

(別添)

アポカイン皮下注 30 mg の原薬等登録原簿に係る資料の概略及び審査の概要

[販売名]	アポモルヒネ塩酸塩
[一般名]	アポモルヒネ塩酸塩水和物
[提出者名]	Macfarlan Smith Limited
[登録番号]	223MF10092

<原薬について提出された資料の概略>

原薬であるアポモルヒネ塩酸塩水和物、は、Macfarlan Smith Limited により原薬等登録原簿に登録されている (MF 登録番号 : 223MF10092)。

(1) 原薬

1) 特性

①構造

原薬は分子内に 1 個の不正炭素有し、立体配置は R 配置である。原薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル (以下、「IR」)、紫外可視吸収スペクトル、水素核磁気共鳴スペクトル及び炭素核磁気共鳴スペクトルにより確認され、また、欧州薬局方に規定されている旋光度に適合する。

②一般特性

一般特性として、性状、融点、溶解性、旋光度、pH、解離定数及び吸湿性が検討されている。原薬は白色～微帯黄褐色若しくは帯緑灰色の結晶又は結晶性の粉末であり、空気又は光によって徐々に緑色を帯びる。水又はエタノール (96) にやや溶けにくく、トルエンにはほとんど溶けない。融点は 225~235°C、旋光度は -48°~-52°、pH は約 4.5、解離定数 (pKa) は 7.59 及び 8.82 であった。吸湿性については、保存中の水分の増加が認められているが、水分平衡によるものと判断されている。

2) 製造方法

原薬は、以下の工程により製造される。

■■■■ から粗アポモルヒネ塩酸塩の製造工程 :

■■■■ を ■ と ■■■■ の混液に加えて加熱した後、■■■■ と ■■■■、■■■■ ■■■■ に加えて反応させる。■■■■ を加えて攪拌した後、静置して放冷し、固形物を分離し、■■■■ で洗浄して粗アポモルヒネ塩酸塩を得る。粗アポモルヒネ塩酸塩を ■■■■ に入れ、■■■■ ■■■■ に入れ、■■■■ で保管する。

粗アポモルヒネ塩酸塩の精製工程 :

、粗アポモルヒネ塩酸塩をに加えて攪拌した後、固体を分離し、で繰り返し洗浄する。洗浄した固体をの混液に加えて攪拌し、固体を分離した後、で洗浄し、乾燥して部分精製アポモルヒネ塩酸塩を得る。

部分精製アポモルヒネ塩酸塩について、、MEC 水（微生物及びエンドトキシン管理水）/の混液に加えてを加え、した後にし、結晶を析出させて単離した後、で洗浄する操作を回繰り返し、乾燥してアポモルヒネ塩酸塩水和物を得る。

充填・包装工程：

アポモルヒネ塩酸塩水和物を、
に入れ、又は入れて保管し、試験を行う。

から¹⁾の製造工程、及び²⁾工程が重要工程に設定され、³⁾が重要中間体に設定されている。また、⁴⁾工程において、⁵⁾及び⁶⁾の管理項目及び管理値が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格（試験方法）として、性状（外観）、確認試験 [IR (IR 測定法)、塩化物（定性反応）]、旋光度（旋光度測定法）、pH (pH 測定法)、純度試験 [溶状（肉眼観察）、重金属（重金属試験法）、類縁物質（液体クロマトグラフィー）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）]、乾燥減量（乾燥減量試験法）、強熱残分（強熱残分試験法）、含量（電位差滴定法）が設定されている。

4) 原薬の安定性

安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用いて下記の試験が実施された。

表 1：原薬の安定性試験における保存条件、包装形態、保存期間及び試験項目

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋/アルミニウム缶	0、3、6、9、12、18、24、36 ヶ月 ^{a)}	外観 定量 ^{b)}
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋/アルミニウム缶	0、3、6 ヶ月	乾燥減量 溶状 類縁物質

a：6 ロットのうち 1 ロットは 0、3、6、12、18、24、36 ヶ月で実施。また、1 ロットは 24 ヶ月まで実施。

b：6 ロットのうち 1 ロットは、長期保存試験では 0、6、9、12、18、24、36 ヶ月で実施、加速試験では 0、6 ヶ月のみ実施

長期保存試験では乾燥減量の増加が認められたが、いずれの試験項目においても規格内の変化であり、加速試験においても、いずれの試験項目も規格内の変化であった。

なお、原薬の製造業者である Macfarlan Smith Limited では光安定性試験を実施していないが、[]にて実施された光安定性試験では曝光保存品の外観が緑色の結晶となり、溶状において着色が認められたことから、原薬は遮光容器に入れて供給することとされた。

以上より、原薬は遮光保存とし、リテスト期間は3年と設定された。なお、今後実施される長期保存試験は60ヵ月まで実施する予定である。

(2) 標準品又は標準物質

原薬の試験方法において標準物質は使用しないが、確認試験において欧州薬局方の参照スペクトルと比較することを規定している。

<原薬についての審査の概略>

(1) 原薬の出発物質について

機構は、原薬の出発物質とされた[]に含まれるコデインが、アポコデインとして原薬中に残留することから、[]の抽出・精製工程は原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす可能性があると考え、[]の製造工程を含めて原薬等登録原簿に記載し、出発物質を再検討するよう求めた。

原薬等登録業者は、以下のように回答した。出発物質である[]は、[]ではなく、成長した「けし」の[]を精製して製造される。出発物質の[]は、欧州薬局方に収載されている[]及び[]の類縁物質試験方法に準じて測定し、主要な不純物であるオリパビン及びコデインは欧州薬局方の規格値(0.2%)よりも厳しい管理値([]%)を設定して管理している。また、コデインを[]%含む[]を用いて製造した原薬中のアポコデイン量は、いずれも、[]%以下であった。また、[]に含まれるオリパビンが原薬中でアポオリパビンとして存在するかは不明であるが、原薬中に含まれる類縁物質はいずれも0.10%未満であった。以上より、[]の不純物プロファイルを管理することで、原薬の品質は確保できると考える。

さらに、機構は、[]の管理値として総不純物を設定するよう求め、原薬等登録業者は適切に対応したことから、[]を出発物質として管理することで、原薬の品質は確保できると判断し、原薬等登録業者の回答を了承した。

(2) 光安定性試験について

機構は、[]で実施された光安定性試験の試験条件(総照度、総

近紫外放射エネルギー等)の詳細が不明であったことから、光安定性試験が「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成9年5月28日薬審第422号)(以下、「ガイドライン」)に準じて実施されたのか説明を求めた。

原薬等登録業者は、以下のように回答した。Macfarlan Smith Limited では光安定性試験を実施しておらず、本申請にあたり、[REDACTED] で実施された光安定性試験の概要報告書を入手したが、試験条件の詳細は不明である。原薬は、欧州薬局方において遮光して管理することとされていることから、遮光下で製造し、遮光容器で保管している。なお、原薬は欧州では1988年、米国では2000年から製造販売されており、光安定性に関して問題は認められていない。

機構は、以下のように考える。[REDACTED] で実施された光安定性試験がガイドラインに準じて実施されたのか明確ではないものの、曝光保存下では外観及び溶状の変化が認められており、原薬は光に対して不安定であることが示唆されている。さらに、欧州薬局方及び米国薬局方において遮光して管理する旨規定されており、遮光下で製造及び保管されていることを踏まえると、原薬は適切に管理されていることから、新たに光安定性試験を実施する必要はないと考える。

以上より、機構は、原薬等登録業者により登録された原薬の製造方法、規格及び試験方法、貯蔵方法及びリテスト期間は妥当と判断した。