

フツ化ナトリウム F 18 注射薬に関するステートメントは多少異なる。次に、フツ化ナトリウム F 18 注射薬の小児科医査定に関するステートメントを示す。

PET 安全性および有効性告示は、フツ化ナトリウム F 18 注射薬に関する小児科医査定は、この時点で延期されると述べている。

13. - 14. 特許証明書と独占権ステートメント

505 (b) (2) の NDA を提出する申請者は、承認が求められる PET 製品の特許および独占権保護に関する情報と、同じ医薬品に対して承認された NDA に関する特許または独占権に関連する特許証明書および独占権ステートメントについての情報を提出しなければならない。これらの 2 つの項目に関する詳細な情報と、申請で提供する必要のあるステートメントの例を次に示す。

承認が求められる PET 製品に関連する保護は以下の通りである。

o 特許情報

NDA を提出する申請者は、医薬品に関連する申請者またはその他の者が保持する特許の特許番号と満了日を“Agency”に提出しなければならない。¹⁹ 医薬製品(処方開発、配合)、医薬品物質(活性成分)、または、医薬品の使用に関する表示などの使用方法に関連する特許について情報を提供しなければならない。²⁰ 処方開発、配合または使用方法に関する特許は、以下のような署名入りの宣言が伴わなければならない。

署名者は、特許 No. _____ が、(医薬製品の名称)の処方開発、配合、または使用方法に関連していることを宣言する。この製品は、(現在、連邦食品医薬品化粧品法のセクション 505 に基づいて承認されており) [または] (承認が求められるこの申請の対象)である。(署名)

o 独占権の主張

¹⁹ 21 CFR 314.53

²⁰ 製法特許情報を FDA に提供してはならない。申請が承認される場合、特許情報は「オレンジブック」に公表される。

FDA は、NDA の過程を通して承認された一定の医薬製品に関して 3 年から 5 年の市場化独占権を許諾することができる。たとえば、新しい化学企業体に関して、FDA によって 5 年の市場化独占権が許諾される。申請者によって、または申請者のために新規臨床研究が実施され、NDA の承認にとってそれが不可欠である場合、または新しい表示などのように、NDA の補足となる場合、3 年の独占権が許諾される。3 年または 5 年の独占権の資格があるとする NDA 申請者は、独占権主張の根拠を説明する情報を NDA に含めなければならない。²¹

同じ PET 医薬品に関して他の承認された NDA に適用される保護

o 特許証明書

505 (b) (2) を提出する申請者は、特許証明書の提出を要求される。特許証明書の必要性は、同じ医薬品について承認された ANDA に関する、「オレンジブック」に記載される特許によって異なる。²² FDG F 18 注射薬とフッ化ナトリウム F 18 注射薬は現在「オレンジブック」に記載される特許に含まれていないので、「関連特許無し」証明書のみ提供する必要がある。²⁴

次に、FDG F 18 注射薬とフッ化ナトリウム F 18 注射薬に関して使用することができる「関連特許無し」証明ステートメントの例を示す。

(出願者の氏名) の見解では、その知る限りにおいて、この申請において言及されるリストの医薬品について主張される、またはリストの医薬品の使用が主張される特許はない。

将来、これらの PET 医薬製品に関する追加申請が承認される場合、これらの PET 医薬品の特許状態が変化する可能性がある。特許情報は、「オレンジブック」とその補足の「特許および独占権情報付録」の最新情報で確認しなければならない。

o 独占権のステートメント

505 (b) (2) の提出と承認は、承認された製品に許諾される独占権によって影響されることがある。フルデオキシグルコース F 18 注射薬とフッ化ナトリウム F 18 注射薬は承認された PET 医薬製品であるが、現在市場独占権は適用されていない。市場独占権が適用されていないため、NDA で非独占権ステートメントを提供しなければならない。²⁵ 次に、FDG F 18 注射薬またはフッ化ナトリウム F 18 注射薬に関する NDA で使用することができる非独占権ステートメントのサンプルを示す。

²¹ 21 CFR 314.108 参照。

²² 21 CFR 314.50 (i) 参照。

²³ 特許証明書に関する追加情報は 21 CFR 314.50 (i) で見ることができる。

²⁴ 21 CFR 314.50 (i) (1) (ii)

²⁵ 21 CFR 314.107 (d) 参照。

刊行物、“Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations(治療法上同等の評価を持つ承認済み医薬製品(オレンジブック))”に従って、参照記載の医薬品は、“Act”のセクション 505(c)(3)(D)に基づく市場化独占権の期間を許諾されていない(21 U.S.C. 355(c)(3)(D))。

将来、これらの PET 医薬製品に関する追加申請が承認されたとき、これらの PET 医薬品の独占権の状況が変化することがあり得る。独占権情報は「オレンジブック」およびその補遺の“Patent and Exclusivity Information Addendum(特許および独占権情報の補遺)”の最新情報で確認しなければならない。

15. 体制の説明

フォーム 356hに関するこの項目は、Center for Drug Evaluation and Researchに提出される医薬品申請には適用されない。

16. 除外証明

除外証明および有罪の決定ステートメントを提供しなければならない。説明と例を下記に示す。

o 除外証明

1992年6月1日現在で、NDAは、申請者が、それらの申請の提出に関連して、“Act”のセクション 306(a)または(b)に基づいて(21 U.S.C. 355a(a)または(b))除外される人物のサービス(資格を問わず)を使用しなかった、または今後使用しないことの証明書を含まなければならない。²⁶

除外とは、医薬品の開発または承認に関連する重罪または軽罪の有罪が決定された個人または会社が、申請者または製造業者に一定のサービスを提供するのを禁止するために“Agency”によって使用される管理手順である。通常、除外される者は、医薬品申請の提出に関連する不正手段の有罪が決定された個人または会社である。

除外証明書は申請者による自己査定である。申請者に必要なのは、除外と、除外に至る犯罪の有罪決定に関するステートメントを証明書に含めることだけである。

次に、NDAで使用できる除外証明書の例を示す。

私、(申請者の氏名)は、私または我々が、この申請に関連して、Federal Food, Drug, and Cosmetic Actのセクション 306に基づいて除外される人物の、いかなる資格でのサービスも使用しなかったことを、そして使用しないことを証明する。

²⁶ 除外された個人または企業を使用した場合は、申請の承認が排除される。

o 有罪の決定

申請が NDA である場合は、有罪の決定に関する情報またはステートメントは不要である。

17. フィールドコピー証明書

NDA のフィールドコピーは、PET センターによる承認前調査の間に、FDA フィールド調査員によって使用される。フィールドコピーは、NDA の化学のセクション、申請フォーム、および概要を含まなければならない。申請者は、それが申請の記録保管用コピーとレビュー用コピーに含まれる情報の正確なコピーであることを証明しなければならない。

次に申請者が使用できるフィールドコピー証明書の例を示す。

(申請者の氏名)は、フィールドコピーが、21 CFR 314.50 (d) (1)に記載され、申請の記録保管用コピーおよびレビュー用コピーに含まれる申請書の技術セクションの真実のコピーであることを証明する。

フィールドコピーに関して疑問が発生した場合は、Center for Drug Evaluation and Research の Office of Compliance、(301)594-0054 に連絡のこと。

18. ユーザー料金カバーシート(フォーム FDA 3397)

NDA に関して、

- o ユーザー料金カバーシートを取得する(フォーム FDA 3397 - rev 5/98) (付録のサンプルフォーマット参照)。²⁷
- o ボックス 1 から 4 まで、および 6 を完了する(5 および 7 はスキップする)。
- o ボックス 8 の Yes にチェックし、PET 安全および有効性告示に従って申請料金の権利が放棄されたことを記入する。
- o フォームに署名し、日付を入れる。
- o フォーム FDA 356h にカバーシートを含める。

²⁷ ユーザー料金カバーシートはインターネットから取得することができる。ウェブアドレスは www.fda.gov/cder/pdufa/default.htm。 "Others" の項目をクリックすると、オプションの 1 つが "User Fee Cover Sheet (ユーザー料金カバーシート)" になる。

19. その他

o 財政開示

これらの PET 医薬品に関する安全性と有効性の決定は、申請書の提出を裏付けるための臨床実験に基づくのではなく、“Agency”による文献のレビュー、または、承認済みの申請に関する以前の“Agency”の所見に基づくので、これらの申請に財政開示フォーム(フォーム FDA 3455)を含める必要はない。さらに、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 注射薬の申請の一部としての、臨床調査員による財政証明書と開示ステートメント(21 CFR パート 54)は不要である。

o サンプルのステートメント

申請過程において、FDA が代表的サンプルの提供を要求する可能性がある。一般に、FDA が代表的サンプルを要求するのは、市場化について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”がそのような要求を行う場合は、特に、要求される材料の種類、代表的サンプルの提供方法、および必要なその他の情報が指定される。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。

次にサンプルのステートメントの例を示す。

FDA の要求に応じて、(申請者の氏名)は以下の代表的サンプルを提出する。

- o 市場化のために提案される医薬製品
- o 医薬製品の製造に使用される医薬品物質または成分
- o 参照規準

VIII. ANDA --- ANDA に何を含まなければならないか

ガイダンスのこのセクションは、“Act”のセクション 505(i)および 21 CFR314 サブパート C 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。

ガイダンスのこのセクションでは、ANDA の内容とフォーマットについて説明する。申請される医薬品がすでに承認された NDA と同じである場合(たとえば FDG F 18 注射薬またはフッ化ナトリウム注射薬)、ANDA を提出することになることが多い。当局は、一般情報を提供した後、ANDA の各セクションに記述すべきことを詳細に説明する。PET 医薬品に関する化学のセクションの内容とフォーマットに関するサンプルフォーマットは別添の付録に示される。

ANDA の提出要求事項の実行を開始する前に、申請する製品が参照指定医薬品 (RLD)と同じであるかどうか、確認する(表 3 参照)。多少の違いは許可される。それについては後述する。

表 3 製品の説明

FDG F 18 注射薬

活性成分	2-Deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose
不活性成分	フッ化ナトリウム注射薬、USP (注射薬用の水中の 9 mg/mL 塩化ナトリウム(WFI))
投薬形式	注射薬
比放射能	キャリア添加なし
強度(放射能濃度)	EOS(合成最後)で 4-40 mCi/mL*
浸透圧重量モル濃度	等張
pH	5.5 - 7.5
投与経路	静脈注射

* mCi/mL、合計活動度と合計医薬品含有量を含めて、参照指定医薬品からの強度の変更に関連する 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)。

フッ化ナトリウム F 18 注射薬

活性成分	フッ化ナトリウム F 18
不活性成分	フッ化ナトリウム注射薬、USP (注射薬用の水中の 9 mg/mL 塩化ナトリウム(WFI))
投薬形式	注射薬
比放射能	キャリア添加なし
強度(放射能濃度)	較正時 2 mCi/mL
浸透圧重量モル濃度	等張
pH	6 - 8
投与経路	静脈注射

ANDA で承認される医薬品は RLD と同じであるが、一定の変更が許可される。許可される相違は以下を含む。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ 投薬形式の相違 ○ 強度の相違 ○ 投与経路の相違 |
|---|

たとえば、特定濃度 (mCi/mL)、医薬品の合計含有量、および活性成分の量の変化は強度の変化とみなされる。

これらの変更を含む ANDA の提出を望む場合は、ANDA 適切性申立書を提出し、このような変更を含む ANDA を提出するための許可を取得しなければならない(セクション VI.E 参照)。適切性申立書で、相違が医薬製品の安全性と有効性に影響しないことを実証しなければならない。ANDA を提出する前に FDA に適切性申立書を提出し、承認されなければならない。²⁸ “Agency”は通常 90 日で ANDA 適切性申立書を処理する。しかし、競合する優先権がある場合、最大 6 か月まで遅延することがある。

提案される医薬品が RLD と異なっており、かつ ANDA 適切性申立書の提出を望まない場合、505 (b) (2) NDA を提出する選択権がある。質問がある場合は Office of Generic Drugs、301-827-5845 に連絡のこと。

²⁸ “Act”のセクション 505 (j) (2) (C) (i)。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/CP1)。

ANDAの提出を決めたら、フォームFDA 356hの必要事項をすべて記入し、製品に関して必要な様々な情報をFDAに提供しなければならない。本ガイダンスとこれらのPET医薬品に関してすでに承認されたNDAは、FDG F 18注射薬またはフッ化ナトリウムF 18注射薬に関するANDA提出の基盤となる。アンモニアN 13注射薬に関してNDAが承認されると、申請者は、承認された製品をRLDとして使用し、このPET医薬品に関してANDAを提出することができる。

ANDAをFDAに提出するとき、次の3つのコピーが必要である；(1) 公式記録用の記録保管用コピー、(2) 申請の評価に使用されるレビューコピー、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。フィールドコピーに関する特定の要求事項については、本ガイダンスで後述する。

完了した申請書の送り先²⁹

Director, Office of Generic Drugs
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
Metro Park North II, Rm. 150
7500 Standish Place
Rockville, MD 20855

ANDAは通常カバーレター、完成し、署名された申請フォーム(フォームFDA 356H)、および規制に基づく多くの個別の項目を含む。

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、可能ならば、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((上述の表示)に関して(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 提出のタイプ(この場合の申請は最初の申請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、医薬品の市場化のためにFDAの承認を取得するため、NDAまたはANDAを提出する人物である。承認されたNDAまたはANDA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。

²⁹ ANDAのデータの一部は電子的形式で提出することができる。セクションVIの電子的形式の提出についての説明参照。

- 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)。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、および(2) フッ化ナトリウム F 18 注射薬である。申請にこれらの PET 医薬製品の独占権または商品名を含める必要はない。
- 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 である。³⁰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

これらの 3 つの PET 医薬品に関してこのセクションを完成するのに、表 4 の記述を使用しなければならない。

³⁰ このフォームは、ANDA に関する 21 CFR 314.94(a)(1)に基づいて要求される情報を含む。

表 4 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。³¹

- o 最初のボックスで該当の申請タイプにチェックする(ANDA)。
- o 次のボックスに“NA”と記入し、第3のボックスに進む。
- o このボックスで、RLD に関する一般情報の提供を要求される。ANDA では、“Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluation (治療法上同等の評価を持つ承認済み医薬製品(オレンジブック))”に記号(+)で示されるように、投薬形式と強度を含む RLD の名称を記述しなければならない。記号(+)で指定される製品は、生体等価テストを実施するために参照規準として FDA によって選択される医薬製品である。

FDG F 18 注射薬については、RLD を次のように示さなければならない。

Methodist Medical Center of Illinois によって保持される NDA 20-306、フルデオキシグルコース F 18 注射薬

注: FDA が、PET 安全性および有効性通告に従って提出される FDG F 18 注射薬に関して他の NDA を承認する場合は、これらの製品が代替の RLD となる可能性がある。

³¹ BLA(Center for Biologics Evaluation and Research に提出される生物医薬製品用)はこれらの PET 医薬品には適用されない。

フッ化ナトリウム F 18 注射薬については、RLD を次のように示さなければならない。

NDA 17-042, Nycomed-Amersham, Inc. によって保有される、塩類溶液内のフッ化物イオンとしての (18F)

FDG F 18 注射薬の場合のように、FDA が、PET 安全性および有効性通告に従って提出されるフッ化ナトリウム F 18 注射薬に関する他の NDA を承認する場合は、これらの製品が代替の RLD になる可能性がある。

現在、“Agency”は、現時点で N 13 アンモニアに関して承認されている NDA がないため、N 13 アンモニアに関して ANDA を受け付けることはできない。

- o “Type of Submission (提出のタイプ)” の項で、該当のタイプにチェックする。ここで取り扱われる医薬品に関して、“Original Application (最初の申請)” にチェックする可能性が高い。
- o “Reason for Submission (提出の理由)” の項に、“Submission of an ANDA (ANDA の提出)” と記入する。
- 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. 体制情報

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、ANDA の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 またはその他の 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、このセクションに参照し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。ANDA に関して要求される項目は、フォーム FDA 356h の 2 ページのものとは異なる。提出される個別の項目の適切なリストとして、セクション C に示されるリストを使用すること

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対する適合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) の要求事項を開発中である。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、証明書のスートメントの他に、申請時に以下の署名入り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、ANDA の個別の項目に関するものである。フォーム FDA 356h の 2 ページにリストされる項目 (そのうちのいくつかは NDA にのみ適用される) を提出する代わりに、ここで以下に示すリストに従って FDA に情報を提供しなければならない。含めるべき情報に関して、以下の項目の各々を説明し、推奨を行う。以下の説明は、規制 (21 CFR 314.94) および “Act” の 306 (k) の特定の必要事項に基づいている。

ANDA は以下の個別の項目またはセクションを含む。

1. 目次
2. ANDA 提出の基盤 (リストの医薬品への参照)
3. 特許証明書と独占権のスートメント
4. RLD とジェネリック医薬品の比較
 - o 使用条件
 - o 活性および非活性成分
 - o 投与経路、投薬形式、および強度
5. 生体等価品情報
6. ラベリング

7. 化学、製造およびコントロール情報
8. サンプルのステートメント
9. 財政的開示
10. 除外証明書
11. フィールドコピー証明書
12. その他

以下の説明に対応しているこのリストは、申請の情報を組織化するためのロードマップとして含まれており、その目的で使用することができる。さらに、付録の化学のセクションに関するサンプルフォーマットを参照すること。当局は、このセクションで取り扱われている PET 医薬製品に関する化学のセクションに関するサンプルフォーマットを用意している。

1. 目次

すべての ANDA は、フォーム FDA 356h に従って目次を含まなければならない。ANDA の目次に関するモデルを含む産業向け FDA ガイダンス、“Organization of an ANDA (1999 年 2 月)” も参照のこと。

目次は、申請の中で情報を位置づけるロードマップを提供する。申請の各セクションは仕切りで区切り、タブを付け、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. ANDA 提出の基盤(リストの医薬品への参照)

RLD を引用する。ANDA では、ジェネリック医薬品と RLD 間の比較が提出の必要な基盤である。以下に基づいて、申請で使用している RLD をリストする。

FDG F 18 注射薬については、RLD を以下のように示さなければならない。

NDA 20-306、Methodist Medical Center of Illinois が所有するフルデオキシグルコース F 18 注射薬

注: FDA が、PET 安全性および有効性告示に従って提出される FDG F 18 注射薬に関して他の NDA を承認する場合は、これらの製品が代替の RLD となる可能性がある。

フッ化ナトリウム F 18 注射薬に関しては、RLD を次のように示さなければならない。

NDA 17-042、Nycomed-Amersham, Inc. が所有する塩類溶液内のフッ化物イオンとしての (18 F)

FDA が、PET 安全性および有効性告示に従って提出されるフッ化ナトリウム F 18 注射薬に関して他の NDA を承認する場合は、これらの製品が代替の RLD となる可能性がある。

3. 特許証明書と独占権ステートメント

特許証明書と独占権ステートメントの両方を提出する必要がある。次に例を示す。

o 特許証明書

ANDA 申請者は特許証明書を提出する必要がある。特許証明書の必要性は、オレンジブックに RLD に関して示されている特許によって異なる。³²

現在、承認済みの PET 医薬品、フルデオキシグルコース F 18 注射薬とフッ化ナトリウム F 18 注射薬に関する特許はオレンジブックに示されていない。特許のリストがないので、ANDA で「関連特許無し」証明書を提供しなければならない。

FDG F 18 注射薬とフッ化ナトリウム F 18 注射薬について使用できる「関連特許無し」証明書のステートメントの例を次に示す。

(出願者の氏名)の見解では、その知る限りにおいて、この申請において言及されるリストの医薬品について主張される、またはリストの医薬品の使用が主張される特許はない。

o 独占権のステートメント

ANDA の提出と承認は、RLD に許諾される独占権によって影響されることがある。³³フルデオキシグルコース F 18 注射薬とフッ化ナトリウム F 18 注射薬は承認された PET 医薬品であるが、現在市場独占権は適用されていない。市場独占権が適用されていないため、NDA で非独占権ステートメントを提供しなければならない。³⁴

³² 特許証明に関する追加情報は 21 CFR 314.94(a)(12)で見ることができる。

³³ 21 CFR 314.108(b)

³⁴ 21 CFR 314.94(a)(ii)

次に、FDG F 18 注射薬およびフッ化ナトリウム F 18 注射薬に関して ANDA で使用できる非独占権ステートメントの例を示す。

刊行物、“Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (治療上同等の評価を持つ承認済み医薬製品 (オレンジブック))” に従って、参照指定医薬品は、“Act”のセクション 505(j)(4)(D)に基づく市場化独占権の期間を許諾されていない(21 U. S. C. 355(j)(4)(D))。

将来、これらの PET 医薬製品に関する追加申請が承認されたとき、特許または独占権の状況が変化することがあり、他の特許または独占権のステートメントが必要になることがあり得る。特許および独占権情報は「オレンジブック」およびその補遺の“Patent and Exclusivity Information Addendum (特許および独占権情報の補遺)”の最新情報で確認しなければならない。

4. ジェネリック医薬品と RLD の比較

これは、申請者の医薬品 (ジェネリック医薬品) を、使用している RLD に比較する情報を提供するセクションである。使用条件、活性および非活性合成分、投与経路、投薬形式、および強度に関する情報の提供を求められる。

PET 医薬品のようなジェネリック腸管外 (注射可能) 医薬品における非活性合成分が RLD と異なる方法の数は限定されている。ジェネリック注射可能医薬製品の組成は、防腐剤、バッファ、および酸化防止剤でのみ RLD のものと異なることが許可される。³⁵ 相違がジェネリック医薬品の安全性または有効性に影響することは許されない。

各々の簡単な説明に続き、このセクションの最後のボックスに、FDG F 18 注射薬とフッ化ナトリウム F 18 注射薬に関して提案されるジェネリックと RLD との比較を示す表と共に、ステートメントの例を提供する。

o 使用条件

医薬製品に関して提案されるラベリングに、規定され、推奨され、または提案される使用条件が、RLD に関して以前承認されているというステートメントを提供する。ステートメントの中に、申請の“Labeling”のセクションに必要な情報が提供されていることを示す (以下のサンプルのステートメント参照)。

o 活性および非活性合成分

³⁵ 21 CFR 314.94(a)(9)(i)および(iii)

提案される医薬製品の活性成分が RLD の活性成分と同じであるというステートメントを提出する。ステートメントで、申請書の “Labeling” のセクションに必要な情報が提出されていることを示す(以下のサンプルのステートメント参照)。

申請者の情報に、RLD のものとは異なる防腐剤、バッファ、または酸化防止剤が含まれる場合、異なる成分(非活性成分)が同じ投与経路によって与えられる別の医薬製品であらかじめ承認されている必要がある。このような承認された非活性成分の使用は、以前に承認された製品の範囲を超えてはならない。このような非活性成分が、同じ投与経路によって与えられる医薬製品で以前に承認されているかどうかを調べるには、FDA の “Inactive Ingredient Guide” を参照する。³⁶

ジェネリック注射可能医薬製品の非活性成分が、防腐剤、バッファ、または酸化防止剤以外の方法で RLD と異なる場合、ANDA は提出すべきではない。この場合、505 (b) (2) NDA が適切であろう。

o 投与経路、投薬形式、および強度

提案される医薬製品の投与経路、投薬形式、および強度は、RLD のものと同じであるというステートメントを提供する(下のサンプルのステートメント参照)。³⁷

製品が活性成分、使用条件、投与経路、投薬形式、および強度の点で RLD と同じである場合使用できるサンプルのステートメントを次に示す。

ジェネリック医薬品に関して提案される規定の、推奨の、または提案される使用条件は、以前に RLD に対して承認されている。

活性成分、投与経路、投薬形式、および強度は RLD と同じである。

申請者の提案される医薬品と RLD の間に相違が存在し、ANDA 適切性申立書の承認を取得している場合 (ANDA に関するセクションの最初の説明参照)、これらの相違を説明し、適切性申立承認書のコピーが含まなければならない。

表 5 および 6 は、それぞれ、FDG F 18 注射薬とフッ化ナトリウム F 18 注射薬に関して提案される医薬品を RLD と比較する。この表を修正して、RLD とジェネリック医薬品の比較の項で申請書にこれを挿入することができる。

³⁶ FDA の “Inactive Ingredient Guide” は FDA に対して Freedom of Information (FOI) を要求することによって入手できる。

³⁷ あらゆる相違について承認された適切性申立書が必要である。

表 5 提案されるジェネリック FDG F 18 注射薬と RLD の比較

	ジェネリック製品	RLD
使用条件	フルデオキシグルコース F 18 注射薬は、癲癇発作の病巣と関連するグルコース代謝異常の領域の識別に関して PET で示される。	フルデオキシグルコース F 18 注射薬は、癲癇発作の病巣と関連するグルコース代謝異常の領域の識別に関して PET で示される。
活性合成分	2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose	2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose
投与経路	静脈注射	静脈注射
投薬形式	注射薬	注射薬
強度	4 - 40 mCi/mL (EOS*)	4 - 40 mCi/mL (EOS*)*

*合成の最後

表 6 提案されるジェネリックフッ化ナトリウム F 18 注射薬と RLD との比較

	ジェネリック製品	RLD
使用条件	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、骨造影薬剤として使用される。	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、骨造影薬剤として使用される。
活性合成分	フッ化ナトリウム F 18	フッ化ナトリウム F 18
投与経路	静脈注射(主要)、経口(代替)	静脈注射(主要)、経口(代替)
投薬形式	注射薬	注射薬
強度	較正時間時 2.0 mCi/mL (4.2-0.22 mCi/mL)	較正時間時 2.0 mCi/mL (4.2-0.22 mCi/mL)

5. ラベリング

* mCi/mL、合計活性および合計医薬品含有量を含めて、参照指定医薬品からの強度における変更に関連する 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)。

4 部のドラフト製品ラベルと、医薬製品の全ラベリングを提出しなければならない。「製品ラベリング」という用語は、パッケージのインサート、バイアルラベル、およびカートンラベリングを含む総称である。各 PET 医薬品に関するドラフト製品ラベリングは付録で見ることができる。これらのサンプルフォーマットは製品ラベリングに関するすべての必要情報に適合し、申請の一部として容易に適合させることができる。

ドラフトラベリングに関してサンプルフォーマットに示される該当の情報を追加する必要がある。すべての相違に関して、注釈を付け、説明を含めた、共に並べたパッケージインサートおよびコンテナラベルの RLD との比較を含める必要がある。FDG F 18 注射薬とフッ化ナトリウム F 18 注射薬に関するラベリングのサンプルフォーマットに関する付録参照。

ラベリングのレビューが完了した後、ラベリング検閲者は申請者に最終印刷ラベリングを 12 部提出することを要求する。ラベリングは申請の修正として提出が求められる。これは通常申請の承認の前に行われる。

6. 生体等価品

注射可能製品が同じ濃度の RLD と同じ活性および非活性成分を含む場合、医薬製品が RLD に生体等価であることを示す実地検証を提供する必要はない。³⁸ この場合、申請者は実地検証の放棄の資格がある。この場合、生体等価品は申請の他のデータに基づいて立証される。申請者は以下の言語を使用して放棄を要求しなければならない。

(申請者氏名)は、FDA が、(提案される医薬製品)に関する実際の生体等価品において実証する証拠の提出に関する必要事項を放棄することを要求する。(医薬製品)は 21 CFR 320.22(b)(1)(i)および(ii)の規定を満たす。

申請のこのセクションは、提案されるジェネリック医薬品と RLD の組成の、共に並べた比較も含まなければならない。

次に、申請に適合させることができる各医薬品に関して、共に並べた比較の例を示す。

³⁸ CFR 314.94(A)(7); 21 CFR 320.22(B)(1)

表 7 FDG F 18 注射薬： 並列比較(申請者は空白に情報を記入する)

名称	RLD	申請者の提案される医薬製品
化成成分 2-Deoxy-2-[¹⁸ F] fluoro- D-glucose	EOS*で 40mCi から 40mCi/mL	EOS*で? Ci から ? mCi/mL
不活性成分: 塩化ナトリウム注射薬、USP (WFI 中の塩化ナトリウム)	9 mg/mL	? mg/mL
比放射能	キャリアの追加なし	?
投薬形式	注射薬	注射薬
投与経路	静脈注射	静脈注射

表 8 フッ化ナトリウム F 18 注射薬： 並列比較(申請者は空白に情報を記入する)

名称	RLD	申請者の提案される医薬製品
化成成分 2-Deoxy-2-[¹⁸ F] fluoro- D-glucose	較正時 2 mCi/mL (4.22-0.22 mCi/mL)	較正時 mCi/mL (? - ? mCi/mL)
不活性成分: 塩化ナトリウム注射薬、USP (WFI 中の塩化ナトリウム)	9 mg/mL	? mg/mL
比放射能	キャリアの追加なし	?
投薬形式	注射薬	注射薬
投与経路	静脈注射	静脈注射

7. 化学のセクション

別添の付録として、これらの 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。

疑問が発生した場合は、Division of Medical Imaging and Radiopharmaceutical Drug Products、(301)827-7510 に連絡のこと。

8. サンプルのステートメント

申請過程において、FDA が代表的サンプルの提供を要求する可能性がある。一般に、FDA が代表的サンプルを要求するのは、市場化について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”がそのような要求を行う場合は、特に、要求される材料の種類、代表的サンプルの提供方法、および必要なその他の情報が指定される。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。

次にサンプルステートメントの例を示す。

FDA の要求に応じて、(申請者の氏名)は以下の代表的サンプルを提出する。

- 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
- 参照規準

9. 財政的開示

申請に実地生体等価品調査が含まれる場合を除き、財政開示フォーム(フォーム FDA 3455)を含める必要はない。

FDG F 18 注射薬またはフッ化ナトリウム F 18 注射薬の申請の一部として、臨床調査員による財政証明書または開示ステートメントは不要である。

10. 除外証明

規制は、除外証明および有罪の決定ステートメントの提出を要求する。説明と例を下記に示す。

- 除外証明