

Draft — Not for Implementation

Fees do not apply to 505(j) applications. You do not need to fill out the user fee cover sheet.

Draft — Not for Implementation

ATTACHMENTS
(available as separate documents)

The following sample formats are available as separate documents.

I. Sample formats for chemistry, manufacturing, and controls sections

FDG F 18 Injection
Ammonia N 13 Injection
Sodium Fluoride F 18 Injection

II. Sample formats for labeling

FDG F 18 Injection
Ammonia N 13 Injection
Sodium Fluoride F 18 Injection

III. Sample formats for Form FDA 356h:

FDG F 18 Injection
Ammonia N 13 Injection
Sodium Fluoride F 18 Injection

IV. Sample formats for user fee Form FDA 3397

FDG F 18 Injection
Ammonia N 13 Injection
Sodium Fluoride F 18 Injection

目次

I. 緒言	1
II. なぜ FDA が PET 医薬品を規制するのか	2
III. FDA は新しい要求事項を満たすために何をしてきたか	2
IV. FDA の所見とは何か	3
V. どのような種類の申請を提出すべきか	4
A. FDG F 18 注射薬	5
B. アンモニア N 13 注射薬	6
C. フッ化ナトリウム F 18 注射薬	6
VI. 申請提出に関して他に知るべきこと	6
A. 医薬品マスターファイルとは何か	6
B. 承諾書とは何か	7
C. 外国の文書についてはどうか	7
D. サンプルのステートメントとは何か	7
E. 適切性申立書とは何か	8
F. 電子的提出を行うことは可能か	9
VII. NDA — NDA に何を含まなければならないか	10
A. カバーレター	11
B. 申請フォーム	11
C. 申請フォームの個別の項目	14
VIII. ANDA — ANDA に何を含まなければならないか	23
A. カバーレター	25
B. 申請フォーム	26
C. 申請フォームの個別の項目	29
付録	41

産業に向けたガイダンス¹

PET 医薬品の申請 --- NDA および ANDA の内容と形式

フルデオキシグルコース F 18 注射薬

アンモニア N 13 注射薬

フッ化ナトリウム F 18 注射薬

I. 緒言

このガイダンスは、陽電子(ポジトロン)放出断層撮影(PET)画像法に使用されるフルデオキシグルコース(FDG) F 18 注射薬、アンモニア N 13 注射薬、およびフッ化ナトリウム F 18 注射薬に関する新薬認可申請(NDA)または新薬認可簡易申請(ANDA)の作成について、申請を助けることを目的とする。NDA または ANDA の FDA 承認によって、Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (連邦食品医薬品化粧品法: “Act”)²の要求事項に従って臨床用としてこれらの PET 医薬品を市場化することが可能になる。

このガイダンスには、(1) 簡単な背景情報、(2) NDA または ANDA の提出の決定を助ける情報、(3) NDA および ANDA に必要な内容と形式の完全な説明、および、(4) 申請書にコピーまたはカットアンドペーストして使用できる、ボックスで囲まれた本文が含まれている。内容と形式のセクションでは、これらの PET 医薬品に関する NDA または ANDA の提出に必要なすべての情報を提供する。最後に、当局は、FDG F 18 注射薬、アンモニア N 13 注射薬、およびフッ化ナトリウム F 18 注射薬に関する内容およびフォーマットと、ラベリングの提案について、サンプルフォーマットを開発した。サンプルの申請およびユーザー料金カバーシートも提供している。付録はガイダンスに含まれず、別途提供される。

当局は、申請書作成のための時間、労力および資源の不要な消費を避けるため、申請者が本ガイダンスに記載される指示に従うことを推奨する。

¹ このガイダンスは、Food and Drug Administration(食品医薬局)の Center for Drug Evaluation and Research (医薬品評価研究センター: CDER)の PET 運営委員会で作成された。本書は、一定のポジトロン放出断層撮影(PET)医薬品の NDA および ANDA の内容と形式に関する “Agency” の現在の見解を表す。本ガイダンスは、特定の人物に関する権利を創出または授与するものではなく、FDA または公衆を拘束するものでもない。適用法令、規制、またはその両者の要求事項を満たすならば、代替のアプローチを使用することができる。

² 505 (b) (2) の申請を含め、NDA は、“Act” のセクション 505 (b) に基づいて提出される。“Act” のセクション 505 (j) は

ANDAに適用される。

このガイダンスは、505(b)(2)のNDAまたはANDAによる提出内容について非常に詳細に説明しているので、特にセクションVIIおよびVIIIで広範な必須事項を表す表現を含むという点で、ほとんどのガイダンスとは異なっている。この必須事項の表現は、FDA規制によって一定情報の提出が要求されるときに使用される。通常、他の文書では、必須事項の表現にはそれに関連する引用が伴うが、ここでは、ガイダンスをユーザーにとってより親しみやすいものにし、わずらわしさを和らげるため、要求事項に伴う各規制の引用は省略されている。

II. なぜFDAがPET医薬品を規制するのか

1997年11月21日に、クリントン大統領はFood and Drug Administration Modernization Act of 1997(1997年食品医療局近代化法; Pub.L.105-115; “Modernization Act”)に署名し、法制化した。“Modernization Act”のセクション121(c)は、FDAがPET医薬品を規制することを指令している。セクション121は、以下を含めて、特定の時間枠内にFDAが実施すべき数多くのタスクを明らかにしている。

- FDAは、PET医薬品の承認と、それらの医薬品に関する現行の医薬品製造規制(CGMP)の要求事項の承認に関する適切な手順を開発しなければならない。
- FDAは、これらの手順と要求事項を決定する過程において、患者擁護グループ、専門家団体、製造業者、およびPET医薬品の製造または使用の被認可者と協議を行う。
- FDAは、制定の日以後4年間、またはPET医薬品の特殊な承認手順とCGMP要求事項をFDAが採択する日から2年後の、いずれか長い方の期間、“Act”に記載されるように粗悪化されていない混合PET医薬品に関してNDAまたはANDAの提出を要求することはできない。このような申請の自発的な提出とFDAによるレビューは禁止されない。

III. FDAは新しい要求事項を満たすために何をしてきたか

FDAは、1997年11月以来、“Modernization Act”のセクション121の実施を進めている。“Agency”は、PET医薬品の承認手順およびCGMPの要求事項に関するFDA提案を協議するために、産業界の組織であるInstitute for Clinical PET(臨床PET協会; “ICP”)のさまざまな代表者およびその他の関係者と、数回の公的会議を実施している。一定のPET医薬品が長年の間臨床的に使用されているため、FDAは出版物について独自のレビューの実施を決定した。³ FDAの目標は、広範に使用されているPET医薬品の一定の表示に関して、安全性と有効性を評価し、PET薬品産業のためにこれらの製品に関する申請提出の過程を容易にすることであった。

³ 産業向けFDAガイダンス、“Providing Clinical Evidence of Availability for Human Drugs and Biological Products (人間の医薬品および生態学的製品に関する利用可能性の臨床学的証拠の提供(1998年5月))”に記載されるように、FDAは、一定の状況において、“Act”のセクション505に基づく新薬製品の承認を裏づけするために、出版物のみに依存することができる。

FDAは、腫瘍学および心筋生存能力査定用のFDG F 18 注射薬と、心筋血流査定用のアンモニア N 13 注射薬を含めて、以前に承認を拒否された表示に関して、いくつかの一般に使用されている PET 医薬製品について文献を再調査し、安全性と有効性の研究を評価した。“Agency”は、公的な会議において、ICPおよびその他の関係者と、これらの表示に関して、これらの医薬品の安全性および有効性に関する予備的な所見について協議した。1999 年の 6 月 28 日から 29 日にかけて、“Agency”は、Medical Imaging Drugs Advisory Committee（医療画像法医薬品諮問委員会：“Advisory Committee”）にその所見を提示した。“Advisory Committee”は、FDAによって提案される表示の表現形式に多少の改正を推奨はしたが、FDG F 18 注射薬とアンモニア N 13 注射薬は、これらの表示に関して安全かつ有効であるとみなすことができるという結論にいたった。

IV. FDA の所見とは何か

FDAは、文献のレビューおよび所見と、“Advisory Committee”の推奨に基づいて、一定の表示に関する FDG F 18 注射薬とアンモニア N 13 注射薬に関する NDA および ANDA の承認に関する規準を開発した(下記リスト参照)。PET 医薬品と表示に関してすでに承認された NDA についての “Agency” の所見は、癲癇発作の病巣に関する FDG F 18 注射薬と骨の画像法表示に関するフッ化ナトリウム F 18 注射薬の承認に対する規準である(以下のリスト中のアスタリスクの付けられた表示参照)*。

2000 年 3 月の Federal Register(連邦官報)の告示(PET の安全性と有効性告示)⁴において、FDA は一定の表示に関する一定の PET 医薬品の安全性と有効性について所見を発表した。「PET の安全性と有効性告示」で、以下記述される表示について、以下の PET 医薬品に関して提出できる申請の様式を説明している。

フルデオキシグルコース F 18 注射薬 (FDG F 18)

1. フルデオキシグルコース F 18 注射薬は、他のテストの様式的な属性によって発見された、既知のまたは疑わしい異常を持つ患者、または既存の癌の診断を持つ患者の、悪性腫瘍の評価を助けるため、グルコース代謝異常の査定用に、ポジトロン放出断層撮影(PET)画像法で表示される。
2. フルデオキシグルコース F 18 注射薬は、残留グルコース代謝と心臓収縮機能の逆転ロスを持つ左心室心筋の表示のために、心筋灌流画像法と併せて使用されるとき、冠状動脈疾患と左心室機能障害を持つ患者について、ポジトロン放出断層撮影(PET)画像法で表示される。

*アスタリスクの付けられた表示は、以前の PET NDA で承認されている。

⁴ Federal Register, 2000 年 3 月 ____, Volume 65, ____ ページ。次の FDA の PET インターネットページも参照のこと。
<http://www.fda.gov/cder/regulatory/pet/default.htm>

- *3. フルデオキシグルコース F 18 注射薬は、癲癇性発作の病巣と関連するグルコース代謝異常の部位の識別のため、患者のポジトロン放出断層撮影 (PET) 画像法で表示される。

アンモニア N 13 注射薬

1. アンモニア N 13 注射薬は、疑わしい、または既存の冠状動脈疾患を持つ患者の心筋灌流を評価するために、静止または薬理学的ストレス条件に基づく心筋のポジトロン放出断層撮影 (PET) 画像法用に表示される。

フッ化ナトリウム F 18 注射薬

- *1. フッ化ナトリウム F 18 注射薬は、変更された骨形成活動の領域を限定するために、骨の画像解析薬品としてポジトロン放出断層撮影 (PET) 画像法用に表示される。

PET 安全および有効性告示に発表された FDA の所見と、これらの PET 医薬品に対する以前の FDA 承認に基づいて、上述の表示のためにこれらの PET 医薬品を生産している場合は、これらの製品に対する承認を取得するために、研究を行い、または新しい安全および有効性情報を提出する必要はない。市場化の申請の中で、PET 安全および有効性告示に従って、出版物を、または、これらの医薬品に関する安全性と有効性に関する FDA の決定を参照することのみ必要である。

V. どのような種類の申請を提出すべきか

PET 医薬品に対する承認を求める申請者は、承認を必要とする特定の医薬品と表示によって、NDA または ANDA を提出することができる。本ガイダンスのセクション IV に記述される PET 医薬品に関する NDA は、“Act”のセクション 505 (b) (2) に記載されるタイプのものであり、これは一般に、承認のため、他によって実施された研究およびまたは出版物への参照に依存する。

PET 医薬品に関して 505 (b) (2) NDA を提出する申請者は、PET の安全性および有効性告示に記載されるように、文献の FDA によるレビューに依存することができ、または一定の表示に関する PET 医薬品の以前の承認に依存することができる。⁵

*アスタリスクの付けられた表示は、以前の PET NDA で承認されている。

⁵ PET 安全および有効性告示は 505 (b) (2) NDA の詳細な説明を含む。

ANDA は、通常、FDA によって以前に承認された医薬製品と「同じ」医薬製品に関して提出される。申請者が以前に承認された製品に基づいて ANDA を提出するとき、以前に承認された医薬製品は参照指定医薬品 (RLD) と呼ばれ⁶、RLD と同じである提案製品はジェネリック医薬品と呼ばれる。

FDA 規制 (21 CFR 314.92) は、「同じ」という用語を、ジェネリック医薬品が、その RLD とまったく同じ活性成分、投与形式、強度、投与経路、および使用条件を持つことを意味すると定義している。⁷ 提案される医薬品が一定の方法で RLD と異なる場合は、まだ ANDA を提出することができる。最初に適切性申立書を提出する必要があるため、そのため申請が承認されるために必要な時間が長期化する場合がある。製品が RLD の一つと同じである場合を除き、505 (b) (2) NDA を提出しなければならないことになるであろう。ジェネリック医薬品が RLD と異なることが許される方法と、適切性申立書を提出する適切な状況については、セクション VI. E. と VIII で詳細に説明する。

特定の表示 (前セクションのリスト中のアスタリスクの付けられた表示) に関する FDG F 18 注射薬およびブツ化ナトリウム F 18 注射薬に関して承認された NDA があるので、ANDA (製品が承認された製品と同じであり、すでに承認された表示についてのみ承認を求める場合) または NDA (製品がすでに承認された製品と異なり、または 3 つの指定表示のすべてに関して承認を求める場合) を提出することができるであろう。FDA は、ほとんどの申請者が 3 つの表示のすべてについて FDG F 18 注射薬の承認を求めると予想している。

現時点でアンモニア N 13 注射薬に関する承認済みの NDA はないので、FDA は PET の安全性および有効性告示における “Agency” の所見に基づいて、その PET 医薬製品に関する NDA のみ容認することができる。アンモニア N 13 注射薬に関する申請が承認されると、それは RLD となる可能性が非常に高く、申請者は RLD に基づいて ANDA を提出することができるであろう。

FDA は、このガイダンスで論じられる 3 つの PET 医薬品の各々に関して、以下の申請タイプを推奨する。

A. FDG F 18 注射薬

ここに記載される 3 つの表示の一つに対して、FDG G18 注射薬に対する NDA が承認されている。しかし、FDA は、ほとんどの申請者が承認への 505 (b) (2) NDA ルートを使用して、3 つの表示のすべてに関して FDG F 18 注射薬の承認を求めることを予想している。これらの 3 つの表示に関する NDA が承認されると、ANDA 承認ルートを使用することができる。

⁶ 参照指定医薬品は、「簡易申請の承認を求める際に申請者が依存する医薬製品として FDA によって識別される指定医薬品」として定義される (21 CFR 314.3 (b))。FDA は、“Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations (the Orange Book) (治療法上同等の評価を持つ承認済みの医薬製品)” 中の、ANDA において参照することができる承認された医薬品を記載している。

⁷ 21 CFR 314.94 (a) (5) (i) (A) および (a) (6) (i) (A) 参照。

B. アンモニア N 13 注射薬

アンモニア N 13 注射薬に関して、現在、この PET 医薬品に関して承認された NDA がいないため、FDA は NDA のみ受け付けることができる。これは、「PET の安全性および有効性告示」に基づく 505 (b) (2) 申請になる可能性がある。アンモニア N 13 注射薬に関する NDA が承認された後は、その製品はアンモニア N 13 注射薬に関する後の ANDA 承認の RLD になるであろう。

C. フッ化ナトリウム F 18 注射薬

リスト中の表示に関するフッ化ナトリウム F 18 注射薬に対して承認された NDA がある。したがって、製品が RLD と同じ場合、この医薬品に関して ANDA を、または、製品が異なる場合は 505 (b) (2) NDA を提出することができる(許可される変化に関する詳細についてはセクション VI. E および VIII 参照)。

提出すべき申請のタイプまたは他の PET 医薬品または本ガイダンスで論じられる 3 つの PET 医薬品に関するその他の可能な表示に関する質問については、Division of Medical Imaging and Radiopharmaceutical Drug Products、301-827-7510 に連絡のこと。

VI. 申請提出に関して他に知るべきこと

NDA および ANDA に関する詳細な説明を始める前に、最初に申請の「フォーム FDA 356h」に精通しなければならない。本ガイダンスで取り扱われる各 PET 医薬品に関する単独の付録として、FDA 356h に関するサンプルフォーマットが含まれている。このフォームは、NDA と ANDA の両方について変更することができる。⁸ 本ガイダンスのセクション VII と VIII で、それぞれ NDA と ANDA に関してフォーム FDA 356h を概説する。

このセクションでは、フォーム FDA 356h で必要とされる文書のいくつかについて簡単に説明し、役に立ちそうなその他の情報を提供する。

A. 医薬品マスターファイルとは何か

DMF と呼ばれる医薬品マスターファイルは、通常、所有物である(すなわち、誰か他の者に所属する)医薬品物質、成分、または容器/封入システムに関する情報を含むファイルである。この情報は、申請者は使用できないが、⁹ 申請者は申請者の NDA または ANDA の一部としてそれが必要になる場合があり得る。フォーム FDA 356h の化学のセクションで、申請者がこの情報の提供を求められることがある。この情報は通常 DMF の主題の供給者または製造者から得られる。

⁸ フォーム FDA 356h はインターネットの <http://forms.psc.gov/forms/fdaforms/fdaform/html> で入手できる。

⁹ DMF に関する規制上の要求事項は 21 CFR 314.420 で見ることができる。

製造者は、その製造者の製品を使用する申請者その他に情報を提供せず、DMF の保持を選択する場合がある。DMF 保持者は、FDA に直接情報を提供する。製造業者が申請者が参照したい DMF を保有する場合、申請者は、承諾書(下記参照)を提供するように製造業者に依頼し、それを申請に含め、申請において参照し、フォーム 356h 上に記載しなければならない。

DMF は以下の領域に関して申請に必要な情報を含む。

- 医薬品物質、医薬品物質の中間生成物、およびそれらの作成に使用される材料、または医薬品製品(タイプ II)
- 梱包材料(タイプ III)
- 結合剤、着色剤、フレーバ、エッセンスまたはそれらの作成に使用される材料(タイプ IV)
- FDA に容認される参照情報(タイプ V)

B. 承諾書とは何か

DMF の参照を望む場合は、申請者の申請のレビューの間、FDA がそれらの DMF の情報を参照するための権限を許諾する DMF 保有者からの承諾書が必要である。承諾書は DMF 保有者のレターヘッドに書かれており、日付が記入され、自筆の署名がなされなければならない。承諾書には、DMF 保有者の名称、薬品の名称、および DMF 番号が含まれていなければならない。たとえば、ばらの医薬品物質に関する DMF 情報に依存したい場合は、ばらの医薬品物質の各供給源に関して、DMF 保有者によって権限が許諾されなければならない。承諾書が第三者(すなわち、別の企業体、代理人または供給者)によって作成される場合、DMF 保有者は、その第三者に対して、DMF に対する参照を許諾する権限を与える権限を提供しなければならない。

申請者がその代理として行動する代理人またはコンサルタントの使用を望む場合、当局は、申請者の申請において申請者の代理として権限を与えられる人物の氏名と住所を提供することを推奨する。

C. 外国の文書についてはどうか

外国の出版物または文書を、申請の一部として(たとえば化学のセクションの一部として)FDA に提供することができる。外国の出版物または文書を提供する場合は、申請と共にこの情報の英語翻訳も提供しなければならない。¹⁰

D. サンプルのステートメントとは何か

¹⁰ 21 CFR 314.50 (g) (2)

申請過程において、FDA が代表的サンプルの提出を要求することがあり得る。一般に、FDA が代表的サンプルを求める場合、それは市場化のために提案される医薬製品、医薬製品の製造に使用される医薬品物質または成分、または参照規準のサンプルである。“Agency”は、そのような要求を行う場合、特に、どのような材料が必要か、代表的サンプルをどのようにして提供するか、および、必要な追加情報について指定する。材料のサンプルの提供が要求される場合、要求される材料と共にステートメントを含めなければならない。

E. 適切性申立書とは何か

前セクションで述べたように、申請者は、FDA によって以前に承認された医薬製品と同じである医薬製品に関して FDA に ANDA を提出することができる。FDG F 18 注射薬とフッ化ナトリウム F 18 注射薬の NDA はすでに承認されているので、これらの2つの医薬品の1つと同じである PET 製品について ANDA を提出することが可能である(セクション VII I の説明参照)。FDA 規制(21 CFR 314.92)は、「同じ」という用語を、ジェネリック医薬品が、その RLD とまったく同じ活性成分、投与形式、強度、投与経路、および使用条件を持つことを意味すると定義している。しかし、RLD からの一定の変更は許可される。

申請者の製品が、以下のボックスに記載される方法の何れかにおいて RLD と異なる場合(セクション VII I の製品の説明参照)、それでも ANDA を提出することができるが、このような変更を含めて ANDA を提出する許可を取得するため、適切性申立書の提出が必要である。¹¹

表 1 適切性申立書を必要とする許可される変化

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">o 強度o 投与経路o 投与形式 |
|--|

ANDA の提出または適切性申立書に関して質問がある場合は、Office of Generic Drugs、301-827-5845 に連絡のこと。

¹¹ 21 CFR 314.93。適切性申立書によって、申請承認のために要する時間が長引く可能性がある。参照指定医薬品からの、mCi/mL、総体的な活動と総体的な医薬品内容を含めて、強度の変更が関連する FDG F 18 注射薬に関する承認された ANDA 適切性申立書がある(Docket No. 97P-0432/CPI)。

F. 電子的提出を行うことは可能か

1999年2月に、“Agency”は、電子フォーマットによるNDA受付けが可能であると発表した。電子NDAの提出を希望する申請者を援助するために、FDAは電子NDAの最善の組立て方法を説明する2つのガイダンスを開発し、発行した。これらのガイダンス、“Providing Regulatory Submissions in Electronic Format --- General Considerations (電子フォーマットでの規定提出の提供 --- 一般的検討事項(1999年1月))”と、“Providing Regulatory Submissions in Electronic Format --- NDAs(電子フォーマットでの規制提出の提供 --- NDA(1999年1月))”の両方は、インターネットで、Drug Information Branchから入手可能である。

ANDAの一部を電子フォーマットで提出することも可能である。詳細については、FDAの“Preparing Data for Electronic Submission in ANDAs(ANDAの電子的提出に関するデータの作成(1999年9月))”参照。

電子的提出と電子的レビューの詳細については、FDAウェブページの以下のサイトを参照のこと:

<http://www.fda.gov/cder/regulatory/ersr/default.htm>

VII. NDA --- NDAに何を含まなければならないか

このセクションは、“Act”のセクション 505(b)と 21 CFR サブパート B の規制に広範囲に基づいている。その結果、このセクションは広範な必須事項の表現を含む。この必須事項の表現は、FDA 規制が一定情報の提出を要求するときに使用される。通常、他の文書では、必須事項の表現にはそれに関連する引用が伴うが、ここでは、ガイダンスをユーザーにとってより親しみやすいものにし、わずらわしさを和らげるため、要求事項に伴う各規制の引用は省略されている。

NDA の提出を決定したら、出願フォーム FDA 356h に必要事項をすべて記入し、該当の製品に関するさまざまな情報を“Agency”に提供しなければならない。“Agency”の 2000 年 3 月の PET の安全性と有効性の告示¹⁵に発表された情報が、本書で取り扱われる 3 つの PET 製品に関する 505(b)(2)の承認の基盤となる。

NDA 提出に関する一般的な情報の説明の後、申請の各セクションに記入すべき内容について簡単に説明する。申請のサンプルフォーマットが付録として添付されている。ガイダンスの詳細に関してはサンプルフォーマットを参照のこと。ほとんどのセクションに、申請書にコピーできるボックスで囲まれた本文が提供されている。

NDA を FDA に提出するとき、(1) 公式記録のための記録保管用コピー、(2) 申請評価のために使用されるレビュー用コピー、および、(3) FDA による承認前検査の一部として使用されるフィールドコピー、の 3 つのコピーが必要である。本ガイダンスで、後に、フィールドコピーについての特定の要求事項を説明する。

完成したアプリケーションの送り先¹⁶

Central Document Room
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
Park Bldg., Rm. 2-14
12420 Parklawn Dr.
Rockville, MD 20857

NDA の提出は、一般に、カバーレター、申請書、および一連の個別のセクションで構成される。

¹⁵ Federal Register, 2002 年 3 月, Volume 65, ページ____。次の FDA PET インターネットページも参照のこと。
<http://www.fda.gov/cder/regulatory/pet/default.htm>

¹⁶ FDA は現在、電子形式の NDA を受け付けることができる(電子的提出に関する前記参照)。

A. カバーレター

申請は、明確で簡潔な序論を含む署名と日付入りのカバーレターを含まなければならない。カバーレターは申請者のレターヘッド用紙を使用する。以下の情報がカバーレターに含まれていなければならない。

- o 上述の申請の目的(リストに示される表示)に関して(PET 医薬品の名称)を市場化するために NDA の承認を取得すること
- o 提出の様式(この場合の申請は 505 (b) (2) NDA になると考えられる)
- o 申請者の名称、職位、署名および住所
申請者は申請または簡易申請を提出する人物である。承認された申請または簡易申請を所有する人物も含む。通常、申請者の氏名、職位、署名および住所は、責任ある職責にある者のものとする。概して、商業製造業者は、規制業務部門の従業員に、代表として申請を提出させる。この人物が責任ある職責の役割を果たす。
- o 提案される医薬製品の一般名称と独占権の名称(該当する場合)。これらの 3 つの PET 医薬製品の独占権の名称または商品名を申請時に提供する必要はない。しかし、一般名称は必要である。一般名称は医薬製品のジェネリック名称と呼ばれることが多い。本ガイダンスの PET 医薬製品に関して、一般名称は、(1) フルデオキシグルコース F 18 注射薬、(2) アンモニア N 13 注射薬、および(3) フッ化ナトリウム F 18 注射薬である。
- o 提出ボリューム数
申請のサイズによって、取扱いを容易にするため、申請を別々のボリュームに分割することができる。

B. 申請フォーム

申請フォームはフォーム FDA 356h (セクション VI 参照)である。このフォームは申請者または責任者が完了し、署名しなければならない。

フォームは次の 7 つの主要セクションを含む: (1) 申請者情報、(2) 製品の説明、(3) 申請情報、(4) 状況情報、(5) 規制に基づく個別項目、(6) 証明、および(7) 責任者の署名。これらのセクションの各々について、以下の各項で説明する。

1. 申請者情報

このセクションでは、申請者に関して、氏名、住所、電話番号およびファックス番号などの一般情報が必要である。特定のセクションが適用されない場合は“NA”(適用なし)と記入する。

2. 製品の説明

下表は、これらの3つのPET医薬品に関するフォームFDA 356hの「製品の説明」のセクションで使用できる製品説明の例を示す。

表2 製品説明の例

一般名称:	フルデオキシグルコース F 18 注射薬(またはアンモニア N 13 注射薬またはフッ化ナトリウム F 18 注射薬)
独占権の名称:	独占権の名称を記入する(または“none(なし)”とする)。
投与形式:	注射薬
強度:	合成最後(EOS)参照時間における mCi/mL 単位の医薬品物質範囲の量を示す。
投与経路:	静脈注射

3. 申請情報

このセクションでは、提出する申請のタイプ(NDA または ANDA)に関する情報が必要である。¹⁷

- 最初のボックスで該当の申請タイプにチェックする(NDA)。
- 次のボックスで、NDA の 505 (b) (2) のタイプの提出を確認する。
- ANDA のボックスに、“NA” と記入する。
- “Type of Submission (提出の様式)” の項で、該当の様式にチェックする。本ガイダンスで取り扱われる3つの医薬品に関して、“Original Application (最初の申請)” にチェックする可能性が高い。
- “Reason for Submission (提出の理由)” の項に、「以前に提出したことのない新規申請を完了する」と記入する。

¹⁷ BLA(Center for Biologic Evaluation and Research(医薬品評価研究センター)に提出される生化学的医薬品用)はこれらのPET 医薬品には適用されない。

- o “Proposed Marketing Status (提案される市場化状況)” の項で、“Prescription Product(処方箋製品)” にチェックする。

4. 状況情報

要求される情報を提供する。スペースが不十分な場合は追加シートを添付する。

次の“Cross References(相互参照)”の項で、別の申請に言及することができる。たとえば、調査用新規医薬品申請(IND)、NDA または ANDA、または医薬品マスターファイル(DMF)を参照することができる。別の申請または DMF を参照する場合は、この“Cross Reference”のセクションに参照された文書の番号を記載しなければならない。

5. 規制に基づく個別の項目

これはフォーム FDA 356h の最も長く、最も詳細な部分である。このセクションの個別の項目については以下のセクションCで詳細に説明する。

6. 証明

このセクションは個別の項目に続いてフォーム FDA 356h の最後になる。申請者は、提供している情報が申請者の知る限り真実であるという証明を FDA に提供する。申請者は必要に応じて申請の特定の部分を更新し、必要な安全レポートを提出することに同意する。最終的に、この証明は、申請者がすべての適用法律および規制に適合することに同意することを示す。

- o 現行の薬品の製造に関する規則

“Modernization Act” のセクション 121 によって指示されるように、FDA は PET 医薬品に関する現行の薬品の製造に関する規則(CGMP)の要求事項を開発している。将来は、フォーム FDA 356h は、PET の現行の薬品の製造に関する規制に適合するための PET 医薬品産業の必要事項を反映するように変更されるであろう。そのときまで、申請者は申請時に以下のステートメントを提供する。

(申請者の氏名)は、(医薬品の名称)の混合、製造、加工、梱包、テスト、および保管に使用される方法と、そのために使用される設備とコントロールが、ポジトロン放出断層撮影法の混合規準と United States Pharmacopeia(米国薬局方)の公式モノグラフに適合しており、今後も引き続き適合することを証明する。

7. 責任者の署名

責任者は、“Certification(証明)”のセクションで提供される情報を読み、理解した後、申請書に署名をし、追加の慣例的な情報を提供する必要がある。

C. 申請フォームの個別の項目

以下の説明は、フォーム FDA 356h の 2 ページにある NDA の個別の項目に関するものであり、規制の特定の要求事項(21 CFR 314.50)に基づいている。各項目で、申請に含まれるべき情報に関して説明し、推奨を行う。

すべての申請者は、2 ページの項目のリストに従って申請書を完成させなければならない。このリストは以下の説明に対応しており、申請の情報を組織化し、位置づけするためのロードマップとして、何が含まれるべきか、何が使用されるべきかを明示する。付録のフォーム FDA 356h に関して提案されるフォーマットも参照のこと。当局は、このガイダンスで取り扱われている PET 医薬製品の各々に関するサンプル NDA 申請書を用意している。

1. 目録

提出に関する目録を提供する。申請の個別のセクション(すなわち、このリストの項目)と各ボリュームの各セクション(該当する場合は)、仕切りによって分け、タブを付けなければならない。ページは、ボリューム 1 の最初のページから最後のボリュームの最後のページまで順に番号を付けなければならない(すなわち各ボリュームはページ 1 から始まってはならない)。

2. ラベリング

申請には、4 部のドラフト製品ラベルと、医薬製品のための全ラベリングが含まなければならない。「製品ラベリング」という用語は、パッケージのインサート、パイアルラベル、およびカートンラベリングを含む総称である。本ガイダンスで取り扱う PET 医薬品の各々に関する製品ラベリングのサンプルフォーマットが別添の付録として含まれている。これらのサンプルフォーマットは製品ラベリングを提出するためのすべての必要情報を含み、特定の申請に容易に適合させることができる。FDG F 18 注射薬、アンモニア N 13 注射薬、およびフッ化ナトリウム F 18 注射薬のラベリングのサンプルフォーマットに関する付録参照。

FDA が NDA を承認した後は、最終印刷ラベリング(FPLとも呼ばれる)12 部を、公式記録の一部として FDA に提出する必要がある。最終印刷ラベリングのコピーは、承認過程の一部としてさまざまな FDA オフィスに送られる。

3. 概要

申請者は申請の概要を提出しなければならない。概要は、医薬製品の名称、表示のリスト、PET の安全および有効性告示への依存を述べる簡単なステートメントとすることができる。これが FDA 承認に必要な安全性と有効性決定の基盤となる。

次に、3つの表示のすべてに関する FDG F 18 注射薬申請の概要の例を示す。

(申請者の氏名)は、FDA の PET 安全性および有効性告示に従って、以下の表示に関して、フルデオキシグルコース F 18 注射薬に関し、連邦食品医薬品化粧品法の 505 (b) (2) の規定に従って、この新規医薬品申請を提出する。

1. FDG F 18 注射薬は、他のテスト形態によって発見される既知のまたは疑われる異常を持つ患者、または既存の癌の診断を持つ患者の悪性腫瘍の評価を助けるグルコース代謝異常の査定のため、ポジトロン断層 (PET) 画像法で表示される。
2. FDG F 18 注射薬は、残余グルコース代謝と心臓収縮機能の逆転ロスでの左心室心筋の識別のために、心筋灌流画像法と共に使用されるとき、冠状動脈疾患と左心室機能障害を持つ患者において、ポジトロン放出断層撮影 (PET) 画像法で表示される。
3. FDG F 18 注射薬は、癲癇性発作の病巣と関連するグルコース代謝異常の部位の識別のため、患者においてポジトロン放出断層撮影 (PET) 画像法で表示される。

次に、アンモニア N 13 注射薬に関する申請の概要の例を示す。

(申請者の氏名)は、FDA の PET 安全および有効性告示に従って、アンモニア N 13 注射薬に関する連邦食品医薬品化粧品法のセクション 505 (b) (2) の規定に従い、この新規医薬品申請書を提出する。アンモニア N 13 注射薬は、疑われるまたは既存の冠状動脈疾患を持つ患者の心筋灌流を評価するために、安静または薬理学的ストレス条件のもとで、心筋のトポジトロン放出断層撮影 (PET) 画像法に対して表示される。

次に、フッ化ナトリウム F 18 注射薬に関する申請概要の例を示す。

(申請者の氏名)は、FDA の PET 安全および有効性告示に従って、フッ化ナトリウム F 18 注射薬に関する連邦食品医薬品化粧品法のセクション 505 (b) (2) の規定に従い、この新規医薬品申請書を提出する。フッ化ナトリウム F 18 は、変更された骨形成活動の領域を限定するため、骨画像解析薬品として、トポジロン放出断層撮影 (PET) 画像法に対して表示される。

4. 化学のセクション

別添の付録として、本ガイダンスで取り扱う 3 つの PET 医薬製品の各々について、化学のセクションに関するサンプルフォーマットを提供している。これらの PET 医薬品の製造に関して申請の中で情報およびデータを提供するためにこれらのサンプルフォーマットを使用することができる。

化学のセクションに関して疑問が発生した場合は、Center for Drug Evaluation and Research (医薬品評価研究センター) の Division of Medical and Radiopharmaceutical Drug Products、(301) 827-7510 に連絡のこと。

5.-12. セクション 5 から 12

これらのセクションに関してそれほど多くの情報を供給する必要はない。FDG F 18 注射薬、フッ化ナトリウム F 18 注射薬、またはアンモニウム N 13 注射薬に関する NDA の FDA 承認のために必要な安全性と有効性の決定基盤として、PET 安全性および有効性告示を参照するステートメントを提供する必要がある。さらに、小児科医の査定に関するステートメントを提供する必要がある。以下で両者について説明し、サンプルのステートメントを提供する。

次に、NDA に関する基盤として PET 安全性および有効性告示を参照するステートメントのサンプルを示す。
該当の PET 医薬品の名称を記入すること。

(医薬品の名称)に関する本 NDA について、以下のセクションに関する情報の要求事項は、PET 安全
および有効性告示を満たす。

臨床薬理学および毒物学
人類薬物動態論およびバイオアベイラビリティ
臨床データ
安全性更新レポート
統計セクション
ケースレポート表作成
ケースレポートフォーム

PET 安全性および有効性告示は、FDA が、この PET 医薬品の承認のための証拠が、上述の表示に
関する安全性と有効性の FDA による決定を含むとみなすであろうと述べている。

新しい活性成分、新しい投与形式、新しい投薬養生法、新しい処方開発、新しい投与経路、および新
しい表示のために、通常小児科医の査定が必要である。¹⁸ しかし、現時点では、本ガイダンスで取り扱う
PET 製品と表示に関して、以下のステートメントに類似するステートメントのみ含める必要がある。

次に、FDG G 18 注射薬とアンモニア N 13 注射薬の小児科医査定に関するステートメントの例を示す。
該当の PET 医薬品の名称を記入すること。

PET 安全性および有効性告示は、告示に記載される表示に関して、(PET 医薬品の名称)のラベリン
グに小児科医査定に関する十分な情報があると述べている。

¹⁸ 21 CFR 314.50(d)(7); 21 CFR 314.55