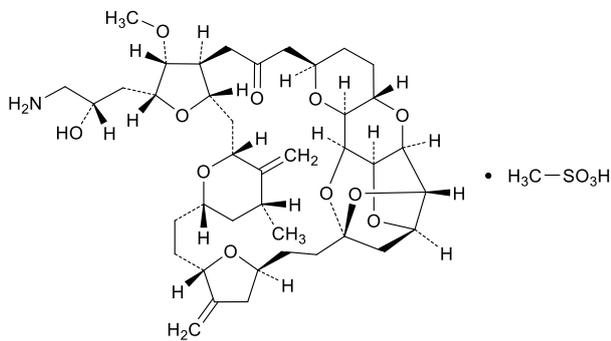


1 エリブリンメシル酸塩

2 Eribulin Mesilate



3
4

5 $C_{40}H_{59}NO_{11} \cdot CH_4O_3S$: 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*,
7 26*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*-
10 furo[3,2-*i*]furo[2',3':5,6]pyrano[4,3-*b*][1,4]dioxacyclopentacosin-
11 5(4*H*)-one 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($C_{40}H_{59}NO_{11} \cdot CH_4O_3S$) 95.0 ~ 102.0%及びメタ
15 ンスルホン酸(CH_4O_3S) 9.8 ~ 12.2%を含む。

16 製造要件

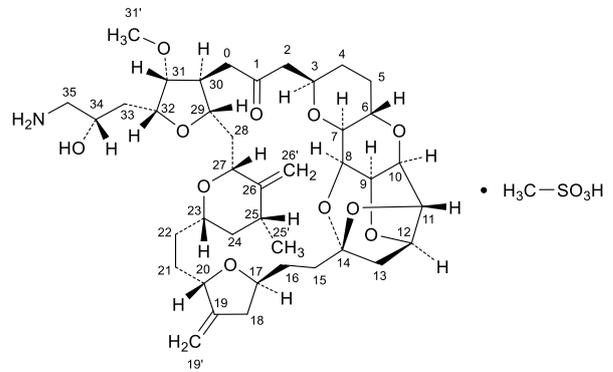
17 本品は19個の不斉炭素を有するが、類縁物質試験におい
18 て、これらに起因する異性体を全ては評価できないため、製
19 品及び製造工程の理解と立証された科学に基づき、製造過程
20 で異性体及び類縁物質を制御・管理し、本品の立体構造を保
21 証すること。本品の品質管理戦略において、主要な異性体
22 を含む類縁物質を原薬若しくは上流工程の出発物質及び中間体
23 で管理する。その管理値は原薬にて管理しているC34位の異
24 性体である類縁物質B及び類縁物質Cをそれぞれ0.22%以下
25 及び0.68%以下とし、その他の異性体を含む類縁物質を構造
26 決定閾値(0.10%)以下と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

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

36 ただし、C17位、C20位、C25位、C29位の異性体につい
37 ては化合物1及び化合物2以降の工程で構造決定の必要な閾
38 値(0.10%)以下、その他の類縁物質は安全性確認の必要な閾
39 値(0.15%)以下を保証すること。

40 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
41 上記に準拠した管理を実施する。

42 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
43 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
44 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
45 関連性はない。



46
47 エリブリンメシル酸塩の製造要件用の位置番号

48 **性状** 本品は白色の粉末である。

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

51 本品は吸湿性である。

52 確認試験

53 (1) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水素化メタノー
54 ル溶液(1→200)につき、核磁気共鳴スペクトル測定用重水素
55 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
56 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
57 トル測定法(2.21)により 1H を測定するとき、 δ 1.1 ppm付近
58 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、
59 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
60 線のシグナルD、 δ 3.7 ppm付近に二重線のシグナルE、 δ
61 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
62 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
63 し、各シグナルの面積強度比A : B + C : D : E : F : G : Hは
64 ほぼ3 : 5 : 3 : 1 : 1 : 1 : 1である(ただし、400 MHz若しく
65 は同等以上の周波数で測定したとき)。

66 (2) 定量法(2)で得た試料溶液及び標準溶液15 μ Lにつき、
67 次の条件で液体クロマトグラフィー(2.01)により試験を行
68 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の
69 ピークの保持時間は等しい。

70 試験条件

71 定量法(2)の試験条件を準用する。

72 システム適合性

73 定量法(2)のシステム適合性を準用する。

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

77 純度試験

78 (1) 重金属 別に規定する。

79 (2) 類縁物質 本品約0.1 gを精密に量り、溶解液に溶か
80 し、正確に25 mLとし、試料溶液とする。別にエリブリンメ
81 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
82 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
83 mLとする。この液1 mLを正確に量り、溶解液を加えて正確

84 に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液5
 85 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
 86 (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
 87 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
 88 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、
 89 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
 90 0.15%以下、約0.87の類縁物質Bの量は0.22%以下、約1.07
 91 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
 92 0.50%以下、約1.37の類縁物質Eの量は0.15%以下、約1.67
 93 の類縁物質Fの量は0.19%以下であり、その他の類縁物質の
 94 量は0.10%以下である。また、類縁物質の合計量は3.0%以
 95 下である。

$$96 \text{ 類縁物質の量(\%)} = M_S / M_T \times A_T / A_S$$

97 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
 98 取量(mg)

99 M_T : 脱水物に換算した本品の秤取量(mg)

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

104 試験条件

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

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

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

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

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

119 (3) 残留溶媒 別に規定する。

120 水分 (2.48) 3.0%以下(本品30 ~ 50 mgを精密に量り、水分
 121 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、
 122 試験を行う。電量滴定法)。

123 定量法

124 (1) エリブリンメシル酸塩 本品及びエリブリンメシル酸
 125 塩標準品(別途本品と同様の方法で水分 (2.48) を測定してお
 126 く)約0.1 gずつを精密に量り、それぞれを溶解液に溶かし、
 127 正確に25 mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液
 128 及び標準溶液5 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロ
 129 マトグラフィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液の
 130 エリブリンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

131 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)

$$132 = M_S \times A_T / A_S$$

133 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
 134 取量(mg)

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

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 200 nm)

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

カラム温度: 40°C付近の一定温度

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

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

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

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

160 流量: 次のように制御する。

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

161 システム適合性

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

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

175 (2) メタンスルホン酸 本品約50 mgを精密に量り、移動
 176 相/液体クロマトグラフィー用アセトニトリル混液(13:7)

177 に溶かし、正確に10 mLとし、試料溶液とする。別にメタン
 178 スルホン酸約50 mgを精密に量り、移動相/液体クロマトグ
 179 ラフィー用アセトニトリル混液(13 : 7)に溶かし、正確に
 180 100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液15
 181 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
 182 (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
 183 のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

184 メタンスルホン酸($\text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$)の量(mg)

185 $= M_S \times A_T / A_S \times 1 / 10$

186

187 M_S : メタンスルホン酸の秤取量(mg)

188 試験条件

189 検出器 : 電気伝導度検出器

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

193 カラム温度 : 40°C付近の一定温度

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

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

201 システム適合性

202 システムの性能 : 標準溶液15 μL につき、上記の条件で
 203 操作するとき、メタンスルホン酸のピークの理論段数
 204 及びシンメトリー係数は、それぞれ12000段以上、
 205 0.7 ~ 1.5である。

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

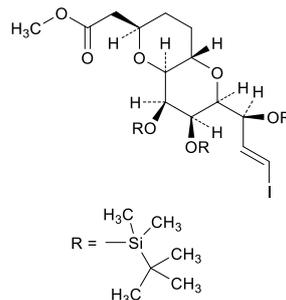
209 貯法

210 保存条件 遮光して-65°C以下で保存する。

211 容器 気密容器。

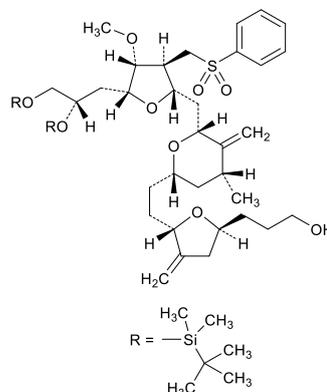
212 その他

213 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
 214 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
 215 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
 216 ル]オクタヒドロピラノ[3,2-*b*]ピラン-2-イル}酢酸メチル



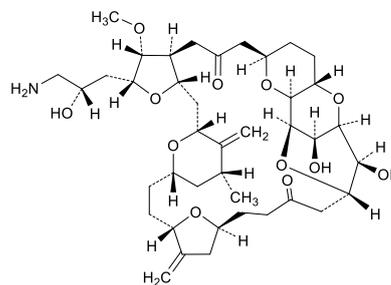
217

218 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-
 219 [(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]
 220 プロピル]-4-メトキシ-3-[(フェニルスルホニル)メチル]テト
 221 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
 222 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
 223 ドロフラン-2-イル]プロパン-1-オール



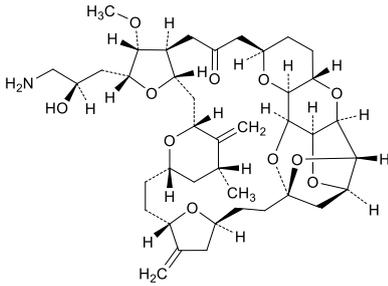
224

225 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*,
 226 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
 227 キシプロピル]-34,37-ジヒドロキシ-23-メトキシ-16-メチル-
 228 10,17-ジメチリデン-2,21,32,36,38,39-ヘキサオキサヘプタ
 229 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
 230 ン-5,26-ジオン



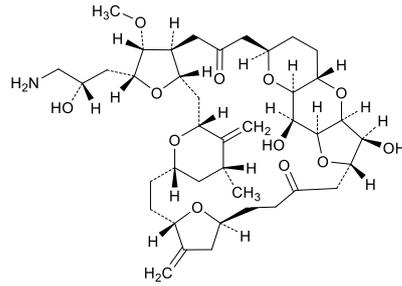
231

232 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*,
 233 13*bS*,15*S*,18*S*,21*S*,24*S*,26*R*,28*R*,29*aS*)-2-[(2*R*)-3-アミノ-2-
 234 ヒドロキシプロピル]-3-メトキシ-26-メチル-20,27-ジメチリ
 235 デンヘキサコサヒドロ-11,15-18,21-24,28-トリエポキシ-7,9-
 236 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
 237 ノ [4,3-*b*] [1,4]ジオキサシクロペンタコシン-5(4*H*)-オン



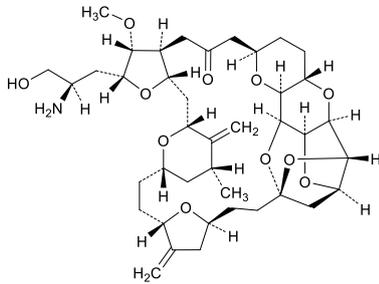
238

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



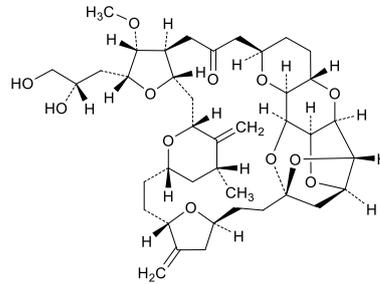
259

260 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*,
261 13*bS*,15*S*,18*S*,21*S*,24*S*,26*R*,28*R*,29*aS*)-2-[(2*S*)-2,3-ジヒド
262 キシプロピル]-3-メトキシ-26-メチル-20,27-ジメチリデンヘ
263 キサコサヒドロ-11,15:18,21:24,28-トリエポキシ-7,9-エタ
264 ノ-12,15-メタノ-9*H*,15*H*-フロ [3,2-]フロ [2',3':5,6]ピラノ
265 [4,3-*b*] [1,4]ジオキサシクロペンタコシン-5(4*H*)-オン



245

246 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*,
247 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
248 プロピル]-2,5-ジヒドロキシ-26-メトキシ-19-メチル-13,20-
249 ジメチリデン-24,35,36,37,38,39-ヘキサオキサヘプタシクロ
250 [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-
251 ジオン



266

267

9.01 標準品(1)の項に次を追加する。

269 エリブリンメシル酸塩標準品
270 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

9.41 試薬・試液の項に次を追加する。

272 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
273 結晶性粉末である。

274 確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25)
275 のATR法により測定するとき、波数3190cm⁻¹, 3090 cm⁻¹,
276 1227 cm⁻¹, 1164 cm⁻¹及び1032 cm⁻¹付近に吸収を認める。

277 リン酸二水素ナトリウム一水和物 NaH₂PO₄・H₂O 本品は
278 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。

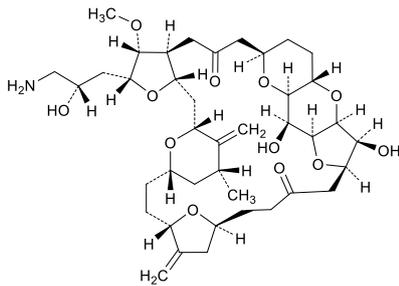
279 本品は水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶け
280 ない。

281 pH (2.54) 本品1.0 gを水20 mLに溶かした液のpHは4.1
282 ~ 4.5である。

以下の試薬・試液を次のように改める。

284 テトラブチルアンモニウムリン酸二水素塩 (C₄H₉)₄NH₂PO₄
285 白色の粉末で、水にやや溶けやすい。ただし、エリブリンメ
286 シル酸塩に用いる場合は、「エリブリンメシル酸塩」の純度
287 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
288 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
289 れるエリブリンのピークの高さの6倍以下である。

290 含量 97.0%以上。 定量法 本品1.5 gを精密に量り、水
291 80 mLに溶かし、0.5 mol/L水酸化ナトリウム液で滴定



252

253 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*,
254 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
255 ピル]-2,5-ジヒドロキシ-26-メトキシ-19-メチル-13,20-ジメ
256 チリデン-24,35,36,37,38,39-ヘキサオキサヘプタシクロ
257 [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-
258 ジオン

292 <2.50> する(電位差滴定法). 同様の方法で空試験を行い, 補
293 正する.

294 0.5 mol/L水酸化ナトリウム液1 mL

295 =169.7 mg $(C_4H_9)_4NH_2PO_4$

296