

(別添)

ジクアス点眼液 3%の原薬等登録原簿 (MF 登録番号 220MF10109) に係る提出された資料の概略及び審査の概要

[販売名]	ジクアホソルナトリウム
[一般名]	ジクアホソルナトリウム
[提出者名]	ヤマサ醤油株式会社
[登録番号]	220MF10109

<原薬について提出された資料の概略>

原薬は白色の結晶性の粉末であり、物理的・化学的性質として性状、溶解性、吸湿性、融点・熱分析、pH、光学活性・旋光度、解離定数、分配係数、結晶多形について検討されている。本薬は吸湿性を有し、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 Step1 及び Step2 (XXXXXXXXXX)、Step3 (XXXXXXXXXX の合成)、Step4 (XXXXXXXXXX の合成)、Step5 (XXXXXXXXXX の合成、精製)、Step6 (包装) からなる。StepXXXX 及び StepXXXX が重要工程とされ、XXXXXXXXXX が重要中間体とされている。

原薬の化学構造は元素分析、赤外吸収 (IR) スペクトル、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、 $^{31}\text{P-NMR}$)、紫外吸収 (UV) スペクトルにより確認されている。原薬の不純物については、類縁物質、残留溶媒 (エタノール)、分解物 (熱及び光) が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (色及び形状)、確認試験 (IR スペクトル、ナトリウム、旋光度)、純度試験 (重金属、ヒ素、類縁物質、残留溶媒 [エタノール])、水分、定量法 (含量) (HPLC) が設定されている。純度試験 (重金属) は XXXX ppm 以下、純度試験 (ヒ素) は XXXX ppm 以下の規格値が設定されている。類縁物質については、類縁物質 A* XXXX %以下、個々の類縁物質 XXXX %以下、合計 XXXX %以下の規格値が設定され、類縁物質 A*については、本薬の眼組織中及び血中代謝物であること、生体成分であり類縁物質 B*に代謝されることから、安全性上の問題はないとされている。また、エタノールは申請時には XXXX ppm 以下の規格値が設定されていたが、審査の過程で XXXX ppm 以下に変更された。

原薬の安定性については、実生産スケールの 3 ロットを用いて、長期保存試験 (5±3°C、暗所、ポリエチレンバッグ/ファイバードラム、36 ヶ月) 及び加速試験 (25±2°C/60±5%RH、暗所、ポリエチレンバッグ/ファイバードラム、6 ヶ月) が、実生産スケールの 1 ロットを用いて、苛酷試験 (熱 [80°C、開放及び密閉、14 週])、苛酷試験 (光 [25°C/60%RH、ポリエチレンバッグ、120 万 lx・hr 以上+200 W・h/m² 以上]) 及び苛酷試験 (光 [25°C/60%RH、石英セル、120 万 lx・hr 以上+200W・h/m² 以上]) が実施され、性状 (色及び形状)、確認試験 (IR)、純度試験 (類縁物質)、水分 (%)、含量、pH 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、ともに分解物として類縁物質 A*の若干の増加 (長期保存試験 36 ヶ月保存時: 最大 XXXX %、加速試験 6 ヶ月保存時: 最大 XXXX %) が認められたが、それ以外の項目に関しては経時的変化は認められなかった。苛酷試験 (熱) においては、分解物として類縁物質 B*、類縁物質 C*及び類縁物質 A*の増加が認められた。苛酷試験 (光) においては、変化は認められなかった。なお、本品は吸湿性を有することから、防湿を施した容器施栓系を採

*新薬承認情報公開時に置き換え

用することとされ、苛酷試験（湿度）は実施されていない。原薬のリテスト期間は、長期保存試験の結果に基づいて、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ で、防湿を施した容器施栓系に保存するとき3年と設定された。

<原薬についての審査の概略>

機構は、本薬が吸湿性を有する一方で苛酷試験（湿度）が実施されていないことを踏まえ、水分の増加により分解生成物として類縁物質が増加する可能性、また水分の規格値上限を ■■■%と設定した妥当性について説明するよう求めた。

原薬等登録原簿登録者は、予備的検討として実施した苛酷試験（熱+湿度 [40°C/75%RH、6 ヶ月]、ポリエチレンバッグ/カードボードドラム、実生産スケール 2 ロット）及び加速試験（25°C /60%RH、36 ヶ月、ポリエチレンバッグ/カードボードドラム、実生産スケール 2 ロット）において、水分含量の増加に伴い、類縁物質 A*が一時的な増加（苛酷試験 1 ヶ月保存時：最大 ■■■%<水分含量 ■■■%>、加速試験 6 ヶ月保存時：最大 ■■■%<水分含量 ■■■%>）の後に減少に転じ、類縁物質 A*の分解生成物と考えられる類縁物質 C*が水分含量依存的に増加（苛酷試験 6 ヶ月保存時：最大 ■■■%<水分含量 ■■■%>、加速試験 36 ヶ月保存時：最大 ■■■% <水分含量 ■■■%>）したが、増減の推移を踏まえれば、水分含量 ■■■%においては、類縁物質 A*及び類縁物質 C*はそれぞれの規格値上限である ■■■%及び ■■■%を超えないと考えられたことから、水分の規格値上限（■■■%）の設定は妥当と考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承し、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。