

変異原性不純物除去評価プラットフォーム

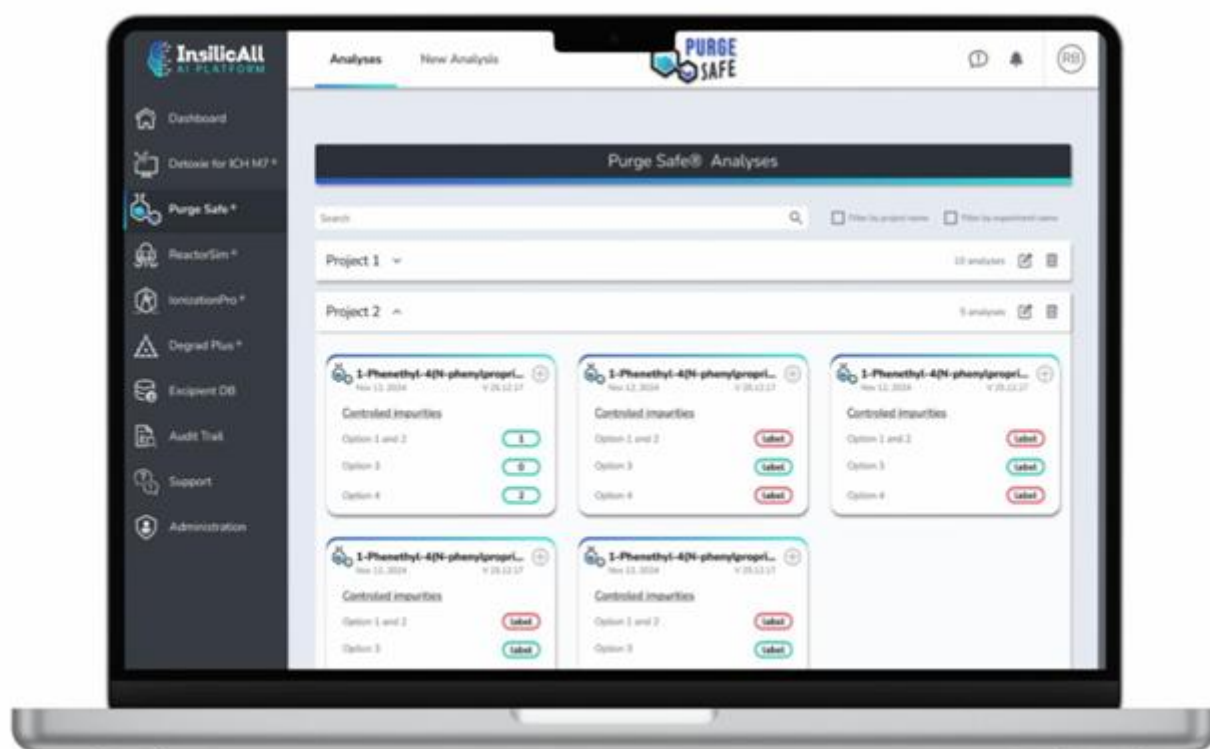
PurgeSafe



InsilicAll

ICH M7に基づく管理戦略の妥当性評価のための 変異原性不純物の定量的除去予測

API合成過程で混入した変異原性不純物が、下流工程を通じて適切に除去されるかどうかを、物理化学的スコアリング、AIを活用した溶解度予測、および自動化されたICH M7管理戦略の割り当てを用いて予測します。



PurgeSafe®は、パージ係数の乗算スコアリング、AIによる溶解度モデリング（ChemInsight AI）、ニトロソアミン生成アラートの検出、および逆合成経路分析を組み合わせることで、規制当局への申請に必要なパージ評価を提供します。

合成経路のマッピングからICH M7に基づく管理戦略の策定に至るまで、すべての結果は、透明性の高い計算、追跡可能な物理化学的パラメータ、および規制対応レベルの文書によって裏付けられています。

なぜPurgeSafeが選ばれるのか

パージに関する定量的な証拠を提供

統合されたワークフローにより、あらゆる合成段階における反応性、溶解度、揮発性、およびその他の物理化学的要因を評価します。すべてのパージ係数は再現性があり、完全にパラメータ化されており、特定の製造工程と紐付けられています。手作業による転記は不要で、評価者間の評価のばらつきもありません。また、ICH M7の管理戦略は、算出されたパージ比に基づいて自動的に割り当てられます。

検証済みデータに基づいた溶解度の推定

統合溶解度エンジン「ChemInsight AI」は、実験的な溶解度データが利用可能な場合はそれを取得し、利用できない場合は4つの溶媒系（水、メタノール、ベンゼン、DMSO）における溶解度を予測します。予測値は自動的にパージファクター尺度に変換されます。各予測には、不純物の構造がモデルの検証済み化学空間内に収まるかどうかを示す適用領域評価が含まれています。

医薬品化学者が文献調査に数日、あるいは実験測定に数週間を費やすような作業も、実験データベースと検証済みのQSPRモデルに基づいて、数分で完了します。

Detoxie®との連携により、ニトロソアミンのリスクを検出し、変異原性不純物を分類

PurgeSafe®は、合成の各段階において、反応しやすいアミン（第二級、第三級）とニトロ化剤（亜硝酸塩、酸、プロセス水）が同時に存在しないかを継続的に監視します。高リスクな組み合わせが検出されると、その段階にニトロソアミン警告が通知され、パージ評価前に、生成リスクを特定することが可能になります。フラグが立てられた段階は、定量的な生成モデリングを行うためにReactorSimに直接リンクされます。

ICH M7の管理戦略を忠実に実行

パージ比（予測パージ量 ÷ 必要パージ係数）を算出し、適切なICH M7管理戦略オプションを自動的に割り当てます。オプション4（パージベース）については、パージ比の大きさに応じて、微量分析による検証から完全なスパイク試験に至るまで、具体的にどのような裏付けデータが必要かをチームに示します。

規制に対応した文書

FDA 21 CFR Part 11、ANVISA RDC 964/2025、およびGAMP 5に準拠した検証文書がすべて含まれています。包括的な監査証跡により、すべてのパージ係数の割り当て、入力内容の変更、ユーザーの操作、および結果が記録されます。QRコードが埋め込まれた改ざん防止型のPDFレポートは、品質管理システムや規制当局への提出資料に直接統合できます。

PurgeSafeの予測性能

原薬製造における変異原性不純物除去の定量的評価をエンドツーエンドで実現し、ICH M7(R2)に基づく管理戦略の正当化および規制当局への申請ワークフローに特化して設計されています。

3つの相互補完的な分析レイヤー（パージ係数スコアリング、AIを活用した溶解度予測、および自動化されたニトロソアミンリスク検出）を基盤とするPurgeSafeは、製薬チームが自信を持って申請を行うために必要な、詳細なパージモデリング、広範なプロセス対応、および規制上のトレーサビリティを提供します。

乗算パージ係数スコアリング：物理化学的特性の予測

PurgeSafe®は乗算型スコアリングフレームワークを採用しており、予測されるパージ係数は、不純物が混入した時点から最終的なAPIに至るまでの各合成段階における、個々の特性スコアの積として算出されます：

予測パージ係数 = 反応性 × 溶解度 × 揮発性 × その他

反応性

スコアは、変異原性不純物が下流工程において化学的変化を起こす可能性を反映しています：1（工程条件下で安定）、10（酸・塩基加水分解や熱分解などの特定の条件下で部分的に変化）、または100（反応性が高く、大幅に分解するか、完全に反応すると予想される）。

溶解性

スコアは、精製中に不純物が洗浄溶媒、母液、または水相に分配される傾向を反映しています：1（溶解度が低く、生成物とともに共沈する）、3（溶解度が中程度で、結晶化または抽出中に部分的に除去される）、または10（洗浄溶媒への溶解度が高く、精製中に効果的に除去される）。

揮発性

スコアは、不純物が蒸発、蒸留、または乾燥によって除去されやすい度合いを示しています：1（蒸気圧が低く、ほとんど除去されない）、3（蒸気圧が中程度で、高温処理中に部分的に除去される）、または10（揮発性が高く、真空乾燥または蒸留中に効果的に除去される）。

その他

上記3つの主要因では説明できない精製メカニズムに対する包括的なスコア（1～100）。再結晶選択性、ろ過材への吸着、クロマトグラフィーによる保持、およびその他の二次的な精製メカニズムを考慮します。

この乗算の枠組みにより、単一の有利な特性（例えば、高い揮発性）が不利な特性（例えば、低い溶解度）を相殺できる一方で、スコアが全体的に低い不純物は低パージ予測値となります。

ChemInsight AI:実験データから溶解性を予測

データベースに物質の実験的溶解度データが存在する場合、ChemInsight AIはそれを直接取得し、測定値をパーセント溶解度スケールにマッピングします。実験データが存在しない場合、ChemInsight AIは、医薬品関連の4つの溶媒系において、検証済みのQSPRモデルを用いて対数溶解度 (Log S) を予測します。

溶媒	Scale=1 (低)	Scale=3 (中)	Scale=10 (高)
水	< 1 mg/ml	1-10 mg/ml	> 10 mg/ml
メタノール	< 1 mg/ml	1-10 mg/ml	> 10 mg/ml
ベンゼン	< 10 mg/ml	10-100 mg/ml	> 100 mg/ml
DMSO	< 10 mg/ml	N/A	> 10 mg/ml

各AI予測には、適用範囲の評価が含まれています。検証済みの化学空間の範囲外にある予測にはフラグが立てられ、ユーザーはAI予測をそのまま採用するか、実験データに基づいて手動でスコアを割り当てることができます。ユーザーは物質ごとに、実験値、AI予測値、手動で割り当てられた溶解度スコアを切り替えることができ、最終的な精製計算にどのデータソースが使用されたかについて、完全なトレーサビリティが確保されています。

ニトロソアミン生成アラート

PurgeSafe®は、合成経路においてニトロソアミン不純物を生成する可能性のある条件をモニタリングします。ニトロソアミン不純物は、ICH M7、ANVISA RDC 677/2022、およびEMAのニトロソアミンに関するガイダンスの下で、規制上の懸念としてますます重要視されています。

このアラートは、すべての合成段階において、反応物、生成物、溶媒、および中間体全体にわたるSMARTSパターン照合によって特定された反応性が高いアミン（第二級または第三級）と、ニトロ化剤（亜硝酸塩含有物質、酸性条件、および微量の亜硝酸塩の指標となるプロセス水）の共存可能性を分析します。

反応性が高いアミンとニトロ化剤が同じ合成段階で共存する場合、その段階にはニトロアミン生成アラートが表示されます。アラートが表示された段階については、統合されたReactorSim反応速度シミュレーションを用いて、ニトロアミンの生成を定量的にモデル化し、さらに詳細に調査することができます。

ページ比およびICH M7管理戦略の割り当て

ページ比は、意思決定の中心となる指標で、 $\text{ページ比} = \text{予測ページ量} \div \text{必要ページ係数}$ で計算されます。必要ページ係数は、投入点における不純物濃度を、適用される毒性学的閾値（MDD、TTC、LTL、またはPDE）から導き出された許容限度で割ることで算出されます。

ページ比が 1 を超える場合、予測ページ量が必要ページ量を上回っていることを示しており、ICH M7 オプション 4（ページベース）の管理戦略を裏付けるものとなります。ページ比の大きさに応じて、必要な裏付け証拠のレベルが決まります。

ページ比	ICH M7 推奨事項	必要な裏付け証拠
> 1,000	Option4: strongly supported	評価を裏付けるために推奨される追加の検出限界以下以下の分析データ
100-1,000	Option4: supported	ページ量の計算および文献による根拠、および／または微量検出限界以下の分析データ
1-100	Option4: requires strong support	完全なページ量計算、文献による裏付け、微量データ／スパイク試験
≤ 1	Option4 not supported	ICH M7のオプション1、2、または3が必要（分析試験または構造評価）

類似反応の照合：特許および文献からの反応マイニング

各合成段階において、PurgeSafe®は、特許（USPTO、EPO、WIPO）や査読付き科学文献から抽出された900万件以上の化学反応が収録された厳選されたリポジトリを検索し、構造的類似度に基づいてランク付けされた照合結果を返します。これにより、情報が限られているAPI合成段階（例：ドラッグマスターファイルの未記載部分）において、欠落している反応条件、反応物、溶媒を予測することが可能になります。

二つの類似度評価：(1) Tanimotoの類似度を用いることで、化学的に関連する分子を含む反応のみが抽出される。(2) コサイン類似度を用いることで、反応機構の類似性を捉え、具体的な基質が異なっても、同じ変換パターンに従う反応を特定する。

照合された各反応には、その特許や文献情報源に基づく実験条件（温度、時間、スケール、濃度、溶媒、触媒、雰囲気、実験手順、および出典）が含まれます。これにより、公表された証拠に基づいてICH M7オプション4の正当性が強化され、文書化された業界慣行とのプロセス条件のベンチマークが可能になります。

RetroPathFinder: GNNによる逆合成経路の発見

合成経路が完全に解明されていない化合物については、PurgeSafe®はRetroPathFinderと連携します。RetroPathFinderは、900万件の特許反応データセットを用いて学習されたグラフニューラルネットワーク（GNN）主導の検索アルゴリズムを採用した逆合成解析エンジンであり、380万件の化学反応データベースを活用して、実現可能な合成経路を特定します。

GNNモデルは299,000の経路でトレーニングされており、65,000の経路で検証されています。500ステップの単一標的逆合成探索において99.17%の成功率を達成しました。RetroPathFinderは、標的分子を市販の原料へと再帰的に分解し、特許取得済みおよび公開済みの化学に基づいた反応テンプレートを付随させた、中間体の段階的な配列を返します。発見された逆合成経路は合成段階ビューに直接表示されるため、出発物質からすべての中間体を経て最終的なAPIに至るまでの全合成経路について、合成経路が正式に文書化されていない新規化合物や独自化合物であっても、ページ係数の包括的な評価が可能となります。

PurgeSafeは、API合成プロセスの全段階における変異原性不純物の除去効果を評価します

ソース	説明
反応物	各段階で導入される出発物質の不純物と試薬由来の変異原性物質
中間体	反応過程で形成され、後の精製段階で検出された変異原性中間体
溶媒	溶媒由来の不純物（例：DMFの加水分解によるDMAの生成）および溶媒を介した変異原性物質の生成
処理残渣	処理工程（洗浄、抽出、pH調整）の過程で導入または生成される変異原性物質
生成物	最終的なAPIに混入した変異原性不純物

規制に対応した文書

PurgeSafe® 分析におけるすべての操作は、変更不可能な監査証跡に記録されます。これには、ページ係数の割り当て、ChemInsight AI の予測結果、ICH M7 管理戦略の選択、および変更ごとのユーザーIDとタイムスタンプが含まれます。

すべての監査記録は、ALCOA+のデータ完全性原則（帰属性、可読性、同時性、原本性、正確性、完全性、一貫性、永続性、および可用性）を満たしています。

QR検証コードが埋め込まれた改ざん防止型のPDFレポートは、FDA 21 CFR Part 11、ANVISA RDC 964/2025、およびGAMP 5に準拠しています。また、プラットフォームのインフラストラクチャは、ISO 27001の情報セキュリティマネジメントシステムに基づいて運用されています。

PurgeSafeでの解析プロセス

1. 合成経路マッピング

プロジェクト内でPurgeSafe®分析を作成します。各製造工程について、反応物、溶媒、後処理手順、精製方法を追加して、多段階の合成経路を構築します。特定の分子を個別に分析対象として指定することも、すべての物質をグループとして評価することも可能です。

2. ニトロソアミン生成アラート

各合成段階を自動的にスキャンし、反応しやすいアミンとニトロ化剤が同時に存在する箇所を検出します。フラグが立てられた段階には、ニトロソアミン生成アラートが表示されます。各アラートを確認し、ReactorSimを用いた定量的なニトロソアミン生成モデリングの実施が必要かどうかを判断してください。

3. ChemInsight AIによる溶解度予測

ChemInsight AIを使用し、すべての変異原性不純物について、水、メタノール、ベンゼン、DMSOへの溶解度を予測し、適用範囲の指標と溶解度値を確認します。AIの予測を採用することも、実際の実験データで置き換えることも可能です。このような選択はすべて記録されます。

4. パージ比の算出

毒性学的閾値（MDD、TTC、LTL、またはPDE）および導入時点での不純物濃度を入力してください。本プラットフォームは、予測されるパージ量を安全性確保に必要な最小パージ量と比較し、必要なパージ係数とパージ比率を算出します。

5. 規制対応とレポート作成

本プラットフォームは、パージ比に基づいてICH M7のコントロール戦略を割り当てます。パージ比が1を超える場合はオプション4（パージベース）となり、その程度に応じて段階的なエビデンスの推奨事項が提示されます。一方、予測されるパージが不十分な場合はオプション1～3が適用されます。完全なパージ係数マトリックス、ICH M7戦略の根拠、および完全な監査証跡を含む、規制当局への直接提出が可能な不変のPDFレポートを生成します。

製造元



輸入販売元



フィルジェン 株式会社
バイオインフォマティクス部

【お問い合わせ】

〒459-8011 愛知県名古屋市長区定納山1丁目1409番地

TEL : 052-624-4388 FAX : 052-624-4389

E-mail : support@filgen.jp URL : <https://filgen.jp/>

代理店

(Jul.,2026)