MF登録申請書類申請前チェックリストの作成の背景と内容について

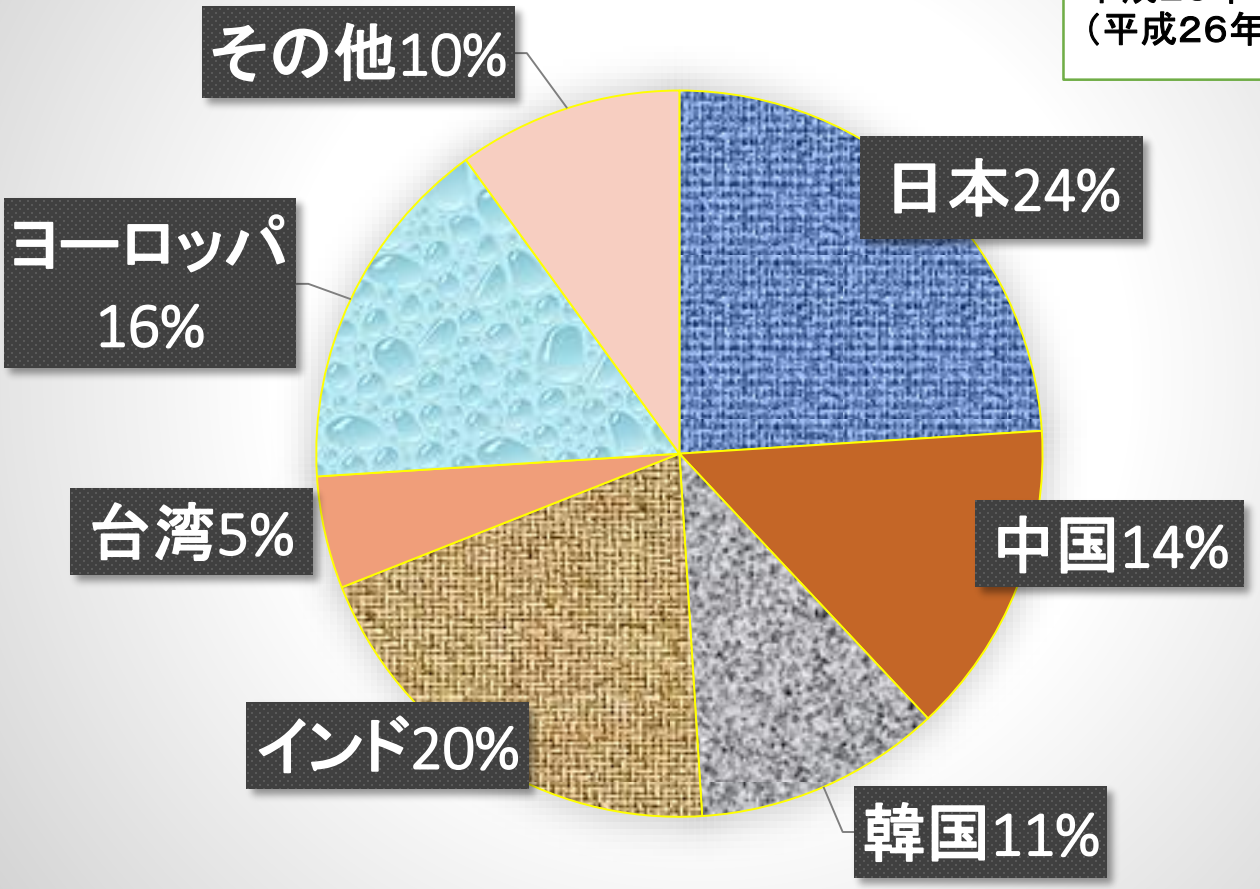
独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
規格基準部　医薬品基準課　MF管理室

本日の内容

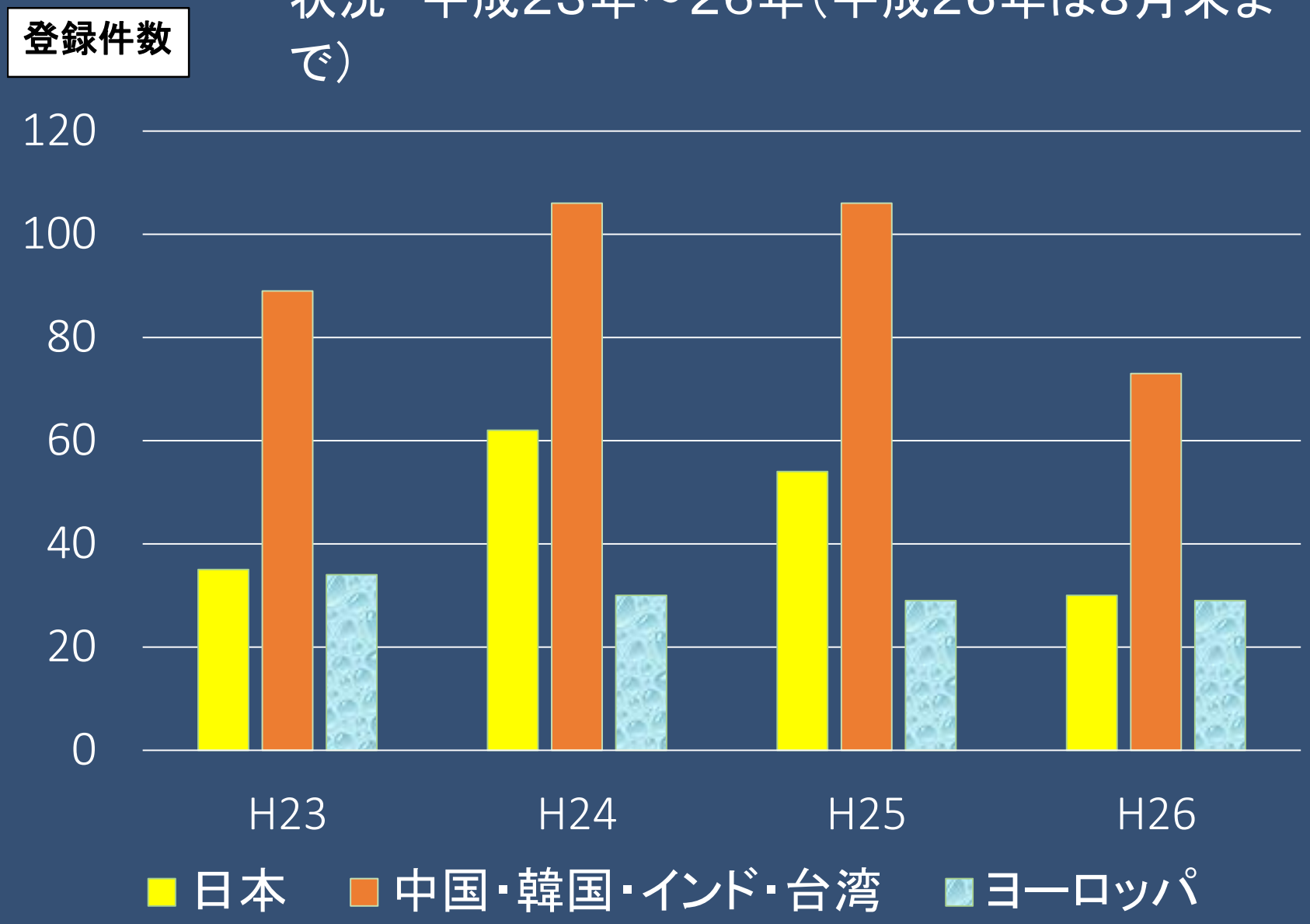
- MF登録の現状
- MF登録内容の齟齬の事例
- チェックリストの作成の背景・目的
- チェックリストの内容
- チェックリストの利用時の留意点
- MF登録関係者の主な役割

最近4年間のMF登録件数の原薬製造所別登録状況

平成23年～26年の累計
（平成26年は8月末まで）



最近4年間のMF登録件数の原薬製造所別登録状況　平成23年～26年（平成26年は8月末まで）



MF登録内容の齟齬の事例

事例①

〈齟齬の内容〉

・製造方法欄の合成工程の記載で、《40℃》以下で減圧蒸留すると記載すべきところ、MFには、温度を《40℃》に上げ減圧蒸留すると記載した。

・原料規格の定量試験の管理値について、99．0%以上（GC）と記載すべきところMFには、99．0%（HPLC）と記載した。

〈原因〉

外国製造所の原資料（製造指図書・製造記録）から英文資料を作成する過程の翻訳時に生じた誤訳や誤記

〈再発防止策〉

MF国内管理人として、MF登録申請前に、最新の製造指図書・製造記録の内容を照査し、登録内容が実際の製造所で行われている内容であることを確認する

事例②

〈齟齬の内容〉

・製造に使用する製造用水について、MFの製造方法に「精製水」と記載していたが、外国製造所ではその国の規格書にある「精製水（purified water）」の規格及び試験方法で運用していた。

〈原因〉

日本薬局方に適合する水のみが、「精製水」と記載できる認識がなかった。

〈再発防止策〉

原薬製造所に対し日本の薬事法規について説明を十分に行い、製造所への定期的な訪問を実施して、規格及び試験方法に関するSOP並びに生データなどを確認する。

事例③

〈齟齬の内容〉

原薬には粉砕品と未粉砕品があるが、MFには未粉砕品の工程が記載されていない。

〈原因〉

・外国製造業者と国内管理人の登録時確認が十分でなかった。

（MF登録後、国内管理人が変更されている。）

〈再発防止策〉

MF登録時には、根拠資料となる外国製造業者からの情報の精査、外国製造業者との確認作業を十分に行う。

事例④

〈齟齬の内容〉

原料の受入規格の実態が、MFの登録内容と異なっていた。

〈原因〉

・外国製造業者は、原薬の原料の受入規格値を変更したが、社内手続きを怠った。

・MFの登録申請の際、外国製造業者は国内管理人にCTD－M3を渡したが、受入規格値の変更前の情報であった。

〈再発防止策〉

・外国製造業者は、変更管理手順の見直しを行い、薬事担当部局を変更管理のプロセスに組み込む。

・外国製造業者と国内管理人の間で取決めを交わし、変更連絡の確実な実施を外国製造業者に義務付ける。

事例⑤

〈齟齬の内容〉

原薬の出発物質の規格及び試験方法について、変更から1年以上経過して、国内管理人によって明らかになった。類縁物質の規格０．４％⇒０．３％、確認試験「UV」⇒「HPLC」。

〈原因〉

外国製造業者において、CTDの改定が行われたが、上記の変更内容について、国内管理人には伝えていない。

〈再発防止策〉

登録内容の変更を行う際は連絡するよう外国製造業者へ依頼しているが、国内管理人としてもMFの登録内容（現状）を定期的に外国製造業者に通知する。

事例のまとめ（再発防止策の例）

・最新の製造指図書・製造記録の内容の確認。
・日本の薬事法規について説明を十分に行う。
・製造所への定期的な訪問を実施して、生データなどを確認する。
・外国製造業者との確認作業を十分に行う。(作成した、申請書等の内容を外国製造業者に提示する。）
・外国製造業者は、変更管理手順を見直しを行い、薬事担当部局を変更管理のプロセスに組み込む。（薬事法規の説明。）
・外国製造業者と国内管理人の間で取決めを交わし、変更連絡の確実な実施を外国製造業者に義務づける。
・MFの登録内容（現状）を定期的に外国製造業者に通知する。

チェックリストの作成の背景・目的

作成の背景と目的①

・平成17年4月にMF制度が導入され、10年近くになったが運用面で、未だ十分とはいえない状況にある。

・MFの登録内容の不備から承認審査の遅延や承認後の維持管理の不備に結びつく事例が一部生じている。

作成の背景と目的②

・MF登録者において、齟齬の発生をふまえて、再発防止策として他社においても参考となる事例が見られた。その中には、独自のチェックリストを作成された企業の事例が複数見られた。

・製造方法の記載は、平成17年2月10日付審査管理課長通知、薬食審査発第0210001号の別添1「化学薬品原薬の製造方法の承認申請書記載要領」などの通知、事務連絡があり、それらの内容との再確認を行うことも必要である。

・製造業者、国内管理人がMF登録申請書を作成する際、適正な記載内容かどうかの確認について、効率的な方法が求められている。

作成の背景と目的③

・MF登録申請に際し、MF登録申請書の記載内容の確認、製剤の承認審査への準備に資するようチェックリストを作成した。

⇒①MF登録申請書に不備がないことを確認する。
②必要とされる品質及び製造所等に関する情報について、速やかに審査当局に提出できるよう、原薬製造業者、製造販売業者及び国内管理人の間で適切に共有可能な体制を十分に整備した後に、MF登録申請等を行う。

作成の背景と目的④

・MF登録申請書作成時の自己点検として活用していただけるように作成したものであり、推奨事項の位置づけで、チェック結果を提出する必要はありません。

・チェックリスト「2a」及び同「2b」については、化学合成品を対象として作成している。

チェックリストの内容

チェックリストの内容①

チェックリストは、次の3種類。

チェックリスト「1」:【様式】、【提出先】、【提出年月日】、【提出者】を始め、【備考】までの各欄。
　ただし、次のチェックリスト「2a」及び「2b」の各欄を除く。

チェックリスト「2a」（国内製造業者用）
:【製造方法】及び【規格及び試験方法】欄

チェックリスト「2b」（外国製造業者・国内管理人用）
:【製造方法】及び【規格及び試験方法】欄

チェックリストの内容②

・チェックリストは、原薬等登録原簿登録申請書作成の必須事項を全て網羅するものではありません。

・製造方法の記載は、平成１７年２月１０日付審査管理課長通知、薬食審査発第0210001号の別添1「化学薬品原薬の製造方法の承認申請書記載要領」などを参考にすることが基本。

チェックリストの内容③

○申請ソフトのサポートは、申請ソフトヘルプデスクで行っています。（FAX：03-3507-0114、E-mail：fd_iyaku@pmda.go.jp)

○申請書・届書・差換え願い等の鑑、宣誓書等について、海外の原薬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ます。「国内管理人」の氏名・押印等で提出はできません。

○全体として、大文字小文字全角半角スペース等についても確認してください。

○古いフロッピーディスクを利用してFD申請を行う場合は、必ずフォーマット（初期化）してから利用してください。

チェックリスト「2a」の主な項目

〔製造方法〕

整理番号　1

「最新の情報を収集して、CTDガイドライン第3部相当の資料（以下、CTDmodule3)を作成し、その中でも承認事項とすべき部分を抜粋あるいは要約して記載している。」

最新の情報：CTDmodule3の記載内容が、作成した時点以降に変更していないかの確認。（軽微変更に相当する内容を含む。）

チェックリスト「2a」の主な項目

整理番号　2

「CTDmodule3の記載について、製品標準書、作業手順書、製造記録等との照合、確認の上で作成している。」

製品標準書、作業手順書の記載内容を確認することだけでは、必ずしも十分とは言えず、併せて製造記録も確認することが重要である。

チェックリスト「2a」の主な項目

整理番号　６
「申請書上の製造スケールの記録と、申請書提出時点の製造スケール（製造実態）の間に、齟齬のないことを確認している。（製造実態とCTDmodule3に齟齬がないこと、CTDmodule3と申請書に齟齬がないこと。」

それぞれの段階で、確認が必要である。
外国製造業者の場合（チェックリスト「2b」の整理番号　６）外国語からの翻訳する時、記載内容の確認と、翻訳が適正に行われている点についても確認が必要である。

チェックリスト「2a」の主な項目

整理番号　17

「製造方法欄での管理値の「有効数字」（例：98％と98．0％の違い）、「以下と未満」（例：1．0％以下と1．0％未満の違い）等の表記が、製品標準書、作業手順書、製造記録等とMF登録申請書及びCTDmodule3の間で齟齬がないことを確認して記載されている。」

数字の持つ意味の再確認。

チェックリスト「2a」の主な項目

整理番号　22
「MFの登録内容と製造実態に相違ないことを製造販売業者と定期的に確認する体制を構築している。」

外国製造業者の場合は（**チェックリスト「2b」の整理番号22**）、国内管理人と製造販売業者との連携体制の構築。

原薬の流通で、「販売業者」も入る場合があり、この場合も含めて、連携体制の構築が重要である。

チェックリスト「2a」の主な項目

整理番号　27

「製造方法について、製造販売業者に対する変更管理（製造場所、製造スケール、設備、出発物質などの規格、製造工程など）の手続きを踏まえた内容であることを、資料作成時、資料提出前に、ダブルチェックしている。」

ダブルチェックの方法は、各社に見合った方法で行う。

チェックリスト利用時の留意点

・CTDmodule3などのMFを作成する基となる資料内容が適正であるか。

・最新の情報に基づく資料か。

・提出前のチェックの実施。

MF登録関係者の主な役割

MF登録者（原薬製造業者）の主な役割

- 製造販売業者との取決めに従い、必要な情報を開示
- オープンパートの情報を製造販売業者に開示
- 登録事項の変更について製造販売業者へ事前に通知、登録事項の軽微な変更の届け出を行う場合も同様な対応
- GMP適合性調査（書面調査も含む）での製造販売業者への情報提供、密な連携

国内管理人の主な役割

- 原薬製造所（MF登録者）と事前に秘密保守契約の締結
- MFの新規登録、変更登録、軽微変更届、登録整理届など事務手続き
- MF登録申請に係る資料（CTD　M3等も必要に応じて）の翻訳
- MF利用者（製販）へオープンパート、申請に必要な情報の開示
- 審査時にPMDAからの照会を受けた場合、原薬製造所への連絡と回答の提出【英文、日本文の作成】※　製造販売業者との連携
- MF登録内容に変更※がある場合、MF利用者に連絡し、製造販売承認の一変申請又は軽微届出の手続きとMF登録内容の変更を適切に行う。

※　変更の事例（成分分量欄、製造方法、工程管理の変更、原薬製造所の追加、出発物質の変更、規格及び試験方法、製造所の名称、住所、認定年月日の更新、国内管理人の変更など）

製造販売業者の主な役割

- MF登録者、国内管理人との秘密契約等の締結
  - □ 開示パート情報の詳細
  - □ 承認審査の段階で照会事項にどのように対処するか
  - □ 承認後の登録変更の際に、軽微変更、一変を評価
  - □ 両者の間での日常的な連絡・情報交換の体制
  - □ 問題が発生した時の対処の体制

- 承認申請書の記載の責任
- 変更逸脱などの製品品質に係る情報の入手
- 原薬製造所への定期的な実地査察

ご清聴いただきありがとうございました。

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
規格基準部　医薬品基準課　MF管理室