

(別添)

イメンドカプセル 125mg、同カプセル 80mg、同カプセルセット（イメンドセットカプセルから変更）の原薬アプレピタント（MF 登録番号 220MF10076）に係る提出された資料の概略及び審査の概略

[販売名]	アプレピタント
[一般名]	アプレピタント
[提出者名]	Merck & Co., Inc.
[登録番号]	220MF10076

<提出された資料の概略>

1) 原薬

(1) 特性

一般特性

原薬であるアプレピタント（以下、本薬）の物理的・化学的特性として、性状（外観）、熱分析、溶解性、旋光性、結晶多形、吸湿性、分配係数、pH、解離定数（pKa）について検討されている。

本薬は、白色～灰白色の粉末であり、エタノールにやや溶けにくく、酢酸イソプロピル、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。また、本薬に吸湿性はない。

本薬の分配係数を 1-オクタノール/0.1mol/L リン酸塩緩衝液（pH 7.0）系で室温にて検討したところ $\log K_{ow}$ ($\log P$) は 4.8 ± 0.1 であった。なお、本薬の飽和水溶液の pH は、 7.6 ± 0.1 であり、0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液及び 0.1mol/L 塩酸溶液を用いた電位差滴定により、pH 4～12 における pKa は、 9.70 ± 0.02 であった。

構造決定

本薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、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、¹³C-NMR）及び単結晶 X 線回折により確認された。

結晶多形

本薬には、2 種類の結晶多形（Form I、Form II）が存在する。

(2) 製造方法

本薬は、[redacted] で製造される。

製造工程は、[redacted]

[redacted] を [redacted] を用いて [redacted] し、[redacted]、[redacted]、[redacted] する 1 工程として申請され、本工程が重要工程とされている。なお、反応完了確認のための [redacted] 含量及び [redacted] 後の [redacted] について管理規格が立てられている。

(3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分、含量（定量法）が設定されている。

標準品

標準品の規格及び試験方法として、純度、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー、¹H-NMR）、旋光度、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分が設定されている。

(4) 原薬の安定性

本薬の長期保存試験及び加速試験は、実生産スケールで製造された3ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存条件、保存期間を以下の表に示す。

＜表 原薬の安定性試験条件＞

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH	－	ファイバードラムに入れた二重のポリエチレン袋	60ヵ月
加速試験	40℃	75%RH	－	ファイバードラムに入れた二重のポリエチレン袋	6ヵ月

長期保存試験において、60ヵ月までの安定性試験の結果より、試験開始時から分解物の増加は認められていない。また、加速試験において、含量及び類縁物質プロファイルに変化は認められていない。

HPLCによる定量及び類縁物質試験のバリデーションの一部として、本薬を高温度、高湿度、酸化及び光照射、さらに酸、塩基性条件下において分解物を発生させたものについて、HPLC試験の選択性と安定性が評価され、高温度（融解）、塩基性溶液及び溶液中の酸化により分解物が生成したが、いずれも設定された試験法により分離可能であることが確認されている。なお、これらの分解物は本薬の安定性試験では検出されなかった。高湿度、固体及び溶液（水/アセトニトリル混液）での光照射及び酸性溶液状態では、分解物は認められなかった。

以上の成績を踏まえ、ファイバードラムに入れた二重のポリエチレン袋に入れて保存するとき、本品のリテスト期間は■ヵ月（室温保存）と設定されているが、登録者は■ヵ月までの安定性試験の結果を基に、リテスト期間の延長を検討中と説明している。

＜機構における審査の概略＞

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より原薬の品質は適切に管理され、貯法及びリテスト期間も適切に設定されているものと判断した。

(1) 原薬の製造

機構は、本薬の登録申請書における製造方法が1工程のみとされていることについて、反応工程が1工程のみの製造工程の記載は、出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響を与える危険性があるため避けるべきと考え、■の製造工程についても登録申請書の製造方法欄に記載するよう、登録者に求めた。登録者より対応する旨の回答が得られ、機構はこれを了承した。

(2) 原薬の管理

機構は、製剤の製造に用いられる本薬の結晶形は、より安定な Form I を使用するとされていることから、本薬の製造工程において結晶形をどのように管理しているのか説明を求めた。

登録者は、以下のように回答した。

本薬の結晶形は結晶化工程で適切に管理している。Form I は検討した条件（ $\blacksquare^{\circ}\text{C}$ ～ $\blacksquare^{\circ}\text{C}$ 以上）において熱力学的により安定な結晶形であることが、溶解度試験（様々な溶媒での平衡溶解度）や高温粉末 X 線構造解析において示されており、熱及び圧力の試験条件下においては Form I から Form II に転移する熱力学的な要因は確認されなかった。

結晶化工程では、 \blacksquare Form I \blacksquare により Form I \blacksquare され、本薬の結晶多形を制御している。なお、粉末 X 線構造解析により、 \blacksquare ロット以上の開発ロットで Form I が一貫して製造されていることを確認しており、この製造工程は実製造スケールでバリデートされている。安定性試験は Form I の本薬で実施され、長期保存試験（25°C/60%RH、3 年間）において、Form II への転移は確認されなかった。

機構は、Form I は安定な結晶形であり結晶化工程を適切に管理することで Form I を一貫して製造することができるとする、上記の登録者の回答を了承するものの、申請時の登録申請書において結晶化工程に関する製造方法が適切に記載されていなかったため、登録者に記載内容を再検討するよう求めた。

登録者は適切に記載を改めたため、機構は、これを了承した。