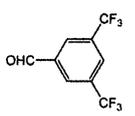
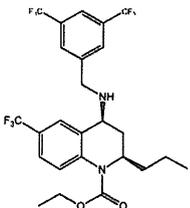
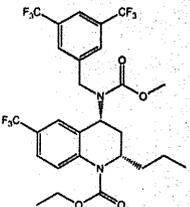


表 2.3.S.3.2.1-4 CP-9 原薬に混入する可能性のある有機不純物のハザード評価の結果 (続き)

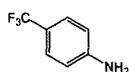
| 構造式   | 略号/化学名/CAS 番号   | 由来  | 毒性情報及び構造毒性検索 ( <i>in silico</i> ) の調査結果                 | 分類      |
|---|---|-----|---|---------|
|  | <b>TFMBA</b><br>3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde<br>CAS 登録番号 : 401-95-6   | 原料  | 変異原性及び発がん性に関する報告なし<br>DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |
|  | <b>CP-A8</b><br>(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-ethyl 4-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl-amino)-2-propyl-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoline-1(2 <i>H</i> )-carboxylate<br>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<br>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 |
|  | <b>MCF</b><br>methyl chloroformate<br>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<br>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 |
|  | <b>CP-9E</b><br>(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-ethyl 4-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(methoxycarbonyl)amino)-2-propyl-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoline-1(2 <i>H</i> )-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 遺伝毒性不純物 (Class 2 及び Class 3)

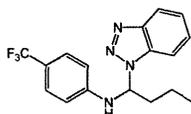
ハザード評価の結果、ベンゾトリアゾール (BTA) が Class 2 不純物に、CP-A1、CP-A2、アクリロイルクロリド (ACC) 及び CP-A4 が Class 3 不純物として特定されたことから、CP-9 原薬について、これらの遺伝毒性不純物の残留量を調査した。



BTA



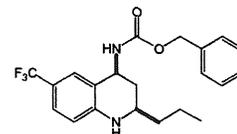
CP-A1



CP-A2



ACC



CP-A-4

#### 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 1 ヶ月以下の計画であることから、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、個々及び合計ともに 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) を計画しているため、遺伝毒性不純物の許容限度値を以下のように計算した。

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

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

上記の計算結果から、CP-9 原薬中の個々の遺伝毒性不純物の判定基準を 0.12%、それらの合計の判定基準を 0.12%と設定した。

#### a) 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%)。

#### b) CP-A1 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 CP-A1 は検出されなかった (検出限界 0.03%)。

#### c) CP-A2 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 CP-A2 は検出されなかった (検出限界 0.03%)。

d) ACC 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 ACC は検出されなかった（検出限界 0.03%）。

e) CP-A4 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の CP-A4 は 0.06～0.09%、臨床試験に使用する予定のロットの CP-A4 は 0.04% であり、判定基準の範囲内であった。

f) 遺伝毒性不純物の合計

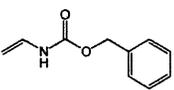
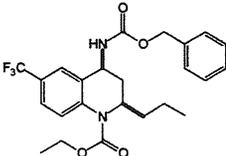
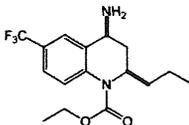
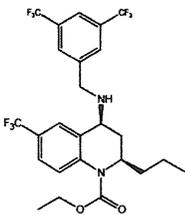
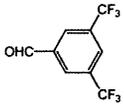
表 2.3.S.3.2.1-6 に示したように、安全性試験に使用したロットの合計は 0.06～0.09%、臨床試験に使用する予定のロットの合計は 0.04% であり、判定基準の範囲内であった。

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。

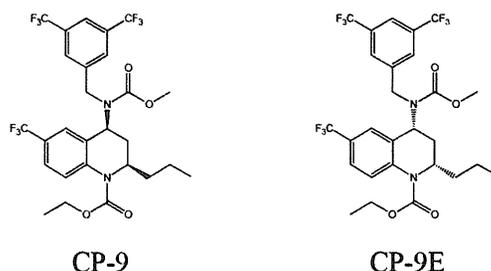
その結果は表 2.3.S.3.2.1-6 に示したように、CP-A5、CP-A6、CP-A8 及び対掌体の CP-9E が検出されたが、安全性試験に使用したロットの実績と同等又はそれ以下であった。

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<br>(又は、略称) | 化学構造  | 由来  | コード番号<br>(又は、略称) | 化学構造  | 由来  |
|------------------|---|-----|------------------|---|-----|
| CP-A3            |  | 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 (2*R*,4*S*) 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 (2*S*,4*R*) と二種類のジアステレオマー (2*S*,4*S*) 体及び (2*R*,4*R*) 体の存在が考えられるが現時点では鏡像異性体 (2*S*,4*R*) 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。



#### 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.3.2.1-6 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.3.2.1-6 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<br>急性毒性<br>亜急性毒性 | 安全性試験<br>慢性毒性 | 安全性試験<br>変異原性<br>生殖毒性 | 臨床試験<br>(使用予定) |
| 類縁物質 (%)         |                        |               |                       |                |
| CP-A3            | < 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         |
| CP-A1            | < 0.03                 | < 0.03        | < 0.03                | < 0.03         |
| CP-A2            | < 0.03                 | < 0.03        | < 0.03                | < 0.03         |
| ACC              | < 0.03                 | < 0.03        | < 0.03                | < 0.03         |
| CP-A4            | 0.08                   | 0.09          | 0.06                  | 0.04           |
| 合計               | 0.08                   | 0.09          | 0.06                  | 0.04           |
| 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 <sup>a</sup> | 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)。

<sup>a</sup> 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。

一年以下の臨床試験（第一相及び第二相）の場合を想定

投与期間が1ヶ月以下から1年以下のように長くなると、遺伝毒性不純物の許容摂取量（AI）は1/6になり、検出感度を上げた分析方法も必要となるだろう。

その他の内容についてはほぼ同様であり、投与期間による差はなくなる。

## 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検索を行い、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<br>又は、細菌を用いた変異原性試験を行う<br>変異原性が陰性⇒Class 5<br>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<br>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

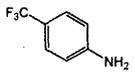
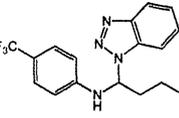
| 構造式   | 略号/化学名/CAS 番号   | 由来  | 毒性情報及び構造毒性検索 ( <i>in silico</i> ) の調査結果  | 分類      |
|---|---|-----|--|---------|
|  | <b>CP-A1</b><br>4-(trifluoromethyl)aniline<br>CAS 登録番号: 455-14-1  | 原料  | 変異原性及び発がん性に関する報告なし<br>DEREK を用いた構造毒性検索の結果、anniline 官能基に由来する警告構造が特定された                            | Class 3 |
|  | <b>BALD</b><br>butyraldehyde<br>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  | Class 5 |
|  | <b>BTA</b><br>1H-benzo[d][1,2,3]triazole<br>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  | Class 2 |
|  | <b>CP-A2</b><br>N-(1-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)butyl)-4-(trifluoromethyl)aniline<br>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<br>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 |
|  | <b>ACC</b><br>acryloyl chloride<br>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<br>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 |
|  | <b>BALC</b><br>benzyl alcohol<br>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  | 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)

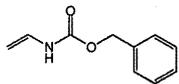
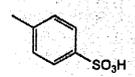
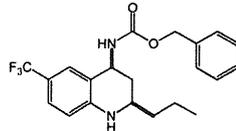
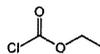
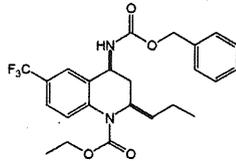
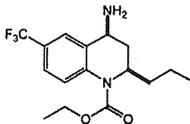
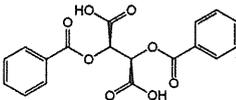
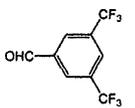
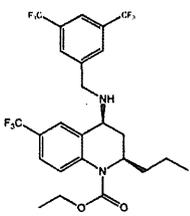
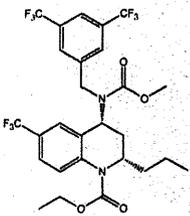
| 構造式   | 略号/化学名/CAS 番号   | 由来  | 毒性情報及び構造毒性検索 ( <i>in silico</i> ) の調査結果                               | 分類      |
|---|---|-----|---|---------|
|    | <b>CP-A3</b><br>benzyl vinylcarbamate<br>CAS 登録番号: 84713-20-2   | 中間体 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし<br>DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった               | Class 5 |
|    | <b>TSA</b><br>4-methylbenzenesulfonic acid<br>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   | Class 5 |
|    | <b>CP-A4</b><br>benzyl 2-propyl-6-(trifluoromethyl)-<br>1,2,3,4- tetrahydroquinolin- 4-ylcarbamate<br>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<br>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 |
|    | <b>ECF</b><br>ethyl chloroformate<br>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<br>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 |
|    | <b>CP-A5</b><br>ethyl 4-(benzyloxycarbonylamino)-<br>2-propyl-6- (trifluoromethyl)-3,4-<br>dihydroquinoline-1(2H)- carboxylate<br>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<br>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 |
|   | <b>CP-A6</b><br>ethyl 4-amino-2-propyl-6-<br>(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoline-<br>1(2H)-carboxylate<br>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<br>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 |
|  | <b>BBSA</b><br>(2R,3R)-2,3-bis(benzoyloxy)succinic acid<br>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<br>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 |

表 2.3.S.3.2.1-4 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)

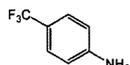
| 構造式   | 略号/化学名/CAS 番号   | 由来  | 毒性情報及び構造毒性検索 ( <i>in silico</i> ) の調査結果                 | 分類      |
|---|---|-----|---|---------|
|  | <b>TFMBA</b><br>3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde<br>CAS 登録番号: 401-95-6  | 原料  | 変異原性及び発がん性に関する報告なし<br>DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |
|  | <b>CP-A8</b><br>(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-ethyl 4-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl-amino)-2-propyl-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoline-1(2 <i>H</i> )-carboxylate<br>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<br>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 |
|  | <b>MCF</b><br>methyl chloroformate<br>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<br>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 |
|  | <b>CP-9E</b><br>(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-ethyl 4-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)(methoxycarbonyl)amino)-2-propyl-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoline-1(2 <i>H</i> )-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 遺伝毒性不純物 (Class 2 及び Class 3)

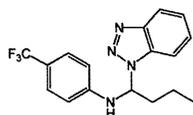
ハザード評価の結果、ベンゾトリアゾール (BTA) が Class 2 不純物に、CP-A1、CP-A2、アクリロイルクロリド (ACC) 及び CP-A4 が Class 3 不純物として特定されたことから、CP-9 原薬について、これらの遺伝毒性不純物の残留量を調査した。



BTA



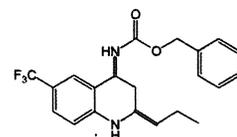
CP-A1



CP-A2



ACC



CP-A-4

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

第一相及び第二相臨床試験における投与期間は 1 年以下であることから、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) は個々については 20 µg/day、合計は 60 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) を計画しているため、遺伝毒性不純物の許容限度値を以下のように計算した。

$$\begin{aligned} \text{許容限度値 (個々)} &= \text{AI } (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD } (\text{g/day}) \\ &= 20 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day}) \\ &= 200 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{許容限度値 (合計)} &= \text{AI } (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD } (\text{g/day}) \\ &= 60 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day}) \\ &= 600 \text{ ppm} \end{aligned}$$

上記の計算結果から、CP-9 原薬中の個々の遺伝毒性不純物の判定基準を 200 ppm、それらの合計の判定基準を 600 ppm と設定した。

#### a) 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 20 ppm)。

#### b) CP-A1 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 CP-A1 は検出されなかった (検出限界 20 ppm)。

#### c) CP-A2 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の CP-A2 は 58~74 ppm、臨床試

験に使用する予定のロットの CP-A4 は 22 ppm であり、判定基準の範囲内であった。

#### d) ACC 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 ACC は検出されなかった（検出限界 20 ppm）。

#### e) CP-A4 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の CP-A4 は 64～92 ppm、臨床試験に使用する予定のロットの CP-A4 は 35 ppm であり、判定基準の範囲内であった。

#### f) 遺伝毒性不純物の合計

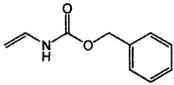
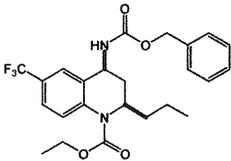
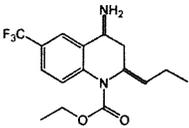
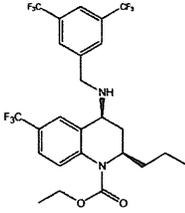
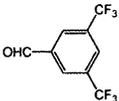
表 2.3.S.3.2.1-6 に示したように、安全性試験に使用したロットの合計は 122～166 ppm、臨床試験に使用する予定のロットの合計は 57 ppm であり、判定基準の範囲内であった。

#### 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。

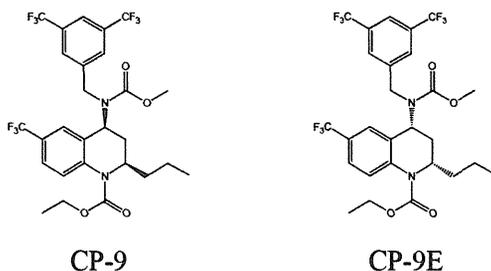
その結果は表 2.3.S.3.2.1-6 に示したように、CP-A5、CP-A6、CP-A8 及び対掌体の CP-9E が検出されたが、安全性試験に使用したロットの実績と同等又はそれ以下であった。

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<br>(又は、略称) | 化学構造  | 由来  | コード番号<br>(又は、略称) | 化学構造  | 由来  |
|------------------|---|-----|------------------|---|-----|
| CP-A3            |  | 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。



#### 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.3.2.1-6 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.3.2.1-6 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<br>急性毒性<br>亜急性毒性 | 安全性試験<br>慢性毒性 | 安全性試験<br>変異原性<br>生殖毒性 | 臨床試験<br>(使用予定) |
| 類縁物質 (%)         |                        |               |                       |                |
| CP-A3            | < 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 (ppm)        | < 20                   | < 20          | < 20                  | < 20           |
| CP-A1            | < 20                   | < 20          | < 20                  | < 20           |
| CP-A2            | 65                     | 74            | 58                    | 22             |
| ACC              | < 20                   | < 20          | < 20                  | < 20           |
| CP-A4            | 83                     | 92            | 64                    | 35             |
| 合計               | 148                    | 166           | 122                   | 57             |
| 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 <sup>a</sup> | 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)。

<sup>a</sup> 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。

## 分担研究報告書 2

### スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

#### 研究者

- \*黒田 賢史 武田薬品工業(株)
  - \*山田 純 ファイザー(株)
  - \*長谷川 隆 大塚製薬(株)
  - \*長山 敏 ファイザー(株)
  - \*寶田 哲仁 持田製薬(株)
  - \*常松 隆男 (株)トクヤマ
  - \*小紫 唯史 塩野義製薬(株)
  - \*木田 仁史 旭化成ファーマ(株)
  - \*岸本 康弘 日本ベーリンガーインゲル  
ハイム(株)
  - \*高木 和則 医薬品医療機器総合機構
  - \*松田 嘉弘 医薬品医療機器総合機構
  - \*大野 勝人 医薬品医療機器総合機構
  - 中村 博英 合同酒精(株)
  - 板倉 正和 塩野フィネス(株)
  - 井伊 斉昭 セントラル硝子(株)
  - 鷺見 武志 住友化学(株)
  - 蒔井 武 日本新薬(株)
  - 仲川 知則 大塚製薬(株)
  - 林 明広 アステラス製薬(株)
  - 米ノ井 孝輔 アステラス製薬(株)
  - 井口 富夫 財)ヒューマンサイエンス  
振興財団
  - 安藤 剛 医薬品医療機器総合機構
  - 森末 政利 医薬品医療機器総合機構
  - 鈴木 浩史 医薬品医療機器総合機構
  - 坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所  
(敬称略、順不同)
- \* : ライフサイクルマネジメント分科会参加者

#### A 研究目的

原薬のライフサイクルでは、承認直後には、原薬の生産量が少ないが、医薬品として認知されるに従い原薬の生産量も増加し、場合によっては、新たなプラントを導入する、あるいは同一プラントであったとしてもパラメータを変更して、生産量を増加させる必要が生じることが多い。スケールの増大に伴い、攪拌に関するパラメータを変更する必要がある、その際に、しばしば問題となるのは、パラメータの変更が薬事上の変更手続きの対象となる場合があることである。

製造販売承認申請書の製造方法欄に製造プロセスをより科学的かつ合理的に記載することを目的とし、本研究では、原薬製造における攪拌操作を攪拌翼の回転速度で記述するのではなく、スケールに依存しない単位体積当たりの攪拌所要動力 ( $P_v$  値) で記述すること、および記述した場合の規制上生じる事項を考察した。

また、「原薬の開発及び製造」を円滑に実施するための研究の一つとして、化学合成医薬品の品質評価手法に関する研究を合わせて実施した。

#### B 研究方法

$P_v$  値に関してプレゼンテーションを協力研究者から受けたのちに、規制に与える影響を考察した (添付資料 1)。考察に際しては、Q8, Q11 ガイドラインおよび「ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実

施に関する指針」(PtC)を参考とした。

## C 研究結果

### 1 スケール非依存的なパラメータによる 攪拌操作の記述

#### 1-1 Pv 値を用いた攪拌操作の記述

攪拌回転数は、装置に依存するパラメータである。そのため、攪拌回転数が重要プロセスパラメータ(CPP)の場合、承認申請書に実機での回転数を記載すると、スケールアップの度に薬事規制上の手続き(一変あるいは届出)が必要となる。スケールに依存しないパラメータを用いて攪拌操作を記述できれば、スケールアップの際に生じる薬事上の手続きを不要とすることができる。

化学工学的には、スケールアップを行う際には、単位体積当たりの攪拌所要動力である Pv 値を一定に設定して攪拌回転数を算出することが一般的である。装置依存的な攪拌回転数の代わりに、Pv 値そのものを承認申請書に記載することが可能になれば、スケールアップを実施するごとに必要となる規制手続きを削減することができる。

攪拌所要動力とは攪拌翼が流体に対して消費した動力を意味し、幾何学的相似性がある装置間では、単位体積当たりの攪拌所要動力(動力係数、Pv 値)は次式であらわされる。Pv 値が同一であれば、同一の攪拌効率を有することとされている。

$$Pv = N_p \rho N^3 d^5 / V$$

$N_p$ : 動力数(攪拌機の持つ固有値(無次元数))

$\rho$ : 液比重

$N$ : 攪拌速度

$d$ : 攪拌翼スパン

$V$ : 液量

上記式を攪拌操作の設計に使用し、例え

ば実験室で行った時の攪拌速度から、Pv 値を算出し、同じ Pv 値となるように工場 A,B の攪拌速度を設定することにより、目的の効率を有する攪拌性能を設定することができる。

#### 1-2 Pv 値以外の攪拌操作記述に使用可能な指標に関して:

攪拌操作をスケールアップする際に、Pv 値以外に攪拌の性能の恒常性を保証するために使用可能と考えられる指標には以下のものがある。

##### ①フルード数基準

- ・ 表面ガス吸収に関する製造プロセスのスケールアップに関しては、フルード数一定としてスケールアップを実施することが可能
- ・ Pv 値一定でのスケールアップと同様、攪拌機の相似形が維持されることが原則必要
- ・ このモデルで算出される回転数は、Pv 値基準による計算値よりも高くなる傾向

##### ②周速度基準

- ・ 結晶の破碎を抑制するように設計された製造プロセスのスケールアップのケースでは、低速域での周速度一定で、スケールアップを実施することが可能
- ・ Pv 値一定でのスケールアップと同様、攪拌機の相似形が維持されることが原則必要
- ・ このモデルで算出される回転数は、Pv 値基準による計算値よりも低くなる傾向

##### ③液側容量係数基準 (KLa 値基準)

- ・ 気液反応に関する製造プロセスのスケ

ールアップのケースでは、 $KLa$  値一定としたスケールアップを実施することが可能

- ・ 攪拌装置が相似形でなくてもスケールアップ可能

最近の攪拌装置においては、ほとんどの場合、フルード数一定や周速度一定よりも  $Pv$  値一定でのスケールアップ評価が可能であるタイプとなっている。 $Pv$  値一定の場合、 $d/D$  は計算式上では、同じ比率にする必要性はないが、同じ比率である方がより正確な結果が得られる。 $Pv$  値に基づくスケールアップは、実機での実験が不要であるが、 $KLa$  値一定に基づく場合は、実機での実験が必要である。

## 2 $Pv$ 値を用いる製造方法の記述の利点

攪拌操作を記述する際に装置やスケールに依存する回転速度を用いる代わりに、スケールに依存しない  $Pv$  値を用いることにより、スケールアップを伴う製造工程の変更を実施する際に規制上および製造プロセスの開発上のメリットが生じる。メリットが生じる可能性のある対象としては、例えば以下の様な事項が考えられる。

### 2-1 デザインスペース(DS)の設定

ICH Q8(R2)は 2.4.4 「デザインスペースとスケール及び装置との関係」において、「複数の操作スケールに適用可能なデザインスペースを提案する場合、申請者は、スケールと無関係なパラメータで当該デザインスペースを記述すべきである。例えば、ある製剤について、混合操作で剪断の影響を受けやすいことが判明していた場合、デザインスペースには、攪拌速度ではなく剪断速度が組み入れられることもある。また、

スケールに関する無次元数及び／又は無次元モデルがデザインスペースの記述の一部に組み入れられる場合もある。」として、スケールに無関係なデザインスペースの記述を推奨している。

例えば  $Pv$  値を用いるデザインスペースとして、原薬の最終の再結晶工程における原薬の粒度に関して、 $Pv$  値と結晶化温度から設定されるデザインスペースが想定される（添付資料 2 および 4 頁）。

### 2-2 同一施設における設備の更新

同一製造所内での設備変更が実施される場合であって、製造方法の変更内容が「一変事項」に該当する場合は、事前の変更承認申請が必要となり、変更までに時間を要する。予め開発時に  $Pv$  値を求めておき、製造方法を  $Pv$  値を用いて記述することにより、スケールアップを実施した場合にも、変更の範囲が「届出事項」の範囲にとどまるならば、薬事規制上の弾力性が生じる。

### 2-3 プロセスバリデーション (PV) の合理化の可能性

スケールアップに関連するパラメータの影響を  $QbD$  の方法論で理解できていれば、設備変更にとまなう  $PV$  の在り方に自由度を持たせることができるようになる可能性がある。

## 3 $Pv$ 値を用いる製造方法を記述した場合の規制上考慮すべき点

$Pv$  値で記述する攪拌モデルはプロセス設計を支援するモデルであるとともに、 $Pv$  値を工程内管理にも用いるので、影響が中程度のモデルととらえるべきである。した

がって、Q-IWC PtC で述べられているように、申請に際しては、「モデルの仮定、モデルの入出力変数に関する図表形式での要約、申請資料中又は参考文献のいずれかにおける（機構的モデルなどの）関連モデル式、必要に応じて統計学的解析、モデルの予測データと実測データとの比較、並びに、必要に応じて、いかに管理戦略のその他の要素がモデルの不確実性の低減に寄与しているのかに関する考察。」を提出する必要がある。

Pv 値で管理していることを規制当局に伝達する方法および査察時 Pv 値管理に関するコミュニケーションの方法を整備しておくべきである。GMP 適合性調査を実施する上で、Pv 値と回転数およびそれらの関係に関して情報を提示する必要がある。Pv 値を用いて承認申請する場合に、例えば、承認申請添付資料あるいは製品標準書に攪拌速度への変換方法について記載するなどの工夫が必要になる。承認申請書、承認申請添付資料あるいは製品標準書のどこに記載するのが最も効果的であるかについては今後検討する課題の一つである。

品質評価手法に関する研究としては、原薬のリアルタイムな工程内管理に使用可能なプロセス解析工学(PAT)技術として、HPLC を用いた短時間分析手法を開発した。

#### D 考察

スケールアップ時に一定にする要素の中には、Pv 値や KLa 値といった化学工学的

なパラメータが適切である場合があり、その場合は、そのパラメータを申請書に記載しても良いのではないかと考えられる。

スケールアップに関連するパラメータの影響を QbD で理解できていれば、設備変更にとまなう PV のアプローチにも自由度を持たせることができるようになる。例えば、PQ2 回+PV1 回や継続的工程確認 (CPV) を用いる方法も今後検討する必要がある。

#### E 結論

製造方法のライフサイクルマネジメントの一つとして、原薬製造における攪拌操作を攪拌翼の回転速度で記述するのではなく、スケールに依存しない単位体積当たりの攪拌所要動力 (Pv 値) を開発時に検討し、Pv 値で製造方法を記述することにより、合理的な薬事規制が可能になると考えられた。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

論文・学会発表

原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究、1. 高リスク不純物（遺伝毒性不純物）管理に記載

#### H 知的財産権の出願・登録状況

なし

原薬のスケールアップで、スケールや設備に影響を受けるパラメータ例と設定方法

① 攪拌速度(効率)のスケールアップ(Pv値基準)

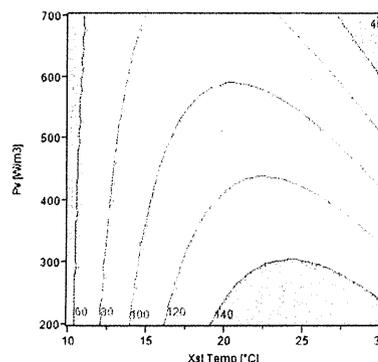
② 攪拌速度(効率)のスケールアップ(フルード数基準)

③ 攪拌速度(効率)スケールアップ(周速度基準)

ライフサイクルマネジメント分科会資料  
武田薬品工業(株) 黒田賢史  
2013.2.13

① 攪拌速度(効率)のスケールアップ方法(Pv値基準)

粉碎工程前の未粉碎原薬粒径許容幅が、60~140μmである時のDesign Space(白色)



Pv値=単位体積あたりの所要攪拌動力

Pv値から、工場Aと工場Bの晶析槽における攪拌速度を求める  
スケール、サイト(攪拌槽仕様)によって、必要な攪拌速度は異なるが、Pv値は変わらない。

| Pv値<br>[W/m³] | 実験室 | 工場A      | 工場B |
|---------------|-----|----------|-----|
|               |     | 回転数[rpm] |     |
| 700           | 633 | 89       | 75  |
| 450           | 546 | 77       | 65  |
| 200           | 417 | 59       | 49  |

攪拌速度(効率)のスケールアップ方法(Pv値計算方法)

|         | 実験室                              | 工場A      | 工場B      |
|---------|----------------------------------|----------|----------|
| 槽容積     | 300ml                            | 2m³      | 5m³      |
| 攪拌翼     | 3枚後退翼                            | 3枚後退翼    | 3枚後退翼    |
| 攪拌翼スパン  | d [m]                            | 0.049    | 0.91     |
| 槽径      | D [m]                            | 0.075    | 1.4      |
| 攪拌翼/槽径比 | d/D                              | 0.05     | 0.05     |
| 晶析槽速度   | N [rpm]                          | 633      | 89       |
|         | [s⁻¹]                            | 10.55    | 1.49     |
|         | ω [rad/s]                        | 66.2     | 9.4      |
| 液比重     | ρ [kg/m³]                        | 845.34   | 845.34   |
| 液粘度     | μ [Pa·s]                         | 5.0E-04  | 5.0E-04  |
| レイノルズ数  | Re (= ρ · ω · d² / μ)            | 4.31E+04 | 2.10E+06 |
| 動力数     | Ng (= Pv / ρ · N³ · d³)          | 0.40     | 0.40     |
| 動力      | P (= T · ω = T · 2πN)            | 0.112    | 700.3    |
| トルク     | T (= 9.807 × 10⁻⁵ × μ · ω² · d³) | 0.002    | 74.760   |
| トルク測定値  | [c·cm]                           | 17       | 762316   |
|         | [kg]                             | 0.483    | 0.464    |
|         |                                  | 0.036    | 0.650    |
| 液容量     | V [L]                            | 0.16     | 1000     |
| Pv値     | Pv (= P / V = μ · ω² · d³ / V)   | 700      | 700      |
|         | [kg]                             | 0.016    | 100      |

入力  
出力

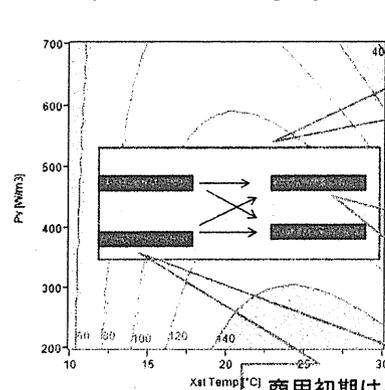
Pv値一定

実験室で行った時の攪拌速度から、Pv値を算出し、同じPv値となるように工場A,Bの攪拌速度を設定する

攪拌速度(効率)のスケールアップ方法(Pv値基準)

→ 申請管理戦略

粉碎工程前の未粉碎原薬粒径許容幅が、60~140μmである時のDesign Space(白色)



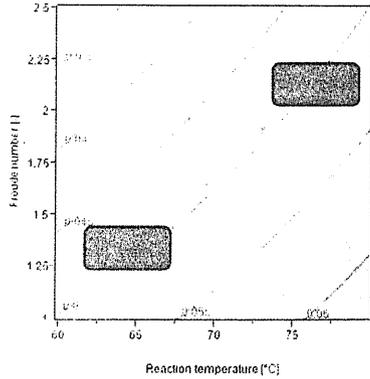
将来のスケールアップ時を見込んで晶析温度を幅記載の軽微届けパラメータとすれば、QbD申請のメリットがあるのではないかと迅速一変の利用が可能

将来の需要増期に、大容量設備に変更する場合、冷却能力と低温熟成時間を考慮した結果、生産効率をより重視して、晶析温度の目標値を高温側に変更する。(少量の収率UPよりも、生産効率UPのコスト効果の方が大きいケース)

商用初期は小容量で冷却能力の高い設備を使用し、収率重視の低温晶析熟成を目標管理値としている。

## ② 攪拌速度(効率)のスケールアップ方法(フルード数基準)

反応終了時の不純物許容値が、5.8%以下である時のDesign Space(白色)



フルード数(Fr数)  
=流体の慣性力と重力の比を表す無次元数

Pv値同様にFr数から、工場Aと工場Bの反応槽における攪拌速度を求める  
スケール、サイト(攪拌槽仕様)によって、必要な攪拌速度は異なるが、Fr数は変わらない。

| Fr数  | 実験室      | 工場A | 工場B |
|------|----------|-----|-----|
| [-]  | 回転数[rpm] |     |     |
| 2.5  | 675      | 157 | 133 |
| 1.75 | 473      | 110 | 93  |
| 1.0  | 270      | 63  | 53  |

メリットの例)工場A(回転数上限が100rpm)では、反応時間のかかる低温側でやらざるを得ないが将来的に工場B(上限140rpm)では高温側にすることで、同等の不純物かつ生産効率向上が期待できる

## 攪拌速度(効率)のスケールアップ方法(Fr数計算方法)

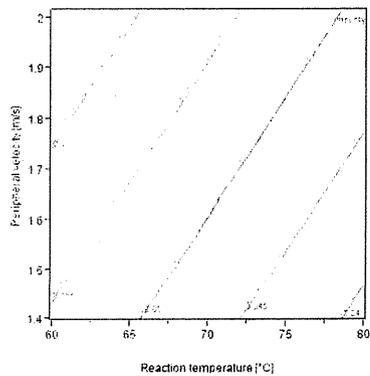
|        |   | 実験室                | 工場A             | 工場B             |      |
|--------|---|--------------------|-----------------|-----------------|------|
| 槽容量    |   | 300ml              | 2m <sup>3</sup> | 5m <sup>3</sup> |      |
| 攪拌翼    |   | 3枚後退翼              | 3枚後退翼           | 3枚後退翼           |      |
| 攪拌翼スパン | d | [m]                | 0.049           | 0.91            | 1.26 |
| 晶出攪拌速度 | N | [rpm]              | 473             | 110             | 93   |
|        |   | [s <sup>-1</sup> ] | 7.88            | 1.83            | 1.55 |
| 晶出攪拌速度 | ω | [rad/s]            | 49.5            | 11.5            | 9.8  |
|        |   | [s <sup>-1</sup> ] | 1.75            | 1.75            | 1.75 |

入力  
出力  
Fr数一定

実験室で行った時の攪拌速度から、Fr数を算出し、同じFr数となるように工場A,Bの攪拌速度を設定する

## ③ 攪拌速度(効率)のスケールアップ方法(周速度基準)

反応終了時の不純物許容値が、6%以下である時のDesign Space(白色)



周速度=攪拌翼先端の速度

Pv値同様に周速度から、工場Aと工場Bの反応槽における攪拌速度を求める  
スケール、サイト(攪拌槽仕様)によって、必要な攪拌速度は異なるが、周速度は変わらない。

| 周速度   | 実験室      | 工場A | 工場B |
|-------|----------|-----|-----|
| [m/s] | 回転数[rpm] |     |     |
| 1.41  | 550      | 37  | 30  |
| 1.67  | 650      | 44  | 35  |
| 1.92  | 750      | 51  | 40  |

## 攪拌速度(効率)のスケールアップ方法(周速度計算方法)

|        |   | 実験室                | 工場A             | 工場B             |      |
|--------|---|--------------------|-----------------|-----------------|------|
| 槽容量    |   | 300ml              | 1m <sup>3</sup> | 2m <sup>3</sup> |      |
| 攪拌翼    |   | 3枚後退翼              | 3枚後退翼           | 3枚後退翼           |      |
| 攪拌翼スパン | d | [m]                | 0.049           | 0.72            | 0.91 |
| 晶出攪拌速度 | N | [rpm]              | 750             | 51              | 40   |
|        |   | [s <sup>-1</sup> ] | 12.50           | 0.85            | 0.67 |
| 周速度    | ω | [rad/s]            | 78.5            | 5.3             | 4.2  |
|        |   | [m/s]              | 1.92            | 1.92            | 1.92 |

入力  
出力  
周速一定

実験室で行った時の攪拌速度から、周速度を算出し、同じ周速度となるように工場A,Bの攪拌速度を設定する