

(別添)

サインバルタカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg の原薬マスターファイル (MF 登録番号 219MF10380 及び 220MF10054) に係る提出された資料の概略及び審査の概略

[販売名] デュロキセチン塩酸塩  
[一般名] デュロキセチン塩酸塩  
[提出者名] ① Eli Lilly and Company、② Lilly del Caribe, Inc.  
[登録番号] ① 219MF10380、② 220MF10054

<原薬について提出された資料の概略>

原薬であるデュロキセチン塩酸塩は、Eli Lilly and Company 社 (米国) 又は Lilly del Caribe, Inc.社 (米国) により MF 登録番号 219MF10380 又は 220MF10054 として登録されている。原薬は、白色の粉末又は塊であり、物理的・化学的性質として性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、XXXXXXXXXX及び結晶多形が検討されている。本原薬は、吸湿性を示さず、結晶多形は認められていない。

原薬の製造は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを出発物質として、Step 1 XXXXXXXXXX、Step 2 XXXXXXXXXXからなり、XXXXXXXXXX。Step 1 は重要工程とされ、XXXXXXXXXX。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外 (IR) 吸収スペクトル、XXXXXXXXXX、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ )、質量スペクトル、XXXXXXXXXXにより確認されている。本原薬は、化学構造上に 1 つの不斉炭素を有するが、出発物質XXXXXXXXXX中の不純物及び反応過程において生成するXXXXXXXXXXについては、XXXXXXXXXX管理されている。不純物としては、原薬の類縁物質及び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XXXXXXXXXX、純度試験 (重金属、類縁物質<液体クロマトグラフィー (HPLC)>、XXXXXXXXXX、残留溶媒XXXXXXXXXX<ガスクロマトグラフィー>)、乾燥減量、強熱残分及び含量 (HPLC) が設定されており、審査の過程において、XXXXXXXXXXが規格及び試験方法として追加設定された。残留溶媒XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX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。また、類縁物質については、類縁物質 1\* XXXXXX% 以下、類縁物質総量 (類縁物質 2\*を除く XXXXXX% 以下、類縁物質 2\* XXXXXX% 以下と設定されていたが、審査の過程で、類縁物質 1\* XXXXXX% 以下、類縁物質総量 (類縁物質 2\*を除く XXXXXX% 以下、類縁物質 2\* XXXXXX% 以下と変更されている。なお、類縁物質 1\*及び類縁物質 2\*については、これら類縁物質の含有量が高い原薬を用いて毒性試験が実施され、安全性が確認されている (「審査報告 (1)、3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照)。

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、直鎖状低密度ポリエチレン袋を一次包装、アルミラミネート袋を二次包装として長期保存試験 (30°C/60 %RH XXXXXX、36 ヶ月)、加速試験 (40°C/75 %RH XXXXXX、6 ヶ月) が実施された。また、開発初期の製造方法 (プロセス 1) により製造された原薬を用いて、苛酷試験 (湿度 < XXXXXX°C XXXXXX%RH/暗所、6 ヶ月>、温度 < XXXXXX°C/暗所、6 ヶ月>、光<ガラスシャーレ/透明ポリエチレンフィルム (曝光) 又はアルミホイル (遮光)、総照度 120

万 lx・h + 総近紫外放射エネルギー200 W・h/m<sup>2</sup>以上) が実施された。長期保存試験及び加速試験では性状(外観)、保存容器の状態、確認試験( )、純度試験(類縁物質( )、個々の類縁物質、類縁物質総量及び( ))、乾燥減量及び含量(HPLC)が試験項目であった。また、苛酷試験(湿度、温度)では、性状(外観)、保存容器の状態、確認試験( )、純度試験(類縁物質( )、個々の類縁物質、類縁物質総量及び( ))、乾燥減量及び含量(HPLC)が試験項目であり、苛酷試験(光)では、性状(外観)、確認試験( )、純度試験(類縁物質( )、個々の類縁物質、類縁物質総量及び( ))、乾燥減量及び含量(HPLC)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(湿度、温度)においては、( )が、規格の範囲内であった。また、苛酷試験(温度、光)では、( )の変化( )が認められた。これらの試験結果から、原薬の貯蔵方法は「室温( )」とされ、原薬のリテスト期間は( )年と設定された。

#### <原薬についての審査の概略>

機構は、苛酷試験において、申請製造方法(プロセス2)と異なる製造方法である開発初期の製造方法(プロセス1)で製造された原薬を用いて試験が実施されているが、両製造方法で製造された原薬の性質が異ならないか説明するとともに、プロセス1で製造された原薬における苛酷試験の成績に基づき、プロセス2で製造された原薬の安定性を評価することの妥当性について、原薬等登録業者に説明を求めた。

原薬等登録業者は、プロセス1では、( )  
( )  
( )  
( )が合成されるが、( )  
( )ほとんど検出されていないこと、( )  
( )こと、最大の類縁物質は類縁物質1\*であるが、( )  
( )原薬の規格として類縁物質1\*を管理していること、( )%を超える類縁物質3\*は認められていないことから、製造方法の変更による不純物プロファイルに変化はないと考えることを説明した。また、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、いずれも類似していることから、両プロセス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、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。