

平成14年度第1回マスターファイル検討会 議事要旨 (案)

平成15年3月14日 14:00~16:00

経済産業省別館 第1111会議室

開会の辞—本検討会の設置理由 (事務局)

平成17年度よりマスターファイルが法制化されることに伴い、その技術的データの内容、薬事申請における位置づけ、電子化への対応等の観点から、マスターファイルの運用方法に関する指針を作成するに当たり、広く専門家の意見を聴くために本検討会を設置した。本検討会における活発な議論をお願いしたい。

委員の紹介

マスターファイル検討会は11名の委員及び6名の参考委員で構成されている。(マスターファイル検討会 委員名簿参照)事務局を審査管理課、佐藤専門官、大原技官が務める。当日参加の委員9名、参考委員5名の自己紹介を行った。

座長選出

全会一致で小嶋委員(国立医薬品食品衛生研究所薬品部長)が座長に選出された。

事務局からの概略説明

事務局より、配布資料の確認と、背景説明並びに主な検討事項の説明があった。

[背景説明]

平成17年度から施行される改正薬事法の大きな柱として、承認許可制度の見直しが挙げられる。従来の製造承認制度から欧米型の販売承認の形をとることにより、企業の分社化あるいは製造工程に係るアウトソーシングの自由化等への対応が可能となる。マスターファイル制度は欧米においてすでに運用されているものであり、本邦においても新しい販売承認制度に連動させて実施したいと考えている。本検討会においては、欧米での運用状況も踏まえて、多方面の専門家の意見を十分に反映させた運用方法を、1年の期間で検討いただきたい。

[本検討会における主な検討事項]

- (1) マスターファイルの提出資料内容に関するガイドラインの作成
- (2) 登録システムの検討
- (3) 電子化の対応
- (4) その他

議事内容－フリーディスカッション形式

今回は第 1 回の検討会ということで、各委員によるフリーディスカッション形式にて議事が進行された。以下に論議の内容をいくつかの項目にとりまとめて記述する。

[マスターファイルの登録対象]

- ・ 登録対象としては、原体、添加物、その他包装材、中間体、医療機器材料等が考えられる。
- ・ 業界としては登録対象の範囲をあまり限定しない方が良いと考えている。
- ・ 医療機器材料は工業用途に用いられるものが多く、原薬とは考え方かなりの差がある。また、繰り返しの試験が非常に多くみられ、無駄を省くという観点からデータを共有できるシステムが望まれる。
- ・ 添加剤は、原薬というより化学物質という概念で捉えられており、局方でも GMP からは外され、自主基準で管理されている。添加剤メーカーとしてはマスターファイルに登録することにより、GMP の対象になってしまうのでは、という危惧を持っている。
- ・ バイオ医薬品の場合、製法が日々見直されるものであるがため、マスターファイルに登録しても変更が多く、運用面での十分な検討が必要と思われる。
- ・ 生薬に関しては、何が原薬に相当するのか、誰が原薬メーカーなのかという問題が生ずる。どのように読み替えるべきかという検討も必要であろう。
- ・ 中間体に関しては、現在製造業許可をとらなくとも良いことから、マスターファイルの対象となるか難しいところであろう。

[マスターファイルの提出資料・審査]

- ・ CTD のフォーマットを参考にして検討すべきであろう。但し、必ずしもフォーマットを一致させる必要はないと思われる。
- ・ 登録資料が、審査資料として充足している場合もあれば、不足している場合も考えられる。不足している場合、どのように対応すべきか考える必要がある。
- ・ 審査側としては、不足している部分については、新薬の申請者に求められるものと考えている。
- ・ 原則として、マスターファイルは登録時に審査は行わず、それを用いて新薬申請が行われたときに、該当部分の審査を実施することとなる。

[登録情報の開示・非開示について]

- ・ 製剤メーカーが製品の安全性・品質確保に責任をもつため、原料メーカーからの開示が必要な情報（申請者パート）がある。
- ・ また、申請者（＝製剤メーカー）には開示しない情報（制限パート）であっても、公衆衛生上、安全対策上、行政から一般に公開せざるを得ないケースもあり得る。
- ・ 情報の公開に関しては、情報公開法とのかかわりもある。

[ノウハウの問題]

- ・ 本年7月からのCTD運用開始に伴い、製造法（工程）のより詳細な記述が求められるようになる。従って、今後ノウハウを保護することは重要なこととなろう。
- ・ 製造ノウハウを知的財産として保護するとともに、品質を如何に保持するかという観点からも議論しなければならない。

[マスターファイルの変更・閉鎖]

- ・ マスターファイルの記載内容に変更があった場合の取扱いについては十分に議論する必要がある。
- ・ 特に、申請資料の一部として使用される場合には、承認事項内の変更なのか、全体の品質に影響を与える変更なのか、軽微な変更なのか等により、その変更の手続きを考慮すべきである。
- ・ マスターファイルの閉鎖に関しても、登録と同様任意とすべきなのか検討が必要であろう。

[その他]

- ・ 原薬等をマスターファイルに登録する場合としない場合とで、医薬品の審査に混乱をきたさないよう考慮が必要である。
- ・ 特許情報とのかかわりについて、欧米での状況を確認すべきであろう。
- ・ マスターファイルの相互認証に関しては、マスターファイル登録をもって審査がなされるわけではないので難しいと考えられるが、将来的には考慮すべきことであろう。
- ・ 技術的な検討における新たな参考人・専門家の活用が必要となる可能性がある。今後、事務局にて検討する。

今後の予定（事務局）

今回の論点をまとめて、今後の検討事項を整理した後に次回の検討会の日程を事務局より連絡する。

今後の予定はおよそ以下の通りである。

平成 15 年 4 月～6 月	ガイドライン案等を作成
平成 15 年 7 月～9 月	電子化仕様の検討
平成 15 年 10 月～12 月	パイロットスタディー

以上

平成 15 年度第 1 回マスターファイル検討会 議事要旨 (案)

平成 15 年 5 月 30 日 14:00~16:30

経済産業省別館 第 1014 会議室

1. 開会 (事務局)

平成 15 年度第 1 回マスターファイル検討会 (通算 2 回目) の開催にあたり、まず事務局より下記 2 名の委員の変更連絡があった。

新委員：木村和也 (大阪府健康福祉部薬務課) ←旧：柳原義彦 (所属：同左)

新参考委員：小幡孝行 (日本医薬品添加剤協会) ←旧：木嶋敬二 (所属：同左)

2. 審議事項

(1) 資料および審議事項の確認

事務局より下記の通り、配布資料の確認と、今回の審議事項の説明があった。

[配布資料]

資料 1. DMF 登録項目 (案) と原薬 CTD-Q 項目との関係

資料 2. 医薬品の承認申請のための国際共通化資料 CTD の構成

資料 3. MF 利用時の承認審査対応フロー (案) / MF の変更登録フロー (案)

資料 4. 原薬等登録原簿 (マスターファイル) の登録に関する細則 (施行規則) (案)

資料 5. 医療用具マスターファイル制度の課題について

資料 6. 米国及び EU における DMF

その他：マスターファイル検討会 委員名簿

薬事制度の見直しの見直しについて (委員のみ配布)

マスターファイル関連条文 新旧対照表 (委員のみ配布)

[審議事項]

議題 1 マスターファイル (MF) のデータ項目について

- ・ MF は原薬等の製造者が任意に原薬情報を登録できるシステムであるが、MF 登録データを審査資料の一部として使用する場合には、通常の申請資料と同等のものが提出されるべきであり、同様に審査されるべきものである。
- ・ 今回は医薬品をモデルとして、施行規則 (案) に記載された登録項目と CTD-Q 項目との関係について議論したい。(資料 1 および資料 2)

議題 2 マスターファイル (MF) の登録に係る手続きについて

- ・ 新規に登録する場合と、登録後に変更する場合のフロー (案) を資料 3 に示したので、これを用いて、登録手続き等について議論したい。

(2) 議題1 マスターファイル (MF) のデータ項目について

[登録項目の任意性]

- MFを登録する際、「資料として登録できるデータの項目」に関しては、すべての項目について記載が必須ということではなく、登録できる項目について記載するという考え方である。
- 例えば、米国では原薬等のDMF登録はType2に分類されているが、記載項目全てについて必ずしも記載されていない例も見られる。
- 但し、全ての項目を登録することが必須ではないものの、MFが申請資料の一部として使用される場合で、登録されていないデータがある場合には、別途申請者により不足データを申請資料に追加するなど、審査上の手当てが必要となろう。

[CTD-Qとの関連]

- 実際の登録項目はCTD-Qのモジュール3に相当するのか、あるいはモジュール2も含めて考えるべきかという観点から議論がなされた。
- EUではモジュール3は申請者パートと制限パートに別れており、従来両方にエキスパート・レポートが求められていたが、今後は制限パートにのみエキスパート・レポートを添付することとなる。また、米国では、DMF(ドラッグマスターファイル)をモジュール3と位置づけている。
- MFは基本的にデータであり、概要まで求めるものではない。従って、モジュール3が該当するとの意見が大勢を占めた。
- 一方、日本では実際にはCTD-Qのモジュール2が審査の対象となるため、モジュール2もCTDのデータ項目として考慮するべきではないかとの考え方も示された。何らかの形で、モジュール3のサマライズが必要となるかもしれない。今後、さらに議論すべき点であると考えられる。

[申請者 (Open) パートと制限 (Closed) パート]

- EUではDMFを申請者パート(申請者に伝えるべきパート)とASM制限パート(申請者にも開示しないパート)の2つに分けており、米国では基本的にすべて制限パートとして取り扱っている。日本ではEU式のほうが馴染みやすいと思われる。
- ノウハウとして保護すべき部分は原則として製造方法・工程のみであろう。モジュール2が書けるくらいの情報は申請者に渡すべきではないか。特にバイオ医薬品については申請者が知っておくべき情報は多いと思われる。
- いずれにしても、必要な情報が申請者に渡るシステムを構築すべきである。例えば、MF登録者と承認申請者の間で、情報の開示・取扱いに関する契約を事前に交わすことは重要となろう。

[構造・設備に関するデータ・情報]

- ・ CTD項目中に Appendix として提示されている項目（例えば生物薬品に関する構造・設備関連データ）は、MF登録項目として明記されていないが、項目としては含まれるものと解釈される。
- ・ 特に生物薬品の場合、製法変更・審査等を念頭におけば、MFに施設・設備関連の情報が含まれていたほうが良いと思われる。
- ・ また、CTD項目 3.2.P.3.4にあるように、重要工程、または重要中間体が考えられる場合には、それらの工程についてのみ構造・設備に関する記載を限定することも考えられる。
- ・ 審査に際しては、構造・設備に関するデータは生物薬品についてのみ要求されるものであり、化成品については特に必要ないものと考えている。但し、審査の過程で特に必要とみなされる場合には、化成品であっても提出が求められることもあり得る。
- ・ 本件については、事務局が、日薬連等関連団体と協議し、特に生物薬品の構造設備に関して取り纏め、次回の検討会にて報告することとした。

[添加剤他]

- ・ 米国 DMF では、添加剤の登録時に製造法、規格、試験法以外に毒性に関する情報も求められている。特に、新添加剤の場合には毒性（安全性）に関する情報は必要であろうと考えられる。
- ・ 米国での添加剤に関する DMF はあまり利用されていない状況であり、FDA も危惧をいんでいるというのが現状である。今後、ICH-CTD フォーマットに従い、より詳細な資料を求めていくことが検討されている。

[データ項目－その他]

- ・ 日薬連としては、製剤パルクも登録できるよう要望している。本日議論した原薬、添加剤と同様、CTD との関係をまとめ、その資料をもとに次回検討することとした。
- ・ その他、医療機器等今回議論しなかったものについても次回検討することとした。

(3) 議題2 マスターファイルの登録に係る手続きについて

資料3のフロー（案）を用いて議論を行った。

①MF新規登録の場合

- ・ MFを誰も参照しない場合、そのMFの取扱いをどうするかルールを決める必要がある。今後、欧米のルールを参考に検討することとした。
- ・ MFの事前審査は行わない。MF登録拒否事由は形式的なものであり、必要書類が

添付されているか否かといった部分のみでの判断となる。法的には、承認審査の過程でMFを審査することとなる。

- ・ MFの登録（提出）のタイミングとしては承認申請前が主流となることが予想される。
- ・ 承認申請時の照会事項については、原則として申請者へ照会されることとなる。但し、申請者に開示されていない原薬の情報に関する照会事項は直接MF登録者へ行くこととなるが、当局とMF登録者が何らかのやり取りをしていることは申請者にも知らせるべきであろう。但し、申請者の照会事項をすべてMF登録者に知らせることは考えていない。MF登録者のノウハウを犯さない範囲で対応できるよう考慮すべきであろう。
- ・ 添加剤に関しては、GMP対象外であるため、GMP適合性調査等を含む本フローはそのまま適応することはできないと考えている。

②MF変更の場合

- ・ 変更時には「変更前の事前連絡」がMF登録者から製剤申請者に行われることになっているが、連絡という一方的な形でなく、両者による事前協議のような形が望ましいと思われる。
- ・ 変更の理由としてはMF登録者（原薬メーカー）側のニーズが殆どであり、製剤側の要望からMFを変更するケースはきわめてまれであると予想される。
- ・ MF登録者が変更を行う場合の事前連絡の詳細に関しては、両者で契約を結ぶ等、事前の取り決めを行っておくことが必要であろう。欧米では変更の事前連絡はDMFホルダーの義務となっている。
- ・ 「品質影響の事前相談・確認」に関しては、現在実施されている機構の治験相談のようなコンサルティングシステムではなく、個別に相談を受ける基本的行政姿勢と考えてほしい。但し、MF登録者と審査サイドの間だけでなく製剤申請者と審査側との相談・確認も重要と考えられる。
- ・ EUでは同等性データを添付した Notification Letter を事前に申請者に送付することになっている。また、要望があれば、実験室レベルで生産したサンプルを提供している。
- ・ 「軽微な変更ガイドライン」については平成17年までに提示されるものであり、現在検討中である。当該ガイドラインの確定を待って、MFにどのような形で反映させるか検討したい。
- ・ 例えば、生薬の例では、変更の際に同等性をどのように評価するかきわめて難しい場合が多い。「軽微な変更ガイドライン」中で生薬の変更に関する規定等を考える必要性があらう。
- ・ 医療用具の世界では、通常、機密保持契約をもって原材料メーカーが医療機器メー

カーにノウハウを開示しており、「医療用具マスターファイル」はあまり利用されていないのが実情である。今後、法整備していく中で、MF 制度の中にもうまく取り込むことを考えなければならない。

(4) その他

[原薬等登録原簿（マスターファイル）の登録に関する細則（施行規則）]（資料4）

- ・ 資料4はパブリックコメントを求める際のたたき台であるため、本日の議論を加えた形で公表したい。
- ・ ②に関しては、新添加剤にあっては安全性に関するデータも登録できることを追記する。
- ・ ⑥に関しては、MF 登録業者のみが知りうる内容で、承認書に記載が困難なものについては、MF（登録原簿）に内容を記載し、承認事項の一部とみなすことを追記する。
- ・ ⑦に関しては、MF はデータ登録であるため、全ての変更は一部登録変更の対象であることを確認した。
- ・ ⑩に関しては、「有効性または安全性に影響を与える恐れがある場合」という表現が曖昧であるため、文言については事務局で再考する。

3. 今後の予定

- ・ 本日議論した医薬品・添加剤以外の部分については次回議論できるよう準備する。
- ・ 今回の論点をまとめて、さらに議論を進められるよう整理した後に次回の検討会の日程を事務局より連絡する。

以上

平成 15 年度第 2 回マスターファイル検討会 記録

平成 15 年 9 月 4 日 14:00～16:30

経済産業省別館 第 1014 会議室

1. 開会（事務局）

平成 15 年度第 2 回マスターファイル検討会（通算 3 回目）の開催にあたり、まず事務局交代の連絡と、新事務局の岸田審査管理課長のあいさつがあった。

2. 審議事項

資料および審議事項の確認

事務局より下記の通り、配布資料の確認と、今回の審議事項の説明があった。

【配布資料】

資料 1-1	改正薬事法の施行について（案）平成 15 年 6 月 医薬局発出
資料 1-2	マスターファイルに対して寄せられた主なパブリックコメント
資料 1-3	MF 登録事例
資料 1-4	制限パート／申請者（開示）パート 関連資料
資料 1-5	登録と承認（登録の変更と一変）に係る書類の流れについて
資料 1-6	DMF と承認申請書
資料 2-1	マスターファイルに関して登録が想定される事項（データ）（案）
資料 2-2	医療用具関係マスターファイル検討事項（案）
資料 2-3	漢方製剤 関連資料
資料 2-4	「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究」（抜粋）

【審議事項】

議題 1 パブリックコメントに関する意見等について

- ・ 前回、5 月 30 日の MF 検討会審議に基づき、6 月 18 日から 8 月 17 日まで一般の意見を募集したところ、大きく 6 つ（登録の範囲、登録手続き、登録内容、一部変更登録に関する事項、登録業者と製造販売業者との取決めおよび MF 登録情報の公開）に分類されるコメントが寄せられた。
- ・ 本日は、主な意見（パブリックコメント）に基づき、MF のシステムについて確認・議論を実施するとともに、事務局より配布した資料に基づき、MF を使用した場合と使用しない場合の承認書の内容、制限パートと申請者パートの記載内容をどのように整理するか、等の議論を実施する。

議題 2 マスターファイル登録事項等について

- ・ 医療用医薬品、一般用医薬品、漢方生薬、添加剤、医療用具に関し、MF に登録が想定される事項に関して議論を実施する。

議題1 パブリックコメントに関する意見等について

[MF 登録事例について (資料 1-3)]

- ・ MF を使用しない場合、使用した場合、いずれの場合にも同一の審査内容を確保することを想定し、事例を作成した。MF を使用した場合の承認書には MF の登録番号を記すが、MF に遡ればすべての承認書記載事項が担保されることとなる。

[制限パート/申請者 (開示) パートについて (資料 1-4)]

- ・ 基本的には製造ノウハウに係る部分は制限パートに、申請に必要な情報については申請者パートに振り分けられるべきであろう。
- ・ 「規格及び試験方法の妥当性 (設定根拠)」に関してはどちらに振り分けるべきかとの観点から、以下の議論がなされた。
- ・ 例えば、不純物の規格に関しては、通常、製剤メーカーに設定義務があることから、規格設定の大部分は申請者パートに含めるべきであろう。
- ・ 試験方法開発上のノウハウはあろうが、試験方法設定に関する詳細が申請者に知らされていない場合には、受け入れ試験にも影響してくるものと思われる。
- ・ 原薬の類縁物質・残留溶媒等に関する情報は製剤にも大きく影響するものであり、安全性の観点からも、申請者に必要な情報であろう。
- ・ 基本的に、「規格及び試験方法の妥当性 (設定根拠)」に関しては申請者パートとし、ノウハウに係る部分のみ制限パートとする。記載の方法については事務局に一任する。

[CTD-Qとの関連]

- ・ マスターファイル (MF) は添付資料の代わりに使われるものであり、モジュール 3 に相当するものと考えられる。
- ・ 審査の対象としてはモジュール 2 も審査の対象となることから、モジュール 3 が全て開示されていなければ、モジュール 2 が申請者により作成できないという問題も生ずる。この場合モジュール 2 を MF に含めることも議論する必要があると思われる。
- ・ 実際の登録項目は CTD-Q のモジュール 3 に相当するのか、あるいはモジュール 2 も含めて考えるべきかという問題については、今後、さらに議論を継続することとなった。

[登録と承認 (登録の変更と一変) に係る書類の流れ/MF と承認申請書について (資料 1-5 および 1-6)]

- ・ MF 登録と新規承認、及び MF 登録の変更 (軽微変更含む) と承認一変に係る書類の流れに関して事務局より概略が説明された。以下、討議内容を記す。
- ・ 登録申請書に記載されたものすべてが申請者には行政情報のみが渡ることとなり、内容情報は伝わらない。

- ・ MF 登録内容に関し変更を行う場合、製剤に重大な影響を与えるか否かを判断するために、MF 登録者と申請者間の協議は必要となろう。
- ・ 軽微な変更の場合に、MF 番号をどのようにするかについては、行政・製造メーカー・原薬メーカーの間で共通に管理できるようなシステム（枝番号のつけ方など）を考慮すべきであろう。
- ・ 「軽微」の範囲に関し、「品質に影響を与える／与えない」の判断基準については、承認申請における軽微変更にも関連してくることから、何らかのスクリーニングあるいは指標などが必要になってくると思われる。
- ・ 最終工程の変更など品質に影響を与える可能性がある場合も考慮すべきであり、行政との協議等も含め、運用面で工夫する必要があるであろう。
- ・ 現状では、MF の変更に関してはすべての変更が届出の対象となっており、承認申請書の届出対象範囲と異なる部分が出てくるため、軽微な変更も含め、システムを考慮する必要があるであろう。
- ・ 品質のみならず、有効性・安全性に関して影響を与える可能性がある場合についても含めて考慮すべきであろう。
- ・ MF の軽微な変更の届出については、承認申請における軽微変更の考え方に合わせて検討することが必要であろう。

議題2 マスターファイル登録事項等について

マスターファイルに関して登録が想定される事項について下記の議論がなされた。

[医療用医薬品]

- ・ 原薬の規格及び試験方法については、原則承認申請者に開示とし、規格・試験方法についてのみの登録は想定し得ないとする。
- ・ 製造方法における原薬製造業者の知的財産に係る部分は登録事項と想定される。但し、最低限の製造フローについては承認申請書に開示する。
- ・ 原薬の製造方法については公定書収載品であっても承認書に記載することが前提であり、MF に登録され保護された事項であっても、承認事項と同様に薬事監視の対象となるものとする。
- ・ 徐放製剤等、製造工程の部分的な委受託を行っている場合の、受託製造業者における製造方法に関しては登録対象と想定される。

[医療用具]

- ・ 対象範囲としては多くの場合、体液に接触する化学合成材料、例えば透析器、カテーテル類、骨整形材料、歯科材料、コンタクトレンズなどが想定される。
- ・ 実際の想定例として中空糸型透析器をもとに、登録すべき内容が事務局より説明された。
- ・ 「仕様の設定に関する資料」ならびに「安定性及び耐久性に関する資料」は製品そのものに関する資料であるため、これを登録事項とすべきか（MF に馴染む項目か）どうかの議論も必要とする。
- ・ 低リスク医療用具（クラス2）に関しては、新薬事法にて第三者登録認証機関によ

る認証事項となるため、MF の登録認証機関への公開に関しても検討を要すると思われる。今後、事務局にて検討する。

- ・ 材料の耐久性・保存性のデータに関しては多くの場合材料メーカーよりも機器メーカーが持っていることが多いと考えられるが、材料メーカーが保持している場合には MF を利用することができるものと思われる。
- ・ 例えば、材料に使用される可塑剤の溶出性・安全性などについて MF に登録することは有用と思われる。
- ・ 医療用具関連についてはこれらの議論をもとに、事務局にてさらに検討することとした。

〔添加剤〕

- ・ 新添加剤の製造法、非臨床試験データ及びプレミックス添加剤の配合割合や規格・試験方法において添加剤メーカーの知的財産にかかる部分については登録事項として考えられる。
- ・ 添加剤の製造方法に関し、公定書収載品については対象としないことが提案された。
- ・ MF で保護された事項については承認事項と同様薬事監視の対象とすることを想定している。即ち、登録内容（品質管理上パラメータ・製造フロー等）については承認事項と同様きちんと管理すべきものとする。
- ・ 公定書収載品ではなくとも、使用実績があり、添加剤辞典に載っているものに関してはどのように考えるか今後検討が必要であろう。
- ・ 製剤中の添加剤を変更する場合には公定書収載品といえども十分に管理し、注意を払うべきである。
- ・ 添加剤については使用契約書締結の対象外としてほしい旨のパブリックコメントがあったが、例外とすることは難しいのではないかとの指摘があった。

〔一般用医薬品（ダイレクト／スイッチ OTC を除く）・殺虫剤・医薬部外品〕〔漢方生薬〕

- ・ 一般用医薬品の規格及び試験方法については原則開示されており、製造方法についても MF 登録が必要とされるレベルの承認事項はないものと考えられることから、特殊なケース以外は MF の対象外と考えて差し支えないとの意見があった。
- ・ 漢方生薬に関しても、公定書収載品の製造方法は基本的に開示されていることから、特に MF にて登録の必要性はないとの意見があった。

3. 今後の予定

- ・ 本日議論した内容については事務局にてとりまとめたうえで次回の議題とする事項を整理することとしたい。
- ・ 次回より電子申請に関する議論も開始する予定である。次回の検討会の日程を事務局より連絡する。

以上