

## マスターファイル(MF)の 電子化(案)

平成16年3月12日

平成15年度第3回マスターファイル検討会

### 検討のための前提

- マスターファイル(MF)は医薬品原薬、製剤原料、添加剤、医療機器原材料、容器・包装材等に適応される。
- MFの内容は製造販売業者に開示する必要はない。
- 承認申請に提出する資料の形式は医薬品はCTD、医療機器はSTEDで提出される。
- MFの審査は承認申請と同時に行われる。

## MF登録できる範囲

### ▮ 承認審査等において製造方法等の品質に関する詳細な資料を提供することが要求されている

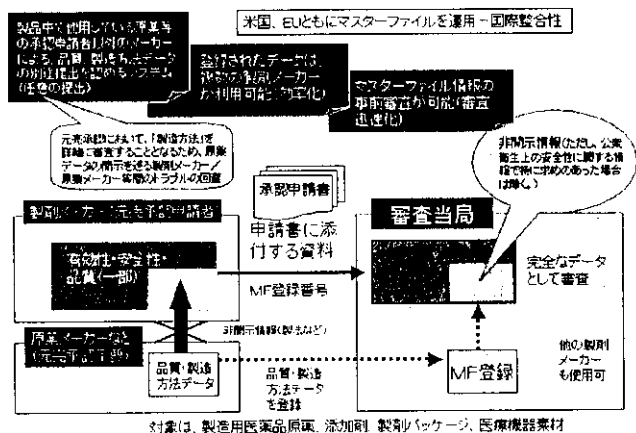
- 専ら医薬品の製造の用に供されることが目的とされている医薬品  
(例) 医薬品原薬、製剤原料 (バルクのうち、特殊な剤型等)
- これまで医薬品の製造に使用されたことのない添加剤又はこれまでの成分の配合割合と異なる添加剤  
(例) 新規添加剤、新規プレミックス添加剤
- 専ら医療機器の製造の用に供されることが目的とされている原材料  
(例) 医療機器原材料
- このほかに、厚生労働大臣が指定する原材料  
(例) 容器・包装材 (承認審査において必要性を指摘されたものに限る)

## MFの登録内容

### ・ 登録できる事項は、

- ① 製造所の名称及び所在地
- ② 原薬等の名称
- ③ 原薬にあつては成分及び分量又は本質
- ④ 製造業許可・外国製造業認定の区分及び許可・認定番号
- ⑤ 原薬等国内管理人の氏名・住所
- ⑥ 製造方法
- ⑦ 規格及び試験方法
- ⑧ 安定性に関する情報
- ⑨ 貯蔵方法及び有効期間等
- ⑩ 安全性等に関する情報

# MFの概略



厚生労働省: 薬事制度の見直しについて(案) 参考資料 より(平成14年4月5日)

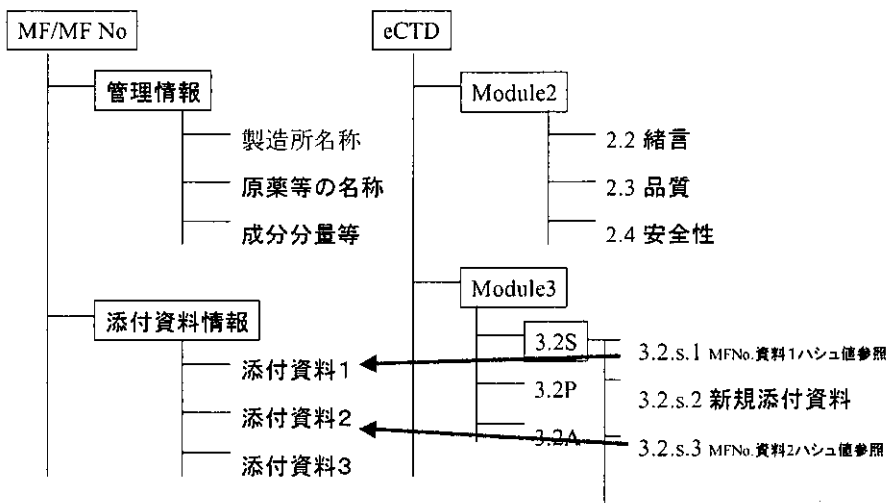
# MFの電子化(案)

- ・ 前提
  - 添付資料の作成様式が医薬品、医療機器で異なる。
  - MF登録企業が作成する資料は、承認審査に必要な資料の一部
  - 一つの承認申請で複数のMFが使用されることが想定される。
  - 承認審査資料とMFは、1:1、1:多、多:1、多:多などがある。
  - eCTD等既存の仕様(DTDなど)は変更しない。
  - 医薬品とMFとのリンクは承認書DBの機能とする。
  - マスターファイルで当該品目が登録されていることは公表される

## MFの電子化(案)つづき

- 管理情報と添付資料部分で構成する
  - 電子化の仕様としては、eCTDと同様のXMLを採用する。
  - 公開管理情報は添付資料とせず、XML内に記載する。未公開部分は添付資料とする。
  - 添付資料はXMLからのリンクで添付する。
  - 承認申請書において、MFが用いられている場合は、MF No.及びMD5ハッシュ値で特定する。

## MF電子化のイメージ(案)

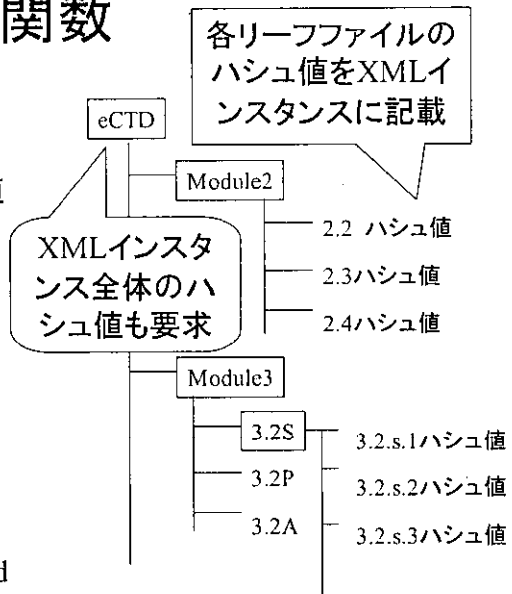


# ハッシュ関数

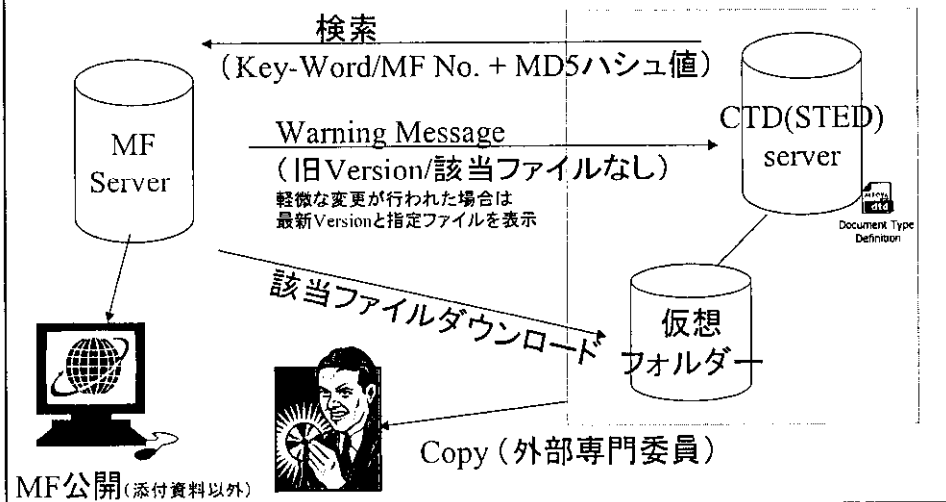
ハッシュ関数とは、あるファイルに対して、あるアルゴリズムを用いて算出された32桁の数値及びアルファベットで組み合わせられた値である。つまり、 $(10+26)^{32}$ の組み合わせが存在し、ファイルの改ざん、変更されていないことを保証するために、用いられる。ハッシュ値から元のファイルを生成することはできない。

例:

20062f7501b27b85eca89962cd  
d8f236



# 審査資料とMFとのリンク



## eCTDインスタンスの記載例

<m3-2-s-2-manufacture>

```

<leaf operation="new" x
keywords="#MF-EJ4904355-1" x
checksum="b128be982490b3d153c685bdd2162e25"
xlink:href="m3/32-body-data/32s-drug-
xmlns:xlink="http://www.w3c.org/1999/x

```

<title>製造(アセタミノ  
会社)</title>

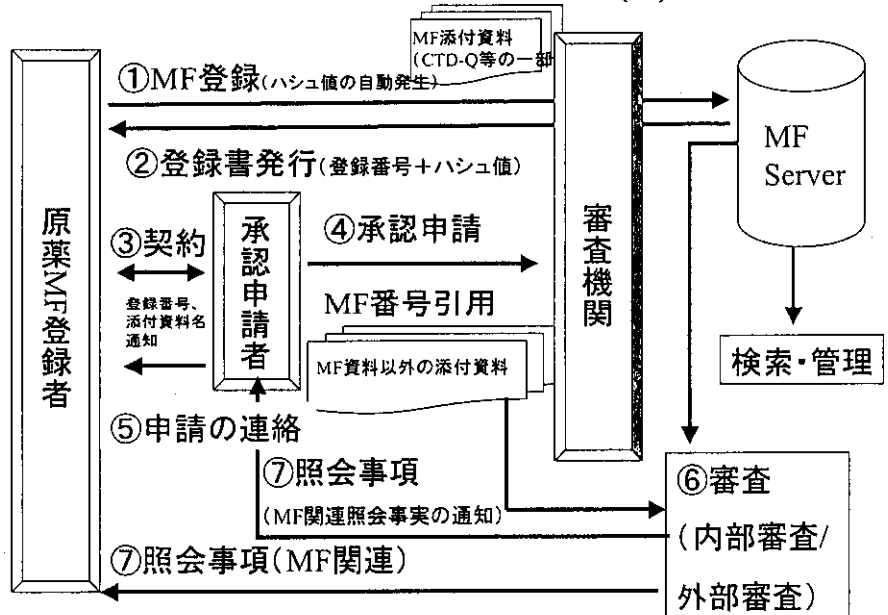
</leaf>

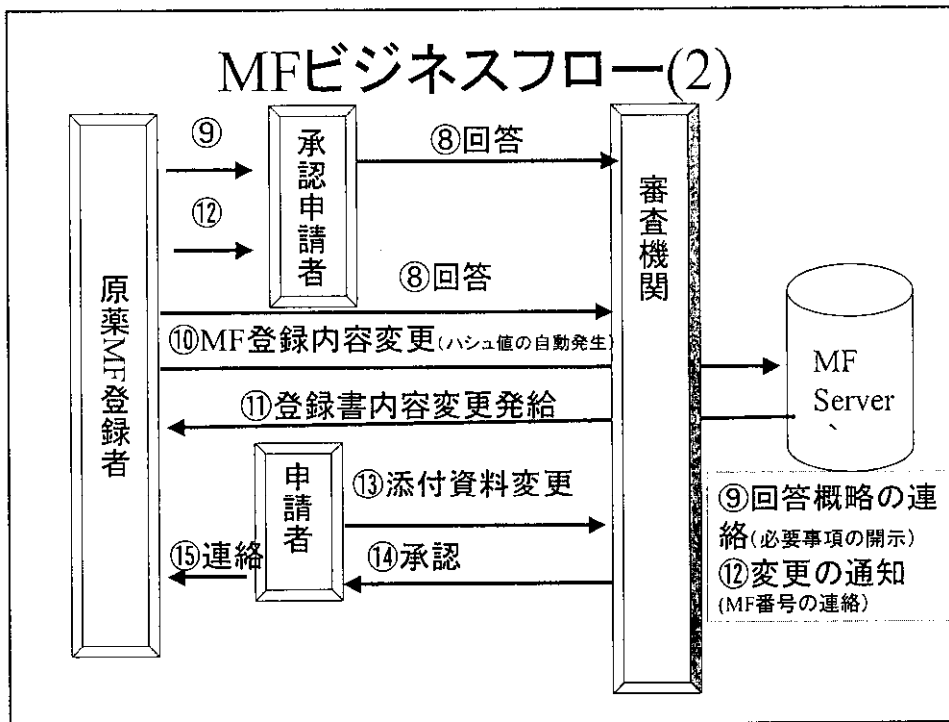
</m3-2-s-2-manufacture>

#MFの場合、MF server内を、MF番号及びファイル名で検索する

ハッシュ値でMF server上のファイルとの同一性を確認する

## MFビジネスフロー(1)





Back-up資料

## MFの電子化要件

- ①MF登録
  - 発生データ
    - MF XMLインスタンス
    - 添付資料(PDF)
  - 電子化要件→解決策
    - 安価な入力ツール→WebServerの利用
    - 登録する種類による入力フォームのフィルターリング→WebServerに登録 (Filtering)
    - セキュリティー→ CA局 (GPKI)の個人認証
    - FD,CD等による登録も可能とする (認証不要) → UpLoard機能で対応 (入力フォームでの2-way選択)
    - 登録区分に関する識別コード→入力フォームで対応

## MFの電子化要件

- ②登録書発給
  - 発生データ
    - MF番号
    - 管理データ
  - 電子化要件→解決策
    - ユニーク番号での管理 (一変要否の区別) →登録番号+MD5ハッシュ値-version
    - XMLからの自動取り込み、あるいはそのまま保存して、管理ツールでの管理→Upload機能
    - Acknowledgement (受付証明) →登録書の発行 (紙面、登録内容一覧+MD5)
    - DBから必要情報抽出、Web公開→添付ファイルのDownload制限で対応



## MFの電子化要件

- ③契約、④承認申請、⑤申請の連絡、⑥審査、⑦照会事項
  - 発生データ
    - MFインスタンス
    - eCTDインスタンス、添付資料(PDF)
  - 電子化要件→解決策
    - MFインスタンス→製造業者から申請業者へ開示
    - 契約書→eCTD (Module 1) にPDFとして添付
    - MFと審査関連資料とのリンク→前述参照

## MFの電子化要件

- ⑧回答、⑨回答の連絡、⑩MF登録変更、⑪変更登録書発給、⑫変更終了の通知
  - 発生データ
    - 変更後のインスタンス、資料(PDF)
    - 登録書(MF番号、管理データ)
  - 電子化要件→解決策
    - 登録時と同じ
    - MFの履歴管理  
(New, Replace, Append, Delete)→DTD要件

## MFの電子化要件

- ⑬添付資料変更、⑭承認、⑮承認の連絡
  - 発生データ
    - 添付資料内のMFデータの変更
    - MFと承認書とのリンク
  - 電子化要件→解決策
    - MFと承認書とのリンクは承認書DBで管理
    - Ex. 牛由来成分をMF Serverで検索し、そのMF番号を承認書DBで検索し、該当製品を特定
    - (別法) 承認時にMF管理データと承認品目名入力

## MFの電子化要件

- その他、システム要件
  - Audit Trail (監査証跡)
  - Log File (アクセス、作業記録)
  - その他

## CTD の概略(CMC)

- Module 2
  - 2.3.S 原薬(原薬、業者ごと)  
(一般情報、製造、特性、原薬管理、標準品、容器及び施栓系、安定性)
  - 2.3.P 製剤(製剤ごと)  
(製剤及び処方、開発の経緯、製造、添加剤の管理、製剤の管理、標準品、容器及び施栓系、安定性)
  - 2.3.A その他(品名、業者ごと)  
(製造設備、外来性感染性物質の安全性評価)
  - 2.3.R 各極要求資料  
(日本はなし)
- Module 3
  - 3.2.S 原薬(原薬、業者ごと)  
(一般情報、製造、特性、原薬管理、標準品、容器及び施栓系、安定性)
  - 3.2.P 製剤(製剤ごと)  
(製剤及び処方、開発の経緯、製造、添加剤の管理、製剤の管理、標準品、容器及び施栓系、安定性)
  - 3.2.A その他(品名、業者ごと)  
(製造設備、外来性感染性物質の安全性評価)
  - 3.2.R 各極要求資料

## STEDの概略

- 7.1 Relevant Essential Principles and Method Used to demonstrate Conformity
  - 7.1.1 General
  - 7.1.2 Essential Principles and Evidence of Conformity
- 7.2 Device Description
  - 7.2.1 General Information
  - 7.2.2 Materials
  - 7.2.3 Specifications
  - 7.2.4 Other Descriptive Information
- 7.3 Summary of Design Verification and Validation Documents
  - 7.3.1 General
  - 7.3.2 Clinical Evidence
- 7.4 Labeling
- 7.5 Risk Analysis
- 7.6 Manufacture Information