

Pharmaceutical company  
and  
(Drug) Master File in Japan

The Second China - Japan Symposium

April 29<sup>th</sup> 2011, Beijing

**Mr. Yoichi TAKASHITA**

Asia Subcommittee

International Affairs Committee, JPMA

(Senju Pharmaceutical Co., Ltd.)

日本製薬工業協会 国際委員会 亜細亜部会

高下洋一

(千寿製薬)

# Contents 目录

## 1. Outline of MF

- (1) Flow
- (2) Items for MF registration
- (3) Application form
- (4) Attached documents
- (5) Reception Desk
- (6) In-country caretaker

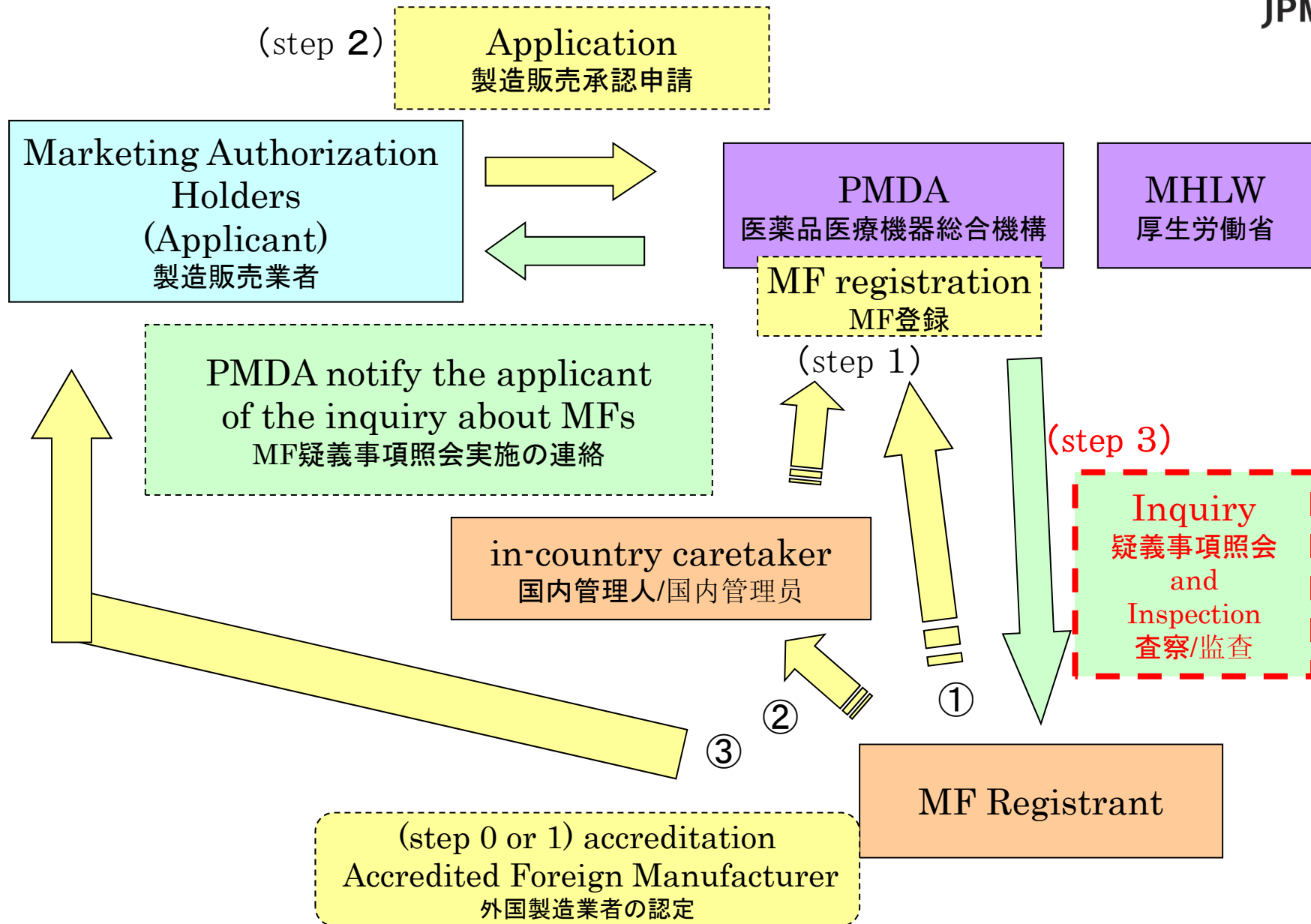
## 2. From Marketing Authorization Holder

- (1) Required documentation
- (2) Ministerial Ordinance No. 136 (GQP)
- (3) Obligations of Marketing Authorization Holders
- (4) Report for changing
- (5) Task

**1. Outline of MF**

2. From Marketing Authorization Holder

# Flow of Regulatory Review of MFs



# Items for MF registration

1. Drug substances, intermediates,  
Pharmaceutical product materials  
(医療用)医薬品原薬、中間体及製剤原料
2. New excipients , new pre-mix excipients  
新添加剤及新pre-mix添加剤
3. Materials for medical devices.  
医療機器原材料
4. Containers, packaging materials.  
容器・包装材
5. etc.

# MF application form

様式第四十二（第七十二条関係）

原薬等登録原簿登録申請書

登 録 区 分 ( 原 薬 等 の 種 類 )	
原 薬 等 の 名 称	
製 造 所 の 名 称	
製 造 所 の 所 在 地	
成 分 及 び 分 量 又 は 本 質	
製 造 方 法	
規 格 及 び 試 験 方 法	
安 定 性 に 関 する 情 報	
貯 蔵 方 法 及 び 有 効 期 間	
安 全 性 に 関 する 情 報	
製 造 業 の 許 可 区 分 又 は 外 国 製 造 業 者 の 認 定 区 分	
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	
原 薬 等 国 内 管 理 人	氏 名
	住 所
備 考	

上記により、原薬等登録原簿の登録を申請します。

年 月 日

住 所 ( 法人にあつては、主  
たる事務所の所在地 )

氏 名 ( 法人にあつては、名  
称及び代表者の氏名 )



独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

Documents required : Application form , supporting data

# Items for an approval application form 1/3

## 1. Classification of Registration

( Type of Substances, etc. )

登记类别（原料药等种类）

## 2. Name of drug substances, etc.

原料药名称等

## 3. Name of manufacturing site and other information

生产厂的名称等

## 4. Information about ingredients and their quantity or nature of drug substances, etc.

成分及分量或本质相关信息

## 5. Manufacturing method, manufacturing process control, and quality control test

制造方法，控制制造过程，控制质量试验

# Items for an approval application form 2/3

## 6. Specifications and test methods

标准及试验方式

## 7. Stability tests, storage method, and expiry date

稳定性试验、储藏方法及有效期

## 8. Storage Method and Expiry Date

储藏方法及有效期限

## 9. Information on safety

安全性信息



## Items for an approval application form 3/3

10. Category of license for manufacturing operation or accreditation of foreign manufacturer

制造业的生产许可证分类或外国制造商的认证许可类别

11. Number of license for manufacturing operation or number and date of accreditation of foreign manufacturer

制造业生产许可证编码或外国制造业商认证许可证编码及许可日期

12. Name and address of in-country caretaker if the applicant for the MF registration is manufacturing drug substances, etc, outside Japan

相关原料药国内管理员的姓名及地址

## Attached documents for an approval application form

- **Data on Manufacturing Methods and Specifications/Test Methods**  
制造方法及标准试验的相关数据
- **Data on Stability**  
稳定性试验相关
- **Data on Pharmacological Action**  
关于药理作用数值
- etc.

Please send CTD format for attached documents  
to the in-country caretaker.

请使用CTD 格式制作附件资料，送到国内管理员

# Open part and Closed part of MF 1/4

[http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/notifications/Guideline\\_on\\_Utilization\\_of\\_Master\\_File\\_for\\_Drug\\_Substances,\\_etc.pdf](http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/notifications/Guideline_on_Utilization_of_Master_File_for_Drug_Substances,_etc.pdf)

Registration Items		Items of data that can be registered as documents	Restricted part	Disclosed part
The items to be registered on Drug Master File specified in Law Article 14-11, Paragraph 1 are as follows		Statement on Reporting Any Changes in Manufacture and Control of Drug Substances, etc.		
Name of Drug Substances, etc.		Data Items based on CTD		
Name of Mfg. Site	3.2.5.1	General Information		○
Address of Mfg. Site	3.2.5.1.1	Nomenclature (INN, Chemical Name, Development Code, etc.)		○
Mfg. Business License, Accreditation Category, License/Accreditation No. (if any)	3.2.5.1.2	Structure (Structural and molecular formulas, molecular weight)		○
Ingredients and their Quantity or Nature	3.2.5.1.3	General Properties (Properties and Physicochemical Properties such as Solubility)		○
Manufacturing Method	3.2.5.2	Manufacture		○
Specifications and Test Methods	3.2.5.2.1	Manufacture(s)	○	○
Information on Stability	3.2.5.2.2	Description of Mfg. Process & Process Controls (Production Flow and its explanations, Process Control, etc.)	○	○
Storage Method & Expiry Date	3.2.5.2.3	Control of Materials	○	○
Information on Safety	3.2.5.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	○	○
Name & Address of Equipment Manufacturer, Mfg. Business License/Accreditation Category, License/Accreditation No. (if any)	3.2.5.2.5	Process Validation and/or Evaluation	○	○
Person in charge of communication	3.2.5.2.6	Mfg. Process Development	○	○
Property of Equipment	3.2.5.3	Characterization		○
Mfg. Method & Mfg. Process Control	3.2.5.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics (Elementary analysis, NMR, etc. for determining the Structure)		○
Quality Control Tests, Specifications	3.2.5.3.2	Impurities (Related substances, Decomposition pathway, Residual Solvents, etc.) ①		○
	3.2.5.4	Control of Drug Substance		○
	3.2.5.4.1	Specification		○
	3.2.5.4.2	Analytical Procedures		○
	3.2.5.4.3	Validation of Analytical Procedures		○
	3.2.5.4.4	Batch analysis	○	○
	3.2.5.4.5	Justification of Specification (Evidence and Data)	○	○
	3.2.5.5	Reference Standards or Materials		○
	3.2.5.6	Container Closure System		○
	3.2.5.7	Stability		○
	3.2.5.7.1	Stability Summary & Conclusions		○
	3.2.5.7.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment		○
	3.2.5.7.3	Stability Data		○
	3.2.5.7.4	Control of Equipment		○
	3.2.P.1	Specifications		○
	3.2.P.2	Analytical Procedures		○
	3.2.P.3	Validation of Analytical Procedures		○
	3.2.P.4	Justification of Specifications	○	○
	3.2.P.5	Equipment of Human or Animal Origin	○	○
	3.2.P.6	Novel Equipment	○	○
		Properties, etc.		○
		Manufacturing Method and Process Control	○	○

MF system provides for Disclosed and Non-Disclosed Information on registration.

MF提供公开及不公开的相关注册信息

# Open part and Closed part of MF 2/4

Registration Items		Items of data that can be registered as documents	Restricted part	Disclosed part
The items to be registered on Drug Master Files specified in Law Article 14-11, Paragraph 1 are as follows		Statement on Reporting Any Changes in Manufacture and Control of Drug Substances, etc.		
Name of Drug Substances, etc.		Data Items based on CTD		
	3.2.S.1	General Information		
Name of Mfg. Site	3.2.S.1.1	Nomenclature (INN, Chemical Name, Development Code, etc)		○
Address of Mfg Site	3.2.S.1.2	Structure (Structural and molecular formulas, molecular Weight)		○
Mfg. Business License, Accreditation Category, License/Accreditation No. (If any)	3.2.S.1.3	General Properties (Properties and Physicochemical Properties such as Solubility)		○
	3.2.S.2	Manufacture		
	3.2.S.2.1	Manufacturer(s)		○
Ingredients and their Quantity or Nature	3.2.S.2.2	Description of Mfg. Process & Process Controls (Production Flow and its explanations, Process Control, etc.)	○	○ (*)
	3.2.S.2.3	Control of Materials	○	
Manufacturing Method	3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	○	

# Open part and Closed part of MF 3/4

	3.2.S.2	Manufacture			
	3.2.S.2.1	Manufacturer's		○	○ (*)
	3.2.S.2.2	Description of Mfg. Process & Process Controls (Production Flow and its explanations, Process Control, etc.)	○	○	
	3.2.S.2.3	Control of Materials	○		
	3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	○		
	3.2.S.2.5	Process Validation and /or Evaluation	○		
	3.2.S.2.6	Mfg. Process Development	○		
	3.2.S.3	Characterization			
	3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics (Elementary analysis, NMR, etc. for determining the Structure)			○
	3.2.S.3.2	Impurities (Related substances, Decomposition pathway, Residual Solvents, etc.)			○
	3.2.S.4	Control of Drug Substance			
	3.2.S.4.1	Specification			○
	3.2.S.4.2	Analytical Procedures			○
	3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures			○
	3.2.S.4.4	Batch analyses	○		○ (*)
	3.2.S.4.5	Justification of Specification (Evidence and Data)	○		○ (*)
	3.2.S.5	Reference Standards or Materials			○
3.2.S.6	Container Closure System				
3.2.S.7	Stability				
3.2.S.7.1	Stability Summary & Conclusions			○	
3.2.S.7.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment			○	
3.2.S.7.3	Stability Data			○	

# Open part and Closed part of MF 4/4

Name & Address of Excipient Manufacturer, Mfg. Business License/Accreditation Category License/Accreditation No. (If any)	3.2.S.7.3	Stability Data		<input type="radio"/>	
	3.2.P.4	Control of Excipients		<input type="radio"/>	
Person in charge of communication	3.2.P.4.1	Specifications		<input type="radio"/>	
	3.2.P.4.2	Analytical Procedures		<input type="radio"/>	
Name of Excipient	3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures		<input type="radio"/>	
	3.2.P.4.4	Justification of Specifications	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	(*)
	3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	(*)
Property of Excipient	3.2.P.4.6	Novel Excipients		<input type="radio"/>	
		Properties, etc.		<input type="radio"/>	
Mfg. Method & Mfg. Process Control		Manufacturing Method and Process Control	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	(*)
Quality Control Tests, Specifications					

Note)

\* shown in both of the restricted and disclosed part are basically disclosed. But, information related to intellectual properties of MF holder may not be disclosed.

⊕ Enter data related to the safety / pharmacological effects of related substances into the body of approval application as necessary.

# Reception Desk/受付窓口/接待窓口

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

Review Operation Division

Shin-Kasumigaseki Building 6th floor,

3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013 Japan

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査業務部

100-0013東京都千代田区霞ヶ関3-3-2 新霞ヶ関ビル 6階

TEL : 03-3506-9437

FAX : 03-3506-9442

Office hours : 9:30-12:00 and 13:30-17:00

in-country caretaker  
国内管理员

- Non qualification 无资格
- Address in Japan 在日本的地址
- Ability for the registration application and the registration management  
关于登记申请及登记管理能力
- Japanese language power 日语能力
- Knowledge of Pharmaceutical Affairs Act of chemistry in Japan  
日本的化学药事法知识



# 医薬品外国製造者認定証

認定番号 [REDACTED]  
Number of accreditation

医薬品外国製造者認定証  
Accreditation certificate of foreign drug manufacturer

氏名又は名称  
Name (Name of corporation) [REDACTED]

製造所の名称  
Name of the manufacturing establishment [REDACTED]

製造所の所在地  
Location of the manufacturing establishment [REDACTED] China

認定の区分  
Accreditation categories [REDACTED]


薬事法第13条の3の規定により認定された医薬品外国製造者であることを証明する。  
It is certified that the above manufacturer is certificated foreign drug manufacturer pursuant to Article 13-3 of the Pharmaceutical Affairs Act.

平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日  
[REDACTED] Year Month Day

厚生労働大臣 [REDACTED]  
Minister of Health, Labour and Welfare [REDACTED]

有効期間 平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日から  
Valid period From [REDACTED] Year Month Day  
平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日まで  
until [REDACTED] Year Month Day

[REDACTED]



# 原薬等登録原簿登録証

原薬等登録原簿登録証

登録番号 [REDACTED]

製造業者の氏名又は名称 [REDACTED]

製造所の名称及び所在地 [REDACTED]  
[REDACTED]  
China

製造所の許可又は認定番号 [REDACTED]

国内管理人の氏名及び住所 [REDACTED]  
[REDACTED]

1. 登録区分 医薬品等医薬

2. 原薬等の名称 [REDACTED]

3. 登録資料項目 製造所の名称 製造所の所在地 成分及び分量又は本質 製造方法 規格及び試験方法 製造業者の許可区分又は外国製造業者の認定区分 製造業者の許可番号又は外国製造業者の認定番号及び年月日 原薬等国内管理人

上記品目は、薬事法第14条の11の規定により、原薬等登録原簿に登録されていることを証明する。

平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長 宮島

[REDACTED]

[REDACTED]

# The published information for MF

※登録区分: 1 医薬品等原薬、2 添加剤、3 医療機器原材料、4 その他

登録番号	登録年月日	変更登録年月日	登録者氏名	登録者住所	登録品目名	※
222MF10201	平成22年7月14日				アトルバスタチンカルシウム水和物(製造専用)	1
222MF10202	平成22年7月14日		HETERO DRUGS LIMITED	7-2-A2, Hetero Corporate, Industrial Estates, Sanath Nagar, Hyderabad-500 018, Andhra Pradesh, INDIA	ドネペジル塩酸塩	1
222MF10204	平成22年7月21日		JUBILANT ORGANOSYS LIMITED	1A, Sector 16A, Noida 201 301, Uttar Pradesh, India	アトルバスタチンカルシウム水和物	1
222MF10205	平成22年7月21日		株式会社アールテック・ウエノ	東京都千代田区内幸町1-1-7	ルビプロストン	1
222MF10206	平成22年7月26日		Teva Czech Industries s. r. o.	Ostravska 29/305, 747 70 Opava-Komarov, Czech Republic	イリノテカン塩酸塩水和物	1
222MF10207	平成22年7月26日		Cadila Healthcare Limited	"Zydus Tower", Satellite Cross Roads, Ahmedabad 380015, India	Paroxetine Hydrochloride Hydrate	1
222MF10208	平成22年7月26日		HANMI FINE CHEMICAL CO., LTD.	1248-8, Chongwang-Dong, Shihung-City, Kyonggi-Do, Korea	Itraconazole	1
222MF10209	平成22年7月29日		Yonsung Fine Chemicals Co., Ltd.	129-9 Suchon-ri Jangan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-Do 445-944 Rep. of Korea	エボプロステノールナトリウム	1
222MF10210	平成22年8月4日		Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd.	No. 145, East Renmin Road, Xipu District, Lianyungang, Jiangsu Province, P. R. China	Oxaliplatin	1
222MF10211	平成22年8月4日		Orchid Chemicals & Pharmaceuticals Limited	Orchid Towers, 313, Valluvar Kottam High Road, Nungambakkam, Chennai-600 034, India	メロベネム水和物 乾燥炭酸ナトリウム混合物	1
222MF10212	平成22年8月5日		JUBILANT ORGANOSYS LIMITED	1A, Sector 16A, Noida 201 301, Uttar Pradesh, India	パロキセチン塩酸塩水和物	1
222MF10213	平成22年8月5日		ファルマシア アンド アップジョン カンパニー	7000 ボーティジ ロード カラマズー, ミシガン 49001	Betamethyl Epoxide	1
222MF10214	平成22年8月5日		Cipla Limited	Mumbai Central, Mumbai, India 400 008	エトポシド	1
222MF10215	平成22年8月10日		KOLON LIFE SCIENCE, INC.	KOLON TOWER 1-23, BYULYANG-DONG, KWACHEON-CITY, KYUNGGI-DO, KOREA	Felbinac(N)	1
222MF10216	平成22年8月10日		H. Lundbeck A/S	Ottiliavej 9, DK-2500, Valby, Copenhagen, Denmark	エスシタロプラムシュウ酸塩	1
222MF10217	平成22年8月10日		株式会社藤通堂	富山県富山市橋中町菰島3697-8	ロキソプロフェンナトリウム水和物	1
222MF10218	平成22年8月10日		Celsus Laboratories, Inc.	12150 Best Place Cincinnati, OH 45241-1569, U. S. A.	日高ヘパリンカルシウム(製造専用)	1
222MF10219	平成22年8月10日		住友化学株式会社	東京都中央区新川2丁目27番1号	ビカルタミド	1
222MF10220	平成22年8月16日		LUPIN LIMITED	159, CST Road, Kalina, Santacruz(East) Mumbai-400 098, INDIA	ゾルピデム酒石酸塩	1
222MF10221	平成22年8月23日		田辺三菱製薬工場株式会社	大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号	アルガトロバン水和物	1
222MF10222	平成22年8月26日		Pioneer Agro Industries(Pharmaceutical Division) Prop. Sanvin Laboratories Pvt. Ltd.	206, Eric House, 16th Road, Chembur, Mumbai-400 071, INDIA.	日本薬局方 シクロペントラート塩酸塩	1
222MF10223	平成22年9月3日		HIKAL LIMITED	Great Eastern Chambers, CBD Belapur, Navi Mumbai-400 614, India	ガバベンチン	1
222MF10224	平成22年9月7日		Danipharm A/S	Englandsvej 350-356 DK-2770 Kastrup Denmark	ラクツロース	1
222MF10225	平成22年9月7日		Orchid Chemicals & Pharmaceuticals Limited	Orchid Towers, 313, Valluvar Kottam High Road, Nungambakkam, Chennai-600 034, India	メロベネム水和物	1
222MF10226	平成22年9月10日		株式会社 三洋化学研究所	大阪府堺市美原区多治井148-1	ゾルピデム酒石酸塩(粉砕品)	1
222MF10227	平成22年9月10日				ゾルピデム酒石酸塩	1
222MF10228	平成22年9月10日		FORMOSA LABORATORIES, INC.	No. 36-1, Hoping Street, Louchu County, Taoyuan, Taiwan, 338	ノニル酸ワニルリアミド	1
222MF10229	平成22年9月10日		Sandoz Industrial Products SA	Ctra. Granollers-Cardedeu C-251, Km 4, E-08520, Les Franqueses del Valles (Barcelona), Spain	クラリスロマイシン	1
222MF10230	平成22年9月16日		Synbiotics Limited	Dr. Vikram Sarabhai Marg, Wadi Wadi, Vadodara-390 023, Gujarat, India	アムホテリシンB	1

Number:222MF10232 Date:平成22年9月19日

Name of Holder:Synbiotics Address:....India Name of product:アムホテリシンB

1. Outline of MF

2. From Marketing Authorization Holder

# Required documentation

## Marketing Authorization Holder

(Drug Manufacturer) need :

医药品制造销售业者有必要的资料:

- The copy of MF registration (MF登録証)

MF登记证的副本

- The agreement with MF registrant  
(raw manufacturer) and Drug manufacturer

MF登记人(原料药制造业者)及医药品生产企业的合同

# Ministerial Ordinance No. 136

## 省令第136号/部令第136号 (GQP省令)

### 第七条

三 当該製造業務が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理の下で行われていることについての**製造販売業者による定期的な確認**

**由制造卖主的定期的确认**

### Article 7

(3) **The nature and extent of the periodical verification, by the marketing authorisation holder, of the manufacturing duties** that they are conducted under the proper and efficient manufacturing control and quality control,

# Ministerial Ordinance No. 136

## 省令第136号/部令第136号 (GQP省令)

### 第十条

一 当該製造業者等における製造管理及び品質管理が、法第十四条第二項第四号及び第十八条第二項の規定に基づき厚生労働省令で定める基準及び事項並びに第七条に規定する取決めにに基づき適正かつ円滑に実施されていることを定期的に確認し、その結果に関する記録を作成すること。

定期检查及制作结果记录

### Article 10

(1) To periodically verify that the manufacturing control and quality control by the manufacturers, etc. is conducted properly and efficiently in accordance with the standards and items specified in MHLW Ministerial Ordinances that are provide to by established under the provision of Item (4) of Paragraph 2 of Article 14 and Paragraph 2 of Article 18 of Law and in accordance with the contract specified in Article 7 of this Ministerial Ordinance, and to establish records regarding the results of the verification, and

## 製造販売業者の義務

Obligation of Marketing Authorization Holders

生产销售企业的义务

医薬品製造販売業者は、品質責任上原薬製造業者の製品にも**自社と同じ保証責任がある**。

Marketing Authorization Holders has the **same guarantee responsibility as its company as** for the product of raw materials manufacturer on the quality responsibility.

医药品生产销售企业对自己公司产品一样，对原料药生产企业的产品有责任保证质量。



## Report of change & deviate information 信息变更及越出信息的联络

- MF registrant must notify each applicant of the detailed information registered in MF or even any changes and deviations made to their registered items in advance.

MF登记信息有任何变化，申请人必须通知MF，FM登记申请人必须提前提出偏离其登记事项申请人的详细资料。

- If any changes are made, it should be properly discussed whether those will affect the quality of pharmaceutical products or not to assure product safety, among MF registrant, applicants or marketing approval holders who quote the MF. (In order to avoid troubles)

如果MF内容有任何变化，为了避免麻烦，MF登记申请人需与上市许可持有人商量这些变化是否影响医药品质及产品的安全品质。

li130

I am terribly sorry that I do not understand the English here and therefore I am not able to correct it.

li1, 2011/03/09

## Task / 课题

Drug manufacturer must visit raw mfg. site regularly, and maintain the environment that can exchange information is necessary.

需要为医药品生产销售企业能够定期访问交换信息的环境。

日本のMF制度は欧米のDMF制度と同じではありません。

The MF system of Japan is not as same as Europe and US DMF system.

日本的MF制度与欧美DMF制度是不同的。

Thank you for your attention.

# 改正薬事法(2005年4月)

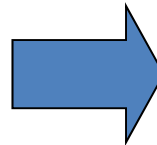
former:

製造承認制度

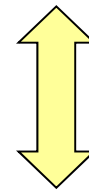
current:

製造販売承認制度

製造業者  
(許可要件:GMP)  
品目毎に製造承認



製造販売業者  
(許可要件:GVP, GQP)  
品目毎に製造販売承認



製造委受託

製造業者  
(許可要件:GMP)

# Relation between 製造販売業者 and 製造業者

