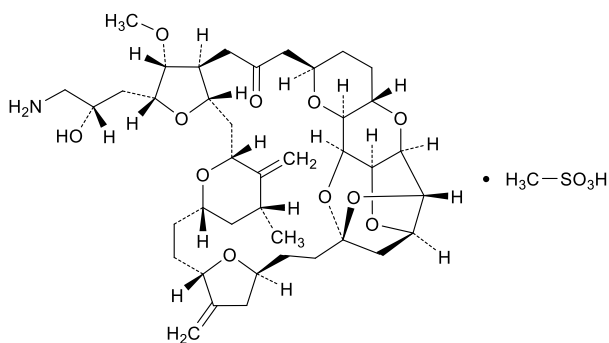


1 エリブリンメシル酸塩

2 Eribulin Mesilate

3
4

5 $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{NO}_{11} \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$: 826.00
 6 (2*R*,3*R*,3*aS*,7*R*,8*aS*,9*S*,10*aR*,11*S*,12*R*,13*aR*,13*bS*,15*S*,18*S*,21*S*,24*S*,26
 7 *R*,28*R*,29*aS*)-2-[(2*S*)-3-Amino-2-hydroxypropyl]-3-methoxy-26-
 8 methyl-20,27-dimethylidenehexacosahydro-11,15:18,21:24,28-
 9 triepoxy-7,9-ethano-12,15-methano-9*H*,15*H*-furo[3,2-*i*]furo[2',3':5,6]
 10 pyrano[4,3-*b*][1,4]dioxacyclopentacosin-5(4*H*)-one
 11 monomethanesulfonate
 12 [441045-17-6]

13 本品は定量するとき、換算した脱水物に対し、エリブリン
 14 メシル酸塩($\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{NO}_{11} \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$) 95.0 ~ 102.0%及びメタ
 15 ンスルホン酸($\text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$) 9.8 ~ 12.2%を含む。

16 製造要件

17 本品は19個の不斉炭素を有するが、類縁物質試験におい
 18 て、これらに起因する異性体を全ては評価できないため、製
 19 品及び製造工程の理解と立証された科学に基づき、製造過程
 20 で異性体及び類縁物質を制御・管理し、本品の立体構造を保
 21 証すること。本品の品質管理戦略において、主要な異性体
 22 を含む類縁物質を原薬若しくは上流工程の出発物質及び中間体
 23 で管理する。その管理値は原薬管理している異性体(C34位)
 24 である類縁物質B及び類縁物質Cをそれぞれ0.22%以下、
 25 0.68%以下とし、その他の異性体を含む類縁物質を構造決定
 26 閾値(0.10%)以下とする。その際、化合物1及び化合物2を経
 27 由して本品が製造される場合は以下のように管理を実施する。

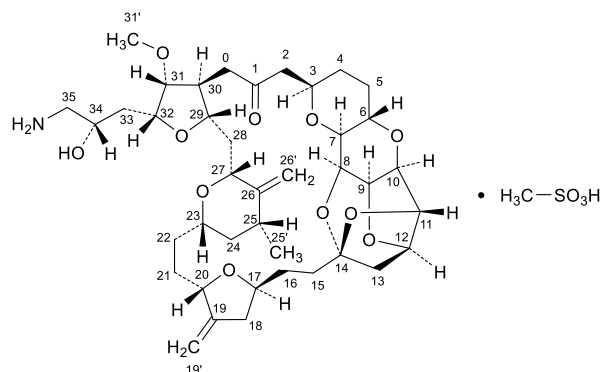
28 化合物1において、C3位、C11位の各異性体、C12位(cis-
 29 olefin)及びその他の類縁物質を構造決定閾値(0.10%)とする
 30 こと。また、化合物2においてはC17位、C29位の各異性体
 31 を0.30%以下、C20位異性体を0.50%以下、C25位の異性体
 32 を0.40%以下とし、C23位、C27位、C34位の異性体、
 33 C18/C19位(endo-olefin)及びその他の類縁物質を構造決定閾
 34 値(0.10%)とすること。

35 ただし、C17位、C20位、C25位、C29位の異性体につい
 36 ては化合物1及び化合物2以降の工程で構造決定閾値以下
 37 (0.10%)、その他の類縁物質は安全性の閾値(0.15%)以下を
 38 保証すること。

39 また、これらの化合物1及び化合物2を経由しない場合は
 40 上記に準拠した管理を実施する。

41 なお、本製造要件で用いるエリブリンメシル酸塩の位置番

42 号を以下に示す。本付番方法は類縁物質にも共通して用いら
 43 れるものであり、それぞれ化学名から規定される位置番号と
 44 関連性はない。



45
 46 エリブリンメシル酸塩の製造要件用の位置番号

47 性状 本品は白色の粉末である。

48 本品は水、メタノール、エタノール(99.5)及びジメチルス
 49 ルホキシドに溶けやすい。

50 本品は吸湿性である。

51 確認試験

52 (1) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノ
 53 ル溶液(1→200)につき、核磁気共鳴スペクトル測定用重水素
 54 化メタノールに混在する軽水素体を内部基準物質とし、その
 55 メチル基の化学シフトを δ 3.3 ppmとして核磁気共鳴スペク
 56 トル測定法(2.21)により ^1H を測定するとき、 δ 1.1 ppm付近
 57 に二重線のシグナルA、 δ 2.7 ppm付近に多重線のシグナルB、
 58 δ 2.7 ppm付近に一重線のシグナルC、 δ 3.4 ppm付近に一重
 59 線のシグナルD、 δ 3.7 ppm付近に二重線のシグナルE、 δ
 60 4.5 ppm付近に二重線のシグナルF、 δ 4.6 ppm付近に三重線
 61 のシグナルG及び δ 4.7 ppm付近に三重線のシグナルHを示
 62 し、各シグナルの面積強度比A : B : C : D : E : F : G : Hは
 63 ほぼ3 : 2 : 3 : 3 : 1 : 1 : 1 : 1である(ただし、600MHz若し
 64 くは同等以上の周波数で測定する)。

65 (2) 定量法(2)で得た試料溶液及び標準溶液15 μL につき、
 66 次の条件で液体クロマトグラフフィー(2.01)により試験を
 67 行うとき、試料溶液及び標準溶液から得たメタンスルホン酸
 68 ピークの保持時間は等しい。

69 試験条件

70 定量法(2)の試験条件を準用する。

71 システム適合性

72 定量法(2)のシステム適合性を準用する。

73 旋光度(2.49) $[\alpha]_{365}^{20}$: -160 ~ -210°(脱水及び脱溶媒物に
 74 換算したもの50 mg, ジメチルスルホキシド, 10 mL, 100
 75 mm)。

76 純度試験

77 (1) 重金属 別に規定する。

78 (2) 類縁物質 本品約0.1 gを精密に量り、溶解液に溶か
 79 し、正確に25 mLとし、試料溶液とする。別にエリブリンメ
 80 シル酸塩標準品(別途本品と同様の方法で水分(2.48)を測定
 81 しておく)約0.1 gを精密に量り、溶解液に溶かし、正確に25
 82 mLとする。この液1 mLを正確に量り、溶解液を加えて正確
 83 に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5

84 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー 135
 85 (2.01) により試験を行う。試料溶液の各々の類縁物質のピーク 136
 86 面積 A_T 及び標準溶液のエリブリンのピーク面積 A_S を自動 137
 87 積分法により測定し、次式により類縁物質の量を求めるとき、 138
 88 エリブリンに対する相対保持時間約0.29の類縁物質Aの量は 139
 89 0.15%以下、約0.87の類縁物質Bの量は0.22%以下、約1.07 140
 90 の類縁物質Cの量は0.68%以下、約1.29の類縁物質Dの量は 141
 91 0.50%以下、約1.37の類縁物質Eの量は0.15%、約1.67の類 142
 92 縁物質Fの量は0.19%以下であり、その他の類縁物質の量は 143
 93 0.10%以下である。また、類縁物質の合計量は3.0%以下で 144
 94 ある。 145

95 類縁物質の量(%)= $M_S/M_T \times A_T/A_S$ 146

96 M_S : 脱水物に換算したエリブリンメシル酸塩標準品の秤 148
 97 取量(mg) 149

98 M_T : 脱水物に換算した本品の秤取量(mg) 150

99 溶解液: 水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/ 151
 100 リン酸混液(6500:3500:7)に薄めたアンモニア水(28) 152
 101 (1→5)又は1 mol/L塩酸試液を加えてpH 6.9 ~ 7.1に調 153
 102 整する。 154

103 試験条件 155

104 検出器, カラム, カラム温度, 移動相及び流量は定量法 156
 105 (1)の試験条件を準用する。 157

106 面積測定範囲: 溶媒のピークの後から注入後85分まで 158
 107 システム適合性

108 システムの性能は定量法(1)のシステム適合性を準用す 159
 109 る。 160

110 検出の確認: 標準溶液1 mLを正確に量り、溶解液を加 161
 111 えて正確に20 mLとする。この液5 μL から得たエリ 162
 112 ブリンのピーク面積が、標準溶液のエリブリンのピー 163
 113 ク面積の3.5 ~ 6.5%になることを確認する。 164

114 システムの再現性: 定量法(1)のシステム適合性試験用 165
 115 溶液5 μL につき、上記の条件で試験を5回繰り返すと 166
 116 き、エリブリンのピーク面積の相対標準偏差は1.0% 167
 117 以下である。 168

118 (3) 残留溶媒 別に規定する。 169

119 水分 (2.48) 3.0%以下(本品30 ~ 50 mgを精密に量り、水分 170
 120 測定用メタノール5 mLに溶かす、この液1 mLを正確に量り、 171
 121 試験を行う。電量滴定法)。 172

122 定量法 173

123 (1) エリブリンメシル酸塩 本品及びエリブリンメシル酸 174
 124 塩標準品約0.1 gずつを精密に量り、それぞれを溶解液に溶 175
 125 かし、正確に25 mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試 176
 126 料溶液及び標準溶液5 μL ずつを正確にとり、次の条件で液 177
 127 体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、それぞれ 178
 128 の液のエリブリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。 179

129 エリブリンメシル酸塩($\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{NO}_{11} \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$)の量(mg) 180

130 = $M_S \times A_T/A_S$ 181

131 M_S : 脱水物に換算したエリブリンメシル酸塩標準品の秤 182
 132 取量(mg) 183

133 溶解液: 水/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/ 184
 134 リン酸混液(6500:3500:7)に薄めたアンモニア水(28) 185

(1→5)又は1 mol/L塩酸試液を加えてpH 6.9 ~ 7.1に調 186
 整する。 187

試験条件 188

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 200 nm) 189

カラム: 内径3 mm, 長さ15 cmのステンレス管に3 μm 190
 の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シ 191
 リカゲルを充填する。 192

カラム温度: 40°C付近の一定温度 193

移動相A: トリフルオロメタンスルホン酸アンモニウム 194
 7.0 gを水760 mLに溶かした液にリン酸二水素テトラ 195
 ブチルアンモニウム溶液(17→50) 3.0 mL及び液体クロ 196
 マトグラフィー用アセトニトリル240 mLを加え、薄 197
 めたアンモニア水(28) (1→5)又は1 mol/L塩酸試液を 198
 加えてpH 6.9 ~ 7.1に調整する。 199

移動相B: トリフルオロメタンスルホン酸アンモニウム 200
 7.0 gを水300 mLに溶かした液にリン酸二水素テトラ 201
 ブチルアンモニウム溶液(17→50) 3.0 mL, 液体クロマ 202
 トグラフィー用アセトニトリル700 mL及び2-プロパ 203
 ノール20 mLを加え、薄めたアンモニア水(28) (1→5) 204
 又は1 mol/L塩酸試液を加えてpH 6.9 ~ 7.1に調整す 205
 る。 206

移動相の送液: 移動相A及び移動相Bの混合比を次のよ 207
 うに変えて濃度勾配制御する。 208

注入後の時間 (分)	移動相A (vol%)	移動相B (vol%)
0 ~ 55	100	0
55 ~ 75	100 → 0	0 → 100
75 ~ 85	0	100
85 ~ 86	0 → 100	100 → 0
86 ~ 105	100	0

流量: 次のように制御する。 209

注入後の時間 (分)	流量 (mL/分)
0 ~ 55	0.50
55 ~ 75	0.50 → 0.63
75 ~ 105	0.63

システム適合性 210

システムの性能: システム適合性試験用エリブリンメシ 211
 ル酸塩類縁物質C標準品2 mgを溶解液に溶かし、50 212
 mLとする。この液1 mLにエリブリンメシル酸塩標準 213
 品20 mgを加えた後、溶解液を加えて溶かし、5 mL 214
 とし、システム適合性試験用溶液とする。システム適 215
 合性試験用溶液5 μL につき、上記の条件で操作する 216
 とき、エリブリン、類縁物質Cの順に溶出し、その分 217
 離度は1.5以上である。また、エリブリンのピークの 218
 理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ13500段 219
 以上、1.5以下である。 220

システムの再現性: システム適合性試験用溶液5 μL に 221
 つき、上記の条件で試験を5回繰り返すと、エリブ 222
 リンのピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下である。 223

(2) メタンスルホン酸 本品約50 mgを精密に量り、移動 224
 相/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(13:7) 225
 に溶かし、正確に10 mLとし、試料溶液とする。別にメタン 226
 スルホン酸約50 mgを精密に量り、移動相/液体クロマトグ 227

177 ラフィー用アセトニトリル混液(13 : 7)に溶かし、正確に
178 100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液15
179 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー
180 (2.01)により試験を行い、それぞれの液のメタンスルホン酸
181 のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

182 メタンスルホン酸($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)の量(mg) = $M_S \times A_T / A_S \times 10$

183 M_S : メタンスルホン酸の秤取量(mg)

184 試験条件

185 検出器 : 電気伝導度検出器

186 カラム : 内径4.6 mm, 長さ25 cmのステンレス管に5
187 μm の液体クロマトグラフィー用アミノプロピルシリ
188 ル化シリカゲルを充填する。

189 カラム温度 : 40°C付近の一定温度

190 移動相 : リン酸二水素ナトリウム水和物2.8 gを水950
191 mLに溶かし、リン酸11 μL を加え、必要に応じて、
192 更にリン酸を加えてpH 4.2 ~ 4.3に調整した後、50
193 mLの液体クロマトグラフィー用アセトニトリルを加
194 える。

195 流量 : メタンスルホン酸の保持時間が約6.5分になるよ
196 うに調整する。

197 システム適合性

198 システムの性能 : 標準溶液15 μL につき、上記の条件で
199 操作するとき、メタンスルホン酸イオンのピークの理
200 論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ12000段以
201 上、0.7 ~ 1.5である。

202 システムの再現性 : 標準溶液15 μL につき、上記の条件
203 で試験を6回繰り返すとき、メタンスルホン酸イオン
204 のピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

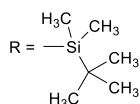
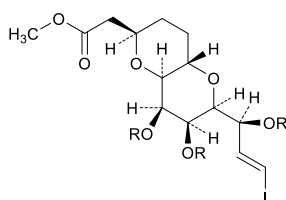
205 貯法

206 保存条件 遮光して-65°C以下で保存する。

207 容器 気密容器。

208 その他

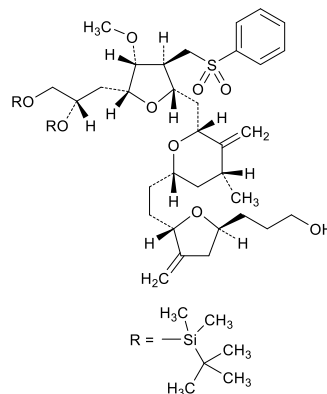
209 化合物1 : {(2*R*,4*aS*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-7,8-ビス[(1,1-ジメチル
210 エチル)ジメチルシリル]オキシ}-6-[(1*S*,2*E*)-1-[(1,1-ジメチル
211 エチル)ジメチルシリル]オキシ]-3-ヨードプロパ-2-エン-1-イル
212]オクタヒドロピラノ[3,2-*b*]ピラン-2-イル]酢酸メチル



213

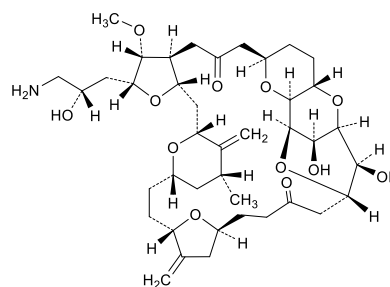
214 化合物2 : 3-[(2*S*,5*S*)-5-{2-[(2*S*,4*R*,6*R*)-6-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-
215 [(2*S*)-2,3-ビス[(1,1-ジメチルエチル)ジメチルシリル]オキシ]
216 プロピル]-4-メトキシ-3-[(フェニルスルホニル)メチル]テト
217 ラヒドロフラン-2-イル}メチル]-4-メチル-5-メチリデンテト
218 ラヒドロ-2*H*ピラン-2-イル]エチル]-4-メチリデンテトラヒ

219 ドロフラン-2-イル]プロパン-1-オール



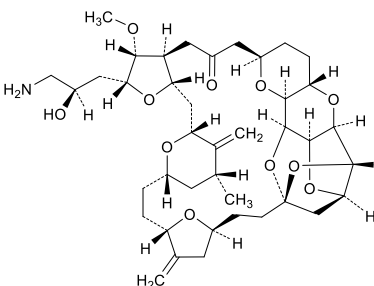
220

221 類縁物質A : (1*R*,3*S*,8*S*,11*S*,14*S*,16*R*,18*R*,20*S*,22*R*,23*R*,
222 24*S*,28*R*,31*S*,33*S*,34*R*,35*S*,37*S*)-22-[(2*S*)-3-アミノ-2-ヒドロ
223 キシプロピル]-34,37-ジヒドロキシ-23-メトキシ-16-メチル-
224 10,17-ジメチリデン-2,21,32,36,38,39-ヘキサオキサヘプタ
225 シクロ[26.6.2.1^{3,33}.1^{8,11}.1^{14,18}.0^{20,24}.0^{31,35}]ノナトリアコンタ
226 ン-5,26-ジオン



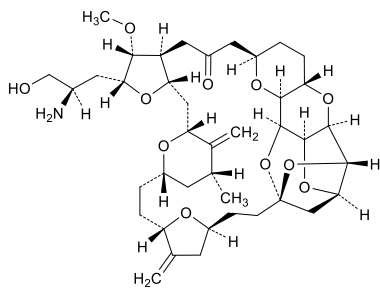
227

228 類縁物質B : (2*R*,3*R*,3*aS*,7*R*,8*aS*,9*S*,10*aR*,11*S*,12*R*,13*aR*,
229 13*bS*,15*S*,18*S*,21*S*,24*S*,26*R*,28*R*,29*aS*)-2-[(2*R*)-3-アミノ-2-
230 ヒドロキシプロピル]-3-メトキシ-26-メチル-20,27-ジメチリ
231 デンヘキサコサヒドロ-11,15,18,21,24,28-トリエポキシ-7,9-
232 エタノ-12,15-メタノ-9*H*,15*H*フロ[3,2-*f*]フロ[2',3':5,6]ピラ
233 ノ[4,3-*b*][1,4]ジオキサシクロペンタコシン-5(4*H*)-オン



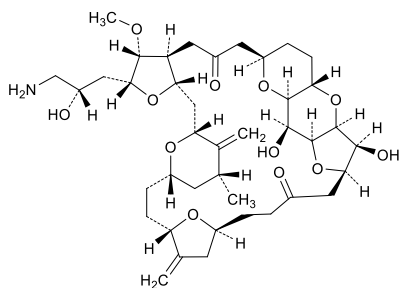
234

235 類縁物質C : (2*R*,3*R*,3*aS*,7*R*,8*aS*,9*S*,10*aR*,11*S*,12*R*,13*aR*,
236 13*bS*,15*S*,18*S*,21*S*,24*S*,26*R*,28*R*,29*aS*)-2-[(2*R*)-2-アミノ-3-
237 ヒドロキシプロピル]-3-メトキシ-26-メチル-20,27-ジメチリ
238 デンヘキサコサヒドロ-11,15,18,21,24,28-トリエポキシ-7,9-
239 エタノ-12,15-メタノ-9*H*,15*H*フロ[3,2-*f*]フロ[2',3':5,6]ピラ
240 ノ[4,3-*b*][1,4]ジオキサシクロペンタコシン-5(4*H*)-オン



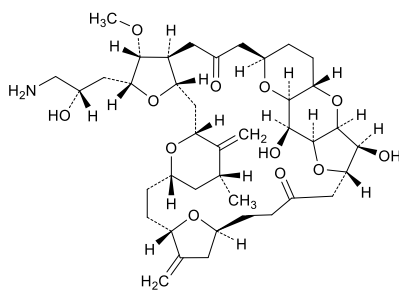
241

242 類縁物質D：(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*,11*S*,14*S*,17*S*,19*R*,21*R*,
23*S*,25*R*,26*R*,27*S*,31*R*,34*S*)-25-[(2*S*)-3-アミノ-2-ヒドロキシ
243 プロピル]-2,5-ジヒドロキシ-26-メトキシ-19-メチル-13,20-
244 ジメチリデン-24,35,36,37,38,39-ヘキサオキサヘプタシクロ
245 [29.3.1.1^{3,6}.1^{4,34}.1^{11,14}.1^{17,21}.0^{23,27}]ノナトリアコンタン-8,29-
246 ジオン
247



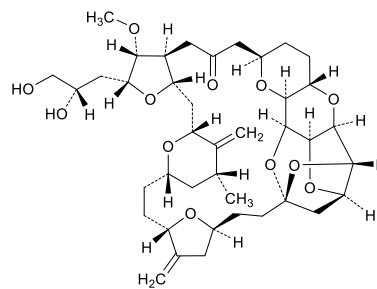
248

249 類縁物質E：(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*,11*S*,14*S*,17*S*,19*R*,21*R*,23*S*,
250 25*R*,26*R*,27*S*,31*R*,34*S*)-25-[(2*S*)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロ
251 ピル]-2,5-ジヒドロキシ-26-メトキシ-19-メチル-13,20-ジメ
252 チリデン-24,35,36,37,38,39-ヘキサオキサヘプタシクロ
253 [29.3.1.1^{3,6}.1^{4,34}.1^{11,14}.1^{17,21}.0^{23,27}]ノナトリアコンタン-8,29-
254 ジオン



255

256 類縁物質F：(2*R*,3*R*,3*aS*,7*R*,8*aS*,9*S*,10*aR*,11*S*,12*R*,13*aR*,
257 13*bS*,15*S*,18*S*,21*S*,24*S*,26*R*,28*R*,29*aS*)-2-[(2*S*)-2,3-ジヒドロ
258 キシプロピル]-3-メトキシ-26-メチル-20,27-ジメチリデンヘ
259 キサコサヒドロ-11,15,18,21,24,28-トリエボキシ-7,9-エタ
260 ノ-12,15-メタノ-9*H*,15*H*フロ[3,2-*i*]フロ[2',3':5,6]ピラノ
261 [4,3-*b*][1,4]ジオキサシクロペンタコシン-5(4*H*)-オン



262

263

264

9. 01 標準品(1)の項に次を追加する.

265

エリブリンメシル酸塩標準品

266

システム適合性試験用エリブリンメシル酸塩類縁物質C標準品

267

9. 41 試薬・試液の項に次を追加する.

268

トリフルオロメタンスルホン酸アンモニウム 白色の結晶又は
269 結晶性粉末である.

270

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25)
271 のATR法により測定するとき、波数3190cm⁻¹、3090 cm⁻¹、
272 1227 cm⁻¹、1164 cm⁻¹及び1032 cm⁻¹付近に吸収を認める.

273

リン酸二水素ナトリウム一水和物 NaH₂PO₄・H₂O 本品は
274 白色の結晶又は結晶性の粉末で、湿気によりやや潮解する.

275

本品は水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶け
276 ない.

277

pH (2.54) 本品1.0 gを水20 mLに溶かした液のpHは4.1
278 ~4.5である.

279

以下の試薬・試液を次のように改める.

280

テトラブチルアンモニウムリン酸二水素塩 (C₄H₉)₄NH₂PO₄

281

白色の粉末で、水にやや溶けやすい。ただし、エリブリンメ
282 シル酸塩に用いる場合は、「エリブリンメシル酸塩」の純度
283 試験(2)のシステム適合性を準用して試験を行うとき、グラ
284 ジェント部分に出現するピークの高さが、標準溶液から得ら
285 れるエリブリンのピークの高さの6倍以下である.

286

含量 97.0%以上. 定量法 本品1.5 gを精密に量り、水
287 80 mLに溶かし、0.5 mol/L水酸化ナトリウム液で滴定
288 (2.50)する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補
289 正する.

290

0.5 mol/L水酸化ナトリウム液1 mL=169.7 mg

291

(C₄H₉)₄NH₂PO₄

292