

レメロン錠 15 mg、リフレックス錠 15 mg の原薬マスターファイル (MF 登録番号 219MF10237) に係る提出された資料の概略及び審査の概略

＜原薬について提出された資料の概略＞

本薬の製造は、[REDACTED]を出発物質として、Step 1 ([REDACTED])、Step 2 ([REDACTED])、Step 3 ([REDACTED])、Step 4 ([REDACTED])、Step 5 ([REDACTED])、Step 6 ([REDACTED]工程)及び Step 7 ([REDACTED]工程)からなり、重要工程は Step [REDACTED]、Step [REDACTED]、Step [REDACTED] 及び Step [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 1 つの不斉炭素有するが、その絶対配置は [REDACTED]に由来し [REDACTED]ことが確認されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR 吸収スペクトル）、旋光度、吸光度、融点、純度試験（類縁物質＜液体クロマトグラフィー（HPLC）＞、重金属、残留溶媒＜ガスクロマトグラフィー＞）、水分、強熱残分、XXXXXXXXXX及び含量（HPLC）が設定されている。類縁物質については、同定済み類縁物質（類縁物質 1*、類縁物質 2*、類縁物質 3*、類縁物質 4*及び類縁物質 5*）及びその他の個々の類縁物質 XXXX%以下、類縁物質の総量 XXXX%以下が設定されている。なお、ヒ素についても検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。

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、二重の低密度ポリエチレン袋に充填し、高密度ポリエチレン容器に保管した状態で長期保存試験（ $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$ 、60 ヶ月）、加速試験（ $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{RH}$ 、6 ヶ月）及び苛酷試験（光＜成り行き温度及び湿度/無包装又は遮光、総照度 120 万 $\text{lx}\cdot\text{h}$ ＋総近紫外放射エネルギー $200 \text{ W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ 以上）が実施された。これらの試験では性状（苛酷試験（光）のみ）、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、純度試験（類縁物質）、水分及び

含量が試験項目であった。長期保存試験及び加速試験においては、いずれの項目についても顕著な経時的変化は認められなかった。苛酷試験（光）では、曝光下では性状の変化（白色～乳白色から■■■■■に変化）、含量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、遮光包装下では変化が認められなかった。これらの試験結果から、原薬の貯蔵方法は「遮光した気密容器、室温」とされ、原薬のリテスト期間は 60 ヶ月間と設定された。

<原薬についての審査の概略>

機構は、原薬の製造施設について、各施設で製造された原薬の性質が異ならないか原薬等登録業者に説明を求めた。

原薬等登録業者は、各施設で製造された原薬のロット分析結果及び安定性試験成績を比較した結果、いずれも類似しており、安定性が確認されていることから、各施設で製造された原薬の品質は同等であると説明した。

機構は、製造工程における類縁物質の管理について、管理項目及び管理値を設定する必要があるか原薬等登録業者に説明を求めた。

原薬等登録業者は、製造工程内における主な類縁物質は、Step ■ の■■■■■不純物 1*及び Step ■ の■■■■■不純物 2*であり、Step ■ 及び Step ■ の■■■■■工程により、両類縁物質を効率よく除去することが可能であることを説明した上で、不純物 1*については、■■■■■の不純物 1*及び不純物 3*の量を低く抑えることを担保するために、Step ■ の生成物である■■■■■の管理項目として「■■■■■」を規格として設定すること、不純物 2*については、Step ■ における■■■■■のため不純物 2*の■■■■■を検討していること、中間体 B*及び中間体 C*の純度試験において、■■■■■することにより■■■■■%の不純物 2*を検出可能な■■■■■試験を実施していること等から、次工程に適切な品質を保証していることを説明した。

機構は、以上について了承し、原薬の規格、試験方法の設定、設定された保存条件及びリテスト期間は妥当であると判断した。