

(別添)

ノルスパンテープ 5 mg、同テープ 10 mg、同テープ 20 mg の原薬等登録原簿 (MF 登録番号 222MF10117) に係る提出された資料の概略及び審査の概略

[販売名] ブプレノルフィン
[一般名] ブプレノルフィン
[提出者名] Tasmanian Alkaloids Pty, Ltd.
[登録番号] 222MF10117

<原薬について提出された資料の概略>

原薬であるブプレノルフィン、Tasmanian Alkaloids Pty, Ltdにより原薬等登録原簿 (MF) に登録番号 222MF10117 として登録されている。原薬は、白色又はほとんど白色の結晶性の粉末であり、一般特性として性状、溶解性、吸湿性、融点、水和/溶媒和、旋光度及び結晶多形が検討されている。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、
 (12) を出発物質とし、ステップ 1 (
 <中間体 13>の合成)、ステップ 2 (
 の合成)、ステップ 3 (の精製)、ステップ 4 (
 の) 及びステップ 5 (包装) の工程からなる。申請時にはステップ 1 のみが重要工程とされていたが、審査の過程でステップ 1~5 が新たに重要工程として設定された。

原薬の化学構造は、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR)、赤外吸収スペクトル (IR) 及び質量スペクトルにより確認されている。また不純物として、類縁物質、残留溶媒及び無機化合物が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (IR)、旋光度、純度試験 (溶状、類縁物質<液体クロマトグラフィー; HPLC、A 法及び B 法>)、乾燥減量及び定量法が設定されている。類縁物質については、類縁物質 A*、類縁物質 B*、類縁物質 C* 及びその他の個々の類縁物質 (ただし、B 法で規定されている類縁物質 D* 及び類縁物質 E* を除く) が A 法により、A 法ではピーク分離度が確保できない類縁物質 D* 及び類縁物質 E* が B 法により設定され、A 法及び B 法で測定された類縁物質の総量が併せて設定されている。また、審査の過程で類縁物質 A* の規格値 (%) が実測値に基づき % 以下に変更された。

原薬の安定性については、実生産スケールで製造された原薬を用いて、二重のポリエチレン袋に充填し、金属製の密閉容器に保管した包装形態で、長期保存試験 (25°C/60 %RH⁵⁸) /暗所、48 ヶ月)

⁵⁸ 長期保存試験が実施された 4 ロットのうち 1 ロットは、試験実施中に安定性試験ガイドライン (日米 EU 医薬品規制調和国際会議<ICH>Q1A) が改定されたため、41 ヶ月以降の保存条件は 25°C/60 %RH から 30°C/65 %RH に変更された。

及び加速試験（40℃/75 %RH/暗所、6ヶ月）が実施された。これらの試験では、性状（外観）、旋光度⁵⁹⁾、純度試験（類縁物質<HPLC>⁶⁰⁾）、乾燥減量及び含量（HPLC）が試験項目とされ、いずれの項目についても経時的変化は認められなかった。

これらの試験結果から、原薬の貯蔵方法及びリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に充填し、金属製の密閉容器に入れ、室温で4年と設定された。

<原薬についての審査の概略>

機構は、原薬の分子中に多数の不斉中心が存在することから、ジアステレオマーの管理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、出発物質 ■■■■ 12 は天然アルカロイドである ■■■■ を原料として製造されており、その製造工程において19位の炭素に関する立体異性体が生成することを確認しているが、出発物質 ■■■■ 12 の管理項目として性状、確認試験（IR）、純度試験（HPLC）、乾燥減量及び含量（■■■～■■■%）を設定しており、生成する可能性がある立体異性体及びその関連化合物は設定した純度試験により適切に管理されることを説明した。

機構は、原薬の光安定性について説明を求めた。

原薬等登録業者は、原薬は100万 lux・h の曝光条件下では約 ■■■ % の含量低下が認められたこと、しかしながら、原薬は二次包装を金属製の密閉容器としていることから、保存期間中の曝光による品質への影響は想定されないことを説明した。

機構は、以上について了承し、原薬の規格及び試験方法、貯蔵方法及びリテスト期間は妥当であると判断した。

⁵⁹⁾ 加速試験では測定されていない。

⁶⁰⁾ 長期保存試験においては、4ロットのうち3ロットはB法導入前であったため、A法でのみ測定され、残る1ロットはA法及びB法で測定された。