

治験届モック案の位置付けについて

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

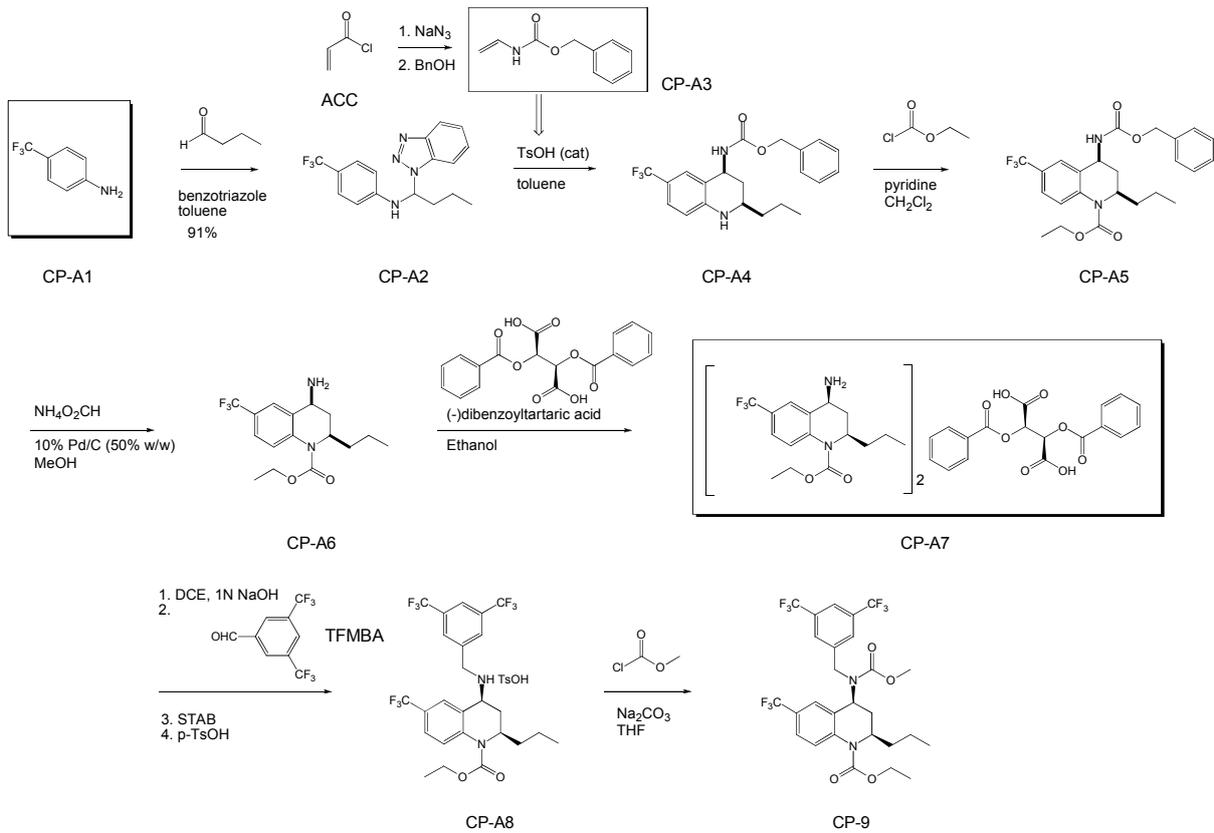
1 3.2.S.2 製造 (CP-9 原薬、イロハ社)

2 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

3 ルート A : 第 1 相臨床試験に用いる治験薬の合成法

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

7



8

9

14 日以下の第一相臨床試験を想定した治験届け（リストなし）

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

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

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

11

12 2.3.S.3.2 不純物（CP-9 原薬、イロハ社）

13 2.3.S.3.2.1 有機不純物

14 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

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

18 その結果、発がん性があることが明らかになっている有機不純物（Class 1）はなかったが、変
19 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）
20 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
21 がない（エームズ試験が陰性）ことが確認できたことから、これらを Class 5 に分類した。その他
22 の化合物については毒性情報がなかったため、「Class 1 及び Class 2 に該当しない」とした。

23

24 2.3.S.3.2.1-2 変異原性不純物（Class 2）

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

27



BTA

28

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

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

33 許容限度値を以下のように計算した。

34

$$\begin{aligned} 35 \quad \text{許容限度値} &= \text{AI} (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD} (\text{g/day}) \\ 36 \quad &= 120 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day}) = 1200 \text{ ppm} \\ 37 \quad &= 0.12\% \end{aligned}$$

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

40

41 2) BTA の試験結果

42 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
43 いずれにも BTA は検出されなかった（検出限界 0.03%）。

44

45 2.3.S.3.2.1-3 類縁物質

46 類縁物質以降の議論は、後述する「1 ヶ月以下の臨床試験のケース」と同様

47

14 日以下の第一相臨床試験を想定した治験届け（リストあり）

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

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

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

51 2.3.S.3.2 不純物 (CP-9 原薬、イロハ社)

52 2.3.S.3.2.1 有機不純物

53 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

54 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
 55 についてデータベース及び文献を検索することにより毒性情報を調査し、得られた情報に基づい
 56 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。

57 その結果は表 2.3.S.3.2.1-2 及び表 2.3.S.3.2.1-3 に示したように、発がん性があることが明らか
 58 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
 59 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)
 60 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
 61 ことから、これらを Class 5 に分類した。その他の化合物については毒性情報がなかったため、
 62 「Class 1 及び Class 2 に該当しない」とした。

63

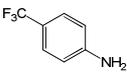
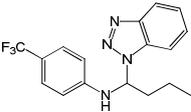
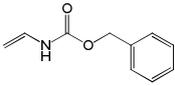
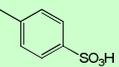
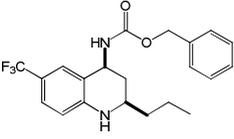
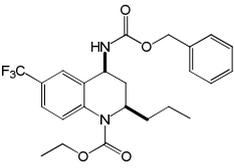
64 表 2.3.S.3.2.1-1 有機不純物の分類及びその管理

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

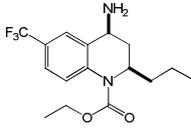
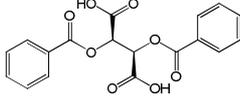
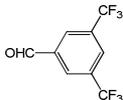
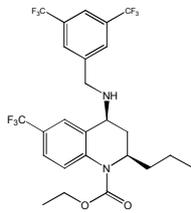
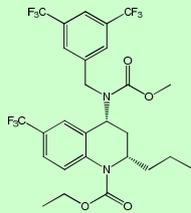
65

66

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

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

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

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

70

71

72 **2.3.S.3.2.1-2 変異原性不純物 (Class 2)**

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

75



BTA

76

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

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

82

$$\begin{aligned} 83 \quad \text{許容限度値} &= \text{AI} (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD} (\text{g/day}) \\ 84 \quad &= 120 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day}) = 1200 \text{ ppm} \\ 85 \quad &= 0.12\% \end{aligned}$$

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

88

89 **2) BTA の試験結果**

90 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
91 いずれにも BTA は検出されなかった (検出限界 0.03%) 。

92

93 **2.3.S.3.2.1-3 類縁物質**

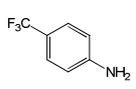
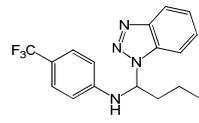
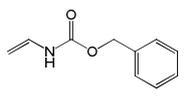
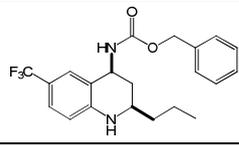
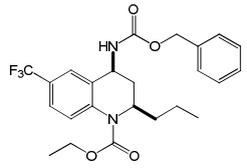
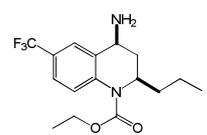
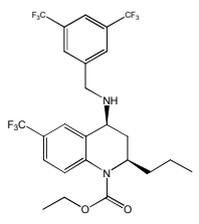
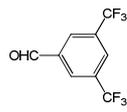
94 CP-9 原薬に製造工程から混入する可能性が高い類縁物質として表 2.3.S.3.2.1-5 に示す 9 化合物
95 を対象とした試験方法を設定し、臨床試験に使用予定の CP-9 原薬への残留量を調査した。

96 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
97 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。

98

99

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

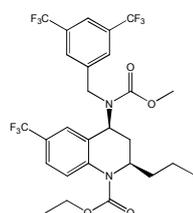
| コード番号 (又は、略称) | 化学構造 | 由来 | コード番号 (又は、略称) | 化学構造 | 由来 |
|------------------|--|-----|------------------|--|-----|
| CP-A1 |  | 原料 | CP-A2 |  | 中間体 |
| CP-A3 |  | 中間体 | CP-A4 |  | 中間体 |
| CP-A5 |  | 中間体 | CP-A6 |  | 中間体 |
| CP-A8 |  | 中間体 | TFMBA |  | 原料 |

101

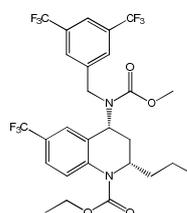
102 2.3.S.3.2.1-4 光学異性体

103 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、
 104 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
 105 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
 106 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。

107



CP-9



CP-9E

108

109

110 **2.3.S.3.2.2 残留溶媒**

111 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
112 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。
113 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
114 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
115 残留量を調査した。

116 その結果は表 2.3.S.3.2.1-5 に示したように、最終工程で使用するテトラヒドロフランが 512 ppm
117 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
118 はいずれも検出されなかった。

119

120

121 **2.3.S.3.2.3 無機不純物**

122 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
123 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
124 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。

125 その結果は表 2.3.S.3.2.1-5 に示したように、Pd は 1.2 ppm 検出されたが、濃度限度値 (ICH Q3D:
126 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。

127

128

129

130 表 2.3.S.3.2.1-6 CP-9 原薬の不純物プロファイル

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

131 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
 132 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)。

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

135 NT：試験を行わなかった。

137

一ヶ月以下の臨床試験（第一相及び第二相）の場合を想定

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

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

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

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

138

139

140 2.3.S.3.2 不純物（CP-9 原薬、イロハ社）

141 2.3.S.3.2.1 有機不純物

142 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

143 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
 144 についてデータベース及び文献を検索することにより毒性情報を調査した。また、毒性情報がな
 145 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
 146 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。

147 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
 148 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
 149 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
 150 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
 151 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、
 152 CP-A2、ACC 及び CP-A4 を遺伝毒性不純物（Class 3）として特定した。

153

154 表 2.3.S.3.2.1-1 有機不純物の分類及びその管理

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

155

156

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

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

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

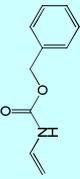
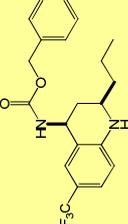
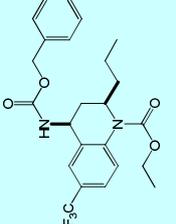
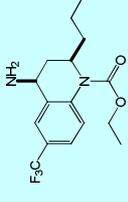
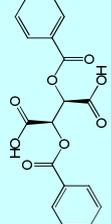
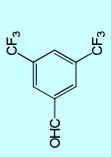
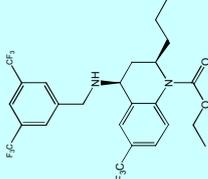
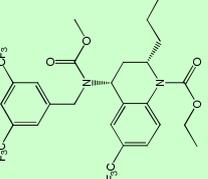
| 構造式 | 略号/化学名/CAS 番号 | 由来 | 毒性情報及び構造毒性検索 (<i>in silico</i>) の調査結果 | 分類 |
|---|---|-----|---|---------|
|  | CP-A3 benzyl vinylcarbamate CAS 登録番号: 84713-20-2 | 中間体 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |
|  | TSA 4-methylbenzenesulfonic acid CAS 登録番号: 104-15-4 | 試薬 | 発がん性は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

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)

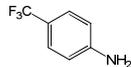
| 構造式 | 略号/化学名/CAS 番号 | 由来 | 毒性情報及び構造毒性検索 (<i>in silico</i>) の調査結果 | 分類 |
|--|---|-----|---|---------|
|  | TFMBA 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde CAS 登録番号: 401-95-6 | 原料 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |
|  | CP-A8 (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-ethyl 4-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl-amino)-2-propyl-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoline-1(2 <i>H</i>)-carboxylate CAS 登録番号: N/A | 中間体 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |
|  | MCF methyl chloroformate CAS 登録番号: 79-22-1 | 原料 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |
|  | CP-9E (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 | サクマリル原薬は変異原性が陰性であった。 | Class 4 |

164 **2.3.S.3.2.1-2 遺伝毒性不純物 (Class 2 及び Class 3)**

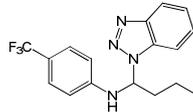
165 ハザード評価の結果、ベンゾトリアゾール (BTA) が Class 2 不純物に、CP-A1、CP-A2、アク
166 リロイルクロリド (ACC) 及び CP-A4 が Class 3 不純物として特定されたことから、CP-9 原薬に
167 ついて、これらの遺伝毒性不純物の残留量を調査した。



BTA



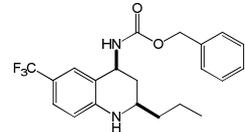
CP-A1



CP-A2



ACC



CP-A-4

168

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

170 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
171 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
172 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
173 g/day) を計画しているので、遺伝毒性不純物の許容限度値を以下のように計算した。

174

175 許容限度値 (個々) = AI (µg/day) ÷ MDD (g/day)
176 = 120 (µg/day) ÷ 0.1 (g/day) = 1200 ppm
177 = 0.12%

178 許容限度値 (合計) = AI (µg/day) ÷ MDD (g/day)
179 = 120 (µg/day) ÷ 0.1 (g/day) = 1200 ppm
180 = 0.12%

181

182 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
183 の判定基準を 0.12%と設定した。

184

185 **a) BTA の試験結果**

186 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
187 いずれにも BTA は検出されなかった (検出限界 0.03%) 。

188

189 **b) CP-A1 の試験結果**

190 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
191 いずれにも CP-A1 は検出されなかった (検出限界 0.03%) 。

192

193 **c) CP-A2 の試験結果**

194 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
195 いずれにも CP-A2 は検出されなかった (検出限界 0.03%) 。

196

197 **d) ACC の試験結果**

198 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
199 いずれにも ACC は検出されなかった（検出限界 0.03%）。

200

201 **e) CP-A4 の試験結果**

202 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
203 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。

204

205 **f) 遺伝毒性不純物の合計**

206 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
207 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。

208

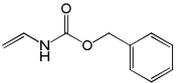
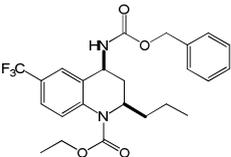
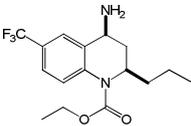
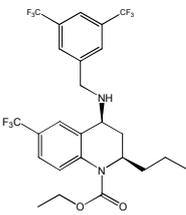
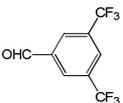
209 **2.3.S.3.2.1-3 類縁物質**

210 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
211 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。

212 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
213 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。

214

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

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

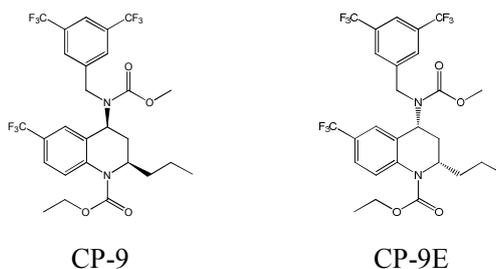
216

217

218 **2.3.S.3.2.1-4 光学異性体**

219 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
220 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)
221 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
222 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
223 た。

224



225

226 **2.3.S.3.2.2 残留溶媒**

227 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
228 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。
229 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
230 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
231 残留量を調査した。

232 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
233 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
234 はいずれも検出されなかった。

235

236 **2.3.S.3.2.3 無機不純物**

237 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
238 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
239 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。

240 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:
241 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。

242

243

244

245 表 2.3.S.3.2.1-6 CP-9 原薬の不純物プロファイル

| ロット番号 | T-1 | T-2 | T-3 | C-2 |
|------------------|------------------------|---------------|-----------------------|----------------|
| 製造方法 | A | A | A | A |
| 製造日 (年月) | 2012.01 | 2012.01 | 2012.06 | 2012.11 |
| 製造量 (kg) | 120 g | 650 g | 1.2 kg | 3.1 kg |
| 用途 | 安全性試験 急性毒性 亜急性毒性 | 安全性試験 慢性毒性 | 安全性試験 変異原性 生殖毒性 | 臨床試験 (使用予定) |
| 類縁物質 (%) | | | | |
| CP-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 ^a | NT | NT | NT | 512 |
| 無機不純物 | | | | |
| Pd (ppm) | NT | NT | NT | < 0.2 |
| 重金属 (ppm) | NT | NT | NT | < 20 |
| 強熱残分 (%) | NT | NT | NT | 0.07 |

246 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
 247 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)。

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

250 NT：試験を行わなかった。

251

252

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。

253

254

255 2.3.S.3.2 不純物 (CP-9 原薬、イロハ社)

256 2.3.S.3.2.1 有機不純物

257 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

258 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
 259 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
 260 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
 261 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。

262 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
 263 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
 264 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
 265 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
 266 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、
 267 CP-A2、ACC 及び CP-A4 を遺伝毒性不純物 (Class 3) として特定した。

268

269 表 2.3.S.3.2.1-1 有機不純物の分類及びその管理

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

270

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

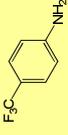
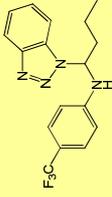
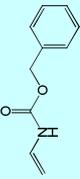
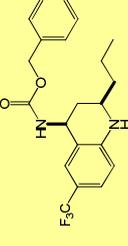
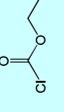
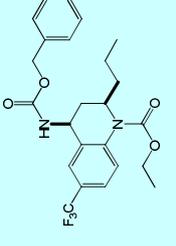
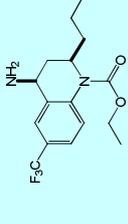
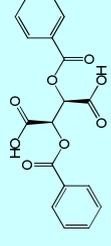
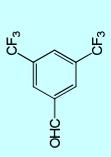
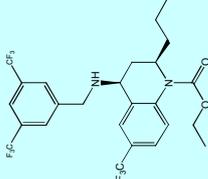
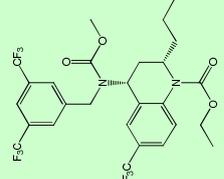
| 構造式 | 略号/化学名/CAS 番号 | 由来 | 毒性情報及び構造毒性検索 (<i>in silico</i>) の調査結果 | 分類 |
|---|---|-----|--|---------|
|  | CP-A1 4-(trifluoromethyl)aniline CAS 登録番号: 455-14-1 | 原料 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、 anniline 官能基に由来する警告構造が特定された | Class 3 |
|  | BALD butyraldehyde CAS 登録番号: 123-72-8 | 原料 | 発がん性は未知、エームズ試験が陰性 | Class 5 |
|  | BTA 1H-benzo[d][1,2,3]triazole CAS 登録番号: 95-14-7 | 試薬 | 発がん性は未知、エームズ試験が陽性 | Class 2 |
|  | CP-A2 N-(1-(1H-benzotriazol-2-yl)butyl)-4-(trifluoromethyl)aniline CAS 登録番号: N/A | 中間体 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、 anniline 官能基に由来する警告構造が特定された | Class 3 |
|  | ACC acryloyl chloride CAS 登録番号: 814-68-6 | 原料 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、 enone 官能基 (Michael-reactive acceptors) に由来する警告構造が特定された | Class 3 |
|  | BALC benzyl alcohol CAS 登録番号: 100-51-6 | 試薬 | 発がん性は未知、エームズ試験が陰性 | 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 (in silico) の調査結果 | 分類 |
|---|---|-----|---|---------|
|  | CP-A3 benzyl vinylcarbamate CAS 登録番号: 84713-20-2 | 中間体 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |
|  | TSA 4-methylbenzenesulfonic acid CAS 登録番号: 104-15-4 | 試薬 | 発がん性は未知、エームズ試験が陰性 | Class 5 |
|  | CP-A4 benzyl 2-propyl-6-(trifluoromethyl)- 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ylcarbamate CAS 登録番号: N/A | 中間体 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、anniline 官能基に由来する警告構造が特定された | Class 3 |
|  | ECF ethyl chloroformate CAS 登録番号: 541-41-3 | 原料 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |
|  | CP-A5 ethyl 4-(benzyloxycarbonylamino)- 2-propyl-6-(trifluoromethyl)-3,4- dihydroquinoline-1(2H)-carboxylate CAS 登録番号: N/A | 中間体 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |
|  | CP-A6 ethyl 4-amino-2-propyl-6- (trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoline- 1(2H)-carboxylate CAS 登録番号: N/A | 中間体 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |
|  | BBSA (2R,3R)-2,3-bis(benzoyloxy)succinic acid CAS 登録番号: 2743-38-6 | 試薬 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |

275 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 |
|--|---|-----|---|---------|
|  | TFMBA 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde CAS 登録番号: 401-95-6 | 原料 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |
|  | CP-A8 (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 CAS 登録番号: N/A | 中間体 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |
|  | MCF methyl chloroformate CAS 登録番号: 79-22-1 | 原料 | 変異原性及び発がん性に関する報告なし DEREK を用いた構造毒性検索の結果、警告構造は認められなかった | Class 5 |
|  | CP-9E (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 | サクミル原薬は変異原性が陰性であった。 | Class 4 |

276

277

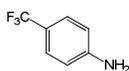
278 **2.3.S.3.2.1-2 遺伝毒性不純物 (Class 2 及び Class 3)**

279 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
280 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
281 ついて、これらの遺伝毒性不純物の残留量を調査した。

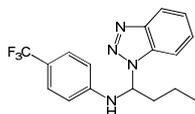
282



BTA



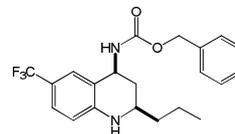
CP-A1



CP-A2



ACC



CP-A-4

283

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

285 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
286 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
287 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
288 100 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
289 た。

290 許容限度値 (個々) = AI (µg/day) ÷ MDD (g/day)
291 = 20 (µg/day) ÷ 0.1 (g/day)
292 = 200 ppm

293 許容限度値 (合計) = AI (µg/day) ÷ MDD (g/day)
294 = 60 (µg/day) ÷ 0.1 (g/day)
295 = 600 ppm

296

297 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
298 計の判定基準を 600 ppm と設定した。

299

300 **a) BTA の試験結果**

301 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
302 いずれにも BTA は検出されなかった (検出限界 20 ppm)。

303

304 **b) CP-A1 の試験結果**

305 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
306 いずれにも CP-A1 は検出されなかった (検出限界 20 ppm)。

307

308 **c) CP-A2 の試験結果**

309 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

310 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。

311

312 d) ACC の試験結果

313 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
314 いずれにも ACC は検出されなかった（検出限界 20 ppm）。

315

316 e) CP-A4 の試験結果

317 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
318 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。

319

320 f) 遺伝毒性不純物の合計

321 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
322 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。

323

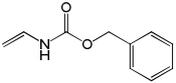
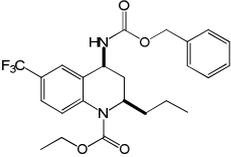
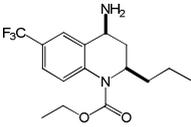
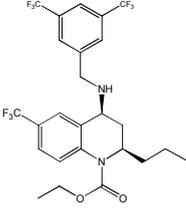
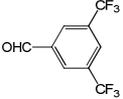
324 2.3.S.3.2.1-3 類縁物質

325 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
326 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。

327 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
328 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。

329

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

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

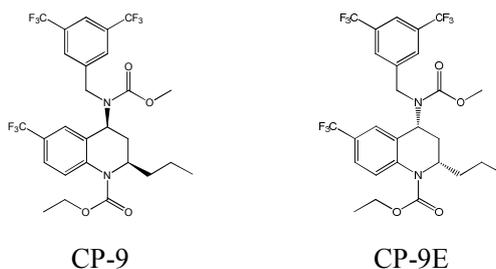
331

332

333 **2.3.S.3.2.1-4 光学異性体**

334 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
335 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*)
336 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
337 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
338 た。

339



340

341 **2.3.S.3.2.2 残留溶媒**

342 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
343 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。
344 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
345 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
346 残留量を調査した。

347 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
348 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
349 はいずれも検出されなかった。

350

351 **2.3.S.3.2.3 無機不純物**

352 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
353 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
354 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。

355 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:
356 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。

357

358

359

360 表 2.3.S.3.2.1-6 CP-9 原薬の不純物プロファイル

| ロット番号 | T-1 | T-2 | T-3 | C-2 |
|------------------|------------------------|---------------|-----------------------|----------------|
| 製造方法 | A | A | A | A |
| 製造日 (年月) | 2012.01 | 2012.01 | 2012.06 | 2012.11 |
| 製造量 (kg) | 120 g | 650 g | 1.2 kg | 3.1 kg |
| 用途 | 安全性試験 急性毒性 亜急性毒性 | 安全性試験 慢性毒性 | 安全性試験 変異原性 生殖毒性 | 臨床試験 (使用予定) |
| 類縁物質 (%) | | | | |
| CP-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 ^a | NT | NT | NT | 512 |
| 無機不純物 | | | | |
| Pd (ppm) | NT | NT | NT | < 0.2 |
| 重金属 (ppm) | NT | NT | NT | < 20 |
| 強熱残分 (%) | NT | NT | NT | 0.07 |

361 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
 362 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)。

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

365 NT：試験を行わなかった。