

(別添)

アミティーザカプセル 24 μ g の原薬等登録原簿 (MF 登録番号 224MF10099) に係る提出された資料の概略及び審査の概略

[販 売 名]	製剤製造用ルビプロストン
[一 般 名]	製剤製造用ルビプロストン
[提出者名]	株式会社アールテック・ウエノ
[登録番号]	224MF10099

<原薬について提出された資料の概略>

(1) 一般特性

原薬であるルビプロストンは、白色の結晶性の粉末であり、一般特性として性状、溶解性、pH、解離定数、分配係数、吸湿性、融点、結晶多形及び旋光度が検討されている。ルビプロストンは、ジエチルエーテル、エタノール、2-プロパノール、アセトニトリル及びジメチルスルホキシドには極めて溶けやすいが、ヘキサン及び水にはほとんど溶けず、pH は測定されていない。また、吸湿性は認められず、結晶多形を持たない。

ルビプロストンの化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、 ^{19}F -NMR 及び高分解能固体 ^{13}C -NMR) 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

(2) 製造方法

ルビプロストンの製造工程は、以下のとおりである。Step ■、Step ■、Step ■、Step ■ 及び Step ■ が重要工程とされ、Step ■ 及び Step ■ では ■、Step ■ では ■、Step ■ 及び Step ■ では ■ 及び ■ が工程内管理試験として規格値が設定されている。

Step1~8 : ■ の合成

■ 及び ■ を出発物質とし、■ (以下、■) を得る。

Step9 : ■ の合成

■ の ■ 溶液に ■ と ■ を加え、■ (以下、■) の粗物を得る。

Step10 : 精製-1 ■

■ で精製し、■ する。

Step11 : 精製-2 ■■■■■■

■ で精製し、■ する。

Step12：充填、包装、保管

容器に充てんし、冷凍庫で保管する。

Step13： 、保管

を実施し、冷凍庫で保管する。

Step14：

する。

Step15：粗製原薬の合成

の 反応により 、ルビプロストンの粗物を得る。

Step16：

で し、 する。

Step17：

を し、 する。

Step18：

を し、 により し、 によりルビプロ
ストンを得る。

Step19：充填、包装、保管

容器に充てんし、冷凍庫で保管する。

Step20：

する。

ルビプロストンは であり、 であること、 である
ため、 での には であることから、
を、 において し、 かつ
製剤の製造所に出荷する。輸送の際は、
に入れ、表示を行い、 で包装し、 に入れ
る。

(3) 原薬の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験、旋光度、純度試験（類縁物質〈HPLC〉、
残留溶媒〈GC〉及び鏡像異性体〈HPLC〉）、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定さ
れている。

(4) 安定性

安定性試験は、研究開発ロットについて苛酷試験（熱及び pH）（各 1 ロット）が、パイロ
ットスケールで製造された原薬について、長期保存試験（3 ロット）、昇温条件での試験（1
ロット）及び苛酷試験（光）（1 ロット）が、また、最初の商業生産 3 ロット（g スケー
ル）について長期保存試験が実施されている。保存条件及び測定項目は表 1 のとおりである。

<表 1 安定性試験における保存条件及び測定項目>

試験		条件	保存形態	保存期間	測定項目
長期保存試験		-20℃±5℃	■■■■■ 気密容器 + ■■■■■ 袋	48 ヲ月	含量、性状、確認試験、旋光度、類縁物質、鏡像異性体、水分、■■■■■、■■■■■
昇温条件		25℃±2℃		8 週間	
苛酷試験	熱	■■℃/■■%RH	■■■■■ 気密容器（遮光） （密閉系又は開放系）	■■ ヲ月	含量、性状、確認試験、旋光度、類縁物質（TLC 及び HPLC）、鏡像異性体、水分
		■■℃/■■%RH		■■ 週間	
	pH	水相中 pH ■■ （■■℃）	ガラス製バイアル及びガラス製 メスフラスコ	■■ ヲ月	含量、性状、類縁物質（TLC 及び HPLC）、鏡像異性体
		水相中 pH ■■ （■■℃）		■■ 週間	
		水相中 pH ■■ （■■℃）		■■ 分	
	光	—	ガラス製シャーレ （曝光又は遮光）	120 万 lx・hr 以上 （■■■■lx、■■ 日）	含量、性状、確認試験、旋光度、類縁物質、鏡像異性体、水分、■■■■■、■■■■■

長期保存試験及び昇温条件での試験では、各測定項目で経時的変化は認められなかった。苛酷試験（熱）では、■■℃/■■%RH（密閉系及び開放系）で、類縁物質の生成、■■℃/■■%RH（密閉系及び開放系）で、含量の低下及び類縁物質の生成が認められ、室温では不安定であることが示された。苛酷試験（pH）では、pH ■■ で急速な分解（■■℃で■■時間保存後■■%の含量低下）が認められた。pH■■ 及び pH■■では■■■■■、類縁物質の増加が認められた。苛酷試験（光）では、曝光により類縁物質の生成が認められたが、遮光した場合、顕著な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、■■■■■ 気密容器に入れて冷凍庫に保存するとき、48 ヲ月と設定された。なお、スケールアップバリデーションロット（■■■■g 及び ■■■■g 各 ■■ロット）について、長期保存試験を実施中であり、48 ヲ月まで継続される。

<原薬についての審査の概略>

(1) 製造方法について

機構は、当初、製造方法が ■■■■■ を出発物質として記載されていたことについて、■■■■■ は既に原薬の基本的な骨格を有していることから、原薬の品質確保のために、原薬の基本的な骨格が形成される製造工程についても記載するよう原薬等登録業者に求めた。

原薬等登録業者は、■■■■■ の製造工程 ■■■■■ についても記載すると回答し、原薬等登録原簿の記載が適切に整備されたことから、機構はこれを了承した。