

(別添)

イルベタン錠 50mg、同 100mg、アパプロ錠 50mg、同 100mg の原薬等登録原簿に係る資料の概略及び審査の概要

[販売名]	イルベサルタン
[一般名]	イルベサルタン
[提出者名]	SANOFI CHIMIE
[登録番号]	218MF10951

<原薬について提出された資料の概略>

原薬であるイルベサルタンは、SANOFI CHIMIE により原薬等登録原簿に登録されている (MF 登録番号: 218MF10951)。

(1) 製造方法

1) 製造方法

原薬は、以下の 5 工程からなる製造方法により製造される。

第一工程: 本工程は、 を する容器 (以下、反応容器 A) 及び 反応を行う容器 (以下、反応容器 B) を の を介して で行う。反応容器 A で の 溶液と 水溶液を約 °C で 後、反応容器 B で 。反応 が 、反応容器 A 中の を再度約 °C に冷却し、反応容器 A 中の温度を約 °C に保ちながら を加えた後、 ~ °C に加温して、反応液の が までこの温度を保つ。 後、 を止め、 分以上静置し、次に、 を加え、 層を捨てた後、 層 (の 溶液) を する。

第二工程: 、 、 及び 水溶液を °C 未満で混合後、第一工程で得られた 層を °C 未満に保ちながら、 加える。次に、 を °C 未満に保ちながら、 加え、反応液を約 °C に加温して、 時間以上保つ。 層を し、ろ過した後、 °C 以下で、 を で置換し、濃縮する。濃縮後、 を加えて結晶化を行い、 °C 未満に冷却する。結晶をろ取して、 で洗浄後、 °C 以下で乾燥し、 を得る。

第三工程: 、 及び を混合後、約 °C に加熱し、第 工程で得られた化合物の 溶液を加え、約 °C に加熱して、 時間以上保つ。その後冷却し、反応液を 水溶液で洗浄後、 及び を加える。 を取り、 で希釈後、 で pH に調整し、 として の を加える。更に、 で pH に調整後、沈殿する

を分取し、して、℃以下で乾燥する。

第四工程：を またはしたと の混液中に、しながら後、にろ過し、ろ過装置を で洗浄する。ろ液をした後、を加えて、約℃に冷却し、結晶化を行う。沈殿物をろ取して、 で洗浄する。下、して、℃以下で乾燥し、イルベサルタンを得る。

第五工程：イルベサルタンをポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムに詰める。

2) 重要工程及び重要中間体の管理

重要工程は設定されていないが、第工程でされるを重要中間体とし、管理項目として外観、確認試験及びが設定され、管理値が設定されている。

3) 製造工程の開発の経緯

上記の製造方法が確立されるまでに、以下の変更が行われている。

- ① 第工程の出発物質を から に変更
- ② 第工程を 反応による に変更、第工程を による製法に変更
- ③ 第工程の 反応による の操作条件の最適化、第工程の による製法の変更（ の追加、 の最適化、 の変更）、第工程に 工程を追加
- ④ 第工程の の の変更

<原薬についての審査の概略>

(1) 粗イルベサルタンの結晶多形について

機構は、イルベサルタンの 結晶及び 結晶の二種類の結晶形のうち、医薬品原薬として 結晶が選択されている一方で、第工程において、 として の 結晶を加えていることに関し、生成物である に結晶多形が生じる可能性はないのか原薬等登録業者に説明を求めた。

原薬等登録業者は、以下のように回答した。第工程においては、 を するために、 として の 結晶を加えて、 を 結晶として得ている。なお、次の第工程で を で溶解し、 により を得ることで、第工程で分離される の結晶形に 結晶が得られることを確認している。

機構は、原薬等登録業者の回答を了承した。

(2) 重要工程及び重要中間体の管理について

機構は、原薬の製造工程に「重要工程は存在しない」とされていることに関し、工程内に複数の温度調節及びpH調整の操作があること等を踏まえて、重要工程及び工程管理項目を設定する必要がないか原薬等登録業者に検討するよう求めた。

原薬等登録業者は、以下のように回答した。イルベサルタンは、1996年に海外において原薬

登録されて以来、実生産規模で製造が行われており、品質に関する[]の[]もこれまで完了している。また、重要中間体として設定している[]の20[]年[]～[]月にかけて製造された[]バッチの分析結果から、一定の品質を保持していることが示されている。また、第[]工程における[]の値については、イルベサルタンの[]を考慮して設定している。以上より、これまでの製造経験及び科学的根拠に基づき、製造に関するパラメータが[]であれば、[]で一定品質の原薬が一貫して製造されることから、重要工程及び工程管理項目を設定する必要はないと判断した。また、原薬の製造工程の[]及び[]の過程で、工程内の種々のパラメータについて検討した結果、いずれのパラメータについても[]において[]は認めず、[]として評価する必要はないと結論付けた。

機構は、以下のように考える。原薬等登録業者は、主要なパラメータについて、検討した範囲内での変動においては原薬の品質に影響を与えなかったことから重要工程が不要であるとの結論を導き出しているに過ぎず、提出された資料からは、特に厳格に管理すべき工程について十分な検討がなされたとは判断し難い。本来であれば、原薬の品質保証のために規定の範囲内で管理される必要のある工程条件、試験及び関連するパラメータを含む工程については、重要工程に設定し、工程管理を実施することが適切であると考え。しかしながら、本原薬については、第[]工程で得られる[]が重要中間体に設定され、厳格な管理がなされることから、製造工程中の原薬又はその前駆体の品質はある程度担保されると考える。また、原薬等登録業者が提示した製造工程の主要なパラメータの検討結果からも、製造工程が、設定されている管理パラメータの範囲内で適切に管理される限り、品質に重大な影響を与える可能性は低いと考えられ、同時にそれは現在までの製造実績及び分析結果からも支持される。したがって、本原薬に関しては、重要工程を設定しなくても、品質を担保していく上で大きな問題はないと考える。

以上より機構は、原薬等登録業者により登録された原薬の製造方法は妥当と判断した。