

体（パイロットスケール）について、長期保存試験（30 °C/65 %RH、36 ヶ月、1 ロット）（25 °C/60 %RH、36 ヶ月、3 ロット）、加速試験（40 °C/75 %RH、6 ヶ月、4 ロット）及び光安定性試験（白色蛍光及び近紫外蛍光ランプ、積算照度 120 万lux・h以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m²以上）が実施された。これらの試験では、性状、水分、類縁物質の総量（HPLC）、光学純度（(S)-エナンチオマー（HPLC））及び定量（HPLC）が測定項目とされ、光安定性試験では確認試験（IR）及び溶液の着色も試験項目とされた。

また、実生産スケールのロットを用いて、長期保存試験（25 °C/60 %RH、36 ヶ月、3 ロット）、加速試験（40 °C/75 %RH、6 ヶ月、1 ロット）が実施され、性状、水分、類縁物質（HPLC）
、その他の個々の類縁物質、類縁物質の総量）及び定量法（HPLC）が測定項目とされた。その結果、長期保存試験、加速試験及び光安定性試験において、いずれの測定項目についても規格に適合し、品質の変化は認められなかった。

さらに、パイロットスケール1ロットにおいて、試験法のバリデーションの一部として、苛酷試験（酸分解
、アルカリ分解
、酸化分解
、熱分解
）も実施され、定量法（HPLC）が試験項目とされた。同様に
酸分解、アルカリ分解及び酸化分解検体、定量法と同じ条件の熱分解検体について、類縁物質（HPLC）が試験項目とされた。苛酷試験において、定量の結果、酸分解及びアルカリ分解において
分解物、酸化分解では
分解物が確認されたが、熱分解では分解物は
。また、類縁物質の検討の結果、酸分解で
分解物、アルカリ分解で
分解物、酸化分解で
分解物、熱分解で
分解物
が確認されたが、これらの分解物はこれまでに製造された原薬中には確認されていない。

以上の結果から、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れたものをファイバードラムに詰め、室温で保存する場合、36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、本薬は不斉炭素を有することから、原薬製造中のラセミ化やキラリティーの低下について、説明を求めた。

原薬等登録業者は、以下のように説明した。(S)-エナンチオマーは、すべてのロットにおいて
から
への
で減少している。また、原薬の乾燥条件での安定性に関しては、加速試験である40 °C/75 %RH条件下で6 ヶ月保存した原薬は、乾燥工程
よりも厳しい条件での保存となるが、4 ロットすべてにおいて安定であり、ラセミ化は観測されなかった。さらに、化学構造的にも芳香環及びカルボニル基のベータ位、及びアミノ基に隣接する不斉炭素は、ラセミ化に対して安定である。また、ラセミ化は
において起こりや

すい。なお、[REDACTED]の結晶化において、(R)-エナンチオマーであるシタグリプチンは、熱力学的に(S)-エナンチオマーよりも優位であることから、光学純度が向上している。これらから、[REDACTED]
[REDACTED]においては、ラセミ化やキラリティーの低下はないと考える。

機構は、本薬の不斉炭素は安定であり、ラセミ化を起こすことは考えにくい。本薬は製造工程で不斉導入されること等を踏まえると、光学純度の確認は極めて重要と考えることから、最終原薬の規格及び試験方法に光学純度を設定するよう求めた。

原薬等登録業者は、原薬の規格及び試験方法に光学純度 ((S)-エナンチオマー (HPLC)) を設定する旨回答した。

機構は、回答を了承した。

以上より機構は、原薬について設定された規格及び試験方法、貯法、リテスト期間について、特段の問題はないと判断した。