

(別添)

ネパナック懸濁性点眼液 0.1%の原薬等登録原簿（登録番号 222MF10160）に係る提出された資料の概略及び審査の概要

〔販売名〕	ネパフェナク
〔一般名〕	ネパフェナク
〔提出者名〕	CARBOGEN AMCIS AG
〔登録番号〕	222MF10160

<原薬について提出された資料の概略>

原薬は黄色の結晶性の粉末であり、物理的・化学的性質として性状、溶解性、吸湿性、融点・熱分解、pH、解離定数、分配係数、結晶多形について検討されている。本薬は吸湿性はなく、結晶多形は認められていない。

原薬の製造は、[] 及び [] を出発物質として Step1 ([] の合成)、Step2 ([] の合成)、Step3 (精製) 及び Step4 (包装) からなる。Step1、Step2 及び Step3 が重要工程とされ、[] 及び [] が重要中間体として管理項目及び管理値が設定されている。なお、原薬の製造方法は、製造工程開発後、Process A から現行の Process D まで4回にわたり大きく変更され、Process C 及び Process D により製造された原薬が、申請製剤の非臨床試験、臨床試験、安定性試験に使用されている。Process C から Process D への主な変更点は、[] の合成工程の [] 及び [] の [] 並びに Step1 の [] の [] である。

原薬の化学構造は元素分析、質量スペクトル、紫外吸収 (UV) スペクトル、赤外吸収 (IR) スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、2D-COESY NMR、2D-HETCOR NMR)、X線結晶構造解析により確認されている。原薬の不純物については、類縁物質、残留溶媒 ([]、[]、[] 及び [])、重金属が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (色及び形状)、確認試験 (IR スペクトル、HPLC)、純度試験 (溶状 <色>、溶状 <明度>、重金属、類縁物質 <HPLC>、残留溶媒 <GC>)、乾燥減量、強熱残分、無菌、定量法 (含量 <HPLC>) が設定されている。類縁物質については、AL-14110 : [] %以下、他の個々の不純物 : [] %以下、[] : [] %以下の規格値が設定され、残留溶媒については、[] : [] ppm 以下、[] : [] ppm 以下、[] : [] ppm 以下の規格値が設定されている。

原薬の安定性については、Process C で製造されたパイロットスケールの3ロットを用いた長期保存試験 (25°C/60%RH、二重ポリエチレンバッグ/ダンボール缶、60 ヶ月) 及び加速試験 (40°C/75%RH、二重ポリエチレンバッグ/ダンボール缶、26 週)、Process C で製造された実生産スケールの2ロットを用いた長期保存試験 (25/60%RH、二重ポリエチレンバッグ/ダンボール缶、48 ヶ月及び36 ヶ月) 及び加速試験 (40°C/75%RH、二重ポリエチレンバッグ/ダンボール缶、6 ヶ月)、Process D で製造された実生産スケールの3ロットを用いた長期保存試験 (25°C/60%RH、二重ポリエチレンバッグ/ダンボール缶、24 ヶ月) 及び加速試験 (40°C/75%RH、二重ポリエチレンバッグ/ダンボール缶、6 ヶ月) が実施された。また、苛酷試験 (温度 <50°C/60%RH、二重ポリエチレンバッグ/ダンボール缶、12 週>)、苛酷試験 (光 <25°C/40%RH、

120 万 lx・hr 以上+200 W・h/m² 以上>) が実施され、長期保存試験及び加速試験では、性状（色及び形状）、確認試験（IR）、類縁物質、乾燥減量、含量が、苛酷試験では、類縁物質、含量が測定項目とされた。

長期保存試験、加速試験、苛酷試験（熱）及び苛酷試験（光）のいずれにおいても分析した全ての項目において経時的変化は認められなかったことから、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレンバッグに充てんし、ダンボール缶に入れて保存するとき 5 年と設定された。

<原薬についての審査の概略>

機構は、類縁物質の規格及び試験方法にシステム適合性を設定すること、ネパフェナク標準物質の類縁物質の規格値について原薬の規格値と齟齬を生じないように再設定することを求め、原薬等登録業者は、それぞれについて必要な対応を行った。また機構は、純度試験（重金属）の規格値（20ppm 以下）について、実測値に基づいて再設定することを求め、原薬等登録業者は、規格値を 10ppm 以下に変更することを回答した。

機構は、以上の審査から、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間について妥当と判断した。