

## サクラミル原薬S2モック

### 本モック使用に際しての注意

本モックは ICH Q8, Q9, Q10 で示される Quality by Design の方法論（以下、QbD アプローチとも記す）で開発された原薬（化学合成原薬）に関して CTD 様式 2.3.S.2.6 「製造工程の開発の経緯」に記載する内容の例示を意図したものである。CTD 第 2 部（品質に関する概括資料）への記載を念頭に置いた。また読者の理解を助けるために、2.3.S.2.2-2.5 および 2.3.S.4.1, 4.5 の内容も一部含めた。作成に関しては現在進行している原薬の開発と製造に関する ICH Q11 ガイドラインの内容を反映させることを心がけた。

原薬について Enhanced Approach の方法論（より進んだ手法、QbD アプローチと同義）で開発をイメージすることを目的とするものであり、規制上の新たな要件を提案あるいは既存の規制要件の削除を意図するものではない。また、全ての項目を網羅しているものでもない。

CTD ガイドライン第 2 部では、細分化されたナンバリングは用いられていないが、モック作成に際しては、2.3.S.●●のようなナンバリングを便宜上用いた。また、CTD ガイドラインの作成時には QbD アプローチによる医薬品開発は想定されておらず、QOS（Quality Overall Summary、品質に関する概括資料）は通常図表を除き 40 頁以内とされている（平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 899 号、別紙 3）。一方、本モックの品目は QbD アプローチで開発された品目であり、データだけでなくデータを基にその製品や工程に関する理解の程度を規制当局に示す必要があるため、あえて規定枚数にこだわることなく、QOS を作成した。

1	内容
2	2.3.S.2 製造 (サクラミル、イロハ社)
3	
4	2.3.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール
5	1) 合成ルート
6	1)-1 サクラミル原薬合成工程の流れ図
7	1)-2 サクラミル原薬合成
8	2) 製造方法及びプロセスコントロール
9	2)-1 製造方法の流れ図
10	2)-2 製造方法
11	
12	2.3.S.2.3 原材料の管理
13	1) 出発物質の管理
14	1)-1 CP-6の管理
15	1)-2 CP-8の管理
16	1)-3 出発物質のライフサイクルにわたる管理
17	2) 原材料の管理
18	
19	2.3.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理
20	
21	2.3.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価
22	
23	2.3.S.2.6 製造工程の開発の経緯
24	緒言
25	1) サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性 (CQA)
26	1)-1 サクラミル原薬の目標品質プロファイル
27	1)-2 サクラミル原薬の物理的性質
28	1)-3 サクラミル原薬の不純物の管理
29	1)-4 サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性 (CQA)
30	1)-5 サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性 (CQA) の戦略
31	1)-6 サクラミル原薬のキラル管理戦略

32	1)-7 遺伝毒性不純物の管理戦略
33	2) 開発の経緯
34	2)-1 ルートA：第一世代の合成法
35	2)-2 ルートB：第二世代の合成法
36	2)-3 ルートC：第三世代の合成法
37	3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択
38	3)-1 CP-6の妥当性
39	3)-1-1 CP-6の物質特性の重要度の評価
40	3)-1-1-1 CP-6の重要な物質特性 (Important Material Attribute)
41	3)-1-1-2 CP-6の中程度リスクの物質特性の管理項目
42	3)-1-1-3 CP-6の低リスクの物質特性の管理項目
43	3)-2 CP-8の管理
44	3)-2-1 CP-8の物質特性の重要度の評価
45	3)-2-1-1 CP-8の重要な物質特性 (Important Material Attribute)
46	3)-2-1-2 CP-8の中程度リスクの物質特性の管理項目
47	3)-2-1-3 CP-8の低リスクの物質特性の管理項目
48	3)-3 商業用製造工程の選択の概要
49	4) 知識スペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価
50	4)-1 商業用製造工程の不純物 (中間体及びジアステレオマーを含む)
51	4)-2 サクラミル原薬の重要品質特性 (CQA) に対する製造工程の影響
52	4)-2-1 評価すべき物質特性 (MA) : 類縁物質
53	4)-2-2 評価すべき物質特性 (MA) : 遺伝毒性不純物
54	4)-2-3 評価すべき物質特性 (MA) : キラリティー (立体異性体)
55	4)-2-4 評価すべき物質特性 (MA) : 残留溶媒
56	4)-2-5 評価すべき物質特性 (MA) : 金属不純物
57	5) 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース
58	5)-1 サクラミル原薬のデザインスペースを設定するための焦点領域の多変量プロトコール、実験の概要及び結論
59	
60	緒言
61	5)-1-1 Step 1
62	5)-1-1-1 Step 1の反応の多変量デザイン
63	5)-1-1-2 Step 1の結晶化 (工程) の多変量デザイン

64	5)-1-1-3 Step 1の反応工程及び結晶化工程（出発物質の特性を含む）の初期重要度リス
65	ク評価：
66	5)-1-1-4 Step 1の多変量実験の要約
67	5)-1-2 Step 2
68	5)-1-2-1 ステップ2の反応
69	5)-1-2-1-1 Step 2における不純物品質特性戦略：
70	5)-1-2-2 結晶化工程
71	5)-1-2-3 Step 2の多変量実験の要約
72	6) 製造工程の重要度の評価：最終のデザインスペース及び管理戦略の要約
73	
74	2.3.S.4 原薬の管理（サクラミル、イロハ社）
75	
76	2.3.S.4.1 規格及び試験方法
77	
78	2.3.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性
79	
80	化合物一覧
81	付録－1 サクラミル原薬に混入する可能性のある有機不純物の評価
82	付録－2 製造販売承認申請書における製造方法の記載例
83	付録－3 製造販売承認申請書における製造方法の参考情報
84	付録－4 サクラミル原薬の製造工程の開発の概略
85	付録－5 規制の弾力性について
86	
87	
88	

89 2.3.S.2 製造 (サクラミル、イロハ社)

90

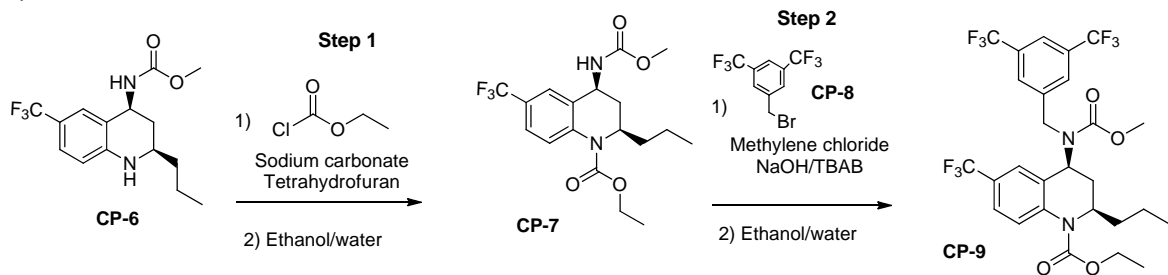
91 2.3.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

92

93 1) 合成ルート

94

95 1)-1 サクラミル原薬合成工程の流れ図



96

97

98 **Figure 2.3.S.2.2-1** サクラミル製造スキーム

99

100 サクラミル原薬の製造方法は2ステップから構成されている。CP-6とクロロギ酸エチルの反応  
101 によりCP-7を得て、さらにCP-8と反応させた後、エタノール-水の溶媒系で再結晶すること  
102 によりサクラミル原薬を得る。

103

104 1)-2 サクラミル原薬合成

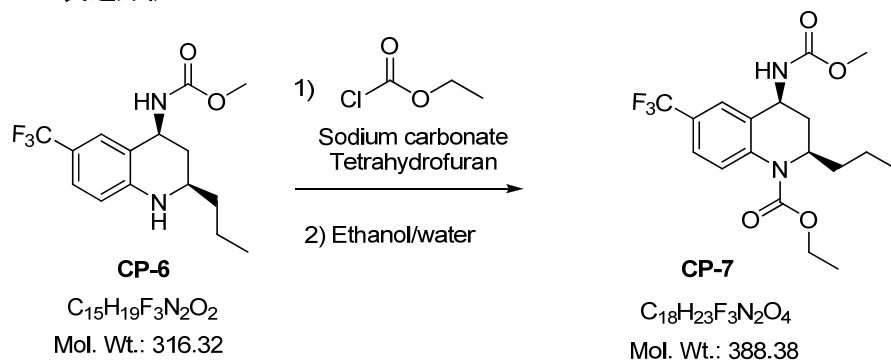
105

106 サクラミル原薬の製造方法を以下に示す。

107 標準ロットサイズはサクラミル原薬の取得量で350 kgである。

108

109 **Step 1: CP-7 の製造方法**



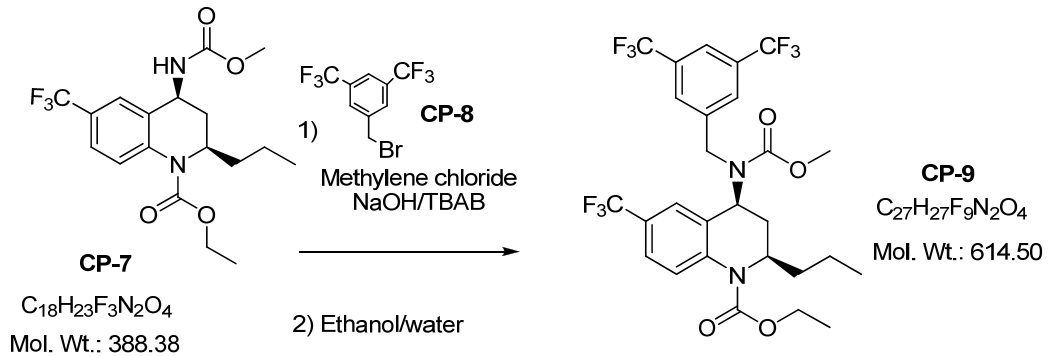
110

111 CP-6、テトラヒドロフラン (CP-6に対して3~15 L/kg)、炭酸ナトリウム (CP-6に対して0.75  
112 ~4.0モル当量) を混合する。クロロギ酸エチル (CP-6に対して2.0~7.5モル当量) を加え、還流  
113 するまで加熱する。反応が終了すれば、反応液をろ過し、ろ液を30°C以下に保ちながら水酸化  
114 ナトリウム溶液を加えて過剰のクロロギ酸エチルを分解する。*n*-ヘキサンを加え、静置し、分液  
する。有機層を濃縮し、蒸留しながらエタノールに溶媒置換する (最終濃度はCP-7に対して4~

115 10 L/kgとする)。水（エタノールの質量に対して25～35%の質量）を加えて冷却し、14～26°C  
116 で攪拌する。析出した結晶をろ過し、エタノールで洗浄し、50°C以下で乾燥してCP-7を得る。

117

118 **Step 2: サクラミル原薬の製造方法**



119

120

121 CP-7とCP-8（CP-7に対して1.0～1.1モル当量）をジクロロメタン（CP-7に対して2～4 L/kg）中  
122 で混合する。温度を12～25°Cに保ちながら、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド（CP-7に対  
123 して0.1～1.0 kg/kg）と水酸化ナトリウム水溶液（CP-7に対して47～50%溶液で2～4 L/kg）を加え  
124 る。反応が終了すれば、ジクロロメタンと水を加え、分液し、有機層を希塩酸で洗浄する。有  
125 機層を濃縮し、蒸留しながらエタノールに溶媒置換する（最終濃度はCP-9に対して4.5 L/kgにす  
126 る）。水（エタノールの質量に対して25～35%の質量）を加えて冷却し、14～26°Cで攪拌す  
127 る。析出した結晶をろ過し、エタノールで洗浄し、50°C以下で乾燥してCP-9（サクラミル原  
128 薬）を得る。

129

130 **代替製造方法**

131 Step 1において、炭酸ナトリウムの代わりにリン酸三ナトリウム・12水和物（CP-6に対して  
132 0.75～4.0モル当量）を使用することができる。

133

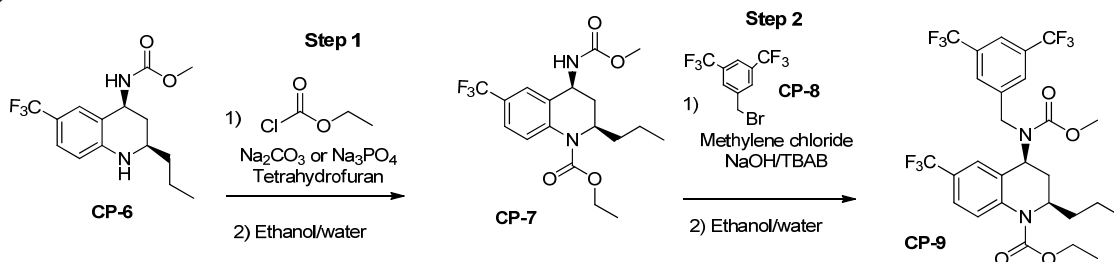
134 **製造スケール及び収率**

135 標準ロットサイズはサクラミル原薬の取得量で350 kgであり、CP-6に対するサクラミル原薬の  
136 標準収率は80%である。

137

138

139 2) 製造方法及びプロセス・コントロール  
 140 2)-1 製造方法の流れ図



141  
142

143 **Figure 2.3.S.2.2-2** サクラミル製造スキーム

144  
145 2)-2 製造方法

146 サクラミル原薬の実生産スケールにおける標準的製造方法を以下に示す。  
 147

148 **Step 1 (重要工程) (反応、抽出、精製、分離、乾燥)**

149 メチル (2*R*,4*S*)-2-プロピル-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イルカル  
 150 バメート (CP-6) [1] (230 kg)、テトラヒドロフラン (1300 L)、炭酸ナトリウム (42.4 kg)  
 151 を仕込み、クロロギ酸エチル (158~592 kg) を加え、還流下で攪拌する。反応液をろ過し、ろ  
 152 液に50%水酸化ナトリウム水溶液を加える。*n*-ヘキサンを加え、静置したのち分液する。有機相  
 153 を濃縮し、エタノールを加え、溶媒量が1400 Lとなるまで濃縮する。エタノールの質量に対して  
 154 25~35%の質量に相当する水を加えて冷却し、20°Cで攪拌する。析出した結晶を分離し、エタ  
 155 ノールで洗浄する。結晶を42.5°Cで乾燥してエチル (2*R*,4*S*)-2-プロピル-4-(メトキシカルボニルア  
 156 ミノ)-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2*H*)-カルボキシレート (CP-7) [2]を得  
 157 る。(収量 253 kg、収率 89%)

158

159 **Step 2 (重要工程) (反応、抽出、精製、分離、乾燥)**

160 Step 1で得られたCP-7 [2] (250 kg)、3,5-ビストリフルオロメチルベンジルブロマイド(CP-8)  
 161 (215 kg) 及びジクロロメタン (750 L) を仕込み、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド  
 162 (TBAB) (50 kg) 及び50%水酸化ナトリウム水溶液 (750 L) を加えて攪拌する。ジクロロメ  
 163 タン及び水を加え、分液し、有機相を希塩酸で洗浄する。有機相を濃縮し、エタノールを加  
 164 え、溶媒量が1800 Lとなるまで濃縮する。エタノールの質量に対して20~35%の質量に相当する  
 165 水を加えた後、毎分0.15~0.5°Cで冷却し、18°Cで攪拌する。析出した結晶を分離し、エタノー  
 166 ルで洗浄する。結晶を42.5°Cで乾燥してエチル (2*R*,4*S*)-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジ  
 167 ル](メトキシカルボニル)アミノ}-2-プロピル-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-  
 168 1(2*H*)-カルボキシレート [3] (サクラミル原薬) を得る。(収量 360 kg、収率 90%)

169

170 **Step 3 (包装工程)**

171 [3]をポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムに詰める。

172

173 **代替製造方法**

174 Step 1において、炭酸ナトリウム (42.4 kg) の代わりにりん酸三ナトリウム・12水和物 (101.4  
175 kg) を使用することができる。

176

177 **工程内分析**

178 Step 2 : 反応を原薬に設定した類縁物質試験方法と同条件のHPLCで追跡する。

179 反応終点 : 残存CP-8 1.2%以下 (面積百分率)

180

181 Step 2 : サクラミル原薬の乾燥終点を確認する。

182 乾燥終点 : 乾燥減量 0.4%以下

183

184



185 **2.3.S.2.3 原材料の管理**

186

187 **1) 出発物質の管理**

188 CP-6 及び CP-8 はいずれも化学的性質及び構造が明らかなこと、サクラミル原薬の重要品質特  
 189 性である不純物プロファイルに影響を及ぼす類縁物質が適切な管理値として設定できたことか  
 190 ら、サクラミル原薬の実生産で使用する出発物質に選定した。

191

192 **1)-1 CP-6の管理**

193 **Table 2.3.S.2.3-1 CP-6の管理値**

管理項目		管理値/判定基準
性状		白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末（肉眼観察）
確認試験		標準物質のスペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める（IR）
類縁物質	CP-4	0.3%以下
	その他（個々）	0.1%以下
	その他不純物合計	0.5%以下（HPLC、面積百分率法）
含量		98～102%（HPLC、絶対検量線法）
残留溶媒	●●	▲▲
Pd含量	Pd	10 ppm以下（ICP-MS）

194

195 **1)-2 CP-8の管理**

196 **Table 2.3.S.2.3-2 CP-8の管理値**

管理項目		管理値/判定基準
性状		白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末（肉眼観察）
確認試験		標準物質のスペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める（IR）
類縁物質	CP-8-25I	0.05%以下
	CP-8-24I	0.05%以下
	その他（個々）	0.1%以下
	その他不純物合計	1.0%以下（HPLC、面積百分率法）
含量		97%以上（HPLC、絶対検量線法）

197

198 **1)-3 出発物質のライフサイクルにわたる管理**

199 **CP-6 及び CP-8 の出発物質の製造業者の管理**

200 CP-6 の製造工程及び分析方法の高度な管理に加え、イロハ社及びすべての（現状及び将来  
 201 の）商業用製造業者は、CP-6 の合成に対するすべての大きな変更が CP-6 の不純物プロファイル

202 に悪影響を与えないことを実証するために評価すると規定したイロハ社の変更マネジメントの  
203 方針に適合する義務がある。

204 調達、品質、製造及び技術開発グループの代表は、出発物質の提案された新規供給業者、又  
205 は、既存の供給業者のプロセス変更について、評価及びレビューに参加する。

206

207 以下の活動を含む適格性評価のプロトコールを準備する：

- 208 ● 新規供給業者においては合成方法／合成スキームを、既存供給業者が製造方法を変更す  
209 る場合は変更の概略を入手する。
- 210 ● 新規供給業者が合成した出発物質（SM）のサンプルを、又は、既存供給業者の製造方  
211 法の変更の際には変更する製造方法により合成した出発物質（SM）のサンプルを入手  
212 する。
- 213 ● 現在の出発物質（SM）の規格に従いサンプルを試験する。分析結果はすべての許容基  
214 準に適合すること。もし必要であれば、適切な追加分析を行う。合成方法及び混入する  
215 可能性のある不純物の情報に基づいて、分析法が十分であるという決定をする。
- 216 ● 供給業者がパイロットスケールで製造した出発物質（SM）を入手し、下流の中間体又  
217 は原薬（API）を合成し、得られた中間体又は原薬（API）について、該当する現在の規  
218 格に従い試験する。分析結果はすべての許容基準に適合すること。評価するロット数は  
219 通常3ロットが必要であるが、供給業者の信頼性や軽微な変更等のリスクに応じて、1ロ  
220 ットに軽減することもある。
- 221 ● 得られた情報は、責任のある担当者が照査する。

222 適格性プロトコールの実行後に以下の措置を実施する。

- 223 ● 新規供給業者、又は、既存供給業者の変更した製造方法で製造した出発物質（SM）が  
224 新規不純物を含まず、現行のサイト／製造方法で製造した出発物質の品質と同等である  
225 ことが評価により確認できれば、当該の変更は商業用として適格であり、社内の変更管  
226 理手順に従い承認を行う。
- 227 ● 評価の結果、出発物質、中間体又は原薬の規格又は試験方法を変更する必要がある場合  
228 は、承認後変更申請を行う。

229

本モックでは出発物質の供給業者のライフサイクルにわたる管理に関する製造業者の方針・  
ポリシーを記載した。ここで記載されたライフサイクルマネジメントに係わる事項は、製造業  
者の品質システムにおいて実行される事項であり、多くはGMPの対象となりうるかもしれない  
が、通常、承認申請時に規制当局に呈示すべき事項としては取り扱われない。しかしながら、  
本モックにおける出発物質CP-6はイロハ社が開発したオーダーメイド化合物であるため、出発  
物質供給業者から合成方法の情報を得ることが可能であると想定し、出発物質の妥当性を説明  
する観点からライフサイクルマネジメントに関する事項を記載した。

230  
231

232 2) 原材料の管理

233 サクラミル原薬の製造工程で使用する原材料の管理項目、管理値及び使用する工程をTable  
 234 2.3.S.2.3-3に示した。本品の製造工程ではBSE/TSEリスクのある原材料は使用していない。

235

236 Table 2.3.S.2.3-3 原材料の管理値

原材料名	使用工程	管理項目	管理値/判定基準
クロロギ酸エチル (ECF)	Step 1	性状 (肉眼観察) 確認試験 (GC)  ホスゲン (限度試験) 純度 (GC)	無色～わずかにうすい黄色の透明な液体 標準物質から得られた主ピークの保持時間と一致する 5000 ppm以下 98.9%以上
テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムブロミド (TBAB)	Step 2	性状 (肉眼観察) 確認試験 (定性反応) 含量 (滴定法)	白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末 臭化物の定性反応 (1) を呈する 98.0%以上
りん酸三ナトリウム・12水和物	Step 1	性状 (肉眼観察) 確認試験 (定性反応)  ヒ素 (ヒ素試験法) 含量 (滴定法)	白色の結晶又は結晶性の粉末 りん酸塩の定性反応及びナトリウム塩の炎色反応を呈する 1 ppm以下 99.0%以上
炭酸ナトリウム	Step 1	性状 (肉眼観察) 確認試験 (定性反応)  含量 (滴定法)	白色の粉末 炭酸塩の定性反応及びナトリウム塩の炎色反応を呈する 99.0%以上
水酸化ナトリウム	Step 1、2	性状 (肉眼観察) 確認試験 (定性反応) 含量 (滴定法)	白色の粒状又は片状の固体 ナトリウム塩の炎色反応を呈する 93%以上
塩酸	Step 2	性状 (肉眼観察) 確認試験 (定性反応) 含量 (滴定法)	無色透明の液体 塩酸の炎色反応を呈する 35.0～37.0%
テトラヒドロフラン (THF)	Step 1	性状 (肉眼観察) 確認試験 (IR)  純度 (GC)	無色透明の液体 波長2970、2860、1460、1380、1180、1070、910及び650 cm <sup>-1</sup> 付近に主な吸収を認める 99.5%以上
<i>n</i> -ヘキサン	Step 1	性状 (肉眼観察) 確認試験 (IR)  純度 (GC)	無色透明の液体 波長2960、1470、1380及び730 cm <sup>-1</sup> 付近に主な吸収を認める 96.0%以上
ジクロロメタン (DCM)	Step 2	性状 (肉眼観察) 確認試験 (GC)  純度 (GC)	無色透明の液体 標準物質から得られた主ピークの保持時間と一致する 99.5%以上
エタノール	Step 1、2	性状 (肉眼観察) 確認試験 (IR)  水分 (水分測定法) 純度 (GC)	無色透明の液体 波長3330、2975、1454、1090及び881 cm <sup>-1</sup> 付近に主な吸収を認める 0.2%以下 99.5%以上
水	Step 1、2		日本薬局方「精製水」に適合する

237

238 **2.3.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理**

239 **1) 重要工程の管理**

240 製造工程の重要度の評価により特定した重要工程パラメータをTable 2.3.S.2.4-1に示した。Step  
241 1及びStep 2のいずれの工程にも重要工程パラメータがあるため、いずれの工程も重要工程とし  
242 た。

243

244 **Table 2.3.S.2.4-1 サクラミル原薬の製造工程における重要工程パラメータ (CPP)**

パラメータ	デザインスペース	標準 操作範囲	パラメータの 重要度とその妥当性
Step 1 結晶化（工程）におけ る水の量（エタノール に対する重量%）	25%~35%	28%~32%	原薬CQAと統計的、機能的に関連 する。
Step 2 冷却速度（°C/min）	0.15~0.5°C/min	0.36°C/min	重要：脱イオン水の上限とともに 冷却速度の上限
結晶化（工程）におけ る水の量（エタノール に対する重量%）	20~35%	28~32%	重要：冷却速度の上限とともに脱 イオン水の上限

245

246 **2) 中間体の管理**

247 中間体CP-7の管理項目及び管理値をTable 2.3.S.2.4-2に示した。

248 この中間体は、上市後の商業製造の25ロットについて試験を行う。もし、全ロット  
249 においてデザインスペースを介して管理項目が管理値に適合していることが確認できれば、そ  
250 れ以降に製造したロットについては以下の試験を行わず、パラメータ管理によるリアルタイム  
251 リリース試験（RTRT）に移行する。なお、RTRTに移行した後は、年間製造ロット数が25ロッ  
252 ト以上の場合は25ロットにつき1ロットの頻度で、25ロット未満の場合は1年間に1ロットにつき  
253 試験を行い、管理値に適合していることを確認する。

254

255 **Table 2.3.S.2.4-2 CP-7の管理**

管理項目		管理値/判定基準
類縁物質 (HPLC)	CP-7-1	1.0%以下
	不純物の合計	5%以下（HPLC、面積百分率法）

256

257 **2.3.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価**

258 サクラミル原薬の製造工程には滅菌工程又は無菌工程はないため、該当しない。

259

## 260 2.3.S.2.6 製造工程の開発の経緯

261

### 262 緒言

263 サクラミル原薬の開発プログラムは、ICH Q8/Q11、Q9つまり QbD で概説される原則を  
264 利用した。サクラミル原薬の製造工程の開発の経緯は、以下の構成である：

- 265 1. サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性
- 266 2. 開発の経緯
- 267 3. 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択
- 268 4. 知識スペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価
- 269 5. 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース
- 270 6. 製造工程の重要度の評価：最終のデザインスペース及び管理戦略の要約

271

### 272 1) サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性 (CQA)

#### 273 1)-1 サクラミル原薬の目標品質プロファイル

274 サクラミル製剤の目標製品品質プロファイル (QTPP) を以下に示す。

275 製剤の有効性

- 276 ・ 有効成分60 mgを含む即放性錠剤
- 277 ・ 原薬が難溶性のため、スプレードライ分散中間製品とした後に錠剤を成型

278 製剤の安全性

- 279 ・ サクラミル原薬であること (確認試験)
- 280 ・ 原薬に混入する可能性のある不純物の管理

#### 281 1)-2 サクラミル原薬の物理的性質

282 サクラミル原薬は開発過程における製造及び結晶多形スクリーニングにおいて、一種類  
283 の結晶形しか認められなかった。さらに、サクラミル原薬は難溶性の化合物であるため、  
284 医薬品としての吸収を高めるために製剤工程ではサクラミル原薬をスプレードライ分散中  
285 間製品としたのち、錠剤を形成する。スプレードライ分散中間製品を製造するために、サ  
286 クラミル原薬をアセトンに40 mg/mL の濃度で溶解させるが、それはサクラミル原薬のアセ  
287 トンへの溶解度 (1000 mg/mL) よりはるかに低い濃度であるため、結晶形及び粒子径の影  
288 響はほとんどない。

289 以上のことから、サクラミル原薬の結晶形及び粒子径等の物理的性質は重要品質特性  
290 (CQA) ではない。

291

292 1)-3 サクラミル原薬の不純物の管理

293 不純物は、製剤の安全性に影響を及ぼす可能性があるため、不純物管理における製造工  
 294 程の影響を調査した。サクラミル原薬の製造工程を通して不純物が増加していくため、不  
 295 純物の生成経路及び除去の挙動を理解し、管理することがサクラミル原薬CQAの管理とな  
 296 る。また、サクラミル原薬は光学活性体として開発されているため、立体異性体について  
 297 も調査が必要である。

299 1)-4 サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性 (CQA)

300 サクラミル製剤の目標製品品質プロファイル (QTPP) 及びICH Q6Aから、サクラミル原  
 301 薬に見込まれる重要品質特性 (CQA) をTable 2.3.S.2.6-1に示したように特定した。

302

303 Table 2.3.S.2.6-1 サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性 (CQA)

品質特性	試験項目	重要度	根拠
性状	性状	Not critical	ICH Q6A*、規格に設定すべき試験項目
確認試験	IR、chiral HPLC	Critical	ICH Q6A、規格に設定すべき試験項目
含量	定量法	Critical	ICH Q6A、規格に設定すべき試験項目
純度	類縁物質	Critical	ICH Q6A Flow Chart #1、 規格に設定すべき試験項目
	遺伝毒性不純物	Critical	遺伝毒性不純物があるため
	残留溶媒	Critical	製造工程でClass 2溶媒を使用するため
	金属不純物	Critical	出発物質CP-6の製造工程でPd触媒を使用する ため
	重金属	Not critical	局方試験
	強熱残分	Not critical	局方試験
物理的・化学的性質	融点	Not critical	結晶多形は存在しないため
粒子径	----	Not critical	ICH Q6A Flow Chart #3 製剤の製造工程で原薬を溶解した後、スプレ ードライ分散中間製品とするため
結晶多形	----	Not critical	ICH Q6A Flow Chart #4 結晶多形は存在せず、また、製剤の製造工程 で原薬を溶解した後、スプレードライ分散中 間製品とするため
光学活性	立体異性体	Critical	ICH Q6A Flow Chart #5 光学活性体のため
水分	乾燥減量	Not critical	吸湿性はないため
微生物限度	----	Not critical	ICH Q6A Flow Chart #6 微生物が生存又は繁殖しないため

304 \*新医薬品の規格及び試験方法の設定について (平成13年5月1日、医薬審発第568号)

305

306

307

解説：

原薬の重要品質特性（CQA）は、製剤の安全性及び有効性や目標製品品質プロファイル（QTPP）に直接影響を及ぼす原薬特性（たとえば原薬の不純物プロファイル）と定義される。それぞれのCQAに適合する一貫した品質を確実にするために、全製造工程中の適切な管理点における管理を含め、最終的に管理戦略を確立する。各々の原薬CQAを管理するための可能性は、例えば、物質特性（MA）、プロセス解析工学（PAT、Process Analytical Technology）、パラメータのデザインスペース、エンジニアリング的な管理、スケール及び装置等の機能的な関係をすべて理解するために、デザインスペースの開発と並行して評価する。

原薬の見込まれる重要品質特性（potential CQA）は、原薬の暫定的な規格と定義される。原薬の製造工程の個々の単位操作デザインスペースを定義するために、原薬が最終的に単離される工程に至るまで、不純物管理に関する製造工程の影響を主に調査する。

もし、原薬の物理的性質、例えば、結晶形や粒子径等の管理が必要な場合には、製造工程の最終の単離工程（結晶化工程）及びそれ以降の工程が当該特性を管理する工程になる。

308

### 309 1)-5 サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性（CQA）の戦略

310 サクラミル原薬の商業製造のためのデザインスペースと管理戦略を原薬の重要品質特性  
311 （CQA）に関連して確立した。サクラミル原薬の製造工程を通して不純物が推移していくため、  
312 不純物（の挙動）を理解し、管理することが原薬の重要品質特性である不純物の管理に繋がる。

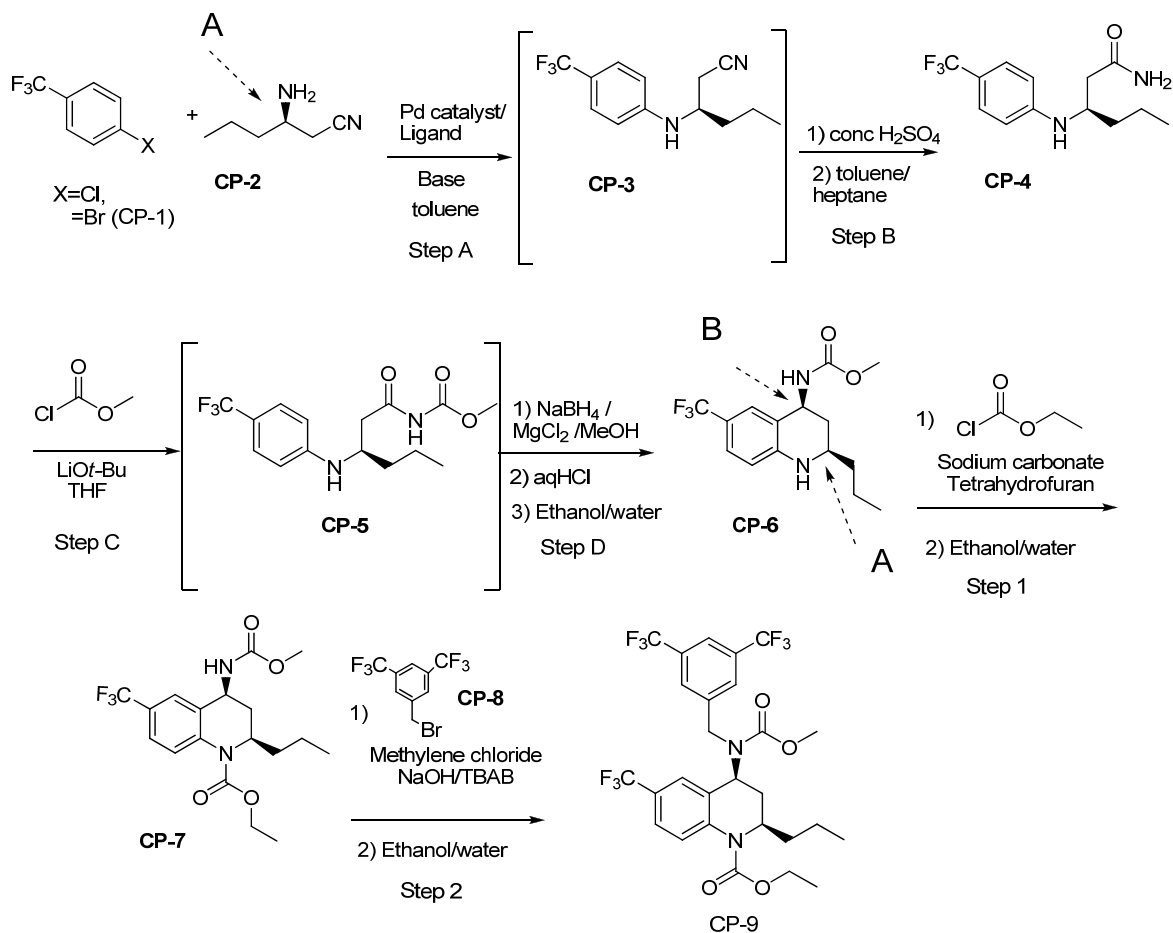
313 以降の CQA 戦略では、初期リスク評価において原薬 CQA になるかもしれないサクラミル合  
314 成における不純物の潜在的な原因を考慮した。

- 315 ● 類縁物質の管理
- 316 ● キラリティー-立体異性体の管理
- 317 ● 遺伝毒性が既知の中間体
- 318 ● 金属不純物
- 319 ● 残留溶媒

320

321 妥当性の説明を支援するため、サクラミル原薬の（出発物質までの合成方法も含む）すべて  
322 の合成方法を提示する。

323



324

325

Figure 2.3.S.2.6-1 サクラミル製造スキーム

326

### 327 1)-6 サクラミル原薬のキラル管理戦略

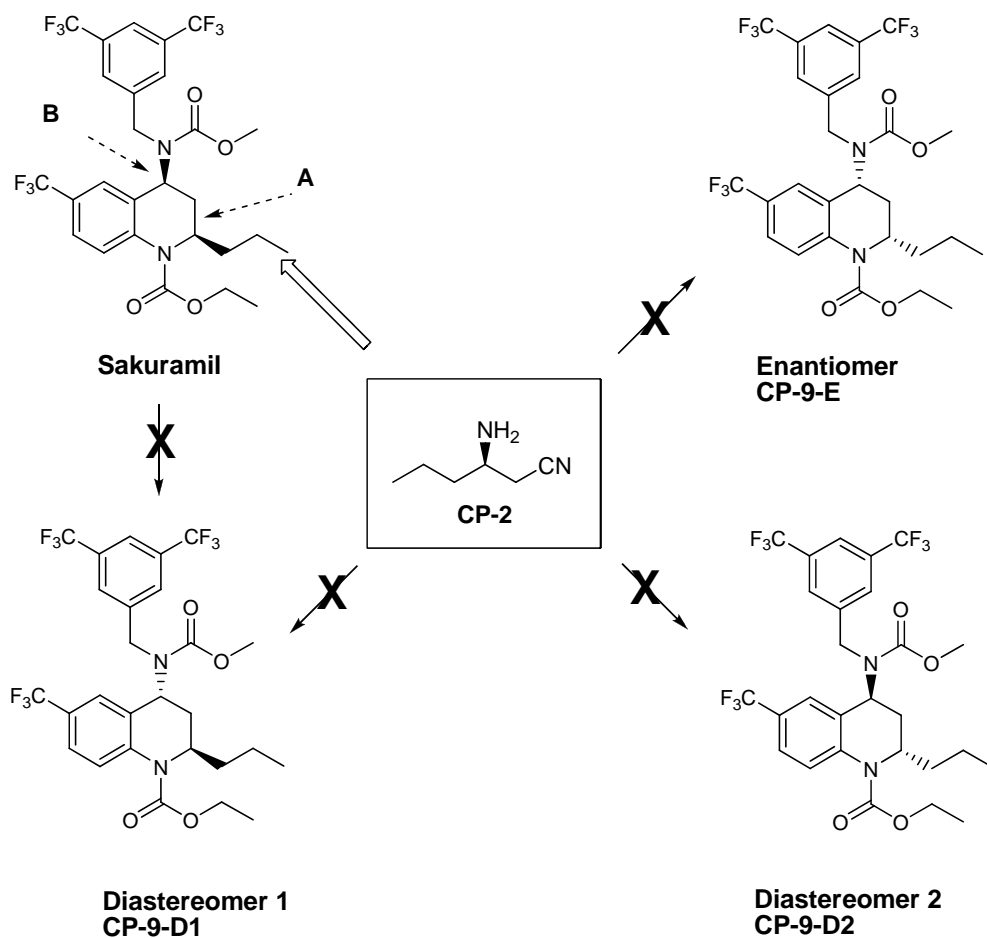
328 CP-6 についてはサクラミルの立体異性体は、高い光学純度で原薬の生産を保障するレベルで管理

329 される。第1の光学中心は、汎用化成品の「キラル・プール」から CP-2 (Figure 2.3.S.2.6-2 中に

330 「A」と示す) として入手し、第2の光学中心 (Figure 2.3.S.2.6-2 中に「B」と示す) は、高い立

331 体選択性を有し実績ある環化反応により構築して CP-6 が生成する。





332

333

334

**Figure 2.3.S.2.6-2** キラル管理：可能性のある鏡像異性体及びジアステレオマー

335

336 **鏡像異性体（エナンチオマー）の議論**

337 CP-6 についてはサクラミル原薬の立体異性体の品質は、CP-2 の供給業者の規格（鏡像異性体が  
 338 1.5%以下）に従って管理される。製造工程の Step 1 に導入された CP-2 の鏡像異性体は、（サク  
 339 ラミル原薬中の）不純物として最終的に鏡像異性体 CP-9-E となる。CP-9-E は、下流工程の CP-  
 340 6、CP-7 及びサクラミル原薬の結晶化工程による精製過程を経ることにより、0.10%未満になる  
 341 ことが示された。さらに、この管理を実証するために、開発段階のキャンペーンにおいて CP-2  
 342 の鏡像異性体 5%を合成の Step A に導入し、6 ステップの製造工程を経て得られたサクラミル原  
 343 薬には CP-9-E が 0.1%以下であった。

344 **ジアステレオマーの議論**

345 トランス異性体の CP-9-D1 が生成するには、理論的には 2 つの可能性が考えられる。一番目  
 346 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であるが、  
 347 検討結果及び文献的にはこの環化反応は禁制反応であり可能性がないことが示された。二番目

348 の可能性として、CP-6、CP-7及び／又はサクラミル原薬の光学中心「B」がラセミ化すること  
349 であるが、開発の過程を通して検討したところ、これらのいずれもラセミ化することは観察さ  
350 れなかった。二番目の可能性のトランス異性体のCP-9-D2に関しては、この化合物は、CP-2の  
351 反対の鏡像異性体が存在し、かつ禁制環化反応におけるトランス選択性及び／又はラセミ化反  
352 応の結果であり、その両者とも可能性は無いことが証明されていることから、存在し得ないで  
353 ありうと考えられる。

#### 354 キラル管理戦略の分析的証明

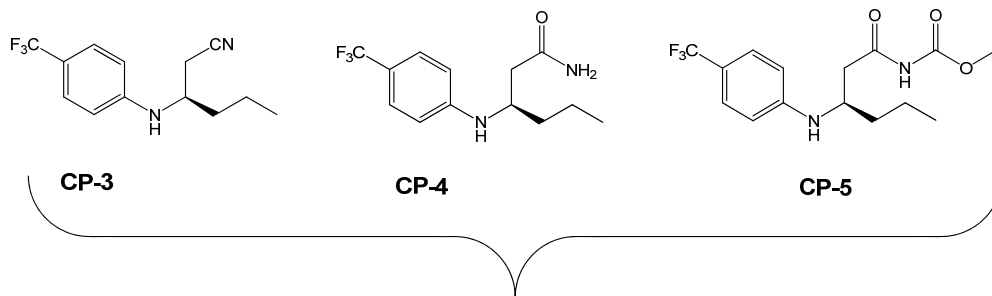
355 前述のキラル管理論を確認するために、開発過程において、サクラミル原薬及び選択した中  
356 間体の3種類のすべての立体異性体を合成し、中間体及びサクラミル原薬においてそれらの立  
357 体異性体が特異的に検出できる分析方法を開発した。製造したサクラミル原薬のすべてのロッ  
358 トは、各々の立体異性体が0.1%以下であった。サクラミル原薬の合成開発の過程でラセミ化の  
359 ような立体化学の変化は観察されなかった。これはこれらの2つの不斉中心がラセミ化する傾  
360 向がなく、安定であるという化学的知識及び文献情報と一致する。

361 不純物の挙動実験（添加実験）において、CP-6中に鏡像異性体（CP-6-E）及びジアステレオ  
362 マー（CP-6-D）をそれぞれ1%添加しても、原薬において0.1%未満（定量限界（LOQ）の  
363 0.05%より低いレベル）になることが確認できた。さらに、Step 1及びStep 2において苛酷な条  
364 件を適用しても、キラリティーが低下する（ラセミ化する）ことはなかった。

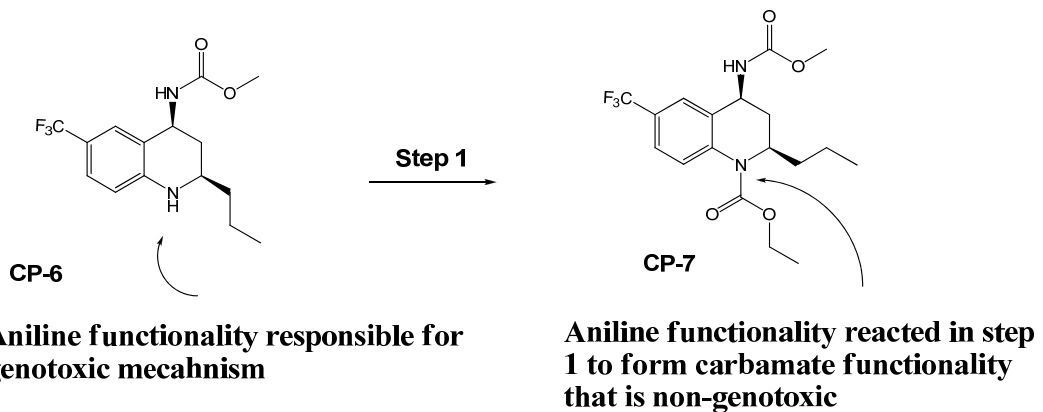
#### 365 1)-7 遺伝毒性不純物の管理戦略

366 存在する可能性のある遺伝毒性不純物を特定するために、サクラミル原薬の合成工程を評価  
367 した。CP-6及びCP-4は、エームズ試験で陽性反応を示した。CP-6及びCP-4の前駆体CP-5及  
368 びCP-3（いずれも単離しない中間体）は、構造活性相関データベース（SAR）により、同様の  
369 アニリン官能基に基づく陽性の警戒すべき構造を示した。しかし、遺伝毒性に関与するアニリ  
370 ン官能基を除去するために、Step 1でこれらの3個の中間体及びCP-6が反応するように商業用  
371 製造方法を設計した。これらの遺伝毒性不純物及び中間体の反応性が高いことに加え、生成し  
372 たCP-7及びCP-9（サクラミル）は疎水性が高いため、Step 1及びStep 2の結晶化工程により、  
373 未反応のアニリン不純物及び副生成物は十分に除去される。これにより、サクラミル原薬にこ  
374 れら4つの遺伝毒性不純物（CP-6, CP-3, CP-4, CP-5）の合計として25 ppm以下に一貫して管理  
375 することが可能である（25 ppmはサクラミル原薬の一日最大投与量から計算した濃度限度値、  
376 本項に多変量開発データを提供し、妥当性を示す）。

377



**Genotoxic-precursor intermediates and potential impurities controlled in CP-6**



**Figure 2.3.S.2.6-3 遺伝毒性の可能性のある中間体とその反応性**

解説：

遺伝毒性不純物については、欧州医薬品庁（EMA）が2006年にガイドライン<sup>1</sup>を最終化し、2007年から運用を開始している。また、米国FDAも2008年にガイダンス案を発表し、現在、ICHにおいても複合領域のガイドラインICH M7としてトピック化され、議論が始まっている。

EMAのガイドラインでは、まず、遺伝毒性を示す不純物について「閾値に関連した遺伝毒性メカニズム」があるかどうかを判断する。この閾値に関連したメカニズムの証拠がある場合には、1日許容量（PDE）を無影響量（NOEL）と安全係数（UF）から求め、安全性を評価する。メカニズムの証拠がない場合にはまず製剤学的に検討し、その不純物が除去できるかどうかを評価し、それ以上下げられないレベルであれば、その値が1.5 µg/day を超えるかどうかを評価する。この1.5 µg/day を毒物学的閾値（thresholds of toxicological concern, TTC）としている。1.5 µg/day を超えなければ、その不純物は無視できるリスクとされ、超える場合は、それが当該医薬品の用法用量や特性などから許容できるかどうかを判断する。

TTCとは、それ以下ではヒトの健康にリスクを与えない1日許容摂取量のことをいい、通常、ヒト生涯の発がんリスクが100万分の1を超えない“実質安全量”を推定した値である。これは、

食品汚染化学物質や食品添加物の評価のために開発され、FDAやFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）などで利用されている。そのコンセプトは、毒性試験が実施されていない場合でも、既存毒性データや化学構造などから、問題となっている化学物質について有害性リスクのないヒト暴露量の閾値を確立することである。数百の発がん物質および非発がん物質のデータに基づき、TTCの値は、非発がん物質や非遺伝毒性発がん物質については一人当たり1.5 µg/day、遺伝毒性発がん物質では0.15 µg/dayとされている。

医薬品の遺伝毒性不純物でのTTC値1.5 µg/dayは、遺伝毒性物質ではあるものの医薬品としてのベネフィットを考慮して10倍ゆるいTTCを設定している。

サクラミル原薬の濃度限度値は以下のように計算する。

サクラミル原薬の一日最大投与量：60 mg (= 0.06 g)

TTC 値：1.5 µg/day

$$\begin{aligned} \text{サクラミル原薬の遺伝毒性不純物の濃度限度値} &= \text{TTC} \div \text{一日最大投与量} \\ &= 1.5 \mu\text{g/day} \div 0.06 \text{ g/day} \\ &= 25 \text{ ppm} \end{aligned}$$

遺伝毒性不純物が複数存在する場合に、それらの構造がお互いに関連しない場合は、TTCを個別に適用可能である<sup>2</sup>。しかしながら、本ケースのCP-3～CP-6のアニリン官能基のように遺伝毒性に関与する構造が共通している場合には、同じ遺伝毒性機構で同一の分子標的に作用することが予想される。このため、CP-3～CP-6の合計がTTC（1.5 µg/day；サクラミル原薬中に25 ppm）以下となるように設計している。

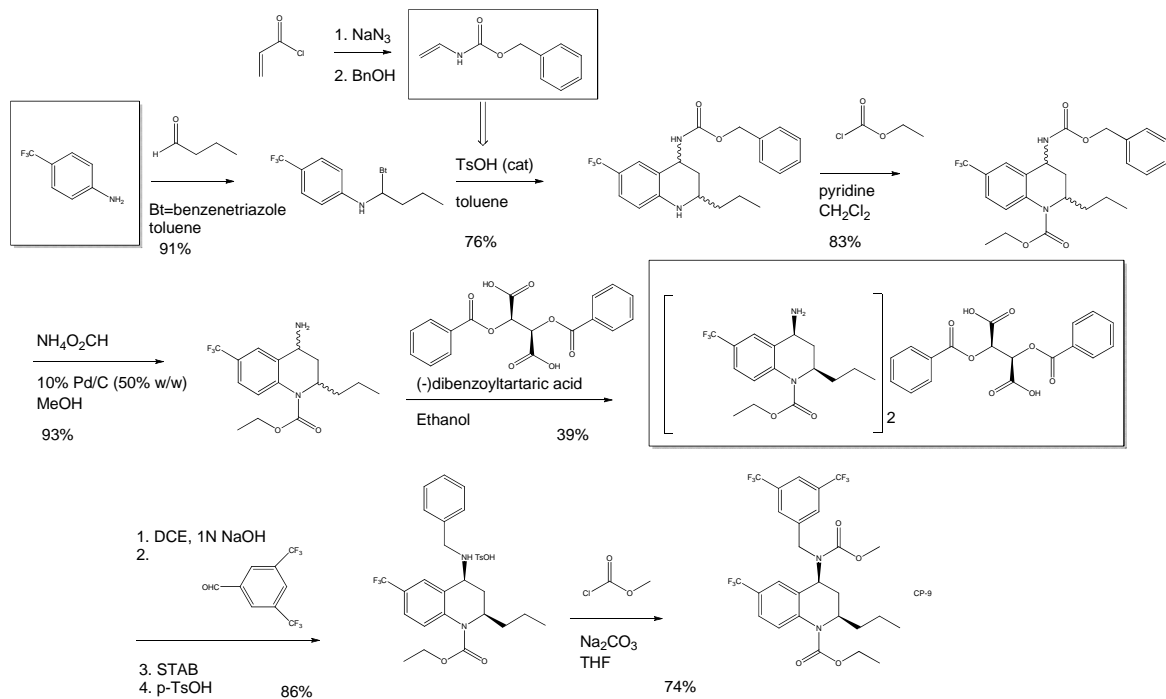
なお、ICHガイドライン「ICH M7；潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」が制定されれば、その規定に従う必要がある。

<sup>1</sup> Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006

<sup>2</sup> Questions and answers on the “Guideline on the limits of genotoxic impurities”, 23 September 2010, EMA/CHMP 431994/2007 Rev. 3

384 2) 開発の経緯

385 2)-1 ルート A：第一世代の合成法



386

387

388

Figure 2.3.S.2.6-4 ルート A：第一世代の合成法

389

● 短所

390

- 光学分割により不要な鏡像異性体 50%を廃棄：多量の製品を製造するためには合理的でない

391

392

● 安全性：有害な試薬／危険な化学反応の使用

393

- Trifluoromethylbromoaniline (潜在的に HF が生成)

394

- N-vinylcarbamate (重合し、不純物を生成)

395

- Azide 化学 (爆発性)

396

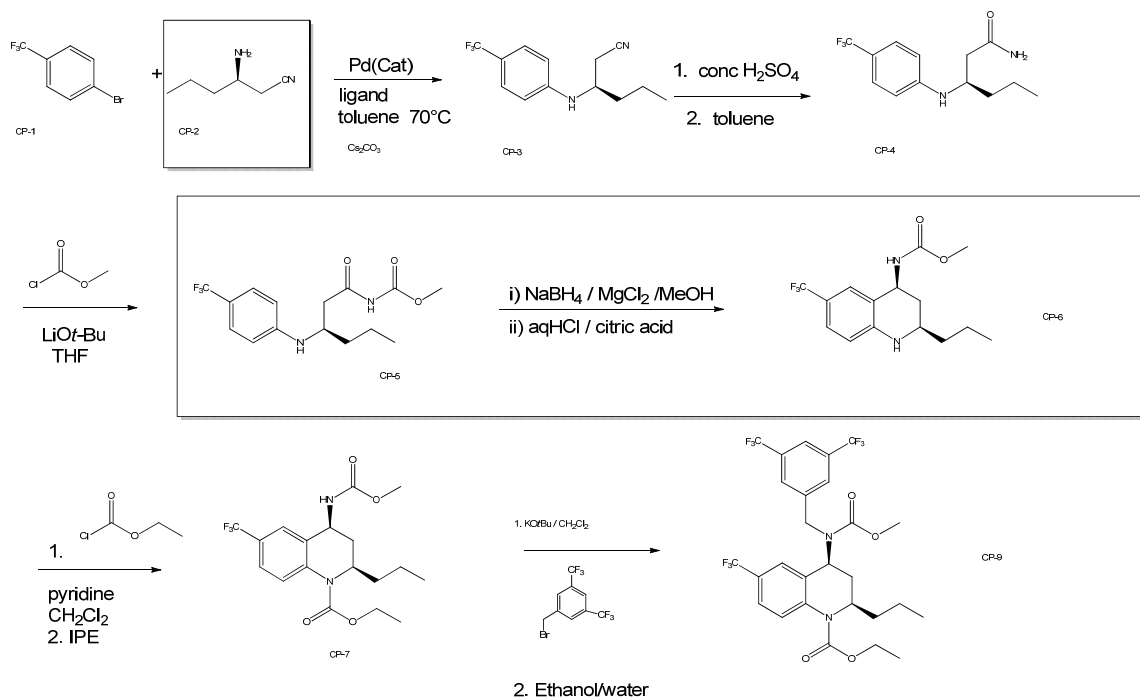
● 危険な化学反応を使用するために、このルート of 供給業者は限定

397

- 将来的な供給に課題

398

399 2)-2 ルート B : 第二世代の合成法



400

401 **Figure 2.3.S.2.6-5** ルート B : 第二世代の合成法

402

403 ルート A からの改善点

- 404 ● 有害試薬の使用を減らす、より安全で信頼できる技術の使用
- 405 ● 光学分割ステップの除去
- 406 ● 一般的なプラントで操作できる技術
- 407 ● 大量の製品を製造するために、より効果的な設備稼働
- 408 ● 商業生産部門のための複数のベンダー及び供給業者のオプション。

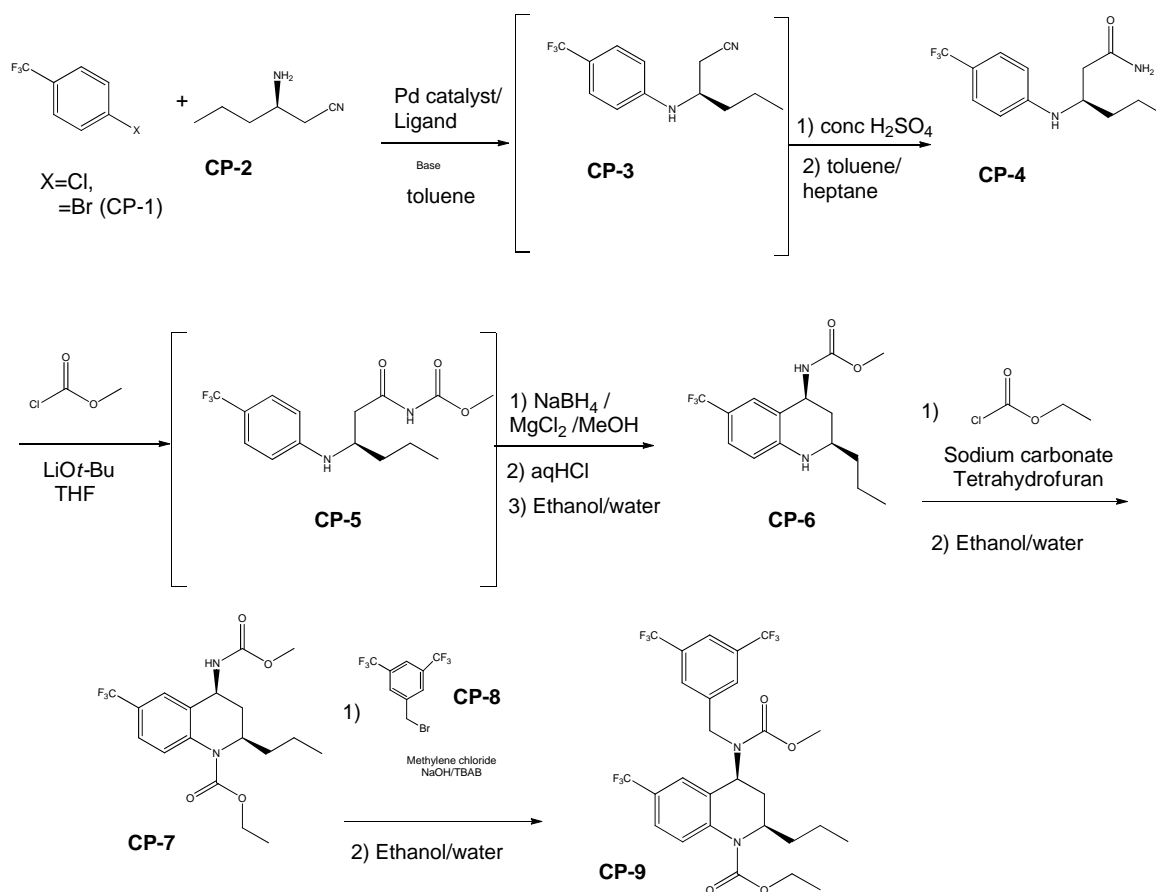
409 商業化のために取り組む必要のある製造工程の課題

- 410 ● CP-6 から CP-7 へのステップ
  - 411 ○ 反応溶媒はジクロロメタン (DCM)、結晶を単離する溶媒としてイソプロピル
  - 412 ○ エーテル (IPE)
  - 413 ○ クロロギ酸エチル (ECF) を反応させるための塩基としてピリジンの使用
  - 414 ○ 分解を抑えるために低温で反応
  - 415 ○ 反応は一般的に未反応の出発物質が 2% 残存

416 • CP-7からサクラミル原薬へのステップ

- 417 ○ CP-7が存在しないとき、カリウム *t*-ブトキシドは塩化メチレンと反応、潜在的  
 418 な安全性の問題が特定
- 419 ○ 除去しにくい不純物の生成を避けるため、カリウム *t*-ブトキシドを反応系内に滴  
 420 下
- 421 ○ 2つの固形物の仕込み/作業員が暴露される可能性
- 422 ○ 多量のジクロロメタン (DCM) が必要
- 423 ○ 感作性物質 (P-4) に分類される高価な試薬の CP-8 (3,5-トリフルオロベンジル  
 424 ブロマイド) の大過剰 (1.4 当量) が必要
- 425 ○ 反応は、一般的に未反応の出発物質が 1~2.5% 残存
- 426

427 2)-3 ルート C : 第三世代の合成法



428

429

430

Figure 2.3.S.2.6-6 ルート C : 第三世代の合成法

431 商業製造工程への主要な改善

432 • CP-6 から CP-7 へのステップ

- 433 ○ 反応溶媒は THF、結晶を単離する溶媒としてエタノール/水
- 434 ○ ピリジンをリン酸三ナトリウム及び/又は炭酸ナトリウムに変更\*
- 435     ▪ 安定性の問題なし
- 436     ▪ 反応は、一般的に未反応の出発物質が0.5%以下

437

438 • CP-7 からサクラミル原薬へのステップ

- 439 ○ 反応は50%水酸化ナトリウム溶液及び相間移動触媒の使用により進行
- 440 ○ ジクロロメタン (DCM) が依然として必要だが、容量をかなり減少
- 441 ○ 試薬/溶媒間の安定性又は非互換性の問題
- 442 ○ 新製造工程では、感作性 (P-4) に分類される高価な試薬であるCP-8 (3,5-トリフルオロベンジルブロマイド) が1.03倍当量まで減少 (旧製造工程では1.4倍当量)
- 443
- 444
- 445 ○ 反応は、一般的に出発物質が0.5%以下

446

447 \*リン酸三ナトリウム及び炭酸ナトリウムは、デザインスペース開発の一部であり、S.2.2においてオプション (両者ともに使用できるもの) として示す。

449

450



451 **3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択**

452 イロハ社は、構造が特定されている CP-6 及び CP-8 を出発物質 (Starting Materials、SM) とし  
453 て提案する。提案するサクラミル原薬の製造方法は最終の 2 つの反応工程からなる合成法であ  
454 り、サクラミル原薬の重要な骨格が合成され、組み合わされて原薬が作り出される。この製造  
455 方法は、膨大な実験及び製造経験に基づく深い工程の理解により確立した。また、サクラミル  
456 原薬の品質を担保するために、出発物質の規格を適切に設定した。

457 前章で示したように、3 つの開発ルートにより製造したすべての CP-6 から製造したサクラミ  
458 ル原薬が現在の規格に適合した。加えて、複数の供給業者から第二世代及び第三世代の合成法  
459 を用いて CP-6 を製造した。これらのすべては類似の不純物プロファイルを有し、高品質の CP-6  
460 及びサクラミル原薬が得られた。すべてのロットあるいはいずれの製造方法により製造したサ  
461 クラミル原薬において、0.15%を超える不純物は観察されなかった。

462

解説：

出発物質の選択とその管理は、原薬の品質を構築する上で重要な要素である。S.2.2の製造方法の記述に含まれる出発物質は、製造工程においてGMPでの運用が開始する点を示す。出発物質の物質特性 (MA) に機能的に関連する原薬の重要品質特性 (CQA) の妥当性が正当化され、維持され、管理されることを保証するために、リスクが高い又は中程度の出発物質の物質特性 (MA) を規格 (2.3.S.2.3を参照) に反映する。例えば、出発物質中の不純物は原薬の製造工程に混入することで最終原薬の品質に影響を及ぼす可能性があるため、これを管理する。

463

464 **3)-1 CP-6 の妥当性**

465 CP-6 はよく特性解析され、物理的、化学的に安定であり、そして、イロハ社及びイロハ社に  
466 より適格性が確認された外部製造業者によって製造する。CP-6 は安定であることから、輸送や  
467 保管にも適している。

468 CP-6 は、イロハ社、イタリアのニホ社、ドイツのヘト社、フランスのチリヌ社で製造された。  
469 商業スケールで製造した CP-6 はサクラミル原薬へと変換され、Phase 3 及び正式な ICH 安定性  
470 試験に供したサクラミル製剤の製造に使用した。CP-6 の品質は Table 2.3.S.2.6-2 に示す商業用に  
471 設定した管理値により厳しく管理している。

472 再現性のよい合成工程及び最終的な溶媒にエタノール/水混液を用いる頑健な再結晶工程に  
473 より、CP-6 の望ましい不純物プロファイルを維持することができる。

474 出発物質の CP-6 に混在する 0.1%を越える製造工程由来の不純物は全て同定され、実証された  
475 添加実験のデータ、デザインスペースの知識、スケール及び製造段階の設備をもとに適切な管

476 理基準及び管理手段を確立した。個別規格を設定しない不純物に関しては「その他」の不純物  
 477 として0.1%以下で管理する。CP-6に由来する不純物は、原薬中に0.15%以上残留しない。  
 478 CP-6の安定性評価において明確な分解（significant degradation）は観測されず、CP-6は安定で  
 479 あった。CP-6の30℃/65%RH条件下における社内的な安定性試験の18ヶ月のデータにおいて、  
 480 0.1%を超える分解物の増加又は不純物の変化はなかった。

481  
 482

Table 2.3.S.2.6-2 出発物質CP-6の管理項目及び管理値

試験項目	A	管理値 <sup>1</sup>	実績値	コメント： 重要度の表示
性状	No	白色～微黄色 結晶又は結晶性の粉末	B	低リスク
確認試験（IR）	No	標準物質のスペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める	試験に適合	中程度リスク
類縁物質	Yes			
CP-4		0.3%以下 <sup>2</sup>	0.01%以下～ 0.04%	高リスク 3000 ppm（0.3%）は原薬中で10 ppm未満となる
CP-6-E （鏡像異性体）		1.0%以下	0.01%以下	低リスク <sup>4</sup> CP-3の供給業者の規格で管理
CP-6-D1 （ジアステレオマー）		1.0%以下	0.1%以下	低リスク <sup>4</sup> CP-3の供給業者の規格で管理
その他（個々） <sup>3</sup>		0.1%以下	0.05%以下～ 0.2%	中程度リスク
その他の不純物の合計		0.5%以下	0.1～0.2%	中程度リスク
含量	No	98～102%	97.0%～103%	中程度リスク
残留溶媒	No	●●	▲▲	
Pd含量	No	10 ppm以下	1 ppm以下	中程度リスク

483  
 484  
 485  
 486  
 487  
 488  
 489  
 490  
 491  
 492  
 493  
 494  
 495

A：品質に影響する潜在的な変動

B：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末

<sup>1</sup>これらの許容基準は製造経験や理解の蓄積により変更した。開発段階において、幾つかのロットは提示した現在の管理値に適合しなかったものの、そのまま製造を進めた際にも、規格に適合するサクラミル原薬が得られることを確認した。

<sup>2</sup>不純物挙動実験において1%まで許容

不純物挙動実験：不純物をラボロットに添加し、不純物の生成と除去、除去能力あるいは反応して生成した不純物を同定するために、工程の評価を行った。

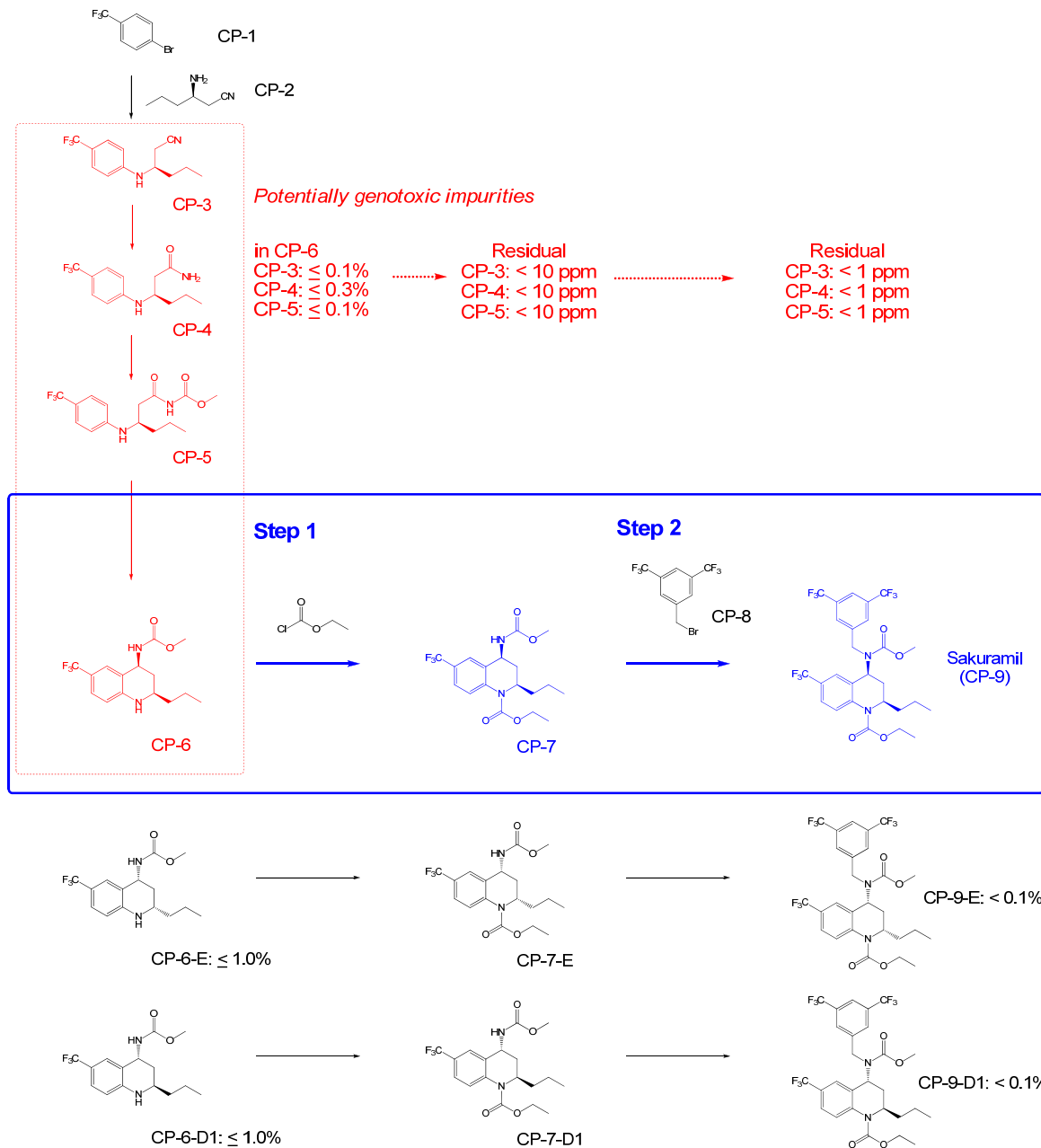
<sup>3</sup>CP-6の前駆体であるCP-5及びCP-3は個別規格を設定しない「その他」の不純物としてモニターし、管理する。

<sup>4</sup>no-riskを含む

496 **3)-1-1 CP-6の物質特性の重要度の評価**

497 サクラミル原薬の製造工程における CP-6 の類縁物質の挙動を Figure 2.3.S.2.6-7 に示した。

498 CP-6 及び CP-4 は、エームズ試験が陽性であった。これらの中間体の前駆体の CP-5 及び CP-3  
 499 は、構造活性相関データベースにより遺伝毒性を警戒すべき陽性の構造を示したことから、CP-  
 500 6 及び CP-4 と同様に潜在的な遺伝毒性不純物（PGI）として管理する。



501

502

**Figure 2.3.S.2.6-7 CP-6 の類縁物質のサクラミル原薬の製造工程における挙動**

503

### 504 3)-1-1-1 CP-6の重要な物質特性 (Important Material Attribute)

505 CP-4は重要な物質特性として特定され、CP-6の管理値として0.3%に設定した。CP-4は、サ  
506 クラミル原薬の製造工程の4つの遺伝毒性不純物のうちの1つである。4つのすべての遺伝毒性  
507 不純物は総量で管理し、その濃度限度値はサクラミル原薬において25 ppm以下とする（この値  
508 がTTCから確立した濃度限度値である）。CP-5及びCP-3（2つの他の遺伝毒性不純物）は、上  
509 表に示すとおり個別規格を設定しない「その他」の不純物としてCP-6に混在する量として0.1%  
510 以下の管理値を設定している。しかしながら、これらの2つの不純物を各々0.1%の基準で管理  
511 しても、原薬中に混在するCP-5及びCP-3は、通常その総量は1 ppm以下である。これら2つ  
512 の不純物にとって、除去ファクターは遺伝毒性の原因であるアニリン官能基の反応性と直接に  
513 関連するが、それらの不純物のアニリン官能基の反応性はCP-4のアニリン官能基に比べて100  
514 倍以上大きい。したがって、サクラミル原薬を製造する際に、CP-6中に混在するCP-4を試験し  
515 て管理することは、極めて合理的であり、これら3つのすべての不純物の合計を10 ppm以下に  
516 することを保証する。さらに、不純物挙動実験の結果及び最終的な遺伝毒性不純物CP-6の管理  
517 戦略も考慮して、サクラミル原薬中に混在するCP-3、CP-4、CP-5の合計の目標値を10 ppm以  
518 下に設定した。CP-4の上流部での重要管理点は以下にまとめたすべての遺伝毒性不純物を併せ  
519 た管理戦略の一部である（CP-6の制御に関する詳細は、次の章であるデザインスペース及び管  
520 理戦略の概要に記す）。

### 521 遺伝毒性不純物の管理戦略の要約

522 CP-4、CP-5及びCP-3の管理戦略：

523 CP-6において、重要な物質特性（MA）であるCP-4が0.3%以下であり、CP-5が0.1%以下及  
524 びCP-3が0.1%以下であれば、サクラミル原薬に混在するこれら3つの不純物の合計は10 ppm  
525 以下が担保できる。

526 CP-6（出発物質）の管理戦略：

527 Step 1及びStep 2のデザインスペースの製造工程を経るとき、10 ppm未満（原薬中に混在す  
528 る原薬CQAのCP-6の規格は10 ppm以下）である。

529 したがって、全体的な遺伝毒性（不純物）の管理戦略として、これらの2つの管理値の合計  
530 は、CP-5、CP-3、CP-4及びCP-6が25 ppm未満であることを担保できる（25 ppmはサクラミル  
531 原薬の一日あたりの投与量に基づく濃度限度値）

### 532 3)-1-1-2 CP-6の中程度リスクの物質特性の管理項目

533 確認試験、定量法、個別規格を設定しない不純物及び不純物合計は重要な物質特性として特  
534 定されなかった。

535       しかしながら、これらの試験は CP-6 の現在の供給業者を管理するうえで、また、新たな供給  
536 業者を追加する際の評価において、考慮を要する事項である。これらの試験は、開発の過程で  
537 評価できなかった潜在的な新たな起源由来の不純物を同定する機会を提供する。さらに、中間  
538 体の CP-7 及びサクラミル原薬に設定した下流での試験において、CP-6 から未知不純物が混入し  
539 た場合に検出でき、未知不純物の混入を回避できる方法を設定した。  
540

### 541 **3)-1-1-3 CP-6 の低リスクの物質特性の管理項目**

542       鏡像異性体 (CP-6-E) とジアステレオマー (CP-6-D1) は、サクラミル原薬 CQA に対するリ  
543 スクが低い物質特性である。前述の通り、キラリティーは CP-2 において管理されており、製造  
544 工程ならびに中間体はキラリティーの管理に影響を与えない。さらに、製造工程ですべての異  
545 性体を十分に除去することができ、また、その方法は正しい鏡像異性体であるサクラミル原薬  
546 に特化したものであることが確認できている (中間体及び原薬の規格は、すべての立体異性体  
547 に特異的である)。したがって、鏡像異性体が製造されても、製造工程の早い段階で検出でき  
548 る。これに加えて、サクラミル原薬における試験方法はジアステレオマーに対しても特異的で  
549 あり、ジアステレオマーは個別規格を設定しないその他の不純物 (0.10%以下) に分類される。

550       鏡像異性体及びジアステレオマーの管理は、CP-6 の購入規格及び製造所の品質システムによ  
551 り維持する。

552

### 553 **3)-2 CP-8 の管理**

554       出発物質 CP-8 は構造活性相関データベースにより陽性の警戒すべき構造を呈したが、エーム  
555 ズ試験の結果は陰性であった。そのため、サクラミル原薬中に混在する CP-8 は「その他」の不  
556 純物として 0.10%以下で管理する。

557       CP-8は、複数の供給業者がそれぞれの特許で守られた製造方法により製造している市販の化  
558 成品である。CP-8は複数の供給業者より Table 2.3.S.2.6-3に示した適切な規格に適合するものを  
559 購入する。

560

561

562 Table 2.3.S.2.6-3 出発物質CP-8の管理項目及び管理値

試験項目	A	管理値	実績値	コメント： 重要度の表示
性状	No	白色～微黄色 結晶又は結晶性の粉末	B	低リスク
確認試験（IR）	No	標準物質のスペクトルと同 一波長のところに同様の強 度の吸収を認める	試験に適合	中程度リスク
CP-8-OH	No	1%以下 <sup>1</sup>	0.2%以下	低リスク 反応しない
CP-8-CHO	No	1%以下 <sup>1</sup>	0.2%以下	低リスク 反応しない
CP-8-25I	Yes	0.05%以下 <sup>2</sup>	0.02%以下	高リスク 出発物質CP-8と同様に反 応、ほとんど除去できない
CP-8-24I	Yes	0.05%以下 <sup>2</sup>	0.02%以下	高リスク 出発物質CP-8と同様に反 応、ほとんど除去できない
その他（個々）	No	0.1%以下	0.1%以下	中程度リスク
その他の不純物の 合計	No	1.0%	0.1%以下～ 0.3%	中程度リスク
含量	No	97%以上	99.7～100%	中程度リスク

563 A：品質に影響する潜在的な変動

564 B：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末

565 <sup>1</sup>不純物挙動実験において3%まで許容

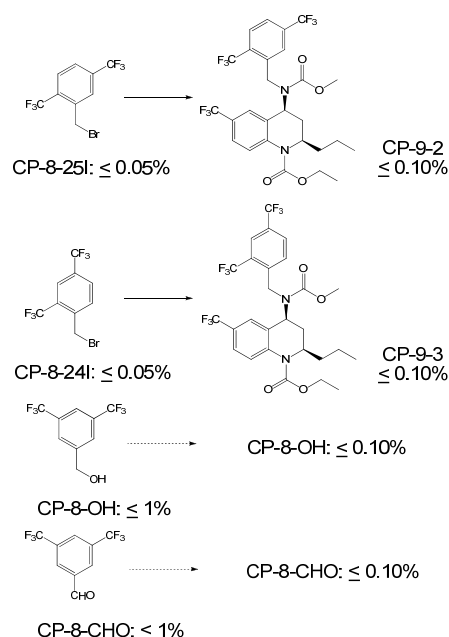
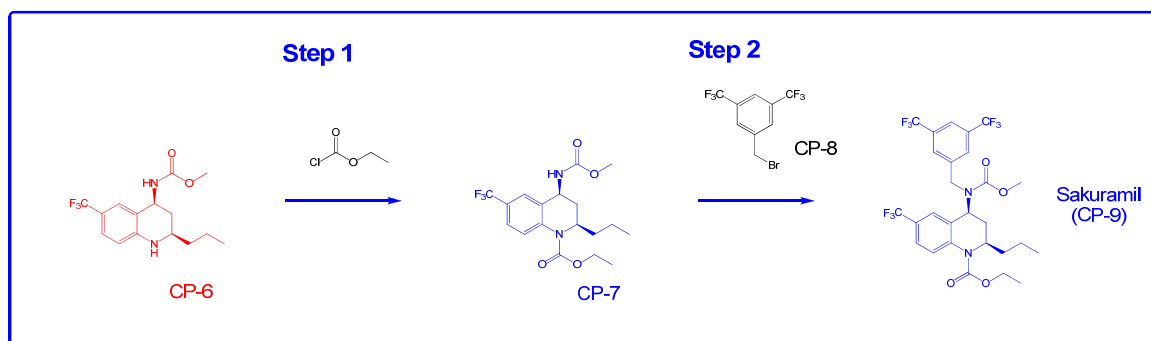
566 <sup>2</sup>不純物挙動実験において0.1%であれば、サクラミル原薬で0.1%以下

567

### 568 3)-2-1 CP-8の物質特性の重要度の評価

569 サクラミル原薬の製造工程におけるCP-8の類縁物質の挙動をFigure 2.3.S.2.6-8に示した。

570



571

572

**Figure 2.3.S.2.6-8 CP-8 の類縁物質のサクラミル原薬の製造工程における挙動**

573

574 **3)-2-1-1 CP-8 の重要な物質特性 (Important Material Attribute) :**

575 ベンジルブロマイドの2つの位置異性体は上の表に示したように重要な物質特性 (MA) であ  
 576 る。重要な物質特性であると判断した理由は、これらの化合物が原薬の異性体を生成すること  
 577 に起因する。これらの2つの異性体は、反応機構的に CP-8 と同様に反応し、サクラミル原薬  
 578 (表の脚注の不純物挙動実験データ参照) を単離する最終結晶化工程においてほとんど除去で  
 579 きない。

580 以上のことから、サクラミル原薬の品質を担保するため、それぞれの管理値 (そして管理戦  
 581 略) を 0.05%以下とした。

582 **3)-2-1-2 CP-8 の中程度のリスクの物質特性の管理項目**

583 確認試験、定量法、個別規格を設定しない不純物及び不純物合計は重要な物質特性として特  
584 定されなかった。

585 しかしながら、これらは CP-8 の現在の供給業者の管理及び新たな供給業者を評価する上で考  
586 慮を要する事項である。これらの試験は、開発の過程で評価できなかった潜在的な新たな起源  
587 由来の不純物を同定する機会を提供する。さらに、サクラミル原薬の試験方法は CP-8 から未知  
588 不純物が混入した場合に検出でき、未知不純物の混入を回避できる方法を設定した。  
589

### 590 3)-2-1-3 CP-8 の低リスクの物質特性の管理項目

591 CP-8-OH 及び CP-8-CHO は重要な物質特性ではない。これらの不純物は、いずれも最終工程  
592 で反応せず、原薬の最終単離工程において十分に除去される。添加実験により、それぞれ 3%を  
593 添加しても、原薬において個別規格に設定しない 0.1%以下に容易に除去できることが示された。

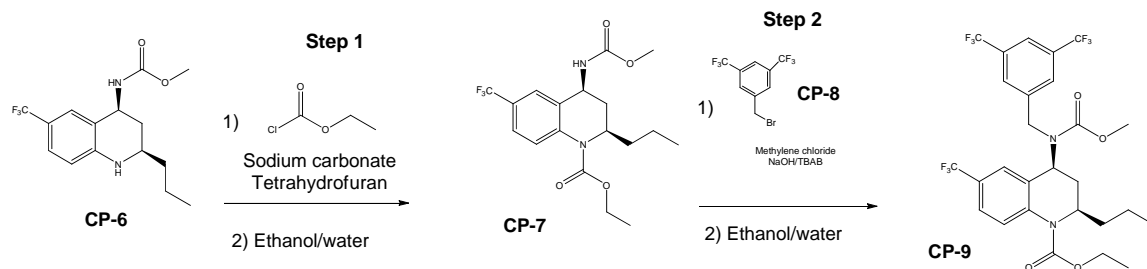
594 この重要でない試験は、CP-8 の購入規格及び製造所の品質システムにより維持する。

595

### 596 3)-3 商業用製造工程の選択の概要

597 CP-6及びCP-8を出発物質 (SM) に選択した。CP-6を出発とするサクラミル原薬の製造工程は  
598 商業製造のためにバリデーションする予定である。

599 サクラミル原薬の商業用製造工程



600

601

602



#### 603 4) 知識スペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価

604 サクラミル原薬の商業用製造工程が一旦確立され、製造工程の入力物（原材料、出発物質、  
605 中間体等）と操作パラメータ（及び、それぞれの重要度の程度）及び原薬の重要品質特性  
606 （CQA）の機能的な関係の理解が進み、製造工程のデザインスペース及び管理戦略が最終的に  
607 明らかになる。

608 まず、リスク評価の過程において、潜在的な重要工程パラメータ（potential CPP）と製造スケ  
609 ールや装置への潜在的な依存性を特定し、原薬の品質に影響を及ぼす可能性を評価する（その  
610 ことは、それぞれの重要性の理解や、入力物や操作パラメータを高リスク（重要）、中程度リ  
611 スク、低リスクとして決定することにつながる）。このリスク評価の過程において、各製造工  
612 程を個別に考察した。初めに、各工程の生成物の物質特性（MA）が原薬の重要品質特性  
613 （CQA）に影響を及ぼす可能性に関して考察した。原薬を単離する工程までは、原薬の製造工  
614 程に対して不純物の評価を厳密に行い、原薬を単離する工程では物理的特性も評価した。続い  
615 て、各工程における入力物（input）と操作パラメータに関し、当該ステップの重要な不純物特  
616 性に影響を及ぼす可能性について評価した。

617 この初期の体系的なリスク評価（structured risk assessment）では、製造工程の開発研究及びス  
618 ケールアップ、化学と製造工程に関する反応機構論・速度論的な理解を通して得られた知識を  
619 活用した。製造工程の入力物（原材料、出発物質、中間体等）、操作パラメータ及びこれらに  
620 関連する可能性のある原薬の重要品質特性を特定したのちに、以下のことを目的に実験計画を  
621 作成し、優先順位をつけて実行した。その目的とは、（a）特定したパラメータが品質特性に影  
622 響を与えるか否かを明らかにし、（b）この影響の程度を決定し、規格に適合する原薬を製造す  
623 ることができるデザインスペース／立証された許容範囲（PAR）を特定することである。

#### 624 4)-1 商業用製造工程の不純物（中間体及びジアステレオマーを含む）

625 サクラミル原薬の製造工程において混入する可能性のあるすべての不純物を次図のサクラミ  
626 ル原薬の不純物カスケードにまとめた。

627 CP-6に存在する0.1%を超えるすべての工程由来不純物を同定し、引き続き合成工程における  
628 不純物の除去データを基に適切な限度値を設定した。個別規格を設定しない個々の不純物は、  
629 CP-6において0.1%以下で管理されている。CP-6に由来する不純物は、原薬に含まれる主要な不  
630 純物の原因とはならない。CP-6及びサクラミル原薬が適切な不純物プロファイルを有すること  
631 が、再現性のある製造工程と頑健な結晶化工程により常に達成されている。すべての中間体及  
632 びサクラミル原薬は、トリフルオロメチル官能基を有するために疎水性が高く、したがって結  
633 晶化により、前工程までの中間体や不純物は極めて効率的に除去されることが長い経験から示  
634 されており、CP-6及びサクラミル原薬の品質は製造工程の重要な変更又は軽微な変更の影響を

635 受けにくい。この効率的な除去は、製造工程に由来する不純物、ジアステレオマー、遺伝毒性  
636 不純物（中間体）及び出発物質に由来する不純物のすべてに対して有効である。  
637

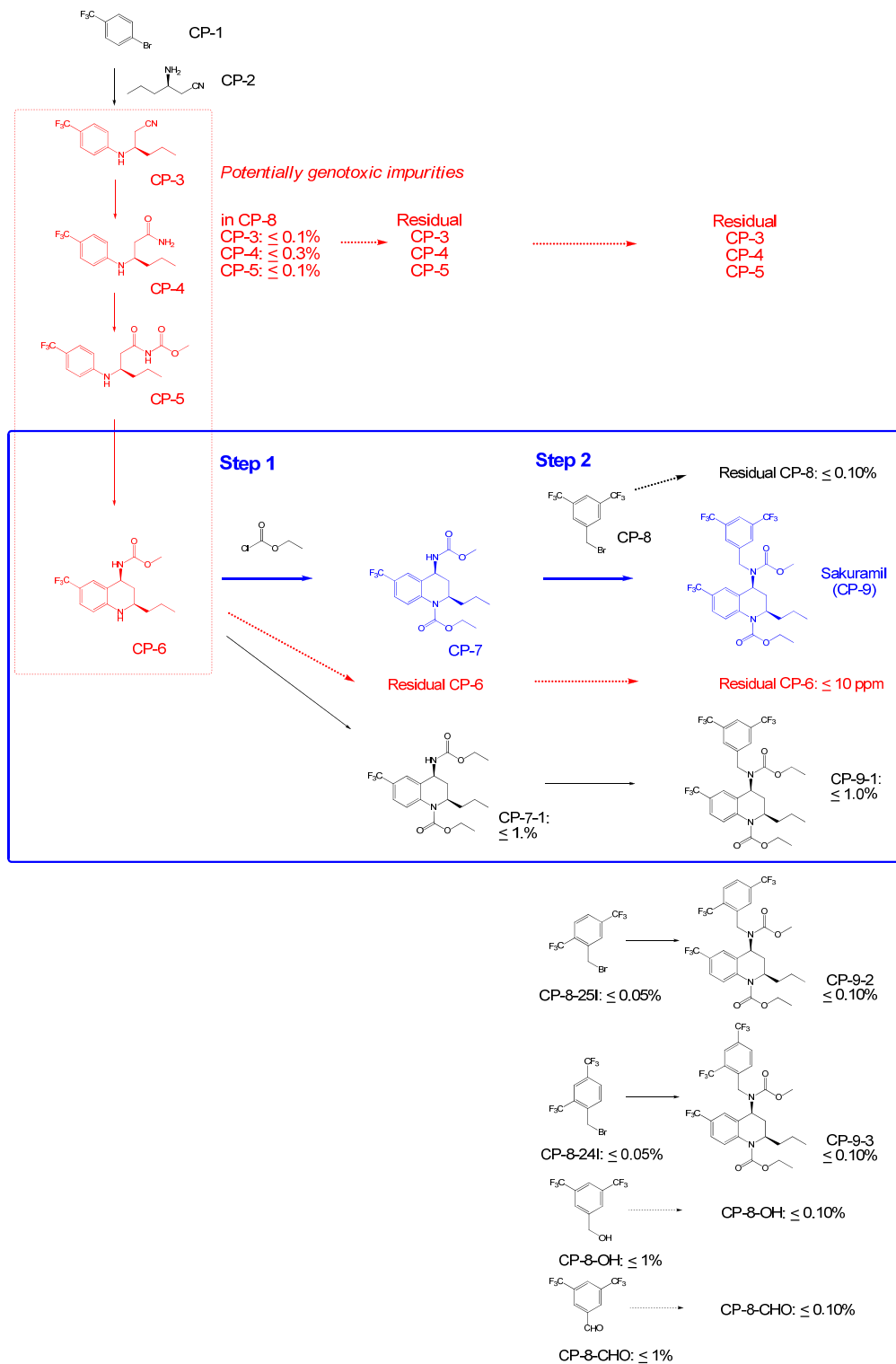
解説：

デザインスペースの開発や管理戦略の選択を補助するために、不純物カスケードをまとめた全体の不純物格子図（holistic impurity grid）を、商業用製造工程の前後を含めたすべての製造工程について図示することにより、出発物質及び中間体の物質特性の理解が確実となる。この格子図を開発中は維持する。この不純物格子図は、デザインスペースの境界と管理戦略の選択肢を確立するためのリスク評価や多変量実験段階の基盤となる。

個々の不純物の製造工程における挙動（運命及び除去）は、図及び裏づけとなるデータとともに要約する。個々の製造工程に由来する不純物の重要性は、それぞれの不純物と原薬の重要品質特性の間の機能的な関連が位置付けられ、理解されて初めて確立できる。不純物の挙動（運命及び除去）の理解の程度も、また、この課題に対する重要性の最終評価及び管理戦略において、重要な役割を演ずる。原薬の製造工程において、不純物の追跡と知識は、原薬を製造する最終段階まですべての実験デザインの主な目的となる（最終ステップは物理的性質が実験計画の一部となる唯一のステップである）。この格子図は、原薬の製造工程の多変量デザインの際に選択される品質特性として機能する。

提案する商業用製造工程において生成する不純物とそれらの挙動は、原薬の製造工程を理解し、デザインスペースや管理戦略を決定するために実施する研究における主要な焦点である。

638  
639



640

641

642

注：構造が変化しない場合は破線の矢印で、反応して構造が変化する場合に実線の矢印で示した。

643

Figure 2.3.S.2.6-9 サクラミル原薬の不純物カスケード

644

645 **4)-2 サクラミル原薬の重要品質特性 (CQA) に対する製造工程の影響**

646 サクラミル原薬の出発物質及び製造工程がサクラミル原薬の重要品質特性 (CQA) に影  
647 響する可能性をTable 2.3.S.2.6-4に示した。

648

649 **Table 2.3.S.2.6-4 原薬CQAに対する出発物質及び製造工程の影響**

重要品質特性 (CQA)	試験項目	CP-6 (出発物質)	CP-8 (出発物質)	Step 1	Step 2
確認試験	IR、chiral HPLC	No	No	No	Yes
含量	定量法	No	No	No	Yes
純度	類縁物質	No	Yes	Yes	Yes
	遺伝毒性不純物	Yes	No	Yes	Yes
	残留溶媒	Yes	No	Yes	Yes
	金属不純物	Yes	No	No	No
光学活性	立体異性体	Yes	No	No	No

650

651 **4)-2-1 評価すべき物質特性 (MA) : 類縁物質**

652 サクラミル原薬 CQA に影響を与える可能性が高い製造工程から混入する不純物を  
653 Figure 2.3.S.2.6-10 に示した。Step 1 ではサクラミル原薬の製造工程で唯一副生するエチル類縁体  
654 CP-7-1 が生成し、Step 2 で反応して CP-9-1 に変換されて最終的にサクラミル原薬に残存する。  
655 CP-9-1 は Step 2 の再結晶 (工程) においてほとんど除去できないため、Step 1 で CP-7-1 の生成  
656 及び除去に影響を及ぼす工程パラメータを特定する必要がある。

657 Step 2 では未反応の出発物質 CP-8 がサクラミル原薬に残存するため、Step 2 で CP-8 の生成及  
658 び除去に影響を及ぼす工程パラメータを特定する必要がある。

659 なお、Step 1 で使用する出発物質 CP-6 は遺伝毒性不純物であるため、遺伝毒性不純物の項で  
660 議論する。

661

662 **4)-2-2 評価すべき物質特性 (MA) : 遺伝毒性不純物**

663 出発物質 CP-6 及び出発物質に混入する可能性のある CP-3、CP-4、CP-5 は遺伝毒性不純物で  
664 あるため、これら不純物の除去に影響する工程パラメータについて調査する必要がある。

665

666 **4)-2-3 評価すべき物質特性 (MA) : キラリティー (立体異性体)**

667 1)-6 サクラミル原薬のキラル管理戦略のところでも前述したように、サクラミル原薬の製造工  
668 程ではラセミ化しないことが確認できている。キラリティーは CP-3 の供給業者の規格で管理さ

669 れており、製造工程及び中間体はキラリティーの管理に影響を与えないため、重要な物質特性  
670 ではない。

671

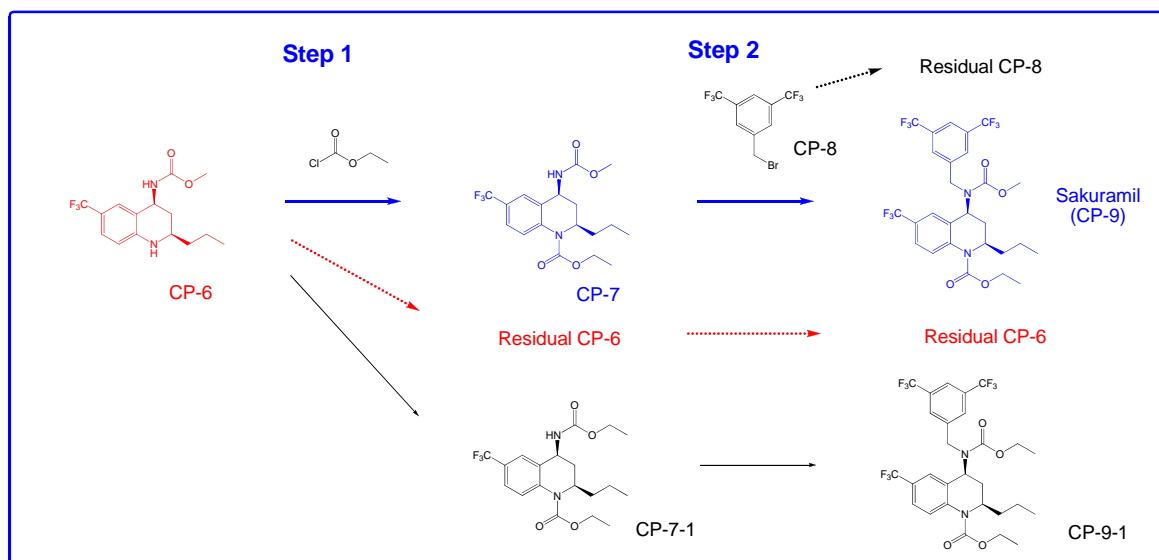
#### 672 4)-2-4 評価すべき物質特性 (MA) : 残留溶媒

673 サクラミル原薬の Step 1 では Class 2 溶媒の THF 及び *n*-ヘキサンを使用するが、Step 1 及び  
674 Step 2 の結晶化 (工程) において 2 回の固液分離の操作があるため、開発段階においてこれらの  
675 溶媒が検出されたことはなかった。また、Step 2 の反応 (工程) では Class 2 溶媒のジクロロメ  
676 タンを使用するが、反応終了後にジクロロメタンを留去した後、結晶化に供するように設計し  
677 たため、ジクロロメタンも開発段階において検出されたことはなかった。このため、ジクロロ  
678 メタンも重要な物質特性ではない。

679

#### 680 4)-2-5 評価すべき物質特性 (MA) : 金属不純物

681 サクラミル原薬の製造工程では金属触媒等を使用していないが、出発物質 CP-6 の製造工程の  
682 初期に Pd を使用するため、出発物質に Pd の管理項目 / 管理値を設定した。金属はサクラミル  
683 原薬の製造工程で増加することがないため、Pd は重要な物質特性ではない。  
684



685

686 注：構造が変化しない場合は破線の矢印で、反応して構造が変化する場合は実線の矢印で示した。

687 **Figure 2.3.S.2.6-10 製造工程から混入する可能性のある不純物**

688

689

## 690 5) 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース

691 サクラミル原薬の製造工程のデザインスペースを決定することを目的とし、サクラミル原薬  
692 の重要品質特性に対する製造工程の影響を、品質リスクマネジメントのプロセス及びツールを  
693 組み合わせて研究した。サクラミル原薬の商業用製造方法のデザインスペースを、関連する重  
694 要品質特性及び重要なプロセス入力物（原材料）並びに工程パラメータから確立した。

695 以下の章（Step 1 から Step 2）は、各々のステップのリスクに基づく評価、実施した実験、結  
696 果の評価及び結果として生じる各々のステップのデザインスペースの評価、そして、製造工程  
697 の全体的なデザインスペースについての要約を提供する。

### 698 5)-1 サクラミル原薬のデザインスペースを設定するための焦点領域の多変量プロ 699 トコール、実験の概要及び結論

#### 700 緒言

701 前記の製造工程の開発の経緯に記述したように、一旦、サクラミル原薬の商業的な製造方法  
702 が確立すると、原薬の重要品質特性と製造工程パラメータの機能的な相互関係のさらなる理解  
703 が確立され、最終的に製造工程のデザインスペースの設定につながる。

704 すべての製造工程パラメータ（物質特性、工程内管理等を含む）を特定し、原薬の品質に及  
705 ぼす影響を評価するために、最初にリスク評価のプロセスを実施した。これを行うために、製  
706 造工程の各段階を焦点領域に分割し、個々に評価した。Step 1は焦点領域# 1（FA1）から# 6  
707（FA6）に分割し、Step 2は焦点領域# 1（FA1）から# 6（FA6）にそれぞれ分割した。評価  
708 した焦点領域を表 2.3.S.2.6-5 に示す。また、この初期のリスク評価は、因果関係マトリクス  
709（Cause and Effect Matrix, C&E Matrix）の手法により実施した。その際に評価した製造工程パラ  
710 メータの例を表 2.3.S.2.6-6 に示した。

711 まず、各段階の生成物（中間体）の物質特性について、サクラミル原薬 CQA に及ぼす影響の  
712 可能性について評価した。次に、各段階の工程パラメータについて、その段階の生成物（中間  
713 体）の重要な物質特性に及ぼす影響の可能性について評価した。評価点を計算し、高リスク、  
714 中程度のリスク、低リスクの三段階に分類した。この初期の体系的なリスク評価は、製造工程  
715 の開発研究及びスケールアップ、反応及び後処理方法に関する化学と反応機構論的な理解を通  
716 して得られた知識を活用した。

717 最優先に評価する物質特性は、当該工程で生成し、管理される不純物であった。

718 この初期の体系的なリスク評価では、製造工程の開発研究及びスケールアップ、化学と製造  
719 工程に関する反応機構論・反応速度論的な理解を通して得られた知識を活用した。

720

721

722

**Table 2.3.S.2.6-5. サクラミル原薬製造工程のリスク評価における焦点領域**

焦点領域	Step 1	Step 2
FA1	反応	反応
FA2	反応液ろ過	反応停止、分液、洗浄
FA3	反応停止、分液	蒸留
FA4	結晶化	ろ過
FA5	結晶ろ過	結晶化
FA6	乾燥	乾燥

723

**724 Table 2.3.S.2.6-6 初期リスク評価で評価した製造工程パラメータの例**

設備の組み立て  
 原料の品質  
 投入／作業順序  
 原料投入時間／添加速度  
 攪拌速度  
 反応時間  
 反応温度  
 反応液のサンプリング  
 水層のpH  
 分液操作  
 溶媒置換  
 結晶化時の濃度  
 結晶化の温度  
 ろ過  
 洗浄液の量  
 乾燥温度  
 真空度  
 文書化された手順  
 作業員及び試験者の教育訓練

725

726 製造工程のリスク評価の結果、不純物が生成しこれを管理する焦点領域がより深い工程の理  
 727 解が必要であると特定された。この理解により、サクラミル原薬 CQA への影響を評価し、デザ  
 728 インスペースを構築するための基盤となる。工程パラメータと物質特性の関連を評価するため  
 729 に、これらの焦点領域ごとに実験計画を作成した。それらは、(a) 特定されたパラメータが品  
 730 質特性に影響を及ぼすか否か、(b) この影響の程度を評価し、規格に適合するサクラミル原薬  
 731 を製造できる立証された許容範囲 (PAR) を特定するために、優先順位付けして実行した。

732 サクラミル原薬の製造工程で特定した焦点領域を表 2.3.S.2.6-7 及び表 2.3.S.2.6-8 にまとめた。

733

734

Table 2.3.S.2.6-7 リスク評価によるサクラミル原薬の重要品質特性に影響を与える可能性

サクラミル原薬 重要品質特性	Step 1						Step 2						
	FA1	FA2	FA3	FA4	FA5	FA6	FA1	FA2	FA3	FA4	FA5	FA6	
	反応	反応液ろ過	反応停止、 分液	結晶化	結晶ろ過	乾燥	反応	反応停止、 分液、洗浄	蒸留	ろ過	結晶化	乾燥	
キラリティー	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
個別規格を設定する 不純物													
CP-6	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Medium	Low	Low	Low	Medium	Low
CP-8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	High	Low	Low	Low	Medium	Low
CP-3	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
CP-4	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
CP-5	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
CP-7-1	High	Low	Low	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
不純物の合計	High	Low	Low	Medium	Low	Low	High	Low	Low	Low	Low	Medium	Low

735

\*High Low Medium は下記のように分類した。

736

- High risk : 製品の品質に影響を与える品質特性及びパラメータ

737

- Medium risk : 潜在的に製品の品質に影響を与える品質特性及びパラメータ

738

- Low risk : 製品の品質に影響を与えない品質特性及びパラメータ



739

**Table 2.3.S.2.6-8** サクラミル原薬の製造工程で特定した焦点領域

- 1) Step 2 の反応
  - 2) Step 1 の反応
  - 3) Step 2 の結晶化
  - 4) Step 1 の結晶化
- 物質特性はリスク評価 (RA) と多変量実験計画の中に含まれる

740

741 以下の章には、製造工程の各段階におけるリスク評価の概要を示す。ここでは計画し、実施し  
742 た実験作業、重要度を基準としたその結果に関する初期のリスク評価を示し、これらの結果から  
743 製造工程のデザインスペース全体を確立した。

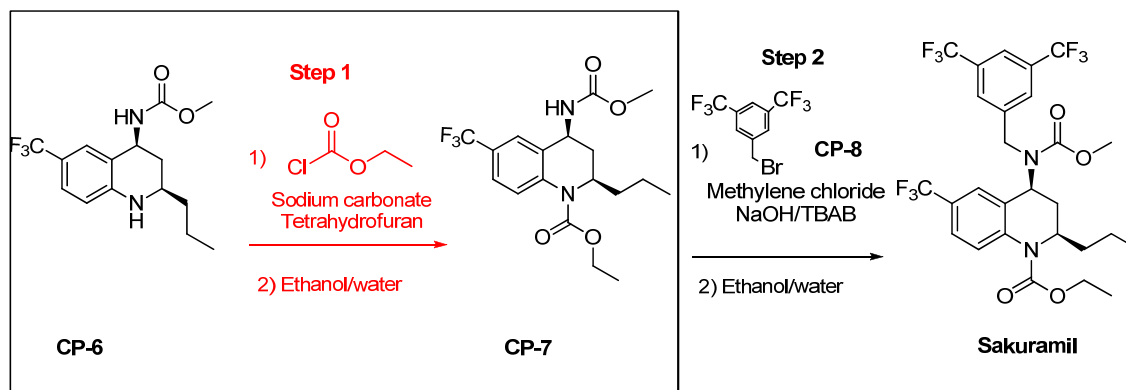
#### 744 5)-1-1 Step 1

##### 745 5)-1-1-1 Step 1 の反応の多変量デザイン

746 Step 1 において、CP-6 のアニリン官能基がクロロギ酸エチルと反応し、カルバミン酸誘導体で  
747 ある CP-7 を生成する。反応に続いて、過剰のクロロギ酸エチルを分解するために、反応混合液  
748 に水酸化ナトリウム水溶液を加えてクエンチし、そしてヘキサンを加える。ヘキサン相を分離し  
749 た後に、溶媒をエタノールに交換して、エタノール/水混液から結晶化する。

750 Step 1 の 2 つの焦点領域である反応工程と結晶化工程を調査した。

751



752

753

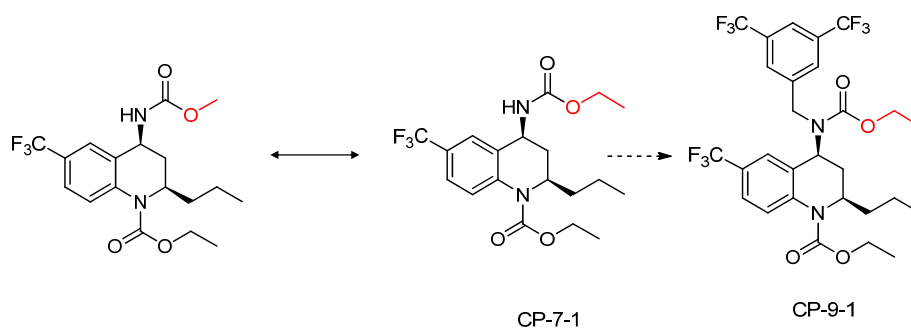
**Figure 2.3.S.2.6-11** Step 1 の製造工程

754

755 反応：

756 **Step 1**の反応の不純物品質特性、工程パラメータ及び範囲

757 唯一の不純物、エチル類縁体（CP-7-1）が、Step 1の製造工程で生成するCP-7のロット中に認められた。本ステップはサクラミル原薬の重要品質特性に潜在的に影響を与える可能性がある。  
758 この不純物は、カルバミン酸メチルの窒素がクロロギ酸エチルと反応し、カルバミン酸メチルが  
759 とれて生成する（又は、カルバミン酸メチルがとれ、そしてクロロギ酸エチルとアルキル化する）。  
760 Step 1はCP-7-1（エチル類縁体）が生成する工程であり、この不純物はStep 1及びサクラミル  
761 原薬を得るStep 2の結晶化（工程）でほとんど除去されず、全製造工程における唯一の不純物  
762 である。  
763  
764



769 **Figure 2.3.S.2.6-12 CP-7-1;エチル類縁体**

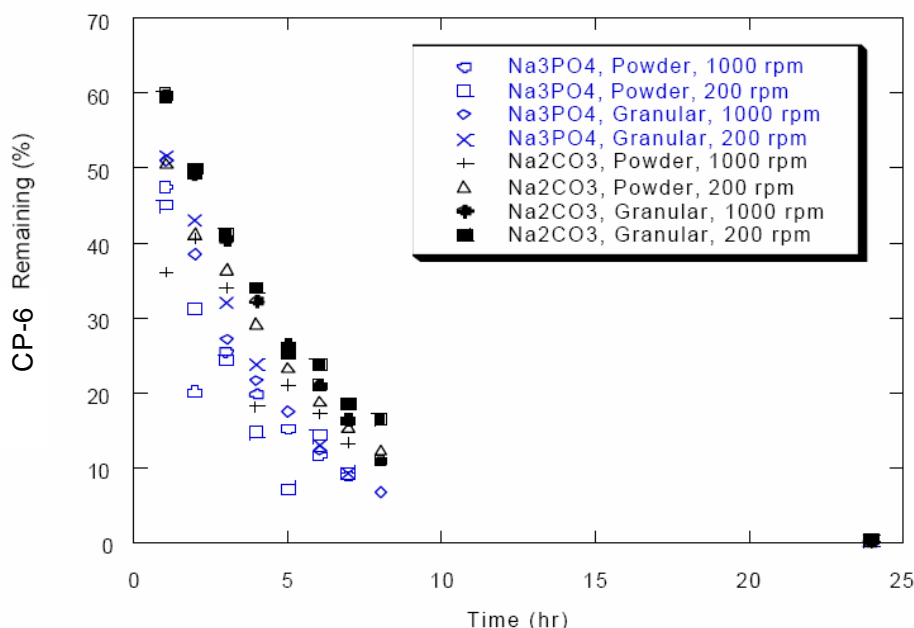
770 さらに、実験計画の範囲を検討する間において (a) 新規不純物が生成していないか、そして  
771 (b) 微量な構造既知の不純物が標準的な製造工程における実績（0.1%未満）と同様にコントロール  
772 されているかを確認するために、「その他」の不純物の合計をモニターした。

773 リスク評価から、CP-7中のCP-7-1（及び「その他の」不純物の合計）のレベルに潜在的に影響  
774 する可能性があるパラメータを特定した。この評価から、クロロギ酸エチル及び塩基の化学量論  
775 を特定し、そしてTHFの容量がCP-7のこれらの品質特性に影響を与える最も高いリスクがある工  
776 程パラメータであることを確認した。実験を行うための戦略は、これらの品質特性をコントロー  
777 ルする工程パラメータの効果を決定し、製造工程の理解を深め、頑健なStep 1の製造工程のデザ  
778 インスペースを確立するように計画した。

779 さらに、この検討では、この反応に使用可能な二種類の塩基を含めた。それはリン酸三ナトリ  
780 ウムと炭酸ナトリウムである。廃液処理の要求事項が十分に理解できていないために現時点では  
781 どちらか一つを選択することに至っていないが、これらの塩基はいずれも反応に使用することが  
782 可能であると考えられた。これらは潜在的に重要でないパラメータであるが、同時に両者を比較  
783 検討することにより、両方の塩基の影響を確認した。

783 スケール及び装置の考慮（デザインスペースを確立するための多変量デザインを行  
784 う前に）

785 リン酸三ナトリウム又は炭酸ナトリウムの粒子径も攪拌速度のどちらも反応速度や製品の不純  
786 物プロファイルに観察できるような影響を及ぼさなかった。これはスケールアップにおける混合  
787 能力の低下が重大な懸念事項でないことを示す。クロロギ酸エチルをクエンチするとき二相系  
788 となり、攪拌効率には敏感であるものの、混合に関するスケールアップにおいて副生成物や安  
789 全性の潜在的な懸念はない。  
790



791 **Figure 2.3.S.2.6-13 塩基の粒子径と攪拌速度が反応速度に及ぼす影響**

792  
793  
794 開発の過程を通して観察されたスケール及び／又は設備の科学的知識に基づく制限はなかつ  
795 た。しかしながら、実験室に比べて製造における時間が長くなることが品質特性に影響するかど  
796 うかを理解するために、苛酷条件の実験を追加する。さらに、提案する商業用設備とその限界の  
797 「ワーストケース」シナリオを想定して多変量実験を行う。

798  
799 注：「ワーストケース」シナリオとは、実験室の検討において、加熱プロファイル及び冷却プロ  
800 ファイル等を商業用の製造施設において起こり得る最悪の状況をシミュレートして行うことをい  
801 う。例えば、設定した反応温度よりも10℃高い温度で反応させることや、設定した時間よりも長  
802 い時間をかけて反応すること、又は、試薬等について設定した仕込量よりも過剰に使用すること  
803 などにより、副生成物や分解物の増加の有無等を確認することをいう。

804  
805

806 実験計画法 (DoE) により検討したパラメータと範囲：

807 実験計画法 (DoE) の中心複合計画を以下のように設計し、実施した。

808

809 **Table 2.3.S.2.6-9 Step 1の反応工程の実験計画 (DoE)**

パラメータ	低	中心	高	標準 操作範囲
クロロギ酸エチルの当量	2.0	4.75	7.5	2.5
リン酸三ナトリウム又は炭酸 ナトリウムの当量	0.75	2.375	4	1.1
反応液の濃度 (L/kg、CP-6に 対するTHFの量)	3.0	9.0	15	5.8

810 \*注：よりよい製造工程の理解を得るために、エチル類縁体を生成するワーストケースとして、クロロ  
811 ギ酸エチル (ECF) 当量は異常に高い7.5当量を選んだ。ECFの7.5当量という高いレベルは、商業生産  
812 では使用しない。

813

814 エチル類縁体は製造工程からほとんど除去できないため、Step 1の単位操作のデザインスペー  
815 スの境界を制限する物質特性 (MA) である。

816 サクラミル原薬のエチル類縁体の誘導体 CP-9-1 の許容基準は 1.0%である。Step 1 及び 2 の結晶  
817 化 (工程) において、それ以降のエチル類縁体の誘導体はほとんど除去されないため、Step 1 に  
818 おける反応及び結晶化 (工程) におけるエチル類縁体のための多変量実験の許容基準も 1.0%であ  
819 る。

## 820 エチル類縁体 CP-7-1 の結論

- 821 • リン酸三ナトリウムと炭酸ナトリウムを使用したすべての実験において、測定した CP-7-1 の  
822 レベルは 1.0%よりも有意に低かった (1.0%はサクラミル原薬に含まれる CP-7-1 に由来する  
823 エチル類縁体の誘導体 CP-9-1 の規格)。さらに、ワーストケースシナリオとして反応温度が  
824 66°Cで 36 時間反応した後の反応混合物で評価した CP-7-1 のレベルは同様に 1.0%よりも十分  
825 に低かった。サクラミル原薬の製造工程の Step 2 では CP-7-1 は増加せず、Step 1 及び Step 2  
826 の結晶化 (工程) では、CP-7-1 及びそれ以降の誘導体の CP-9-1 はほとんど除去されない。し  
827 たがって、Step 1 のために提案したデザインスペースは、サクラミル原薬に 1.0%の規格で設  
828 定した重要品質特性の CP-9-1 の規格限度の範囲内で、CP-7-1 の生成を十分に管理できる。
- 829 • パラメータの多変量実験及び／又は苛酷条件の実験において、管理値からの逸脱は認められ  
830 ず、不適合境界 (Edges of Failure (EoFs)) は観察されなかった。

831

832 以下に示すようにリン酸三ナトリウム及び／又は炭酸ナトリウムは重要工程パラメータではな  
833 かった。

834

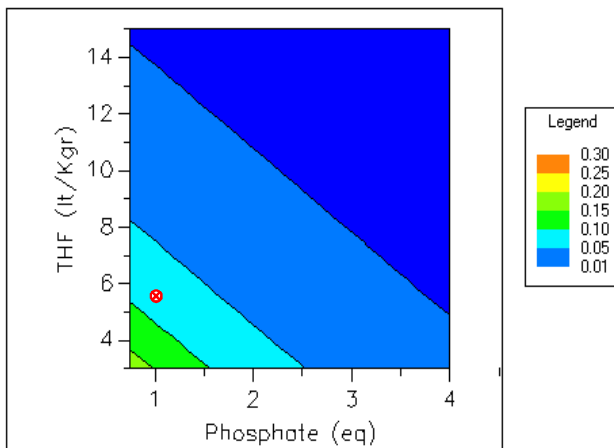
835 ● リン酸三ナトリウムのシリーズにおいて、エチル類縁体の生成に最も影響する要因は、塩基  
836 の量と濃度（THF の容量）である。塩基の量が少なく、そして、濃度が高い（THF の容量が  
837 少ない）場合は、不純物がより高いレベルになる。溶液中に認められたクロロギ酸エチル  
838 （ECF）の量は、エチル類縁体のレベルに統計学的に影響を及ぼさなかった。

839 ● 炭酸ナトリウムのシリーズにおいて、クロロギ酸エチルと塩基の相互作用とともに、3つの要  
840 因がすべて重要であり、最も大きな役割を果たしている。一般的に、炭酸ナトリウムの量が  
841 少なく、高濃度で、クロロギ酸エチルの高いレベルは、エチル類縁体の量を増加させる。炭  
842 酸ナトリウムは、極端な状況下でエチル類縁体をより多く生成する傾向があった。しかしな  
843 がら、ECF（クロロギ酸エチル）が2.5当量の標準的な条件では、反応はデザインスペースを  
844 通して極めてきれいに進行する。

845 ● これらの反応は6時間未満で完全に終了するが、最も高いエチル類縁体の値（～0.3%）は36  
846 時間還流を行った場合に得られたことに留意する必要がある。それゆえ、スケール及び設備  
847 による（反応）時間の違いは、エチル類縁体の生成をコントロールするための要因でない。

848

36 hr Ethyl Homolog (%Area CP-7-1)  
Countour Plot

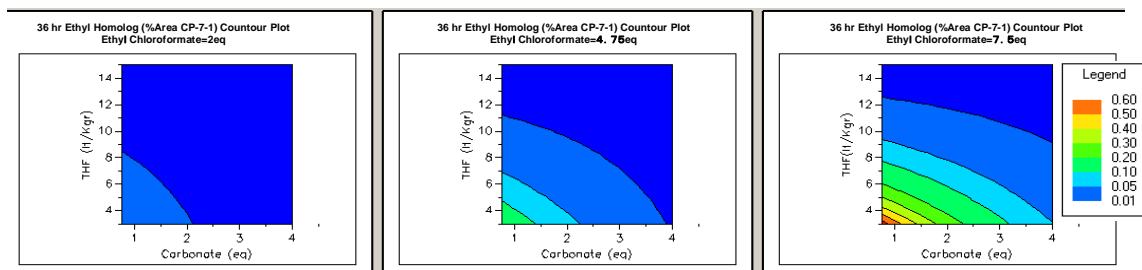


849

850 **Figure 2.3.S.2.6-14**

851 リン酸三ナトリウム：36時間におけるエチル類縁体の等高線図  
852 （赤い点が標準的な条件）

852

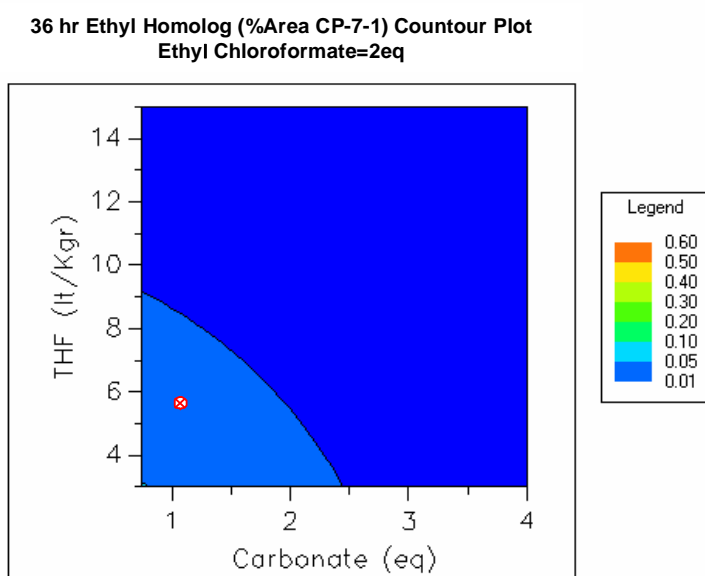


853

854

**Figure 2.3.S.2.6-15** 炭酸ナトリウム：36時間におけるエチル類縁体の等高線図

855



856

857

**Figure 2.3.S.2.6-16** 炭酸ナトリウム：標準的な条件での36時間における等高線図

858

859 「その他」の不純物に関する結論

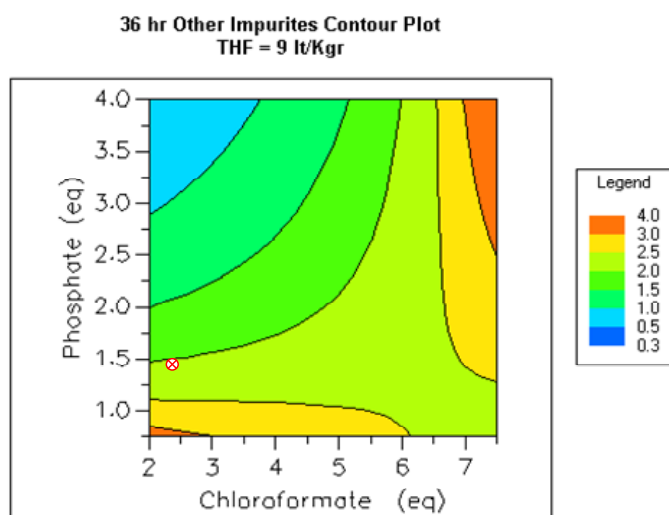
860

- 861 • すべての実験において、HPLC 面積百分率での不純物合計は36時間後の反応混合物中で  
862 「その他」の不純物の合計は0.3~0.4%であった。スケールアップ及び開発のための実験  
863 において、CP-7及びサクラミル原薬の品質規格に対して、Step 1の結晶化（工程）により、  
864 これらの不純物が十分に除去できることを示した。
- 865 • 提案するデザインスペースにおいて新規不純物が観察されず、既存のピークは標準状態よ  
866 りも低いレベルであった。

866

867 追加の観察事項：

- 868
- 869
- 870
- 871
- 872
- 873
- 874
- 875
- 876
- 877
- 878
- 両方の塩基の標準的な操作状況は、一般に、デザインスペースの中で「その他」の不純物が最も高いレベルになる。これは、標準的な後処理の条件がデザインスペースを通して、「その他」の不純物を十分に除去できなければならないことを示唆する。
  - リン酸三ナトリウムの実験：分析結果によると、「その他」の不純物のレベルは濃度に強く依存する。一般的に、「その他」の不純物のレベルは、塩基が多く、クロロギ酸エチルのレベルが低くなると減少する。
  - 炭酸ナトリウムの実験：一般的に、反応液の濃度が薄いと、よりきれいな（不純物が少ない）製品が得られる。
  - 全体的に炭酸ナトリウムのシリーズは、リン酸三ナトリウムよりも反応がきれいであった。

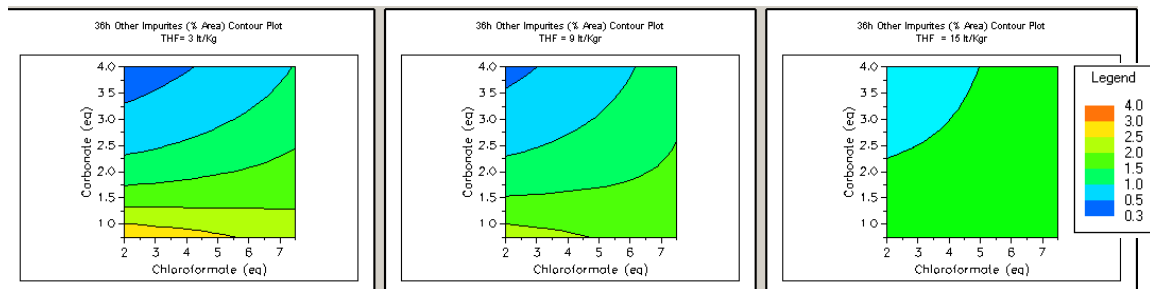


879

880 **Figure 2.3.S.2.6-17** リン酸三ナトリウム：THFが9容量の場合の36時間後の「その  
881 他」の不純物の等高線図

882

883

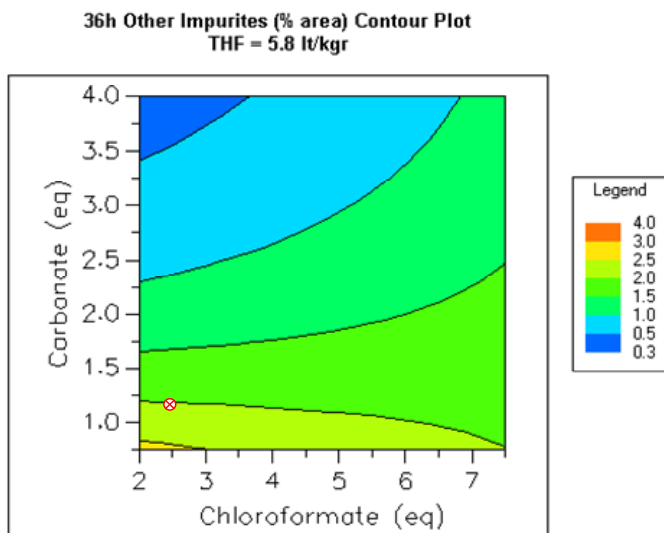


884

885

Figure 2.3.S.2.6-18 炭酸ナトリウム : 36 時間後の「その他」の不純物の等高線図

886



887

888

889

Figure 2.3.S.2.6-19 炭酸ナトリウム : THF が標準容量の場合の 36 時間後の「その他」の不純物の等高線図

890

891 5)-1-1-2 Step 1の結晶化 (工程) の多変量デザイン

892

893

894

895

896

897

898

結晶化工程の実験計画法 (DoE) のための、実験計画と分析的戦略によれば、CP-7の単離と試験が必要である。Step 1反応において定量値と不純物レベルに関して同様な測定可能な応答 (結果) を集め適切に評価した。入力因子の変動を除外し、この特定の不純物 (エチル類縁体CP-7-1) を除去する工程パラメータの影響を観察し、評価することをより単純にするために、通常とは異なる高いレベルのエチル類縁体を含む反応粗製物を選んだ。実験デザインのパラメータ及び範囲を下表に示す。範囲は、それまでに得られた知識、現実的な製造の実施可能性及び望ましいデザインスペースの柔軟性を考慮して選択した。



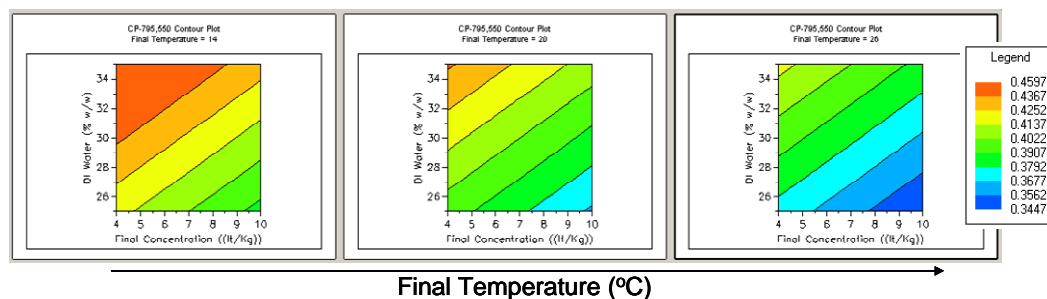
899 スケール及び装置に関する考察：実験室と実製造における所要時間が異なることにより品質特  
 900 性に影響を与えるかどうかを理解するために、苛酷条件における実験を行った。さらに、多変量  
 901 実験は、提案する商業用の設備とその限界の「ワーストケース」シナリオを想定して実施した。  
 902

903 **Table 2.3.S.2.6-10 Step 1の結晶化の実験計画 (DoE)**

パラメータ	低	標準	高
冷却速度 (°C/min)	0.15	0.36	0.5
最終温度	14	20	26
最終濃度 (L/kg、CP-6に対するエタノールの量)	4	7.22	10
添加 (滴下) 時間 (min)	15	30	60
水の量 (%w/w、エタノールに対する水の量)	10	30	50
攪拌速度 (rpm)	150	test	350
水添加後の保持時間 (hr)	2	test	4
THFの濃度 (%v/v)	1	test	6

904

905 結晶化 (工程) の実験データからのデザインスペースの境界をFigure 2.3.S.2.6-20および-21に示  
 906 した。  
 907



908

909 **Figure 2.3.S.2.6-20 Step 1の結晶化工程におけるエチル類縁体のレベル**

910

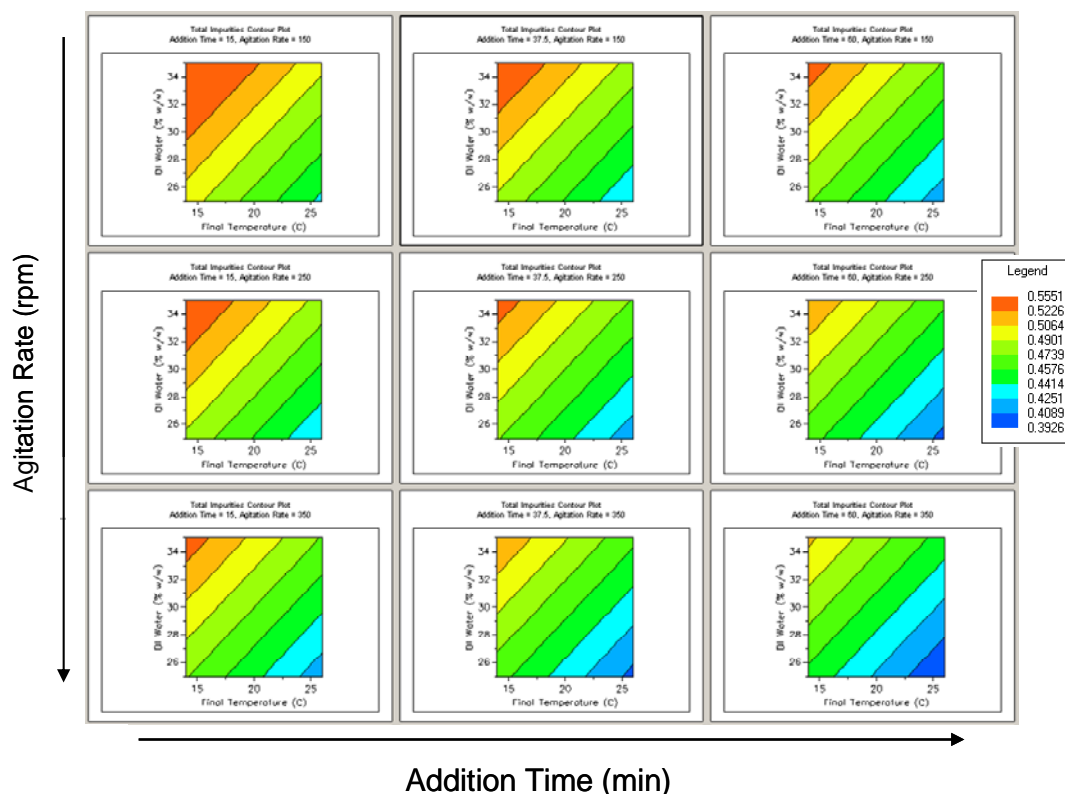


Figure 2.3.S.2.6-21 不純物の合計 (%)

911  
912

913

914 結晶化（工程）における実験計画法（DoE）の結論

- 915
- 結晶化（工程）を通して提案するデザインスペースにおいて、エチル類縁体はほとんど除去されない。選択的な結晶化（工程）を行っても、エチル類縁体の変化は無かった。
- 916
- すべての実験において、単離した生成物の不純物の合計は、HPLCの面積百分率として
- 917
- 918 0.3~0.5%の範囲であった。スケールアップ及び検討結果より、これらの不純物は Step 1
- 919 の結晶化（工程）において CP-7 及びサクラミル原薬の品質規格よりも低いレベルに十分
- 920 に除去できることを示した。
- 提案するデザインスペースの中で新規不純物が観察されなかったこと、及び、既存のピークは標準状態よりも低いレベルであったことが示されたことは重要である。
- 921
- 922
- 923

924 スケール及び装置：

- 単離する前の暴露時間を長引かせるように冷却速度を変動させた苛酷条件の実験において、不純物プロファイルからのいかなる逸脱もなかった。
- 925
- 926

927 5)-1-1-3 Step 1の反応工程及び結晶化工程（出発物質の特性を含む）の初期重要度  
 928 リスク評価：重要な特性又はパラメータの特定

929 Table 2.3.S.2.6-11にStep 1の反応工程及び結晶化工程の多変量解析の結果をまとめた。

930

931 Table 2.3.S.2.6-11 Step 1の多変量解析の結果のまとめ（抜粋）

パラメータ	デザインスペース	標準操作範囲	特性又はパラメータの重要度とその妥当性
クロロギ酸エチルの量	CP-6に対して 2~7.5モル当量	2.5	重要でない：妥当性－ 通常では起こらないレベルの7.5当量を用いてもCP-7-1（エチル類縁体）は0.3%未満であった。 この反応工程及び最終原薬の規格は1%である。
炭酸ナトリウム又はリン酸三ナトリウムの当量	CP-6に対して 0.75~4モル当量	1.1	重要でない：妥当性－ 両者ともに品質に影響しない。 両者ともに反応速度に関係するが、製造工程は塩基の違いに敏感でない
反応濃度（CP-6に対するTHFの量）	CP-6に対して 3~15 liters/ kg	5.8	重要でない：妥当性－ CP-7-1（エチル類縁体）に対して両レンジともにリスクは低い
反応温度	還流	N/A	重要でない：妥当性－ 反応速度に影響するが、品質には影響しない
結晶化（工程）におけるエタノールの量	CP-6に対して 4~10 liters/ kg	5.9	不純物合計に軽微な影響を及ぼす。 Step 2の重要度のリスク評価が必要：全体的なデザインスペースとして評価
結晶化（工程）における水の量	エタノールに対する水の量（濃度） 10%~50% wt/ wt	28%~32%	不純物合計と統計的、機能的に関連する。Step 2の重要度のリスク評価が必要：全体的なデザインスペースとして評価
（結晶化（工程）の）最終温度	14~26 °C	20	不純物合計に軽微な影響を及ぼす。 Step 2の重要度のリスク評価が必要：全体的なデザインスペースとして評価
乾燥温度	50 °C以下	42.5 °C	重要でない：妥当性－ より高い温度及びより長い時間暴露したが、分解はしなかった
スケール及び装置			重要でない：均質なスラリー系の反応であり、スケール及び設備に依存しない。暴露を長引かせた苛酷状態の実験でも品質に影響しない

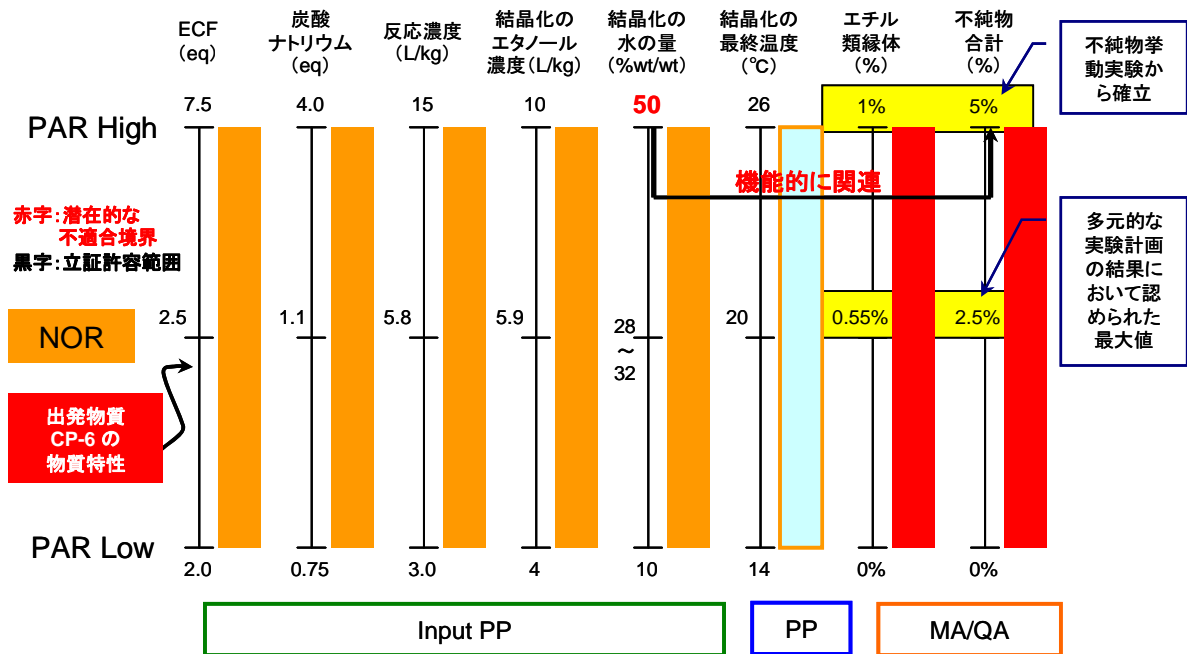
932

933

934 5)-1-1-4 Step 1 の多変量実験の要約

935 Step 1 の多変量実験の結果の要約を Figure 2.3.S.2.6-22 に示した。

936



937

938 黒色矢印 (→) は品質特性 (QA) と工程パラメータ (PP) が機能的に関連することを示す。

939

940 Figure 2.3.S.2.6-22 Step 1 における単位操作の変数の組合せ

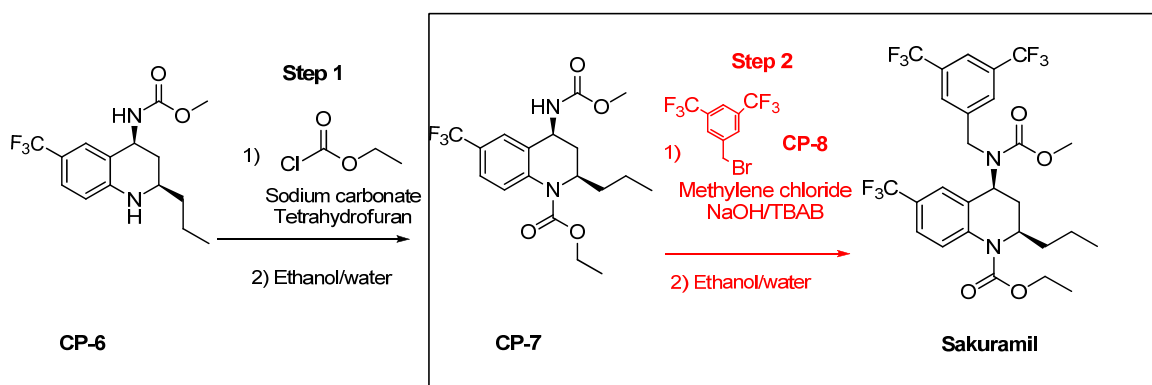
941

942

943 5)-1-2 Step 2

944 5)-1-2-1 Step 2 の反応

945 Step 2では、CP-7をジクロロメタン中でCP-8と反応させることにより、粗製サクラミルを得  
946 る。反応混合物をクエンチし、抽出し、溶媒をエタノールに置換して、サクラミルをエタノール  
947 及び水混合液から結晶化する。  
948



949  
950

951 5)-1-2-1-1 Step 2における不純物品質特性戦略：

952 反応の開発と組み合わせて行った不純物挙動（運命及び除去）データから、反応混合物中にお  
953 いてCP-8が1.2%のリスクレベルであれば、原薬において0.10%の規格を満たすことを示した。  
954 したがって、CP-8の使用量を制限し、反応の完結をモニターすることは、重要度と管理のための  
955 オプションとして十分に考慮すべきである。それまでの開発の知識と組み合わせたリスク評価で  
956 は、この化合物は高リスクであると想定されたことから、複数の不適合境界（edges of failure）が  
957 明らかにされ、デザインスペースを制限する要因となった。

958 CP-8の物質特性（MA）：この出発物質から不純物を管理するデザインスペースの能力を強調  
959 する多変量実験のために、CP-8の不純物が「高いレベル」のロットを選択した。リスクを評価し、  
960 許容できるレベルと重要度を決定することを助けるために、これらのデータは、実際の不純物挙  
961 動（運命と除去）のデータを補完する。

962 反応：

963 CP-8とCP-7の反応において、CP-8の使用量を制限して使用する。CP-8の消失を評価するた  
964 めに、PAT方法（全自動HPLC測定装置）を反応で使用する。さらに、実験計画の範囲を検討す  
965 る際に、（1）新規不純物が生成していないか、そして（2）微量な構造既知の不純物が標準的な製

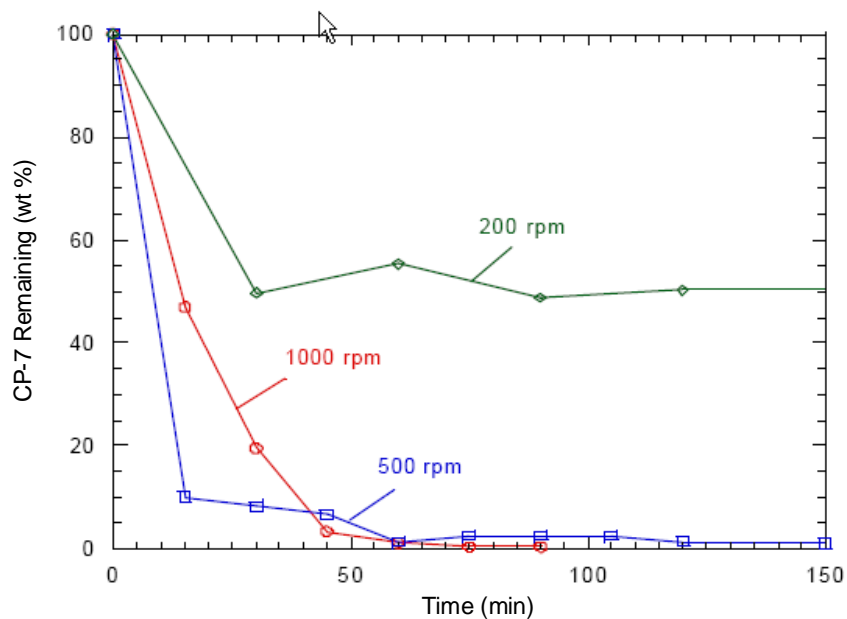
966 造工程における実績（0.1%未満）と同様にコントロールされており、増加していないか確認する  
967 ために、「その他」の不純物の合計をモニターした。

968 リスク評価から、原薬においてCP-8（及び不純物の合計）のレベルに潜在的に影響するパラメ  
969 ータが確認された。この評価では、CP-8の化学量論、水相と有機相の比率及び反応時の濃度が原  
970 薬の潜在的な品質特性に影響を与える最も高いリスクがある工程パラメータであることを特定し  
971 た。これらの品質特性を管理する上で、この工程パラメータの影響を決定し、工程の理解と頑健  
972 性を改善して、Step 2の製造工程のデザインスペースを確立するために実験戦略を設計した。

973 NaOHの濃度及びTBAB（tetra-*n*-butylammonium bromide）相間移動触媒の当量は、重要でなかつ  
974 た。開発された範囲において、品質あるいは反応速度に影響しないことが示された。相間移動触  
975 媒反応の実績データ／従前の知識は（これらの結果を）支持している。

976 **スケールと設備に関する考察：**（デザインスペースを確立するための多変量実験計画  
977 の前に）

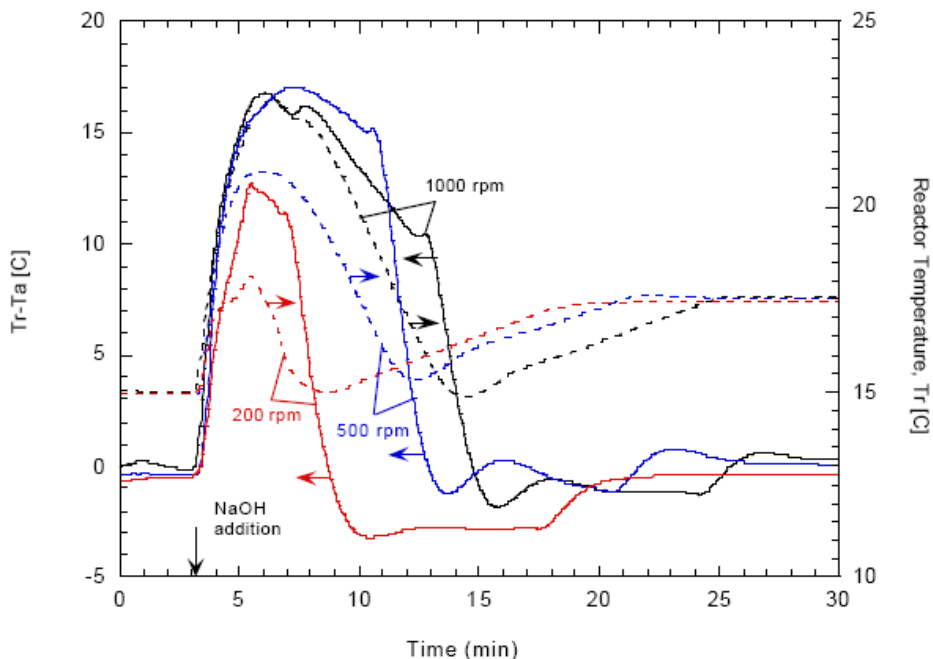
978 多くの相間移動触媒反応と同様に、水相と有機相が十分に分散しなければ、反応速度は大きな  
979 影響を受けるが、攪拌が不十分な状況下において24時間後でも製品純度が低下する傾向は認めら  
980 れなかったため、この反応がスケールアップにおいて直面するかもしれない混合の問題、例えば、  
981 攪拌の一時的なロスにも十分に耐えることを示している。  
982



983  
984  
985  
986  
987  
988

攪拌速度 1000 rpm (赤丸)、500 rpm (青い正方形)、200 rpm (緑のダイヤモンド) の実験における CP-7 の残留量 (wt%) の HPLC の結果を示す。

Figure 2.3.S.2.6-23 攪拌速度と CP-7 残存量の関係



989  
990  
991  
992  
993  
994  
995

1000rpm (黒)、500rpm (青) 及び200rpm (赤) の実験における未修正の熱フロー (左軸、実線、(Tr-Ta で示す)) 及び反応温度プロファイル (右軸、点線)。ベースライン (15°C) に戻った後に反応温度は10分にわたって17.5°Cに上昇した。

Figure 2.3.S.2.6-24 攪拌速度と反応温度プロファイルの関係

996 予想通りに、攪拌は相間移動触媒反応の反応速度に非常に強い影響を及ぼし、攪拌スピードが  
 997 速くなればより速く進行した。この一連の実験で200 rpmのケースのように、もし、水相と有機相  
 998 の混合が不十分であれば、反応は24時間後にさえ完結しないだろう。しかし、たとえ200 rpmで24  
 999 時間後に70%の転化率だけであったとしても、相を分散させるために攪拌速度を増加すれば1.5時  
 1000 間で反応は完結した。

1001 以上の結果にもかかわらず、すべての実験において、不純物プロファイルは反応が完結したす  
 1002 べての典型的なものであったように十分に頑健であり、スケールアップに予想される攪拌に関連  
 1003 した純度の問題はない。

1004 実験室スケールと比較すると実生産スケールでは所要時間が長くなることによる品質特性への  
 1005 影響を理解するために、継続的な苛酷条件の実験を行った。これは、反応及び結晶化（工程）の  
 1006 デザインスペースの中で検証する。さらに、多変量実験は、提案する商業用設備の限界における  
 1007 「ワーストケース」を想定して実行した（例；加熱及び冷却プロファイルは、製造施設と同じ能  
 1008 力、同じ時間にわたって実行した）。

1009 **実験計画法により調査したパラメータ及び範囲：**

1010 実験のデザインは、カップリング反応のための効果的な3つのパラメータについて、実験計画  
 1011 法の複合型応答局面法計画を用いた。CP-8のレベルが下流の結晶化（工程）において規格  
 1012 （0.10%以下）内で制御することができるため、カップリング反応の検討した範囲全体がデザイ  
 1013 ンスペースである。

1014

1015 **Table 2.3.S.2.6-12 Step 2の反応工程の実験計画（DoE）**

反応のパラメータ	低	標準	高
CP-8の量（CP-7に対するCP-8の当量）	0.9	1.05	2
水相と有機相の比（水酸化ナトリウム水溶液の量に 対するジクロロメタンの量の比率）	0.25	1	1.25
反応濃度（L/kg、CP-7に対するジクロロメタンの 量）	0.25	3	5

1016

1017 **反応の結論**

- 1018 ● すべての実験において CP-8 が最も高いレベルは 1%未満だった（結晶化工程において 0.10%  
 1019 まで除去できる CP-8 の規格は 1.2%である）
- 1020 ● 不純物の挙動（運命と除去） データにおいて、5%存在する未反応の CP-7（最終中間体）は十  
 1021 分に除去され、サクラミル原薬において個別規格を設定しないその他の不純物に相当する  
 1022 0.10%以下になることを示した。さらに、水が高いレベルにおける 5%の CP-7 を含むデザイン



1023       スペースの実験でも、個別規格を設定しないその他の不純物の 0.10%以下のレベルになるこ  
1024       とを確認した。

1025       • パラメータの多変量実験及び／又は苛酷実験において、許容基準からの逸脱はなく、不適合  
1026       境界（EoF、Edges of Failure）は観察されなかった。多変量解析において検討した 3 つのパラ  
1027       メータが高い部分では、CP-8 のレベルは 1%だったが、CP-8 の許容基準は 1.2%である。これ  
1028       らの 3 つのパラメータの高いレベルの組合せは、製造においては非現実的であることから、  
1029       反応工程を重要でない（non critical）とすることが正当化される。

1030

1031

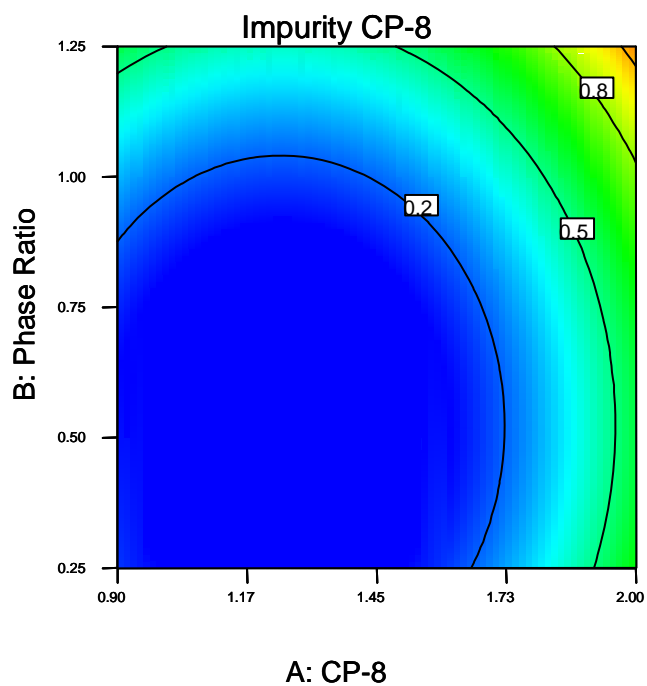
Design-Expert® Software

Impurity CP-8



X1 = A: CP-8  
X2 = B: Phase Ratio

Actual Factor  
C: Reaction Conc = 0.25



1032

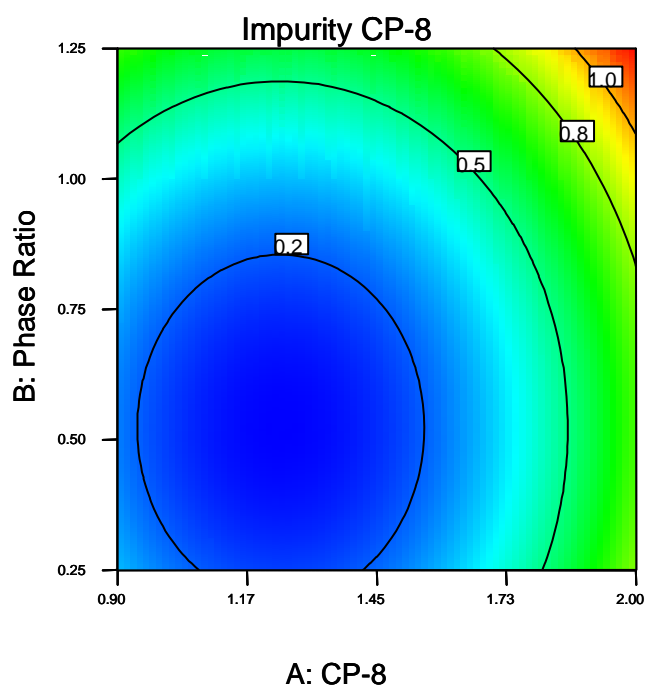
Design-Expert® Software

Impurity CP-8



X1 = A: CP-8  
X2 = B: Phase Ratio

Actual Factor  
C: Reaction Conc = 3.00



1033

1034

Figure 2.3.S.2.6-25 CP-8の残存量とプロセスパラメータの関係

1035

1036 **5)-1-2-2 結晶化工程**

1037 リスク評価から、原薬中のCP-8（及び、不純物合計）のレベルに潜在的に影響を及ぼすパラメ  
 1038 ータを特定し、下表にリストした。実験戦略は、これらの品質特性をコントロールするこの工程  
 1039 パラメータの影響を決定し、製造工程の理解と頑健性を改善し、Step 2の結晶化工程のデザイン  
 1040 スペースを確立するように設計した。

1041 スケール及び設備に関する考察：結晶化工程は、スケール及び設備に依存することが知られて  
 1042 いる。しかしながら、サクラミル原薬の物理的性質は重要でない（non critical）ことが判明して  
 1043 いる（前述のTPP（Target Product Profile）参照）。この結晶化工程のデザインは、潜在的なCQA  
 1044 である不純物が焦点である。ラボスケールと実生産スケールで生じる時間が長くなることの影響  
 1045 が品質特性に関してあるかどうかを理解するために、苛酷実験を実行する。これは、反応と結晶  
 1046 化工程のデザインスペースで確認する。

1047 提案する管理戦略を確認するために、多変量実験計画を通して4つの遺伝毒性不純物について  
 1048 データを収集した。

1049 実験室スケールと比較すると実生産スケールでは所要時間が長くなることによる品質特性への  
 1050 影響を理解するために、苛酷実験を実施した。さらに、提案する商業的な設備の限界の「ワース  
 1051 トケース」を想定して、多変量実験計画を実施した（例；加熱及び冷却プロファイルは、製造施  
 1052 設と同じ能力を想定して数時間にわたって実施した）。

1053 **実験計画法により検討したパラメータと範囲**

1054 結晶化工程では実験計画法の $2^{(7-3)}$ 一部実施要因計画（Fractional Factorial Design）を用いた。反  
 1055 応の実験計画（DoE1）から、CP-8の最大量は1.2%であった。結晶化工程の検討においてCP-8を  
 1056 3%（DoE1の最大量の2～3倍）添加することにより、冷却速度と脱イオン水（DI）がCP-8を管理  
 1057 するための重要工程パラメータ（CPP）であることが明らかになった。

1058

1059 **Table 2.3.S.2.6-13 Step 2の結晶化工程の実験計画（DoE）**

結晶化（工程）のパラメータ	低	標準	高
冷却速度（℃/min）	0.15	0.36	0.5
最終温度（℃）	14	18	24
最終濃度（L/kg、CP-9に対するエタノールの量）	3	4.5	8
添加時間（min）	15	30	60
水の量（%w/w、エタノールに対する水の量）	20	28～32	35
攪拌速度（rpm）	150	test	350
水を加えるまでの待ち時間（hr）	2	test	stress

1060

1061

1062 結晶化工程の実験計画の結論

- 1063
- Figure 2.3.S.2.6-26 に示すように、脱イオン水 (DI) の濃度が高く、冷却速度が大きい組み合わせは CP-8 が増加したことから、脱イオン水 (DI) の量及び冷却速度が重要工程パラメータ (CPP) であった。
- 1064
- 1065
- すべての実験において、CP-8、反応及び CP-7 に由来する不純物として 0.10% を超えるものは観察されなかった。
- 1066
- 1067
- 提案するデザインスペースにおいて、新規不純物が観察されず、既存不純物のレベルは許容基準に適合するとともに、開発段階の実績よりも低かった。
- 1068
- 1069

1070 スケール及び装置：

- 1071
- 単離する前の暴露を長引かせるように冷却速度を変動させた苛酷実験は、CP-8 が（規格から）逸脱する可能性を示した。したがって、デザインスペースはすべての新しい装置の温度制御装置の評価を含み、CP-8 の規格が維持できるように、冷却速度を制御することができるとい実証も含む。
- 1072
- 1073
- 1074
- 1075

1076 CP-6 遺伝毒性不純物 (PGIs) のデータ：

1077 Step 1 及び Step 2 の多変量実験計画において検出された遺伝毒性不純物の最も高いレベルを  
1078 Table 2.3.S.2.6-14 に示した。

1080 Table 2.3.S.2.6-14 遺伝毒性不純物の提案する管理戦略を支持するデータ

	CP-6 (出発物質)	CP-7 (Step1)	サクラミル原薬 (Step 2)
CP-6	N/A (98%)	< 200 ppm	<10 ppm
CP-3	0.1%	<10 ppm	<1 ppm
CP-4	0.3%	<10 ppm	< 1 ppm
CP-5	0.1%	<10 ppm	<1 ppm

1081 CP-4, CP-5, CP-3 の管理戦略

1082 CP-4, CP-5 及び CP-3 の管理戦略：

1083 CP-6 において、重要な物質特性 (MA) である CP-4 が 0.3% 以下であり、CP-5 が 0.1% 以下及び  
1084 CP-3 が 0.1% 以下であれば、サクラミル原薬に混在するこれら 3 つの不純物の合計は 10 ppm 以下  
1085 が担保できる。

1086 CP-6 (出発物質) の管理戦略：

1087 Step 1 及び Step 2 のデザインスペースの製造工程を経るとき、10 ppm 未満（原薬中に混在する  
1088 原薬 CQA の CP-6 の規格は 10 ppm 以下）である。

1089 したがって、全体的な遺伝毒性（不純物）の管理戦略として、これらの 2 つの管理値の合計は、  
1090 CP-5、CP-3、CP-4 及び CP-6 が 25 ppm 未満であることを担保できる（25 ppm はサクラミル原薬  
1091 の一日あたりの投与量に基づく濃度限度値）。

1092

1093

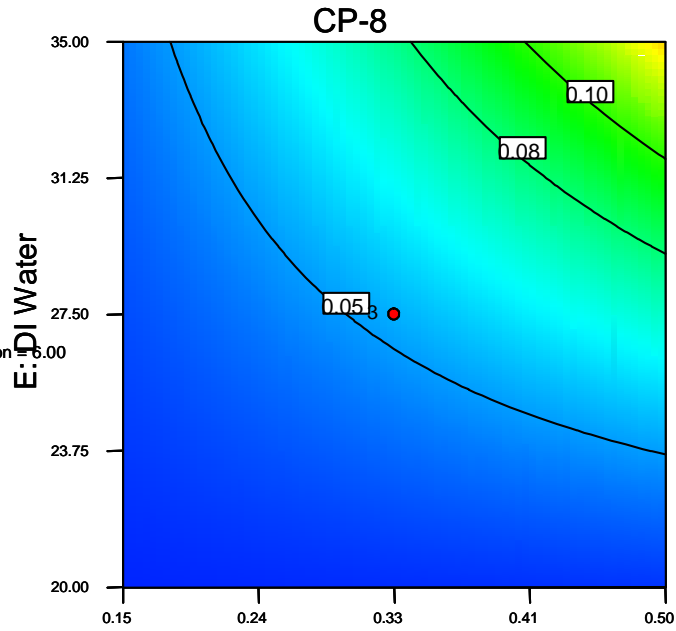
Design-Expert® Software  
Original Scale  
CP-8

● Design Points  
0.16  
0.03

X1 = A: Cooling Rate  
X2 = E: DI Water

Actual Factors

B: Final Temperature = 19.00  
C: Final Concentration = 5.50  
D: Addition Time = 37.50  
F: Agitation Rate = 250.00  
G: Hold Time prior to Water Addition = 6.00



A: Cooling Rate

1094

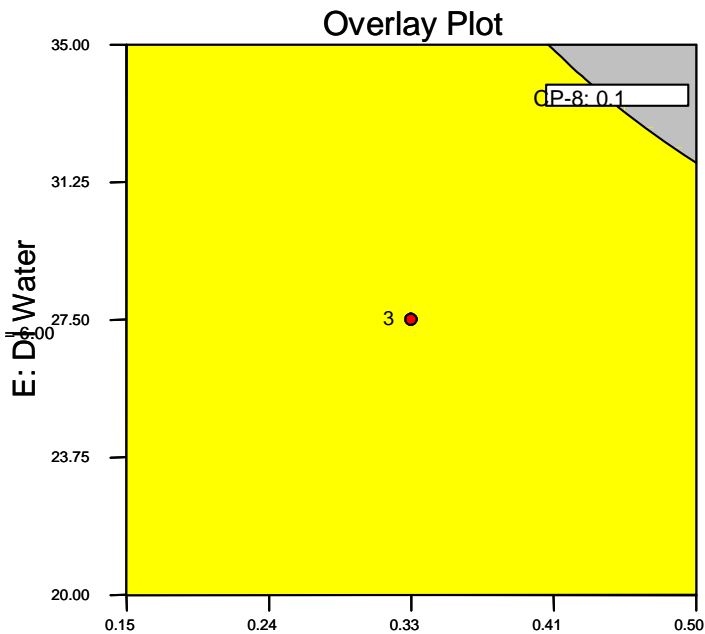
Design-Expert® Software  
Original Scale  
Overlay Plot

CP8  
● Design Points

X1 = A: Cooling Rate  
X2 = E: DI Water

Actual Factors

B: Final Temperature = 19.00  
C: Final Concentration = 5.50  
D: Addition Time = 37.50  
F: Agitation Rate = 250.00  
G: Hold Time prior to Water Addition = 6.00



A: Cooling Rate

1095

1096

Figure 2.3.S.2.6-26 CP-8 残存量と結晶化工程パラメータの関係

1097

1098 Step 2の反応及び結晶化工程（出発物質特性を含む）からの初期重要度のリスク評  
 1099 価：重要な特性又はパラメータを特定

1100 Table 2.3.S.2.6-15にStep 2の反応工程及び結晶化工程の多変量解析の結果をまとめた。  
 1101

1102 Table 2.3.S.2.6-15 Step 2の多変量解析の結果のまとめ（抜粋）

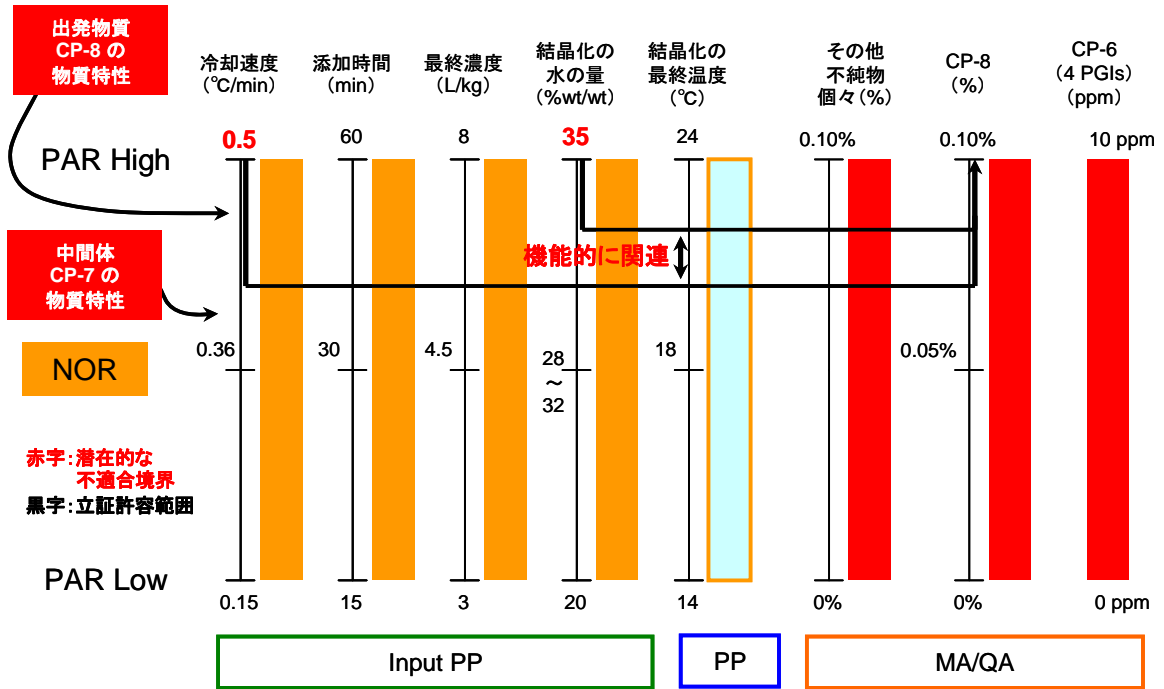
パラメータ	デザインスペース	標準 操作範囲	特性又はパラメータの重要 度とその妥当性
CP-8の量（CP-7に対するCP-8の当 量）	0.9～2 eq	1.05	重要でない*
水相と有機相の比（水酸化ナトリ ウム水溶液の量に対するジクロ ロメタンの量の比率）	0.25～1.25	1	重要でない*
反応の濃度（CP-7に対するジクロ ロメタンの容量）	0.25～5 volumes	3	重要でない*
冷却速度（°C/min）	0.15～0.5°C/min	0.36	重要：水の上限とともに冷却 速度の上限
最終温度（°C）	14～24°C	18	重要でない：CP-8の残存量 に影響しない
最終濃度（L/kg、CP-9に対するエ タノールの量）	3～8	4.5	重要でない：CP-8の残存量 に影響しない
添加時間（min）	15～60	30	重要でない：CP-8の残存量 に影響しない
水の量（% w/w、エタノールに対 する水の量）	20～35	28～32	重要：冷却速度の上限ととも に水の上限
攪拌速度（rpm）	150～350	test	重要でない：CP-8の残存量 に影響しない
水を追加するまでの待ち時間 （hr）	2時間以上	test	重要でない：水の量を増加し て、ろ過するまでの待ち時間 を延長した実験において、不 純物は認められなかった

1103 \* 3つのパラメータの高い部分の多変量解析の検討において、CP-8のレベルは1%であった。CP-8の許  
 1104 容基準は1.2%である。これら3つのパラメータの高いレベルの組み合わせは製造において起こりえな  
 1105 い；それゆえ、重要でないとすることは妥当である。  
 1106

1107 5)-1-2-3 Step 2 の多変量実験の要約

1108 Step 2 の多変量実験の結果の要約を Figure 2.3.S.2.6-25 に示した。

1109



1110

1111

1112 黒色矢印 (→) は品質特性 (QA) と工程パラメータ (PP) が機能的に関連することを示す。

1113 PGIs: 遺伝毒性不純物 (Potentially genotoxic impurities)

1114

1115 **Figure 2.3.S.2.6-27 Step 2工程における単位操作の変数の組合せ**

1116



1117 **6) 製造工程の重要度の評価：最終のデザインスペース及び管理戦略の要約**

1118 以下は、特定された各重要工程パラメータ及び各重要品質特性のための全体的なデザインスペース  
 1119 ース及び管理戦略から得られる最終リスク評価である。

- 1120 ● 高及び中程度のリスクを有する工程パラメータを S.2.2 の製造方法に記述する。
- 1121 ● 原薬の重要品質特性に機能的に関連する出発物質 (SM) 又は原材料の物質特性 (MA)  
 1122 は、S.2.3 で管理値として定義する。
- 1123 ● 工程内製造工程管理 (PAT) のための重要な物質特性 (important material attributes) 又は  
 1124 単離する中間体は、S.2.4 の中間体の規格の許容基準とともに定義する。

1125

1126 **Table 2.3.S.2.6-16 製造工程全体の管理戦略及びデザインスペースのまとめ**

MA/原薬CQA	管理戦略	デザインスペース
エチル類縁体 原薬において 1.0%以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Step 1のデザインスペース (パラメータ管理)</li> <li>● 適切な場合、CP-7の管理値において1%以下を適用                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CP-7におけるエチル類縁体CP-7-1の試験を上市後の商業製造の25ロットについて試験を行う。もし、デザインスペースを介して管理できていれば、この試験は行わず、パラメータ管理によるリアルタイムリリース試験 (RTRT) を使用する。</li> </ul> </li> </ul>	Step 1のデザインスペースはエチル類縁体の最も高いレベル (苛酷条件) が0.3%である。これは原薬の規格/検証したレベルの1%よりも十分に低い。 Step 1のデザインスペースにおいて不適合境界 (EoF) はなく、非常に頑健な製造工程である。 Step 1の反応において重要工程パラメータ (CPP) はない
不純物の合計5%以下 (Step 1、中間体MA) 及び、個別規格を設定しない不純物0.10%以下 (Step 2、原薬CQA) 中間体MAと原薬CQAは機能的に関係	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Step 1における不純物合計の管理値5%以下</li> <li>● 原薬において、個別規格を設定しないその他の不純物の規格：個々0.10%以下</li> </ul>	水 (“貧”溶媒) は不純物のレベルを増加させることが十分に認識されている。Step 1及びStep 2の標準操作範囲 (NOR) は28~32%である。 <ul style="list-style-type: none"> <li>● Step 1及びStep 2の結晶化 (工程) の水の量 (%) の上限は重要工程パラメータ (CPP) である                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Step 1のCPPは水50%</li> <li>○ Step 2のCPPは水35%</li> </ul> </li> </ul>

1127

1128 Table 2.3.S.2.6-16 製造工程全体の管理戦略及びデザインスペースのまとめ (続き)

MA/原薬CQA	管理戦略	デザインスペース
原薬中のCP-8は0.10%以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>● リアルタイムリリース試験 (RTRT) : 最初の管理 : PAT : 反応終了時の残存CP-8は1.2%以下               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PATが逸脱した時</li> <li>○ 工程内分析としてHPLC法がCP-8の1.2%のレベルを決定するために使用できる</li> <li>○ 原薬中に0.10%以下 (HPLC)</li> </ul> </li> <li>● Step 2の結晶化工程 (パラメータ管理によるRTRT) : 反応完了時にCP-8が1.2%以下であれば、結晶化工程のデザインスペースは原薬で0.10%未満となることを示す。</li> </ul>	<p>CP-8 : Step 2の結晶化工程のデザインスペースと工程内のPAT法を組み合わせることにより、この不純物を0.10%未満に管理するためのリアルタイムリリース試験 (RTRT) が許容できることが示された。</p> <p>Step 2は重要工程と決定した。2つの重要工程パラメータ (CPP) を特定した。 冷却速度と水の量</p>
遺伝毒性不純物 (GTI) : 原薬中の4つの遺伝毒性不純物の合計25 ppm以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 原薬中のCP-6の規格 : 10 ppm以下</li> <li>● CP-6だけの規格 (原薬ではこれらの3つのGTIは試験しない)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CP-4 (0.3%)</li> <li>○ CP-5及びCP-3 (個々0.1%)</li> </ul> </li> </ul>	<p>CP-6が10 ppm未満で、これらの3つのGTIがCP-6の規格に適合すれば、これらの4つのGTIは (原薬において) 25 ppmを超えないことが示されている。</p> <p>論理的根拠 : これらの不純物は生成物とは疎水性が大きく異なり、非常によく除去できる。不純物挙動実験において、CP-6において1%のレベルであっても、(原薬中には) これらの不純物合計でTTCより十分に低いことが示された。</p>
キラリティー (鏡像異性体及びジアステレオマー) 原薬においていずれも0.10%以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>● CP-6の管理値               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 鏡像異性体1%以下</li> <li>○ ジアステレオマー1%以下</li> </ul> </li> <li>● Step 2の結晶化工程のデザインスペース</li> <li>● 原薬の試験方法は立体異性体に対して特異的であり、必然的に「個別規格を設定しない不純物」として管理する</li> </ul>	<p>デザインスペースの不純物の挙動プログラムにおいて、鏡像異性体及びジアステレオマーのすべては0.10%よりも十分に低いレベルであることが示されている</p>

1129

1130

1131 スケール及び装置

- 1132 1. Step 1は、スケール及び／又は設備に依存しない。スケール及び設備の変更は品質システムで管理する。
- 1133
- 1134 2. Step 2は、冷却速度の管理においてスケール及び装置に依存する。スケール及び設備を変更する際は、確実に許容できる品質の原薬を出荷できるように、重要工程パラメータ
- 1135 (CPP) である冷却速度の能力について、適切なリスク評価、確認及びバリデーションが
- 1136 必要である。
- 1137

1138

1139 出発物質 (CP-6及びCP-8) : これらの試験は維持し、必要に応じて使用する。CP-6の新しい供給業者を確認するときに使用する。

1140

1141

1142 重要な物質特性 (Important Material Attributes) : 前述の出発物質の章の中程度リスクおよび低リスクを有する事項に関する試験の妥当性を参照。

1143

1144

1145 Table 2.3.S.2.6-17 重要な物質特性 (MA) の管理値及びその妥当性

重要な物質特性 (MA)	管理値	妥当性
出発物質CP-6 :		
CP-4	0.3%以下 <sup>1</sup>	ここに示した試験は以下を確実にする CP-6のMA : CP-4 (0.3%) + CP-5及びCP-3 (個々0.1%) = サクラミル原薬において合計10 ppm未満
CP-5	0.1%以下	
CP-3	0.1%以下	
出発物質CP-8 :		
CP-8-25I	0.05%以下	原薬において0.10%以下を担保
CP-8-24I	0.05%以下	原薬において0.10%以下を担保

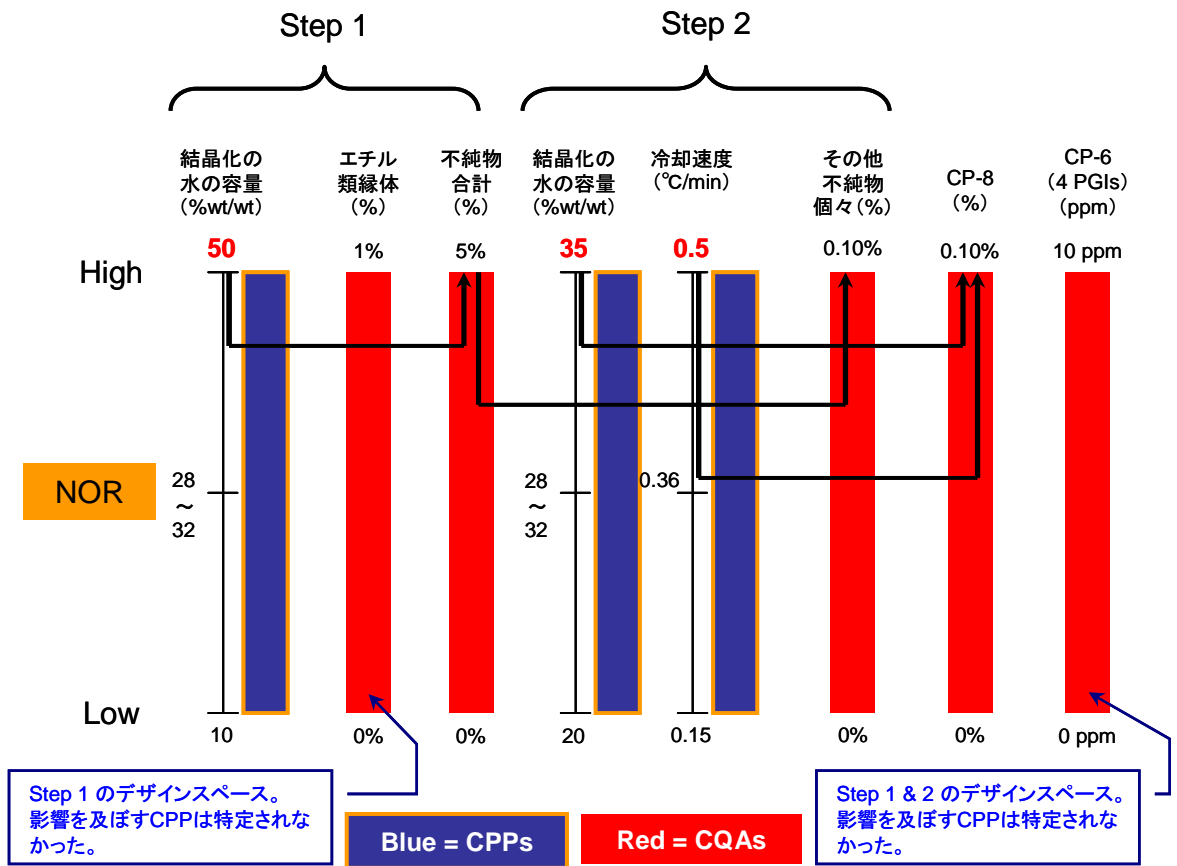
1146 <sup>1</sup>不純物挙動実験 : 1%まで許容

1147

1148

1149 全体的なデザインスペースで特定された重要工程パラメータ (CPP)

1150



黒色矢印(→)は、CQAとCPPが機能的に関連することを示す。

1151  
1152  
1153  
1154  
1155  
1156

PGIs : 遺伝毒性不純物 (Potentially genotoxic impurities)

Figure 2.3.S.2.6-28 Step 1及びステップ2で特定されたCPPとCQA (IMA)

## 1157 2.3.S.4 原薬の管理

1158

## 1159 2.3.S.4.1 規格及び試験方法

1160

## 1161 Table 2.3.S.4.1-1 サクラミル原薬の規格

試験項目		試験方法	判定基準
性状	外観	肉眼観察	本品は白色の固体である。
確認試験	赤外吸収スペクトル	赤外吸収スペクトル測定法	本品及びサクラミル標準物質のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
	キラル液体クロマトグラフィー	液体クロマトグラフィー	本品及びサクラミル標準物質につき液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液から得た主ピークの保持時間は、標準溶液から得た主ピークの保持時間に一致する。
純度試験	重金属	重金属試験法 第2法	20 ppm以下
	類縁物質 (1) CP-9-1 CP-8	液体クロマトグラフィー	1.0%以下 <sup>a</sup> 0.10%以下 <sup>a</sup>
	類縁物質 (2) その他 (個々) 合計	液体クロマトグラフィー	0.10%以下 0.5%以下
	遺伝毒性不純物 CP-6	液体クロマトグラフィー	10 ppm以下
	残留溶媒 エタノール ジクロロメタン	ガスクロマトグラフィー	5000 ppm以下 <sup>a</sup> 600 ppm以下 <sup>b</sup>
乾燥減量	乾燥減量試験法	0.5%以下	
強熱残分	強熱残分試験法	0.2%以下	
含量	液体クロマトグラフィー	98.0～102.0 % (脱水物、脱溶媒物換算)	

1162 <sup>a</sup>リアルタイムリリース試験 (RTRT) を適用する試験項目。1163 <sup>b</sup>スキップ試験を適用する試験項目。年間製造ロット数が25ロット以上の場合には25ロットにつき1ロットの頻度で、25ロット未満の場合は1年間に1ロットにつき試験を行う。

1164

1165

1166

1167 2.3.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

1168

1169

Table 2.3.S.4.5-1 サクラミル原薬の管理戦略のまとめ (抜粋)

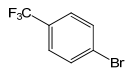
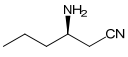
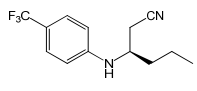
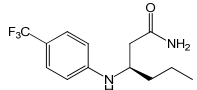
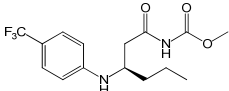
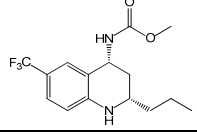
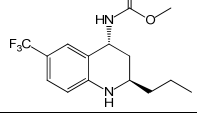
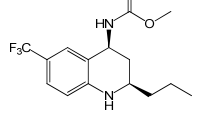
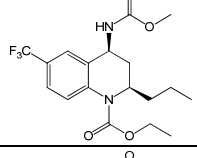
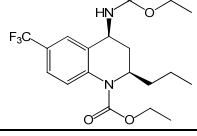
管理形式 原薬 CQA (2.3.S.2.6) / 限度値↓	工程管理 (工程内試験とプロセスパラメータを含む)	物質特性管理 (原材料/出発物質/中間体)	製造プロセス設計への影響	CQA は原薬で試験されるか/ 原薬の規格に含まれるか (2.3.S.4.1)
類縁物質 (1)				
- CP-9-1 1.0%以下	Step 1 の DS	中間体 CP-7 における不純物 CP-7-1 が 1%以下		No/Yes
- CP-8 0.10%以下	Step 2 の結晶化工程の DS	Step 2 の反応に対する RTRT: 1.2%		No/Yes
類縁物質 (2)				
- 立体異性体 0.10%以下	Step 2 の結晶化工程の DS	出発物質 CP-6 における鏡像異性体、ジアステレオマーが各 1%以下	ラセミ化反応および禁制環化反応は生じない	Yes /Yes (その他の不純物と同時に管理)
- その他の不純物 0.10%以下				Yes/Yes
- 不純物の合計 0.5%以下		中間体 CP-7 における不純物合計が 5%以下		Yes/Yes
遺伝毒性不純物				
- CP-6 10 ppm 以下		- CP-6 中の CP-4 が 0.3%以下		Yes/Yes
- CP-3,4,5,6 の合計 25 ppm 以下	Step 2 の再結晶工程の DS	- 原薬中の CP-6 が 10 ppm 以下 - CP-6 中の CP-4 が 0.3%以下、CP-3 及び CP-5 が 0.1%以下	これらの不純物は反応性が高い、疎水性が異なり再結晶工程で除去	No/No
残留溶媒				
- エタノール 5000 ppm 以下	Step 2 の再結晶工程後の工程管理試験 LOD が 0.40%以下			No/Yes
- テトラヒドロフラン 720 ppm 以下	Step 1 後の製造工程		Step 1 後の製造工程において ICH Q3C の濃度限度値よりも有意に除去 (10%以下)	No/No
- n-ヘキサン 290 ppm 以下				No/No
- ジクロロメタン 600 ppm 以下	Step 2 の溶媒置換及び再結晶		Step 2 の溶媒置換及び再結晶により ICH Q3C の濃度限度値よりも有意に除去 (10%以下)	Yes /Yes
含量 サクラミル原薬 98~102%				Yes/Yes

1170

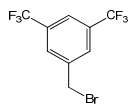
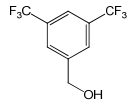
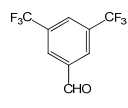
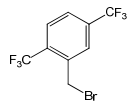
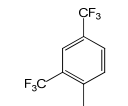
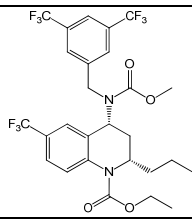
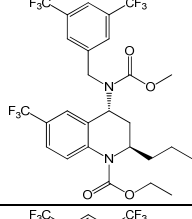
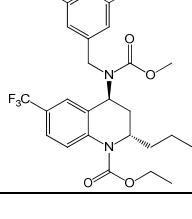
1171

## 1172 付録-1

## 1173 サクラミル原薬に混入する可能性のある有機不純物の評価

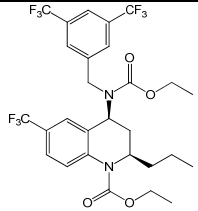
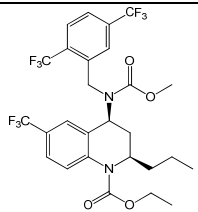
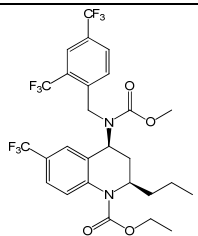
略号	構造式	起源	遺伝毒性の評価	分類
CP-1		CP-6の製造原料	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-2		CP-6の製造原料 (キラルプール化合物)	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-3		CP-6を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	アニリン官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造がある	遺伝毒性不純物の管理
CP-4		CP-6を製造する際の中間体	アニリン官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造があり、Ames試験は陽性	遺伝毒性不純物の管理
CP-5		CP-6を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	アニリン官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造がある	遺伝毒性不純物の管理
CP-6-E		CP-6のエナンチオマー	アニリン官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造がある	遺伝毒性不純物の管理 (CP-6として管理)
CP-6-D1		CP-6のジアステレオマー1	アニリン官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造がある	遺伝毒性不純物の管理 (CP-6として管理)
CP-6		出発物質	アニリン官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造があり、Ames試験は陽性	遺伝毒性不純物の管理
CP-7		中間体	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-7-1		CP-7のエチル類縁体	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理

1174

CP-8		出発物質	ハロゲン化アルキル官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造があるが、Ames試験は陰性	ICH Q3Aに従う管理
CP-8-OH		CP-8の副生成物	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-8-CHO		CP-8の副生成物	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-8-25I		CP-8の原料に含まれる不純物に由来する副生成物	ハロゲン化アルキル官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造があるが、CP-8と共通する構造	ICH Q3Aに従う管理
CP-8-24I		CP-8の原料に含まれる不純物に由来する副生成物	ハロゲン化アルキル官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造があるが、CP-8と共通する構造	ICH Q3Aに従う管理
CP-9-E		原薬のエナンチオマー	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-9-D1		原薬のジアステレオマー1	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-9-D2		原薬のジアステレオマー2	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理



1177

CP-9-1		原薬のエチル類縁体	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-9-2		トリフルオロメチル基の2,5-位置異性体	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-9-3		トリフルオロメチル基の2,4-位置異性体	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理

1178

1179

1180 付録-2

1181 製造販売承認申請書における製造方法の記載例を以下に示した。

1182

1183 **Step 1 (重要工程) (反応<sup>1)</sup>, 抽出, 精製<sup>2)</sup>, 分離, 乾燥)**

1184 メチル (2*R*,4*S*)-2-プロピル-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イルカルバ  
1185 メート (CP-6) [1] 『 (230 kg) 』, テトラヒドロフラン 『 (1300 L) 』, 炭酸ナトリウム  
1186 『 (42.4 kg) 』を仕込み, クロロギ酸エチル“ (158~592 kg) ”を加え, 還流下で攪拌する. 反応  
1187 液をろ過し, ろ液に“50%”水酸化ナトリウム水溶液を加える. *n*-ヘキサンを加え, 静置したのち  
1188 分液する. 有機相を濃縮し, エタノールを加え, 溶媒量が 『 (1400 L) 』となるまで濃縮する.  
1189 エタノールの質量に対して“25~35%”の質量に相当する水を加えて冷却し, 『20℃』で攪拌す  
1190 る. 析出した結晶を分離し, エタノールで洗浄する. 結晶を 『42.5℃』で乾燥してエチル (2*R*,4*S*)-  
1191 2-プロピル-4-(メトキシカルボニルアミノ)-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2*H*)-  
1192 カルボキシレート (CP-7) [2]を得る. (収量 253 kg, 収率 89%)

1193

1194 1) クロロギ酸エチルの量, テトラヒドロフランの量及び炭酸ナトリウム又はりん酸ナトリウ  
1195 ム・12水和物の量はデザインスペースを構成するパラメータであり, CP-7-1の量を制御す  
1196 る.

1197 2) エタノールの質量に対する水の質量, エタノールの溶媒量及び結晶化の温度はデザインスペ  
1198 ースを構成するパラメータであり, 不純物の合計量を制御する.

1199

1200 **Step 2 (重要工程) (反応<sup>3)</sup>, 抽出, 精製<sup>4)</sup>, 分離, 乾燥)**

1201 Step 1で得られたCP-7 [2] 『 (250 kg) 』, 3,5-ビストリフルオロメチルベンジルブロマイド (CP-  
1202 8) 『 (215 kg) 』及びジクロロメタン 『 (750 L) 』を仕込み, テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブ  
1203 ロミド (TBAB) 『 (50 kg) 』及び“50%”水酸化ナトリウム水溶液 『 (750 L) 』を加えて攪拌す  
1204 る. ジクロロメタン及び水を加え, 分液し, 有機相を希塩酸で洗浄する. 有機相を濃縮し, エタ  
1205 ノールを加え, 溶媒量が 『 (1800 L) 』となるまで濃縮する. エタノールの質量に対して20~  
1206 35%の質量に相当する水を加えた後, 毎分0.15~0.5℃で冷却し, 『18℃』で攪拌する. 析出した  
1207 結晶を分離し, エタノールで洗浄する. 結晶を 『42.5℃』で乾燥してエチル (2*R*,4*S*)-4-{[3,5-ビス  
1208 (トリフルオロメチル)ベンジル](メトキシカルボニル)アミノ}-2-プロピル-6-(トリフルオロメトキ  
1209 シ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2*H*)-カルボキシレート[3] (サクラミル原薬)を得る. (収量 360  
1210 kg, 収率 90%)

1211

1212 3) 3,5-ビストリフルオロメチルベンジルブロマイド (CP-8) の量, ジクロロメタンの量, 水酸  
1213 化ナトリウム水溶液の量はデザインスペースを構成するパラメータであり, 残存CP-8の量を  
1214 制御する.

1215 4) エタノールの溶媒量, エタノールの質量に対する水の質量, 冷却速度, 及び冷却温度はデザ  
1216 インスペースを構成するパラメータであり, 残存CP-8の量を制御する.

1217

### 1218 Step 3 (包装工程)

1219 [3]をポリエチレン袋に入れ, “ファイバードラム”に詰める.

1220

### 1221 代替製造方法

1222 Step 1において, 炭酸ナトリウム『 (42.4 kg) 』の代わりにりん酸ナトリウム・12水和物  
1223 『 (101.4 kg) 』<sup>1)</sup>を使用することができる.

1224

1225

1226 付録-3

1227 製造販売承認申請書における製造方法の参考情報を以下に示した。

1228

1229 「参考」

1230

1231 **Step 1 (重要工程) (反応<sup>1)</sup>, 抽出, 精製<sup>2)</sup>, 分離, 乾燥)**

1232 メチル (2*R*,4*S*)-2-プロピル-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イルカルバ  
1233 メート (CP-6) [1] 『 (230 kg) 』<sup>注1)</sup>, テトラヒドロフラン 『 (1300 L) 』<sup>注1)</sup>, 炭酸ナトリウ  
1234 ム 『 (42.4 kg) 』<sup>注1)</sup> を仕込み, クロロギ酸エチル<sup>4)</sup> (158~592 kg)<sup>注2)</sup> を加え, 還流下で攪拌  
1235 する. 反応液をろ過し, ろ液に“50%”<sup>注3)</sup> 水酸化ナトリウム水溶液を加える. *n*-ヘキサンを加  
1236 え, 静置したのち分液する. 有機相を濃縮し, エタノールを加え, 溶媒量が 『 (1400 L) 』<sup>注1)</sup>  
1237 となるまで濃縮する. エタノールの質量に対して“25~35%”<sup>注4)</sup> の質量に相当する水を加えて冷  
1238 却し, 『20℃』<sup>注3)</sup> で攪拌する. 析出した結晶を分離し, エタノールで洗浄する. 結晶を  
1239 『42.5℃』<sup>注3)</sup> で乾燥してエチル (2*R*,4*S*)-2-プロピル-4-(メトキシカルボニルアミノ)-6-(トリフルオ  
1240 ロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2*H*)-カルボキシレート (CP-7) [2]を得る. (収量 253 kg, 収  
1241 率 89%)

1242

1243 1) クロロギ酸エチルの量, テトラヒドロフランの量及び炭酸ナトリウム又はりん酸ナトリウ  
1244 ム・12水和物の量はデザインスペースを構成するパラメータであり, CP-7-1の量を制御す  
1245 る.

1246 2) エタノールの質量に対する水の質量, エタノールの溶媒量及び結晶化の温度はデザインスペ  
1247 ースを構成するパラメータであり, 不純物の合計量を制御する.

1248

1249 **Step 2 (重要工程) (反応<sup>3)</sup>, 抽出, 精製<sup>4)</sup>, 分離, 乾燥)**

1250 Step 1で得られたCP-7 [2] 『 (250 kg) 』<sup>注1)</sup>, 3,5-ビストリフルオロメチルベンジルブロマイド  
1251 (CP-8) 『 (215 kg) 』<sup>注1)</sup> 及びジクロロメタン 『 (750 L) 』<sup>注1)</sup> を仕込み, テトラ-*n*-ブチルア  
1252 ンモニウムブロミド (TBAB) 『 (50 kg) 』<sup>注1)</sup> 及び“50%”<sup>注3)</sup> 水酸化ナトリウム水溶液 『 (750  
1253 L) 』<sup>注1)</sup> を加えて攪拌する. ジクロロメタン及び水を加え, 分液し, 有機相を希塩酸で洗浄す  
1254 る. 有機相を濃縮し, エタノールを加え, 溶媒量が 『 (1800 L) 』<sup>注1)</sup> となるまで濃縮する. エ  
1255 タノールの質量に対して20~35%の質量に相当する水を加えた後, 毎分0.15~0.5℃で冷却し,  
1256 『18℃』<sup>注5)</sup> で攪拌する. 析出した結晶を分離し, エタノールで洗浄する. 結晶を 『42.5℃』<sup>注  
1257 5)</sup> で乾燥してエチル (2*R*,4*S*)-4-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](メトキシカルボニル)ア  
1258 ミノ]-2-プロピル-6-(トリフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2*H*)-カルボキシレート[3]  
1259 (サクラミル原薬)を得る. (収量 360 kg, 収率 90%)

1260

1261 3) 3,5-ビストリフルオロメチルベンジルブロマイド (CP-8) の量, ジクロロメタンの量, 水酸  
1262 化ナトリウム水溶液の量はデザインスペースを構成するパラメータであり, 残存CP-8の量を  
1263 制御する.

1264 4) エタノールの溶媒量, エタノールの質量に対する水の質量, 冷却速度, 及び冷却温度はデザ  
1265 インスペースを構成するパラメータであり, 残存CP-8の量を制御する.

1266

### 1267 Step 3 (包装工程)

1268 [3]をポリエチレン袋<sup>注6)</sup>に入れ, “ファイバードラム”<sup>注7)</sup>に詰める.

1269

### 1270 代替製造方法

1271 Step 1において, 炭酸ナトリウム『 (42.4 kg) 』<sup>注1)</sup>の代わりにりん酸ナトリウム・12水和物  
1272 『 (101.4 kg) 』<sup>注1)</sup>を使用することができる.

1273

1274 注1) スケールにより変動する数値であり, 届出事項

1275 注2) この量はデザインスペースを構成するパラメータの一つである。本パラメータは、想定  
1276 される変動では原薬CQAに与えるリスクは低いため、重要工程パラメータに特定されな  
1277 かったので、中程度リスクと判断し、軽微変更可能な幅記載とした。

1278 注3) 濃度は軽微変更可能

1279 注4) この量はデザインスペースを構成するパラメータの一つである。本パラメータは、重要  
1280 工程パラメータではあるものの、工程パラメータを十分に狭い範囲に限定する管理戦略  
1281 により原薬CQAに与えるリスクが低減したため、中程度リスクと判断し、軽微変更可能  
1282 な幅記載とした。

1283 注5) この温度は目標値/設定値 (幅, 範囲は製品標準書, SOPに記載し管理)

1284 注6) 一次容器の材料名を記載

1285 注7) 安定性を確保するための二次容器を記載

1286

1287

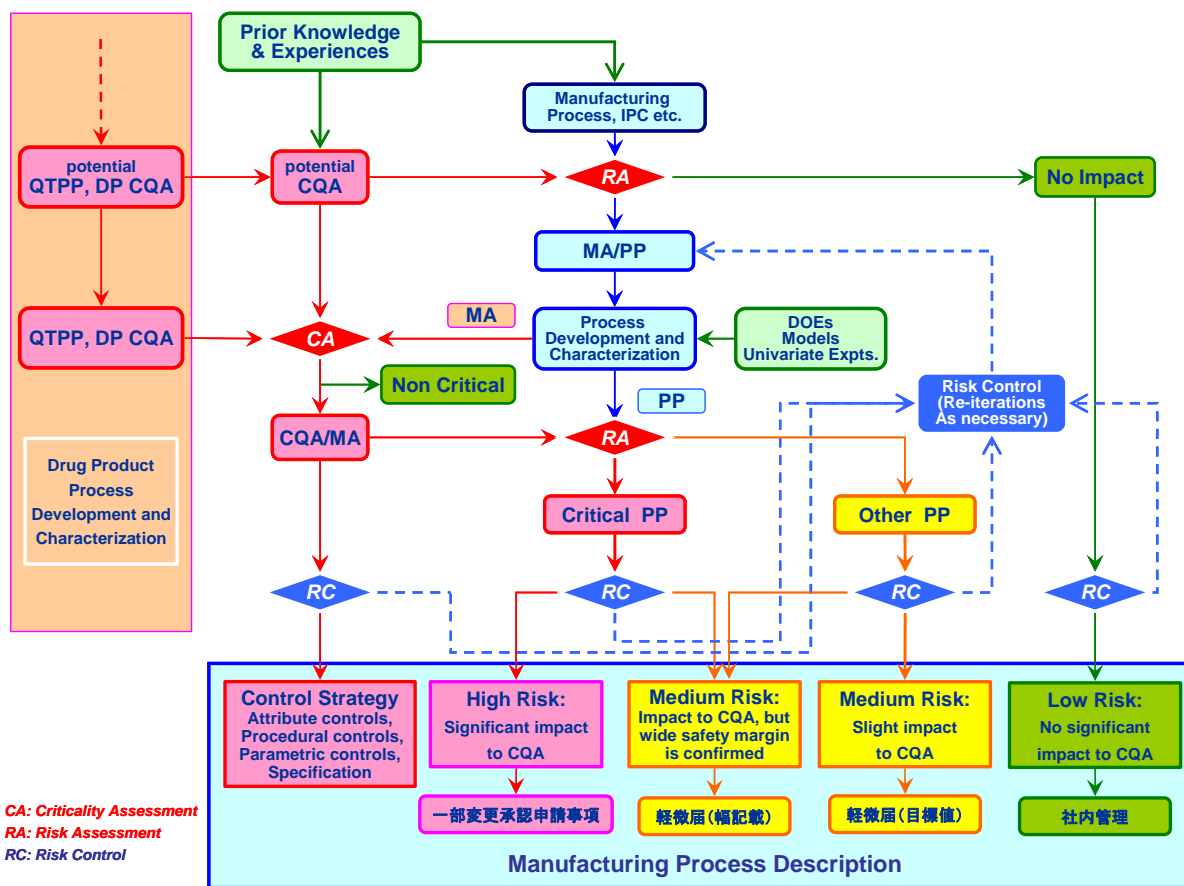
1288

1289 付録-4

1290 サクラミル原薬の製造工程の開発の経緯の章 (2.3.S.2.6) に示されている製造工程の開発の概略  
 1291 を示すフローを下図にまとめた。このフローは「申請する製造方法」が決定された時点から示  
 1292 し、開発過程の初期から申請する製造方法を決定するまでの間に実施された検討結果やリスク評  
 1293 価、製造工程の変更、出発物質の選定等については「Prior Knowledge & Experience」として表現  
 1294 した。

1295 サクラミル原薬の製造工程の開発には、ICH Q11に記載されている「より進んだ手法」いわゆ  
 1296 るQbDアプローチのすべての要素が含まれている。

1297



1298

1299

1300

1301

図 原薬製造工程の開発の概略のフロー

1302

1303

1304

1305

1306

1307

注：本フローでは品質特性 (QA) 又は物質特性 (MA) の評価には重要度評価 (CA : Criticality Assessment) という用語を使用した。これは、ICH Q-IWGが作成したPOINT TO CONSIDER (R2) に「品質特性の重要度 (Quality Attribute Criticality) は主に危害の重大性 (Severity of Harm) に基づき、リスクマネジメントの結果として重要度は変化しない」との考え方にに基づき、リスク評価 (RA : Risk Assessment) とは明確に区別することを意図した。

1308 サクラミルS2モックの製造工程の開発の経緯（2.3.S.2.6）の章は以下に示す6項から構成されて  
1309 おり、これらの項が示す内容と概略フローの関係を以下に示す。

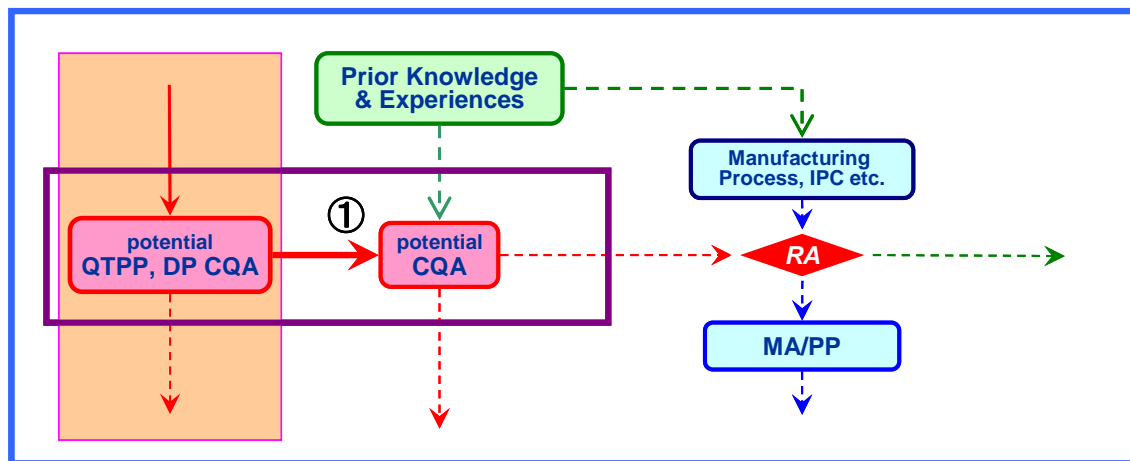
1310

### 1311 2.3.S.2.6 製造工程の開発の経緯

#### 1312 1) サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性（CQA）

1313 原薬製造工程の開発の概略のフローの下図①の部分に相当する。

1314 本項では、製剤の目標品質製品プロファイル（QTPP）から、原薬の見込まれるCQAを特定し  
1315 ていく過程を記載している。サクラミル原薬は難溶性の化合物であるため、製剤工程でサクラミ  
1316 ル原薬を溶解してスプレードライ分散中間製品とした後、錠剤とする。そのため、サクラミル原  
1317 薬の物理的性質（結晶形、粒度分布）は製剤に対して影響を与えない。そこで、サクラミル原薬  
1318 の製造工程の開発は不純物の管理が焦点となる。  
1319



1320

1321

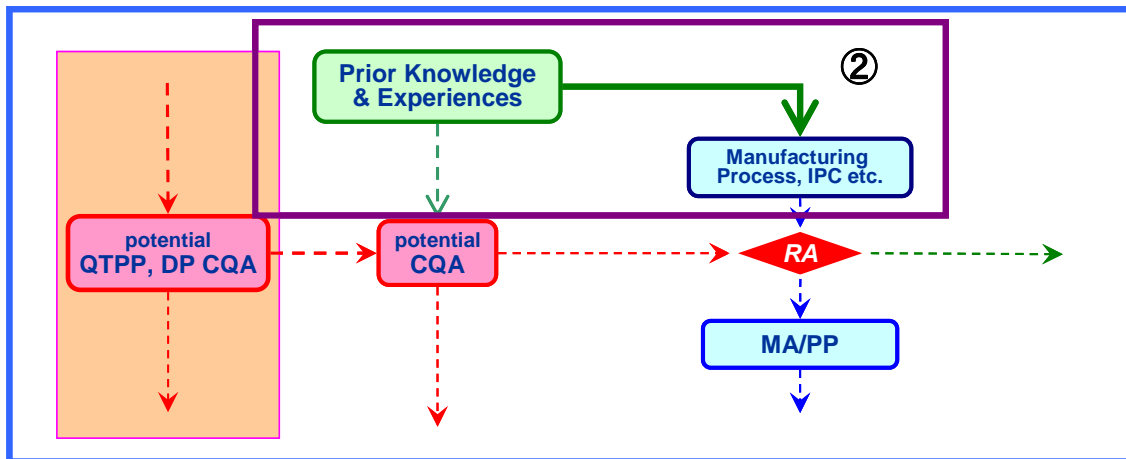
1322

原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

#### 1323 2) 開発の経緯

1324 原薬製造工程の開発の概略のフローの下図②の部分（「それまでの知識（Prior Knowledge）」  
1325 として表現）に相当する。

1326 サクラミルS2モックでは、開発初期の製造方法（ルートA）から申請する製造方法（ルート  
1327 C）に至る各ルートの課題（短所）を箇条書きで示し、課題をどのように改善したかを示してい  
1328 る。  
1329



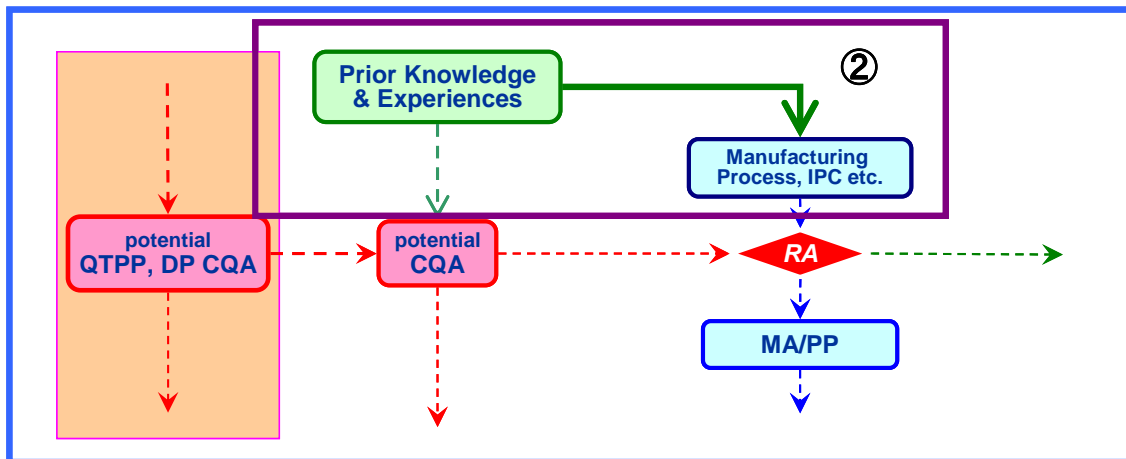
原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

1330  
1331  
1332  
1333  
1334  
1335  
1336  
1337  
1338  
1339

### 3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択

原薬製造工程の開発の概略のフローの下図②の部分（「それまでの知識（Prior Knowledge）」として表現）に相当する。

サクラミル原薬の製造方法として最終の2つの反応工程を商業用製造方法とし、出発物質としてCP-6及びCP-8を選定した妥当性について、物質特性（MA）をリスク評価（RA）して管理項目／管理値に反映させた設定根拠を主に議論している。



原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

1340  
1341  
1342  
1343  
1344  
1345  
1346  
1347

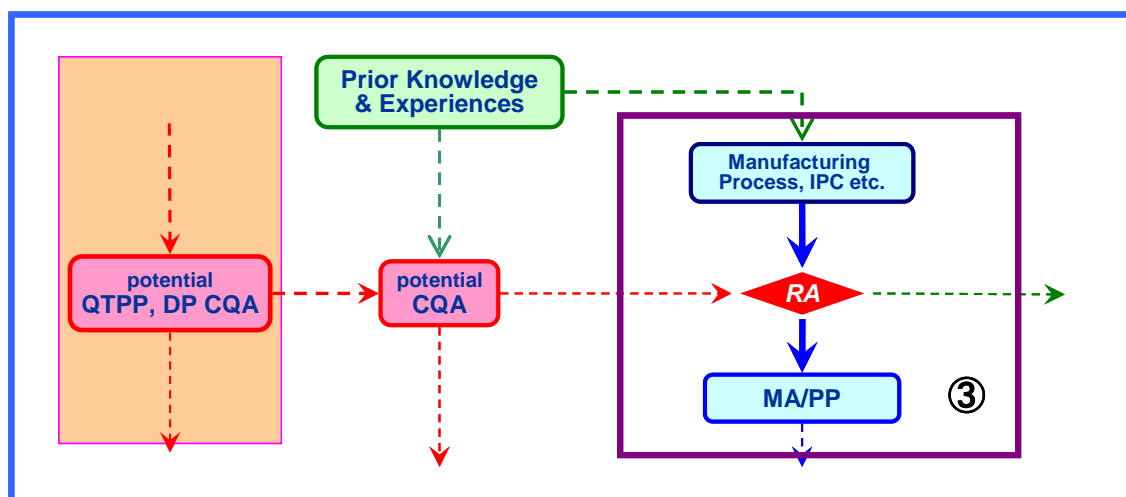
### 4) 知識スペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価

原薬製造工程の開発の概略フローの下図③の部分に相当する。

サクラミル原薬CQA（不純物）に対する製造工程の影響を特定するために、原薬CQAに対する製造工程の影響についてリスク評価（RA）を行っている。その後、原薬CQAに影響を及ぼす製造工程パラメータ（PP）を特定するために、製造工程を単位操作（焦点領域）に分割し、原薬に



1348 残存する重要な不純物（原薬CQA）が生成する／導入される／除去される単位操作（焦点領域）  
 1349 をリスク評価により特定している。  
 1350 なお、複数回のプロセス検討に応じてリスク評価（RA）が繰り返し実施され、中間体の物質特  
 1351 性や工程パラメータ（MA/PP）が絞り込まれることが多い。ここではスキームが複雑になること  
 1352 を避けるため、1回のケースを示した。  
 1353

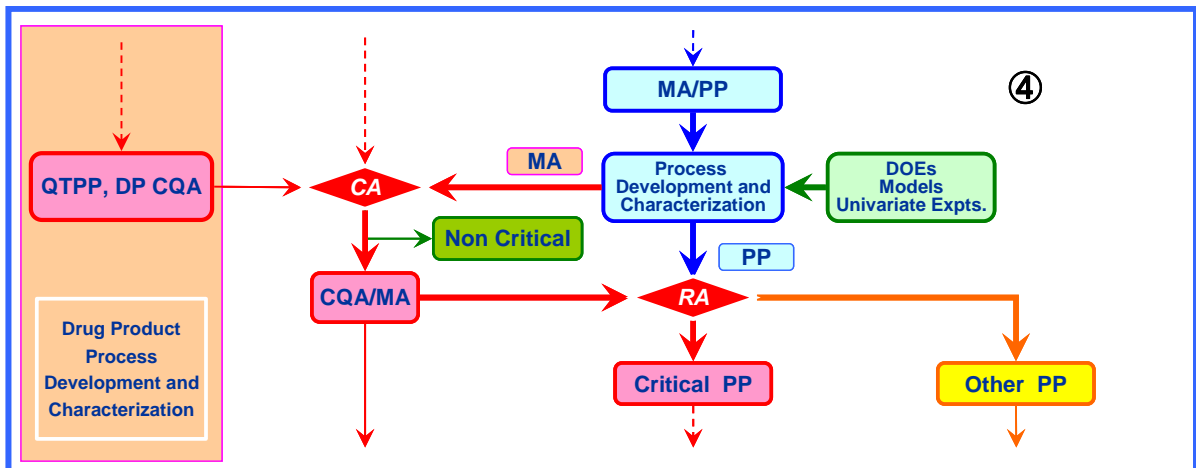


原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

1354  
 1355  
 1356

### 5) 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース

1358 原薬製造工程の開発の概略フローの下図④の部分に相当する。  
 1359 リスク評価により特定された焦点領域（Step 1及びStep 2の反応工程及び結晶化工程）につい  
 1360 て、多変量デザインによる実験計画法により、品質特性／物質特性に対する工程パラメータの影  
 1361 響を調査し、デザインスペース／知識スペースを確立した検討結果を示している。また、ワース  
 1362 トケースを想定した実験、添加実験、スケール効果等に関する検討結果についても簡潔に記載し  
 1363 ている。また、得られた結果から単位操作（焦点領域）ごとの重要度リスク評価を行い、重要工  
 1364 程パラメータについて考察している。  
 1365 実験計画法（DOE）の検討結果をリスク評価（RA）し、工程パラメータ（PP）の変動が原薬  
 1366 CQAの変動に統計的・機能的に有意に関連し、PPが現実的に想定可能な範囲で変動した時に原薬  
 1367 CQAに悪影響を与える場合は重要工程パラメータ（CPP）と判定した。また、PPの変動が統計  
 1368 的・機能的に有意に関連しても、現実的には起こりえないほどPPが変動しないと原薬CQAに悪影  
 1369 響を与えない場合及びPPの変動と原薬CQAとの関連が認められない場合は、その他の工程パラメ  
 1370 ータ（other PP）と判定した。  
 1371



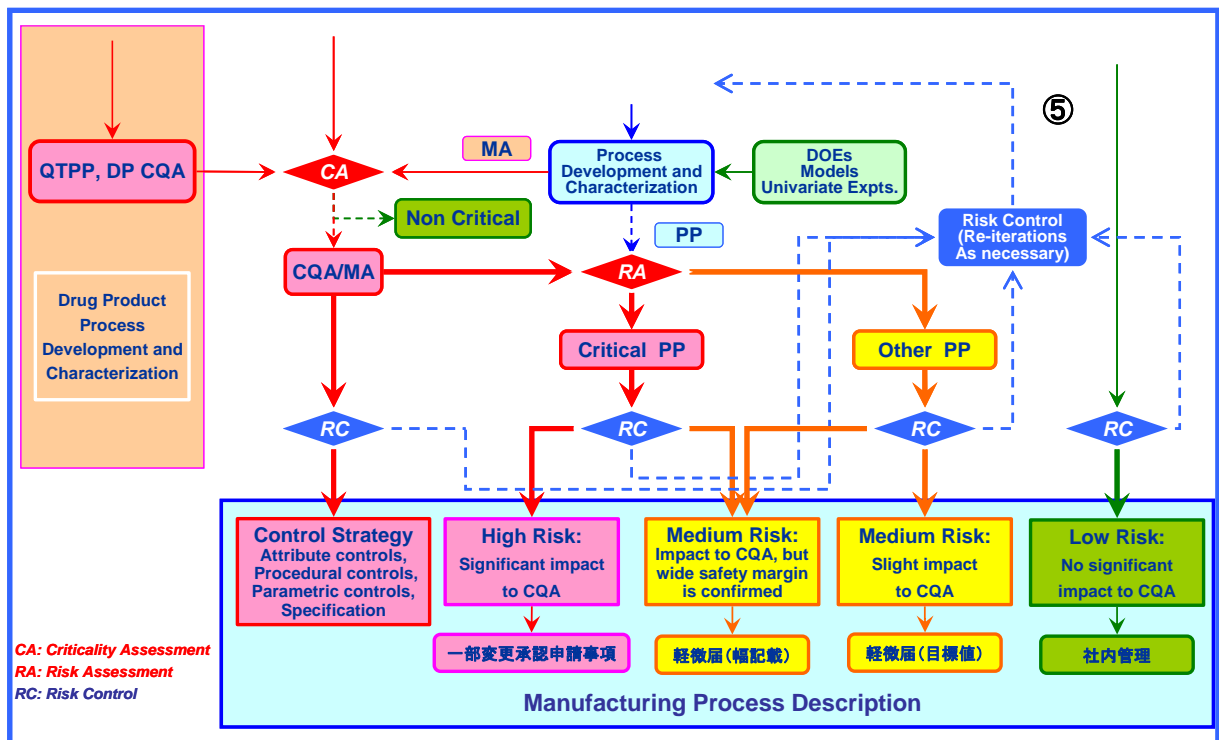
原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

1372  
1373  
1374  
1375  
1376  
1377  
1378  
1379

6) 製造工程の重要度の評価

原薬製造工程の開発の概略フローの下図⑤の部分に相当する。

特定された重要工程パラメータ及び重要品質特性に対する全体的なデザインスペース及び管理戦略から得られる最終リスク評価の結果をまとめて考察している。



原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

1380  
1381  
1382

1383 参考

1384

## ICH Q11 原薬の開発及び製造（抜粋）

### 3.1.2 開発の手法

より進んだ手法を用いた場合の製造工程の開発に必要な要素

製剤の品質に影響を及ぼす特性の検討や管理が可能となるように、原薬に関連する見込まれる重要品質特性（CQA）を特定する。

適切な製造工程を定める。

製造工程を評価し、理解し、最適化するための体系的な手法には以下を含む。

- 既に得られた知識、実験及びリスクアセスメントから、原薬の CQA に影響を及ぼし得る物質特性（例えば、原料、出発物質、試薬、溶媒、プロセス助剤、中間体等の）及び工程パラメータを特定する。
- 物質特性及び工程パラメータと原薬の CQA を関連付ける機能的関係を明らかにする。

より進んだ手法を品質リスクマネジメントと組み合わせて活用することにより、例えばデザインスペースの提案を含む、適切な管理戦略を構築することができる。

### 3.2 製造工程の開発情報の提出

#### 3.2.1 製造工程開発の総合的な要約

原薬 CQA のリスト

製造工程及び管理戦略に対する関連した変更が進展した段階の簡潔な説明

原薬 CQA に影響を及ぼすと特定された物質特性及び工程パラメータの簡潔な説明

あらゆるデザインスペースの開発の簡潔な説明

1385

1386

1387 付録－5

1388 規制の弾力性（Regulatory Flexibility）について

1389 ICH Q11の「はじめに」の最後に規制の弾力性（Regulatory Flexibility）について、以下のように  
 1390 記載されている。  
 1391

ICH Q11 原薬の開発と製造（抜粋）  
 はじめに  
 ・・・・製剤のICH Q8で議論されたように、原薬とその製造工程のより深い理解は、規制のより弾力的な取り組みを行うための基盤を築くことができる。その規制の弾力性の程度は、一般的に製造販売承認申請の際に提示する関連する科学的知識のレベルに基づく。

1392

1393 サクラミルS2モックにおいても、規制の弾力性を期待する提案が盛り込まれているので、以下  
 1394 に概略を記載する。なお、これらの提案は厚生労働科学研究班で検討した期待事項であり、実際  
 1395 の承認申請に際しては、検討に使用した手法やツールの信頼性、研究開発を行った施設のレベ  
 1396 ル、当該企業におけるICH Q9及びQ10等の品質リスクマネジメントや品質システムの実施状況も  
 1397 含めた信頼性も考慮されるため、承認申請添付資料が本モックと全く同等であっても一概に許可  
 1398 される訳ではないことを理解する必要がある。  
 1399

1400 1) 製造方法の記載

1401 本モックと従来の手法による製造方法の記載の違いを下表に示した。従来の手法を用いた場  
 1402 合、原薬の製造方法のすべてのパラメータには設定値/目標値等の記載が求められる。本モック  
 1403 のように、より進んだ手法で開発した場合には、品質に影響しないことが明確になるので、これ  
 1404 らのパラメータについては目標値/設定値を記載しないことを提案している。  
 1405

パラメータ	設定値	従来の手法	QbD手法	QbD妥当性
CP-6	230 kg	記載	記載	CP-7-1の生成に影響
THF	1300 L	記載	記載	CP-7-1の生成に影響
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	42.4 kg	記載	記載	CP-7-1の生成に影響
クロロギ酸エチル	206 kg	記載	記載	CP-7-1の生成に影響
反応温度	還流	記載	記載	CP-7-1の生成に影響
50% NaOH aq	1000 L	記載	記載しない	品質に影響しない
n-Hexane	700 L	記載	記載しない	品質に影響しない
濃縮量	2000 L	記載	記載しない	品質に影響しない
EtOH 溶媒量	1400 L	記載	記載	不純物の残存に軽微な影響
水 添加量	25～35%	記載	記載	不純物の残存に影響 (critical)
結晶化温度	20℃	記載	記載	不純物の残存に軽微な影響
乾燥温度	42.5℃	記載	記載	分解物が生成する可能性

1406 QbD手法：より進んだ手法

1407 **2) 幅記載の工程パラメータを軽微変更届出対象事項とする提案**

1408 製造販売承認申請書における製造方法の参考情報（付録-2）の記載において、幅記載した工  
1409 程パラメータについて軽微変更届出対象事項とした例を以下に示す。

1410 一変量実験から得られる立証された許容範囲（PAR：proven acceptable range）とは異なり、本  
1411 ケースは実験計画法研究により、工程パラメータが変動した場合の影響が検討され、不適合境界  
1412 （EOF：Edge of Failure）と工程パラメータとの関係に関する知見が深まっており、リスクが十分  
1413 に低減していると考えることが出来る。ただし、設定した幅から逸脱した場合、実験計画法で求  
1414 めたデザインスペースの内側であったとしても、GMPの規定に従い品質の照査を行う必要があ  
1415 り、その結果不相当と判断された場合には出荷できないことはいうまでもない。

1416

1417 **2-1) 重要工程パラメータに特定されなかった工程パラメータ（other PP）の幅記載**

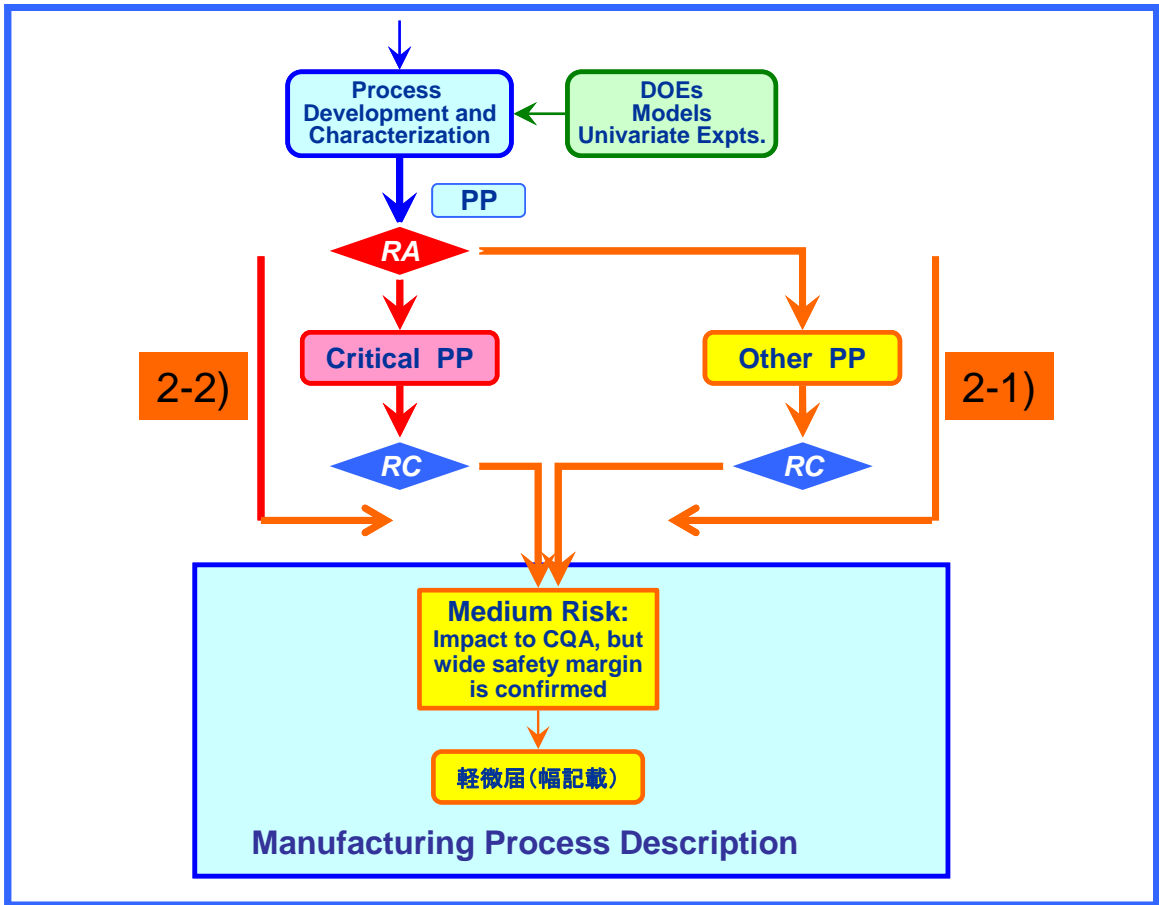
1418 Step 1の反応工程におけるクロルギ酸エチルの量は、多変量実験計画法により検討した結果、  
1419 原薬CQAに軽微な影響を及ぼすものの、通常の製造では使用しない過剰量を使用しても、不純物  
1420 の生成量は設定した規格の1/3未満であり、また、検討した範囲において不適合境界は認められな  
1421 かった。この結果から、クロルギ酸エチルの量は重要工程パラメータでないその他の工程パラメ  
1422 ータ（other PP）であり、中程度リスクと判断できたため、得られたデザインスペースを幅記載の  
1423 軽微変更届出対象事項として提案している。

1424

1425 **2-2) リスクが十分に低減された重要工程パラメータ（CPP）の幅記載**

1426 Step 1の結晶化工程における水の量は、多変量実験計画法により検討した結果、原薬CQAに統  
1427 計的・機能的に関連するため、重要工程パラメータ（CPP）に特定された。しかしながら、確認  
1428 できたデザインスペースよりもさらに狭い範囲を提案する管理戦略により、中程度リスクに減少  
1429 したため、軽微変更届出対象事項として提案している。

1430



1431  
 1432  
 1433  
 1434

原薬製造工程の開発の概略フローの該当箇所

1435 3) 原薬の規格

1436 本モックと従来の手法による原薬の規格設定の違いを下表に示した。従来の手法を用いた場  
 1437 合、特定した原薬CQAについては原薬規格に設定して原薬において試験をすることになる。より  
 1438 進んだ手法で開発した場合には、製造工程パラメータ／物質特性との関係が明確になるので、デ  
 1439 ザインスペースを介した管理、工程内試験結果の利用や、出発物質、中間体等の物質特性等の上  
 1440 流管理を適用することにより、原薬に設定する規格の最小化を提案している。

1441

原薬CQA	限度値	CQAは原薬で試験されるか ／原薬の規格に含まれるか		QbD妥当性
		従来の手法	QbD手法	
類縁物質 (1)				
CP-9-1	≦1.0%	Yes/Yes	No/Yes	Step 1のDS
CP-8	≦0.10%	Yes/Yes	No/Yes	Step 2のDS
類縁物質 (2)				
その他 (個々)	≦0.10%	Yes/Yes	Yes/Yes	
不純物の合計	≦0.5%	Yes/Yes	Yes/Yes	
遺伝毒性不純物				
CP-6	≦10 ppm	Yes/Yes	Yes/Yes	
CP-3, -4, -5, -6の合計	≦25 ppm	Yes/Yes	No/Yes	Step 2のDS
残留溶媒				
エタノール	≦5000 ppm	Yes/Yes	No/Yes	Step 2のIPC : LOD≦0.40%
テトラヒドロフラン	≦720 ppm	Yes/Yes	No/No	Step 1後の製造工程でQ3Cの
n-ヘキサン	≦290 ppm	Yes/Yes	No/No	濃度限度値より有意に除去
ジクロロメタン	≦600 ppm	Yes/Yes	Yes/Yes	(スキップ試験の提案)
含量	98~102%	Yes/Yes	Yes/Yes	

1442 QbD手法：より進んだ手法

1443