

(別添1)

レグナイト錠 300 mg の原薬マスターファイル (MF 登録番号 [REDACTED]) に係る提出された資料の概略及び審査の概略

[販売名] ガバペンチン エナカルビル
[一般名] ガバペンチン エナカルビル
[提出者名] [REDACTED]
[登録番号] [REDACTED]

<原薬について提出された資料の概略>

原薬であるガバペンチン エナカルビルは、白色の粉末又は結晶であり、一般特性として性状、溶解度、融点、熱分析 (示差走査熱量測定及び熱重量分析)、pH、吸湿性、結晶多形、分配係数、解離定数及び旋光度が検討されている。原薬は吸湿性を示さず、結晶多形は認められていない。

原薬の製造は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び化合物A (MF 登録番号 [REDACTED] 及び [REDACTED]) を [REDACTED] とし、Step 1 ([REDACTED]²¹⁾ の合成)、Step 2 ([REDACTED]²²⁾ の合成)、Step 3 ([REDACTED]²³⁾ の合成)、Step 4 (ガバペンチン エナカルビルの合成、精製、粉碎、包装) からなり、Step [REDACTED] に再加工が設定されている。Step [REDACTED] が重要工程、[REDACTED] 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。なお、一部の非臨床及び臨床試験では申請製造方法とは異なる製造方法により製造された原薬が使用されているが (旧製造方法: ルート A、ルート B、ルート C ([REDACTED] プロセス)、申請製造方法: ルート C ([REDACTED] プロセス))、いずれの製造方法により製造された原薬においても品質に大きな差異はないと判断されている (<原薬についての審査の概略>の項参照)。

原薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収 (IR) 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 線結晶構造解析により確認されており、不純物として類縁物質が検討されている。本薬は分子内に不斉炭素原子を1つ有するラセミ体であるが、安定性試験において [REDACTED] の変化は認められていない。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (紫外可視吸収スペクトル、IR スペクトル)、純度試験 (重金属、類縁物質<液体クロマトグラフィー (HPLC)>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー>)、強熱残分、水分及び含量 (HPLC) が設定されている。類縁物質²⁴⁾ の規格値については 類縁物質A 及び [REDACTED] について [REDACTED]%以下、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] について [REDACTED]%以下、その他の個々の類縁物質について [REDACTED]%以下、類縁物質総量について [REDACTED]%以下と設定されていたが、審査の過程において、実測値を踏まえて [REDACTED] 及び [REDACTED] の規格値は [REDACTED]%以下に変更されている。なお、原薬の安全性確認の必要な閾値 (0.15%) を超える 類縁物質A については、毒性試験において安全

21) [REDACTED]

22) [REDACTED]

23) [REDACTED]

24) 類縁物質A [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

性が確認されている。残留溶媒については、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX について規格値が設定されている。

原薬の安定性は、ルート C の XXXXXXXXXX プロセスのパイロットスケールで製造された原薬 4 ロット²⁵⁾ 及び XXXXXXXXXX プロセスの実生産スケール (XXXXXXXXXX L) で製造された原薬 1 ロットについて、二重の低密度ポリエチレン袋 (モレキュラーシーブ乾燥剤を袋と袋の間に入れる) に充てんし、さらに低密度ポリエチレンラミネートのアルミニウム袋及びポリエチレン容器に入れた包装形態で、長期保存試験 (5°C/なりゆき湿度/暗所及び 25°C/60 % RH/暗所、36 ヶ月)、加速試験 (40°C/75 % RH/暗所、6 ヶ月) 及び中間的試験 (30°C/65 % RH/暗所、12 ヶ月) が実施された。また、XXXXXXXXXX プロセスの実生産スケール (XXXXXXXXXX L) で製造された原薬 3 ロットについて、上記と同一の包装形態で、長期保存試験 (30°C/65 % RH/暗所、36 ヶ月まで継続予定) 及び加速試験 (40°C/75 % RH/暗所、6 ヶ月) が実施され、長期保存試験については 18 ヶ月の成績が提出されている。さらに、パイロットスケールで製造された原薬 3 ロット (XXXXXXXXXX プロセス) について、苛酷試験 (光<ガラス瓶、総照度 XXXXXXXXXX lx·h 以上 + 総近紫外放射エネルギー XXXXXXXXXX W·h/m² 以上) が実施された。これらの試験では、性状、純度試験 (類縁物質<HPLC>)、水分及び含量 (HPLC) が試験項目とされ、長期保存試験、中間的試験及び加速試験においては XXXXXXXXXX (HPLC)、苛酷試験 (光) においては融点も測定項目とされた。その結果、いずれの試験項目においても、経時的な変化を認めなかったことから、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 36 ヶ月と設定された。

<原薬についての審査の概略>

機構は、本 MF における XXXXXXXXXX である 化合物A について、異なる 2 社 (XXXXXXXXXX 社 (XXXXXXXXXX) 及び XXXXXXXXXX 社 (XXXXXXXXXX)) から供給を受ける計画にあることから、化合物A の供給元の違いが原薬の品質に及ぼす影響について、原薬等登録業者に説明を求めた。

原薬等登録業者は、2 社から供給されている 化合物A について、いずれも米国薬局方への適合性を受入試験にて確認していること、2 社から供給された 化合物A を用いて実生産スケール (ルート C (XXXXXXXXXX プロセス)) により製造された原薬各 3 ロットのロット分析結果が類似していること、また XXXXXXXXXX 社から供給された 化合物A を用いて製造された原薬 1 ロット及び XXXXXXXXXX 社から供給された 化合物A を用いて製造された原薬 3 ロットの加速試験 (40°C/75 % RH、6 ヶ月) 結果に大きな差異は認められていないことから、化合物A の供給元の違いは原薬の品質に影響を及ぼさないと考えることを説明した。

機構は、原薬の製造方法の変更 (ルート A 及び B から C への変更並びに XXXXXXXXXX プロセスから WAM プロセスへの変更) が原薬の品質に及ぼす影響について、原薬等登録業者に説明を求めた。

原薬等登録業者は、ルート A 及び B から C への変更については、XXXXXXXXXX を XXXXXXXXXX としている点では共通しており、ルート A 及び B では XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX 基をそれぞれ異なる保護基で保護した後、XXXXXXXXXX 上の XXXXXXXXXX 側鎖を段階的に構築していたが、ルート C では側鎖の XXXXXXXXXX と XXXXXXXXXX との XXXXXXXXXX により XXXXXXXXXX 段階で原薬が得られるようになったこと、XXXXXXXXXX プロセスから XXXXXXXXXX プロセスへの変更については、XXXXXXXXXX プロセスでは Step XXXXXXXXXX にて得られる粗原薬の XXXXXXXXXX として使用してい

²⁵⁾ XXXXXXXXXX プロセスのパイロットスケールで製造された原薬 1 ロットについては、その他の個々の類縁物質の初期値が規格値上限であり、保存期間中複数の時点において規格値からの逸脱が認められたが、バラツキの範囲内であり、増加傾向は認められていないことから、原薬の安定性評価に用いることは可能と判断されている。また、登録申請者より、測定値のバラツキ等が原因でその他の個々の類縁物質規格に抵触する可能性のある原薬ロットについては、出荷しないよう管理する旨説明されている。

た [] を、 [] プロセスでは Step [] 開始時に添加することで [] が可能となったことを説明した。その上で申請者は、現時点で製造方法が異なる原薬間でロット分析結果の差異は認められていないものの、ルート A で製造された原薬では経時的な純度の低下が認められており、ルート C で製造された原薬と比較して安定性が劣る傾向が認められること、ルート B で製造された原薬については、技術移管元で製造された原薬であり、安定性試験結果を入手できないこと、ルート C の [] プロセス及び [] プロセスについては同等の安定性を有することが確認されていること（＜原薬について提出された資料の概略＞の項参照）を説明し、少なくともルート C の [] プロセスから [] プロセスへの変更による原薬の品質への影響は大きくないと考えることを説明した。

機構は、ルート C で製造された原薬と比較して、ルート A で製造された原薬は品質が劣る傾向が認められるものの、当該原薬が使用された非臨床試験では本剤の安全性について十分な評価が行われたと考えられること、ルート B で製造された原薬の品質については十分な説明がなされていないと考えるものの、国内外の主要な臨床試験はルート C で製造された原薬を用いた製剤が使用されており、本剤の薬物動態、有効性及び安全性に関する評価に与える影響は限定的であると考えることから、以上の回答を了承し、ルート C の [] プロセスで製造された原薬について、原薬の規格、試験方法の設定、設定された貯蔵方法及びリテスト期間は適切であると判断した。