

(別添)

タブロス点眼液 0.0015 %の原薬マスターファイル(MF 登録番号 218MF10584)に係る提出された資料の概略及び審査の概略

〔販売名〕	タフルプロスト
〔一般名〕	タフルプロスト
〔提出者名〕	旭硝子株式会社
〔登録番号〕	218MF10584

<原薬について提出された資料の概略>

原薬は新規のプロスタグランジンF_{2α}誘導体であり、無色～淡黄色の粘性の液体である。物理的・化学的性質として性状、溶解性、光学活性・旋光度、融点、分配係数及び吸湿性が検討されている。

本薬の製造は、[redacted]
[redacted]を出発物質とする第[redacted]工程から第[redacted]工程からなる。第[redacted]工程後に再加工工程が設定されている。重要工程は[redacted]
及び[redacted]であり、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。本原薬は化学構造上4つの不斉炭素を有するが、本薬は単一の光学活性体(シングルエナンチオマー)であり、その絶対配置は[redacted]により保証される。

本薬の化学構造は元素分析、赤外吸収スペクトル(IR)、紫外吸収スペクトル、質量分析及び核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR、¹³C-NMR及び¹⁹F-NMR)により確認されている。不純物として、類縁物質、残留溶媒が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(IR、旋光度)、純度試験(溶状、類縁物質<第1法及び第2法、いずれもHPLC>、残留溶媒)、水分及び定量法(HPLC)が設定されている。強熱残分、エナンチオマー不純物、重金属については検討されたが、規格及び試験方法には設定されていない。類縁物質については、第1法において[redacted]類縁物質A* [redacted]%以下、[redacted]類縁物質B* [redacted]%以下、[redacted]類縁物質C* [redacted]%以下、その他[redacted]%以下、第2法においてその他[redacted]%以下、合計[redacted]%以下と規定されていたが、審査の過程でタフルプロストに対する検出感度比を算出式に含めた結果、[redacted]類縁物質C*については規格値が[redacted]%以下に変更された。

原薬の安定性については、実生産スケールで製造された原薬について、窒素雰囲気下の[redacted]充てんし、[redacted]に保管した状態で長期保存試験(5±3、36ヶ月)、加速試験(25±2/60±5%RH、6ヶ月)及び苛酷試験として熱分解(80、<大気雰囲気下、7日>又は<窒素雰囲気下、14日>)、酸分解(0.2 mol/L塩酸中、5時間)、塩基分解(0.1 mol/L水酸化ナトリウム中、5時間)、光安定性(420 μW/m²、<大気雰囲気下又は窒素雰囲気下>)、酸化分解(31%過酸化水素水中、48時間)が実施された。また予備的な安定性試験として、[redacted]中での加速試験も実施された。長期保存試験及び加速試験においては、性状、確認試験/旋光度、溶状、水分、類縁物質(第1法及び第2法)及び含量が測定項目とされ、また長期保存試験においてはエナンチオマー不純物も測定項目とされた。苛酷試験においては、性状、類縁物質及び含量が測定項目とされた。

長期保存試験及び加速試験においては、経時変化は認められず原薬は安定であった。苛酷試験では、

* 新薬承認情報公表時に置き換え

熱分解（大気雰囲気下）において複数の分解物のピークが認められ、熱分解（窒素雰囲気下）よりも原薬の分解が認められたことから、[]が分解を促進すると考えられた。酸分解及び塩基分解では、主に加水分解により、[]が生成し、また光安定性及び酸化分解では、複数の分解物ピークが観察された。以上から、原薬については窒素置換下でバイアルに充てんし、アルミバッグで遮光保存した保存条件（5 ）及び36ヶ月のリテスト期間が設定された。

< 原薬について審査の概略 >

機構は、クラス2 溶媒である [] 溶媒 A* が残留溶媒として設定されていることから、当該溶媒の安全性について原薬等登録業者に説明を求めた。

原薬等登録業者は、原薬が [] であることから精製方法として [] を選択したこと、当該精製工程において [] として [] 溶媒 B*、 [] 溶媒 A* 及び [] 溶媒 C* の使用を検討したが、 [] 溶媒 B* は [] 溶媒 A* より沸点が [] しにくいこと、 [] 溶媒 C* は [] ことを考慮して [] 溶媒 A* を選択したことを説明した。その上で原薬等登録業者は、 [] 溶媒 A* については工程管理及び規格において厳密に管理しており、製造実績に基づき規格値を [] ppm から [] ppm に変更することを説明し、 [] 溶媒 A* の使用による人体へのリスクは限りなく低いと考えることを説明した。

機構は、タフルプロスト標準物質の定量法について、絶対定量法が設定されていない理由を説明するよう原薬等登録業者に求めた。

原薬等登録業者は、絶対定量法について、 [] 官能基 A* の定量法以外に [] 官能基 B* 及び [] 官能基 C* の定量について検討を行ったが、 [] 官能基 A* の定量法については [] のため回収率が低いこと、 [] 官能基 B* の定量については [] 低かったこと、 [] 官能基 C* の定量については、 [] が得られなかったことから、標準物質の定量法として純度を設定したことを説明した。

機構は、以上について了承し、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間について妥当と判断した。

* 新薬承認情報公表時に置き換え