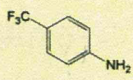
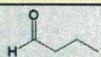

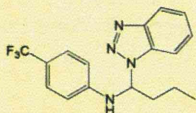


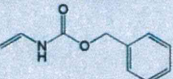
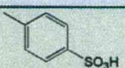
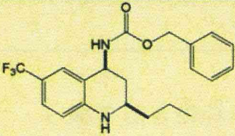
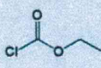
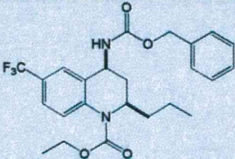
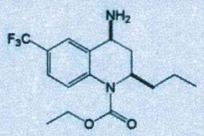


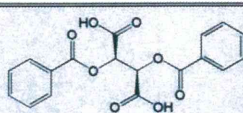
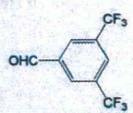
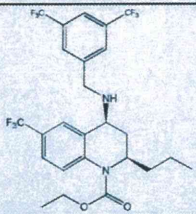

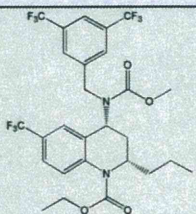
表 3-2

CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-A1		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、aniline 官能基に由来する警告構造が特定された	Class 3
BALD		原料	発がん性は不明、エームズ試験が陰性	Class 5
BTA		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陽性	Class 2
CP-A2		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、aniline 官能基に由来する警告構造が特定された	Class 3
ACC		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、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		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陰性	Class 5
CP-A3		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
TSA		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陰性	Class 5
CP-A4		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、anniline 官能基に由来する警告構造が特定された	Class 3
ECF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-A5		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-A6		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

146

表 3-3 CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

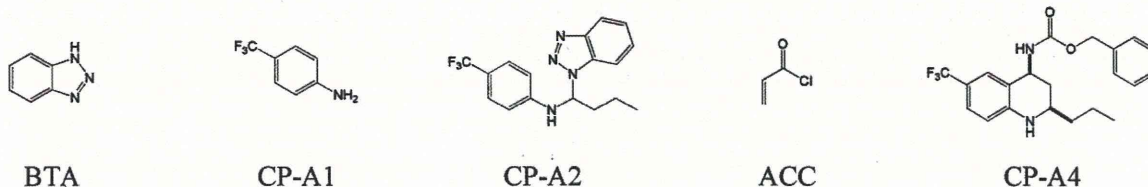
略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
BBSA		試薬	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
TFMBA		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-A8		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
MCF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9E		対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった。	Class 5

147

148 3.3 変異原性不純物 (Class 2 及び Class 3)

149 ハザード評価の結果、ベンゾトリアゾール (BTA) が変異原性不純物 (Class 2) に、CP-A1、
150 CP-A2、アクリロイルクロリド (ACC) 及び CP-A4 が潜在の変異原性不純物 (Class 3) として特
151 定されたことから、CP-9 原薬について、これらの不純物の残留量を調査した。

152



153

154 3.4 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

155 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
156 の曝露 (LTL 曝露) による許容摂取量は個々については 20 µg/day、合計は 60 µg/day を用いた。
157 また、当該臨床試験において最大投与量は 100 mg/day (0.1 g/day) を計画しているので、(潜在

158 的) 変異原性不純物の許容限度値を以下のように計算した。

159 許容限度値 (個々) = ADI ($\mu\text{g/day}$) \div MDD (g/day)

160 = 20 ($\mu\text{g/day}$) \div 0.1 (g/day)

161 = 200 ppm

162 許容限度値 (合計) = ADI ($\mu\text{g/day}$) \div MDD (g/day)

163 = 60 ($\mu\text{g/day}$) \div 0.1 (g/day)

164 = 600 ppm

165 ここで、

166 ADI (acceptable daily intake) : 1 日許容摂取量

167 MDD (maximum daily dose) : 1 日最大投与量

168

169 上記の計算結果から、CP-A1、CP-A2 及び CP-A4 についてはオプション 1 の管理戦略を適用し
170 て CP-9 原薬で管理することとし、CP-A1、CP-A2 及び CP-A4 の判定基準を個々 200 ppm、それら
171 の合計の判定基準を 600 ppm と設定した。また、BTA 及び ACC についてはオプション 2 の管理
172 戦略を適用して中間体 CP-A5 で管理することとし、CP-A5 における BTA 及び ACC の判定基準を
173 個々 200 ppm と設定した。

174

175 3.5 (潜在的) 変異原性不純物の試験結果

176 表 3-4 に示したように、臨床試験に使用する予定の治験用 CP-9 原薬 (ロット番号: C-1) の個々
177 の潜在の変異原性不純物及びそれらの合計はいずれも判定基準を満たしていることが確認できた。
178 また、表 3-5 に示したように、BTA 及び ACC については中間体 CP-A5 において判定基準を満た
179 していることが確認できた。

180

181 表 3-4 CP-9 原薬の潜在の変異原性不純物の試験結果

ロット番号	C-1
CP-A1	< 20 ppm
CP-A2	180 ppm
CP-A4	150 ppm
合計	330 ppm

182

183 表 3-5 中間体 CP-A5 の (潜在的) 変異原性不純物の試験結果

ロット番号	C-1
BTA	< 20 ppm
ACC	< 20 ppm

184

185

186 4 製造方法を変更した場合の事例（1年を超える臨床試験（第2相後期から第3
187 相）を想定）

本章では、臨床開発段階において治験原薬の製造方法を変更した場合に、N回届の添付資料として報告する内容について例示する。この例示に際し、投与期間は1年を超えるケースを想定した。

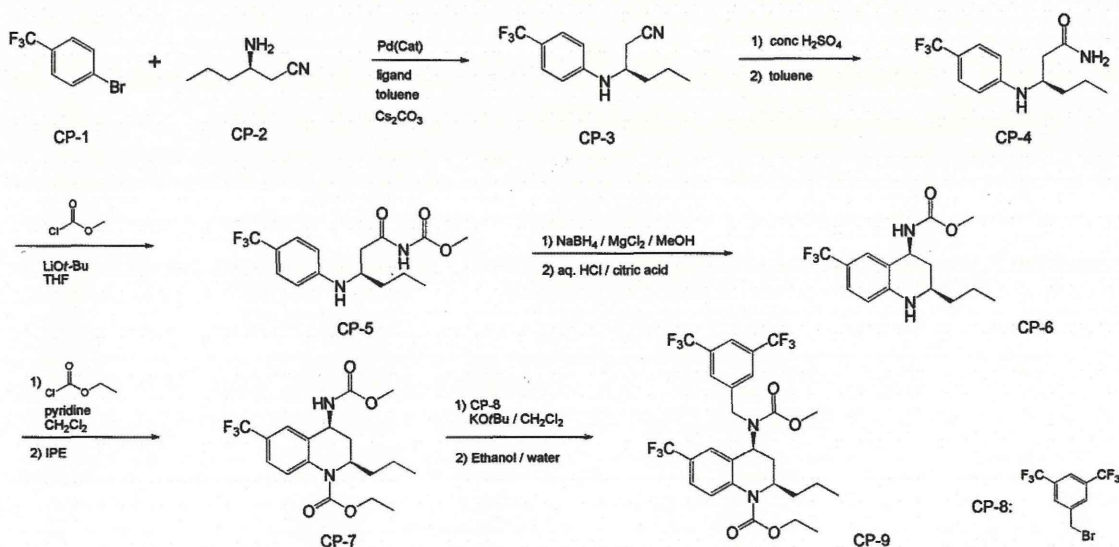
原薬の製造方法の変更に伴い、新たに混入する可能性のある有機不純物について、ハザード評価を実施する必要がある。本ケースでは製造ルートが変更されたため、ハザード評価を行う有機不純物は、最終の原薬以外に変更になっている。また、原料や試薬に含まれる不純物、製造工程で副生する不純物や分解物等の構造が特定できたものがあればハザード評価を実施する。その他については第3章とほぼ同様の内容である。

188

189 4.1 第2相及び第3相臨床試験に用いる治験原薬の製造方法（ルートB）

190 第2相及び第3相臨床試験に用いる治験原薬の製造方法の流れ図を以下に示す。

191



192

193

194 4.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

195 CP-9 原薬の製造方法の変更に伴い、混入する可能性のある有機不純物に変更になるので、ハザ
196 ード評価を行った。

197 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、中間体及
198 び構造が確認できている副生成物について、既存のデータベース及び文献等を利用してがん原性
199 試験及び細菌を用いる変異原性試験に関する毒性情報について検索を行い、毒性情報を調査した。
200 また、毒性情報がない有機不純物は、構造活性相関（SAR）による評価を行い、その結果に基づ
201 いてハザード評価を行い、表 4-1 に従い分類した。

202 その結果は表 4-2 及び表 4-3 に示したように、発がん性及び変異原性があることが明らかにな
 203 っている有機不純物 (Class 1 及び Class 2) はなかったが、構造活性相関 (SAR) の結果から CP-3、
 204 CP-4、CP-5、CP-6 及び CP-8 を潜在的変異原性不純物 (Class 3) として特定した。

205

206 表 4-1 有機不純物の分類及びその管理

クラス	定義	提案される管理措置
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的許容限度値以下で管理
2	発がん性が不明の既知の変異原物質 (細菌を用いる変異原性試験で陽性、 げっ歯類の発がん性データはない)	許容限度値 (包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理する
3	原薬の構造とは関連しない警告構造を 持つ物質、変異原性試験のデータはな い	許容限度値 (包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理するか、又は細菌を用いる変異原性 試験を実施し、 変異原性がない場合はクラス 5 として扱う 変異原性がある場合はクラス 2 として扱う
4	警告構造を持つが、原薬にも同一の警 告構造を持ち、原薬の試験により非変 異原性が示されている物質	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を持たないか、又は警告構造 を持つが、変異原性がないことが十分 なデータにより示されている物質	非変異原性不純物として扱う

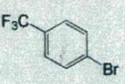
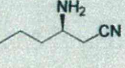
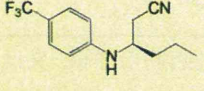
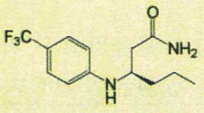

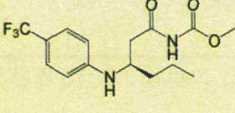
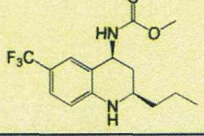

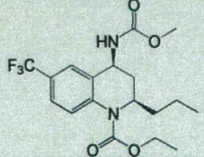
207 注 : ICH M7 ステップ 2 文書、表 1 変異原性及びがん原性に関する不純物の分類及び管理措置の
 208 分類に従う

209

210

表 4-2

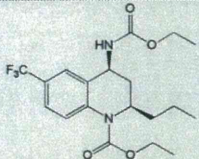
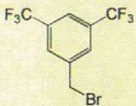
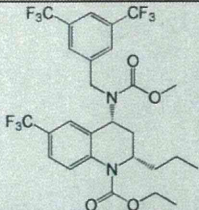
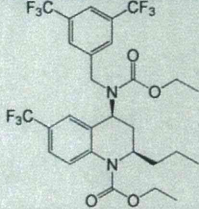
CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-1		CP-6 の製造原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-2		CP-6 の製造原料 (キラルプール化合物)	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-3		CP-6 を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された	Class 3
CP-4		CP-6 を製造する際の中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された	Class 3
MCF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-5		CP-6 を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された	Class 3
CP-6		出発物質	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された	Class 3
ECF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-7		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

213

表 4-3

CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-7-1		CP-7 のエチル類縁体、Step 1 で生成する副生成物	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-8		出発物質	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、ハロゲン化アルキル (ベンジルブロマイド) に基づく警告構造が特定された	Class 3
CP-9-E		CP-9 原薬の対掌体、CP-2 に含まれる対掌体 CP-2-E に由来する副生成物	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9-1		CP-9 原薬のエチル類縁体、Step 1 で副生する CP-7-1 から派生する誘導体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

214

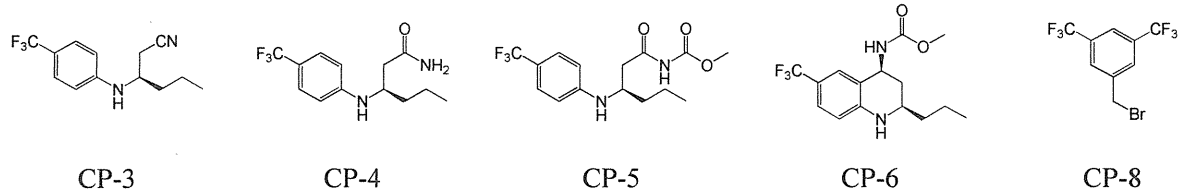
215

216 4.3 (潜在的) 変異原性不純物 (Class 2 及び Class 3)

217 ハザード評価の結果、CP-3、CP-4、CP-5、CP-6 及び CP-8 が潜在的変異原性不純物 (Class 3)
 218 に特定されたことから、CP-9 原薬について、これらの不純物の残留量を調査した。

219 なお、製造方法を変更したため、第一世代の製造方法において (潜在的) 変異原性不純物とし
 220 て特定されたベンゾトリアゾール (BTA)、CP-A1、CP-A2、アクリロイルクロリド (ACC) 及び
 221 CP-A4 は混入する可能性がなくなったので、評価対象から除外した。

222



223

224 4.4 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

225 第 3 相臨床試験における投与期間は 1 年を越えることが予想されることから、生涯よりも短い
 226 期間の曝露 (LTL 曝露) による許容摂取量として、個々については 10 µg/day、合計は 10 µg/day
 227 を用いた。また、当該臨床試験において最大投与量は 100 mg/day (0.1 g/day) を計画しているの
 228 で、変異原性不純物の許容限度値を以下のように計算した。

$$\begin{aligned}
 229 \quad \text{許容限度値 (個々)} &= \text{ADI } (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD } (\text{g/day}) \\
 230 &= 10 \text{ } (\mu\text{g/day}) \div 0.1 \text{ } (\text{g/day}) \\
 231 &= 100 \text{ ppm}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 232 \quad \text{許容限度値 (合計)} &= \text{ADI } (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD } (\text{g/day}) \\
 233 &= 10 \text{ } (\mu\text{g/day}) \div 0.1 \text{ } (\text{g/day}) \\
 234 &= 100 \text{ ppm}
 \end{aligned}$$

235 ここで、

236 ADI (acceptable daily intake) : 1 日許容摂取量

237 MDD (maximum daily dose) : 1 日最大投与量

238

239

240 上記の計算結果から、CP-9 原薬中の個々の潜在的変異原性不純物の判定基準を 100 ppm、それ
 241 らの合計の判定基準を 100 ppm と設定した。

242

243 4.5 潜在の変異原性不純物の試験結果

244 表 4-4 に示したように、臨床試験に使用する予定の治験用原薬（ロット番号：C-2、C-3、C-4）
245 の個々の潜在の変異原性不純物及びそれらの合計はいずれも判定基準を満たしていることが確認
246 できた。

247

248 表 4-4 CP-9 原薬の（潜在的）変異原性不純物の試験結果

ロット番号	C-2	C-3	C-4
CP-3	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm
CP-4	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm
CP-5	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm
CP-6	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm
CP-8	92 ppm	80 ppm	86 ppm
合計	92 ppm	80 ppm	86 ppm

249

250

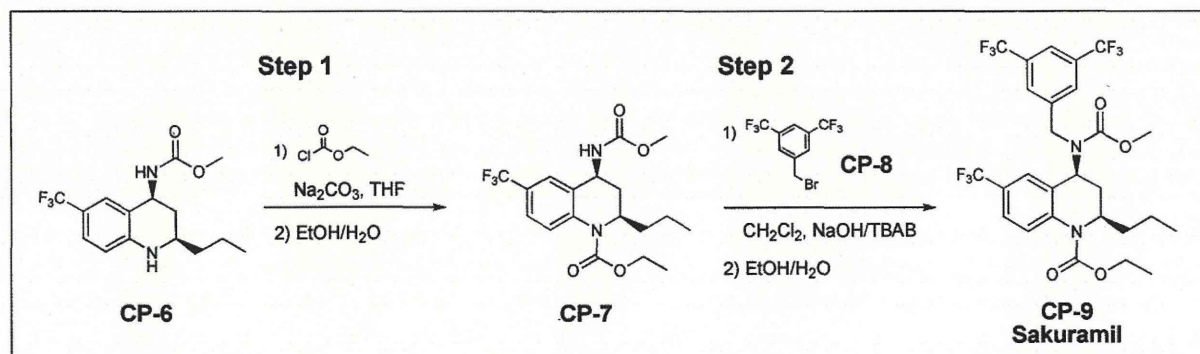
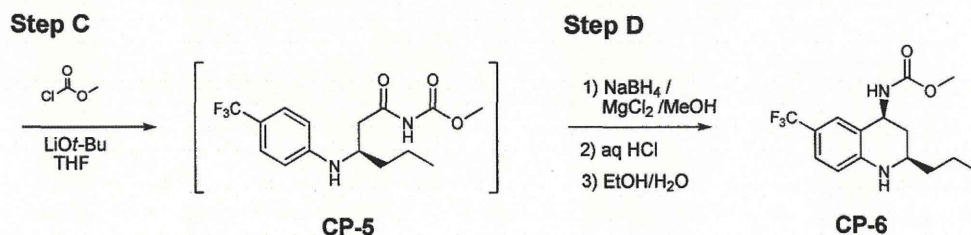
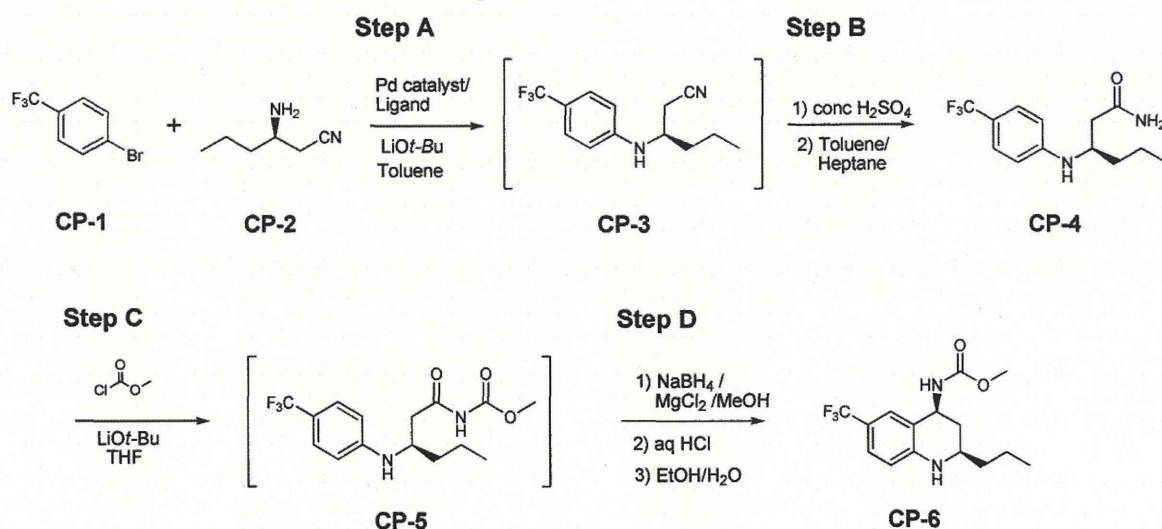
1 高リスク不純物の管理戦略事例（承認申請段階）案

2 添付資料 1 ICH M7 ガイドラインに基づき管理されるべき治験原薬の変異原性不純物について記載したが、添付資料 2 では承認申請における原薬の不純物全般の管理戦略について例示を試みた。

原薬の不純物としては、有機不純物、無機不純物及び残留溶媒の議論が必要である (ICH Q6A)。有機不純物には類縁物質 (ICH Q3A) 及び光学異性体に加えて、前章まで取り上げた変異原性不純物の管理 (ICH M7) が新たに追加されることになる。また、無機不純物としては医薬品の金属不純物について、ICH Q3D ガイドラインの検討が行われているところであるので、Step 2 文書の記載を基にサクラミル原薬の事例を検討した。

3 4 1.1 サクラミル原薬の製造方法（ルート C）

5 サクラミル原薬の製造方法の流れ図を以下に示す。



9 1.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

10 サクラミル原薬に混入する可能性のある変異原性不純物を特定するため、実際の不純物 (actual
11 impurities) 及び潜在的な不純物 (potential impurities) のうち、構造が確認できているすべての有機
12 不純物を評価した。はじめに、開発段階に得られた安全性に係るデータを確認するとともに、既
13 存のデータベース及び文献等を利用してがん原性試験及び細菌を用いる変異原性試験に関する毒
14 性情報について調査した。また、該当する毒性情報がない有機不純物は、構造活性相関 (SAR)
15 による評価を行った。得られたすべての結果に基づいてハザード評価を行い、有機不純物を表 1-1
16 に従い分類した。

17

18 表 1-1 有機不純物の分類及びその管理

クラス	定義	提案される管理措置
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的許容限度値以下で管理
2	発がん性が不明の既知の変異原物質 (細菌を用いる変異原性試験で陽性、 げっ歯類の発がん性データはない)	許容限度値 (包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理する
3	原薬の構造とは関連しない警告構造を 持つ物質、変異原性試験のデータはない	許容限度値 (包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理するか、又は細菌を用いる変異原性 試験を実施し、 変異原性がない場合はクラス 5 として扱う 変異原性がある場合はクラス 2 として扱う
4	警告構造を持つが、原薬にも同一の警 告構造を持ち、原薬の試験により非変 異原性が示されている物質	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を持たないか、又は警告構造 を持つが、変異原性がないことが十分 なデータにより示されている物質	非変異原性不純物として扱う

19 注：ICH M7 ステップ 2 文書、表 1 変異原性及びがん原性に関する不純物の分類及び管理措置の
20 分類に従う

21

22 その結果は表 1-2、表 1-3、表 1-4 及び表 1-5 に示したように、発がん性があることが明らかに
23 なっている有機不純物 (Class 1) はなかったが、変異原性不純物 (Class 2) として CP-4 及び CP-6
24 を特定した。また、構造活性相関 (SAR) の結果から CP-3、CP-3-E、CP-4-E、CP-6、CP-6-E、CP-6-D1
25 及び CP-6-D2 を潜在的変異原性不純物 (Class 3) として特定した。

26 なお、CP-8 には構造活性相関によりハロゲン化アルキル官能基に基づく警告構造が認められた
27 が、Ames 試験が陰性だったことから Class 5 に分類し、同じ警告構造を有する CP-8 に含まれる不
28 純物の CP-8-25I 及び CP-8-24I は Class 4 に分類した。

29

30

表 1-2

サクラミル原薬の有機不純物のハザード評価の結果

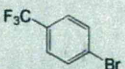
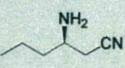
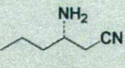
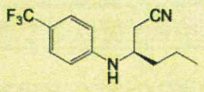
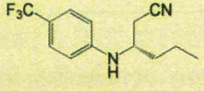
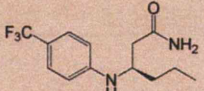
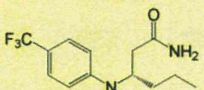

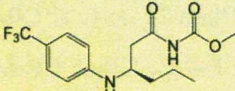
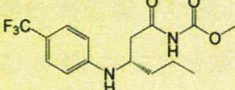
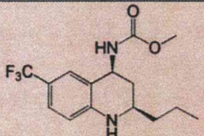
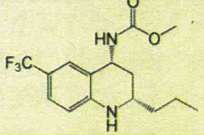
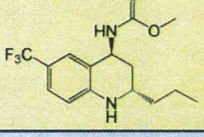
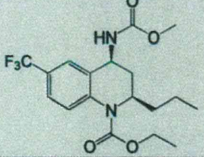
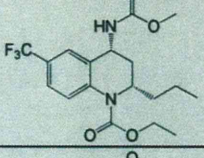
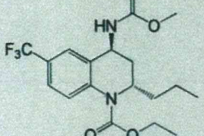
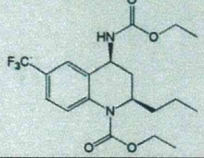
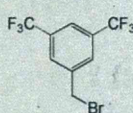
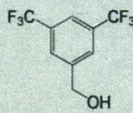
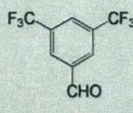
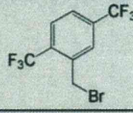
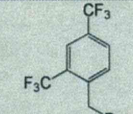
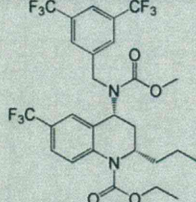
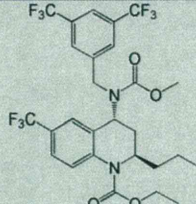
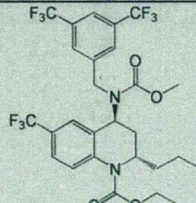
略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-1		出発物質 CP-6 の製造原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-2		出発物質 CP-6 の製造原料 (キラルプール化合物)	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-2-E		CP-2 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-3		出発物質 CP-6 を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 3
CP-3-E		CP-3 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 3
CP-4		出発物質 CP-6 を製造する際の中間体	アニリン骨格に基づく警告構造があり、Ames 試験は陽性発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造があり、Ames 試験は陽性	Class 2
CP-4-E		CP-4 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 3
MCF		出発物質 CP-6 の製造原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-5		出発物質 CP-6 を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 3
CP-5-E		CP-5 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 3

表 1-3

サクラミル原薬の有機不純物のハザード評価の結果

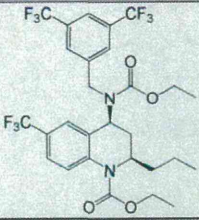
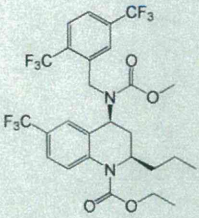
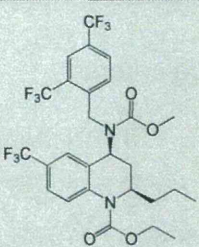
略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-6		出発物質	アニリン骨格に基づく警告構造があり、Ames 試験は陽性	Class 2
CP-6-E		CP-6 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 2
CP-6-D1		CP-6 のジアステレオマー	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 2
CP-6-D2		CP-6 のジアステレオマー	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 2
ECF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-7		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-7-E		中間体 CP-7 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-7-D1		中間体 CP-7 のジアステレオマー	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-7-D2		中間体 CP-7 のジアステレオマー	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-7-1		中間体 CP-7 のエチル類縁体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

35 表 1-4 サクラミル原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-8		出発物質	DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、ハロゲン化アルキル (ベンジルブロマイド) に基づく警告構造が特定されたが、Ames 試験は陰性	Class 5
CP-8-OH		出発物質 CP-8 に含まれる不純物	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-8-CHO		出発物質 CP-8 に含まれる不純物	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-8-25I		出発物質 CP-8 に含まれる不純物	発がん性及び変異原性に関する報告なし ハロゲン化アルキル官能基に基づく警告構造があるが、CP-8 と共通する構造	Class 4
CP-8-24I		出発物質 CP-8 に含まれる不純物	発がん性及び変異原性に関する報告なし ハロゲン化アルキル官能基に基づく警告構造があるが、CP-8 と共通する構造	Class 4
CP-9-E		サクラミル原薬の対掌体 (エナンチオマー)	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9-D1		サクラミル原薬のジアステレオマー1	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9-D2		サクラミル原薬のジアステレオマー2	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

36

37 表 1-5 サクラミル原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-9-1		サクラミル原薬のエチル類縁体、Step 1 で副生する CP-7-1 に由来	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9-2		サクラミル原薬のトリフルオロメチル基の 2,5-位置異性体、出発物質 CP-8 の不純物 CP-8-25I に由来	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9-3		サクラミル原薬のトリフルオロメチル基の 2,4-位置異性体、出発物質 CP-8 の不純物 CP-8-24I に由来	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

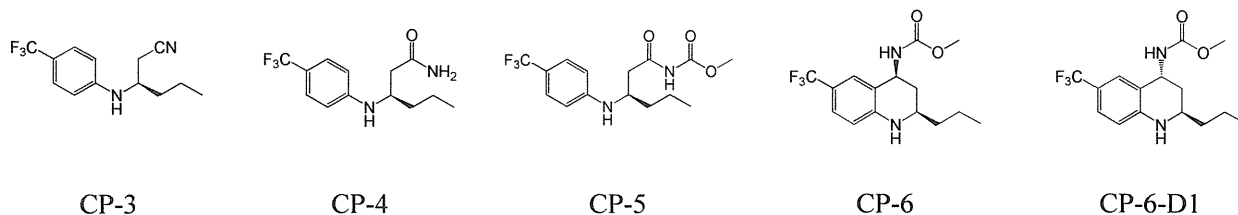
38

39 1.3 (潜在的) 変異原性不純物 (Class 2 及び Class 3)

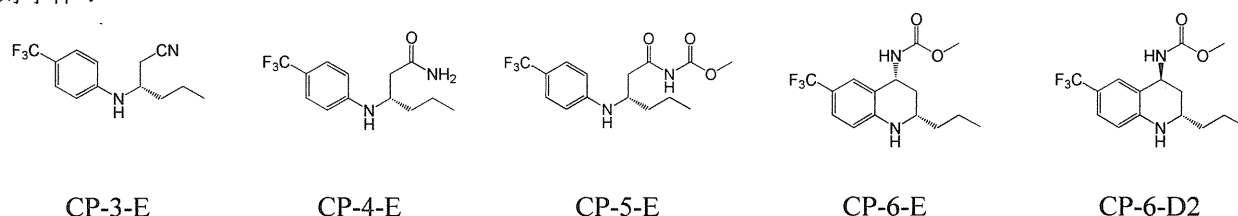
40 ハザード評価の結果、CP-4 及び CP-6 が変異原性不純物 (Class 2) に、CP-3 及び CP-5 が潜在的
41 変異原性不純物 (Class 3) として特定されたことから、サクラミル原薬について、これらの変異
42 原性不純物の残留量を調査した。なお、設定した試験方法はキラル特異的な分析方法でないこと
43 から、CP-3、CP-4、CP-5 及び CP-6 の結果には、それぞれの対掌体 (CP-3-E、CP-4-E、CP-5-E 及
44 び CP-6-E) の結果も含まれている。また、CP-6 にはジアステレオマー (CP-6-D1 及び CP-6-D2)
45 も存在する可能性があるが、ジアステレオマーの生成量は対掌体の生成量よりもさらに少ないた
46 め、CP-6 を判定基準 (許容限度値) 以下に管理することにより、これらのジアステレオマーも許
47 容限度値よりも低いレベルで管理できると考えられることから、ジアステレオマーは分析の対象
48 としなかった。

49

50



対掌体：



51

52 1.3.1 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

53 (潜在的) 変異原性不純物の許容限度値の計算には、一生涯にわたる 1 日許容摂取量を採用し、
 54 個々の不純物は 1.5 $\mu\text{g/day}$ 、不純物の合計は 5 $\mu\text{g/day}$ を用いた。また、サクラミル原薬の 1 日最大
 55 投与量は 60 mg/day (0.06 g/day) であるので、(潜在的) 変異原性不純物の許容限度値を以下の
 56 ように計算した。

$$\begin{aligned} 57 \quad \text{許容限度値 (個々)} &= \text{ADI } (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD } (\text{g/day}) \\ 58 &= 1.5 (\mu\text{g/day}) \div 0.06 (\text{g/day}) \\ 59 &= 25 \text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 60 \quad \text{許容限度値 (合計)} &= \text{ADI } (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD } (\text{g/day}) \\ 61 &= 5 (\mu\text{g/day}) \div 0.06 (\text{g/day}) \\ 62 &= 83 \text{ ppm} \end{aligned}$$

63 ここで、

64 ADI (acceptable daily intake) : 1 日許容摂取量

65 MDD (maximum daily dose) : 1 日最大投与量

66

67 上記の計算結果から、CP-9 原薬中の個々の (潜在的) 変異原性不純物の判定基準を 25 ppm、そ
 68 れらの合計の判定基準を 80 ppm と設定した。

69

70 1.3.2 (潜在的) 変異原性不純物の試験結果

71 申請する製造方法 (商業用製造方法) を反映したパイロットスケールで製造した 6 ロットの分
 72 析結果を表 1-6 に示した。CP-6 のみが 4~7 ppm 認められたが、判定基準の 30%未満であった。
 73 また、CP-3、CP-4 及び CP-5 は検出されず、(潜在的) 変異原性不純物の個々も合計も判定基準
 74 を満たしていることが確認できた。

75

76 表 1-6 サクラミル原薬の（潜在的）変異原性不純物の試験結果

化合物名	ロット番号					
	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
CP-3	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm
CP-4	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm
CP-5	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm	< 1 ppm
CP-6	6 ppm	4 ppm	7 ppm	6 ppm	7 ppm	5 ppm
合計	6 ppm	4 ppm	7 ppm	6 ppm	7 ppm	5 ppm

77 注 1) キラル特異的な分析方法でないことから、試験結果にはその対掌体も含まれる。

78 注 2) CP-6 のジアステレオマー（CP-6-D1 及び CP-6-D2）は対象としなかった。

79

80 1.3.3 （潜在的）変異原性不純物の管理戦略

81 1.3.3.1 （潜在的）変異原性不純物の管理戦略を支持するデータ

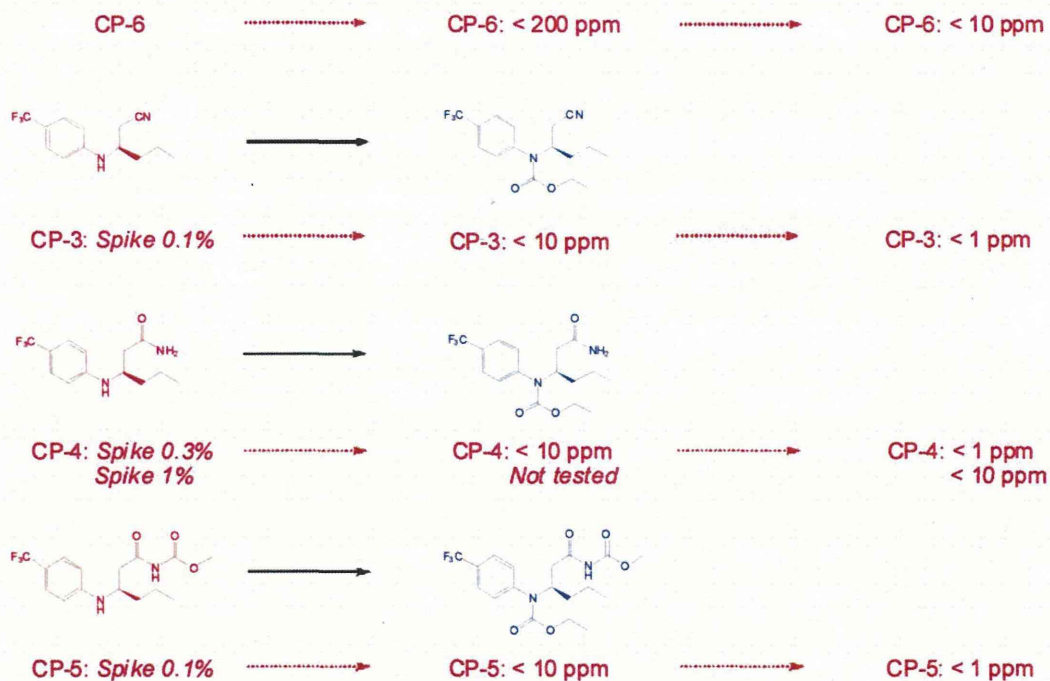
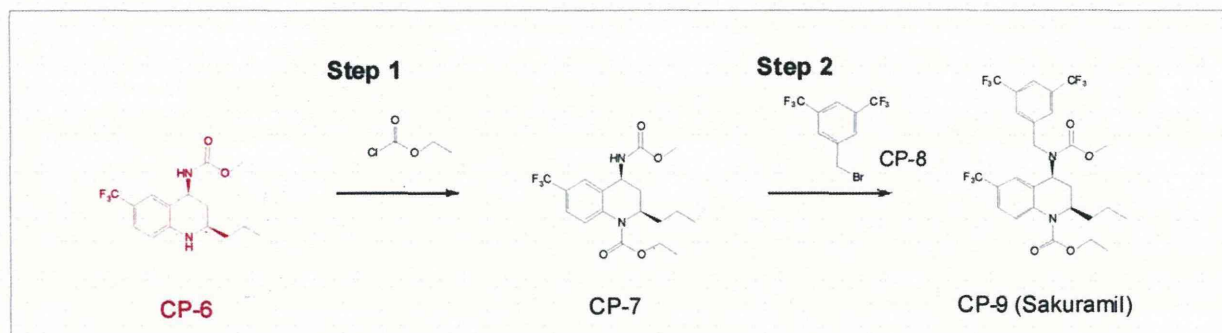
82 Step 1 及び Step 2 の多変量実験計画に基づいてデザインスペースを検討した際に得られた変
 83 異原性不純物の最も高いレベルの挙動を図 1-1 に示した。デザインスペースの検討においてこ
 84 れらの変異原性不純物の残留に影響を及ぼす工程パラメータは特定されなかった。

85 出発物質 CP-6 の残留は、中間体 CP-7 では 200 ppm 未満、サクラミル原薬では 10 ppm 未満で
 86 あった。また、出発物質 CP-6 の管理値に対応する CP-3、CP-4 及び CP-5 を添加しても、Step 1
 87 の中間体 CP-7 において CP-3、CP-4、CP-5 はいずれも 10 ppm 未満であり、サクラミル原薬では
 88 1 ppm 未満であった。このように Step 1 及び Step 2 の製造工程を経るとき、出発物質 CP-6 の不
 89 純物である CP-3、CP-4 及び CP-5 は、CP-6 よりも十分に低いレベルで推移することが確認でき
 90 た。

91 以上の結果から、サクラミル原薬において CP-6 が判定基準に適合すれば、CP-3、CP-4 及び
 92 CP-5 を原薬規格に設定しなくても、許容限度値よりも低いレベルであることを担保できる。

93 なお、これらの変異原性不純物は、生成した目的物（CP-7 及びサクラミル原薬）とは疎水性
 94 が大きく異なり、CP-7 及びサクラミル原薬の結晶化工程により容易に除去できることから、こ
 95 れらの変異原性不純物の除去は工程溶媒への溶解性に基づくものであり、スケールに依存しな
 96 いと判断できた。

97



98

99

100

図 1-1 変異原性不純物の製造工程における挙動

注：構造が変化する場合は実線の矢印で、構造が変化しない場合は破線の矢印で示した。

102

1.3.3.2 CP-6（出発物質、対掌体を含む）の管理戦略：

CP-6 はサクラミル原薬の規格に設定して管理する（CP-6 の判定基準は 25 ppm 以下）。(ICH M7 (案) のオプション 1 の管理)

出発物質として Step 1 に導入される CP-6 は、デザインスペースを設定した Step 1 及び Step 2 の製造工程を経ることにより、サクラミル原薬において 10 ppm 未満となり、判定基準（25 ppm 以下）が担保できる。

なお、申請する製造方法を反映したパイロットスケールで製造した連続 6 バッチの試験結果は判定基準（許容限度値）の 30% 未満であることが確認できたことから、スキップ試験を適用する。

111

112 1.3.3.3 CP-3、CP-4 及び CP-5（各々の対掌体を含む）の管理戦略：

113 出発物質 CP-6 において、CP-4 は 0.3%以下の個別規格を設定して管理し、CP-3 及び CP-5 はそ
114 の他個々の不純物としてそれぞれ 0.1%以下の管理値で管理する。（ICH M7（案）のオプション 3
115 の管理）

116 サクラミル原薬において CP-6 が判定基準に適合するとともに、CP-3、CP-4 及び CP-5 が出発物
117 質 CP-6 に設定した管理値に適合し、デザインスペースを設定した Step 1 及び Step 2 の製造工程を
118 経ることにより、サクラミル原薬においてそれぞれ 1 ppm 未満となり、判定基準（25 ppm 以下）
119 が担保できる。

120

121 1.3.3.4 ジアステレオマー（CP-6-D1 及び CP-6-D2）の管理戦略：

122 環化反応のシス選択性が高く、また、ラセミ化しないため、CP-6 のジアステレオマー（CP-6-D1
123 及び CP-6-D2）の生成量は少なく、ジアステレオマーは CP-6 と同様に反応することから常に CP-6
124 よりも十分に少量となる。この結果から、ジアステレオマー（CP-6-D1 及び CP-6-D2）について
125 は試験は不要であると判断した。（ICH M7（案）のオプション 4 の管理）

126

127 1.3.3.5 （潜在的）変異原性不純物の合計の管理戦略：

128 全体的な（潜在的）変異原性不純物の管理戦略として、上記 1.3.3.2 項及び 1.3.3.3 項に示した管
129 理戦略で管理することにより、サクラミル原薬において（潜在的）変異原性不純物（CP-6 及び
130 CP-3、CP-4、CP-5）の合計が判定基準（80 ppm 以下）に適合することを十分に担保できる。

131

132 1.4 類縁物質

133 ハザード評価により Class 4 及び Class 5 に分類された有機不純物の中で、サクラミル原薬に報
134 告の必要な閾値を越えて残留していることが確認された類縁物質は、CP-8、CP-9-1、CP-9-2 及び
135 CP-9-3 であった。これらの類縁物質の開発段階における実績を表 1-7 に、これらの類縁物質の製
136 造工程における挙動を図 1-2 に示した。

137