

(別添)

シュアポスト錠 0.25 mg 及び同錠 0.5 mg の原薬等登録原簿 (MF 登録番号 221MF10144) に係る提出された資料の概略及び審査の概略

|           |                                          |
|-----------|------------------------------------------|
| [ 販 売 名 ] | レパグリニド                                   |
| [ 一 般 名 ] | レパグリニド                                   |
| [ 提出者名 ]  | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG |
| [ 登録番号 ]  | 221MF10144                               |

#### <原薬について提出された資料の概略>

原薬であるレパグリニドは、Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG (ドイツ) で製造される。製造方法は、[ ] 及び [ ] を出発物質とする 7 工程からなる。Step 1 において [ ] 及び [ ] から中間体である [ ] を得て、Step 2 では中間体である [ ] を得る。Step 3 において中間体である [ ] を得て、Step 4 では中間体である [ ] を得る。Step 5 において [ ] と反応させて、中間体である [ ] を得る。Step 6 において原薬であるレパグリニドが得られ、Step 7 で包装される。Step 3、Step 4、Step 5 及び Step 6 が重要工程とされている。また、Step 3 から Step 5 で得られる中間体に対して管理値が設定されている。なお、レパグリニドが規格に適合しなかった場合は、再加工が設定されている。

原薬は、白色～灰白色の結晶性の粉末であり、その化学構造は元素分析及びスペクトル解析 (質量分析、核磁気共鳴スペクトル、紫外吸収スペクトル及び赤外吸収スペクトル) によって確認されている。また、絶対配置決定試験も実施されている。物理的・化学的性質については、性状、融点、pH、解離定数、分配係数、溶解性、吸湿性、結晶性及び結晶多形が検討されている。

原薬等登録業者における原薬の管理項目として、性状、確認試験 (紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、吸光度、融点及び旋光度)、溶解度、溶状 (色及び濁度)、pH、純度試験 (類縁物質 (液体クロマトグラフィー (HPLC)))、光学異性体、残留溶媒、重金属、水分、乾燥減量、強熱残分並びに含量 (電位差滴定及び HPLC) が設定されている。

原薬の安定性については、二重のポリエチレン袋に入れてファイバードラムに詰めた保存形態で長期保存試験 (25℃/60 %RH、60 ヶ月) 及び加速試験 (40℃/75 %RH、6 ヶ月) が実施され、また、苛酷試験 (温度 [60℃、暗所、ガラス容器 (密栓)、12 週]、湿度 [25℃、75 %RH、暗所、ガラス容器 (開放)、12 週]、湿度及び温度 [25℃、75 %RH、暗所、ガラス容器 (開放)、12 週] 保存後に、60℃、成り行き湿度、暗所、ガラス容器 (密閉)、3 ヶ月]、温度及び湿度 [40℃、50℃

又は60℃で、1%水性懸濁液、暗所、ガラス容器（密栓）、12週]、pH [60℃、1%水性懸濁液、暗所、ガラス容器（密閉）、pH 1、2、3、4、5、6及び7は12週、pH 8、9、10及び13は4週]、酸化 [40℃又は50℃で、1%水性懸濁液+0.3%過酸化水素溶液、暗所、ガラス容器（密閉）、12週] 及び光 [キセノンランプ、総照度 96 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー405 W・hr/m<sup>2</sup>]) が実施された。長期保存試験及び加速試験では、性状、におい、溶状（色及び濁度）、融点、純度試験（類縁物質（HPLC））、光学異性体（HPLC）、水分、含量（HPLC）並びに包装材料が測定項目とされた。長期保存試験及び加速試験の結果、品質の変化は認められなかった。また、苛酷試験では性状、純度試験（類縁物質）及び含量が測定項目とされ、苛酷試験（温度）、苛酷試験（温度及び湿度）、苛酷試験（pH）及び苛酷試験（酸化）に関する試験では光学異性体が、苛酷試験（湿度）に関する試験では質量変化及び光学異性体が測定項目として加えられた。その結果、苛酷試験では、複数の試験で性状（色）の変化及び分解産物が認められた。その他の測定項目については、変化は認められなかった。以上の結果から、原薬のリテスト期間は、室温保存する場合、5年間で設定されている。

#### <原薬についての審査の概略>

機構は、苛酷試験（光）において、「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日付け 薬審第422号）に一部適合しない条件で試験が実施されたことについて、新たに光に関する苛酷試験を実施する必要があるか原薬等登録業者の見解を求めた。

原薬等登録業者は、以下のように回答した。総照度 96 万 lux・hr 以上で実施した過酷試験において、レパグリニドは光で分解しない安定な薬物であると考えられ、これまでに製造したレパグリニドの分析結果で類縁物質はほとんど検出されておらず、光による分解が起きていないと考えられることから、新たに当該ガイドラインにしたがった試験を実施する必要はないと判断した。

機構は、本薬の光に関する苛酷試験を新たに実施する必要性は低いと考え、回答を了承した。

以上、機構は、原薬について設定された製造方法、管理項目、貯法、リテスト期間は、妥当と判断した。