

10

11 1.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

12 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
13 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
14 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
15 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
16 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、(定量的) 構造活性相
17 関法 ((Q)SAR 法) 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、
18 有機不純物を表 1-1 に従い分類した。

19

20 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

21 注：ICH M7 Step 4 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分類
22 に従う

23
24 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
25 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 (クラス 2) として CP-4 及び CP-6
26 を特定した。また、(Q)SAR 法の結果から CP-3、CP-3-E、CP-4-E、CP-6、CP-6-E、CP-6-D1 及び
27 CP-6-D2 を潜在的変異原性不純物 (クラス 3) として特定した。

28 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
29 が、Ames 試験が陰性だったことからクラス 5 に分類し、同じ警告構造を有する CP-8 に含まれる
30 不純物の CP-8-25I 及び CP-8-24I はクラスに分類した。

31

32

33 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

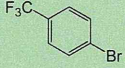
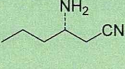
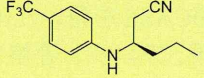
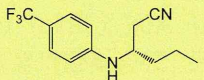

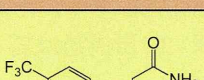
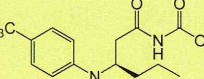
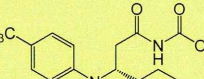
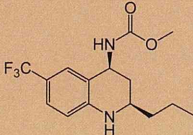
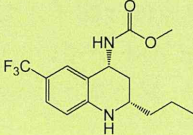
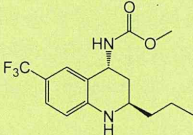
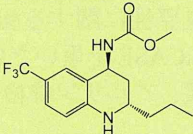

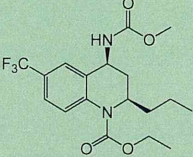
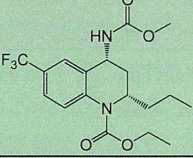
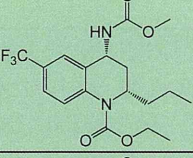
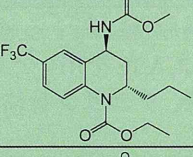
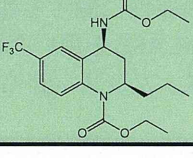
略号	構造式	由来	毒性情報及び(Q)SAR法の調査結果	分類
CP-1		出発物質 CP-6 の製造原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-2		出発物質 CP-6 の製造原料 (キラルプール化合物)	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-2-E		CP-2 の対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造がある	Class 3

表 1-3

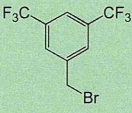
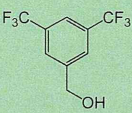
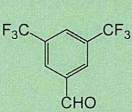
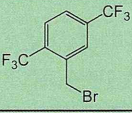
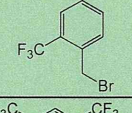
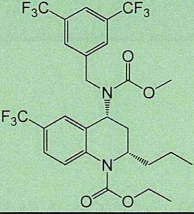
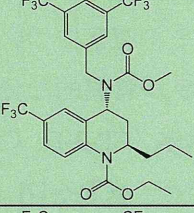
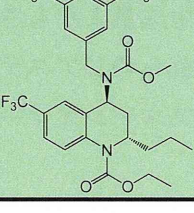
サクラムル原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び(Q)SAR法の調査結果	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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

37

表 1-4

サクラミル原薬の有機不純物のハザード評価の結果

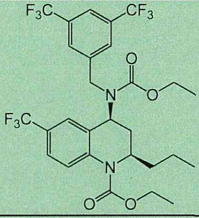
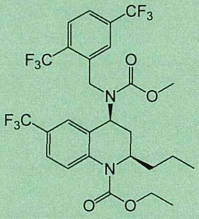
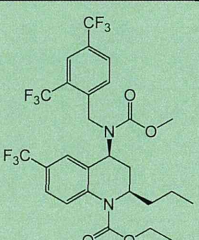
略号	構造式	由来	毒性情報及び(Q)SAR法の調査結果	分類
CP-8		出発物質	DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、ハロゲン化アルキル（ベンジルブロマイド）に基づく警告構造が特定されたが、Ames 試験は陰性	Class 5
CP-8-OH		出発物質 CP-8 に含まれる不純物	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-8-CHO		出発物質 CP-8 に含まれる不純物	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

38

39

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(Q)SAR法の調査結果	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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、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(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5

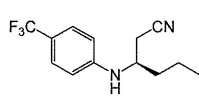
40

41 1.3 (潜在的) 変異原性不純物 (クラス 2 及びクラス 3)

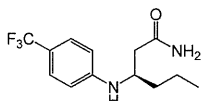
42 ハザード評価の結果、CP-4 及び CP-6 が変異原性不純物 (クラス 2) に、CP-3 及び CP-5 が潜在的
 43 変異原性不純物 (クラス 3) として特定されたことから、サクラミル原薬について、これらの
 44 変異原性不純物の残留量を調査した。なお、設定した試験方法はキラル特異的な分析方法でない
 45 ことから、CP-3、CP-4、CP-5 及び CP-6 の結果には、それぞれの対掌体 (CP-3-E、CP-4-E、CP-5-E
 46 及び CP-6-E) の結果も含まれている。また、CP-6 にはジアステレオマー (CP-6-D1 及び CP-6-D2)
 47 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め、
 48 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
 49 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
 50 としなかった。

51

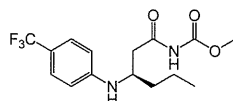
52



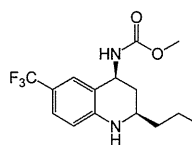
CP-3



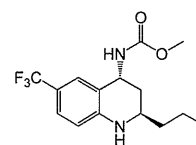
CP-4



CP-5

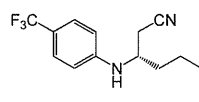


CP-6

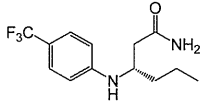


CP-6-D1

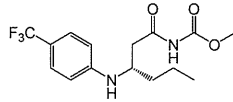
対掌体：



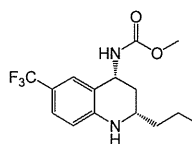
CP-3-E



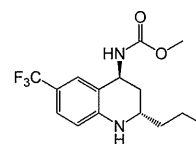
CP-4-E



CP-5-E



CP-6-E



CP-6-D2

53

54 1.3.1 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

55 (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、
 56 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
 57 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
 58 ように計算した。

$$59 \quad \text{許容限度値 (個々)} = \text{ADI } (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD } (\text{g/day})$$

$$60 \quad = 1.5 (\mu\text{g/day}) \div 0.06 (\text{g/day})$$

$$61 \quad = 25 \text{ ppm}$$

$$62 \quad \text{許容限度値 (合計)} = \text{ADI } (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD } (\text{g/day})$$

$$63 \quad = 5 (\mu\text{g/day}) \div 0.06 (\text{g/day})$$

$$64 \quad = 83 \text{ ppm}$$

65 ここで、

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

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

68

69 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
 70 れらの合計の判定基準を 80 ppm と設定した。

71

72 1.3.2 (潜在的) 変異原性不純物の試験結果

73 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
 74 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。
 75 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
 76 を満たしていることが確認できた。

77

78 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

79 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。

80 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。

81

82 1.3.3 （潜在的）変異原性不純物の管理戦略

83 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

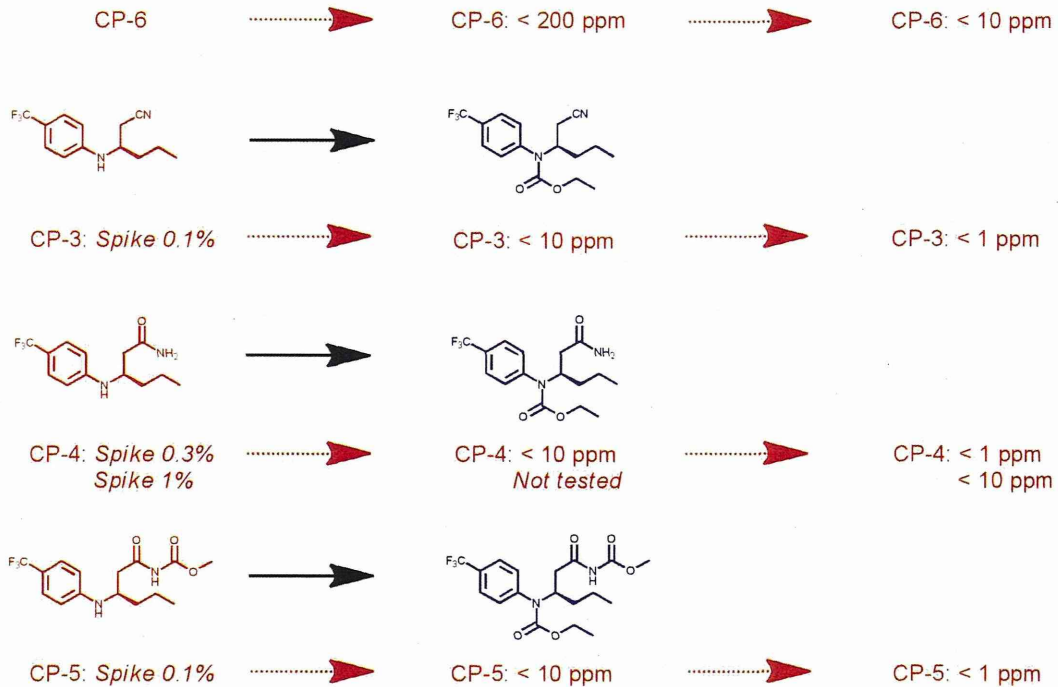
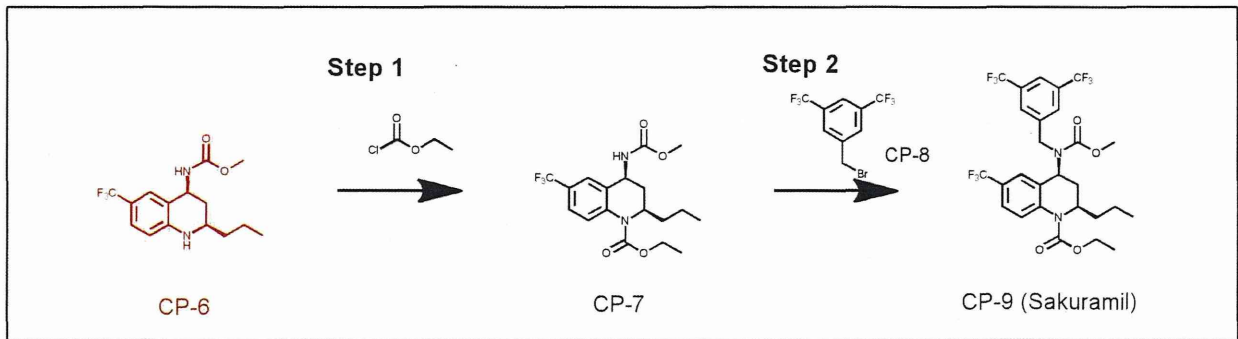
84 Step 1 及び Step 2 の多変量実験計画に基づいてデザインスペースを検討した際に得られた変
85 異原性不純物の最も高いレベルの挙動を図 1-1 に示した。デザインスペースの検討においてこ
86 れらの変異原性不純物の残留に影響を及ぼす工程パラメータは特定されなかった。

87 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
88 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
89 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
90 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
91 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
92 た。

93 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
94 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。

95 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
96 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
97 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
98 いと判断できた。

99



100

101

102

図 1-1 変異原性不純物の製造工程における挙動

103 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。

104

105 1.3.3.2 CP-6 (出発物質、対掌体を含む) の管理戦略：

106 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
107 のオプション 1 の管理)108 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
109 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
110 以下) が担保できる。111 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
112 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。

113

114 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：

115 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
116 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 のオプション 3 の管
117 理）

118 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
119 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
120 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）
121 が担保できる。

122

123 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：

124 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
125 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
126 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
127 は試験は不要であると判断した。（ICH M7 のオプション 4 の管理）

128

129 1.3.3.5 （潜在的）変異原性不純物の合計の管理戦略：

130 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
131 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
132 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。

133

134 1.4 類縁物質

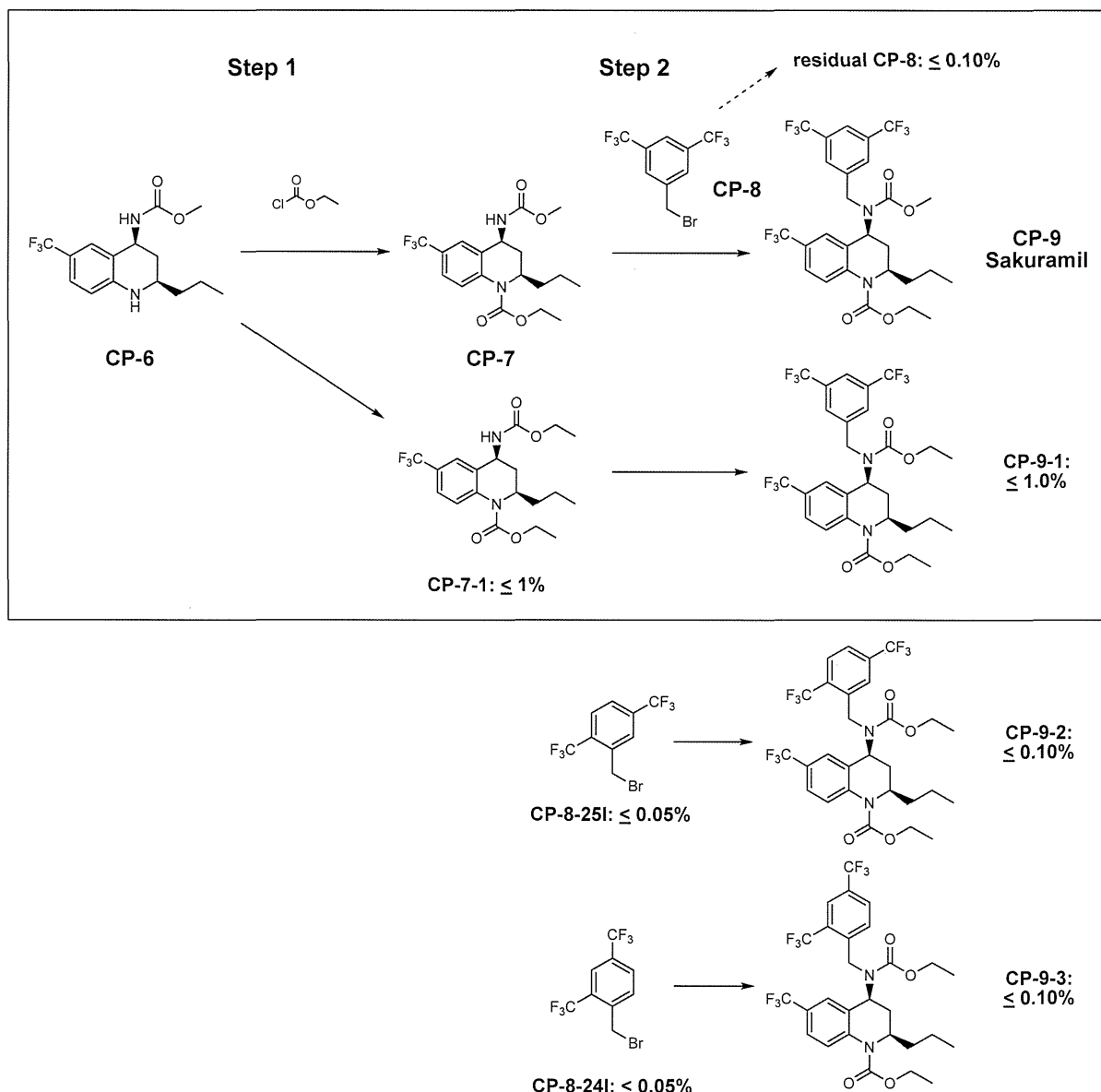
135 ハザード評価によりクラス 4 及びクラス 5 に分類された有機不純物の中で、サクラミル原薬に
136 報告の必要な閾値を越えて残留することが確認された類縁物質は、CP-8、CP-9-1、CP-9-2 及び
137 CP-9-3 であった。これらの類縁物質の開発段階における実績を表 1-7 に、これらの類縁物質の製
138 造工程における挙動を図 1-2 に示した。

139

140 表 1-7 サクラミ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%	---

141
142



143
144
145
146

図 1-2 類縁物質の製造工程における挙動

147 1.4.1 類縁物質の試験結果

148 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
 149 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
 150 ことが確認できた。

151

152 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%

153

154 1.4.2 類縁物質の管理戦略

155 1.4.2.1 CP-8 の管理戦略

156 CP-8 は Step 2 で使用する出発物質である。

157 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
 158 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%
 159 以下）が担保できる。

160 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 の工程内管理（反応終了
 161 時）におけるリ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。

162

163 1.4.2.2 CP-9-1（エチル類縁体）の管理戦略

164 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
 165 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
 166 去できない。

167 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
 168 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
 169 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
 170 ように CP-7-1 の生成を管理できる。

171 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
 172 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。

173

174 1.4.2.3 CP-9-2 の管理戦略

175 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
 176 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。

177 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
 178 の前駆体) の個別規格 0.05%以下を設定して管理する。

179

180 1.4.2.4 CP-9-3 の管理戦略

181 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
 182 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。

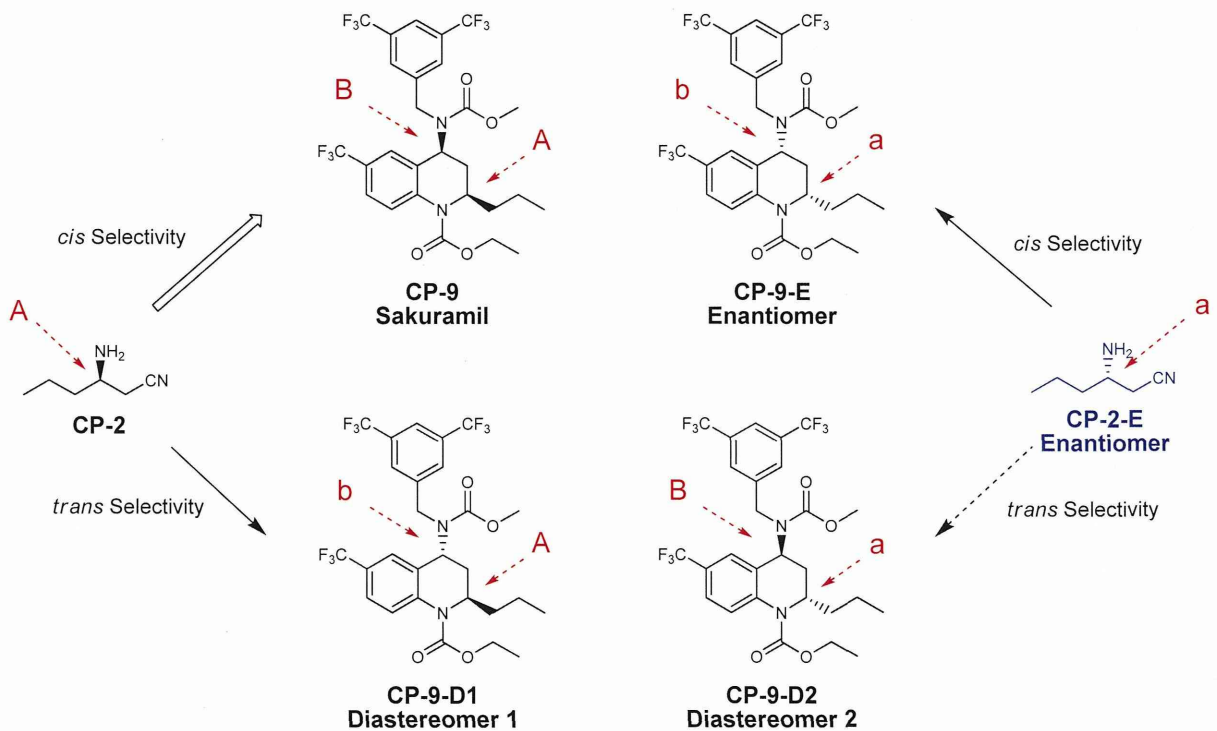
183 CP-9-3 はサクラミル原薬の結晶化工程では除去できないため、出発物質 CP-8 に CP-8-24I (CP-9-3
 184 の前駆体) の個別規格 0.05%以下を設定して管理する。

185

186 1.5 光学異性体

187 サクラミル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
 188 としては、理論的に一種類の対掌体 (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*)
 189 体の存在が考えられる。

190



191

192

193 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

194 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

195 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
196 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
197 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。

198 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。
199 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
200 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
201 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。

202

203 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

204 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
205 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
206 2 つの可能性が考えられる。

207 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
208 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
209 性が高く、トランス異性体は検出されなかった。

210 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
211 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
212 ラセミ化しないことが確認できた。

213

214 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

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

216 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
217 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
218 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。

219 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
220 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
221 れの化合物もラセミ化しないことが確認できた。

222 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
223 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
224 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思
225 えられる。

226

227 1.5.4 キラル管理戦略の分析的証明

228 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
 229 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
 230 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
 231 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
 232 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
 233 識及び文献情報と一致する。

234

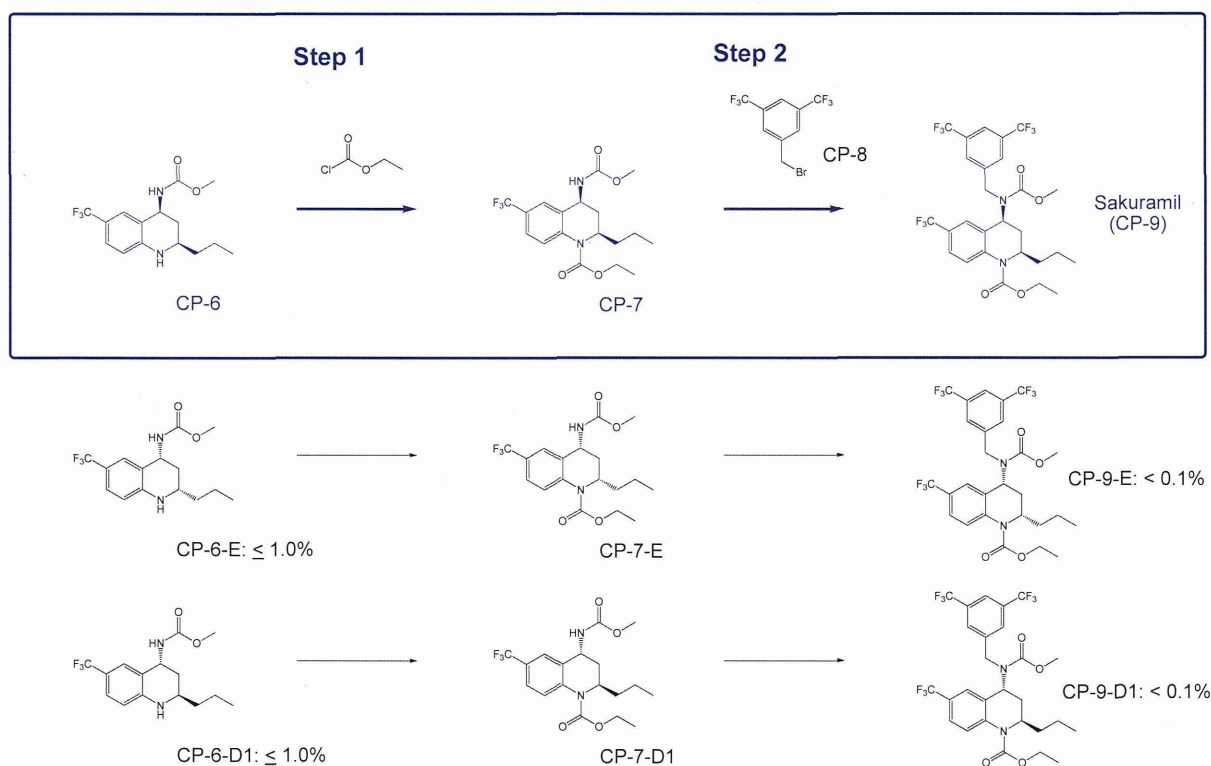
235 1.5.5 不純物の挙動実験

236 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
 237 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%
 238 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、ジアステレオマー
 239 2(CP-6-D2)は添加実験の対象から除外した。

240 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
 241 化する)ことはなかった。

242

243



244

245

246 図 1-4 CP-6に含まれるキラルな不純物の挙動

247

248 1.5.6 光学異性体の試験結果

249 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
250 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。

251

252 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%

253

254 1.5.7 光学異性体の管理戦略

255 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。

256 ・ 出発物質CP-6の管理値による管理

257 対掌体（CP-6-E）：1.0%以下

258 ジアステレオマー（CP-6-D1）：1.0%以下

259 ・ Step 2の結晶化工程のデザインスペース

260 ・ 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
261 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）

262

263 1.6 残留溶媒

264 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

265 サクラミル原薬の製造工程においてクラス 2 溶媒のジクロロメタン及びテトラヒドロフラン、
266 クラス 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
267 て、クラス 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
268 用する。また、トルエンには不純物としてクラス 1 溶媒のベンゼンが含まれている。

269

270 1.6.2 残留溶媒の試験結果

271 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、
272 残留する可能性のある 7 種の溶媒の残留量を調査した。

273 その結果は

274 表 1-10 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
275 が約 40 ppm 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
276 で使用する溶媒はいずれも検出されなかった。

277

278

279 表 1-10 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

280 注) DCM : ジクロロメタン、THF : テトラヒドロフラン

281

282 1.6.3 残留溶媒の管理戦略

283 サクラミル原薬の規格にエタノール (クラス 3 溶媒) を設定するが、Step 2 の結晶化工程後の
284 工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)
285 を適用する。

286 また、最終の反応工程 (Step 2) で使用するジクロロメタン (クラス 2 溶媒) をサクラミル原薬
287 の規格に設定するが、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
288 キップ試験を適用する。

289 さらに、ベンゼン (クラス 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
290 値の 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
291 プ試験を適用する。

292 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
293 る必要はないと判断した。

294

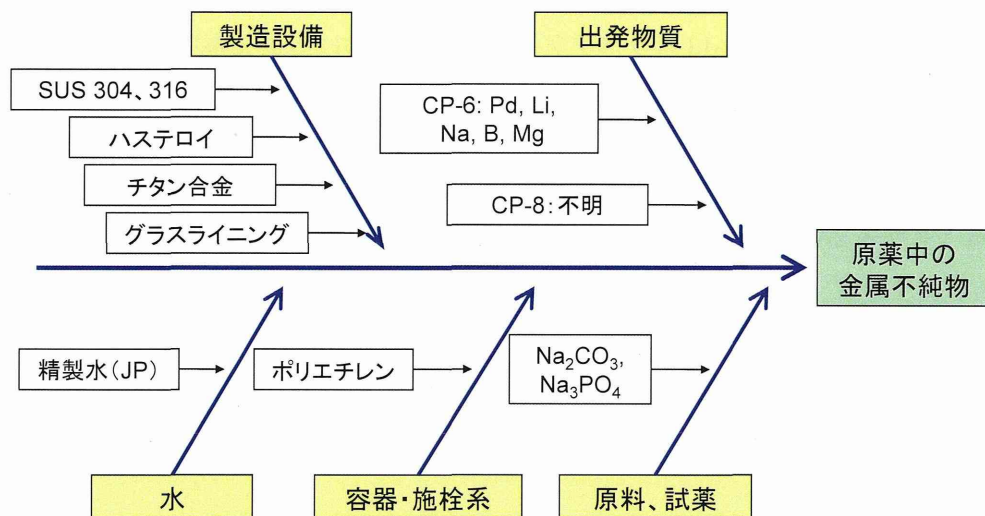
295 1.7 無機不純物

296 1.7.1 サクラミル原薬の潜在的元素不純物の評価及び管理

297 1.7.1.1 元素不純物の混入起源

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

300



301
302
303
304
305
306
307

図 1-5 サクラミル原薬の製造工程における潜在的元素不純物の混入起源

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使用されている材質を示した。

表 1-11 サクラミル原薬の製造工程における潜在的元素不純物の混入起源

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
ガラスライニング	Si, B, Al, Na, K, Li, Ti, Ca, Ba, Zn, Co, Ni, Mn
原料、試薬等 ^a	Na ₂ CO ₃ , Na ₃ 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

^a 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)

308
309
310
311

1.7.1.2 潜在的な元素不純物の特定

サクラミル原薬の潜在的元素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

312 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。
313 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ので、クラス 1 金属もリスクア
314 セスメントの対象に含めた。
315 その結果を表 1-14 に示したように、潜在的元素不純物として Cd、Pb、As、Hg (クラス 1 元素)、
316 Co、V、Ni (クラス 2A 元素)、Pd (クラス 2B 元素) 及び Li、Mo、Cu (クラス 3 元素) を特定
317 した。
318
319

320 表 1-12 元素不純物の分類

分類	潜在的元素不純物	リスクアセスメントの要否
クラス 1	Cd, Pb, As, Hg	必要
クラス 2A	Co, V, Ni	必要
クラス 2B	Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt	意図的に添加した場合にのみ必要
クラス 3	Li, Sb, Ba, Cu, Sn, Cr	投与経路に依存する ^a

321 ^a意図的に添加した場合は必要

322

323 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
Cd	1	要	要	要	要
Pb	1	要	要	要	要
As	1	要	要	要	要
Hg	1	要	要	要	要
Co	2A	要	要	要	要
V	2A	要	要	要	要
Ni	2A	要	要	要	要
Tl	2B	要	不要	不要	不要
Au	2B	要	不要	不要	不要
Pd	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
Rh	2B	要	不要	不要	不要
Ru	2B	要	不要	不要	不要
Se	2B	要	不要	不要	不要
Ag	2B	要	不要	不要	不要
Pt	2B	要	不要	不要	不要
Li	3	要	不要	要	要
Sb	3	要	不要	要	要
Ba	3	要	不要	不要	要
Mo	3	要	不要	不要	要
Cu	3	要	不要	要	要
Sn	3	要	不要	不要	要
Cr	3	要	不要	不要	要

324 注：ICH Q3D ステップ 2 文書の表 5-1 を引用

325