

Guidance for Industry
ANDA Submissions
Refuse-to-Receive Standards

ANDA の提出 - 受理拒絶基準

Sample

U. S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
September 2014, Generic Drugs

目 次

- I. 緒論 [INTRODUCTION]
- II. 背景 [BACKGROUND]
- III. 一般的ポリシー [GENERAL POLICY]
 - A. フォーム FDA 356h [Form FDA 356h]
 - B. 構成/フォーマット [Organization/Format]
 - C. GDUFA 義務の未払い [Non-Payment of GDUFA Obligations]
 - D. 国外申請者の指定する米国代理人の欠落 [Lack of a Designated U.S. Agent for a Foreign Applicant]
 - E. 環境アセスメント [EA]、またはカテゴリ除外請求提出の欠陥 [Failure to Provide Environmental Assessment, or Claim of Categorical Exclusion]
 - F. 提出の根拠としての適切性の不確定な引用 [Citing a Pending Suitability Petition as a Basis of Submission]
- IV. 原薬の審査 [REVIEWS FOR API]
 - A. 原薬としてのタイプ II DMF の参照 [APIs with a Type II API DMF Reference]
 - B. 出発物質 [Starting Material]
 - C. 無菌性保証データ [Sterility Assurance Data]
- V. 化学、製造、およびコントロールの不足 [CHEMISTRY, MANUFACTURING, AND CONTROL DEFICIENCIES]
 - A. 非活性成分 [Inactive Ingredients]
 - B. 不適当な安定性 [Inadequate stability]
 - C. 包装量の考察 [Packaging Amount Considerations]

- D. バッチ記録[Batch Records]
 - E. 試験法バリデーション/検証報告[Method Validation/Verification Reports]
 - F. 経皮的なパッチに対する特別の考慮[Special Consideration for Transdermal Patches]
 - G. スコアリング、および使用条件[Scoring and Conditions of Use]
 - H. 微生物学的考察[Microbiology Considerations]
 - VI. 生物学的同等性、および臨床の不足[BIOEQUIVALENCE AND CLINICAL DEFICIENCIES]
 - A. 生体内での生物学的同等性の失敗[Failed In Vivo BE Studies]
 - B. 代替の生物学的同等性試験[Alternate BE Studies]
 - C. 生体内試験の免除の考察のための Q1/Q2 同一性要求事項 [Q1/Q2 Sameness Requirement for Consideration of an In Vivo BE Study Waiver]
 - D. 不適当な溶出性(生体外試験) [Inadequate Dissolution] (In Vitro Studies)]
 - E. その他の要因[Miscellaneous Factors]
 - VII. 受理拒絶決定の論争[DISPUTE OF A REFUSE TO RECEIVE DECISION]
- APPENDIX A : 些細な不足の事例[EXAMPLES OF MINOR DEFICIENCIES]

Sample

Sample

Guidance for Industry¹

ANDA Submissions - Refuse-to-Receive Standards

ANDA の提出 - 受理拒絶基準

本ガイダンスは、本問題に関する FDA の考え方を示すものである。これにより、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。もし、他のアプローチにつき論議を望む場合は、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。適切な担当スタッフが不明の場合には、表紙にリストされた適切な番号に電話で照会すること。

I. 緒論 [INTRODUCTION]

本ガイダンスは、新しい強度[new strength]の医薬品製剤²の承認を求めて、簡略新医薬品申請[ANDA]、および ANDA の事前認可補足[PAS]申請の FDA への提出を準備するスポンサーを支援するように意図したものである。本ガイダンスでは、FDA が ANDA の受理を拒絶する[refuse to receive]³ような欠陥/不足[deficiencies]に関する話題を強調している。受理の拒絶の決定とは、FDA が ANDA の本質的な[substantive]審査を完結するためには不十分であると決定したことを示したものである⁴。

本ガイダンスは、FDA の審査官が、ANDA の受理の拒絶を決定するため、またはそのような欠陥の包括的なリストを意味するものではない。その代わりに、本ガイダンスは、FDA の経験から得られた、受理の拒絶の決定に至るような、ある種の欠陥、または不足の再発を識別したものである。本ガイダンスは、更に ANDA が受理されるべきかを判断するための、FDA でのファイルするための審査で、FDA がどのように不足を識別し、評価するかについて記載している。我々は、本ガイダンスに記載の基準の多くが、FDA が受理を拒絶する決定に歴史的に適用しているものであり、業界でも熟知されていると承知している。

本ガイダンスを含む、FDA のガイダンス文書は、法律上強制力のある責任を確立するものではない。その代わりに FDA の本トピックに対する現在の思考を記載したもので

¹ 本ガイダンスは、FDA、CDER によって作成されたものである。

² 本ガイダンスでは、ANDA の用語には、ANDA、および新しい強度の事前承認補足申請[PAS: Prior-Approval Supplement submission]の提出を含むものとする。

³ 受理の拒絶[refuse to receive]とは、承認を拒絶[refuse to approve]する決定と、混同しないよう注意されたい。

⁴ 21 CFR 314.101(b)(1)

あり、特定の規則、または法的な要求事項として引用されていなければ、推奨事項と見做すべきものである。Should の用語は、当局のガイダンスでは、何かを示唆、または推奨する意味で使用されているが、何かを要求するものではない。⁵

II. 背景 [BACKGROUND]

2012 年ジェネリック医薬品受益者負担金法 2012 [GDUFA: Generic Drug User Fee Act of 2012]⁶の制定に従い、ジェネリック医薬品部門 [OGD: Office of Generic Drugs]) には、“ANDA、および他の関連する提出の受理拒絶の基準の強化策の初年度計画 [enhanced refusal to receive standards for ANDA and other related submissions by the end of year 1 of program ……]”⁷の開発を含む、幾つかの業務が課された。強化された受理拒絶の基準は、本質的な審査を完結するために十分でない ANDA の提出を、拡張審査期間の間に“修理する [repairing] こと”に、幾つかのサイクルを費やすことはリソースの本質的な浪費であり、非効率である。更に本質的な審査を行うには不十分な ANDA を審査することは、余分な審査、および文書を生成するものである。

FDA は、ANDA が受理されるか、否かを判断するために提出された ANDA を個別に評価している。ANDA の受理 [receipt] は、FDA が ANDA が本質的な審査⁸の実施が十分に可能であるとの閾値の決定をしたと見做される。21 CFR 314.101 の規則では、場合により FDA が規定を行い、および他のものは ANDA の受理を拒絶する⁹であろう。

一般に、FDA は、FD&C Act、第 505 条 (j) に要求された情報を含んでいなければ、21 CFR 314.101¹⁰、および他の規則、例えば、以下に規定されたように、により ANDA を受理しないであろう：

- 21 CFR 314.50
- 21 CFR 314.94
- 21 CFR 320.21
- 21 CFR 320.22

Sample

⁵ 本ガイダンスでは、様々の点で、FDA が ANDA の受理を拒絶するであろうと危惧される、ANDA 中の特別のタイプの欠陥に注目している。これらのステートメントは、スポンサー、または FDA に法的な義務を創造するものではなく、寧ろ透明性を増す目的を含むことを、理解されることが重要である。これは、本ガイダンスに述べられた背景に、FDA が ANDA を受理する正常なコースとして、受理を拒絶することがあると意味している。本ガイダンスは、ANDA 申請者が特別の状況で、記載の通り、ANDA を受理するために規定された要求事項に合致することを実証する可能性を排除するものでなく、そうでなければ FDA は、欠陥があり、受理を拒絶した申請を正常なコースに戻すであろう。

⁶ Generic Drug User Fee Amendments of 2012 (GDUFA)

⁷ Generic Drug User Fee Act Program Performance Goals and Procedures: を参照されたい。
<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/GenericDrugUserFees/UCM282505.pdf>

⁸ 21 CFR 314.101 (b) (1) を参照

⁹ 21 CFR 314.101 (d)-(e) を参照

¹⁰ 場合により、他の法令 [statutes]、または規則が適用される。

最近のデータでは、オリジナルの ANDA の提出の質の改善の必要性が強調されている。2009 年、および 2012 年の間に、FDA は、497 件の ANDA の受理の拒絶があった。全ての ANDA 提出のうちで、FDA は、以下の通り受理を拒絶している：

- 2009 年 12%
- 2010 年 18%
- 2011 年 15.5%
- 2012 年¹¹ 9.4%

Sample

2012 年の受理拒絶の 100 の ANDA 中で、40 が、重要な生物学的同等性[bio-equivalence deficiencies]の不足ため、36 が、重要な化学情報[chemistry]の不足のため、13 が、フォーマット、または構成の不完全[format or organizational flaws]、4 が、不適切な微生物学的情報[inadequate microbiology (sterility assurance) information]、6 が、臨床の不足[clinical deficiencies]、1つが、参照医薬品をリスト[RLD: reference drug list]*の引用の間違いによるものであった。生物学的同等性、および製品品質[CMC]の基準に、大多数の不足が関係する証拠にも拘わらず、FDA は、これら、およびある種の他の不足は(以下に議論されているように)、その説明が ANDA 提出の全体的な品質の改善を支援するであろう。

III. 一般的ポリシー[GENERAL POLICY]

FDA の提出された ANDA のファイリング審査では、FDA は、不足が重要か、些細かを識別するであろう。重要か些細なあるかどうか判断しよう。一般に、重要な不足は、21 CFR 314.101(d)、または 21 CFR 314.101(e)¹²で見付かるような、ある種の不足であり、FDA の判断では容易に救済[remedy]できないものである — 他の重要な不足については、はこれ、および他のガイダンスで議論されている。重要な不足は、21 CFR 314.101(b)(1)の下での FDA による ANDA の本質的な審査が許されないであろうとして、FDA は ANDA の受理を拒絶すること[refuse-to-reieve]になる。

些細な不足は、FDA の判断で容易に救済できるものである¹³。その結果、そのような不足に対する回答を提供するため、FDA は申請者に所定期間を(本セクションに記載の通り)与えるであろう。特に、ANDA が 10 以上の些細な不足、または 1 つ以上の重要な不足を含むと FDA が認めた場合、21 CFR 314.101(b)(1)によって、そのような申請の

¹¹ 2012 年の数値は不完全なデータに基づいている。

* 訳者註；RLD とは ANDA の拠りどころとなる参照医薬品のリストであり、一般にオレンジ・ブックと称されるものである。

¹² 21 CFR 314.101(d)により、FDA は本規則を適用して、不足によって全ての ANDA の受理を拒むものではないかも知れない。結果として、ケースバイケースの原則で、FDA は不足が重要か、または些細かを規則に則り判断している。

¹³本ガイダンスの焦点は重要な不足を強調することであり、選択した些細な不足の例は付属資料 A にリストされているが、これは包括的なリストではない。