

# マスターファイル（MF）を利用した 承認申請における信頼性保証について



コーポレートクオリティ&レギュラトリー本部  
信頼性保証部 品質保証グループ  
大久保 温子

# EAファーマについて



Eisai Group

EAファーマはエーザイグループが60年以上取り組んでいる消化器事業と、  
アミノ酸をコアとする味の素グループの消化器事業が

2016年4月に統合して設立された、

研究開発、生産物流、営業・マーケティングのフルバリューチェーンを有する  
消化器のスペシャリティ・ファーマです。

EAは2つの企業の「知」の融合から、新たなイノベーションを創造する

Enterprise Architecture(EA)の実現に繋がります。



# 本日の内容

## 1. MF制度を利用した承認申請

- 制度の概要と課題

## 2. MFに係る原薬情報の記載不備 事例紹介①

- MF登録事項 変更時の連絡漏れ

## 3. MFに係る原薬情報の記載不備 事例紹介②

- 新規追加時の記載漏れ（PMDAからの指摘事例）

## 4. MFを利用した承認申請における信頼性の確保

- 承認書齟齬防止と信頼性向上に向けた取り組み

\* 発表内容は報告者個人の見解に基づくものであり、報告者が所属する組織の公式見解ではありません。

# 1. MF制度を利用した承認申請

- 制度の概要と課題

# MF制度 -法令-

## 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和35年法律第145号)

### 第十七章 雑則

#### (原薬等登録原簿)

**第八十条の六** 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。

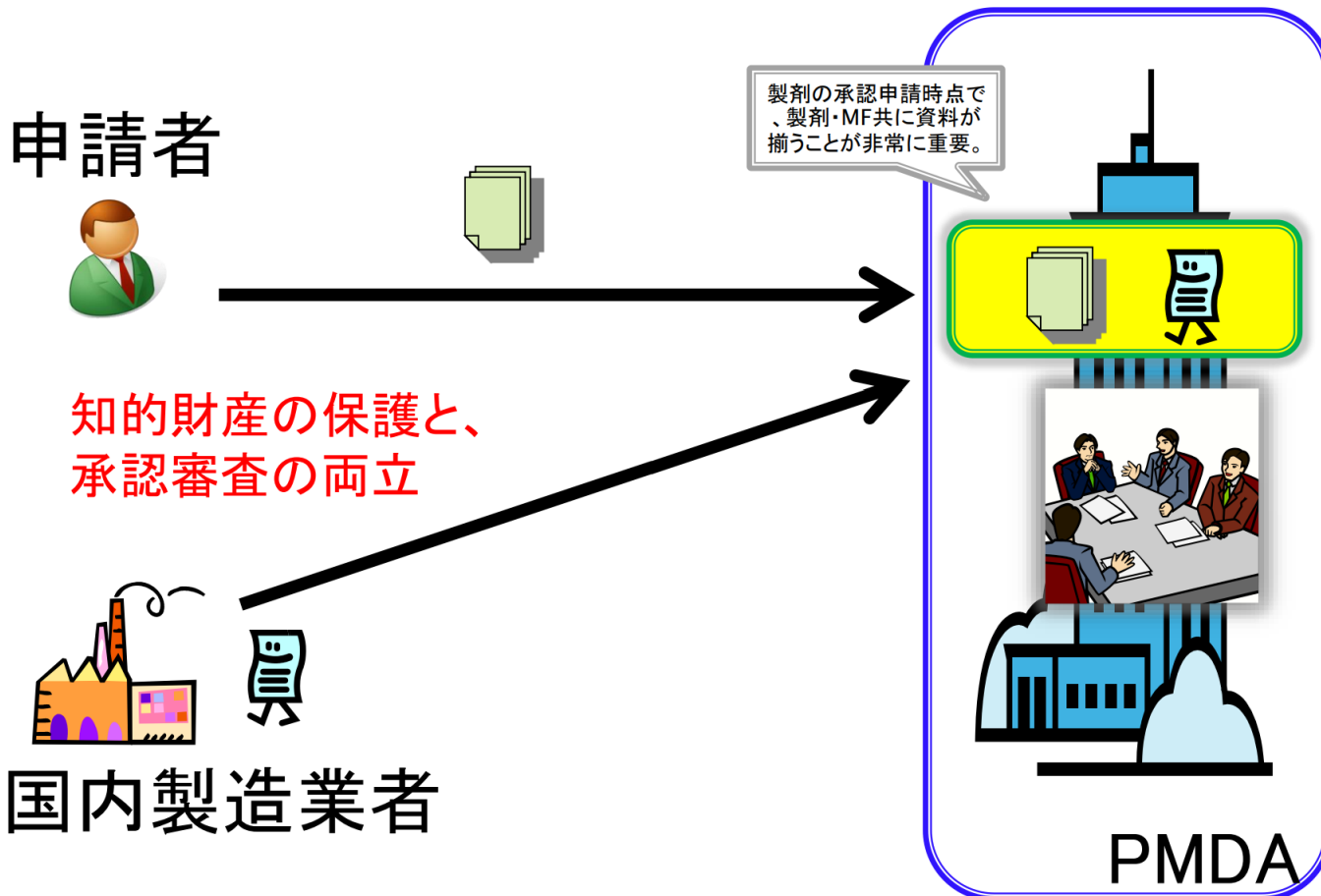
**2** 厚生労働大臣は、前項の登録の申請があつたときは、次条第一項の規定により申請を却下する場合を除き、前項の厚生労働省令で定める事項を原薬等登録原簿に登録するものとする。

**3** 厚生労働大臣は、前項の規定による登録をしたときは、厚生労働省令で定める事項を公示するものとする。

平成14年の薬事法改正に併せて、外国製造業者の認定制度が導入されるとともに、海外のDrug Master File制度を参考に、原薬等登録原簿制度(MF制度)が日本に導入された。

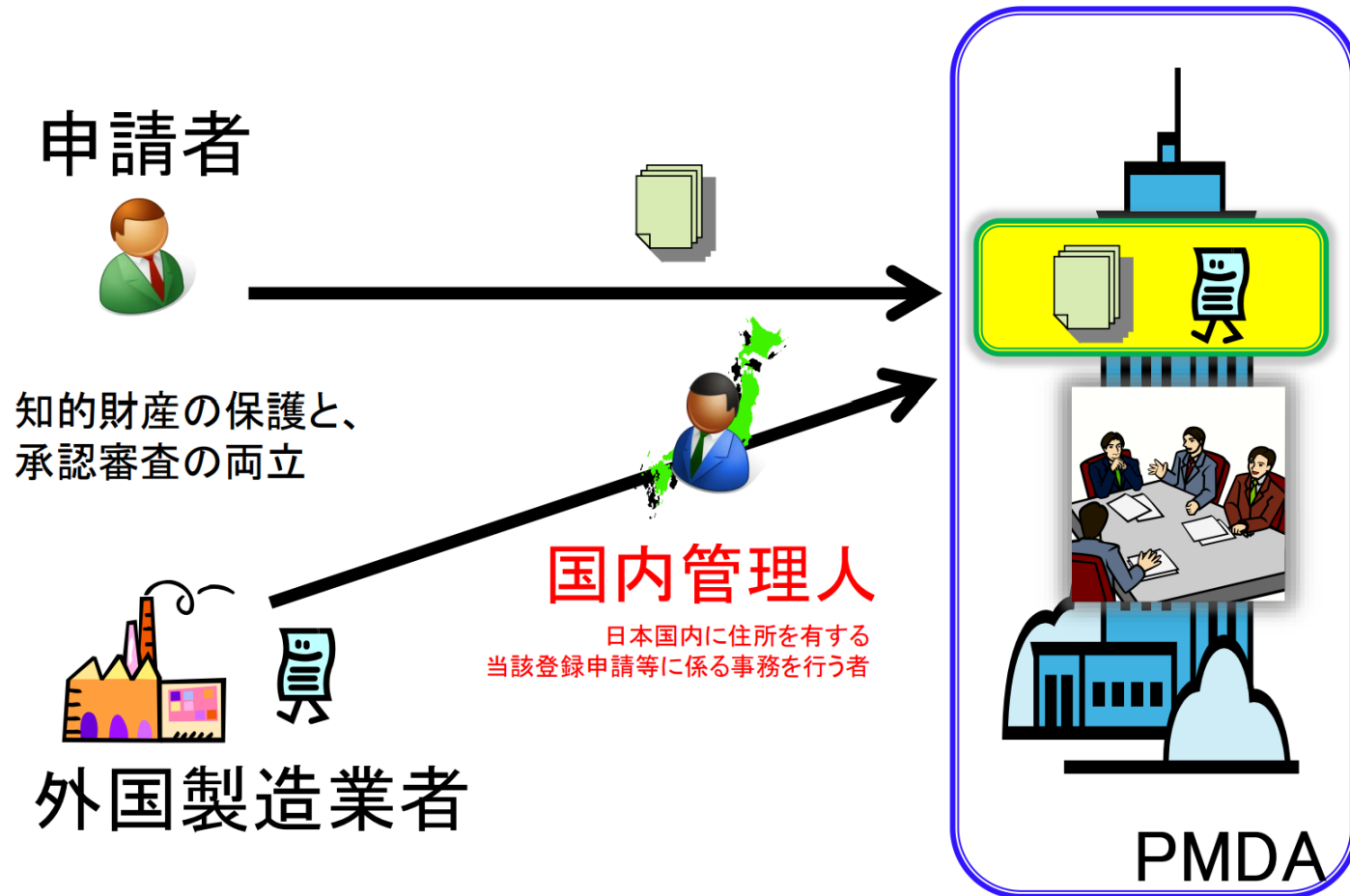
# 承認審査におけるMFと製造販売業者の関係

MF制度によって、製造業者の制限パートを申請者に開示することなく、審査を進める事が可能となる(開示パートは申請者に開示が必要)



# 承認審査におけるMFと製造販売業者の関係

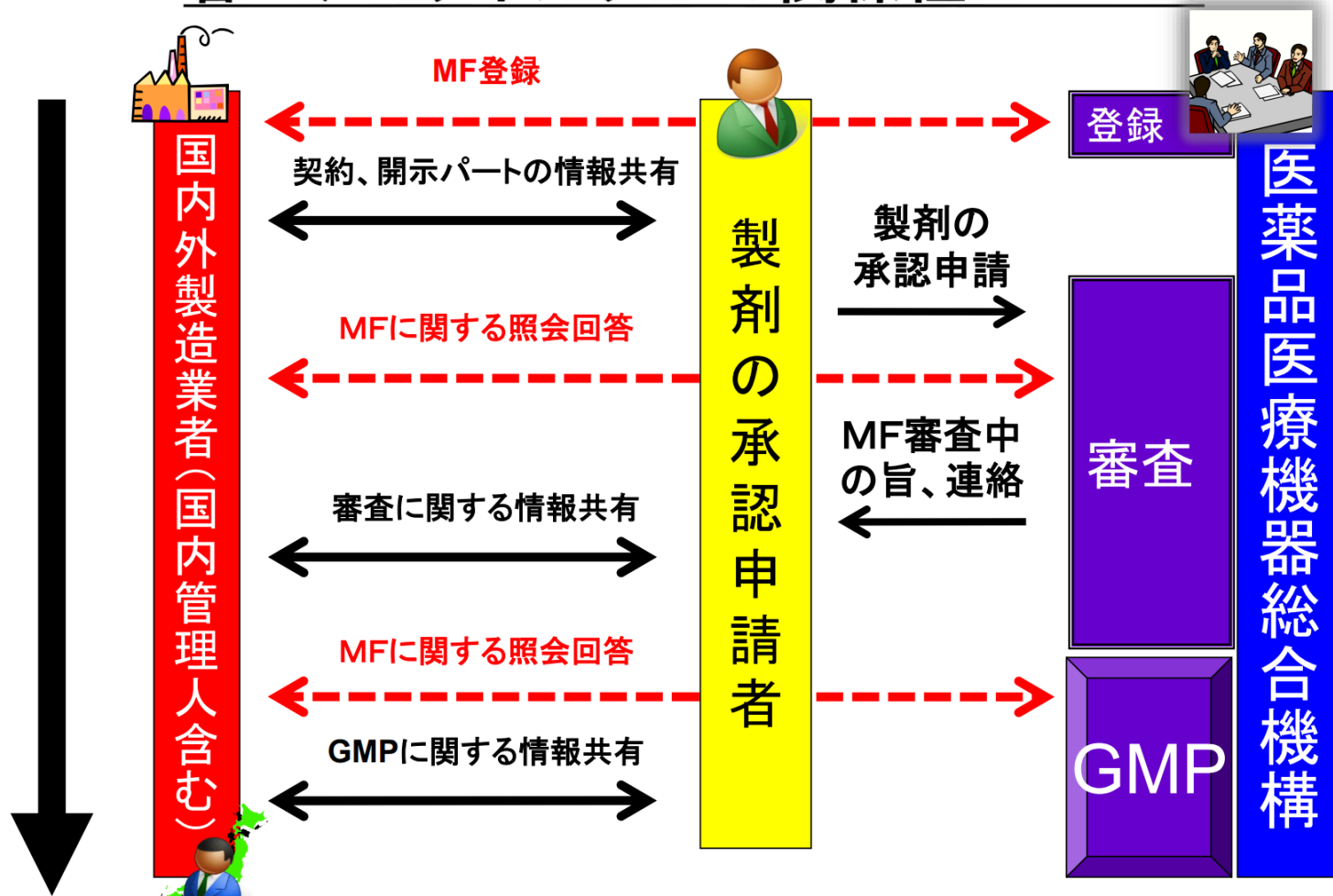
外国製造業者の場合、日本在住の国内管理人を経由する。





# 承認審査におけるMFと製造販売業者の関係

## 各ステークホルダーの関係性について





# 承認書 記載事項

## 製造販売承認書に記載する原薬情報

- 各原薬製造所(倉庫含む)の名称、住所、許可区分、業許可番号、業許可日
- (MF利用の場合) MF登録番号、登録年月日
- 原薬の流れ (各原薬製造所の連番及び次の連番を記載)
- 各原薬製造所の製造工程の範囲、製造方法 (MFの場合は引用記載)
- 原薬の規格 (原薬製造所の出荷規格または製剤製造所の受入規格)

## MF登録事項

- 原薬等の名称
- 製造所の名称等
- 成分及び分量又は本質に関する情報
- 製造方法、製造工程管理、品質管理試験
- 規格及び試験方法
- 安定性試験、貯蔵方法及び有効期間
- 非臨床試験 (主として新添加剤の場合)
- 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

# MF登録事項の位置付け

## MF登録事項

- 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

## 留意事項

- MF登録は任意で登録を行うことができる。
- 登録の際は、形式が整っているのか、必要資料が添付されているのかのチェックが実施される。

登録内容の審査はないため、MF登録の時点では、その内容について承認が得られたことにはならない。

# 承認事項の遵守

## 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令

(平成16年厚生労働省令第179号)

### 第三条の二

#### (承認事項の遵守)

法第十四条第一項に規定する医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を法第十四条第一項若しくは同条第十五項(法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。以下この条において同じ。)又は法第十九条の二第一項の承認を受けた事項(以下「承認事項」という。)に従って製造しなければならない。ただし、法第十四条第十五項の軽微な変更を行う場合においては、同条第十六項(法第十九条の二第五項において準用する場合を含む。)の規定による届出が行われるまでの間は、この限りでない。

2021年にGMP省令に「承認事項の遵守」が追加され、製造所におけるMF登録事項の正確な把握、遵守と、変更時の製造販売業者への連絡は不可欠となっている。

## MF制度の課題 -製造販売業者-

制度の性質上、**製造販売業者は、MF登録内容の全てを把握することはできず、その内容の妥当性や生データとの整合性までは確認できない。**

MF申請資料の**信頼性保証**に関しても、MF登録者に**一任せざるを得ない現状**がある。

国内管理人と契約関係にない場合、国内管理人が管理している**MF登録事項は入手できないケースも多い。**

### 課題：

**製剤の承認申請者とMF登録者（国内管理人）の間の契約が重要であるが、会社間の取り決めであり、必ずしも製造販売業者が望む内容にはならない。**

# MF制度の課題 -製造業者（国内管理人を含む）-

## MF登録申請時に提出する資料

### MF登録申請書

承認書に相当。

日本語で作成が必要であるため、海外製造所のMFの場合、一般的にはCTDをもとに国内管理人が和訳し、国内向けの内容にして作成している。

### CTD Module-3

原薬パートのみ。開示パートと非開示パートに分かれる（原薬製造所が決定）。英語で提出可能であり、海外製造所のMFの場合、国内管理人はメーカーが作成したCTDをそのまま提出していることが多いと思われる。但し、日本の規制に合わせて、国内管理人側で一部変更することはあり得る。

### 課題：

MF登録事項を変更する場合、関係する製剤の承認申請者及び承認取得者に事前に通知が必要である。

海外製造所の場合は、日本語を理解できず、翻訳時の誤りや照会事項の理解不足があると、MF登録内容と実態に齟齬を生じるリスクがある。

## MF登録内容の情報入手 弊社の実態

業許可書(写)、MF登録証(写)

➡申請時に入手している

MF利用許諾

➡申請前に締結しているが、上流（契約なし）の場合、難航するケースあり

MFに含まれる原薬製造所と各製造方法等の情報

➡MF登録申請書写しがあれば正確な確認ができるが、提供されないことが多い。  
開示パートに相当する情報はメール等で輸入代理店経由で入手している

原薬製造所から倉庫又は製剤製造所までの経路

➡メールや二次加工データ（Excel等）で確認している。

### 課題：

MF登録内容は部分的な情報しか入手できず、一部はメールや加工データで連絡を受けており、転記ミスなどのリスクがある。

MF登録者からの情報に誤りや不足があっても、現状では気づくことができない。

## MFを利用した承認申請における弊社の課題

マスターファイル（MF）に係る原薬情報の不備は、**医薬品の承認内容の不備と見なされ、製造販売業者の責任となる。**

MF登録内容を正確に把握しないまま、承認書に引用することで承認書とMF原薬の実態に齟齬を生じさせると、製品回収、欠品を招くリスクがある。

弊社の承認申請書の原薬情報においても、記載内容不備が複数判明し、昨年、MF管理体制の見直しと改善を実施した。

弊社で発生したMFに係る原薬情報の記載不備の事例を紹介する。



## 2. MFに係る原薬情報の記載不備 事例紹介①

- MF登録事項 変更時の連絡漏れ

## 事例①：MF登録事項 変更時の連絡漏れ -発見の経緯-

国内製造所A（国内管理人）より、GQP品質連絡あり。

海外製造所Aに対し、MFと製造実態に関する整合性点検を依頼した結果、複数の齟齬（原料の規格及び試験方法）があることが判明しました。原薬の出荷を停止しました。



➡直ちに製品の出荷を停止。

状況によっては製品回収の可能性があるため、影響ロット範囲と品質への影響について問い合わせた。

当該原薬を使用した弊社製品 3 製剤のうち、1 製剤が「安定確保医薬品」に、もう 1 製剤は「基礎的医薬品」に指定されており、製品の安定供給を確保する必要があった。

# 事例①：MF登録事項 変更時の連絡漏れ

- 齟齬内容 -

## <原料a 受入規格>

|     | MF<br>「管理項目および管理値」 | 海外製造所<br>管理実態 | 齟齬の理由   |
|-----|--------------------|---------------|---|
| 外観  | ○色から▽の結晶           | ○色から▽の粉末      | MF登録時の <b>翻訳ミス</b>  |
| 項目1 | 適合 (Method X)      | 適合 (Method Y) | 査察指摘を受け、現地の局方各条に整合させて変更したが、国内管理人に連絡なし<br><br><b>(変更の連絡漏れ)</b> |
| 項目2 | 0.005%以下           | 0.1%以下        |   |
| 項目3 | □9.2℃以上            | □9.0-▲0.0℃    |   |

国内製造所から県に報告し、出荷可否判断の考え方を相談

➡ **齟齬のあった項目につき、MFに従った試験方法で追加で試験を実施し、MF適合を保証。**

➡ 逸脱ロット措置の上、弊社の製品出荷を再開

PMDAへの薬事相談を実施、MFの修正は軽微変更届出にて可能との指示を受領、○月末までにMF軽微変更届出実施の予定です。



➡ MF軽微変更届が受け付けられたことを確認し、対応を終了。

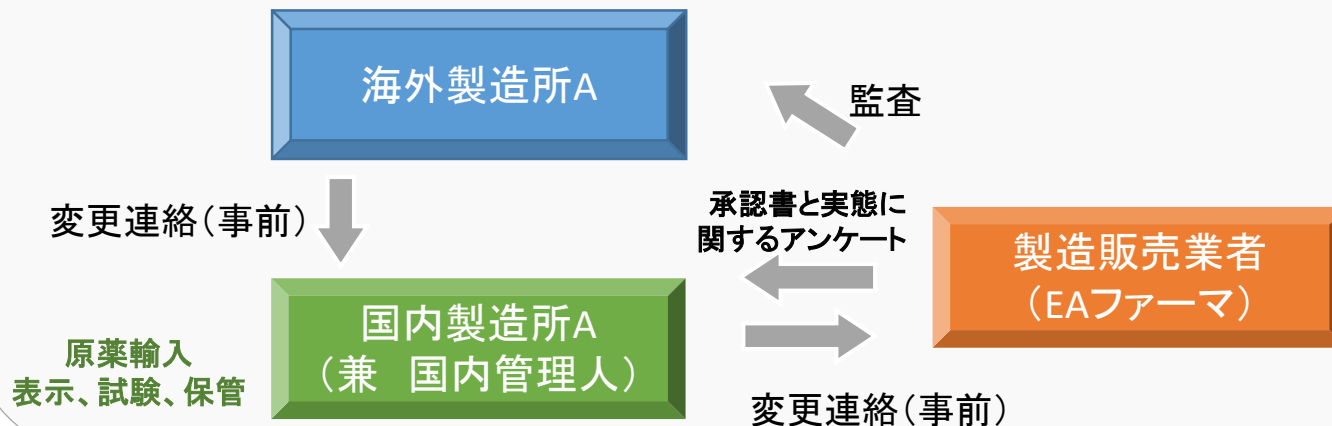
**(変更前の事前連絡の徹底と再教育を依頼)**

# 事例①：MF登録事項 変更時の連絡漏れ-製造所の管理状況-

国内管理人が原薬製造・供給に関与しており  
契約締結ができていないケース

契約締結

当該国の査察だけでなく、FDAや欧州の査察も受けている。  
EAファームとして購入量が少ないため頻繁には実地監査できず。



原薬Aに関しては、海外製造所A、国内製造所Aと3社で、品質に関する取り決め及びMF利用契約を締結している。契約上は、海外製造所Aは、MF登録事項を変更する場合、軽微な変更であっても、事前に国内製造所Aを通じて弊社に通知し、その後、正当な行政手続きを実施すると規定していた。

### **3. MFに係る原薬情報の記載不備 事例紹介②**

- 新規追加時の記載漏れ（PMDAからの指摘事例）

## 事例②：新規追加時の記載漏れ -発見の経緯-

PMDAより新規に追加された原薬Bの製造方法に関し、問い合わせあり。

➡弊社から、国内管理人に製造方法の変更の有無を問い合わせたが、詳細について回答が得られず。

原因：輸入代理店と国内管理人が異なっており、  
弊社は国内管理人との間に契約がなかった。  
秘密保持契約がないため、国内管理人は原薬製造所の情報を弊社に提供できない。



➡海外製造所Bに直接連絡して、直近に実施した変更情報を入手し、その変更内容をPMDAに報告



<通常は当該製造所には輸入代理店を通じて間接的に連絡していたが、直接連絡を取って、内容を確認の上、報告した。しかし…>

## 事例②：新規追加時の記載漏れ

- 発見の経緯、齟齬内容-  
(つづき)

依然として、承認書【製造方法】の内容がMF-Bと異なっていると指摘された。

➡ 詳細を確認するため、原薬製造所に国内管理人Bの連絡先の開示を求めたが、  
弊社は国内管理人との間に契約がないため、連絡先は開示できないと断られた。

➡ 原薬製造所Bに、直近だけでなく、それ以前も含めてどのような変更を実施してきたか、  
MF軽微変更届書等の開示を依頼した。

➡ MF-B中に、別のMF-Xが上流工程に追加されていたことが判明。



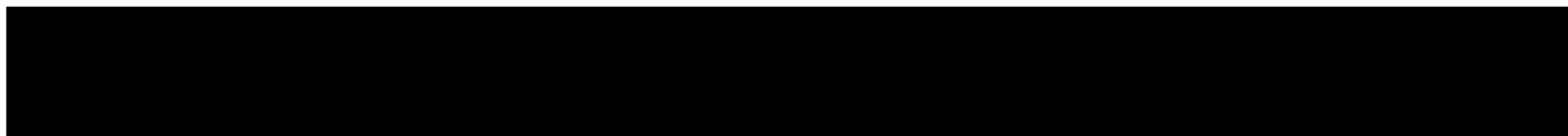
## 事例②：新規追加時の記載漏れ

-歯齧語内容-

【変更後】

【製造方法】

【連番】 : 001



詳細な製法は、原薬等登録原簿〇〇〇MF△△△△  
記載の通り。

に

承認書に記載していなかった  
(MF-X) !

【次の製造方法の連番】 : 002

【原薬等登録番号】

【原薬等登録番号】 : □□□MF▽▽▽▽

← 承認書に記載していたMF番号 (MF-B)

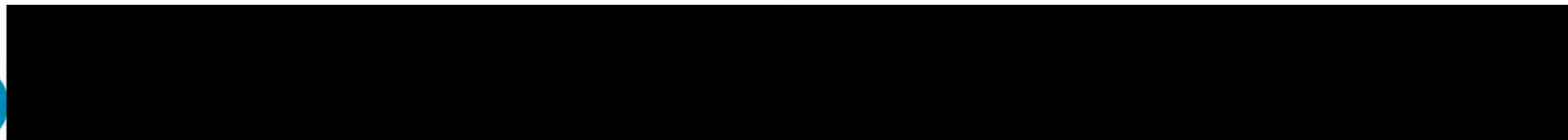


【製造方法】

【連番】 : 002

【製造所の名称】 : ABC Production

← MF利用契約及び品質取り決めを締結している原薬製造所



## 事例②：新規追加時の記載漏れ -発生原因-

1. 欧州等のDMFでは、MF-Bの原料がStarting Materialとして認められて承認されており、2019年にJ-MFも、MF-Bの原料をStarting Materialとして、登録されていた。

後のPMDAからの照会事項（2020年）で一つ前の上流工程から記載するよう指導を受け、軽微変更届にてMF-B中の工程の冒頭 連番001にMF-Xが追加された。  
この変更により Starting MaterialはMF-Xの原料に変更になっていた。

2. J-MFの添付資料であるCTDは、MF-Bの原料がStarting Materialと規定されたままであった（軽微変更届時 CTDの変更漏れ）。
3. 2020年の時点で、海外のDMFとJ-MFに相違が生じたが、2. のとおり、CTDの変更が漏れていたため、海外製造所は相違を認識していなかった。  
MF-Bの原料をStarting Material（誤）として、弊社にも情報が提供された。

## 事例②：新規追加時の記載漏れ -発生原因（つづき）-

### 原因（海外製造所）：

照会事項、軽微変更届は日本語であったため、十分に理解されていなかった。  
【製造方法】欄に記載された工程は、GMP管理が必要というルールを知らなかった。

### 原因（製造販売業者）：

一変申請時に、弊社は 輸入代理店を通じて、CTD（上記2.）の提供を受け、それを元に MF-B以降をGMP工程と認識して、承認書【製造方法】欄を作成した。  
（弊社は国内管理人が管理しているMF登録事項は入手していなかった。CTDは正確という思い込みがあった。）

## 事例②：新規追加時の記載漏れ -問題点-

### 1. 承認書対応

未記載の製造所（上流）については、弊社よりGMP適合性調査申請を行っていない。

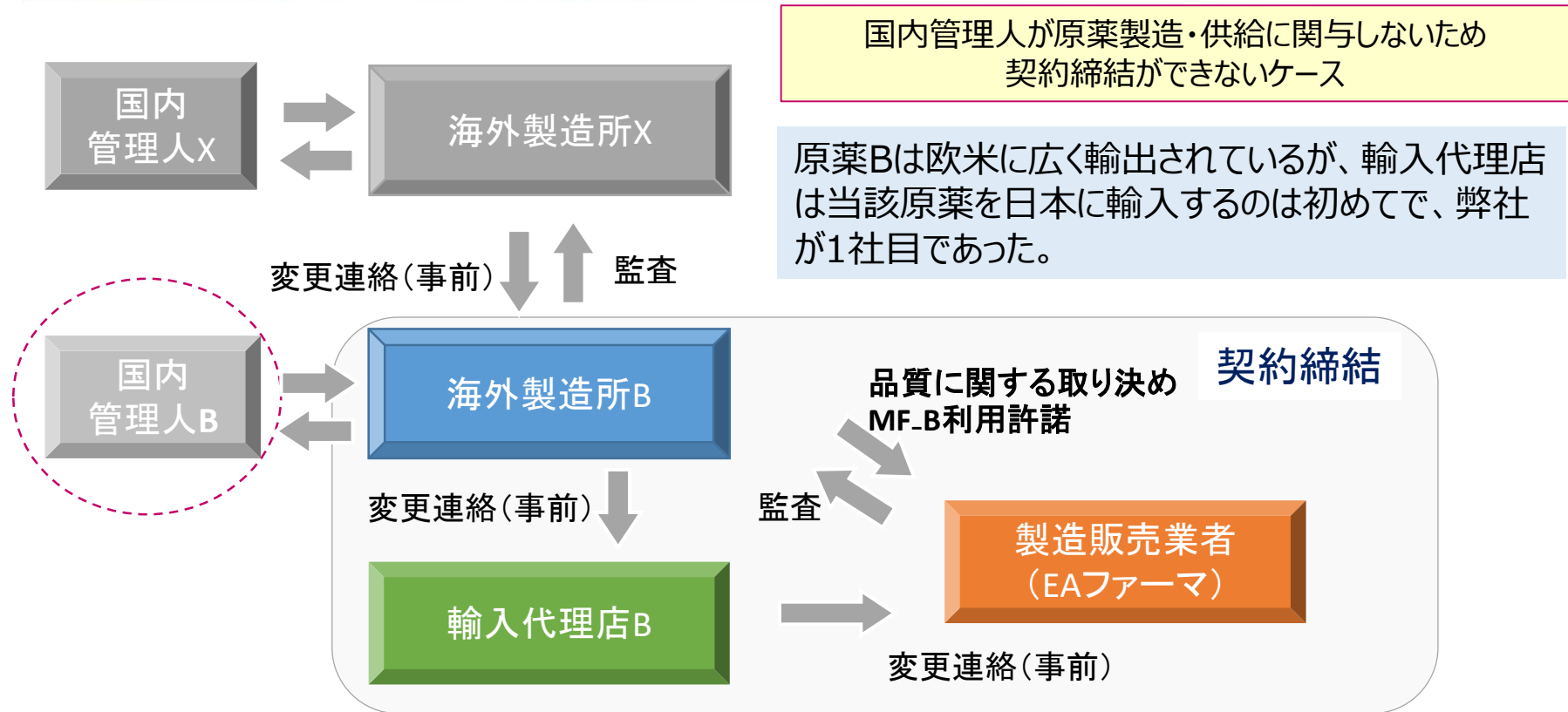
➡調査の結果、製造所（上流）は他社により、GMP適合性調査を受審（適合）しており、かつ弊社も他の原薬を購入しており、製造所監査等も実施済みであった➡偶然ではあるが、大幅な遅延を回避できた。

### 2. 原薬製造所、輸入代理店との情報共有

正確な情報を入手して、申請できていなかった。情報の入手・承認書作成の責任体制を明確にする必要が示唆された。

## 事例②：新規追加時の記載漏れ

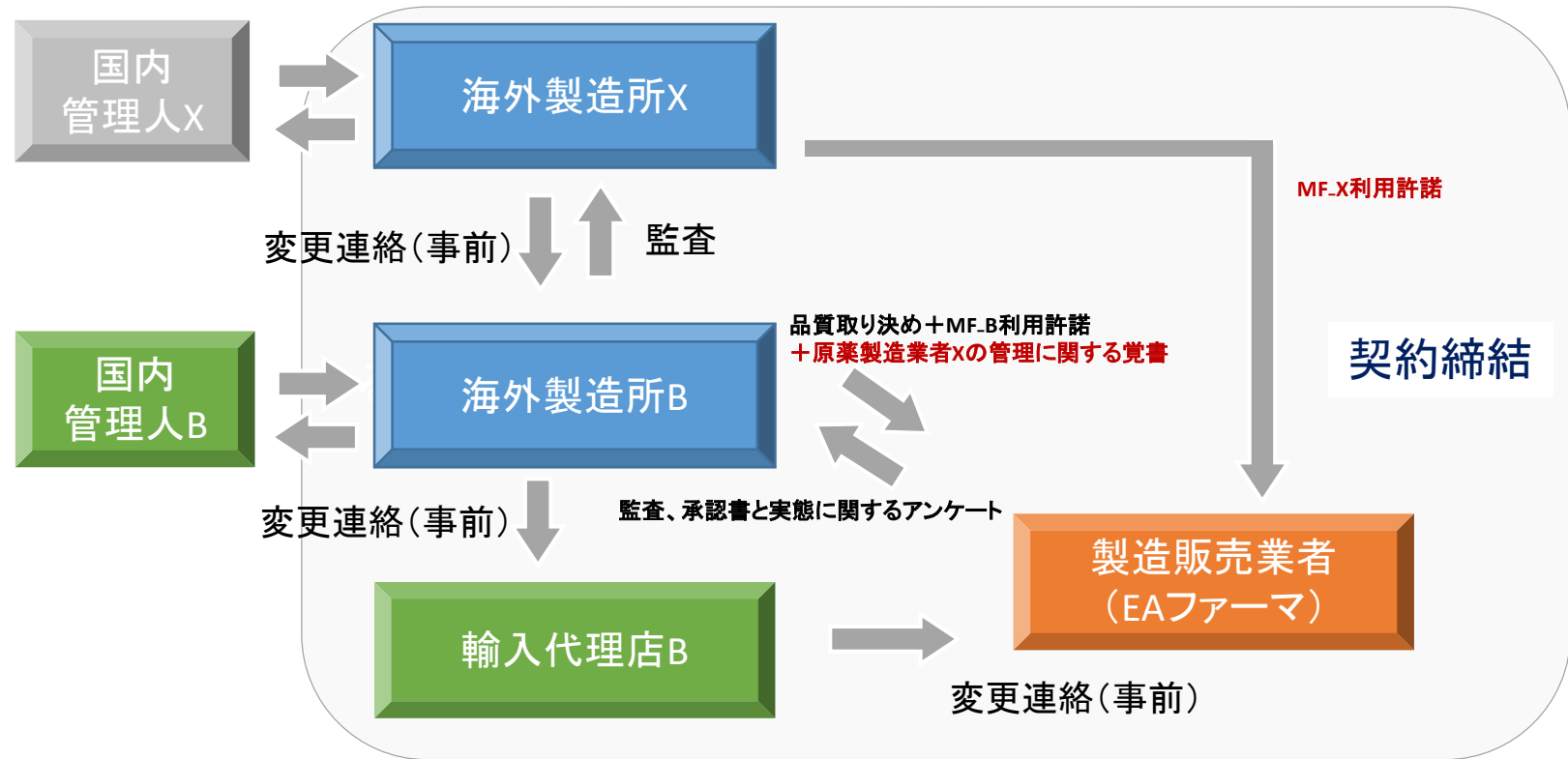
–製造所の管理状況–  
改善前



原薬Bに関して、輸入代理店と3社で、品質に関する取り決め 及び MF利用契約を締結していた。国内管理人Bとは契約関係になかったこともあり、MFの情報は輸入代理店Bを通じて入手し、承認申請を実施していた。

-対応内容-  
製造所の管理状況 改善後

## 事例②：新規追加時の記載漏れ



製造所（上流）と MF利用契約・品質に関するStatement（L字契約）を締結でき、MF-Xを承認書に追加できた。

**残課題：**国内管理人Bに、契約締結を打診したが、交渉は成立せず（ただ、登録内容の変更時に直接連絡が来るようになった）

## 4. MFを利用した承認申請における 信頼性の確保

- 承認書齟齬防止と信頼性向上に向けた取り組み



# MFを利用した承認申請に係る弊社の課題

原薬製造所（国内管理人を含む）から正確な情報を入手して申請できていなかった。  
また事例②では、MF登録内容とCTDの不整合が確認された。

これを踏まえ、以下の改善に取り組んだ。

1. 薬事部門を中心にプロジェクトを立ち上げ、再発防止と改善検討を実施
2. 製造所の製造管理・品質管理の実態把握の強化
  - 承認書/MFと製造管理・品質管理の実態に関する整合性点検
  - 製造所監査

# MF管理体制 改善プロジェクト2022

## 1. 対応事項の抽出

メーカー選定～申請・承認までの各段階の対応に抜け漏れが無いよう、対応項目と必要資料を抽出し、リストを作成して、標準化を図った。

- 原薬メーカー選定時アセスメントチェックリスト
- 薬事申請を行うために必要な情報・資料リスト
- 原薬製造業者より入手すべき情報・資料リスト
- 原薬製造業者等との契約・取り決め
- GMP対応リスト（委託前監査、GMP適合性調査）

## 2. 社内各部署の役割分担の明確化

各対応について、窓口となる主管部署と関連部署を規定した。

# MF管理体制 改善プロジェクト2022 (つづき)

## 3. MFの信頼性確保

MF登録内容とそれに係る申請資料の信頼性については、作成者に信頼性保証を確実に実施して頂くため、MF登録者に、信頼性の基準の遵守に関する陳述書の提出を求めることとした。

原則として新規原薬の追加時に、QA部門から依頼する。

但し、国内管理人と契約がない場合等は困難であり、提出は任意とし、必須要件とはせず。

## 4. 不適切事例の共有、教育訓練

薬事及び信頼性保証部門の担当者に過去事例を共有し、不適切な事例の発生原因や対策を周知することで、再発防止を図る。

# 製造所の製造管理・品質管理の実態把握の強化

## 1. 承認書/MFと製造管理・品質管理の実態の点検に関するアンケート

代替試験法の使用がないか等、試験、試薬に関するチェック項目を追加するなど、過去の齟齬発生事例も踏まえ、アンケート内容の見直しを実施した。

## 2. 製造所監査

QA部門による製造所のGMP監査時に以下の点を確認する。  
この際、**実担当者のヒアリング**も重視している。

### 品質システム：

承認書齟齬点検の手順があり、QA部門により、計画的に実態の点検が実施されているか、調査する。

### 実態調査：

直近2ロットの製造指図・記録書および試験指図・記録書を調査し、記録上、承認書と実態が整合しているか、また、データインテグリティ上の問題をみとめないか。

## 今後に向けて

---

承認申請書の齟齬・相違を防止するためには原薬製造業者から十分な情報を入手し、当社で申請資料を適切に作成・確認することが基本である。

但し、申請までには、対応しなければならないことが多く、MF管理体制や手順が確立していないと原薬製造所、MF国内管理人とのコミュニケーション不足・交渉不足により、齟齬や不都合を生じてしまう。

**MF制度の利点とリスクを正しく理解した上で、適切なMF管理体制を構築し、改善を継続していく。**



Eisai Group

ご清聴ありがとうございました。