

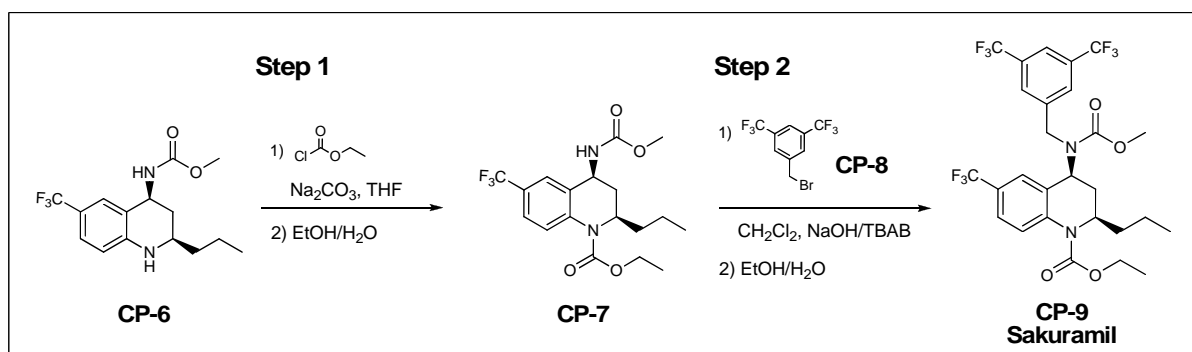
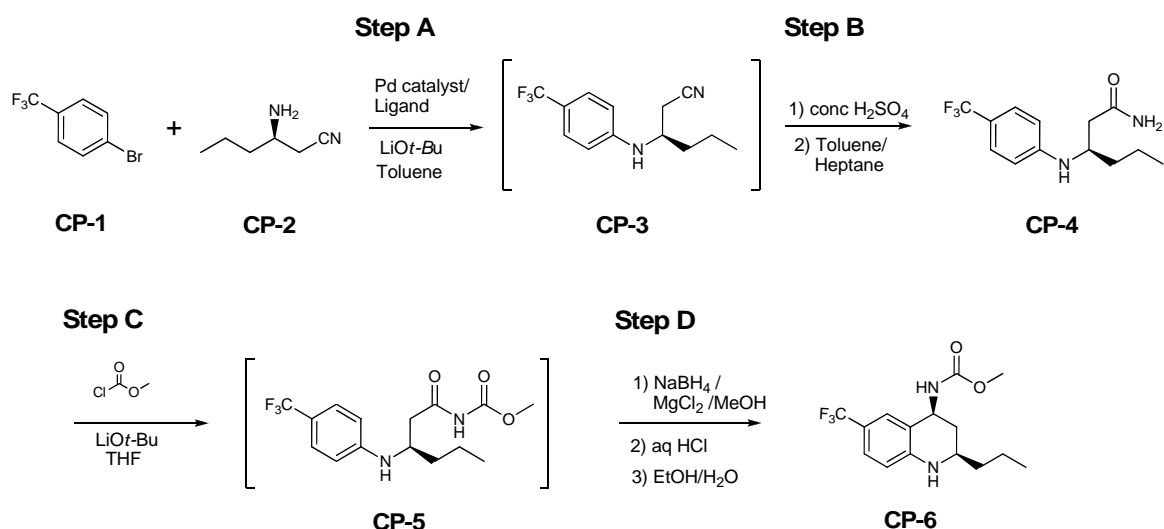
## 高リスク不純物の管理戦略事例（承認申請段階）案

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。

## 1.1 サクラミル原薬の製造方法（ルート C）

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  
23 に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

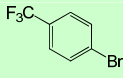
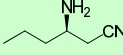
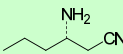
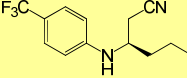
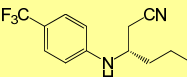
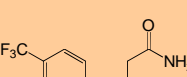


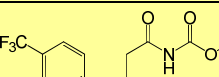
略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-1		出発物質 CP-6 の製造原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-2		出発物質 CP-6 の製造原料 (キラルプール化合物)	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-2-E		CP-2 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE 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

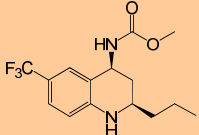
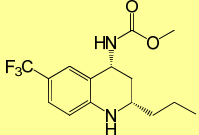
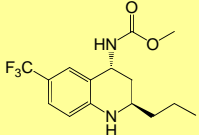
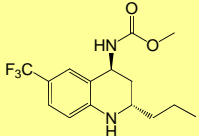
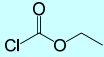
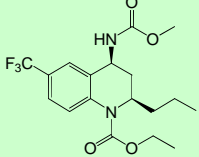
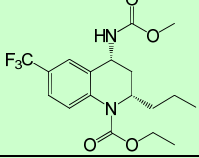
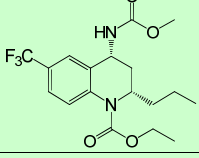
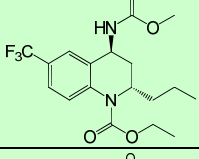
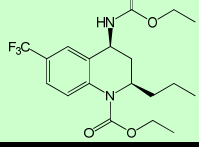

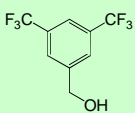
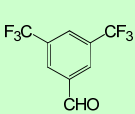
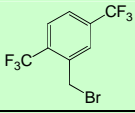

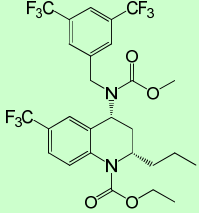
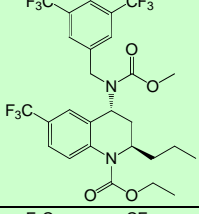
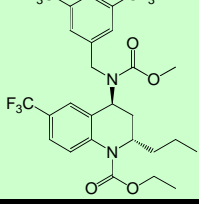
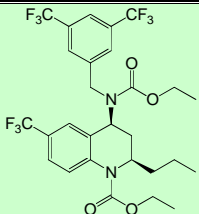
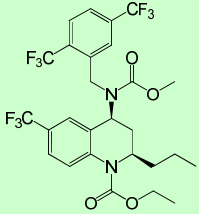
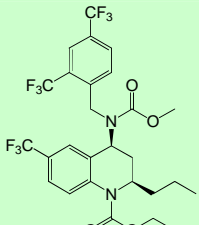
略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-6		出発物質	アニリン骨格に基づく警告構造があり、Ames 試験は陽性	Class 2
CP-6-E		CP-6 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 2
CP-6-D1		CP-6 のジアステレオマー	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 2
CP-6-D2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

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

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

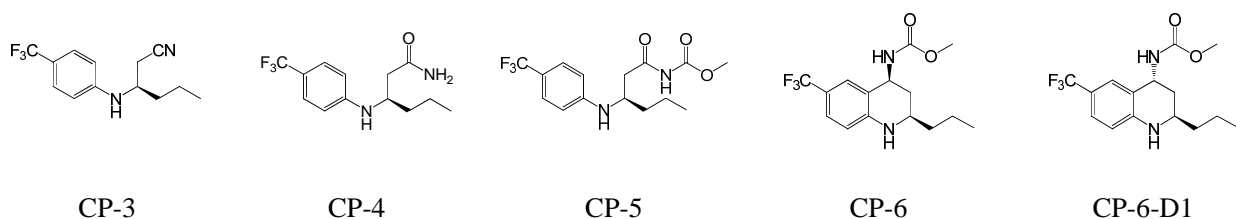
38

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

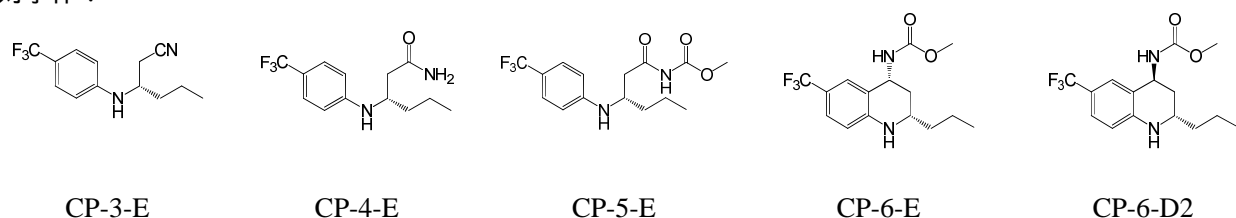
40 ハザード評価の結果、CP-4 及び CP-6 が変異原性不純物 (Class 2) に、CP-3 及び CP-5 が潜在的  
41 変異原性不純物 (Class 3) として特定されたことから、サクラミル原薬について、これらの変異  
42 原性不純物の残留量を調査した。なお、設定した試験方法はキラル特異的な分析方法でないこと  
43 から、CP-3、CP-4、CP-5 及び CP-6 の結果には、それぞれの対掌体 (CP-3-E、CP-4-E、CP-5-E 及  
44 び CP-6-E) の結果も含まれている。また、CP-6 にはジアステレオマー (CP-6-D1 及び CP-6-D2)  
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  $\text{mg/day}$  ( 0.06  $\text{g/day}$  ) 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。

$$57 \quad \text{許容限度値 ( 個々 )} = \text{ADI ( } \mu\text{g/day )} \div \text{MDD ( g/day )}$$

$$58 \quad \quad \quad = 1.5 ( \mu\text{g/day )} \div 0.06 ( \text{g/day )}$$

$$59 \quad \quad \quad = 25 \text{ ppm}$$

$$60 \quad \text{許容限度値 ( 合計 )} = \text{ADI ( } \mu\text{g/day )} \div \text{MDD ( g/day )}$$

$$61 \quad \quad \quad = 5 ( \mu\text{g/day )} \div 0.06 ( \text{g/day )}$$

$$62 \quad \quad \quad = 83 \text{ ppm}$$

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。

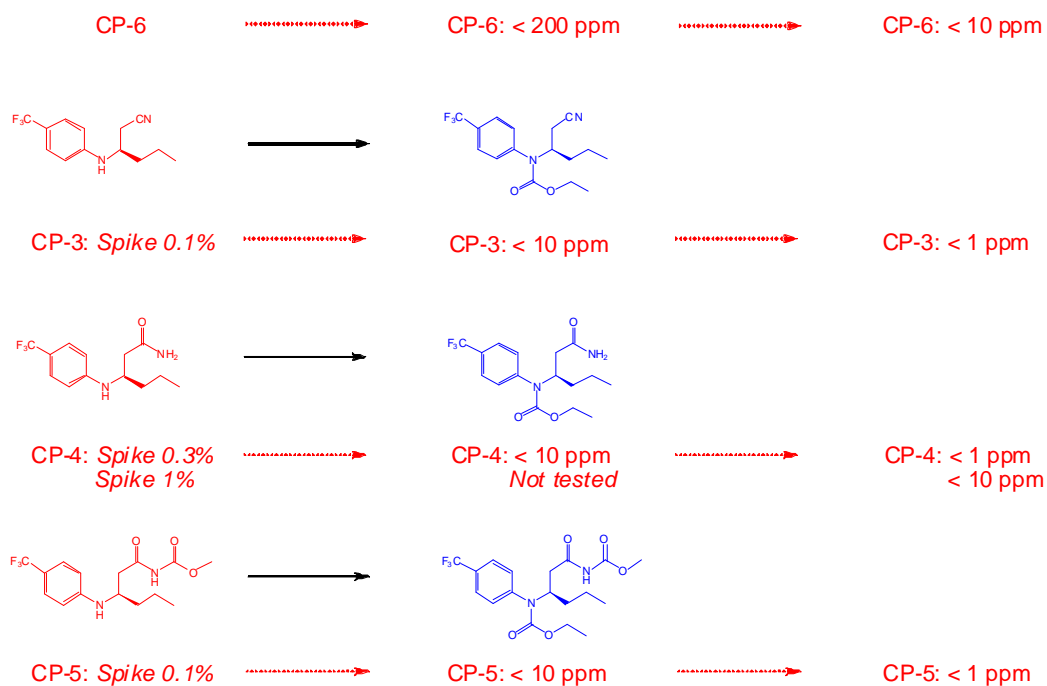
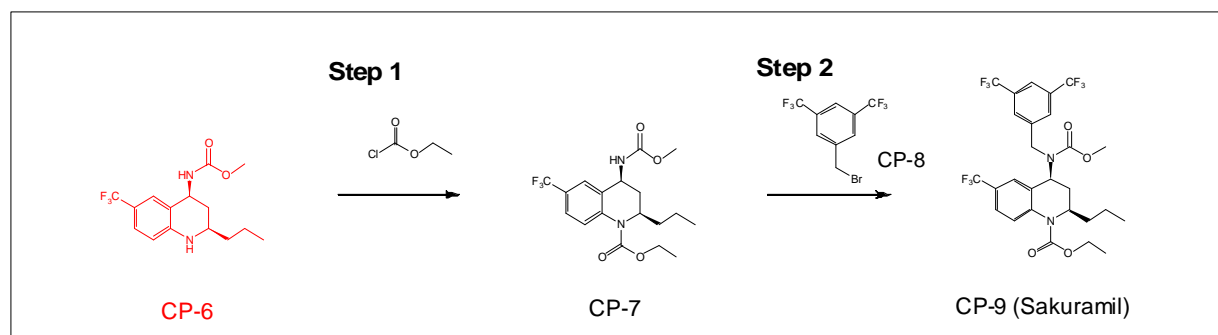
85 出発物質 CP-6 の残留は、中間体 CP-7 では 200 ppm 未満、サクラミル原薬では 10 ppm 未満で  
 86 あった。また、出発物質 CP-6 の管理値に対応する CP-3、CP-4 及び CP-5 を添加しても、Step 1  
 87 の中間体 CP-7 において CP-3、CP-4、CP-5 はいずれも 10 ppm 未満であり、サクラミル原薬では  
 88 1 ppm 未満であった。このように Step 1 及び Step 2 の製造工程を経るとき、出発物質 CP-6 の不  
 89 純物である CP-3、CP-4 及び CP-5 は、CP-6 よりも十分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

101 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

## 103 1.3.3.2 CP-6 (出発物質、対掌体を含む)の管理戦略：

104 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  
105 (案) のオプション 1 の管理)106 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  
107 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  
108 以下) が担保できる。109 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  
110 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

138

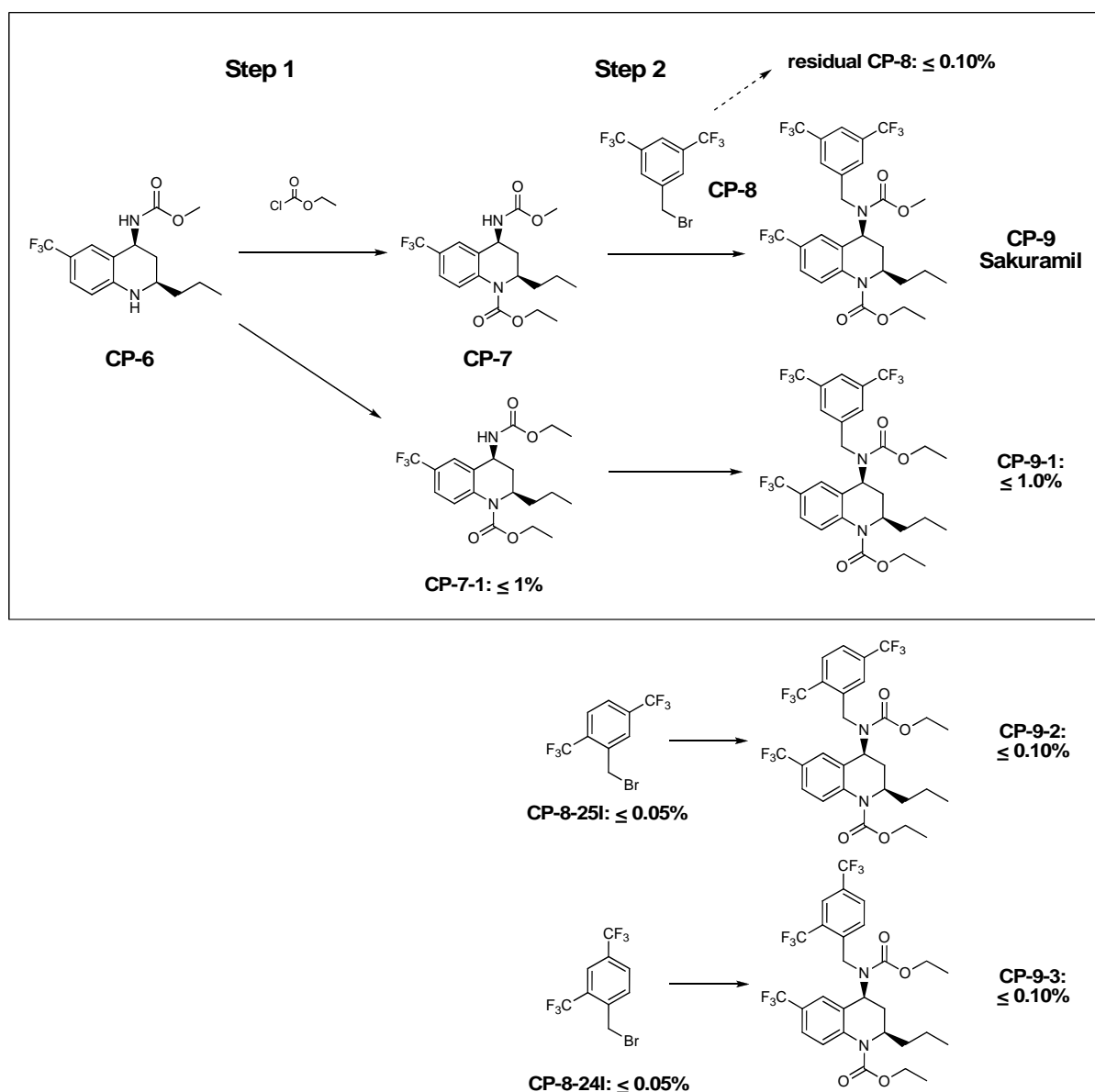
表 1-7

## サクラムイル原薬の類縁物質の開発段階における実績

コード番号	開発段階の実績			原薬の規格
	非臨床試験	臨床試験	申請する製造方法	
CP-8	≤ 0.14%	< 0.05%	< 0.05%	≤ 0.10%
CP-9-1	≤ 1.4%	≤ 0.54%	≤ 0.21%	≤ 1.0%
CP-9-2	≤ 0.13%	≤ 0.12%	< 0.05%	≤ 0.10%
CP-9-3	≤ 0.12%	≤ 0.11%	< 0.05%	≤ 0.10%
合計	≤ 1.79%	≤ 0.77%	≤ 0.21%	---

139

140



141

142

143

図 1-2

## 類縁物質の製造工程における挙動

144

## 145 1.4.1 類縁物質の試験結果

146 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  
 147 析結果を表 1-6 に示した。個々の類縁物質及びそれらの合計はいずれも判定基準を満たしている  
 148 ことが確認できた。

149

150 表 1-8 サクラミル原薬の類縁物質の試験結果

化合物名	ロット番号					
	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
CP-8	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
CP-9-1	0.16%	0.18%	0.21%	0.14%	0.13%	0.09%
CP-9-2	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
CP-9-3	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
合計	0.16%	0.18%	0.21%	0.14%	0.13%	0.18%

151

## 152 1.4.2 類縁物質の管理戦略

## 153 1.4.2.1 CP-8 の管理戦略

154 CP-8 は Step 2 で使用する出発物質である。

155 Step 2 の反応終了時の残留 CP-8 が 1.2%以下であれば、デザインスペースを設定した Step 2 の結  
 156 晶化工程を経ることにより、サクラミル原薬において CP-8 が 0.05%未満となり、判定基準（0.10%  
 157 以下）が担保できる。

158 この結果から、サクラミル原薬に CP-8 の個別規格は設定せず、Step 2 の反応終了時におけるリ  
 159 アルタイムリリース試験及び Step 2 の結晶化工程のデザインスペースで管理する。

160

## 161 1.4.2.2 CP-9-1（エチル類縁体）の管理戦略

162 CP-9-1（エチル類縁体）は Step 1 の反応において副生する CP-7-1（エチル類縁体）に由来する  
 163 不純物である。エチル類縁体（CP-7-1 又は CP-9-1）は Step 1 及び Step 2 の結晶化ではほとんど除  
 164 去できない。

165 Step 1 の反応工程のデザインスペースには CP-7-1 の不適合境界はなく、もっとも高いレベルで  
 166 も 0.3%であり、また、CP-7-1 の生成に影響を与える重要工程パラメータは認められなかった。従  
 167 って、Step 1 に設定したデザインスペースは、サクラミル原薬において CP-9-1 を 1.0%以下となる  
 168 ように CP-7-1 の生成を管理できる。

169 この結果から、サクラミル原薬に CP-7-1 の個別規格は設定せず、Step 1 の反応工程におけるデ  
 170 ザインスペース及び中間体 CP-7 に設定した CP-7-1 の個別規格（1%以下）により管理する。

171

## 172 1.4.2.3 CP-9-2 の管理戦略

173 CP-9-2 は、出発物質 CP-8 に含まれる CP-8-25I (トリフルオロメチル基の 2,5-位置異性体) に由  
 174 来する類縁物質であり、CP-8-25I はほぼ定量的に CP-9-2 に変換される。

175 CP-9-2 はサクラミル原薬の結晶化工程では除去できないため、出発物質 CP-8 に CP-8-25I (CP-9-2  
 176 の前駆体) の個別規格 0.05% 以下を設定して管理する。

177

## 178 1.4.2.4 CP-9-3 の管理戦略

179 CP-9-3 は、出発物質 CP-8 に含まれる CP-8-24I (トリフルオロメチル基の 2,4-位置異性体) に由  
 180 来する類縁物質であり、CP-8-24I はほぼ定量的に CP-9-3 に変換される。

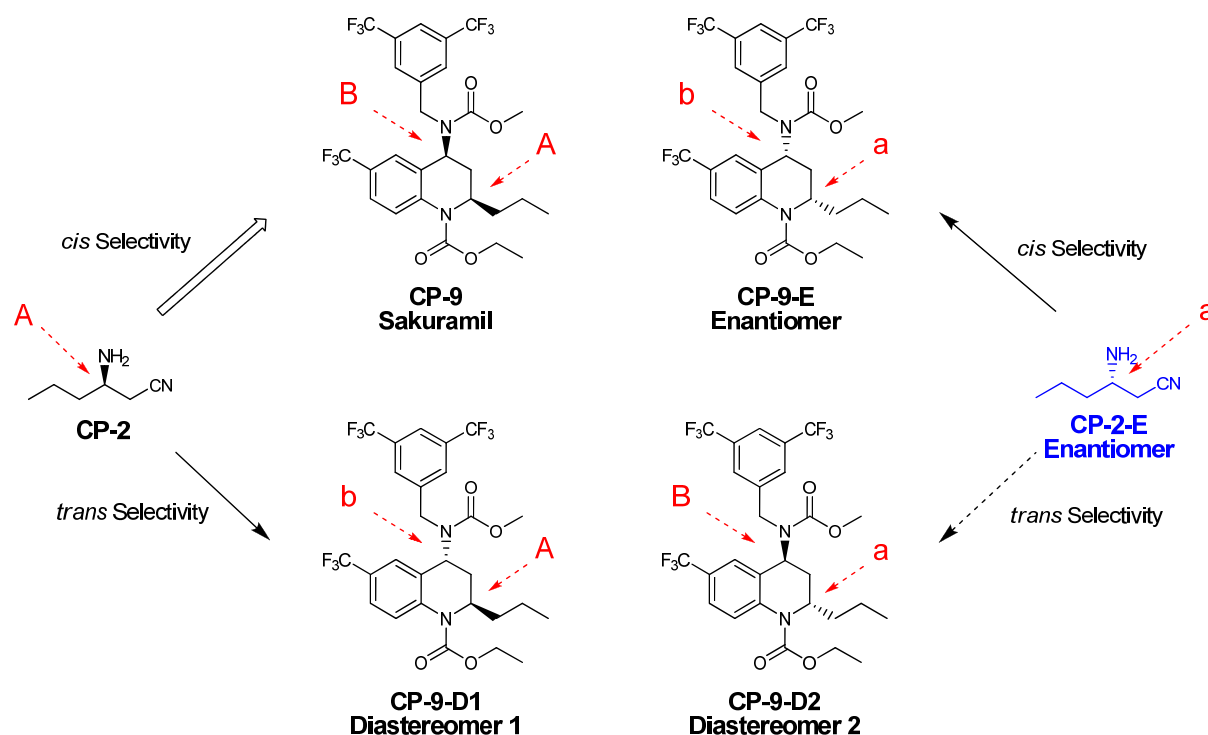
181 CP-9-3 はサクラミル原薬の結晶化工程では除去できないため、出発物質 CP-8 に CP-8-24I (CP-9-3  
 182 の前駆体) の個別規格 0.05% 以下を設定して管理する。

183

## 184 1.5 光学異性体

185 サクラミル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  
 186 としては、理論的に一種類の対掌体 ( $2S,4R$ ) と二種類のジアステレオマー ( $2S,4S$ ) 体及び ( $2R,4R$ )  
 187 体の存在が考えられる。

188



189

190

191 図 1-3

サクラミル原薬の対掌体及びジアステレオマーの生成経路

## 192 1.5.1 対掌体（エナンチオマー、CP-9-E）の管理戦略を支持するデータ

193 サクラミル原薬の対掌体（CP-9-E）は、CP-2 に含まれる対掌体（CP-2-E）に由来する。製造工  
194 程の Step A で混入する CP-2-E は、下流工程の CP-6、CP-7 及びサクラミル原薬の結晶化工程によ  
195 る精製プロセスを経ることにより、最終的にサクラミル原薬中の CP-9-E として 0.10%未満になる。

196 さらに、エナンチオマーは CP-2 の供給業者の規格（CP-2-E：1.5%以下）により管理されている。  
197 供給業者の CP-2-E の規格の妥当性を確認するために、開発段階のキャンペーンにおいて、Step A  
198 の合成工程で CP-2 に CP-2-E を 5%添加して 6 ステップの製造工程を行ったところ、得られたサク  
199 ラミル原薬に残留した CP-9-E は 0.1%以下のレベルであった。

200

## 201 1.5.2 ジアステレオマー（CP-9-D1）の管理戦略を支持するデータ

202 キノリン骨格の 2 位（不斉中心「A」）のプロピル基に対して 4 位（不斉中心「B」）のアミノ  
203 基がトランス型の立体配置をとったトランス異性体である CP-9-D1 が生成するには、理論的には  
204 2 つの可能性が考えられる。

205 一番目の可能性は、2 つの不斉中心がトランスの立体配置を与えるような環化反応をすること  
206 である。しかしながら、文献情報及び開発段階における検討結果では、この環化反応はシス選択  
207 性が高く、トランス異性体は検出されなかった。

208 二番目の可能性としては、CP-6、CP-7 及び / 又はサクラミル原薬（CP-9）の不斉中心「B」が  
209 ラセミ化することである。しかしながら、開発段階の検討結果から、これらのいずれの化合物も  
210 ラセミ化しないことが確認できた。

211

## 212 1.5.3 ジアステレオマー（CP-9-D2）の管理戦略を支持するデータ

213 もう一つのトランス異性体の CP-9-D2 についても、理論的には 2 つの可能性が考えられる。

214 一番目の可能性は、CP-2 の対掌体（CP-2-E）に由来する CP-5 の対掌体（CP-5-E）が存在した  
215 上で、この対掌体が環化反応においてトランス選択的に環化することによる。しかしながら、前  
216 述したように、この環化反応はシス選択性が高く、トランス異性体は検出されなかった。

217 二番目の可能性としては、CP-5-E がシス選択的に環化した後に不斉中心「A」がラセミ化する  
218 ことにより生成することが考えられる。しかしながら、開発段階の検討結果から、これらのいず  
219 れの化合物もラセミ化しないことが確認できた。

220 なお、ワーストケースを想定して、CP-2 に含まれる CP-2-E の全量（1.5%）が CP-5-E に変換さ  
221 れて残留し、なおかつ、シス選択性が悪かったケースとしてトランス異性体が 1%生成したとして  
222 も、ジアステレオマー 2（CP-6-D2）の生成量は 0.015%と計算でき、無視できるレベルであると考  
223 えられる。

224

## 225 1.5.4 キラル管理戦略の分析的証明

226 前述のキラル管理戦略を確認するために、サクラミル原薬及び中間体の 3 種類のすべての立体  
 227 異性体を合成し、中間体及びサクラミル原薬においてそれらの立体異性体が特異的に検出できる  
 228 分析方法を開発した。製造したサクラミル原薬のすべてのロットは、各々の立体異性体が 0.1%以  
 229 下であった。サクラミル原薬の合成開発の過程でラセミ化のような立体化学の変化は観察されな  
 230 かった。これはこれらの 2 つの不斉中心がラセミ化する傾向がなく、安定であるという化学的知  
 231 識及び文献情報と一致する。

232

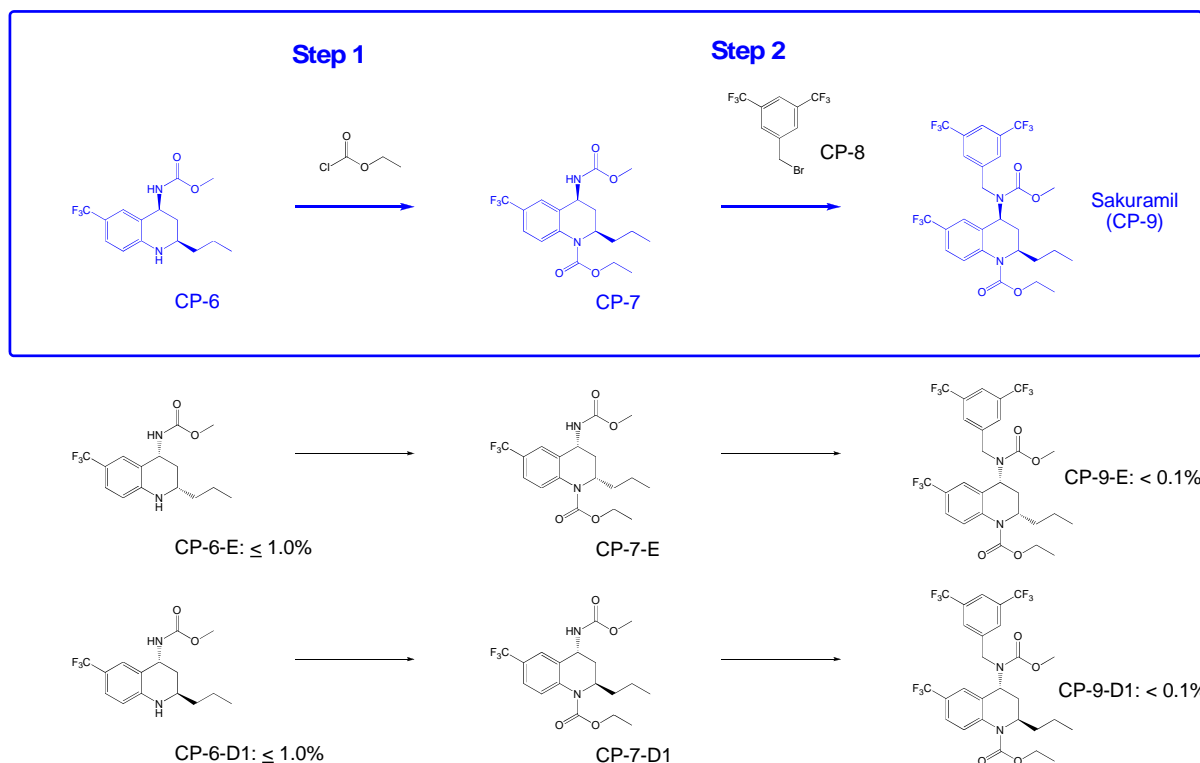
## 233 1.5.5 不純物の挙動実験

234 不純物の挙動実験において、図 3 に示すように CP-6 中に対掌体 (CP-6-E) 及びジアステレオマ  
 235 ー (CP-6-D1) をそれぞれ 1% 添加しても、サクラミル原薬において 0.1% 未満 (定量限界の 0.05%  
 236 よりも低いレベル) になることが確認できた。なお、1.5.3 項の考察に基づき、ジアステレオマ  
 237 ー 2 (CP-6-D2) は添加実験の対象から除外した。

238 また、Step 1 及び Step 2 において苛酷な条件を適用しても、キラリティーが低下する (ラセミ  
 239 化する) ことはなかった。

240

241



242

243

244 図 1-4 CP-6 に含まれるキラルな不純物の挙動

245

## 246 1.5.6 光学異性体の試験結果

247 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  
 248 析結果を表 1-6 に示した。光学異性体はいずれも判定基準を満たしていることが確認できた。

249

250 表 1-9 サクラミル原薬の光学異性体の試験結果

化合物名	ロット番号					
	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
CP-9-E	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
CP-9-D1	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
CP-9-D2	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%

251

## 252 1.5.7 光学異性体の管理戦略

253 サクラミル原薬の製造工程における全体のキラル管理戦略を以下に示す。

254 ・ 出発物質CP-6の管理値による管理

255 対掌体 (CP-6-E): 1.0%以下

256 ジアステレオマー (CP-6-D1): 1.0%以下

257 ・ Step 2の結晶化工程のデザインスペース

258 ・ サクラミル原薬の規格（個別規格を設定しない不純物として個々0.10%以下に含まれる、原薬  
 259 に設定した試験方法はすべての立体異性体に対して特異的である）

260

## 261 1.6 残留溶媒

## 262 1.6.1 サクラミル原薬に混入する可能性のある溶媒の特定

263 サクラミル原薬の製造工程において Class 2 溶媒のジクロロメタン及びテトラヒドロフラン、  
 264 Class 3 溶媒のエタノールを使用する。また、出発物質 CP-6 の製造工程ではこれ以外の溶媒とし  
 265 て、Class 2 溶媒のトルエン、テトラヒドロフラン及びメタノール、Class 3 溶媒のヘプタンを使用  
 266 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。

267

## 268 1.6.2 残留溶媒の試験結果

269 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サクラミル原薬 6 ロットについて、  
 270 残留する可能性のある 7 種の溶媒の残留量を調査した。

271 その結果は



272 表 0-10 に示したように、最終工程の Step 2 で使用するエタノールが約 500 ppm、ジクロロメタン  
273 が約 40ppm 検出されたが、濃度限度値の 10%よりも低いレベルであった。また、それ以前の工程  
274 で使用する溶媒はいずれも検出されなかった。

275

276

277 表 0-10 サクラミル原薬の残留溶媒の試験結果

溶媒名	濃度限度値	ロット番号					
		C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
メタノール	3000 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm
エタノール	5000 ppm	380 ppm	450 ppm	490 ppm	550 ppm	490 ppm	520 ppm
DCM	600 ppm	45 ppm	38 ppm	35 ppm	29 ppm	38 ppm	42 ppm
ヘプタン	5000 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm
THF	720 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm
トルエン	800 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm
ベンゼン	2 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm

278 注) DCM : ジクロロメタン、THF : テトラヒドロフラン

279

## 280 1.6.3 残留溶媒の管理戦略

281 サクラミル原薬の規格にエタノール (Class 3 溶媒) を設定するが、Step 2 の結晶化工程後の工  
 282 程内試験に設定した乾燥減量試験結果 (0.4%以下) によるリアルタイムリリース試験 (RTRT) を  
 283 適用する。

284 また、最終の反応工程 (Step 2) で使用するジクロロメタン (Class 2 溶媒) をサクラミル原薬の  
 285 規格に設定するが、濃度限度値の 10% よりも低いレベルであることが確認できたことから、スキ  
 286 ップ試験を適用する。

287 さらに、ベンゼン (Class 1 溶媒) についてもサクラミル原薬の規格に設定するが、濃度限度値  
 288 の 30% よりも十分に低いレベルであることが確認できたことから、ベンゼンについてもスキップ  
 289 試験を適用する。

290 その他の溶媒についてはいずれも検出されなかったことから、サクラミル原薬の規格に設定す  
 291 る必要はないと判断した。

292

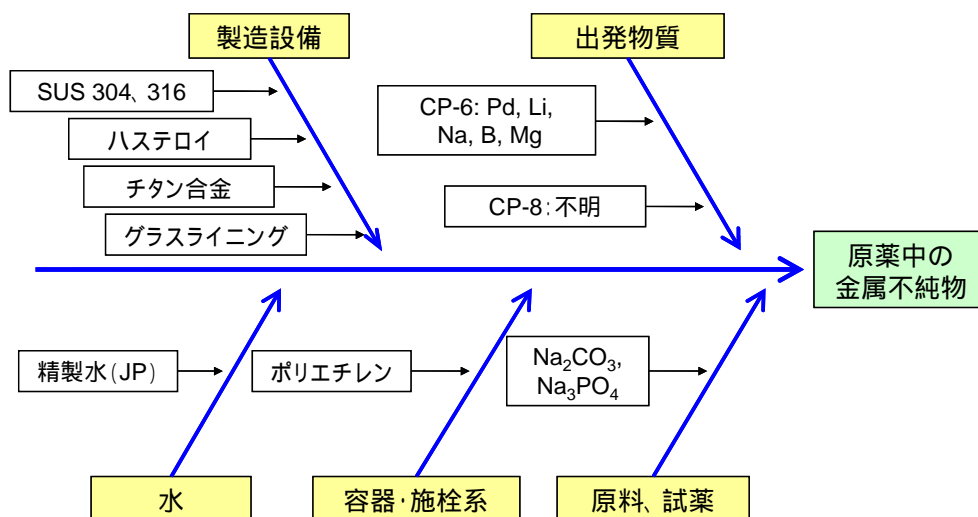
## 293 1.7 無機不純物

## 294 1.7.1 サクラミル原薬の潜在的金属不純物の評価及び管理

## 295 1.7.1.1 金属不純物の混入起源

296 サクラミル原薬に混入する可能性のある金属不純物を特定するために、サクラミル原薬の製造  
 297 工程における金属不純物の混入起源を図 1-5 及び表 1-11 にまとめた。

298



299  
300

301 図 1-5 サクラミル原薬の製造工程における潜在的金属不純物の混入起源

302 注) 製造設備は、反応釜、分離機、乾燥機、配管等において原薬・中間体等と直接接触する部分に  
303 使用されている材質を示した。

304

305 表 1-11 サクラミル原薬の製造工程における潜在的金属不純物の混入起源

潜在的因子	組成又は無機化合物
SUS 304	Fe, C, Si, Mn, P, S, Ni, Cr
SUS 316	Fe, C, Si, Mn, P, S, Ni, Cr, Mo
ハステロイ	Ni, Mo, Fe, Cr, Mn, Si, Co, W, C, V, P, S
チタン合金	N, C, Fe, O, Al, V, Ti, Nb, Si, Mo, Sn, Cu, Zr, Cr
グラスライニング	Si, B, Al, Na, K, Li, Ti, Ca, Ba, Zn, Co, Ni, Mn
原料、試薬等 <sup>a</sup>	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ , $\text{Na}_3\text{PO}_4$
出発物質 CP-6	Pd, Li, Na, B, Mg
出発物質 CP-8	不明
ポリエチレン袋	なし (LDPE、添加物無添加)
精製水 (JP)	なし

306 <sup>a</sup> サクラミル原薬の申請する製造工程で使用する無機化合物 (意図的に添加)

307

### 308 1.7.1.2 潜在的な金属不純物の特定

309 サクラミル原薬の潜在的金属不純物を特定するために、前項でリストされた元素について

310 表 1-12 に従って分類し、表 1-13 のリスクアセスメントにおける推奨事項に基づいて評価した。  
311 なお、出発物質 CP-8 については限られた履歴データしかなかったため、クラス 1 金属もリスクア  
312 セスメントの対象に含めた。  
313 その結果を表 1-14 に示したように、潜在的金属不純物として As、Pb、Cd、Hg(クラス 1 金属)、  
314 V、Mo、Co(クラス 2A 金属)、Pd(クラス 2B 金属)及び Li、Cu(クラス 3 金属)を特定した。  
315  
316

317 表 1-12 金属不純物の分類

分類	潜在的金属不純物	リスクアセスメントの要否
クラス 1	As, Pb, Cd, Hg	必要
クラス 2A	V, Mo, Se, Co	必要
クラス 2B	Ag, Au, Tl, Pd, Pt, Ir, Os, Rh, Ru	意図的に添加した場合にのみ必要
クラス 3	Sb, Ba, Li, Cr, Cu, Sn, Ni	投与経路に依存する <sup>a</sup>
クラス 4	B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al	不要

318 <sup>a</sup> 意図的に添加した場合は必要

319

320 表 1-13 リスクアセスメントにおける推奨事項

金属	クラス	意図的に添加した場合 (すべての投与経路)	意図的に添加しない場合		
			経口	注射	吸入
As	1	要	要	要	要
Cd	1	要	要	要	要
Hg	1	要	要	要	要
Pb	1	要	要	要	要
Co	2A	要	要	要	要
Mo	2A	要	要	要	要
Se	2A	要	要	要	要
V	2A	要	要	要	要
Ag	2B	要	不要	不要	不要
Au	2B	要	不要	不要	不要
Ir	2B	要	不要	不要	不要
Os	2B	要	不要	不要	不要
Pd	2B	要	不要	不要	不要
Pt	2B	要	不要	不要	不要
Rh	2B	要	不要	不要	不要
Ru	2B	要	不要	不要	不要
Tl	2B	要	不要	不要	不要
Ba	3	要	不要	不要	要
Cr	3	要	不要	不要	要
Cu	3	要	不要	要	要
Li	3	要	不要	要	要
Ni	3	要	不要	要	要
Sb	3	要	不要	要	要
Sn	3	要	不要	要	要

321 注：ICH Q3D ステップ 2 文書の表 5-1 を引用

322

323 表 1-14 潜在的な金属不純物の評価結果

分類		潜在的金属不純物	リスクアセスメントの要否
クラス 1	-	As, Pb, Cd, Hg	必要
クラス 2A	a	V, Mo, Co	必要
クラス 2B	b	Pd	必要
クラス 3	a	Ba, Li, Cr, Ni, Sn	不要 (経口投与のため)
	b	Li, Cu	必要
クラス 4	a	B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al	不要
	b	B, Na, Mg	不要

324 a : 意図的に添加しなかった場合

325 b : 意図的に添加した場合

326

## 327 1.7.1.3 潜在的金属不純物の濃度限度値

328 リスクアセスメントが必要な潜在的金属不純物の濃度限度値は、経口製剤の PDE 値にオプション 1 を適用した。それぞれの潜在的金属不純物の濃度限度値を表 1-15 に示した。

330

331 表 1-15 潜在的金属不純物の濃度限度値

分類	金属不純物	濃度限度値
クラス 1	As	1.5 µg/g
	Pb	0.50 µg/g
	Cd	4.0 µg/g
	Hg	0.50 µg/g
クラス 2A	V	12 µg/g
	Mo	18 µg/g
	Co	5.0 µg/g
クラス 2B	Pd	10 µg/g
クラス 3	Li	78 µg/g
	Cu	130 µg/g

332

## 333 1.7.1.4 潜在的金属不純物の試験結果

334 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サクラミル原薬 6 ロットについて、

335 潜在的金属不純物 5 種類の残留量を調査した。

336 その結果は

337 表 0-10 に示したように、いずれの潜在的金属不純物も検出されず、管理閾値(濃度限度値の 30%)  
338 よりも十分に低いレベルであることを確認した。  
339  
340

341 表 1-16 サクラミル原薬の潜在的金属不純物の試験結果

金属	濃度限度値	ロット番号					
		C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
As	1.5 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g
Pb	0.50 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g
Cd	4.0 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Hg	0.50 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g
V	12 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Mo	18 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Co	5.0 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Pd	10 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Li	78 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Cu	130 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g

342 注) ICP-MS による試験結果

343

## 344 1.7.1.5 金属不純物の管理戦略

345 サクラミル原薬の製造工程において意図的に添加する金属触媒・無機試薬も製造設備及びユー  
 346 ティリティからの潜在的な金属不純物のいずれもサクラミル原薬への残留は認められず、管理閾  
 347 値よりも十分に低いことが確認できた。この結果から、サクラミル原薬の申請する製造方法によ  
 348 り潜在的金属不純物は濃度限度値よりも十分に低いレベルであることが確認でき、新たな管理戦  
 349 略の構築は不要であることが確認できた。

350

## 351 1.8 サクラミル原薬の規格及び試験方法

352 表 1-17 にサクラミル原薬の規格を、表 1-18 にサクラミル原薬の管理戦略の要約を示した。

353 原薬 CQA である類縁物質 (1) の CP-9-1 及び CP-8 は、原薬規格に設定するが、原薬では試験  
 354 しないリアルタイムリリース試験 (RTRT) を提案している。また、変異原性不純物は CP-6 のみ  
 355 を原薬規格に設定し、CP-3、CP-4、CP-5 は原薬規格に設定せずに出発物質 CP-6 に管理値を設定  
 356 する上流管理を提案している。なお、原薬規格に設定した CP-6 は、パイロットスケール連続 6 バ  
 357 ッチのデータにおいて、判定基準 (許容限度値) の 30%未満であることが確認できたため、スキ  
 358 ップ試験を適用する。

359

360

361



362

表 1-17

## サクラミル原薬の規格

試験項目		試験方法	判定基準
性状	外観	肉眼観察	本品は白色の固体である。
確認試験	赤外吸収スペクトル	赤外吸収スペクトル測定法	本品及びサクラミル標準物質のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
	キラル液体クロマトグラフィー	液体クロマトグラフィー	本品及びサクラミル標準物質につき液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液から得た主ピークの保持時間は、標準溶液から得た主ピークの保持時間に一致する。
純度試験	重金属	重金属試験法 第2法	20 ppm 以下
	類縁物質 (1) CP-9-1 CP-8	液体クロマトグラフィー	1.0%以下 <sup>a</sup> 0.10%以下 <sup>a</sup>
	類縁物質 (2) その他 (個々) 合計	液体クロマトグラフィー	0.10%以下 0.5%以下
	変異原性不純物 CP-6	液体クロマトグラフィー	25 ppm 以下
	残留溶媒 エタノール ジクロロメタン	ガスクロマトグラフィー	5000 ppm 以下 <sup>a</sup> 600 ppm 以下 <sup>b</sup>
乾燥減量		乾燥減量試験法	0.5%以下
強熱残分		強熱残分試験法	0.2%以下
含量		液体クロマトグラフィー	98.0 ~ 102.0 % (脱水物、脱溶媒物換算)

363 <sup>a</sup>リアルタイムリリース試験 (RTRT) を適用する試験項目。364 <sup>b</sup>スキップ試験を適用する試験項目。年間製造ロット数が 25 ロット以上の場合には 25 ロットにつき 1  
365 ロットの頻度で、25 ロット未満の場合は 1 年間に 1 ロットにつき試験を行う。

366

367

表 1-18

## サクラミル原薬の管理戦略の要約

管理形式 原薬 CQA: 限度値↓	工程内管理（工程 内試験と工程パラ メータを含む）	物質特性管理 （原材料/ 出発物質/ 中間体）	製造プロセス設計の 影響	CQA は原薬で 試験されるか/ 原薬の規格に 含まれるか
類縁物質（1）				
- CP-9-1: 1.0%以下	Step 1 のデザイン スペース	中間体 CP-7 において不純 物 CP-7-1 が 1%以下	-	No/Yes
- CP-8: 0.10%以下	Step 2 の反応に対 する RTRT : 1.2% 以下、Step 2 の結 晶化工程のデザイ ンスペース	-	-	No/Yes
類縁物質（2）				
- 立体異性体: 0.10%以下	Step 2 の結晶化工 程のデザインスペ ース	出発物質 CP-6 において鏡 像異性体、ジアステレオ マーが各 1%以下	環化反応のシス選択 性が高く、又、ラセ ミ化しない	Yes/Yes（その 他の不純物と 同時に管理）
- その他の不純物: 0.10%以下	-	-	-	Yes/Yes
- 不純物の合計: 0.50%以下	-	中間体 CP-7 における不純 物合計が 5%以下	-	Yes/Yes
変異原性不純物				
- CP-6: 25 ppm 以下	Step 1 及び Step 2 の再結晶工程のデ ザインスペース	-	これらの不純物は反 応性が高い。また、 原薬と疎水性が異な り再結晶工程で容易 に除去	Yes/Yes
- CP-3,4,5,6 の合計: 80 ppm 以下		- 原薬中の CP-6 が 25 ppm 以下 - 出発物質 CP-6 におい て、CP-4 が 0.3%以下 （個別規格設定）、 CP-3 及び CP-5 が各 0.1%以下（その他個々 に含まれる）		No/No
残留溶媒				
- エタノール: 5000 ppm 以下	Step 2 の結晶化工 程の工程内試験； 乾燥減量が 0.40% 以下	-	-	No/Yes
- THF: 720 ppm 以下	-	-	Step 1 後の製造工程 において ICH Q3C の 濃度限度値よりも有 意に除去（10%以下）	No/No
- n-ヘキサン: 290 ppm 以下	-	-		
- ジクロロメタン: 600 ppm 以下	-	-	Step 2 後の溶媒置換 及び再結晶により ICH Q3C の濃度限度 値よりも有意に除去 （10%以下）	Yes/Yes

368 RTRT: リアルタイムリリース試験

369