エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

第 2 部 CTD の概要

2.3 品質に関する概括資料*

日本たばこ産業株式会社

*：新薬承認情報公開時に置き換え

2.3 品質に関する概括資料

緒言

申請医薬品の販売名，剤形等は下記のとおり。

販売名	ゲンボイヤ配合錠
原薬の一般名	エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩
企業名	日本たばこ産業株式会社
剤形	錠剤
含量（力価）	エルビテグラビル 150 mg，コビシスタット 150 mg，エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル　アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg（テノホビル　アラフェナミドとして 10 mg）
投与経路	経口
適応症	HIV-1 感染症

2.3.S 原薬

1 名称

(1) エルビテグラビル

一般的名称（JAN）：

（日本名）　：エルビテグラビル

（英名）　　：Elvitegravir

化学名：

6-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)methyl]-1-[(2*S*)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

(2) コビシスタット

一般的名称（JAN）：

（日本名）　：コビシスタット

（英名）　　：Cobicistat

化学名：

1,3-Thiazol-5-ylmethyl {(2*R*,5*R*)-5-[(2*S*)-2-(3-methyl-3-{[2-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl}ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl}carbamate

(3) エムトリシタビン

一般的名称（JAN）：

（日本名）　：エムトリシタビン

（英名）　　：Emtricitabine

化学名：

4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one

(4) テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩

一般的名称（JAN）：

（日本名）　：テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩

（英名）　　：Tenofovir Alafenamide Fumarate

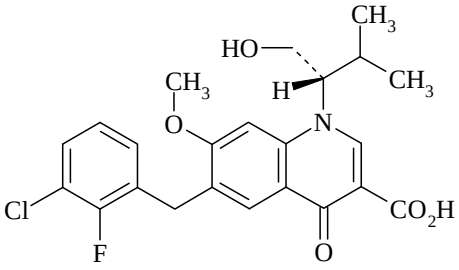
化学名：

1-Methylethyl *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate

2 構造

(1) エルビテグラビル

構造式：

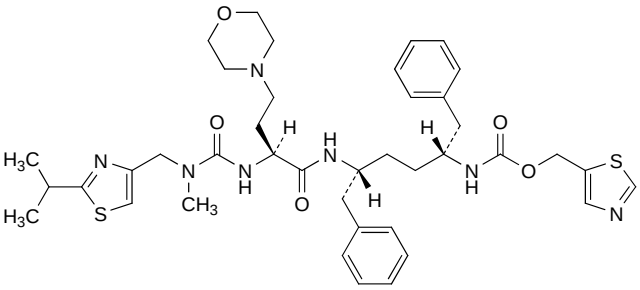


分子式：$C_{23}H_{23}ClFNO_5$

分子量：447.88

(2) コビシスタット

構造式：

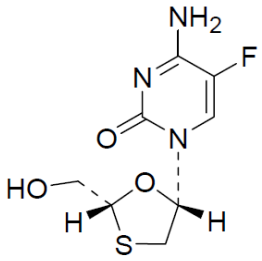


分子式：$C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$

分子量：776.02

(3) エムトリシタビン

構造式：

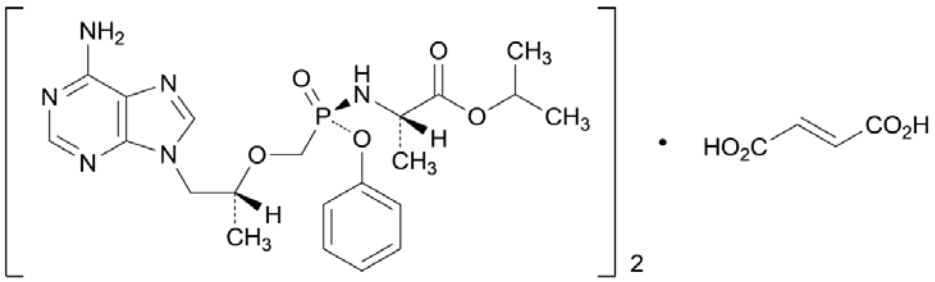


分子式：$C_8H_{10}FN_3O_3S$

分子量：247.25

(4) テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩

構造式：



分子式：$(C_{21}H_{29}N_6O_5P)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：1,069.00

3 一般特性

3.1 外観性状

(1) エルビテグラビル

白色～微黄色の粉末

(2) コビシスタット

白色～微黄色の固体

(3) エムトリシタビン

白色～帯黄白色の粉末

(4) テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩

白色～灰白色又は白色～くすんだ黄赤色の粉末

3.2 溶解性

(1) エルビテグラビル（20°C）

溶媒	溶解度（mg/mL）	日本薬局方の表現
ジメチルスルホキシド	693	溶けやすい
N,*N*-ジメチルホルムアミド	647	溶けやすい
テトラヒドロフラン	260	溶けやすい
アセトニトリル	33	やや溶けにくい
メタノール	16	やや溶けにくい
エタノール（95）	14	やや溶けにくい
2-プロパノール	7	溶けにくい
水	0.0003	ほとんど溶けない

(2) コビシスタット（20°C）

溶媒	溶解度（mg/mL）	日本薬局方の表現
アセトニトリル	> 200	溶けやすい
ジクロロメタン	> 200	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	> 200	溶けやすい
メタノール	> 200	溶けやすい
水	0.1	ほとんど溶けない
ヘプタン	0.005	ほとんど溶けない

(3) エムトリシタビン（25°C）

溶媒	溶解度（mg/mL）	日本薬局方の表現
水	112	溶けやすい
メタノール	113	溶けやすい
0.1N HCl	170	溶けやすい
0.1N NaOH	115	溶けやすい
アセトニトリル	4	溶けにくい
酢酸イソプロピル	0.3	極めて溶けにくい

(4) テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩（20°C）

溶媒	溶解度（mg/mL）	日本薬局方の表現
メタノール	189	溶けやすい
エタノール（99.5）	69.6	やや溶けやすい
2-プロパノール	27.7	やや溶けにくい
水（pH 3.8）	21.7	やや溶けにくい
アセトン	9.16	溶けにくい
アセトニトリル	2.30	溶けにくい
トルエン	0.14	極めて溶けにくい

3.3 融点（分解点），沸点，凝固点

(1) エルビテグラビル

融点：約 163°C

(2) コビシスタット

融点：ガラス転移温度 35°C，約 200°C（分解）

(3) エムトリシタビン

融点：約 155°C

(4) テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩

融点：約 132°C

3.4 分配係数

(1) エルビテグラビル

LogD = 4.5（pH 6.8）

(2) コビシスタット

4.3（1-オクタノール／pH 8.5 のリン酸塩緩衝液）

(3) エムトリシタビン

– 0.43（オクタノール／水）

(4) テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩

1.6（1-オクタノール／pH 7 のリン酸塩緩衝液）

4 安定性

(1) エルビテグラビル

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C/60%RH （長期保存試験）	60 ヵ月	ポリエチレン袋（密閉） ＋高密度ポリエチレン容器	変化なし
40°C/75%RH （加速試験）	6 ヵ月	ポリエチレン袋（密閉） ＋高密度ポリエチレン容器	変化なし
総照度 120 万 Lux·hr 以上， 総近紫外放射エネルギー 200 W·hr/m^2 以上 （苛酷試験）	―	ガラス製ペトリ皿， 石英製の蓋	光による影響は認められなかった。

(2) コビシスタット（コビシスタット・二酸化ケイ素混合物）

保存条件	保存期間	保存形態	結果
5°C （長期保存試験）	24 ヵ月	ポリエチレン袋（密閉） ＋高密度ポリエチレン容器	6 ヵ月まで経時的な水分量の増加が認められたが，規格の範囲内であり，6 ヵ月以降，変化は認められなかった。その他の品質特性については，ほとんど変化を示さなかった。
25°C/60%RH （加速試験）	6 ヵ月	ポリエチレン袋（密閉） ＋高密度ポリエチレン容器	1 ヵ月まで経時的な水分量の増加が認められたが，規格の範囲内であり，1 ヵ月以降，変化は認められなかった。その他の品質特性については，ほとんど変化を示さなかった。
総照度 120 万 Lux·hr 以上， 総近紫外放射エネルギー 200 W·hr/m^2 以上 （苛酷試験）	―	ガラス製ペトリ皿， 石英製の蓋	光による影響は認められなかった。

(3) エムトリシタビン

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C/60%RH （長期保存試験）	24 ヵ月	エチレン酢酸ビニル コポリマー袋（密閉） ＋高密度ポリエチレン容器	変化なし
40°C/75%RH （加速試験）	6 ヵ月	エチレン酢酸ビニル コポリマー又は ポリエチレン袋（密閉） ＋高密度ポリエチレン容器	変化なし
総照度 180 万 Lux·hr, 総近紫外放射エネルギー 224 W·hr/m^2 （苛酷試験）	―	石英製ペトリ皿	光による影響は認められなかった。

2.3.P 製剤

1 剤形及び性状

緑色のフィルムコーティング錠

2 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中に，エルビテグラビル 150 mg，コビシスタット 150 mg，エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル アラフェナミドフマル酸塩 11.2 mg（テノホビル アラフェナミドとして 10 mg）を含有

(2) 添加物

二酸化ケイ素，クロスカルメロース Na，ヒドロキシプロピルセルロース，乳糖，セルロース，ラウリル硫酸 Na，ステアリン酸 Mg，ポリビニルアルコール（部分けん化物），青色 2 号，マクロゴール，三二酸化鉄，酸化チタン，タルク

3 安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C，60% RH	30 ヵ月	高密度ポリエチレン瓶＋シリカゲル乾燥剤	変化なし
	30°C，75% RH	24 ヵ月		
加速試験	40°C，75% RH	6 ヵ月	高密度ポリエチレン瓶＋シリカゲル乾燥剤	変化なし
苛酷試験	-20°C	4 日	高密度ポリエチレン瓶＋シリカゲル乾燥剤及びポリエチレン袋（密閉）＋高密度ポリエチレン容器	変化なし
	50°C			
	60°C			
	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	総照度 120 万 Lux·hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W·hr/m^2 以上となるまで照射	シャーレ（開放）	変化なし