

关于日本的药事制度 ~医药品制造销售认可制度、MF制度等~

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

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
仁后 知子

2010年6月3日 CPhI China 2010

今天的内容

1. 制造销售认可·许可制度

- 2002年药事法改正等的要点

2. API等登记原簿（Master File（MF））制度

- MF制度概要
- 注意事项（MF登记申请时的手续、登记事项的变更·轻微变更）

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



2002年药事法改正等的要点

2002. 7. 31公布改正药事法

(2005. 4. 1 完全施行)

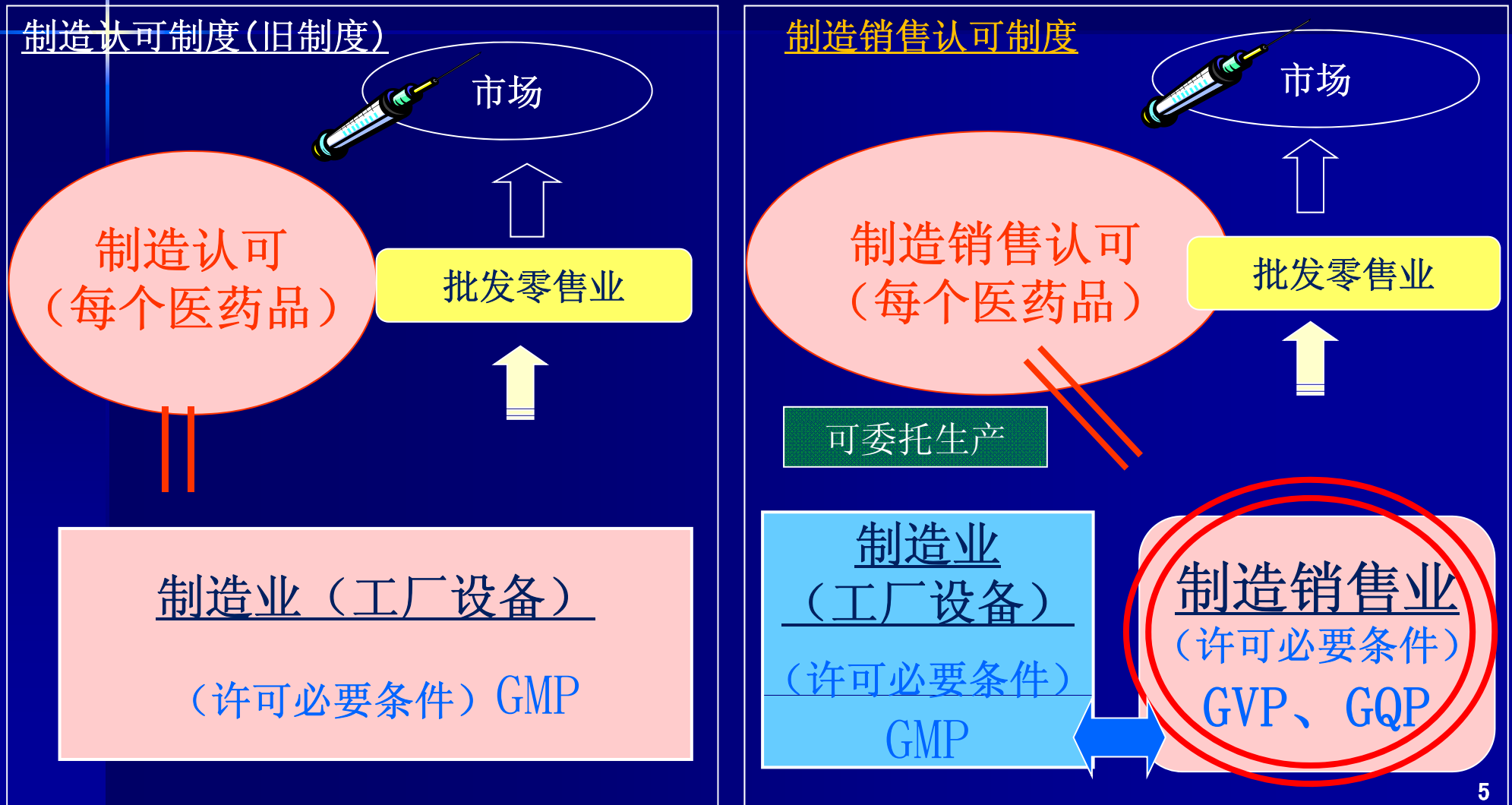
- 上市后安全对策的充实和认可·许可制度的修正
(变更为制造销售认可·许可制度、
导入轻微变更申报制度 等)
- Master File (MF) 登记制度的导入 等

2004. 4. 1

独立行政法人医药品医疗器械综合机构法施行

- PMDA的设立、认可审查体制的修正 (委托给PMDA)

2002年改正后的认可·许可制度

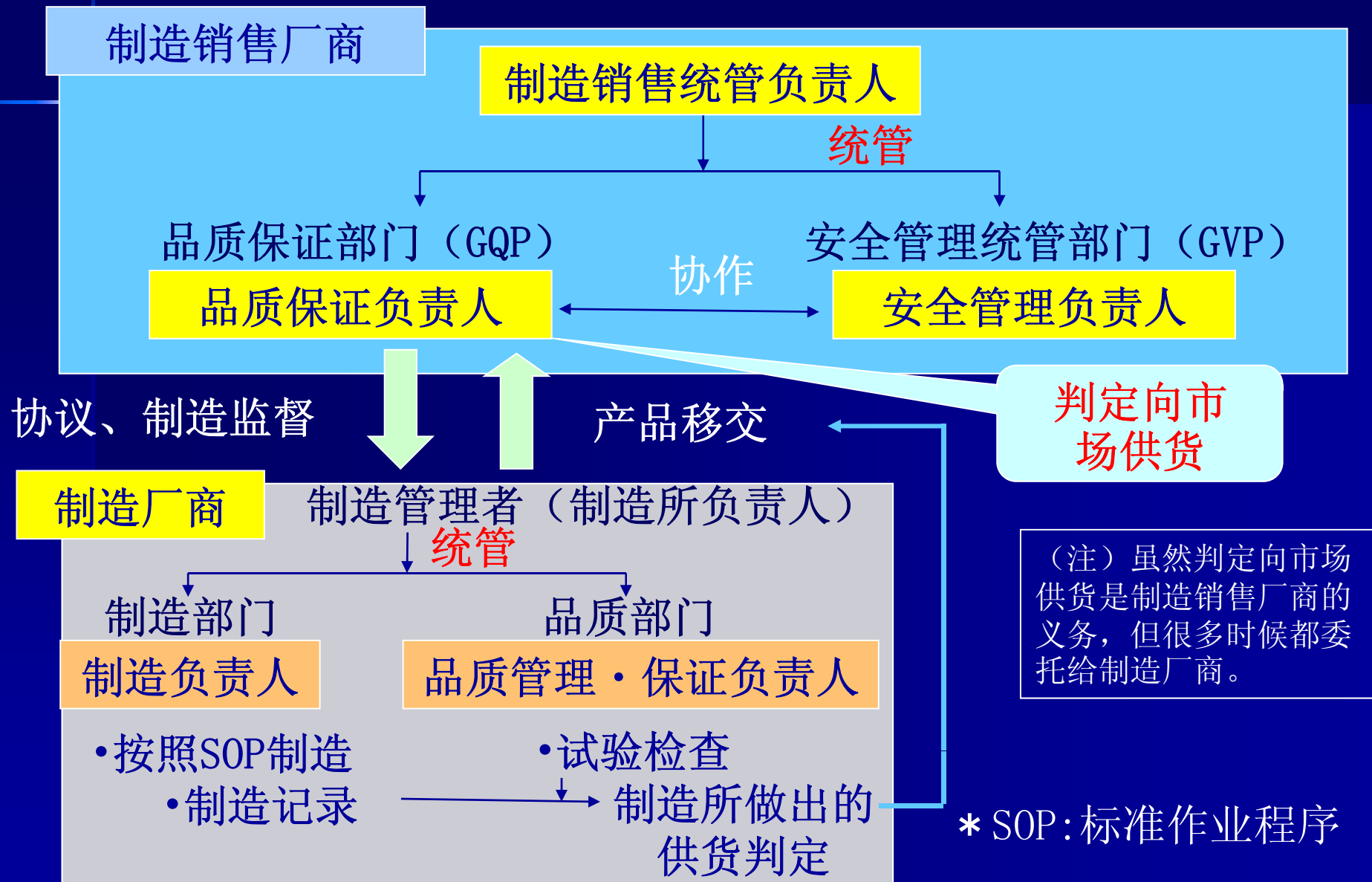


关于医药品制造销售的管理

- 所谓**制造销售**是指对通过制造等（包括委托他方进行制造）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。
- 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。

制造销售厂商和
制造厂商的协作

制造销售厂商和制造厂商的协作



医药品制造销售业许可的必要条件 (法第12条第2款)

- ◆ 应符合品质管理方法之相关标准

(G Q P : Good Quality Practice)

此标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）是否在彻底的制造管理、品质管理下进行医药品的制造

- ◆ 应符合制造销售后安全管理方法之相关标准

(G V P : Good Vigilance Practice)

制造销售后安全管理的标准

对于制造销售医药品来说

- 制造销售业许可是必要的

通过显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。

- 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，作为医药品接受厚生劳动大臣等的认可。

- (进一步来说，在自己公司内进行医药品制造时，每个制造所取得“制造业许可”也是必要的)

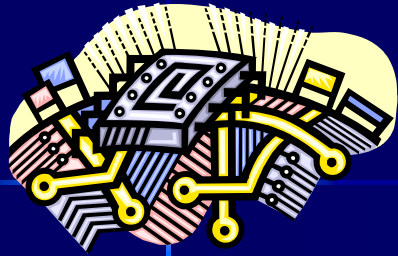
医药品的制造销售认可的必要条件 (法第14条第2项)

- 制造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
- 制造所的制造业许可(认定)
- 医药品的品质、有效性、安全性



在改正药事法的规定下，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

制造销售认可及其必要条件



认可要求

- * 品质、有效性以及安全性
- * 制造销售业许可以及制造业许可（认定）
- * 符合GMP

- ← ◎ 审查
- ← 调查许可（认定）要求
- ← 针对工厂的GMP调查

制造销售
认可申请

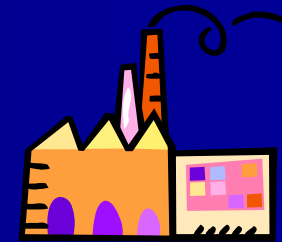
审查·调查

制造销售认可

供货

制造销售厂商或者
选定并委任的制造销售厂商

制造厂商



- ### 许可要求
- * 人员要求
 - * 符合GQP/GVP

- ### 许可（认定）要求
- * 人员要求
 - * 构造设备

- ### 遵守事项
- * 符合GMP

制造方法栏的具体记载例

『』、“ ”：
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] 『 (6.9 kg) 』、碳酸钾 『 (11.8 kg) 』以及丙酮 『 (60 L) 』搅拌混合『 24小时 』。加入硼氢化钠 『 (3.2 kg) 』，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 『 (50 L) 』，用乙酸乙酯 『 (50 L) 』进行萃取。用水 『 (50 L) 』以及“ 10% ”食盐水 『 (30 L) 』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 『 (10 L) 』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] 『 (约 22 kg) 』、“ 10% ”盐酸 『 (200 L) 』以及四氢呋喃 『 (400 L) 』搅拌混合『 24小时 』。在反应液内加入“ 10% ”氢氧化钠水溶液 『 (200 L) 』。将混合液进行减压浓缩。在残留物内加入水 『 (100 L) 』。过滤并除去不溶物质。用“ 3.5% ”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

今天的内容

1. 制造销售认可·许可制度

- 2002年药事法改正等的要点

2. API等登记原簿（Master File（MF））制度

- MF制度概要
- 注意事项（MF登记申请时的手续、登记事项的变更·轻微变更）

API等登记原簿 (Master File) 制度

◆ *Master File (MF) 制度*

- API、中间体、制剂原料、医药品添加剂、包装材料等的制造厂商无需向制剂的认可申请者公开包括其制造方法、制造管理、品质管理之相关技术在内的信息而供管理当局进行审查的登记制度
(技术保护)
- 通过利用MF制度，即可对包括医药品原材料的制造之相关技术部分在内的品质保证体系进行完整描述。
- 和欧美的DMF制度相同，是否登记于API等登记原簿由API等的制造厂商自行判断，并非法律规定的必要条件。 (任意登记)

MF制度的概要（1）

■ 利用MF/不利用MF时的同一性的保证

- MF制度为任意登记制度，利用MF和不利用MF的情况都有可能发生，有必要避免两者之间供审查用的信息内容出现差别。
- 利用MF/不利用MF，如何选择由API等的制造厂商自行判断
- 利用MF时，即使不向制剂的认可申请者公开技术信息，也能向审查方提供制造方法等相关详细信息。
- 因此，不利用MF时，API等的制造厂商有义务向制剂的认可申请者提供制造方法等相关详细信息，以使认可申请者能够将此类信息记载于认可申请书。

MF制度的概要（2）

■ 属于轻微变更还是属于必须进行部分变更申请的变更，应根据第0210001号通知进行判断

- 登记申请时，MF登记者也有必要根据此通知预测制造方法等各记载事项对制剂的品质可能造成的影响，据此区分轻微变更申报的对象事项和部分变更申请的对象事项并进行登记。
- 进行登记事项的变更时，在很多场合下仅MF登记者（API等的制造厂商）自身难以充分评价对制剂的影响，此时，MF登记者和利用登记信息的医药品认可申请者以及认可取得者之间应进行充分协商，有必要在确认此变更属于轻微变更还是属于必须进行部分变更申请的变更的基础上，进行变更登记。

MF制度的概要（3）

■ 制剂的认可申请者和MF登记者之间的合同是非常重要的

➤ 利用MF时，在一种医药品的认可审查及其后的品质保证方面，**各方当事者**（制剂的认可申请者&API等的MF登记者）互为关联。

➤ **为了确保医药品的品质，双方有必要签署正式合同以使双方能够顺利协作。**（厂商的自身责任）

- 公开部分的详细信息
- 在认可审查阶段，对于登记内容之相关询问调查事项如何对应
- 取得认可后对登记内容进行变更时，如何评价对品质的影响以及如何评价属于轻微变更还是属于需要进行部分变更申请的变更
- 双方之间保持日常联系・信息交换的体制
- 发生问题时的对应体制

等

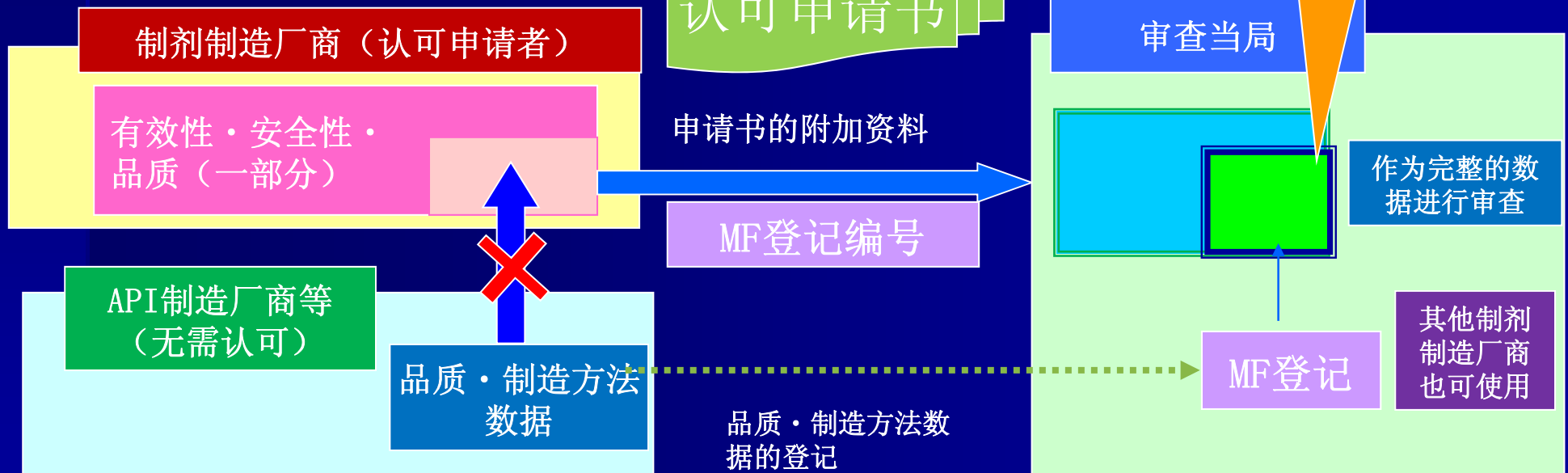
API等登记原簿 (Master File: MF) 制度

美国、EU都运用Master File—国际符合性

允许产品中所使用的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)

认可审查时，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数据的公开发生冲突

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)



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，作为在国内办理该项登记等相关事务者，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等登记原簿（MF）的登记对象品目

- （医疗用）医药品API、中间体以及制剂原料（原料药中的特殊剂型等）
- 添加剂（新的添加剂、新的配合添加剂）
- 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（含有新的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，目前请暂时控制利用MF。（TSE资料除外）

API等登记原簿（MF）的登记事项

①API等的名称

②制造所的名称等

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年月日

⑪API等的国内管理人

API等登记原簿（MF）登记证的交付和公表

登记至MF后 . . .

【对于MF登记者】

API等登记原簿登记证+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

→ 刊登于PMDA的网页 (<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、
登记品目名称、登记分类

※参考通知:

关于API等登记原簿的利用之相关指针（2005年2月10日 药食审查发第0210004号）

MF登记者应向制剂认可申请者等公开的信息

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

登録項目の範囲		資料として登録できるデータの項目		別添	
		開示パートの例		開示パートの例	
注書 14 条の 11 第 1 項に規定する医薬品登録届附への登録事項は次のとおり		原薬等の製造及び管理に關し、いかなる変更についても報告する旨の誓約書			
原薬等の名称		CTD を基にしたデータ項目			
製造所の名称		1.2.3.1	一般情報		
製造所の所在地		1.2.3.1.1	名称 (JAN, 化学名, 國際コード等)		
製造商番号・製造区分, 商号・製造番号 (あれば)		1.2.3.1.2	構造 (構造式, 分子式, 分子量)		
成分及び分子量又は分子量		1.2.3.1.3	一般特性 (性状, 溶解性等管理用化学的性質)		
製造方法		1.2.3.2	製造		
通量及び試験方法		1.2.3.2.1	製造業者	○	
安定性に関する情報		1.2.3.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール (製造フローとその制御, 工場管理など)	○	
貯蔵方法及び有効期限		1.2.3.2.3	原材料の管理	○	
安全性に関する情報		1.2.3.2.4	量製工程及び量製中間体の管理	○	
		1.2.3.2.5	プロセスバリテーション/プロセス管理	○	
		1.2.3.2.6	製造工程の開始の制御	○	
		1.2.3.3	特性	○	
		1.2.3.3.1	構造及びその他の特性の説明 (構造決定に関する元素分析, NMR 等)		
		1.2.3.3.2	不純物 (原料由来, 分析結果, 残留溶媒等)		
		1.2.3.4	原薬の管理		
		1.2.3.4.1	製造及び試験方法		
		1.2.3.4.2	試験方法 (分析方法)	○	
		1.2.3.4.3	試験方法 (分析方法) のバリテーション	○	
		1.2.3.4.4	ロット分析	○	
		1.2.3.4.5	製造及び試験方法の妥当性 (設定検証)		
		1.2.3.5	原材料又は製薬物質		
		1.2.3.6	容器及び包装		
		1.2.3.7	安定性		
		1.2.3.7.1	安定性のまとめ及び評価		
		1.2.3.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施		
		1.2.3.7.3	安定性データ	○	

双方都有“○”符号时, 即为公开部分事项。但是, MF登记者所拥有的知识产权之相关信息可作为限制公开部分

原料購買等の安全性/製造開始データは必要に応じて承認申請書に記載すること

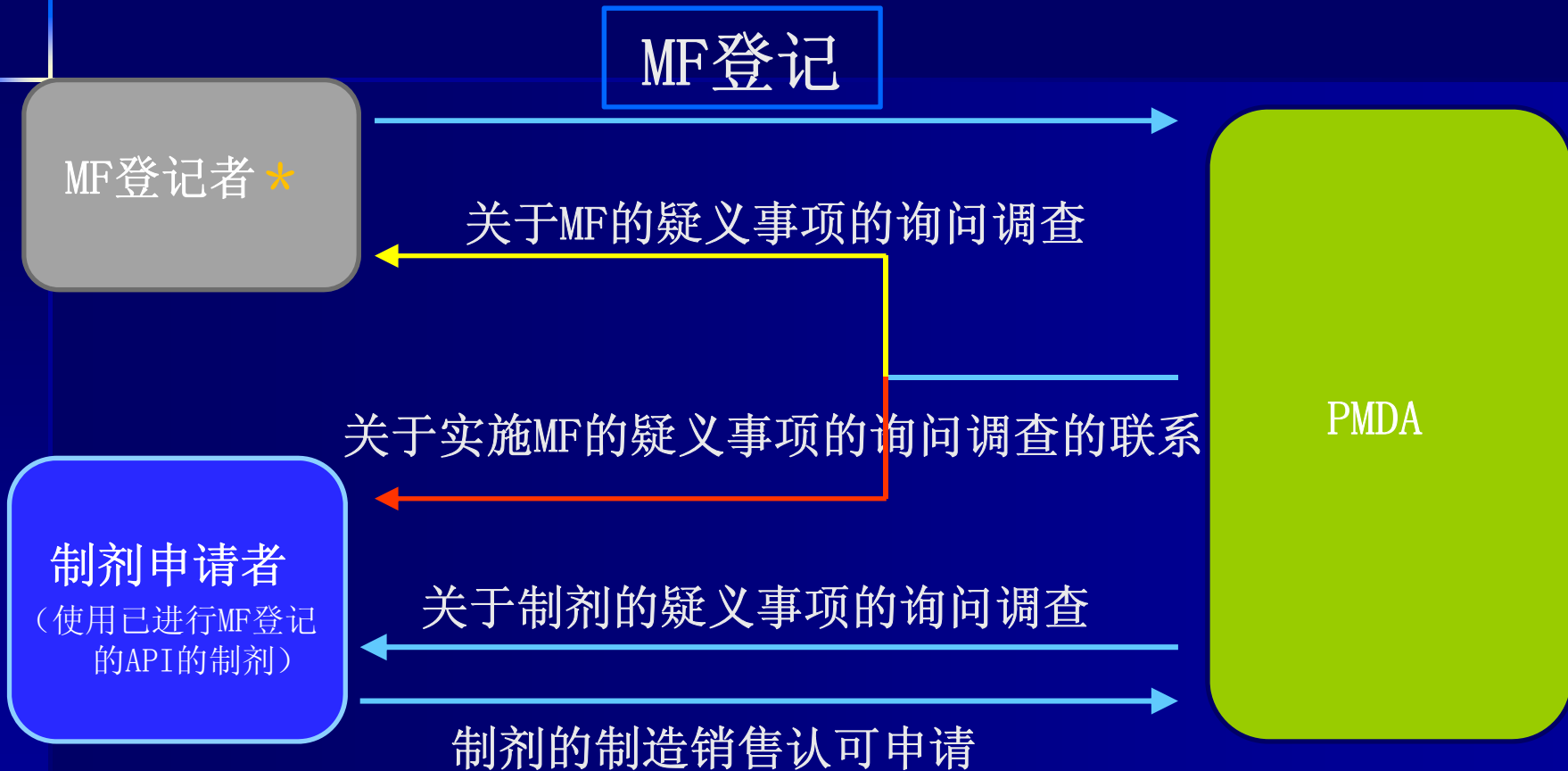
API等登记原簿（MF）登记事项的定位

■ 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资料的部分内容

- 利用该项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）资料之外，相当于第2部分（单元2）（附加资料概要）的资料也是必要的。

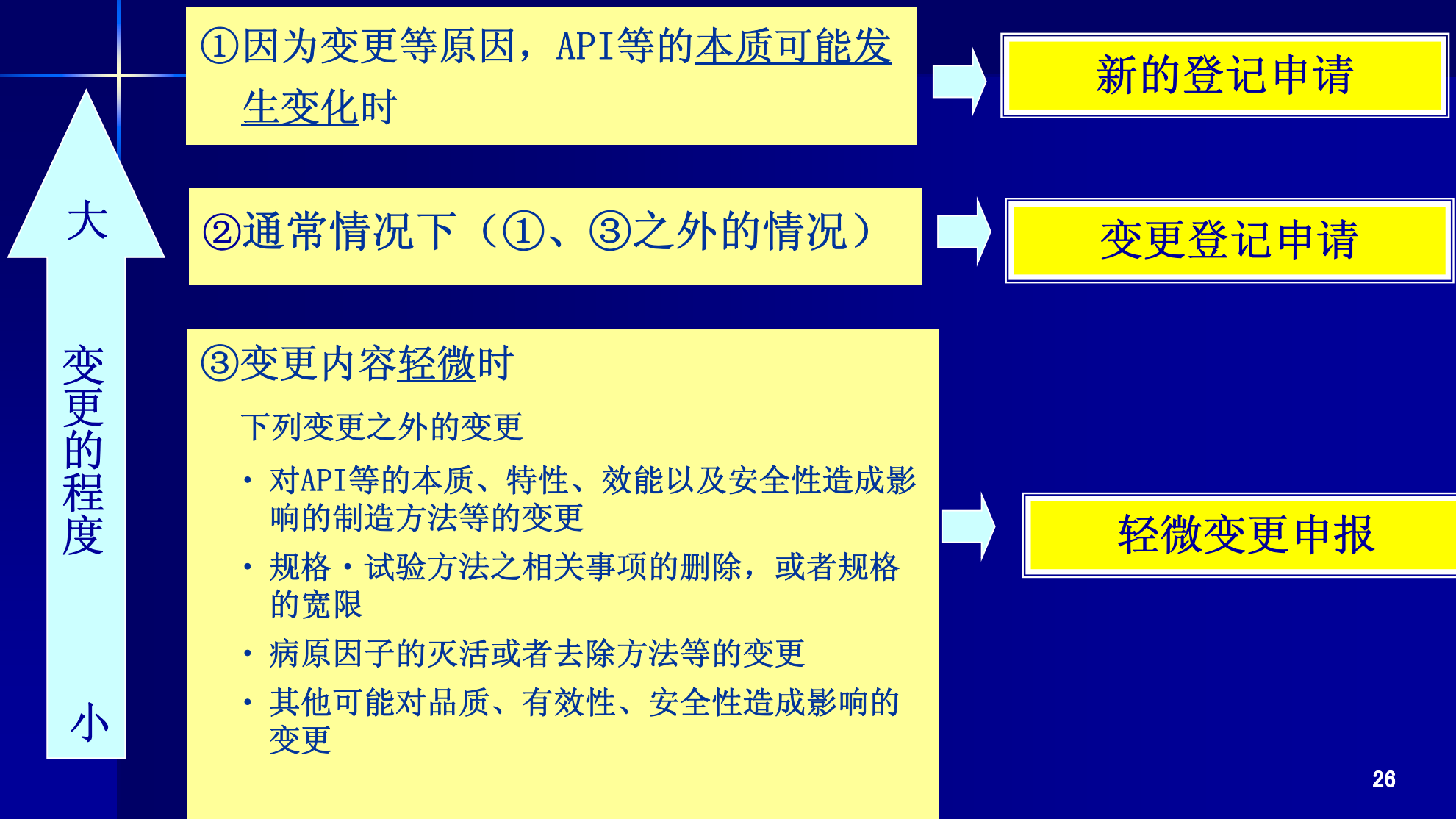
引用MF进行制剂的认可审查的概要



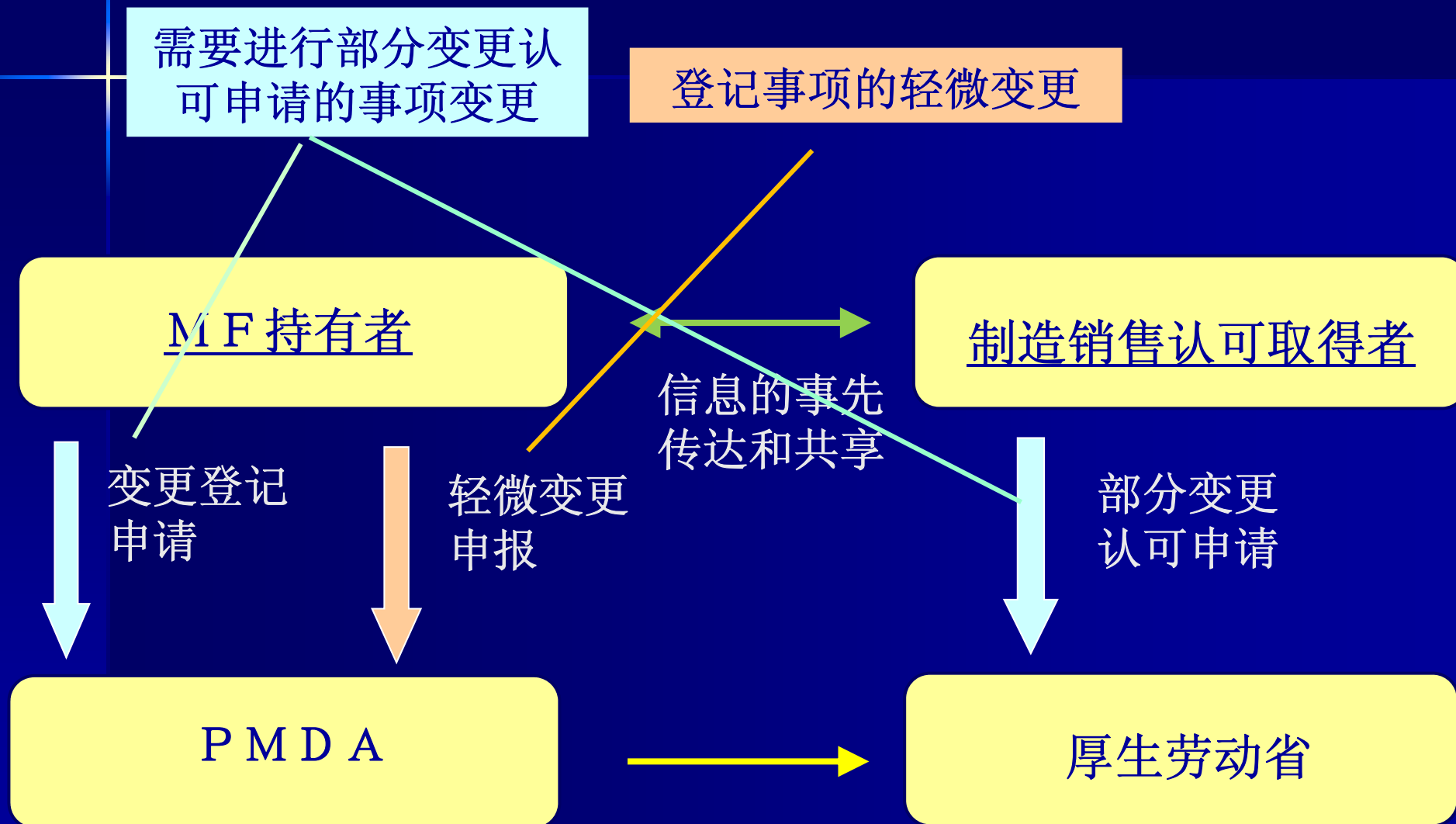
*MF登记者:

登记者为国外制造厂商时, 通过API等的国内管理人实施询问调查。

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



医药品制剂的认可申请时应附加的资料

药事法施行规则第40条第1项第1号所定资料	左栏资料的范围 (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资料	1 起源或者发现的经过 之相关资料 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资料	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 稳定性之相关资料	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	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	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	1 单次给药毒性 // 2 重复给药毒性 // 3 遗传毒性 // 4 致癌性 // 5 生殖发育毒性 // 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	临床试验结果 //

和API的制造厂商有关
进行MF登记时有必须附加的资料

➤ 注意事项

MF登记申请时的手续、
登记事项的变更·轻微变更

MF登记申请手续的注意事项-1

- 登记申请书等相关资料用日文记载
- 从外国向日本（PDMA）进行MF登记时，
如果不通过居住于日本的**国内管理人**（只可选定并委任一
家公司）则无法进行申请。（和EU的DMF制度的不同点）
（参考）药事法施行规则第72条第2项

※**国内管理人**：无需资格。

在日本国内拥有住所并办理该项登记申请等相关事务者。
必须具备使用日语进行迅速对应、对MF登记后的登记状态
进行管理、具备化学・日本药事法相关知识、制作日文申请书
等能力

MF登记申请手续的注意事项-2

- 对单元1的日本药事法的规定
制剂、特别是新药的认可审查时要求提供，
MF登记时并非必要。
- 制度的概略/日本MF的格式和必要内容的英文
说明书（指南）

刊登于PMDA的网页（英文版）

<http://www.pmda.go.jp/english/service/regulation.html>

MF登记申请手续的注意事项-3

- ① MF登记是可任意进行的登记，登记时仅仅核查登记所需必要形式是否已经齐备以及必要的资料是否已经附加，并不对登记内容的妥当性进行审查。因此，即使MF登记被接受，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（国外的API等的制造厂商时为国内管理人）有必要通知相关制剂的认可申请者以及认可取得者。

登记事项的变更-1

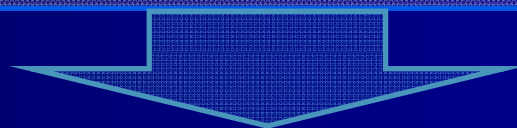
- 规定MF登记者应事先就登记事项的变更通知认可申请者。
 - 存在已经利用此MF取得认可的品目时，也应通知该品目的认可取得者。
 - 进行登记事项的轻微变更申报时，也应通知相关的认可申请者以及认可取得者。
 - 不仅仅是MF登记者，使用此API的制剂的认可申请者（认可取得者）也参与其中，因此双方之间的协作不顺畅的话，可能造成麻烦。

登记事项的变更-2

- 对MF登记内容进行变更时
MF登记者有必要在对此变更属于「**轻微变更**」还是属于「**非轻微变更**」进行评价的基础上，分别以相应的形式办理登记事项的变更手续。
 - **轻微变更（轻微变更申报）**：对制剂的有效性、安全性、品质基本上不造成影响的变更
 - **非轻微变更（变更登记）**：对制剂的有效性、安全性、品质造成影响的变更

登记事项的变更-3

由MF登记者（API等的制造厂商）对MF登记内容的变更属于「**轻微变更**」还是属于「**非轻微变更**」进行评价



- 在很多场合下仅仅是MF登记者一方难以对变更进行充分评价
- 此时，MF登记厂商和制剂的认可申请者以及认可取得者之间有必要进行充分协商，确认此变更属于轻微变更还是属于必须进行登记事项变更登记申请的变更
- 不管怎么说，MF登记者和制剂的认可申请者以及认可取得者之间的协作是非常重要的

轻微变更-1

作为轻微变更申报的对象而登记的事项的变更

- 一般在确认变更的影响属于轻微的基础上，进行M F 登记事项的轻微变更申报。

- 确认属于轻微变更时

M F 登记者向审查当局提交登记事项的轻微变更申报

※附加资料

适当的验证资料

以实施变更管理为主旨的誓约书 等

※此时，使用已行M F 登记的API制造的制剂的认可取得者
无需进行认可事项的轻微变更申报。

轻微变更-2

作为轻微变更申报的对象而登记的事项的变更

- 关于以轻微变更申报方式进行的M F 登记内容的变更，原则上在申报时对其妥当性不予审查。
 - 申报属于M F 登记者（&制剂的认可申请者）的自身责任
 - 申报后GMP调查时或提出制剂之相关部分变更认可申请而受到审查时，轻微变更申报的妥当性之相关判断即受到核查

日常实施改正后的G M P 规则所定的
变更管理

轻微变更-3

作为轻微变更申报的对象而登记的事项的变更

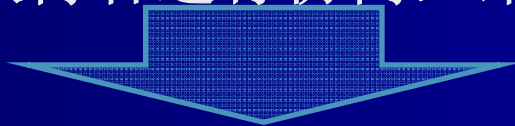
■ 一般在确认变更的影响属于轻微的基础上，进行MF登记事项的**轻微变更申报**。

但是

➤ 虽然是轻微变更申报的对象事项，但和MF登记时的预测不同，对制剂品质的影响被评价为非轻微时

※在MF登记者自身的变更管理手续中得出无法否定对品质造成影响的结果时

※和制剂的认可取得者进行协商，结果被评价为非轻微变更时等



中止该项变更、再行研究、进行部分变更申请、或者作为新的API重新登记等

轻微变更-4

作为轻微变更申报的对象而登记的事项的变更

- 关于本来不应采用轻微变更方式的制造工程的变更等已行轻微变更申报并在GMP调查等过程中被发现时
- 该项轻微变更申报无效
 - 存在因违反药事法而被追究责任的可能性
 - 关于采用变更后的工程制造出来的产品，根据该项变更的风险，采取停止供货、回收及其他行政措施

日常实施改正后的GMP规则所定的
变更管理。
应和制剂的认可取得者进行充分协商。

非轻微变更-1

作为部分变更申请的对象而登记的事项的变更

- 对作为部分变更申请的对象而登记的事项进行变更时，一般有必要进行MF登记事项的变更登记申请

但是，

- 即使是作为轻微变更申报的对象而登记的事项的变更，变更时就对制剂的影响进行研究，结果被评价为非轻微变更时，同样也有必要进行MF的变更登记申请。
- 此类情况下，制剂的认可取得者有必要从制剂的认可内容出发，在对此影响是否在容许范围内进行判断的基础上，办理制剂的认可事项的部分变更认可申请等手续。

非轻微变更-2

作为部分变更申请的对象而登记的事项的变更

■ 内容变更的影响被判断为在容许范围内时

- MF登记者向审查当局提交MF登记事项的变更登记申请书
 - ※登记事项的变更之相关附加资料
 - 实测值
 - 适当的验证资料
 - 以实施变更管理为主旨的誓约书 等
- 使用已行MF登记的API并得到认可的所有制剂的部分变更认可申请齐备且通过审查获得认可时，即可交付变更后的登记证
- 另外，内容变更对制剂造成的影响被判断为无法容许时，对于制剂的认可取得者来说原本也可能无法接受该项变更

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>