

- 707 定期的（検証）試験（**Periodic (verification) testing**）：ICH Q6Aにおいて規定の定期的試験／ス
708 キップ試験。
- 709 **(Q) SAR** 及び **SAR**：本ガイドラインにおいて、化合物の分子構造（サブ構造）と実験データに由来
710 する（定量的）構造活性相関を使用した変異原性の活性との関係を参照。
- 711 **除去係数（Purge factor）**：除去は不純物のレベルを減らすプロセスの能力を反映し、そして、除
712 去係数は、プロセスの上流のポイントでの不純物のレベルをプロセスの下流のポイントの不純物の
713 レベルで割ったものと定義する。除去係数は、測定されることもあるし、予測されることもある。
- 714 **統計的工程管理（Statistical process control）**：プロセスの固有の変動を測定するための統計的
715 な方法論と手順の適用。
716 （製造工程を視覚的に監視する手法である。管理図を用い、少数の標本を頻繁に採取する
717 ことで、品質に影響のあるような工程の変化を検出する。製品にはばらつきがあり、その
718 ばらつきはいくつかの工程のパラメータに起因しているという考え方で、SPC ではそれら
719 パラメータを制御することで最終的な製品の品質を制御しようとする。Wikipedia から）
- 720 **警告構造（Structural alert）**：本ガイドラインにおいて、変異原性に関連する化学グループ又は
721 分子構造（サブ構造）。
- 722 **TD₅₀**：種の標準的な生涯期間において慢性的に投与した場合に、その期間を通して腫瘍のないまま
723 の可能性が半分なる投与量（mg/kg body weight/day で表示）。
- 724 **閾値（Threshold）**：断定的に、定まった影響が観察されないか、起こらない化合物の投与量又は
725 曝露濃度。
726
727

728 Appendix 1: ICH M7 Guideline を適用するシナリオ

729

シナリオ	原薬への適用	製剤への適用	コメント
新原薬及び含有製剤の承認申請	Yes	Yes	M7 ガイドラインの主たる目的
新原薬及び含有製剤の治験申請	Yes	Yes	M7 ガイドラインの主たる目的
ICH S9 に該当する抗がん剤の新原薬の治験申請	No	No	M7 ガイドラインの適用範囲外
オーファンドラッグの新原薬の治験申請	Yes	Yes	ケースバイケースで、不純物の高い許容限度設定について例外が認められる場合がある
原薬の製造工程に変更がない既存の原薬を使用した新製剤の治験申請	No	Yes	製法変更がない市販製品には M7 ガイドラインは回顧的に適用されない。 原薬製造に変更がないことから、原薬は再評価を必要としない。 製剤は新規であることから、本ガイドラインが適用される。
既承認原薬を使用した新製剤の承認申請	No	Yes	セクション 4.2 参照
一つの (ICH) 加盟地域にて既に承認された製品を、他の加盟地域で初めて承認申請する場合。当該製品に変更点はない。	Yes	Yes	相互認証が行われていないため、ある加盟地域において既承認の製品について、他の加盟地域での初回承認申請は新規製品とみなされる。
原薬の新たな供給業者又は新たな製造所の登録。 この登録申請に用いる製造工程に変更はない	No	No	原薬の合成方法が既承認の製法と一致している限り、変異原性不純物リスクの再評価は不要である。 申請者は既承認の製法/製品からの変更がないことを証明する必要がある。 セクション 4.1.参照
進行がんの適応症に対する既存の製品 (ICH M7 ガイドライン発出後に承認され、ICH S9 ガイドラインに基づき、高い許容限度が設定されている) を、生命を脅かさない適応症に使用するために新たに登録する場合	Yes	Yes	患者集団及び許容可能な癌のリスクが異なるため、過去に承認を受けた不純物管理戦略及び許容限度について再評価を行う必要がある。 セクション 4.3.参照
新原薬と既存原薬 (製法の変更なし) の新たな配合剤の承認申請	Yes (新原薬) No (既存原薬)	Yes	M7 ガイドラインは新原薬に対して適用される。 既存の原薬に対しては、既承認製品について M7 ガイドラインの回顧的な適用は意図していない。 当該製剤に対しては新製剤に分類されるため、分解物の新たな又はより高いレベルについて本ガイドラインが適用される。

730

731

732 Appendix 2: 可能性のある管理手法の例示

733

734 Case 1: オプション 3 の管理戦略の例

735

736

737

738

不純物 A: 中間体 X は合成の最後から二番目のステップに導入され、そして、不純物 A は、通常、中間体 X で検出される。不純物 A は安定な化合物であり、原薬に持ち越される。不純物 A の異なる濃度のレベルによる不純物 A の添加実験 (spike study) を行った。これらの研究の結果、中間体 X

739 中の不純物 A は最高 1.0%まで一貫して TTC (このケースの場合、100 ppm) の 30%未満に除去でき
740 た。この除去は、不純物のプロセスの溶媒への溶解度と一致している。プロセスのこの除去能力は
741 複数のパイロットスケールのバッチの原薬中の不純物 A の残留の決定において確認でき、その結果
742 は 16~29 ppm の範囲であった。したがって、中間体 X における不純物 A が 1.0%の濃度限度値
743 (acceptance limit) による管理が確立した。不純物 A の除去は、プロセス溶媒における不純物の
744 溶解度に基づき、スケール依存性はないことが決定されたので、最初の商業生産バッチにおけるデ
745 ータの提示は要求されない。

746

747 **Case 2: 標準的な分析方法を使用した添加実験から除去効率を予測したオプション 3 の**
748 **管理戦略の例**

749

750 不純物 B: 出発物質 Y は 5 ステップの合成のステップ 3 で導入され、不純物 B は標準的な分析方法
751 を用いて、出発物質 Y に通常 0.1%未満で検出される。出発物質の 0.1%の規格が許容できるかどう
752 か決定するために、出発物質 Y に不純物 B を 10%までの異なる濃度レベルで添加して、最後の 3 工
753 程を通して除去係数が 500 以上になることが決定された。原薬におけるこの不純物の TTC に基づく
754 限度 50 ppm よりもこれは小さく、出発物質 Y における不純物 B の 0.1%の規格は、パイロットスケ
755 ール又は商業用バッチの原薬で試験の必要なしで正当化される。

756

757 **Case 3: オプション 2 及び 4 の管理戦略の例。構造が類似した変異原性不純物の管理**

758

759 5 ステップの合成のステップ 1 の中間体は、芳香族ニトロ化合物であり、その中間体の位置異性体
760 で、芳香族ニトロ化合物である微量の不純物 C を含むだろう。ステップ 1 の中間体中の不純物 C の
761 含量は通常分析法によって検出されなかったが、低いレベルで存在するだろう。ステップ 1 の中
762 間体は、細菌を用いる変異原性試験において陽性であった。ステップ 2 の水素添加反応は、ステッ
763 プ 1 の中間体を対応する芳香族アミンに 99%転換させる。これは、工程内試験を通して確認する。
764 ステップ 1 の芳香族ニトロ化合物の残留物の除去の評価が実行され、そして、高い除去要因は以降
765 のステップ 3 及びステップ 4 の処理工程の除去するポイントに基づいて予測された。ステップ 5 の
766 処理工程を通して除去は期待されず、そして、TTC レベルでステップ 1 の中間体のための規格をス
767 テップ 4 の中間体に確立した (オプション 2 の管理手法)。位置異性体の不純物 C はステップ 1 の
768 中間体と同じ除去ポイントを通して除去されることが予想され、したがって、常にステップ 1 中間
769 体自体よりも非常に低く、したがって、試験は必要とされず、不純物 C に対するオプション 4 の管
770 理戦略は、さらなる研究所又はパイロットスケールのデータがなくてもサポートすることができる。

771

772 **Case 4: オプション 4 不純物の管理戦略の例。反応性が高い不純物**

773

774 チオニルクロリドは、変異原性がある非常に反応性が高い化合物である。この試薬は、5 ステップ
775 の合成のステップ 1 で導入される。合成の複数の点において、かなりの量の水を使用する。チオニ
776 ルクロリドは水と瞬時に反応するので、原薬にチオニルクロリドが存在する機会はまったくない。
777 オプション 4 の管理手法は、研究所又はパイロットスケールのデータがなくても適切である。

778

779 **Case 5: オプション 1 管理戦略。定期的検証試験の適用**

780

781 変異原性の試薬を原薬の合成の最後のステップにおいて使用する。この試薬は室温で液体であり、
782 過剰量は使用されず、反応及び単離する溶媒に溶ける。最後の合成ステップにおいてこの試薬が使
783 用されるという事実によって、原薬規格にこの試薬に対する試験及び判定基準が含まれる。この不

- 784 純物は最初の商業用バッチ 10 バッチで試験され、すべての試験結果は判定基準の 5%未満であった。
785 このような状況において、定期的検証試験が許容できる。

治験届モック案の位置付けについて

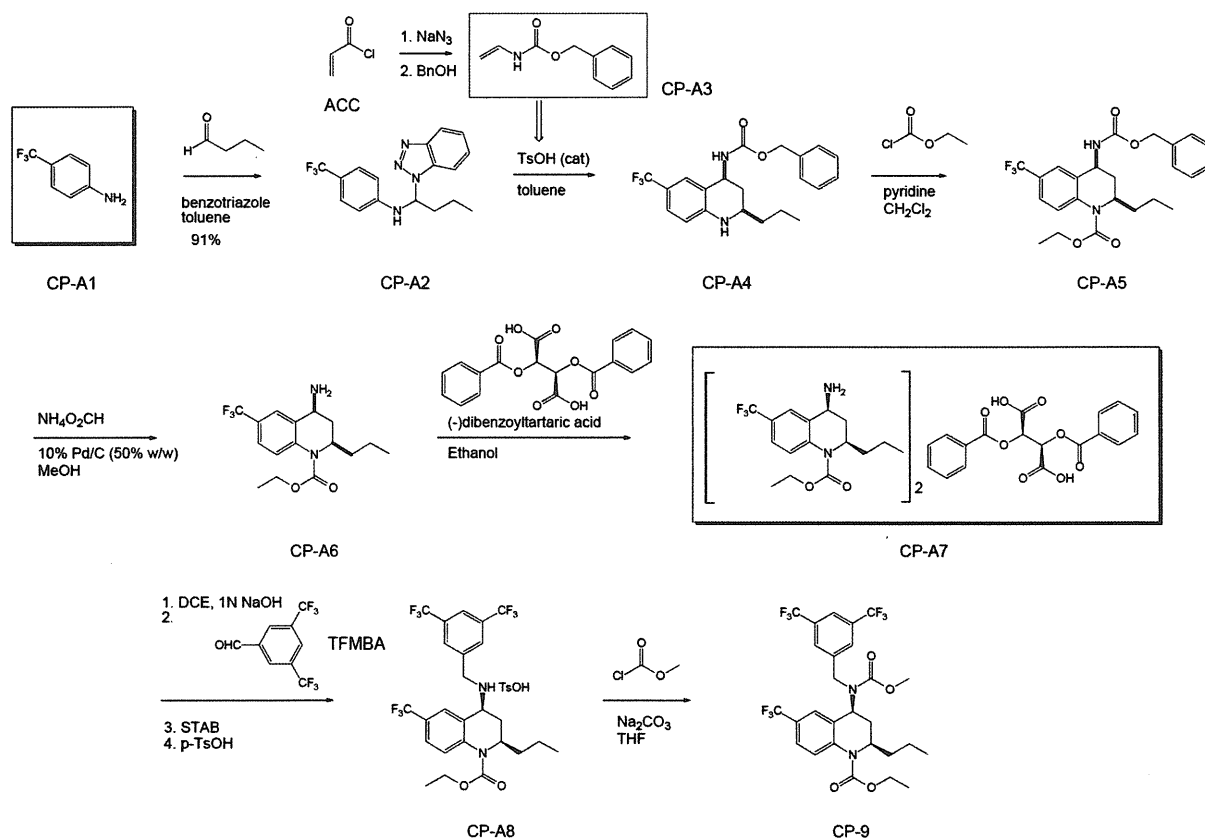
- ・ 本治験届モック案は、現在ステップ3の段階にあるICH M7ガイドラインにおいて市販薬に加え、治験薬の変異原性不純物の管理も取り扱っていることから、国内における今後の本情報の取り扱いを検討することを目的として作成したものである。現段階で本モック案を治験届等へ反映することを意図したものではない。
- ・ 本治験届モック案は、平成 21・21 年度厚生労働科学研究（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業、研究代表者 奥田晴宏）で作成したS2モックである「サクラミル原薬」のシナリオに準拠し、変異原性物質に関するCMCの情報を整理したものである。なお、本治験届モック案では、ICH M7ガイドラインに対応する具体的な毒性評価の方法には言及していない。
- ・ 本治験届モック案は、今後のICH M7ガイドラインの検討状況等を踏まえて修正する予定であり、最終案でないことに留意いただきたい。

3.2.S.2 製造 (CP-9 原薬、イロハ社)

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

ルート A : 第 1 相臨床試験に用いる治験薬の合成法

第 1 相臨床試験に用いる治験薬の製造方法の流れ図を以下に示す。本製造法を用いて製造した治験薬製造量は 0.12 ~ 3.1 kg である。なお、ロットサイズは開発の進行状況や臨床試験プログラムを考慮して変更する可能性がある。



14日以下の第一相臨床試験を想定した治験届け（リストなし）

構造が明らかになっているすべての有機不純物についてデータベースや文献検索を行い、得られた毒性情報に基づいてハザード評価を行い、Class 1、Class 2 又は Class 5 に分類する。

開発の早い段階では原材料に含まれる不純物や製造工程で副生する副生成物、分解生成物の構造に関する情報はほとんどないため、製造工程で使用する原料、試薬、溶媒（ICH Q3C で規定されていない溶媒が使用される場合）及び製造工程の中間体が、ハザード評価の主な対象となる。

適切な毒性情報がなかった不純物は、「Class 1、2 に該当しない」とし、本ケース（14日以下の第一相臨床試験）では、通常の不純物として取り扱うことができる。

2.3.S.3.2 不純物（CP-9 原薬、イロハ社）

2.3.S.3.2.1 有機不純物

2.3.S.3.2.1-1 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

CP-9 原薬に存在する可能性のある有機不純物として製造工程で使用する原料、試薬及び中間体についてデータベース及び文献を検索することにより毒性情報を調査し、得られた情報に基づいてハザード評価を行った。

その結果、発がん性があることが明らかになっている有機不純物（Class 1）はなかったが、変異原性があることが明らかになっている有機不純物（Class 2）としてベンゾトリアゾール（BTA）を特定した。また、プチルアルデヒド（BALD）及びベンジルアルコール（BALC）には変異原性がない（エームズ試験が陰性）ことが確認できたことから、これらを Class 5 に分類した。その他の化合物については毒性情報がなかったため、「Class 1 及び Class 2 に該当しない」とした。

2.3.S.3.2.1-2 変異原性不純物（Class 2）

ハザード評価の結果、Class 2 不純物としてベンゾトリアゾール（BTA）を特定したことから、CP-9 原薬の BTA の残留量を調査した。



BTA

1) 許容限度値（acceptable limit）及び判定基準（acceptance criteria）

第一相臨床試験における投与期間は14日以内であることから、生涯よりも短い期間の曝露（LTL 曝露）による許容摂取量（AI: acceptable intake）として 120 µg/day を用いた。また、当該臨床試験において最大投与量（MDD: maximum daily dose）は 100 mg/day（0.1 g/day）を計画しているので、

許容限度値を以下のように計算した。

$$\begin{aligned}\text{許容限度値} &= \text{AI } (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD } (\text{g/day}) \\ &= 120 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day}) = 1200 \text{ ppm} \\ &= 0.12\%\end{aligned}$$

上記の計算結果から、第一相臨床試験における CP-9 原薬中の BTA の判定基準を 0.12%と設定した。

2) BTA の試験結果

表 2.3.S.3.2.1-6 に示したように、安全性試験に使用したロット及び臨床試験に使用するロットのいずれにも BTA は検出されなかった（検出限界 0.03%）。

2.3.S.3.2.1-3 類縁物質

類縁物質以降の議論は、後述する「1 ヶ月以下の臨床試験のケース」と同様

14 日以下の第一相臨床試験を想定した治験届け（リストあり）

構造が明らかになっているすべての有機不純物についてデータベースや文献検索を行い、得られた毒性情報に基づいてハザード評価を行い、Class 1、Class 2 又は Class 5 に分類する。

開発の早い段階では原材料に含まれる不純物や製造工程で副生する副生成物、分解生成物の構造に関する情報はほとんどないため、製造工程で使用する原料、試薬、溶媒（ICH Q3C で規定されていない溶媒が使用される場合）及び製造工程の中間体が、ハザード評価の主な対象となる。

適切な毒性情報がなかった不純物は、「Class 1、2 に該当しない」とし、本ケース（14 日以下の第一相臨床試験）では、通常の不純物として取り扱うことができる。

2.3.S.3.2 不純物 (CP-9 原薬、イロハ社)

2.3.S.3.2.1 有機不純物

2.3.S.3.2.1-1 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

CP-9 原薬に混入する可能性のある有機不純物として製造工程で使用する原料、試薬及び中間体についてデータベース及び文献を検索することにより毒性情報を調査し、得られた情報に基づいてハザード評価を行い、表 2.3.S.3.2.1-1 に従い分類した。

その結果は表 2.3.S.3.2.1-2 及び表 2.3.S.3.2.1-3 に示したように、発がん性があることが明らかになっている有機不純物 (Class 1) はなかったが、変異原性があることが明らかになっている有機不純物 (Class 2) としてベンゾトリアゾール (BTA) を特定した。また、ブチルアルデヒド (BALD) 及びベンジルアルコール (BALC) には変異原性がない (エームズ試験が陰性) ことが確認できたことから、これらを Class 5 に分類した。その他の化合物については毒性情報がなかったため、「Class 1 及び Class 2 に該当しない」とした。

表 2.3.S.3.2.1-1 有機不純物の分類及びその管理

分類	定義	管理方法
Class 1	既知の変異原性発がん物質	化合物の特徴に応じた許容限度以下に管理
Class 2	変異原性が既知、発がん性は未知 (細菌を用いる変異原性が陽性、げっ歯類の発がんデータなし)	許容限度 (一般的な TTC 又は調節した TTC) 以下に管理
Class 3	原薬の構造とは異なる警告構造がある (変異原性のデータなし)	許容限度 (一般的な TTC 又は調節した TTC) 以下に管理する 又は、細菌を用いた変異原性試験を行う 変異原性が陰性⇒Class 5 変異原性が陽性⇒Class 2
Class 4	原薬の構造と同様の警告構造、原薬は試験で変異原性がないことが確認	変異原性がない不純物として取扱う
Class 5	警告構造がない 又は、警告構造はあるが、変異原性がないことを示す十分なデータがある	変異原性がない不純物として取扱う

表 2.3.S.3.2.1-2 CP-9 原薬に混入する可能性のある有機不純物のハザード評価の結果

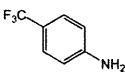


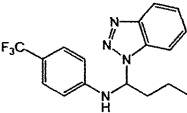


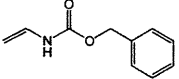
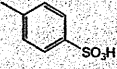
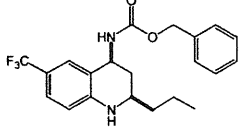
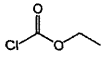
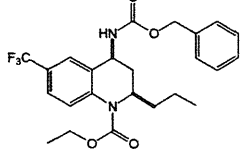
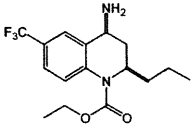
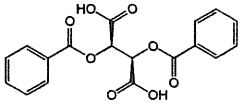
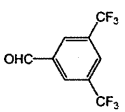
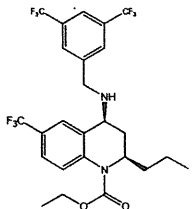

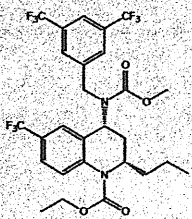
構造式	略号/化学名/CAS 番号	由来	毒性情報調査結果	分類
	CP-A1 4-(trifluoromethyl)aniline CAS 登録番号 : 455-14-1	原料	変異原性及び発がん性に関する報告なし	Class 1, 2 に該当せず
	BALD butyraldehyde CAS 登録番号 : 123-72-8	原料	発がん性は未知、エームズ試験が陰性の報告あり	Class 5
	BTA 1H-benzo[d][1,2,3]triazole CAS 登録番号 : 95-14-7	試薬	発がん性は未知、エームズ試験が陽性の報告あり	Class 2
	CP-A2 N-(1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)butyl)-4-(trifluoromethyl)aniline CAS 登録番号 : N/A	中間体	変異原性及び発がん性に関する報告なし	Class 1, 2 に該当せず
	ACC acryloyl chloride CAS 登録番号 : 814-68-6	原料	変異原性及び発がん性に関する報告なし	Class 1, 2 に該当せず
	BALC benzyl alcohol CAS 登録番号 : 100-51-6	試薬	発がん性は未知、エームズ試験が陰性の報告あり	Class 5
	CP-A3 benzyl vinylcarbamate CAS 登録番号 : 84713-20-2	中間体	変異原性及び発がん性に関する報告なし	Class 1, 2 に該当せず
	TSA 4-methylbenzenesulfonic acid CAS 登録番号 : 104-15-4	試薬	発がん性は未知、エームズ試験が陰性の報告あり	Class 5
	CP-A4 benzyl 2-propyl-6-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ylcarbamate CAS 登録番号 : N/A	中間体	変異原性及び発がん性に関する報告なし	Class 1, 2 に該当せず
	ECF ethyl chloroformate CAS 登録番号 : 541-41-3	原料	変異原性及び発がん性に関する報告なし	Class 1, 2 に該当せず
	CP-A5 ethyl 4-(benzyloxycarbonylamino)-2-propyl-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoline-1(2H)-carboxylate CAS 登録番号 : N/A	中間体	変異原性及び発がん性に関する報告なし	Class 1, 2 に該当せず

表 2.3.S.3.2.1-3 CP-9 原薬に混入する可能性のある有機不純物のハザード評価の結果(続き)

構造式	略号/化学名/CAS 番号	由来	毒性情報調査結果	分類
	CP-A6 ethyl 4-amino-2-propyl-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoline-1(2H)-carboxylate CAS 登録番号: N/A	中間体	変異原性及び発がん性に関する報告なし	Class 1, 2 に該当せず
	BBSA (2R,3R)-2,3-bis(benzoyloxy)succinic acid CAS 登録番号: 2743-38-6	試薬	変異原性及び発がん性に関する報告なし	Class 1, 2 に該当せず
	TFMBA 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde CAS 登録番号: 401-95-6	原料	変異原性及び発がん性に関する報告なし	Class 1, 2 に該当せず
	CP-A8 (2R,4S)-ethyl 4-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamino)-2-propyl-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoline-1(2H)-carboxylate CAS 登録番号: N/A	中間体	変異原性及び発がん性に関する報告なし	Class 1, 2 に該当せず
	MCF methyl chloroformate CAS 登録番号: 79-22-1	原料	変異原性及び発がん性に関する報告なし	Class 1, 2 に該当せず
	CP-9E (2S,4R)-ethyl 4-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl(methoxycarbonyl)amino)-2-propyl-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoline-1(2H)-carboxylate	対掌体	サクラミル原薬は変異原性が陰性であった	Class 4

2.3.S.3.2.1-2 変異原性不純物 (Class 2)

ハザード評価の結果、Class 2 不純物としてベンゾトリアゾール (BTA) を特定したことから、CP-9 原薬の BTA の残留量を調査した。



BTA

1) 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

第一相臨床試験における投与期間は 14 日以内であることから、生涯よりも短い期間の曝露 (LTL 曝露) による許容摂取量 (AI: acceptable intake) は 120 µg/day を用いた。また、当該臨床試験において最大投与量 (MDD: maximum daily dose) は 100 mg/day (0.1 g/day) を計画しているので、許容限度値を以下のように計算した。

$$\begin{aligned}\text{許容限度値} &= \text{AI} (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD} (\text{g/day}) \\ &= 120 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day}) = 1200 \text{ ppm} \\ &= 0.12\%\end{aligned}$$

上記の計算結果から、第一相臨床試験における CP-9 原薬中の BTA の判定基準を 0.12% と設定した。

2) BTA の試験結果

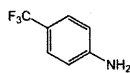
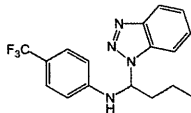
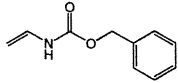
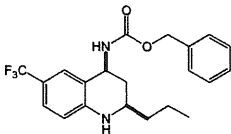
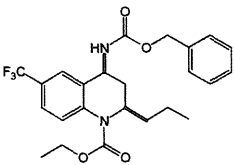
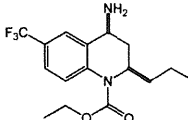
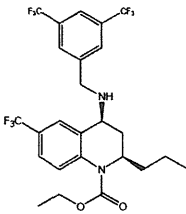
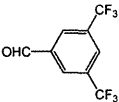
表 2.3.S.3.2.1-6 に示したように、安全性試験に使用したロット及び臨床試験に使用するロットのいずれにも BTA は検出されなかった (検出限界 0.03%)。

2.3.S.3.2.1-3 類縁物質

CP-9 原薬に製造工程から混入する可能性が高い類縁物質として表 2.3.S.3.2.1-5 に示す 9 化合物を対象とした試験方法を設定し、臨床試験に使用予定の CP-9 原薬への残留量を調査した。

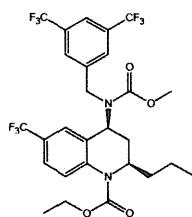
その結果は表 2.3.S.3.2.1-6 に示したように、CP-A5、CP-A6、CP-A8 及び対掌体の CP-9E が検出されたが、安全性試験に使用したロットの実績と同等又はそれ以下であった。

表 2.3.S.3.2.1-5 サクラミル原薬に混入する可能性のある類縁物質

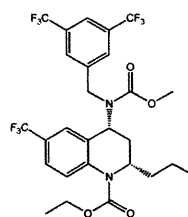
コード番号 (又は、略称)	化学構造	由来	コード番号 (又は、略称)	化学構造	由来
CP-A1		原料	CP-A2		中間体
CP-A3		中間体	CP-A4		中間体
CP-A5		中間体	CP-A6		中間体
CP-A8		中間体	TFMBA		原料

2.3.S.3.2.1-4 光学異性体

CP-9 原薬には二つの不斉炭素があり、光学活性体 (2R,4S) を開発している。光学異性体としては、理論的に一種類の鏡像異性体 (2S,4R) と二種類のジアステレオマー (2S,4S) 体及び (2R,4R) 体の存在が考えられるが現時点では鏡像異性体 (2S,4R) のみが確認できており、その量は安全性試験に使用したロットでは7.6~8.8%であり、臨床試験に使用する予定のロットでは3.9%であった。



CP-9



CP-9E

2.3.S.3.2.2 残留溶媒

CP-9 原薬の製造工程において Class 1 溶媒のジクロロエタン、Class 2 溶媒のトルエン、ピリジン、ジクロロメタン、メタノール及びテトラヒドロフラン、Class 3 溶媒のエタノールを使用する。また、トルエンには不純物として Class 1 溶媒のベンゼンが含まれているので、サクラミル原薬に残留する可能性がある。そこで、臨床試験に使用する予定の CP-9 原薬について、これらの溶媒の残留量を調査した。

その結果は表 2.3.S.3.2.1-5 に示したように、最終工程で使用するテトラヒドロフランが 512 ppm 検出されたが、濃度限度値 (720 ppm) より低かった。また、それ以前の合成工程で使用する溶媒はいずれも検出されなかった。

2.3.S.3.2.3 無機不純物

CP-9 原薬の製造工程では金属触媒として Pd 炭素を使用するため、臨床試験に使用する予定の CP-9 原薬について、Pd の残留量を調査した。また、製造に使用する原料や製造装置、設備からの無機不純物の混入の可能性を調査するために、重金属及び強熱残分について試験を行った。

その結果は表 2.3.S.3.2.1-5 に示したように、Pd は 1.2 ppm 検出されたが、濃度限度値 (ICH Q3D: 5 ppm) よりも十分に低かった。また、重金属は 10 ppm 以下であり、強熱残分は 0.07%であった。

表 2.3.S.3.2.1-6 CP-9 原薬の不純物プロファイル

ロット番号	T-1	T-2	T-3	C-2
製造方法	A	A	A	A
製造日 (年月)	2012.01	2012.01	2012.06	2012.11
製造量 (kg)	120 g	650 g	1.2 kg	3.1 kg
用途	安全性試験 急性毒性 亜急性毒性	安全性試験 慢性毒性	安全性試験 変異原性 生殖毒性	臨床試験 (使用予定)
類縁物質 (%)				
CP-A1	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
CP-A2	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
CP-A3	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
CP-A4	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
CP-A5	0.12	0.15	0.10	0.08
CP-A6	0.18	0.20	0.16	0.12
CP-A8	0.54	0.67	0.44	0.35
TFMBA	0.26	0.19	0.24	0.14
未知不純物 1	0.25	0.18	0.28	0.16
未知不純物 2	0.29	0.24	0.28	0.22
未知不純物 3	0.28	0.36	0.24	0.18
合計	1.92	1.99	1.74	1.25
光学異性体 (%)				
CP-9E	8.8	7.6	7.9	3.9
遺伝毒性不純物				
BTA (%)	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03
残留溶媒 (ppm)				
ベンゼン	NT	NT	NT	適合
ジクロロエタン	NT	NT	NT	適合
トルエン	NT	NT	NT	適合
ピリジン	NT	NT	NT	適合
ジクロロメタン	NT	NT	NT	適合
メタノール	NT	NT	NT	適合
THF ^a	NT	NT	NT	512
無機不純物				
Pd (ppm)	NT	NT	NT	< 0.2
重金属 (ppm)	NT	NT	NT	< 20
強熱残分 (%)	NT	NT	NT	0.07

適合：米国薬局方 (USP) に記載されている残留溶媒試験法 (USP : <467> Residual Solvents) を用いて試験を行ったところ、該当する標準溶液のピークよりも小さかった (検出されなかった)。

^a USPの残留溶媒試験法においてTHFのピークが認められたため、THFを定量できる試験方法を設定してその量を求めた。

NT：試験を行わなかった。

一ヶ月以下の臨床試験（第一相及び第二相）の場合を想定

構造が明らかになっているすべての有機不純物についてデータベースや文献検索を行い、得られた毒性情報に基づいてハザード評価を行い Class 1、Class 2 又は Class 5 に分類する。

十分な毒性情報がない有機不純物については構造毒性検索 (*in Silico Assessment*) を行い、その結果に基づき Class 3、Class 4 又は Class 5 に分類する。

開発の早い段階では原材料に含まれる不純物や製造工程で副生する副生成物、分解生成物の構造に関する情報はほとんどないため、製造工程で使用する原料、試薬、溶媒（ICH Q3C で規定されていない溶媒が使用される場合）及び製造工程の中間体が、ハザード評価の主な対象となる。

計画されている一日最大投与量（MDD）が 100 mg、許容摂取量（AI）として 120 µg/day を使用すれば、許容限度は 0.12% であり、通常の類縁物質の試験方法で対応が可能であるが、一日最大投与量が増加すれば、検出感度を上げた試験方法が必要となるだろう。

2.3.S.3.2 不純物（CP-9 原薬、イロハ社）

2.3.S.3.2.1 有機不純物

2.3.S.3.2.1-1 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

CP-9 原薬に混入する可能性のある有機不純物として製造工程で使用する原料、試薬及び中間体についてデータベース及び文献を検索することにより毒性情報を調査した。また、毒性情報がない又は不十分な場合には、構造活性相関（SAR）を用いて構造毒性検索を行い、得られた情報に基づいてハザード評価を行い、表 2.3.S.3.2.1-1 に従い分類した。

その結果は表 2.3.S.3.2.1-2、表 2.3.S.3.2.1-3 及び表 2.3.S.3.2.1-4 に示したように、発がん性があることが明らかになっている有機不純物（Class 1）はなかったが、変異原性があることが明らかになっている有機不純物（Class 2）としてベンゾトリアゾール（BTA）を特定した。また、ブチルアルデヒド（BALD）及びベンジルアルコール（BALC）には変異原性がない（エームズ試験が陰性）ことが確認できたことから、これらを Class 5 に分類した。また、構造毒性検索により CP-A1、CP-A2、ACC 及び CP-A4 を遺伝毒性不純物（Class 3）として特定した。

表 2.3.S.3.2.1-1 有機不純物の分類及びその管理

分類	定義	管理方法
Class 1	既知の変異原性発がん物質	化合物の特徴に応じた許容限度以下に管理
Class 2	変異原性が既知、発がん性は未知（細菌を用いる変異原性が陽性、げっ歯類の発がんデータなし）	許容限度（一般的な TTC 又は調節した TTC）以下に管理
Class 3	原薬の構造とは異なる警告構造がある（変異原性のデータなし）	許容限度（一般的な TTC 又は調節した TTC）以下に管理する 又は、細菌を用いた変異原性試験を行う 変異原性が陰性⇒Class 5 変異原性が陽性⇒Class 2
Class 4	原薬の構造と同様の警告構造、原薬は試験で変異原性がないことが確認	変異原性がない不純物として取扱う
Class 5	警告構造がない 又は、警告構造はあるが、変異原性がないことを示す十分なデータがある	変異原性がない不純物として取扱う

表 2.3.S.3.2.1-2 CP-9 原薬に混入する可能性のある有機不純物のハザード評価の結果

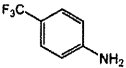


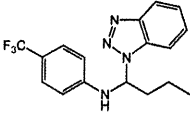

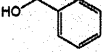
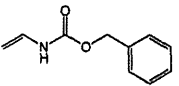
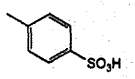
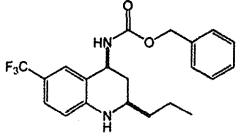
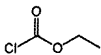
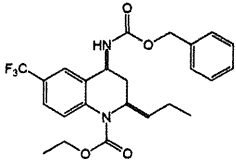
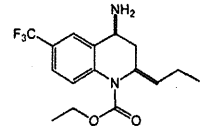
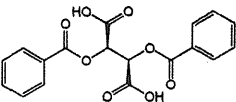
構造式	略号/化学名/CAS 番号	由来	毒性情報及び構造毒性検索 (<i>in silico</i>) の調査結果	分類
	CP-A1 4-(trifluoromethyl)aniline CAS 登録番号: 455-14-1	原料	変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、anniline 官能基に由来する警告構造が特定された	Class 3
	BALD butyraldehyde CAS 登録番号: 123-72-8	原料	発がん性は未知、エームズ試験が陰性の報告あり	Class 5
	BTA 1H-benzo[d][1,2,3]triazole CAS 登録番号: 95-14-7	試薬	発がん性は未知、エームズ試験が陽性の報告あり	Class 2
	CP-A2 N-(1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)butyl)-4-(trifluoromethyl)aniline CAS 登録番号: N/A	中間体	変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、anniline 官能基に由来する警告構造が特定された	Class 3
	ACC acryloyl chloride CAS 登録番号: 814-68-6	原料	変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、enone 官能基 (Michael-reactive acceptors) に由来する警告構造が特定された	Class 3
	BALC benzyl alcohol CAS 登録番号: 100-51-6	試薬	発がん性は未知、エームズ試験が陰性の報告あり	Class 5

表 2.3.S.3.2.1-3 CP-9 原薬に混入する可能性のある有機不純物のハザード評価の結果 (続き)

構造式	略号/化学名/CAS 番号	由来	毒性情報及び構造毒性検索 (<i>in silico</i>) の調査結果	分類
	CP-A3 benzyl vinylcarbamate CAS 登録番号: 84713-20-2	中間体	変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
	TSA 4-methylbenzenesulfonic acid CAS 登録番号: 104-15-4	試薬	発がん性は未知、エームズ試験が陰性の報告あり	Class 5
	CP-A4 benzyl 2-propyl-6-(trifluoromethyl)- 1,2,3,4- tetrahydroquinolin- 4-ylcarbamate CAS 登録番号: N/A	中間体	変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、aniline 官能基に由来する警告構造が特定された	Class 3
	ECF ethyl chloroformate CAS 登録番号: 541-41-3	原料	変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
	CP-A5 ethyl 4-(benzyloxycarbonylamino)- 2-propyl-6- (trifluoromethyl)-3,4- dihydroquinoline-1(2H)- carboxylate CAS 登録番号: N/A	中間体	変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
	CP-A6 ethyl 4-amino-2-propyl-6- (trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoline- 1(2H)-carboxylate CAS 登録番号: N/A	中間体	変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
	BBSA (2R,3R)-2,3-bis(benzoyloxy)succinic acid CAS 登録番号: 2743-38-6	試薬	変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった	Class 5