

(別添)

トラムセット配合錠の原薬等登録原簿 (MF 登録番号 [REDACTED]) に係る提出された資料の概略及び審査の概略

[販売名] [REDACTED]
[一般名] トラマドール塩酸塩
[提出者名] [REDACTED]
[登録番号] [REDACTED]

<原薬について提出された資料の概略>

原薬であるトラマドール塩酸塩は、[REDACTED]により原薬等登録原簿 (MF) に登録番号 [REDACTED] として登録されており、日本薬局方外医薬品規格 (局外規) とは異なる欧州薬局方 (EP) 収載品として管理されている。原薬は、白色の結晶性粉末であり、一般特性として性状、溶解性、融点、酸解離定数、油水分配係数、旋光度、pH、吸湿性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、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として、Step 1 ([REDACTED] の合成)、Step 2 ([REDACTED] の合成)、Step 3 ([REDACTED] の合成)、Step 4a (トラマドール塩酸塩の合成)、Step 4b (トラマドール塩酸塩の精製)、Step 4c-1 ([REDACTED] 及び Step 4c-2 (包装) からなり、Step 4b 及び Step 4c-1 に [REDACTED] 工程が設定されている。Step [REDACTED] が重要工程、また [REDACTED] 及び [REDACTED] が重要中間体として、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

原薬の化学構造は、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、質量スペクトル (MS)、赤外吸収スペクトル (IR) 及び紫外可視吸収スペクトル (UV) により確認されている。また不純物として、類縁物質、無機不純物及び残留溶媒が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観)、溶解性、溶状、確認試験 (薄層クロマトグラフィー [TLC]、融点、IR、塩化物)、酸度、旋光度、重金属、水分、強熱残分、純度試験 (類縁物質 [液体クロマトグラフィー; HPLC 又は TLC]、残留溶媒 [ガスクロマトグラフィー])、定量 (滴定法) 及び粒度分布が設定されている。類縁物質については、TLC 法により不純物 E、HPLC 法により不純物 A 及びその他の個々の類縁物質、並びに不純物総量が設定されている。

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た包装形態で、長期保存試験 ($25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$, 60 ヶ月)、中間的試験 ($30 \pm 2^\circ\text{C}/70 \pm 5\% \text{RH}$, 60 ヶ月)、加速試験 ($40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{RH}$, 12 ヶ月) 及び苛酷試験 (光 $< 25 \pm 2^\circ\text{C}/$ 成り行き湿度、総照度 $120 \text{万 lx}\cdot\text{h} +$ 総近紫外放射エネルギー $200 \text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ 以上)、温度 $< 60 \pm 2^\circ\text{C}/10\% \text{RH}$ 未満、6 ヶ月) が実施された。これらの試験では、性状 (外観)、確認試験 (融点)、水分、純度試験 (類縁物質) 及び定量が測定項目⁴⁵⁾ 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、金属製ドラムに

⁴⁵⁾ 苛酷試験 (光、温度) では、確認試験 (融点) 及び水分は測定されなかった。

入れ、室温で●年と設定された。

<原薬についての審査の概略>

機構は、トラマドール塩酸塩は局外規に記載されていることから、原薬について局外規収載品と同等以上の品質が担保されているか、原薬等登録業者に説明を求めた。

原薬等登録業者は、原薬の規格及び試験方法のうち、局外規においてより厳格な規格値が設定されている強熱残分については、局外規と同一の規格値（0.10%）に変更すること、また局外規に設定され、原薬で設定されていない硫酸塩及びヒ素については、製品中への混入がないよう製造工程において管理しており、ロット分析の結果からも、硫酸塩は局外規の規格値（0.048）の1/10以下、ヒ素は局外規の規格値（2 ppm）未満であることを確認していることから、硫酸塩及びヒ素を原薬の規格及び試験方法として設定する必要はないと考えていることを説明した。

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適切であると判断した。