指示迅速进行变更登记申请或者轻微变更申报。
- 在MF登记事项中，原则上只对用于制造销售认可申请的项目进行审查，而非对所有登记信息进行审查。
- 每次引用MF进行制剂的申请时，都要对MF的登记内容进行审查。换句话说，应注意即使以前在其它制剂的申请时已对该MF进行过审查，新申请时根据当时的科学水平仍然会进行反复审查。

制造销售认可申请书

成分以及份量或者本质（文本栏）栏(1)

○ 使用MF登记(包括申请中)成分时的记载例。

① 在API登记编号填写栏内记载MF登记信息。

② 在文本栏内记载下列事项。

a) 为已登记成分时

□□□(有效成分名)为MF登记编号···MF·····(··年··月··日 第○次MF登记)。

b) 未登记成分时(登记后更换为a项的记载)

□□□(有效成分名)由●●公司··年··月··日提交，在MF登记申请中，系统受理编号为·····。

c) 使用多个MF登记成分时

系统上，对1个成分只能输入1个MF登记编号。

在文本栏内同时记载2个MF登记编号。

记载方法调整为：『同时，◇◇◇◇(有效成分名)也使用MF登记编号···MF·····(··年··月··日 第△次MF登记)。』。

制造销售认可申请书

成分以及份量或者本质栏(文本栏)(2)

○ 使用已做MF登记的明胶时的记载例。

1个制剂单位为1个胶囊。

□□□(有效成分名)为MF登记编号···MF·····(··年··月··日 第○次MF登记)。

明胶来源于牛的骨和皮。制造方法根据日本药典「明胶」项，此外使用来源于健康动物的原料，避免制造工程中混入来源于感染BSE动物的原料以及生物由来原料基准反刍动物由来原料基准所定不可使用的部位，在此基础上采取的骨(○○○股份公司制造:MF登记编号···MF·····(··年··月··日 第●次MF登记))以及皮(△△△股份公司制造:MF登记编号···MF·····(··年··月··日 第×次MF登记))为原料制造。另外，关于本原料，基于同基准的第4项规定，符合2001年10月2日发布的医药发第1069号医药局局长通知的记2的(1)的②所定条件。

成分以及份量或者本质栏(3)(附件规格)

- 使用公定书未收载的有效成分或添加剂时，应对每个成分在附件规格栏内规定规格以及试验方法。
 - ※ 引用了MF登记编号，也不可省略规格以及试验方法之相关记载事项。
- 申请制剂所使用的API在认可申请时尚未登记于MF(MF登记申请中)，但在审查过程中登记至MF的话，可更换为MF登记信息。

附件规格以及制剂的制造方法栏(1)

- API的制造方法之相关主要的记载完整方法如下所述。
关于API出具附件规格时，应在制剂的制造方法栏内同时详细记载API的制造方法之相关信息。
- ※ 为MF登记API时，可引用MF登记信息(登记编号·名称·登记日)进行简略记载，以代替上述详细制造方法。

(注)

应将制造方法所定的、作为轻微变更对象事项或者部分变更对象事项的工艺参数等信息的设定依据材料做成PDF，作为附加文件信息附加于FD申请书。

制造方法栏(2)

- 关于化学合成医药品的API的制造方法，应记载**2个工程以上的反应工程**。

反应工程：指伴有共价键的形成或切断的工程，不含盐基交换及精制工程。

- 引用MF时MF的制造方法原则上包括2个工程以上的反应工程。
但是，引用多个MF时等，根据2005年12月20日发布的审查管理课事务联络第4问适当加以记载的话，不受此限制。

制造方法栏 (3)

- 是否应该进行轻微变更申报之相关思考方法
 - 以下列通知等为基础，应由各制造厂商适当判断。
 - 「关于基于改正药事法的医药品等的制造销售认可申请书记载事项之相关指针」(2005年2月10日，药食审查发第0210001号·审查管理课课长通知)
 - 其它各种相关通知以及事务联络(Q&A)
 - 2006年11月16日 审查管理课事务联络
 - 2006年12月14日 审查管理课事务联络
 - 2007年 1月12日 药食审查发第0112001号通知

制造方法栏 (4)

轻微变更申报对象

步骤1(重要工程)

在『25℃』下，将2-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazole-5-yl)-4'-bromomethylbiphenyl[1]『(21.6 kg)』、2-formyl-5-[(1E, 3E)-1, 3-pentadienyl]-1H-imidazole[2]『(6.9kg)』、碳酸钾『(11.8kg)』以及丙酮『(60L)』搅拌混合『24小时』。加入硼氢化钠『(3.2kg)』，进一步在『25℃』下搅拌混合『24小时』。过滤反应液，除去不溶物质。将滤液进行减压浓缩。在残留物中加水『(50L)』，用乙酸乙酯『(50L)』进行萃取。用水『(50L)』以及“10%”食盐水『(30L)』清洗有机层。将有机层减压浓缩至半量。在『5℃』下将残留物搅拌混合『3小时』。将析出的结晶进行离心分离后，用乙酸乙酯『(10L)』清洗干净。在『40℃』下，将结晶减压干燥8~10小时，即获得1-[2'-(1-trithyl-1H-tetrazole-5-yl)-4-biphenylmethyl]-5-[(1E, 3E)-1, 3-pentadienyl]-2-hydroxymethylimidazole[3]。

步骤2

在『25℃』下，将通过步骤1得到的[3]『(約22kg)』、“10%”盐酸『(200L)』以及四氢呋喃『(400L)』搅拌混合『24小时』。在反应液内加入“10%”氢氧化钠水溶液『(200L)』。将混合液进行减压浓缩。在残留物内加入水『(100L)』。过滤并除去不溶物质。用“35%”盐酸调整滤液至pH±0.5。将析出的结晶进行离心分离，用水清洗干净。在『40℃』下将结晶进行减压干燥，即获得1-[2'-(1H-tetrazole-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-5-[(1E, 3E)-1, 3-pentadienyl]-2-hydroxymethyl-1H-imidazole[4]的粗结晶。

部分变更认可申请对象

API的符合性调查材料的提交方法

- 材料的提交者应在符合性调查材料交付书的备注栏内记载对象制剂的销售名及系统受理编号并提交。
- 多个制造销售厂商使用同一个API时，其中一个公司提交API之相关材料后，其他公司则无需再提交材料。此时，应在制剂的符合性调查材料交付书的备注栏等处明确记载「API之相关材料由其他公司提交」等内容。
- 关于在国外制造的API，提交国外原文材料时，应附加日文概要。
- 应提交API的制造记录。

参考：相关网站

- 厚生劳动省：<http://www.mhlw.go.jp>
- 医药品医疗器械综合机构：<http://www.pmda.go.jp>
- 医药品医疗器械信息提供网页：
<http://www.info.pmda.go.jp/index.html>
- 国立医药品食品卫生研究所：
<http://www.nihs.go.jp/index-j.html>