

(別添)

レキサプロ錠10 mg の原薬マスターファイル (MF 登録番号222MF10216) に係る提出された資料の概略及び審査の概略

〔販売名〕	エシタロプラムシュウ酸塩
〔一般名〕	エシタロプラムシュウ酸塩
〔提出者名〕	H. Lundbeck A/S
〔登録番号〕	222MF10216

<原薬について提出された資料の概略>

原薬であるエシタロプラムシュウ酸塩は、白色～淡黄色の結晶性の粉末であり、一般特性として性状、溶解性、分配係数、解離定数 (pKa)、融点、吸湿性、比旋光度、異性体及び結晶多形が検討されている。原薬は吸湿性を示さず、結晶多形は認められていない。

原薬の製造工程は、ⁱ、ⁱⁱ及びⁱⁱⁱを出発物質として、工程1 (^{iv}) の合成)、工程2 (光学分割及びⁱ化による粗エシタロプラムシュウ酸塩の合成)、工程3 (再結晶) 及び工程4 (解砕、包装、表示、保管) からなる。工程2については、合成ルート1～3の3種類の製造方法があり、合成ルート1は、ラセミ体であるⁱを擬似移動床 (ⁱⁱ) 法により光学分割し、得られたⁱのS体 (ⁱⁱⁱ) を用いる合成方法 (^{iv})、合成ルート2は、合成ルートⁱの副産物であるⁱのR体 (ⁱⁱⁱ) を^{iv}する合成方法 (^{iv})、合成ルート3は、ⁱに^{iv}を作用させ、^{iv}により結晶化させたⁱⁱⁱの塩 (^{iv}) を用いる合成方法 (^{iv}) である。全合成ルートにおける工程ⁱの^{iv}工程及び合成ルートⁱにおける工程ⁱの^{iv} (^{iv}と^{iv}のラセミ混合物) の^{iv}工程が重要工程、工程ⁱ及び^{iv}で得られる中間体 (工程ⁱ:^{iv}工程ⁱ:^{iv}溶液 (合成ルートⁱ) 及び^{iv} (合成ルートⁱ)) が重要中間体とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

原薬の化学構造は元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR)、質量スペクトル、X 線分析 (単結晶X線回折、粉末X線回折) により確認されている。不純物として、類縁物質、残留溶媒及び無機化合物について検討されている。本薬はシタロプラム臭化水素酸塩 (ラセミ体) の活性本体として光学分割されたS体のシュウ酸塩であり、不斉炭素原子を1個有することから、不斉中心でラセミ化を起し、ラセミ混合物を形成する可能性があるが、原薬の製造工程において鏡像異性体 (R体) 含量は管理されており、安定性試験 (苛酷条件下も含む) において、ラセミ化は認められていない。

原薬の安定性は、合成ルート1、2 及び3で実生産スケールにより製造された原薬 (長期保存試験: そ

ⁱ 中間体 A
ⁱⁱ 中間体 B
ⁱⁱⁱ 中間体 C
^{iv} 物質 A

それぞれ29、13及び6ロット、加速試験:それぞれ17、6及び6ロット) について、二重ポリエチレン袋(二重帯電防止ポリエチレン袋を含む) 及び高密度ポリエチレンドラム⁵⁸⁾ に入れた包装形態で、長期保存試験(25℃/60 % RH/暗所、60ヶ月) 及び加速試験(40℃/75 % RH/暗所、6ヶ月以上) が実施され合成ルート1で製造された原薬2ロット及び合成ルート3で製造された原薬6ロットについて中間的試験(合成ルート1: 30℃/60 % RH/暗所、13ヶ月、合成ルート3: 30℃/65 % RH/暗所、12ヶ月) が実施されている。なお、長期保存試験のうち、12ロット(合成ルート1、2及び3で製造されたそれぞれ3、3及び6ロット) については継続中である。また、合成ルート1で実生産スケールにより製造された原薬2ロットについて、苛酷試験(温度及び湿度<ペトリ皿(開放)、30℃/60 % RH、40℃/75 % RH 又は60℃/80 % RH、いずれも暗所、4ヶ月>、光<ペトリ皿(曝光又は遮光)、25℃/総照度120万lx・h + 総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上>) が実施された。これらの試験では、性状⁵⁹⁾、類縁物質(HPLC)、水分⁶⁰⁾ 及び含量(HPLC) が試験項目とされ、苛酷試験では鏡像異性体含量(キャピラリー電気泳動法) についても試験項目とされた。

長期保存試験、加速試験及び中間的試験では、水分の増加が認められたが規格の範囲内⁶¹⁾ であり、含量について規格からの逸脱が一部認められたが、その前後の測定結果は規格の範囲内であることから、測定のみによるものと考えられている。また、その他の試験項目については、経時的な変化は認められていない。苛酷試験(温度及び湿度) では、60℃/80 % RH/暗所条件下で類縁物質の増加が認められたものの規格の範囲内であり、その他の試験項目について経時的な変化は認められていない。苛酷試験(光) では、いずれの試験項目においても明確な品質の変化は認められなかった。これらの試験成績において、各合成ルートにより原薬の安定性に大きな差異は認められなかったことから、原薬の貯蔵方法は「気密容器」で室温保存とされ、リテスト期間は5年間と設定されている。

<原薬についての審査の概略>

機構は、原薬の製造方法として3種類の合成ルートが設定されていることについて、各合成ルートにより製造された原薬の不純物プロファイルに差異がないか、原薬等登録業者に説明を求めた。

原薬等登録業者は、20●●～20●●年に実生産スケールで製造された原薬30ロットについて、合成ルート●●の原薬を合成ルート●●及び●●の原薬と比較すると、●●●●^Iが若干高い傾向を示しているが(合成ルート●●: ●●～●●%、合成ルート●●及び●●: 検出限界未満)、これは工程●●で副生成物として生成する●●●●^Iの前駆体の除去の程度が合成ルート●●と合成ルート●●及び●●との間で異なるためと考えられることを説明した。また原薬等登録業者は、合成ルート●●の原薬を合成ルート●●及び●●の原薬と比較すると、●●●●^{II}が高値を示しているが(合成ルート●●: ●●～●●%、合成ルート●●及び●●: 検出限界(●●%) 未満～●●%)、これらは全てHPLC (●●●●^{III}法) での測定結果であり、●●●●^{III}法で

58) 合成ルート1で製造された原薬1ロットについては、ポリエチレンレイフラットチューブ、密封したポリエチレン袋/高密度ポリエチレンドラムに入れた包装形態で長期保存試験が実施された。

59) 過酷試験(温度及び湿度)を除く。

60) 過酷試験(温度及び湿度)並びに苛酷試験(光)を除く。

61) 合成ルート●●で製造された原薬1ロットについて、長期保存試験の12ヶ月目の水分含量は現在の規格値(●●%)を超えていたが、安定性試験実施時の規格値(●●%)の範囲内であった。

は^{II}は工程^Iにおける分解物である^{IV}と十分に分離できないために、両者の^{II}に基づいて^{II}値を算出していること、両者を分離可能なHPLC (^V法)にてそれぞれの感度係数を考慮して算出した場合には、通常両者の合算値は^{III}法の^{II}となることから、合成ルート^Iの原薬における実際の両者の合算値は規格値である^{II}%を下回るものとする考え方を説明し、現在設定している規格及び試験方法においては、^{III}法で^{II} (^{IV}を含む) が^{II}%を超えた場合には、^V法により追加測定を行い、得られた^{II}及び^{IV}の合算値を^{II}%以下に管理する設定としていることを説明した。その上で原薬等登録業者は、各類縁物質の規格値は「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」(平成14年12月16日付医薬審発第1216001号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知)を踏まえ、^Iは安全性確認の必要な閾値(0.15%)及びその他の類縁物質は構造決定の必要な閾値(0.1%)以下に設定していること、各類縁物質含量、残留溶媒及び鏡像異性体含量に関する各合成ルート間及び製造施設間における変動は、通常の製造上及び分析上の変動の範囲内であり、性状、確認試験、重金属、強熱残分及び粒子径は全て規格の範囲内であることから、各合成ルートで製造された原薬の品質は同等と考えることを説明した。

機構は、合成ルート^Iで製造した原薬では60ヶ月の長期保存試験成績は得られていないが、各合成ルートで製造された原薬の安定性が異なる可能性がないか説明した上で、全ての合成ルートで製造された原薬のリテスト期間を5年間と設定することの適切性について、原薬等登録業者に説明を求めた。原薬等登録業者は、合成ルート^Iで製造した原薬では現在36ヶ月までの長期保存試験成績(60ヶ月まで継続予定)が得られており、60ヶ月の長期保存試験成績が既に得られている合成ルート^I及び^{II}で製造された原薬の試験成績と同様、試験開始初期に水分の増加が認められるものの、その後は一定していること、その他の試験項目は経時的な変化を示していないことを説明するとともに、合成ルート^Iと^{II}の製造方法は^{II}が異なるのみで最終精製工程(^{II}による再結晶工程)は同一条件であること等から、合成ルートの相違が安定性に影響する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、原薬の製造方法及びリテスト期間の設定は妥当であると判断した。

^{IV} 類縁物質 C
^V 試験方法 2