



Guidance for Industry

Completeness Assessments

for Type II APM DMFs under GDUFA

ジェネリック医薬品受益者料金 Act [GDUFA] による

タイプ II 原薬 DMF の完全性評価

目次 [Table of Contents]

- I. 緒言 [Introduction]
- II. 背景 [Background]
- III. 完全性評価 [Completeness Assessment]
 - A. 完全性評価中に確認される情報 [Information Confirmed during the Completeness Assessment]
 - B. 完全性評価の要素のチェック [Check of Completeness Assessment Elements]
- IV. 完全性評価の結果 [Completeness Assessment Outcomes]
- V. ジェネリック医薬品の提出に含まれた原薬情報 [AP II Information including in a Generic Drug Submission]
- VI. 要約 [Summary]
- 定義 [Definitions]
- 添付資料 1 [Appendix I]

U. S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
Center for Biologics Evaluation and Research
February 2016
Pharmaceutical Quality/CMC/Generics

Guidance for Industry¹
Completeness Assessments
for Type II APM DMFs under GDUFA

タイプII原薬DMFのGDUFAによる完全性評価

本ガイダンスは、この問題に関するFDAの考え方を示すものである。これにより誰にも、如何なる権利を創造するものでも、FDA、または公衆を拘束するものでもない。適用される法規、または規則の要求事項を満足する場合は、他のアプローチを採用することが可能である。他のアプローチについての論議を望む場合は、FDAの本ガイダンスの実施部門のスタッフにコンタクトすること。

I. 緒論 [Introduction]

本ガイダンスは、簡略新薬申請[ANDA]、またはその変更[amendment]、またはANDAのための要事前承認補足申請[PAS: Prior Approval Supplement]を参照するか、または参照することを意図するタイプIIの原薬[API: Active Pharmaceutical Ingredient]の医薬品マスター・ファイル[DMF: Drug Master File]の保有者[holders]を対象としたものである。このガイダンスでは、一般にGDUFAと称されている、2012年10月1日より施行された、ジェネリック医薬品受益者料金改正 Act [the Generic Drug User Fee Amendment of 2012]²につき以下のことを説明している：

- ・ DMF保有者は、ジェネリック申請[generic application]に、それらのDMFの参照することを最初に許諾[first authorizing]をする場合には、DMF料金[DMF fee]を払うことが要求されている³、 および、
- ・ タイプII API DMFは、FDAの完全性評価[CA: Completeness Assessment]を受けなければ[must undergo]ならない。

本ガイダンスは、GDUFAの完全性評価[CA]を容易にするためにDMFに含まれるべき情報に関する推奨事項を提供している。本ガイダンスは、ジェネリック医薬品の提出[generic drug submission]でない新医薬品申請[NDA]、生物学的製剤許可申請[BLA]⁴、

¹ 本ガイダンスは、FDAにおいてCDER、およびCBERにより作成されたものである。

² Public Law 112-144, Title III

³ これらの承認の目的には、このような許諾は“最初のDMFの許諾書[initial letter of authorization]が2012年10月1日、またはそれ以後に提出されたものである場合には”、FD&C Act, 第744B条(a)(2)(A) (21 U.S.C. 379j-(a)(2) 42(A)によるものと見做される。

⁴ タイプIIのAPI、API中間体、および製剤品のDMFは、公衆衛生法(42 U.S.C. 262)による第351条(a)、および第351条(k)に準じて提出されたBLAをサポートするためには、使用されない。

またはその他のタイプの DMF⁵の提出には、適用されない。

本ガイダンスを含む、FDA ガイダンス文書は、法的強制力を確立するものではない。その代わり、特定の法規による要求事項に規定されていないければ、ガイダンスは当局のトピックに関する現在の思考につき記述し、推奨しているものと見做すべきである。当局のガイダンス中で用いられている ‘*should*’ の単語は何かを示唆するか、または推奨するものであり、要求するものではない。

II. 背景[Background]

GDUFA の下では、2012 年 10 月 1 日以降、タイプ II API DMF の保有者は、その DMF を最初に ANDA、ANDA の変更、または ANDA の PAS に参照するために許諾書[LOA: letter of authorization]を発行する際には⁶、1 回に限り[a one time]の DMF 料金を支払わねばならない。2012 年 10 月 1 日以前に評価を受けた DMF に対しても、2012 年 10 月 1 日以降に、DMF を新しい ANDA、ANDA の変更、または ANDA の PAS に参照するために、最初に許諾書を発行した時点で料金の支払いを要求されるであろう⁷。タイプ II API DMF のジェネリック医薬品の提出での使用に限って、この 1 回限りの料金が発生する。

GDUFA では、タイプ II API DMF でジェネリック医薬品の提出の中で参照を意図した完全性の評価[CA]が、料金支払の対象となるタイプである。FD&C Act、第 744B 条 (a) (2) (D) (iii) では、FDA に CA を成功裡に完了した DMF を、その基準に従って Web サイトに公表することを要求しており、FDA により公表された DMF に相当する DMF 番号のリストを参照して利用が可能なる。

タイプ II API DMF の CA のための要求事項は、新しいものであるが、FDA は付録 [Appendix]1 としてこのガイダンスに付け、タイプ II API DMF (CA チェックリスト) のために GDUFA の CA チェックリストで述べられた基準に従って以前に DMF を評価した。CA のために適切な時間を保証するよう、FDA は、完全な DMF を提出し、かつ、DMF に依存する ANDA、または PAS の提出の少なくとも 6 ヶ月に前には、DMF 料金を払うように DMF 保有者には強く奨励している。

DMF を提出する場合、DMF 保有者は、更にフォーム FDA 3794 (即ち負担金のカバーシート) を提出すべきであり、ジェネリック医薬品受益者負担金のカバーシートに、FDA が、DMF 保有者が適切な受益者負担金の義務の全てを満足しているかを判断するのに必要な最小限の情報が含まれている⁸。

⁵ FD&C Act (21 U. S. C. 379j-41 (7)) の第 744A 条 (7) を参照されたい。

⁶ FD&C Act 第 744B 条 (a) (2)、(21 U. S. C. 379j-41 (7))。LOA の論議については、21 CFR § 314.420 (b)、および § 314.50 (g) (1) を参照されたい。

⁷ 料金の金額は、会計年度 (一般に前会計年度の 8 月 1 日)、または次会計年度の始る 60 日前に官報で発表されるであろう。

⁸ <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM322676.pdf>

DMF 保有者には、eCTD フォーマット⁹を使用して、DMF 情報を提出することが、強く奨励されている。FDA Web site の電子コモン・テクニカル・ドキュメント・フォーマット[eCTD]の更なる情報は、FDA の Web サイト¹⁰で利用されたい。

III. 完全性の評価[Completeness Assessment]

FDA は、DMF 保有者が、タイプ II の API DMF をフォーム FDA 3794(本文添付資料 1 の完全性評価チェックシート) と共に一旦ファイルし¹¹、最初の料金支払の検証があれば、FDA は CA を実施するであろう。CA は、全体的な科学評的審査に置き換わるものではなく、DMF に含まれていた情報が ANDA の規制措置をサポートするのに適切かどうかを判断するものである。

要するに、完全性評価[CA]は、以下の決定をするために FDA が行うものである：

- ・ DMF は有効[active]か？
- ・ 料金[fee]は、支払われているか？
- ・ DMF は以前に審査されたことがあるか？
- ・ DMF は単一の前薬[single drug substance]に関するものか？
- ・ DMF には管理的な情報[administrative information]が含まれているか？
- ・ DMF には科学的な審査に必要な全ての情報が含まれているか？¹²
- ・ DMF は英語で記載されているか？¹³

FDA は、付属資料 1[Appendix 1]に含まれた、タイプ II API DMF のための GDUFA 完全性評価チェックリスト[GDUFA Completeness Assessment Check List]にリストされた一連の質問を行うことにより、完全性評価[CA]とするであろう。本ガイダンスは、FDA が、DMF の完全性評価を行なう際に、追加の詳細な情報の種類について FDA が確認するであろう複雑な原薬については、CA チェックリスト中の推奨事項*、に加えて、DMF 保有者は、DMF が当局[agency]が有効成分の同等性に関して DMF を審

⁹ 別途の業界向けガイダンスにより 24 ヶ月後(即ち、2017 年 5 月 5 日以降)の DMF 提出には、eCTD 規格の使用が決定されている点に注意されたい。(詳細省略；脚注 29 を参照)

¹⁰ 電子提出に関する情報は、以下を参照されたい：

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/ucm153574.htm>

¹¹ DMF については下記を参照されたい：

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/DrugMasterFilesDMFs/default.htm>, および ICH M4Q については；

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q__R1_.pdf

¹² 脚注 11 に同じ。

¹³ DMF が他の言語の情報を含む場合は、正確な英訳文であることの証明を含むこと。21 CFR 314.101(d)(5)を参照。

* 訳者註；本改訂の決定版の最も重要な事項が、このチェックリストの注意[Note]に記載されている点に、注目されたい。

査するため必要なデータを提供することを保証すべきである。有効成分同一についての情報は、製品に特定の生物学的同等性[bioequivalence:BE]ガイダンスが FDA の Web サイトで利用可能になった場合に議論されるであろう¹⁴。

A. 完全性評価中で確認される情報[Information confirmed during the completeness assessment]

FDA は、完全性評価[CA]を行なうために、CA チェックリスト(附属資料 1 を参照)を使用するであろう。チェックリストのカバー・ページの最上段に、FDA は、その名前を含む DMF に関する基本的な情報に書入れ、番号[number]、受領日、および、DMF が電子提出か、紙フォーマットかが記載される。

FDA は、更に、ANDA により参照とされる主たる[primary]DMF が、対象[subject]の DMF を含むか、にも注意するであろう。主たる DMF は、対象の DMF(そのような DMF には、有効成分を生産するために使用される、資材[material]の製造について完全に記述されたものなどがある¹⁵。その DMF を提出する前に、主たる DMF の保有者は、主たる DMF を参照する対象の DMF が FDA にファイルされ、現在有効である[active]と見做されることを、確かめるチェックをしなければならない。

1. DMF は有効[active]か?

FDA は、審査官に DMF の完全性評価[CA]の指名をする前に、DMF 料金が払われていることを確認するであろう¹⁶。もしファイルの主たる DMF、または参照する対象の DMF の料金が払われていなければ、FDA は DMF は有効[active]でなく、主たる DMF は、不完全なものとして見做し、DMF 保有者に連絡の手紙を送付する。

2. DMF 料金が払われているか?

FDA は、審査官に DMF の完全性評価[CA]の指名をする前に、DMF 料金が払われていることを確認するであろう。支払われていない場合は、CA のために審査官の指名は行わないであろう。DMF を参照した ANDA 申請者には、料金の支払期限を過ぎて、支払がされていない場合には、その旨が通知されるであろう。DMF 料金に関する通知後 20 日以内に支払がなければ、DMF を参照した ANDA は受理されないであろう。

¹⁴ 例えば、エノキサパリン・ナトリウムの[enoxaparin sodium]では：ガイダンスの草案では、リストされた同等性基準[sameness equivalence criteria]は、脱重合[depolymerization]、起源物質[source material]、物理化学的性質[physicochemical properties]、二糖類ビルディングブロック[disaccharide building blocks]、フラグメント・マッピング[fragment mapping]、オリゴ糖種のシーケンス[sequence of oligosaccharide species]、および生物学・生化学の分析のモード[biological and biochemical assays] を含んでいる。もし、製品に適切な特有のデータが DMF になれば、DMF は不完全であると見做されるであろう。

¹⁵ 主題 DMF がタイプ II API DMF のその定義に合致しなければ、それに DMF 料金が発生することはない。

¹⁶ 有効[active]の定義は、本ガイダンスの定義の項に規定されている。