平成14年改正薬事法と
原薬等登録原簿（MF）制度

（独）医薬品医療機器総合機構　一般薬等審査部

吉田　易範

本日のお話し

１．日本における薬事制度と平成１４年薬事法改正

２．医薬品承認制度と原薬等登録原簿（ＭＦ）制度について

１．日本における薬事制度と平成１４年薬事法改正

薬事制度の中での医薬品医療機器総合機構（PMDA）の位置付けも含む。

医薬品、医薬部外品、医療機器等

⇒ 薬事法（昭和35年法律第145号）で規制

医療用医薬品 ＜ 新医薬品 / 後発医薬品

一般用医薬品（OTC）

医薬部外品

医療機器

薬事法の目的

- 第1条

  この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。

平成14年薬事法改正等のポイント

平成14．7．31 改正薬事法公布

（平成15～段階的に施行、平成17．4．1　完全施行）

- ●生物由来製品の安全性確保対策の充実
- ●医師主導治験の導入
- ●市販後安全対策の充実と承認・許可制度の見直し
  （軽微変更届出制度の導入も含む）
- ●医療機器の安全対策の抜本見直し
- ●マスターファイル（MF）登録制度の導入

平成16．4．1　独立行政法人医薬品医療機器総合機構法施行

- ●新機構の設立、承認審査体制の見直し

承認・許可制度の見直しの考え方

医薬品・医療機器の開発から使用まで

研究開発

↓

品質、有効性、安全性を評価
（品目ごとの製造承認）

↓

製造
(製造業の許可）

↓

販売

↓

使用

製造行為に着目

旧制度

○開発者が自ら製造所を保有することを前提
○品目ごとの「製造」承認と、「製造業」許可により構成
・製造承認　個別の品目ごとに品質、有効性、安全性を評価
・製造業許可　製造所の設備、品質管理等を審査

旧制度下における問題意識

○製品が市場に流通した後の市販後安全対策が不十分な場合があるのではないか
○分社化、製造委受託等企業形態の多様化に対応できるような体系とすべきではないか
○販売行為に着目した欧米の制度と整合性がとられている方がよいのではないか

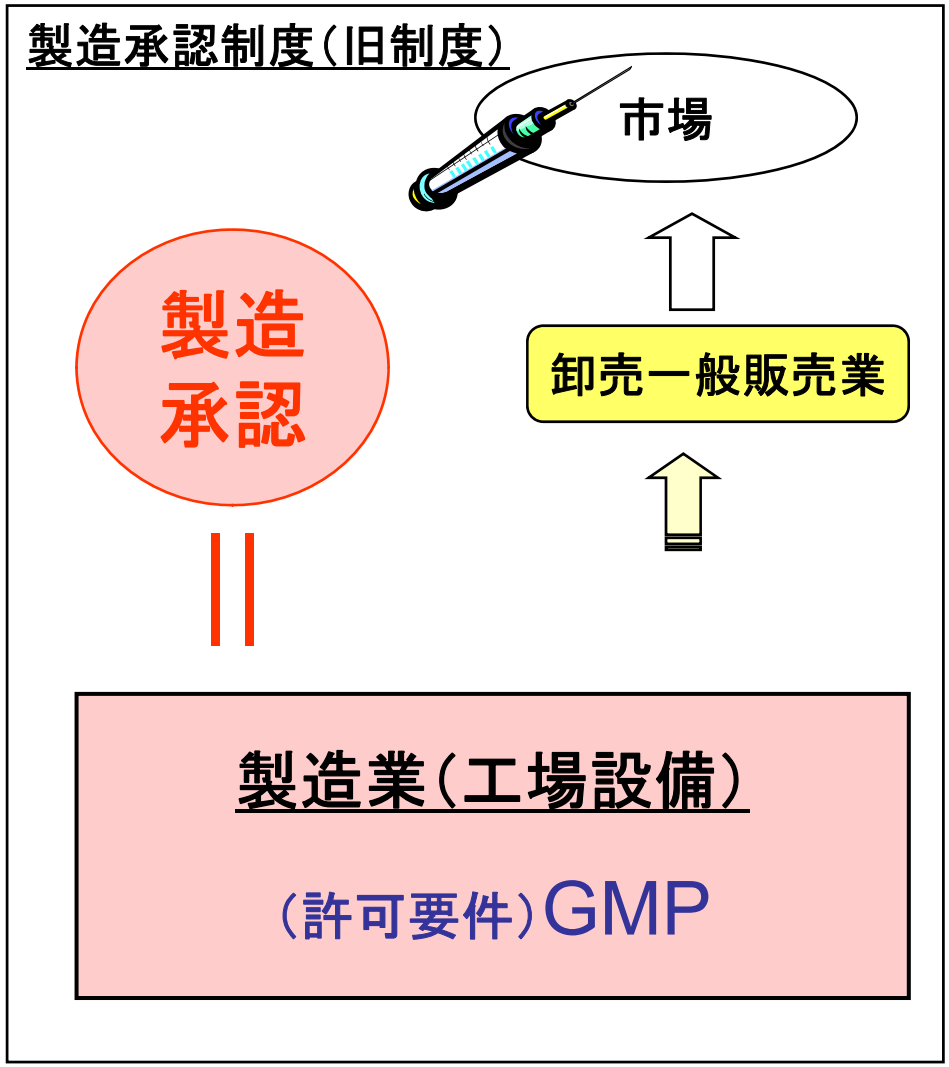
	日本	米	EU
承認制度の在り方	「製造」承認	「販売」承認	「販売」承認

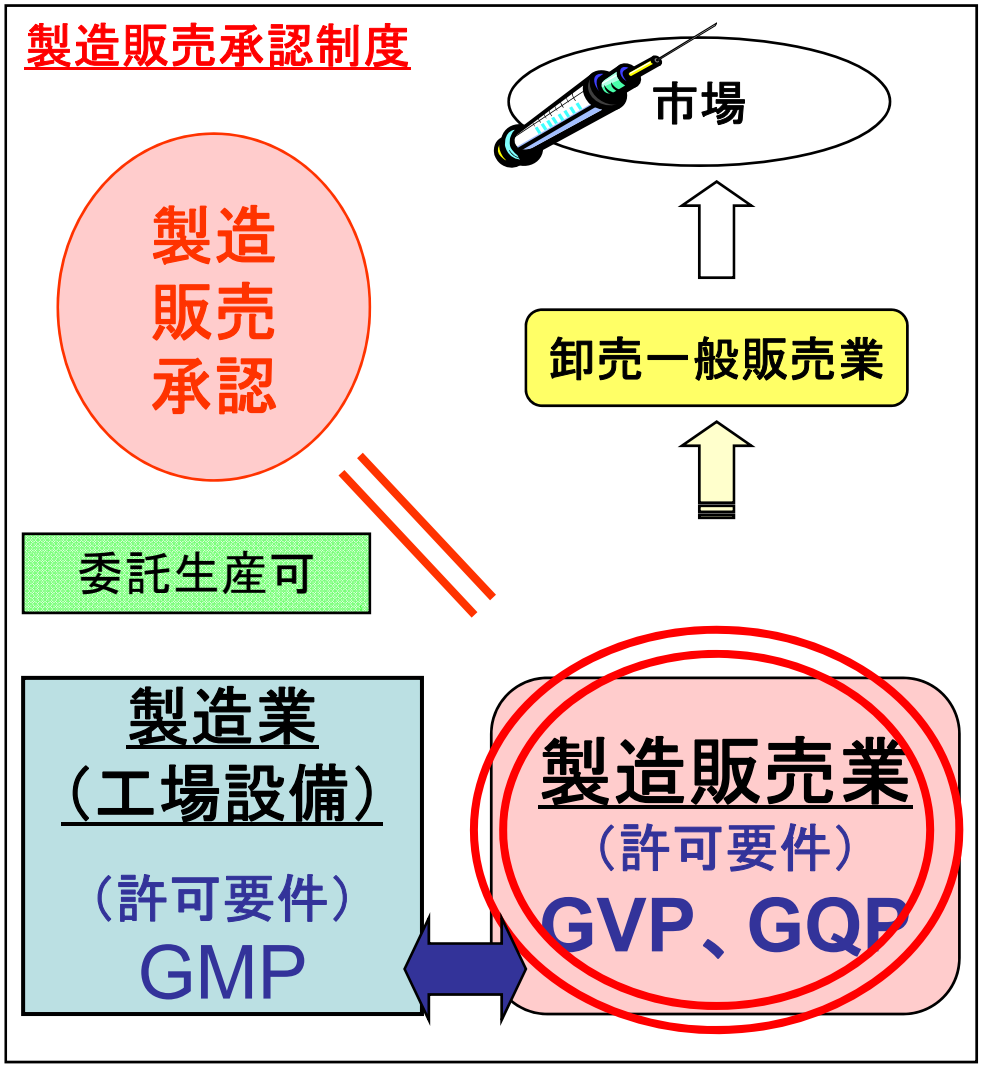
製造から市販後安全対策までの全般に着目

見直しのﾎﾟｲﾝﾄ

○企業の市場に対する責任の明確化を図る
○市販後対策部門を充実強化するとともに、市販後対策業務の委受託可能範囲を明確化する
○「製造販売業許可」・「製造販売承認」制度の導入を通じ、製造工程に係るｱｳﾄｿｰｼﾝｸﾞを完全に自由化する

平成14年改正後の承認・許可制度





医薬品の製造販売に当たっての規制

○　製造販売とは、製造等(他に委託して製造をする場合を含み、他から委託を受けて製造をする場合を含まない。)をし、又は輸入をした医薬品(原薬たる医薬品を除く。)、を、それぞれ販売、又は授与することをいう。

○製造販売業者＝元売業者

○　医薬品の製造販売業者が製造から市販後まで責任を負うよう薬事法上のさまざまな規定がなされている。（品質だけでなく、安全性情報についても収集・分析・評価を行い、必要な措置を講じることが求められる。）

医薬品を製造販売するには

○製造販売の承認が必要

医薬品の品質、有効性、安全性に関するデータを集め、審査を受け、医薬品として厚生労働大臣等の承認を受ける。

○製造販売業の許可が必要

業者が医薬品の製造、品質管理、製造販売後の安全管理に対して責任をもって行えることを示すことにより、許可を得る。

（○さらに自社で医薬品製造の場合

製造所ごとに「製造業の許可」が必要）

平成14年改正後の承認・許可制度

（旧）製造（輸入）承認制度

第12条、第22条

製造（輸入販売）業許可
許可要件
・構造設備基準
・製造管理・品質管理基準(GMP)

第14条、第23条

製造（輸入）承認
・品質、有効性、安全性

第18条

品目追加許可
・製造管理・品質管理基準（GMP）

製造と出荷
機能を分離

製造販売承認制度

第12条

製造販売業許可
許可要件
・品質保証(GQP)
・市販後安全対策(GVP)

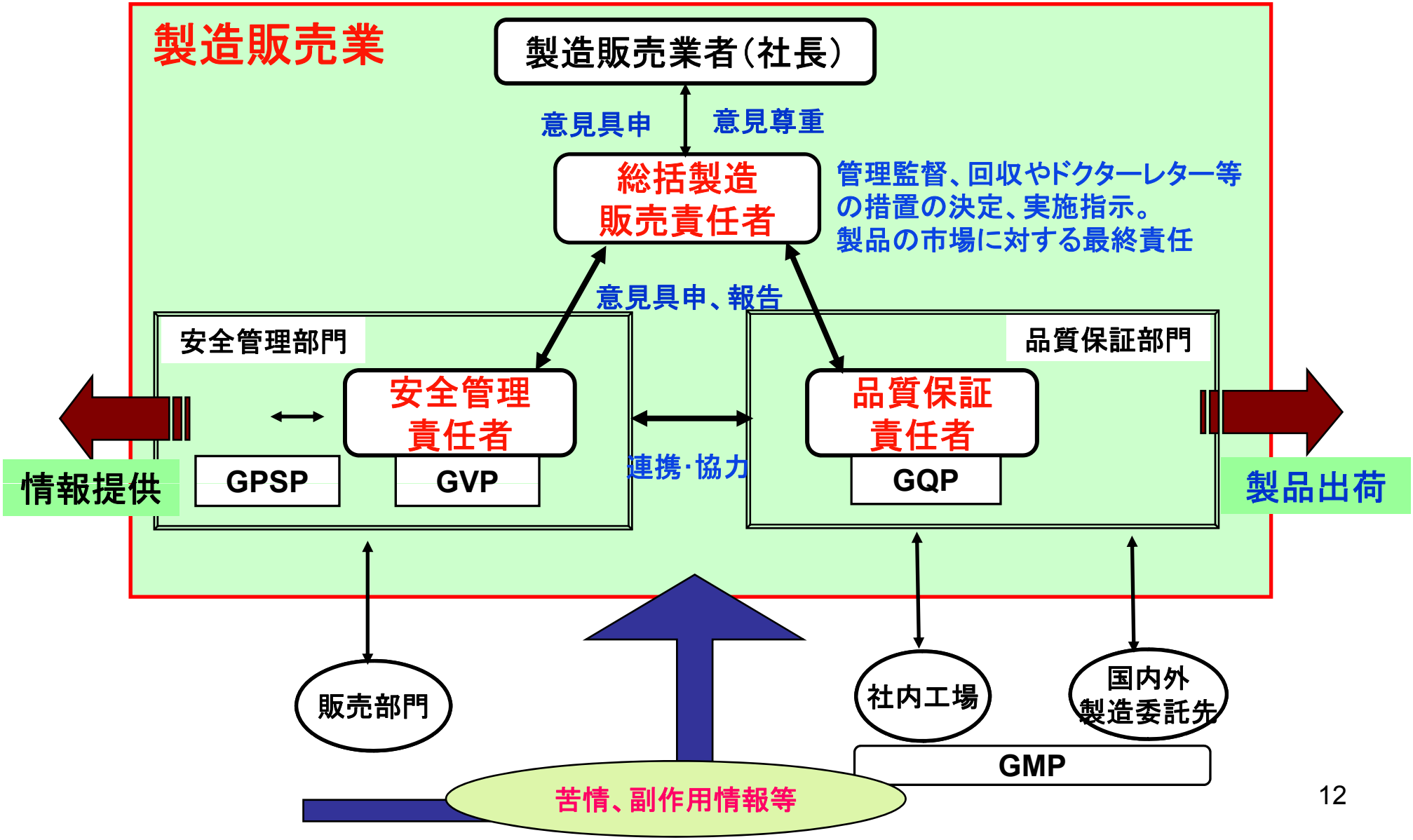
第14条

製造販売承認
・品質、有効性、安全性
・製造管理・品質管理基準(GMP)

第13条

製造業許可
許可要件
・構造設備基準

製造販売業における責任体制



医薬品製造販売業の許可の要件
（法第１２条の２）

○品質管理の方法に関する基準

（GQP:Good Quality Practice)を満たすこと

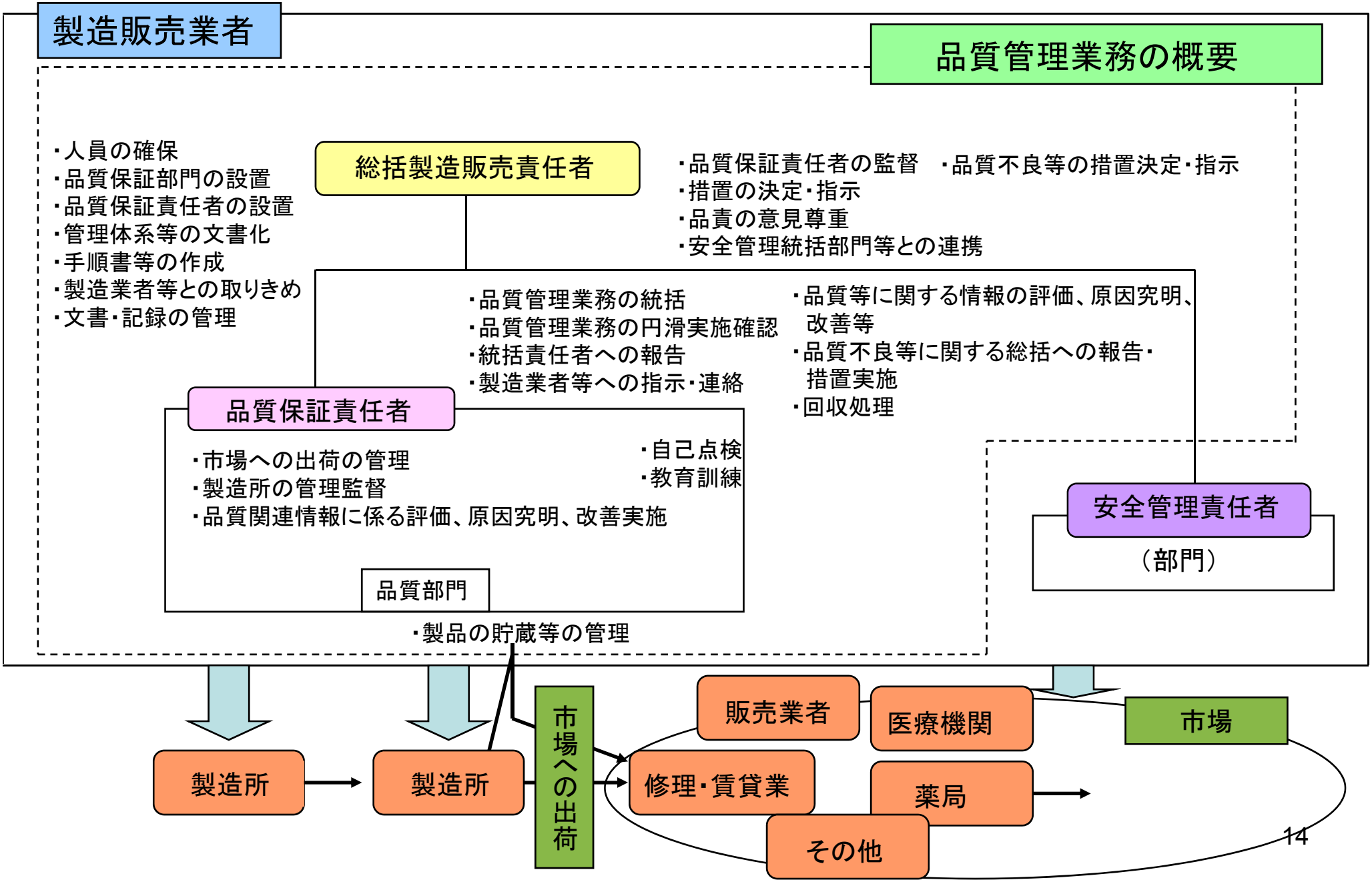
製造業者（委託先製造業者又は自社の工場）がきちんとした製造管理、品質管理の下に、医薬品の製造をしているかをチェックするための基準

○製造販売後安全管理の方法に関する基準

（GVP：Good　Vigilance　Practice）を満たすこと

製造販売後の安全管理の基準

GQP概念図


製造販売業者
品質管理業務の概要
・人員の確保
・品質保証部門の設置
・品質保証責任者の設置
・管理体系等の文書化
・手順書等の作成
・製造業者等との取りきめ
・文書・記録の管理
総括製造販売責任者
・品質保証責任者の監督
・品質不良等の措置決定・指示
・措置の決定・指示
・品責の意見尊重
・安全管理統括部門等との連携
・品質管理業務の統括
・品質管理業務の円滑実施確認
・統括責任者への報告
・製造業者等への指示・連絡
・品質等に関する情報の評価、原因究明、改善等
・品質不良等に関する総括への報告・措置実施
・回収処理
品質保証責任者
・市場への出荷の管理
・製造所の管理監督
・品質関連情報に係る評価、原因究明、改善実施
・自己点検
・教育訓練
品質部門
・製品の貯蔵等の管理
安全管理責任者
（部門）
製造所
製造所
市場への出荷
販売業者
医療機関
修理・賃貸業
薬局
その他
市場

GVP概念図

製造販売業者

●安全管理統括部門の設置
●安全管理責任者の設置
●安全管理実施責任者の設置・業務範囲規定
●手順書等の作成等、事務所への設置
●市販直後調査実施計画書の事務所への設置
●委託関連業務（施行規則）

総括製造販売責任者
（製造販売後安全管理）

●安全管理責任者の監督
●品質管理部門その他部門の連携
●業務の円滑化に必要な文書の作成・保存
●安全確保措置の決定・指示（安責委託分を除く）
●安全管理責任者の意見の尊重
●自己点検後の必要な措置
●市販直後調査実施計画書の作成、保存

営業等から独立
（委託不可）

安全管理責任者
（安全管理統括部門）（安全確保業務）

●安全確保業務の統括・安全管理統括部門の責任者
●安全確保業務の円滑遂行の確認、記録、保存
●総括への必要な意見
●業務の円滑化に必要な文書の作成・保存
●安全管理情報の収集
●安全管理情報の検討、安全確保措置の立案
●安全確保措置の一部決定（委任分）、実施、記録保存
●市販直後調査の実施
●自己点検（製造販売業者が指定する者の場合あり）
●教育訓練（製造販売業者が指定する者の場合あり）
●委託関連業務（施行規則）

自己点検・教育訓練

受託安全管理実施責任者
（委託分）

●安全管理情報の収集
●安全確保措置の実施、記録
●安全確保措置の実施
●上記の不帯業務

安全管理実施責任者

●安全管理情報の収集
●安全確保措置の実施、記録

安全管理委託可能業務
委託方法などは施行規則に規定

医薬品製造業の許可の要件（法第１３条）

○構造設備規則を満たすこと

ハード面の要件

＊製造場所が外国の場合は、製造業者の「許可」ではなく、「外国製造業者の認定」

医薬品製造業の許可権限等（政令80－2）

医薬品（体外診断用医薬品を除く）

製造業の許可区分	許可権者	調査主体
生物学的製剤	地方厚生局	PMDA
放射性医薬品		
検定、遺伝子組換え製品等で大臣指定のもの		
一般	都道府県	都道府県
無菌		
包装・表示・保管		

外国製造医薬品	厚生労働省本省（認定）	PMDA

大臣品目と知事品目をあわせて製造している製造所の場合
大臣許可⇒品目に応じてそれぞれ大臣許可、知事許可

薬事法における承認・審査

（医薬品等の製造販売の承認）

- 薬事法第１４条

  医薬品、医薬部外品、一部の化粧品、医療機器の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

- 同条第２項

  次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は、与えない。

医薬品の製造販売承認の要件
（法第１４条第２項）

〇製造所において製造管理及び品質管理規則
（GMP：Good　Manufacturing　Practice）
　ソフト面の要件　に適合

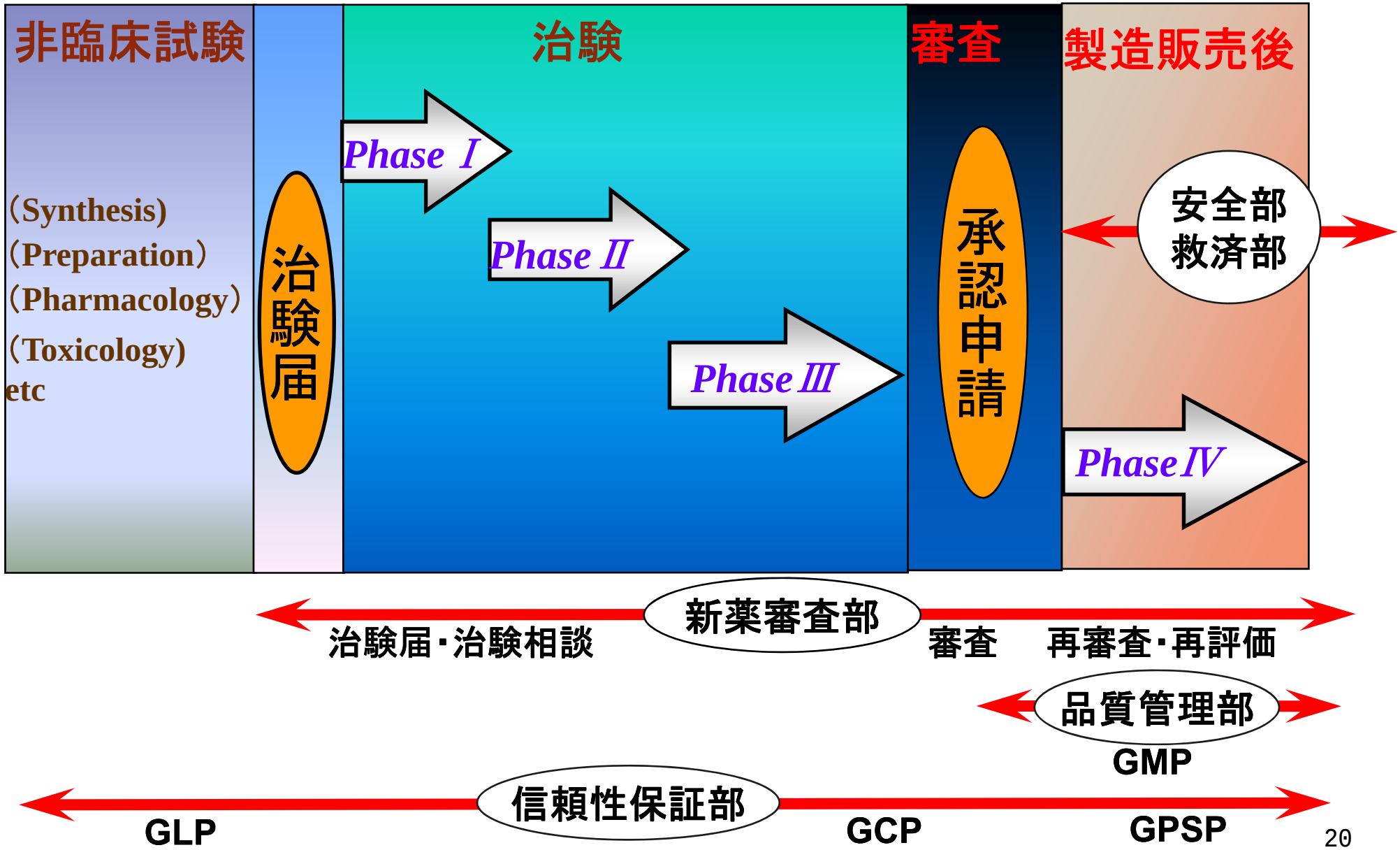
〇製造販売業の許可

〇製造所における製造業の許可

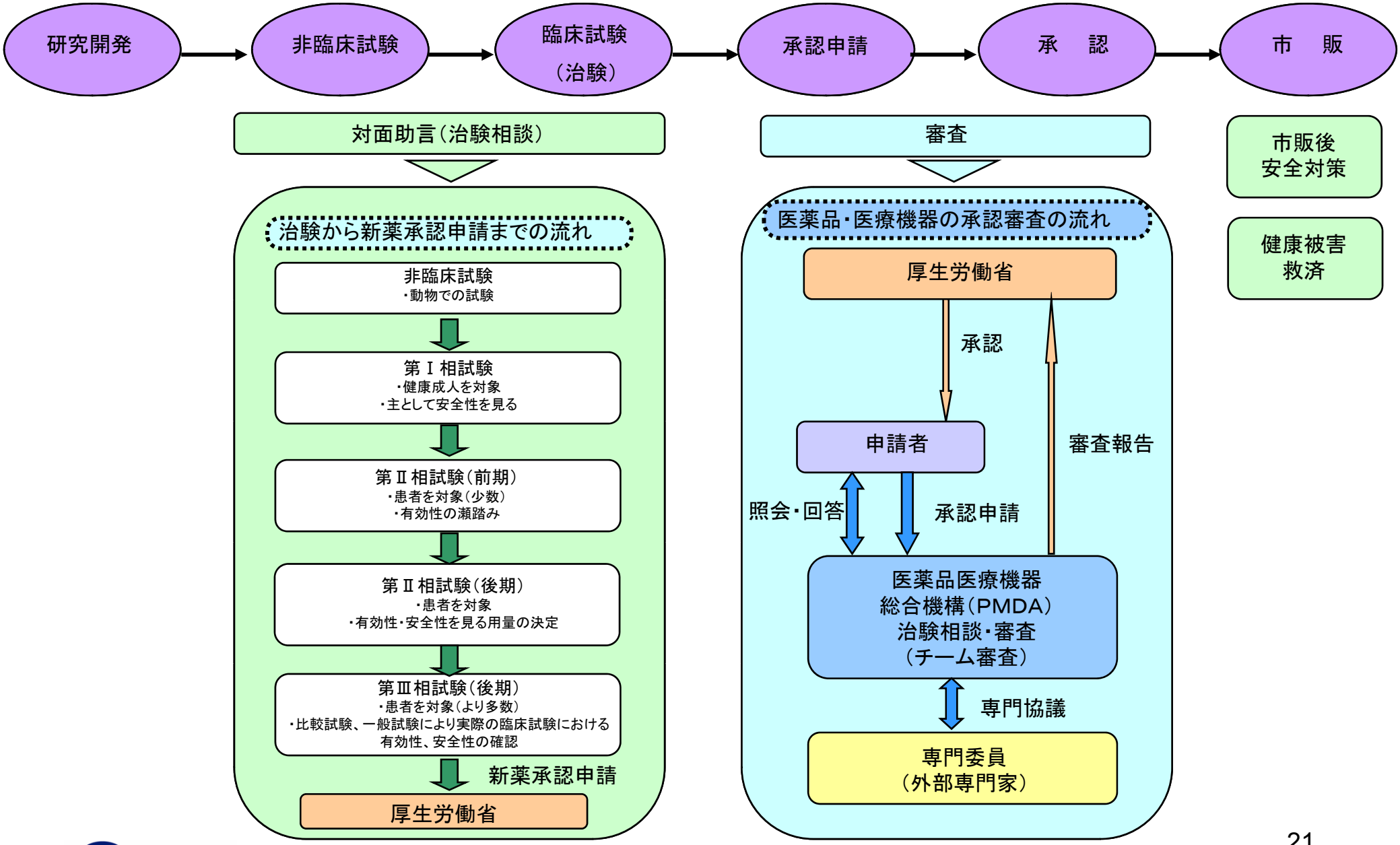
〇医薬品の品質、有効性、安全性

従来の規格中心から、製造方法もより詳細に記載することへ

新薬開発から市販後までとPMDAの関係



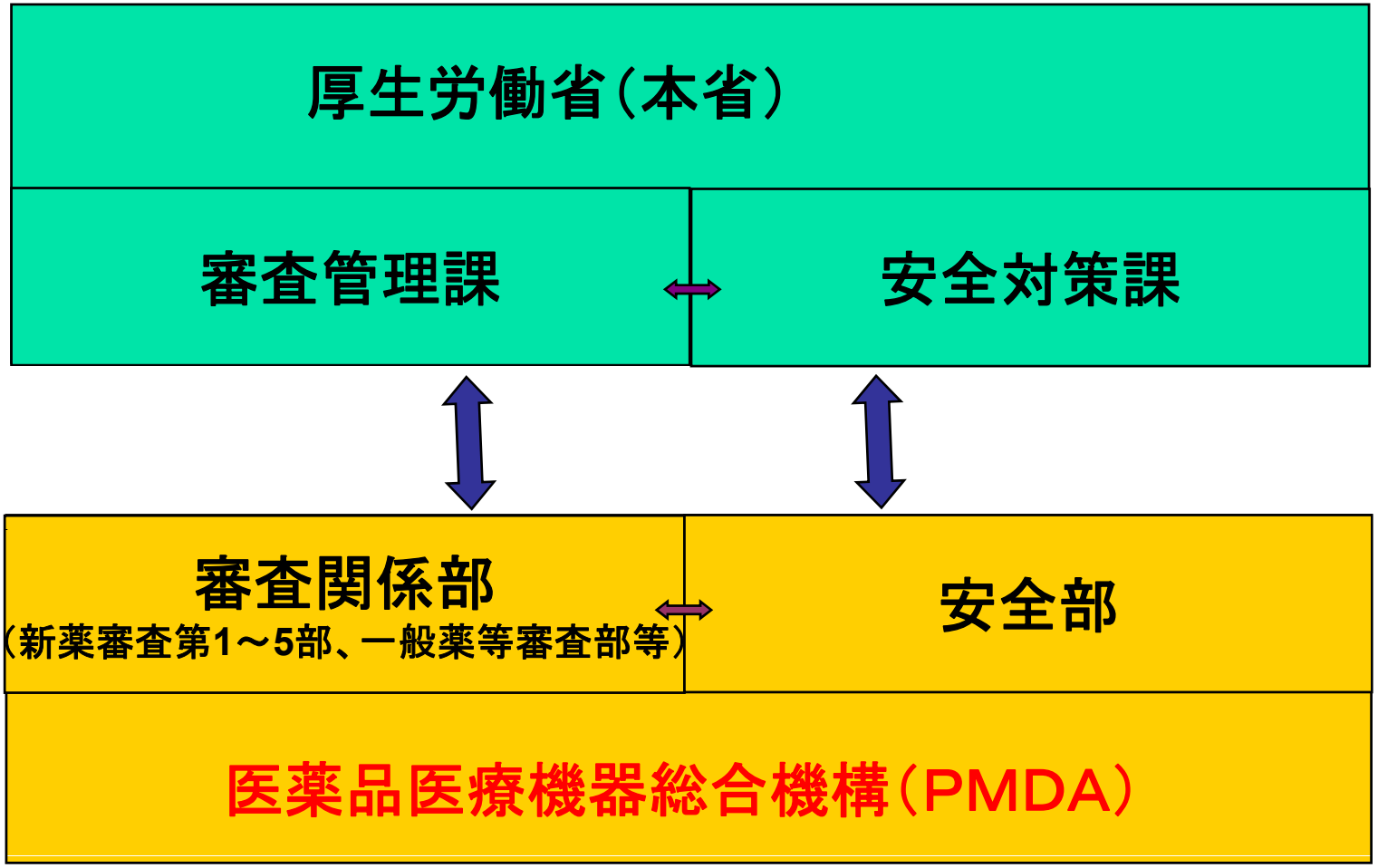
医薬品・医療機器の開発から市場にでるまでの流れ



承認申請に際し添付すべき資料

薬事法施行規則第40条第1項第1号で規定する資料	左欄資料の範囲（H17.3.31　薬食発0331015号）
イ　起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1　起原又は発見の経緯　に関する資料 2　外国における使用状況　〃 3　特性及び他の医薬品との比較検討等　〃
ロ　製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1　構造決定及び物理的化学的性質等　〃 2　製造方法　〃 3　規格及び試験方法　〃
ハ　安定性に関する資料	1　長期保存試験　〃 2　苛酷試験　〃 3　加速試験　〃
ニ　薬理作用に関する資料	1　効力を裏付ける試験　〃 2　副次的薬理・安全性薬理　〃 3　その他の薬理　〃
ホ　吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料	1　吸収　〃 2　分布　〃 3　代謝　〃 4　排泄　〃 5　生物学的同等性　〃 6　その他の薬物動態　〃
ヘ　急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1　単回投与毒性　〃 2　反復投与毒性　〃 3　遺伝毒性　〃 4　がん原性　〃 5　生殖発生毒性　〃 6　局所刺激性　〃 7　その他の毒性　〃
ト　臨床試験等の試験成績に関する資料	臨床試験成績　〃

誰が審査するのか?(組織)


厚生労働省(本省)
審査管理課
安全対策課
審査関係部
(新薬審査第1～5部、一般薬等審査部等)
安全部
医薬品医療機器総合機構(PMDA)

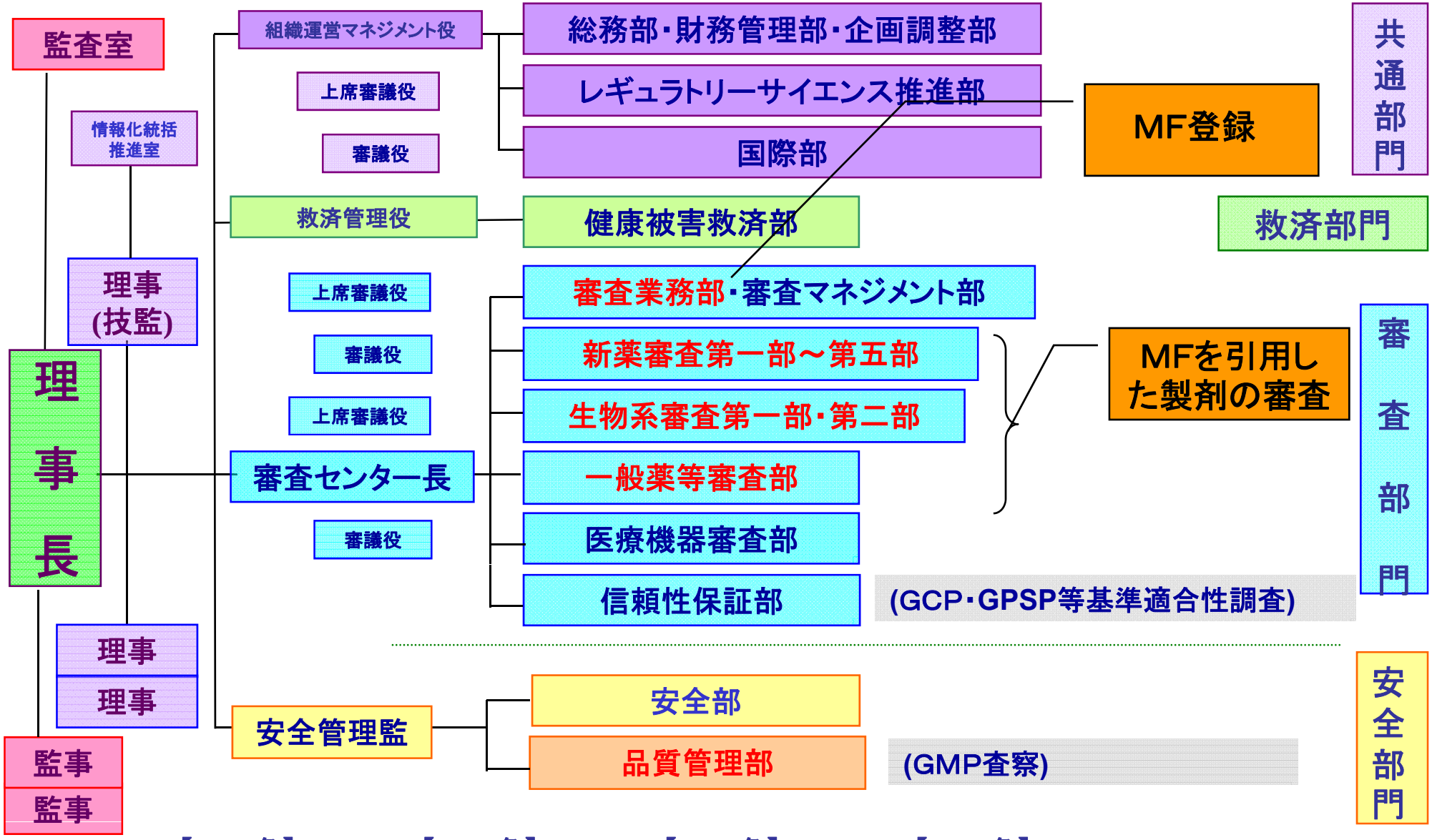
厚生労働省の役割

- 承認・許可に関する司令塔
  - 審査関係の基準・ガイドラインの作成及び公表
  - 他の機関に対する指示
  - 薬事・食品衛生審議会の運営
  - 承認書・許可書の発行
- 全体のマネージメント役
- 総合機構の監督官庁

医薬品医療機器総合機構（PMDA）の役割

- 承認審査（チーム審査による審査結果報告を厚生労働省に提出）
- 承認申請資料の調査
  - 信頼性調査（書面・実地）
  - GCP実地調査
  - 同一性調査
- 開発方針や試験方法に関する指導・助言
  - 治験相談

医薬品医療機器総合機構（PMDA）の組織



H16. 3【225名】→H16. 4【256名】→H20. 4【426名】→ H21. 4【521名】

外部専門委員は約980名

承認事項一部変更承認申請と軽微変更届

○薬事法第14条第9項・・・・承認事項一部変更承認申請

第1項の承認を受けた者は、当該品目について承認された事項の一部を変更しようとするとき（当該変更が厚生労働省令で定める軽微な変更であるときを除く。）は、その変更について厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

平成14年法改正で導入

○同条第10項・・・・軽微変更届

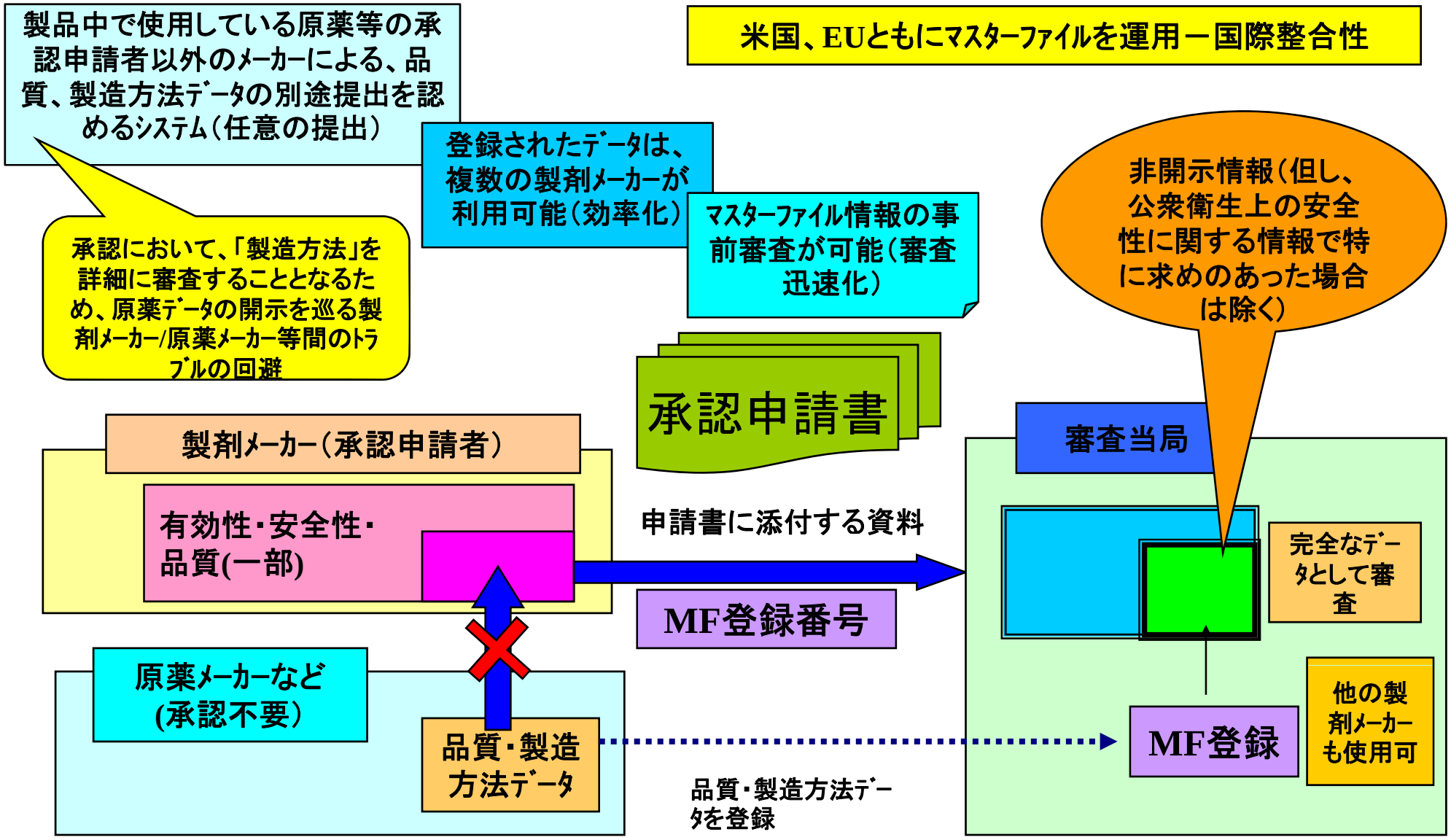
第1項の承認を受けた者は、前項の厚生労働省令で定める軽微な変更について、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣にその旨を届けなければならない。

2. 医薬品承認制度と原薬等登録原簿制度（マスターファイル（MF）制度）について

医療用後発品の審査を中心に

①マスターファイル（MF）登録制度とは

原薬等登録原簿（マスターファイル:MF）制度



対象は、医療用医薬品原薬、製剤原料、添加剤、医療機器原材料、容器包装材

原薬等登録原簿制度（マスターファイル制度）の根拠法令①

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。

原薬等登録原簿制度（マスターファイル制度）の根拠法令②

薬事法第14条第4項

　第1項の申請に係る医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器が、第14条の11第1項に規定する原薬等登録原簿に収められている原薬等を原料又は材料として製造されるものであるときは、第1項の承認を受けようとする者は、・・・・当該原薬等が原薬等登録原簿に登録されていることを証する書面をもって前項の規定により添付するものとされた資料の一部に代えることができる。

【マスターファイル（Master File : MF）とは？】

　原薬等の製造業者*)が製造方法などに関するノウハウを製剤の承認申請者に開示したくない場合に、そのノウハウを含む情報をマスターファイル（MF）として当局に登録しておき、製剤の承認申請者が承認申請資料において製剤の製造に用いた原薬等のMF登録番号を引用することによって規制当局がMFに記載された原薬に関する詳細な情報を承認申請資料の一部として審査できるようにする制度である。

*）「原薬等を製造する者」とは、単に包装等の小分けのみの製造を行う者は含まれない。

【マスターファイル制度とは？】

- 製剤の承認申請者以外のメーカー（例、原薬メーカー）による、品質、製造方法データの別途提出を認めるシステム（任意の提出）

↓

- 製造販売承認申請において、「製造方法」等を詳細に審査することとなるため、原薬データの開示を巡る製剤メーカー／原薬メーカー等間のトラブルの回避

MF登録を行うことができる者

- 国内外の原薬等製造業者等

- ただし、外国の事業者がMF登録申請を行う場合は、国内において当該登録等の事務を行う者として、原薬等国内管理人を選任する必要がある。必ず原薬等国内管理人の選任後にMF登録申請を行うこと。

（参考）
薬事法施行規則第72条第2項

原薬等登録原簿（MF）登録対象品目

- （医療用）医薬品原薬、中間体及び製剤原料（バルクのうち特殊な剤型等）
- 添加剤（新添加剤、新プレミックス）
- 医療機器原材料　・・・*実施は未定*
- 容器・包装材　・・・*医療機器に係るものは実施は未定*

※　一般用医薬品（新有効成分含有一般用医薬品を除く。）に用いる原薬、中間体及び製剤原料については、当面MFを利用することは差し控えられたい。（TSE資料は除く）

原薬等登録原簿（MF）登録事項

①原薬等の名称

②製造所の名称等

③成分及び分量又は本質に関する情報

④製造方法、製造工程管理、品質管理試験

⑤規格及び試験方法

⑥安定性試験、貯蔵方法及び有効期間

⑦非臨床試験（主として新添加剤の場合）

⑧安全性に関する情報

⑨製造業の許可区分又は外国製造業者の認定区分

⑩製造業の許可番号又は外国製造業者の認定番号及び年月日

⑪原薬等国内管理人

原薬等登録原簿（MF）登録証の交付と公示

MF登録されると・・・

【MF登録者に対し】

原薬等登録原簿登録証＋登録申請書の副本の交付

【一般に対し】

○薬事法第14条の11第3項の規定に基づく公示

→PMDAのHPに掲載（http://www.pmda.go.jp/）

○公示内容：

MF登録番号、登録年月日（変更登録年月日）、登録者氏名　及び住所、登録品目名、登録区分

（参考通知）

・原薬等登録原簿の利用に関する指針について　（平成17年2月10日　薬食審査発第0210004号）

MF登録者が製剤承認申請者等へ開示すべき情報

医薬品マスターファイル登録項目と記載内容の関係及び開示の有無　　別添

登録項目の概要		資料として登録できるデータの項目		制限パートの例	開示パートの例	
	注第14条の11第1項に規定する原薬等登録原簿への登録事項は次のとおり					
			原薬等の製造及び管理に関し、いかなる変更についても報告する旨の誓約書			
			CTD を基にしたデータ資料			
	原薬等の名称	3.2.S.1	一般情報			
	製造所の名称	3.2.S.1.1	名称（INN、化学名、製造コード等）		○	
	製造所の所在地	3.2.S.1.2	構造（構造式、分子式、分子量）		○	
	製造所識別・管理区分、識別・管理番号（あれば）	3.2.S.1.3	一般的特性（性状、溶解性等物理的化学的性質）		○	
		3.2.S.2	製造			
	成分及び分量又は本質	3.2.S.2.1	製造業者		○	
		3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（製造フローとその説明、工程管理など）	○	○	注)
	製造方法	3.2.S.2.3	原材料の管理	○		
		3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	○		
	試験及び試験方法	3.2.S.2.5	プロセスバリデーション／プロセス審査	○		
		3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	○		
	安定性に関する情報	3.2.S.3	特性			
		3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明（推定構造に関する元素分析、NMR 等）		○	
	試験方法及び有効期限	3.2.S.3.2	不純物（関連物質、分解産物、残留溶媒等）		○	
	安全性に関する情報	3.2.S.4	原薬の管理			
		3.2.S.4.1	規格及び試験方法		○	
		3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）		○	
		3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション		○	
		3.2.S.4.4	ロット分析	○	○	注)
		3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（設定根拠）	○	○	注)
		3.2.S.5	標準品又は標準物質		○	
		3.2.S.6	容器及び閉栓系			
		3.2.S.7	安定性			
		3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論		○	
		3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施		○	
		3.2.S.7.3	安定性データ		○	

原薬等製造の安全性／非臨床データは必要に応じて承認申請本体に記載すること

原薬等登録原簿（MF）登録事項の位置付け

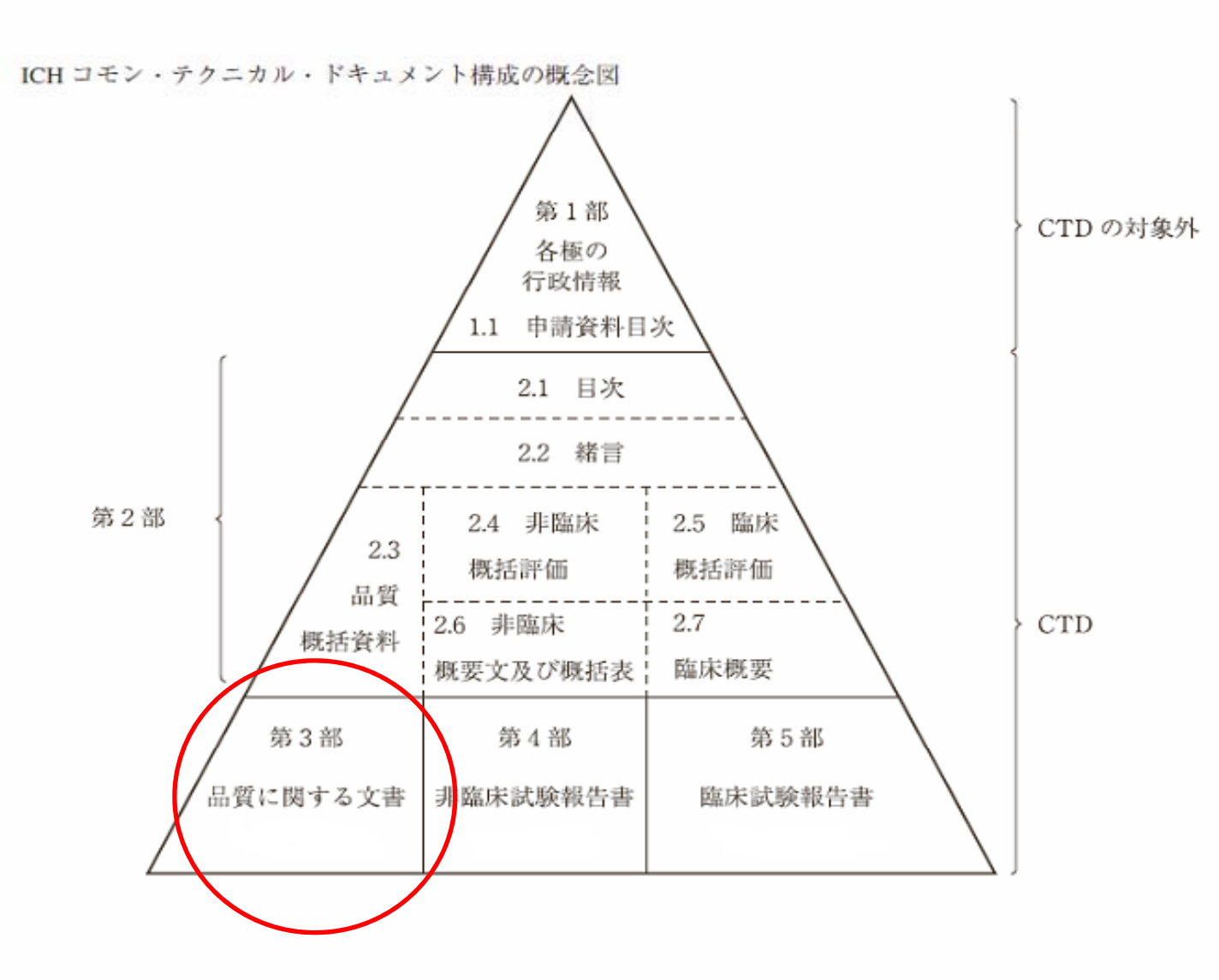
○　MFに登録される情報

＞製剤の製造販売承認申請書に一部代わるもの

＞製剤の製造販売承認申請に際しての添付資料に一部代わるもの

○　当該MFを利用した製剤の承認審査時に登録事項が審査される。製剤に係る審査の際、CTDの第3部（モジュール3）資料のほか、第2部（モジュール2）（添付資料概要）に相当する資料も必要となる。

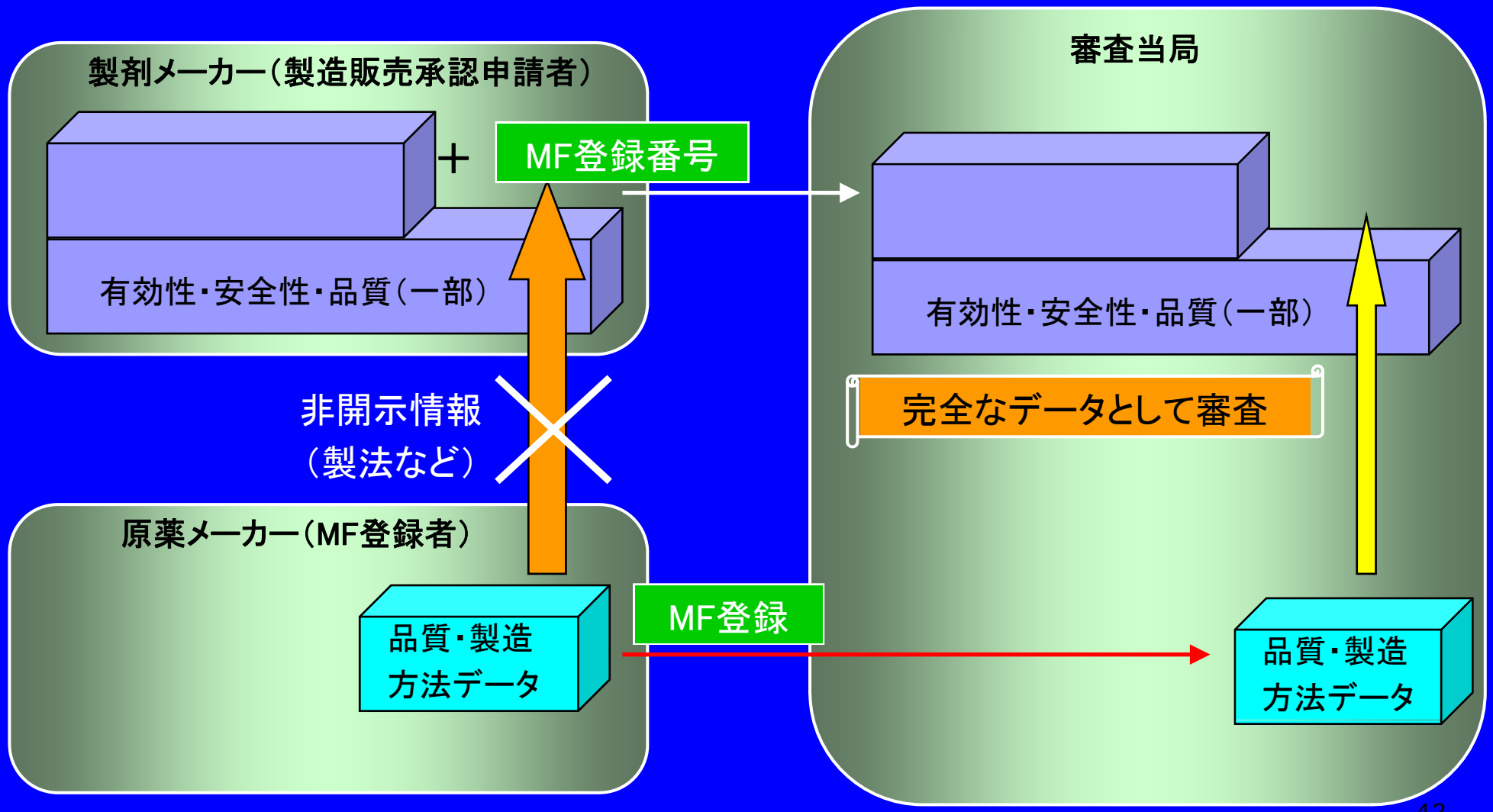
【コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）】



（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）

【MFを引用した製剤の製造販売承認申請の概要】



MF登録事項の変更手続き

大

変更の程度

小

①変更等により、原薬等の本質が変わる恐れがある場合 → 新規の登録申請

②通常の場合（①、③以外の場合） → 変更登録申請

③変更内容が軽微なものの場合 → 軽微変更届出

以下の変更以外のもの

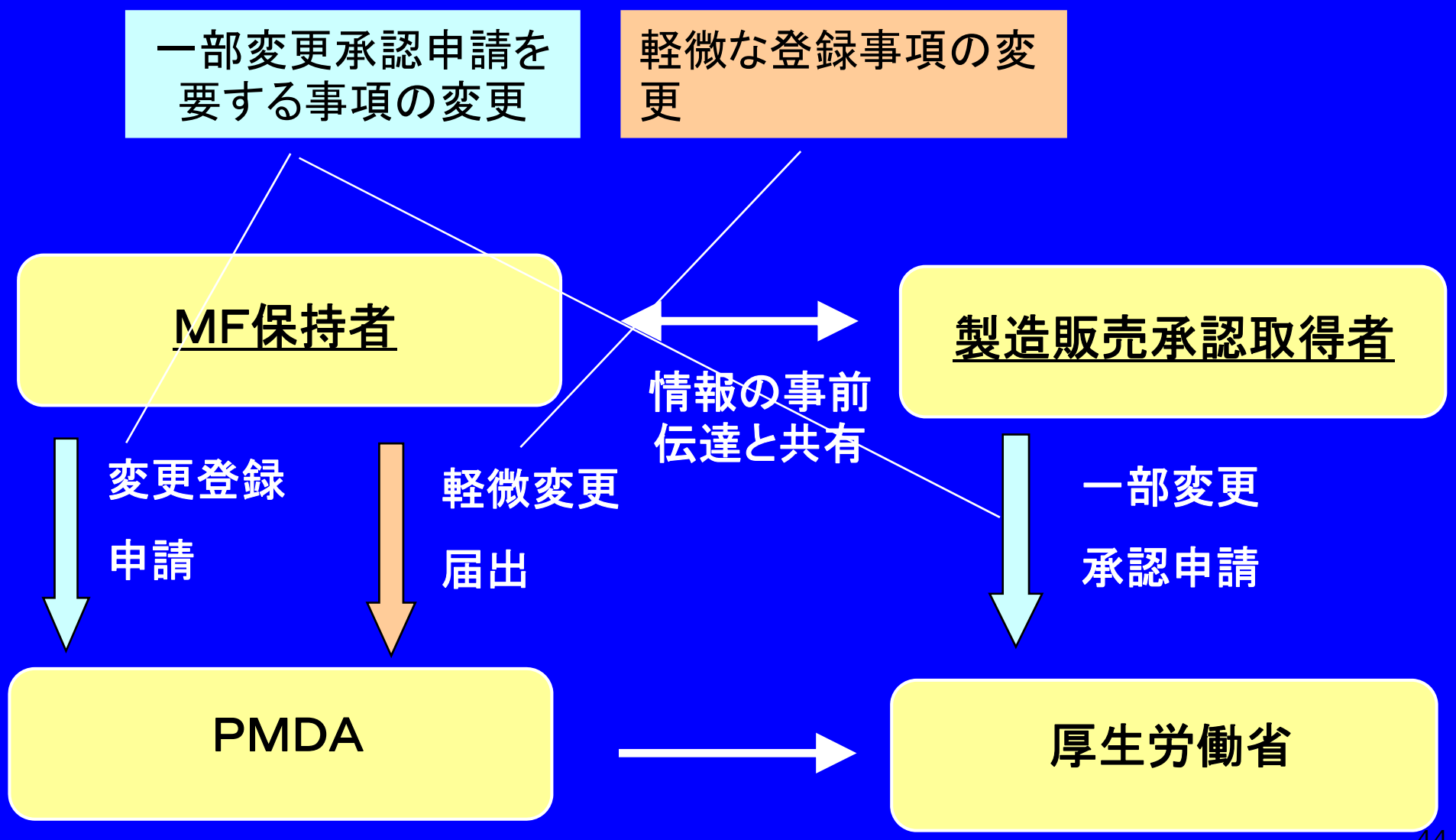
・原薬等の本質、特性、性能及び安全性に影響を与える製造方法等の変更

・規格・試験方法の事項の削除、又は規格の緩和

・病原因子の不活化又は除去方法等の変更

・その他、品質、有効性、安全性に影響を与えるおそれのあるもの

MF登録事項変更申請等と製剤の一部変更承認申請等



改正薬事法施行前のMF登録と記載整備

○ 改正薬事法施行前に登録されたMF（簡易登録）については、

・遅くとも、平成22年3月31日まで

・当該MFを新たな製造販売承認申請に利用しようとする場合、当該MFを利用した製剤の一部変更承認申請等が行われる場合

→変更登録申請を行うこと

○製造方法等の記載内容の整備を行うこと:

簡略記載→全文記載

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、必ず原薬等国内管理人の選任後にMF登録申請を行う必要あり。

○申請書・届出書・差換え願い等の表紙（鑑）、宣誓書等について、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。

○申請書は日本語で記載する。添付資料については、英語でも可。ただし、日本語要約（CTDの場合は第2部を日本語で）を添付すること。

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できる。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】を入力すること。

○原薬等製造所の認定が下りた場合、MF管理室へ連絡すること（審査中であれば審査担当者に相談すること）。

→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。

②マスターファイル（MF）登録申請について

原薬等登録原簿（MF）受付業務

- 原薬等登録原簿登録申請
- 原薬等登録原簿変更登録申請
- 原薬等登録原簿軽微変更届
- 原薬等登録原簿登録証書換え交付申請
- 原薬等登録原簿登録証再交付申請
- 原薬等登録原簿登録承継届
- 原薬等登録原簿登録整理届

原薬等登録原簿登録申請

- 登録申請書（正本1通、副本1通の計2通：副本は正本のコピーでは不可）
- FD又はCD－R
- 添付資料（CTD第3部などの登録データ）
  - 医薬品（後発医薬品及び一般用医薬品を除く）：
    平成13年6月21日付医薬審発第899号通知　参照
  - 後発医薬品　：
    平成17年3月31日付薬食発第0331015号通知　参照
- 登録証及び登録申請書副本の返送用封筒

原薬等登録原簿変更登録申請

- 登録申請書（正本1通、副本1通：副本は正本のコピーでは不可）
- FD又はCD－R
- 添付資料
  - 医薬品（後発医薬品及び一般用医薬品を除く）　：
    平成13年6月21日付医薬審発第899号通知　参照
  - 後発医薬品　：　平成17年3月31日付薬食発第0331015号通知　参照

- 登録証原本その他（新旧対照表　など）
- 登録証、登録申請書副本の返送用封筒

※　既に提出してある、添付資料の内容のみの変更登録申請はできない。

※　簡易登録から改正薬事法に適合した登録内容（全文記載）とする場合、変更登録申請を平成22年3月31日までに行ってください。また、この場合、登録の根拠となる添付資料（CTD第3部などの登録データ）の提出が必要。

※　変更登録申請により、登録回数、登録年月日に変更が生じますが、MF登録番号に変更は生じない。

〔変更登録申請の補足（1）【MFが簡易登録であった場合】〕

・MFが簡易登録（簡略記載）であった場合は全文記載に整備する必要がある。

（簡易登録では、製造方法等について詳細に記載されていない。）

・全文記載へ整備されていないと製剤の審査が進まず、承認が遅れる場合もあるため、**全文記載へ変更登録を行う必要がある**（平成22年3月31日まで）。

〔変更登録申請の補足（2）【簡易登録（簡略記載）とは？】〕

（＊簡易登録では、製造方法等について詳細に記載されていないため、審査を行うことができない。）

【製造方法】

【剤型分類】　：1001（固体（ゲル含む））
【連番】　：001
【製造所の名称】　：製造所A
【製造方法】
日局〇〇〇による。

製造方法等が詳細に記載されていないため、具体的な内容がわからない。

【規格及び試験方法】

【試験名】　：日局〇〇〇による。
【規格及び試験方法】
日局〇〇〇による。

試験名、試験方法等が具体的に記載されていないため、試験内容がわからない。

〔変更登録申請の補足(3)【全文記載の一例】〕

【製造方法】
【剤型分類】1001(固体(ゲル: 含む))
【製造方法】
【連番】:001
【製造所の名称】: ○○製薬株式会社　△△工場
【製造方法】

Step1(重要工程)

２－（１－トリフェニルメチル－1H－テトラゾル－５－イル）－4‘－ブロモメチルビフェニル[1]『(21．6kg)』，２－ホルミル－５－[(1E，3E)－１，３－ペンタジエニル]－1H－イミダゾール[2]『(6．9kg)』，炭酸カリウム『(11．8kg)』，およびジメチルホルムアルデヒド『(60L)』を『25℃で24時間』かき混ぜる．水素化ホウ素ナトリウム『(3．2kg)』を加え，更に『25℃で24時間』かき混ぜる．反応液をろ過し，不溶物を除去する．ろ液を減圧濃縮する．残留物に水『(50L)』を加え，酢酸エチル『(50L)』で抽出する．有機層を水『(50L)』および“10%”食塩水『(30L)』で洗浄する．有機層を約半量まで減圧濃縮する．残留物を『5℃で3時間』かき混ぜる．析出した結晶を遠心分離し、酢酸エチル『(10L)』で洗浄する．結晶を《40℃》で，８～10時間減圧乾燥し，１－[2’－(１－トリチル－1H－テトラゾル－５－イル)－４－ビフェニルメチル]－５－[(1E，3E)－１，３－ペンタジエニル]－２－ヒドロキシメチルイミダゾール[3]を得る．

Step2

Step1で得た[3]『(約22kg)』，"10%"塩酸『(200L)』およびテトラヒドロフラン『(400L)』を『25℃で24時間』かき混ぜる．反応液に"10%"水酸化ナトリウム水溶液『(200L)』を加える．混合液を減圧濃縮する．残留物に水『(100L)』を加える．ろ過して不溶物を除去する．ろ液を"35%"塩酸でpH±0．5に調整する．析出した結晶を遠心分離し，水で洗浄する．結晶を《40℃》で減圧乾燥し，１－[2'－(1H－テトラゾル－５－イル)ビフェニル－４－イル]メチル)－５－[(1E，3E)－１，３－ペンタジエニル]－２－ヒドロキシメチル－1H－イミダゾール[4]の粗結晶を得る．

製造方法等が詳細に記載されている。

★【規格及び試験方法】についても試験項目ごとに記載する。

（参考通知）

・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について（平成17年2月10日　薬食審査発第0210001号）

原薬等登録原簿軽微変更届

- 軽微変更届書（正本１通）
- FD又はCD-R
- 添付（参考）資料（必要に応じて添付）
- 宣誓書（適切なバリデーション、変更管理を実施した旨）
- その他（新旧対照表　など）

※　既に提出してある、添付資料の内容のみの軽微変更はできない。登録申請中又は変更登録申請中は総合機構の指示以外の軽微変更はできない。

※　変更が生じる箇所のみではなく、変更が生じる項目の内容全てを記載すること。

※　軽微変更届の場合、MF登録証の登録番号、登録回数及び登録証交付日の変更は生じない。また、登録証の発行もなされない。

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。

○ 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）

③マスターファイル（MF）登録と承認審査の関係について

【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）

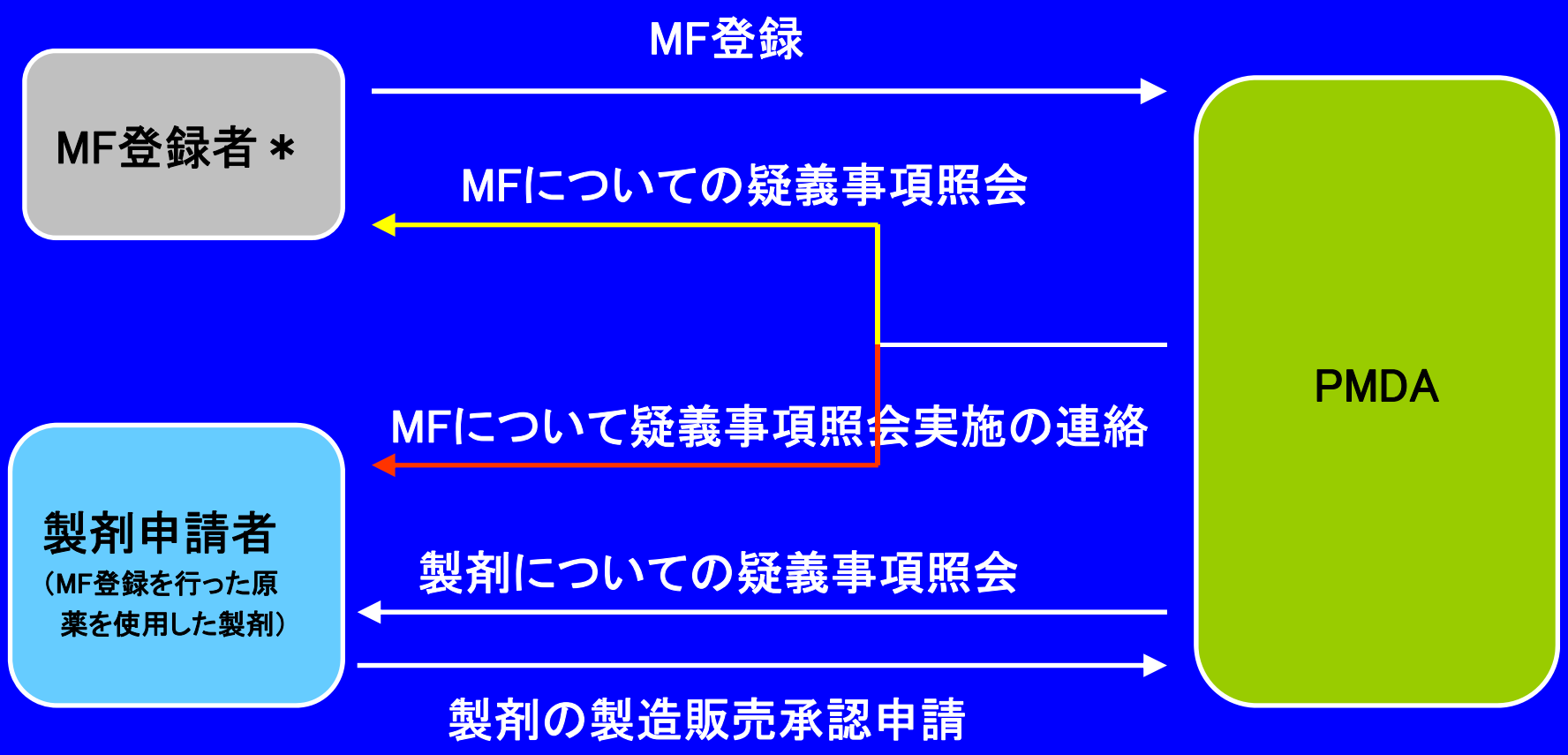
【審査】

・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と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を引用した製剤の承認審査の概要】



MF登録者＊：登録者が海外の製造業者である場合、照会事項は原薬等国内管理人を介して行われる。

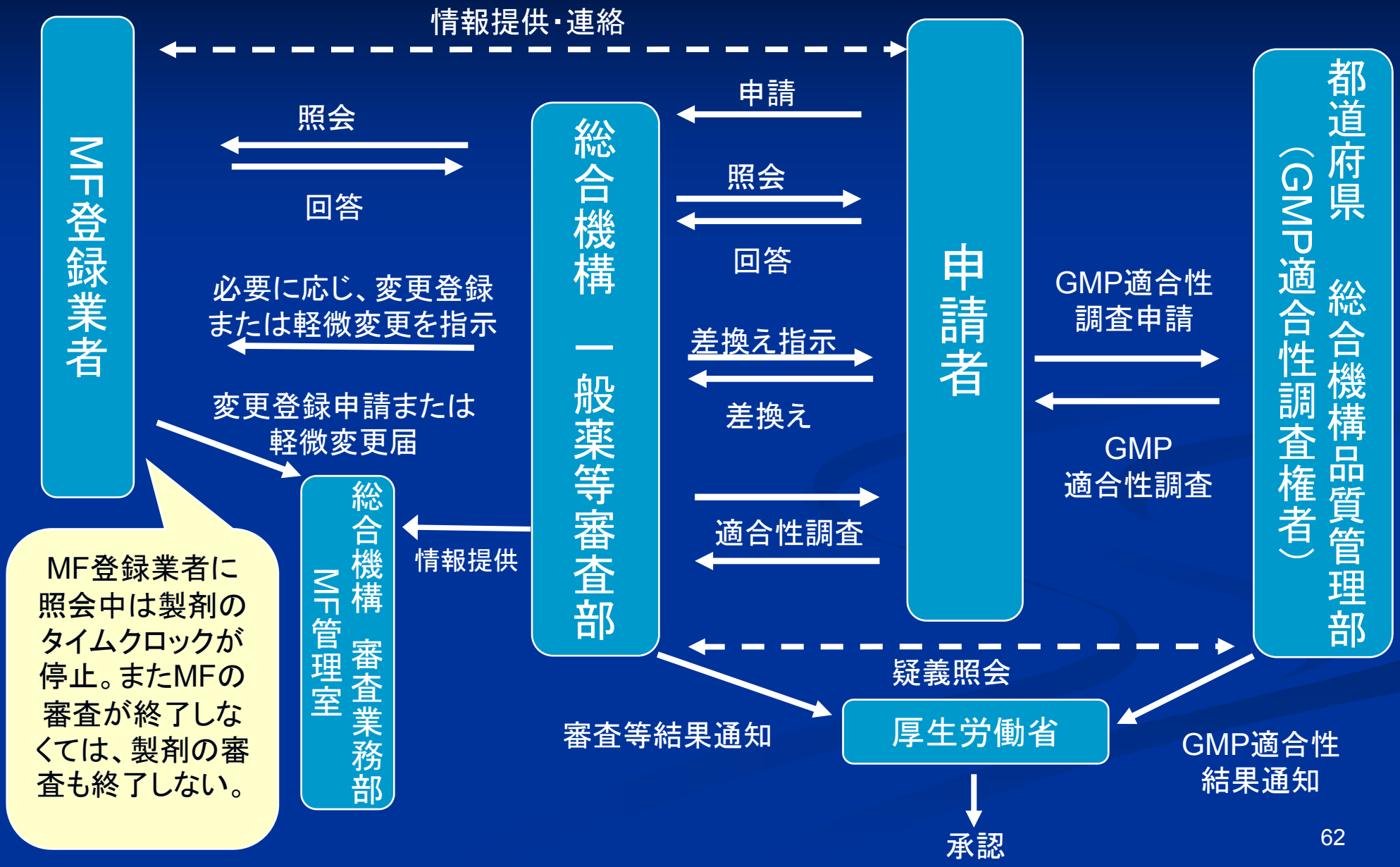
MF登録者の留意事項

①MF登録は任意で登録を行うことができるが、登録の際には登録に必要な形式が整っているのか、必要な資料が添付されているのかチェックされるのみであり、登録された内容の妥当性について審査されていない。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。

② MF登録者（海外の原薬等製造業者にあっては国内管理人）は、登録事項の変更が生じる場合（軽微な変更の届出を行う場合であっても）、関係する製剤の承認申請者及び承認取得者に対して通知する必要あり。

特に、後発医薬品の承認審査とMF登録

後発医薬品の承認審査の流れ



MFに関連した疑義の照会

原薬の審査上で生じた疑義の照会は以下の通り。

1. MF登録原薬を使用する場合

①製造方法に関して

→ MF登録者（又は原薬等国内管理人経由）に照会

同時に製造販売承認申請者にも、MF登録者（又は原薬等国内管理人）宛に 照会が行われた旨（具体的な照会の内容は、通知されない）の連絡が行われ、タイムクロックを停止する。

製造販売承認申請者は、上記連絡があった後、MF登録者と情報交換し、速やかに回答するよう促すこと。

②製造方法以外に関して

→ 製造販売承認申請者に照会

2. MFに登録していない原薬を使用する場合

→ 製造販売承認申請者に照会

後発医薬品の承認審査

－ 審査の主な内容 －

1. 同一性調査

   既承認品目との、成分、分量、効能、効果、用法、 用量、品質等の同一性に関する調査

2. 適合性調査

   添付資料が信頼性の基準に沿って作成されていることを確認する調査

   - 添付資料と原資料（生データ）の整合性の確認
   - 生物学的同等性試験等に係るGCP実地調査

   製造管理・品質管理の基準に沿って製造が行われることを確認する調査

   - 製造所及び製造工程に係るGMP調査

3. 承認の可否の妥当性を判断する総合的な審査

後発医薬品申請の添付資料について

- 実測値（規格及び試験方法に係る試験成績）
- 安定性試験に係る成績
- 生物学的同等性試験に係る成績
- その他
  - ・MF登録証の写し
  - ・MF利用に関する契約書の写し
  - ・製造販売する品目の製造所及び原薬の製造所に関する業許可証の写し

MFを引用した製剤の承認申請における留意点

- MFを引用して申請する場合は、MF登録証の写し及び契約書の写しを添付資料として提出すること。
- MFの審査段階において、審査担当者の確認後、登録内容を変更する必要が生じた場合には、審査担当者の指示により速やかに変更登録申請又は軽微変更届出を行うこと。
- MF登録事項のうち、審査が行われるのは、原則として、製造販売承認申請に用いられる項目のみであり、全登録情報が審査されるわけではない。
- **MFの登録内容はそのMFを引用した製剤の申請がある場合にその都度行われる。つまり以前に当該MFの審査が他製剤の申請において行われたとしても、新たにその時の科学水準等により何度でも審査が行われることに注意すること。**

製造販売承認申請書
成分及び分量又は本質（テキスト欄）欄（1）

○ MF登録（申請中を含む）成分を使用する場合の記載例。

① 原薬登録番号記入欄にMF登録情報を記載する。
② テキスト欄に次の事項を記載する。

a）既登録成分の場合

□□□（有効成分名）は、MF登録番号・・・MF・・・・・（平成・・年・・月・・日　第○回MF登録）である。

b）未登録成分の場合（登録後にaの記載に差換える）

□□□（有効成分名）は、●●社より平成・・年・・月・・日にMF登録申請中で、システム受付番号・・・・・・・・・・である。

c）複数のMF登録成分を使用する場合

システム上、1つの成分につき1つのMF登録番号しか入力できない。
2つのMF登録番号をテキスト欄に併記する。

記載方法は、『また、◇◇◇◇（有効成分名）は、MF登録番号・・・MF・・・・・（平成・・年・・月・・日　第△回MF登録）も用いる。』と整備する。

製造販売承認申請書
成分及び分量又は本質 欄（テキスト欄）（2）

○ MF登録されたゼラチンを使用する場合の記載例。

１製剤単位は1カプセル。
□□□（有効成分名）は、MF登録番号・・・MF・・・・・（平成・・年・・
月・・日　第○回MF登録）である。
ゼラチンは、ウシの骨及び皮に由来する。製造方法は日局「ゼラチン」によるほか、健康な動物に由来する原料を使用し、BSEに感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取した骨（○○○株式会社製：MF登録番号・・・MF・・・・・（平成・・年・・月・・日　第●回MF登録））及び皮（△△△株式会社製：MF登録番号・・・MF・・・・・（平成・・年・・月・・日　第×回MF登録））を原料として製する。なお、本原料については、同基準の第4項の規定に基づき、平成13年10月2日付け医薬発第1069号医薬局長通知の記の2の（1）の②の条件に適合するものである。

成分及び分量又は本質欄（3）（別紙規格）

- 公定書に収載されていない有効成分や添加物を使用する場合は、各成分毎に別紙規格欄に規格及び試験方法を規定すること。

  ※ MF登録番号を引用した、規格及び試験方法の記載事項の省略は認められない。

- 申請製剤で使用する原薬が、承認申請時点ではMFに登録されていない（MF登録申請中）が、審査中にMFに登録されれば、MF登録情報に差換えることは可能である。

別紙規格及び製剤の製造方法欄（1）

- 原薬の製造方法に係る主な記載整備方法は、次のとおり。

  原薬について、別紙規格をたてた場合、原薬の製造方法情報も製剤の製造方法欄に併せて詳細に記載する方法をとること。

※ MF登録原薬の場合は、上述の詳細な製造方法に代えて、MF登録情報（登録番号・名称・登録日）を引用し簡略記載する。

（注）

製造方法に規定した、軽微変更対象事項又は一変対象事項としたプロセス・パラメータ等の情報の設定根拠資料をPDF化し、添付ファイル情報としてFD申請書に添付すること。

製造方法 欄(2)

- 化学合成医薬品の原薬の製造方法については、 反応工程を**2工程以上**記載すること。

反応工程:共有結合の形成或いは切断を伴う工程で、塩交換や精製工程は含まない。

- **MFを引用する場合もMFの製造方法には、原則、反応工程を2工程以上含むこと。**

ただし、複数のMFを引用する場合等、平成17年12月20日付け審査管理課事務連絡　問4に従い適切に記載されている場合は、この限りではない。

製造方法欄（3）

- 軽微変更届への該当性に関する考え方
  - 下記の通知等を基に、各メーカーが適切に判断すること。
  - 「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について」（平成17年2月10日、薬食審査発第0210001号・審査管理課長通知）
  - その他、各種関連通知及び事務連絡（Q&A）
  - 平成18年11月16日　審査管理課事務連絡
  - 平成18年12月14日　審査管理課事務連絡
  - 平成19年　1月12日　薬食審査発第0112001号通知

製造方法欄（4）

軽微変更届出対象

Step1(重要工程)

２－（１－トリフェニルメチル－1H－テトラゾル－５－イル）－4'－ブロモメチルビフェニル[1]『（21．6kg）』，２－ホルミル－５－[（1E，3E）－１，３－ペンタジエニル]－1H－イミダゾール[2]『（6．9kg）』，炭酸カリウム『（11．8kg）』，およびジメチルホルムアルデヒド『（60L）』を『25℃で24時間』かき混ぜる．水素化ホウ素ナトリウム『（3．2kg）』を加え，更に『25℃で24時間』かき混ぜる．反応液をろ過し，不溶物を除去する．ろ液を減圧濃縮する．残留物に水『（50L）』を加え，酢酸エチル『（50L）』で抽出する．有機層を水『（50L）』および“10％”食塩水『（30L）』で洗浄する．有機層を約半量まで減圧濃縮する．残留物を『5℃で3時間』かき混ぜる．析出した結晶を遠心分離し、酢酸エチル『（10L）』で洗浄する．結晶を《40℃》で，８～10時間減圧乾燥し，１－[2'－（１－トリチル－1H－テトラゾル－５－イル）－４－ビフェニルメチル]－５－[（1E，3E）－１，３－ペンタジエニル]－２－ヒドロキシメチルイミダゾール[3]を得る．

Step2

Step1で得た[3]『（約22kg）』，"10％"塩酸『（200L）』およびテトラヒドロフラン『（400L）』を『25℃で24時間』かき混ぜる．反応液に"10％"水酸化ナトリウム水溶液『（200L）』を加える．混合液を減圧濃縮する．残留物に水『（100L）』を加える．ろ過して不溶物を除去する．ろ液を"35％"塩酸でpH±0．5に調整する．析出した結晶を遠心分離し，水で洗浄する．結晶を《40℃》で減圧乾燥し，１－[2'－（1H－テトラゾル－５－イル)ビフェニル－４－イル]メチル）－５－[（1E，3E）－１，３－ペンタジエニル]－２－ヒドロキシメチル－1H－イミダゾール[4]の粗結晶を得る．

一部変更承認申請対象

原薬の適合性調査資料の提出方法

- 資料の提出者は、対象となる製剤の販売名やシステム受付番号を適合性調査資料送付書の備考欄に記載して提出すること。
- 同一の原薬を複数の製販メーカーが使用する場合は、一社から原薬の資料が提出されれば他社は資料の提出は不要。その際は、「原薬の資料は他社が提出」等、製剤の適合性調査資料送付書の備考欄等に記載し、明確にすること。
- 海外で製造された原薬について、海外資料をそのまま提出する場合は、日本語の要旨を添付すること
- 原薬の製造記録を提出すること。

参考：関連するウェブサイト

- 厚生労働省：http://www.mhlw.go.jp
- 医薬品医療機器総合機構：http://www.pmda.go.jp
- 医薬品医療機器情報提供ホームページ：

http://www.info.pmda.go.jp/index.html

- 国立医薬品食品衛生研究所：

http://www.nihs.go.jp/index-j.html