

選択した出発物質の選定根拠を示す。

妥当性のレベルは、市販品としての入手可能性、原薬までの工程数／原薬との構造類似性、合成の工程数や出発物質の管理戦略等の幾つかの要因に依存する。ここでは以下のことを想定した。

- 1) 構造の重要な構成要素として原薬に組み込まれる。
- 2) 複数の供給業者から市販品として入手可能であり、イロハ社は合成ルートを十分に把握している。
- 3) 構造が十分に解明され、不純物プロファイルが明確であり、商業用製造工程を通してそれらの不純物の挙動及び除去についてよく理解できている。
- 4) 各出発物質が原薬の製造への使用に適していることを確実にする適切な管理値が設定できている。
- 5) 出発物質、キラルの管理、技術や支援するための知識に関する参照文献は妥当性の根拠として使用できる。
- 6) 出発物質の不純物の規格は、重要な要素である。出発物質に含まれる原薬のCQAとなる不純物を特定する必要性は、その後の製造工程におけるこれらの不純物を除去する合成ルートの能力に依存する。

ここでは、製品の安全性・有効性に影響を与えるとみなされる品質特性やパラメータを3種に分類し、評価した。

- 1) 高リスク: 製品の品質に影響を与える品質特性及びパラメータ
- 2) 中程度リスク: 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
- 3) 低リスク: 製品の品質に影響を与えない

品質特性。

出発物質の製造プロセスの理解を規制当局に提示する際の提示のレベルは、出発物質の管理のレベルに依存すると考えられる。一般的に、出発物質の管理値を慎重に管理する必要がない場合には、合成スキームには詳細な製造方法を含めないことも出来ると考えられる。

4) デザインスペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価および 5) 原薬の各ステップの単位操作の知識スペース

本稿ではリスク評価のハイレベルな要約を示した。以下の内容が含まれる。

- 1) デザインスペースを開発するために、プロセスを多くの単位操作に分割(分割された各ユニットを焦点領域(Focus Area: FA)と呼ぶ)した。特定の焦点領域を優先的に調査したことを正当化する説明が必要であり、リスク分析の要約を示した。その他、以下のような取り組みも可能である。
 - ① 焦点領域の因果関係マトリクスの例の追加。
 - ② 単位操作の妥当性を示すため、苛酷条件での実験や予測実験の結果、例えば、抽出や後処理等が不純物管理の原因とはならないことの説明。
 - ③ 各工程における品質特性の管理やデザインスペース実験に関連した各工程をハイライトしたすべての単位操作の表。
- 2) デザインスペースの開発プログラムにおいて評価された焦点領域ごとに、

関連する品質特性を特定し、概説した。

- 3) 何が原薬の CQA と関連するか、何が提案する商業用製造工程の実行に関連するかを特定するため、不純物カスケード（不純物の格子図）を挿入した。製造工程の追加の品質特性（不純物の格子図に含まれていないもの、例えば Pd 濃度）を要約した表を示すことも有用であると考えられた。
- 4) どの製造工程でそれぞれの品質特性が形成され、管理されるか、また、製造工程を通して不純物がどのように変化していくかについて記述した。
 - ① 不純物の挙動（運命及び除去）のプログラムや苛酷実験、さらに、不純物の流れとどのように関係するかを記載することは重要である。
- 5) 原薬の各ステップの単位操作の知識スペースの項では、実験に基づく議論とそれを支持するデータ、グラフ等が必要であり、知識スペースと重要度の評価を支持する重要なグラフと数値のみをここでは示した。
 - ① 製造工程の各ステップの知識スペースを決定するために実施した研究を、以下に従い、記述した。
 - 不純物カスケードの中のどの不純物が、その工程の QA（品質特性）か否かに関する考察
 - リスク評価（RA, Risk Assessment）で重要である、重要でないと評価された工程パラメータのリスト。
 - 実験計画のデザインと検討内容の記述。

- 結果／結論の記述。
- ② さらに下記の点が留意事項として考えられる。
 - デザインスペースの開発のために使用する実験のデザイン、スケール及び設備を議論し、説明することは重要であり、デザインスペースをどのように商業的な製造施設及び設備に適用するかも重要である。これには、バッチデータに加えて、科学的な妥当性にも基づく。
 - 焦点領域ごとに行われた実験結果は、知識スペースを特定するために用いる。個々の要約を示した表、及び／又はデザインスペース（本項に示す場合）、各焦点領域の議論の最後に含める。
 - 初期のリスク評価において、重要である（critical）と特定したパラメータのうち、重要でないとしたすべてのパラメータについて、その評価の妥当性を保証することが重要である。
 - リスク評価項目の詳細は第3部に記載。ただし、従業員の教育・訓練等の要素まで含まれるために膨大な量となる可能性があり、その詳細さのレベルはケースバイケースで判断。

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

この項は、1つのステップから物質特性と工程パラメータがどのように下流のステップ、最終的に原薬に繋がっていくかについて、理解を示すことを目的とし、以下を記述した。

- 1) 総合的にすべてのステップと焦点領域 (FA) を評価し、全体的な重要度の評価を概説した。このことを通じ、デザインスペースと対応した管理戦略を開発することができ、管理戦略の十分な根拠を示すことができることを期待した。
- 2) これらの管理が重要工程パラメータ (CPP) 及び CQA に機能的に関連していることを記述した。
- 3) 特定された重要工程パラメータと CQA ごとに結果として生じるデザインスペース/管理戦略を概説した。
- 4) 原薬 CQA として特定された不純物のエチル類縁体、CP-8 (最終ステップで使用される出発物質)、立体異性体並びに遺伝毒性不純物(GTI)とさらに不純物合計が例示され、それらの管理戦略が記述された。GTI として4分子種が存在するが、このうち最も量的に多い出発物質 CP-6 のみを管理(規格値 10 ppm)し、その他の GTI は CP-6 の不純物であることから、CP-6 の不純物の管理と工程の頑健性(合成過程で非遺伝毒性不純物に変換；再結晶ステップで効率的に除去)から CP-6 が規格値以下であれば、基準を満たすことを提示した。

S.4 原薬の管理

S.4.1「規格及び試験方法」に示した規格一覧は、S.2.6のデータと管理戦略ならびに通常想定される原薬の規格値を基に作成した。

S.4.5に示した「サクラミルの管理戦略のまとめ。(抜粋)」は、Q11ガイドラインステップ2合意予定の文書に例示されている「Example 5b: Example of a Possible Control Strategy Summary-Chemical Entity」をテンプレートとして作成した。この表は、先ず原薬のCQAを抽出して、その管理方法、最後に規格との関連を示す表となっているところに特色がある。研究班では右端のカラムの意図が分かりにくく、「規格設定の有無、規格設定とした際の実施方法」に修正したほうが、理解が容易であるとの指摘もされたが、ICH Q11のステップ2合意文書の形式に準拠した。

D. 考察

医薬品原薬「サクラミル」を想定し、主にCTD様式2.3.S.2.6「製造工程開発の経緯」に関する実物大模型(モック)案を作成した。本モックは、欧米メガファーマがQuality by Designの概念で開発した医薬品原薬のデータに基づき、分担研究者と国内研究協力者(日本製薬工業協会(国内、外資系企業)、日本医薬品原薬工業会に所属する研究者・技術者並びにPMDAの審査および査察担当者)とともにわが国の開発の現状、薬事規制を考慮して作成したものである。

サクラミル研究開発の主な対象は以下の様なものであり、現在の医薬品開発に際して論点となりうる中心的課題を含むものである。

- 1) サクラミルはキラル医薬品原薬である。その立体化学は実際の製造プロセスでは上流で決定されるが、出発物質は原薬の2工程前に設定される。出発物質の選択の妥当性が議論
- 2) 遺伝毒性不純物を含む。欧州の遺伝毒性不純物ガイドラインに従い TTC から設定した濃度限度値 25 ppm で管理する方策の妥当性（遺伝毒性不純物は現在 ICH M7 としてトピック化されている）
- 3) 2 個のキラル中心を有する化合物であり、立体化学とプロセスの関連が議論
- 4) 極めて分離が困難な不純物の生成をコントロールするためのデザインスペースの設定
- 5) 環境に配慮し、ピリジンからリン酸三ナトリウム又は炭酸ナトリウムにプロセス変更する際の妥当性

出発物質に関しては、原薬の開発と製造に関する Q11 ガイドラインで取り扱われている（本ガイドラインは、開発と製造の2つの段階を取り扱うことを意図し、さらに化成品と生物薬品の双方を基本的には同一の概念でカバーするガイドラインとして開発され、ほぼステップ2合意に達しつつある）。

Q11 は、化成品に関しては、化成品特有の事項として、出発物質に大きなスペースを割いている。出発物質を選択する際に考慮すべき一般原則が記載されている(下記)

- 1) その基本的な考え方として、一般的に、製造プロセス上流の開始近くでは、物質特性あるいは操作条件の変更の原薬の品質に対する影響は潜在的に小さいことが指摘されている。

原薬の品質とプロセスの関係は、原薬の物理的性質と不純物の制御の2つの要因で規定される。前者は最終晶析工程とそれに続く工程（例、粉碎、微粒子化、移動）中に決定される。後者に関しては、製造プロセスの上流で持ち込まれたあるいは生じた不純物は、製造プロセスの下流で生じた不純物に比べて、精製操作（例、洗浄、分離中間体の晶析）で除去されるより多くの機会が通常あるため、原薬の中に持ち込まれる可能性はより少ない。

- 2) プロセスにおける不純物の生成のメカニズムを明らかにし、このプロセスにおける変更が不純物の生成、挙動及び除去にどのように影響するか、そして提案された管理戦略が原薬の製造プロセスに対して何故適切であるかについて、規制当局が評価できるように、適切に記載されることが求められている。評価のためには、複数の化学変換工程の記載が必要とされている。
- 3) 原薬の不純物プロファイルに影響する製造工程は、通常3.2.S.2.2の項の中に記述される。
- 4) 収束型の原薬製造プロセスの各支流工程は、各支流工程において、出発物質が初めて使用された場所以降に対して、GMPの条項が適用される。
- 5) 出発物質は、化学的性質と構造が特定された物質である。

申請者は、一般原則に照らして、出発物質選択の妥当性を下記の観点から示すことが求められる：

- 1) 出発物質中の不純物を検出する分析方法の能力
- 2) 出発物質に含まれる不純物及びこれらが後に続く工程で変換されて生成する誘導体の変遷と除去
- 3) 各出発物質に対する提案規格が管理戦略のためにどのように役立つのか

本モックにおいても出発物質の管理基準と管理戦略との関係、工程における不純物の制御が示され、Q11の出発物質の記載に沿った内容となっている。

遺伝毒性不純物(GTI)の検討が実施され、エームズ試験および構造活性相関データベース(SAR)から4分子種がGTIと特定されている。このうち最も量的に多いGTIは、出発物質CP-6であり、他の3分子種はCP-6を製造する際の合成中間体である。本モックでは、CP-6のみを管理(規格値10 ppm)し、その他のGTIはCP-6の不純物の管理と工程の頑健性からCP-6が規格値以下であれば、基準を満たすこととして、最終原薬での規格試験は設定しないこととした。なお、これらのGTIは全てアニリン誘導体であることから、4種のGTIを合算してTTCから設定した濃度限度値以下である。

GTIに関してはすでに欧州ではガイドライン化され、管理が求められているところであり、ICHでもM7としてトピック化され議論が開始されている。わが国でも、今後は対応が必要になるところである。非常に低レベルの不純物の管理が必要となるた

め、最終原薬で試験を実施することは困難が伴い、工程の頑健性を立証して管理する方策が有効な方法になると思われる。

CP-6の規格は、このモックのシナリオでは、遺伝毒性不純物のみが高リスクに分類され、規制当局に登録することが想定されている。鏡像異性体は低リスクとされ、社内の品質システムにおいて管理される。その理由として、キラルプールから購入した市販原材料の規格で管理されていること、並びに工程の能力および最終原薬での不純物の検出能力が十分であるからと説明される。製造会社の品質システムの評価が、このCP-6の規格の妥当性の評価に影響を与えることになろう。

出発物質のライフサイクルマネジメントに係わる事項は、製造会社の品質システムにおいて実行される事項であり、通常は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(ICHガイドラインQ8R2製剤開発、第2部補遺3. コモンテクニカルドキュメント(CTD)様式での製剤開発情報及び関連情報の提出の項参照)。一方、原薬合成において、出発物質を製造するプロセスの管理は原薬の品質に潜在的な影響を与えうることから規制当局として製造会社の管理ポリシーを把握することも背景情報として有意義であると思われる。

サクラミルは、規制上の出発物質からは2工程で合成されるが、実際にイロハ社が開発した合成経路はさらに長く、6工程を経て完成する。昨年の厚生科学研究による出発物質の選択に関する考察および現在検討中のICH Q11で示されている出発物質

の選択基準では、特別に妥当性が示されない限り、出発物質は汎用市販品である CP-1 および CP-2 となる。

さらに、サクラミルの光学活性は実質的には CP-2 の立体化学により殆ど規定されており、CP-2 製造の変動が出発物質の重要物質特性に与えるリスクは大きいと考えざるを得ない。また出発物質そのものも GTI であるが、出発物質を得るまでの 3 つの中間体も GTI であり、出発物質は不純物として GTI を含む。

そのため、本モックでは 4 工程を経て合成される規制上の出発物質 CP-6 に関して、その供給業者の変更または既存供給業者の製造プロセス変更の際に実施すべき適格性評価のプロトコールの概略をあえて記載し、規制当局に出発物質選択の妥当性の説明の一部として提供することを意図したものである。

規格及び試験方法は、Q6A でも既に述べられているように、医薬品の品質保証に関わる管理戦略における一つの要素である。規制当局による承認事項であることから、S.4.5 規格設定の妥当性の説明の「管理戦略のまとめ」の表では、規格とするか否かにカラムを割いて対応している。本モックでは、リアルタイムリリース試験(RTRT)を採用した場合は、原則として、最終試験での品質試験は実施されないことから、「CQA は原薬で試験されるか」に関しては No とした。一方、「原薬の規格に含まれるか」に関しては、RTRT の場合であっても、規格及び試験方法の設定は必要(Q-IWG の RTRT に関する QA3) とされており、Yes と記載した。もし、RTRT ではなく、スキ

ップ試験の場合は、「CQA は原薬で試験されるか」には Yes となり、注釈としてスキップ試験であることを記載するべきであると考えた。

RTRT の定義： 工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。通常、あらかじめ評価されている物質（中間製品）特性と工程管理との妥当な組み合わせが含まれる。

課題解決のための方法論としては、リスク評価によりリスクを特定したのち、多変量の実験計画法に基づく試験のデザインと解析で工程の頑健性を確立し、デザインスペースを設定するという Enhanced approach (Quality by Design)を採用している。現在のモックでは工程の頑健性の説明はなされているものの、そのデザインスペースとの関連が十分に説明されていない。今後必要に応じて適宜修正していきたい。

E. 結論

医薬品原薬「サクラミル」を想定し、主に CTD 様式 2.3.S.2.6「製造工程開発の経緯」に関する実物大模型（モック）案を作成した。

本モックは、欧米メガファーマが Quality by Design の概念で開発した医薬品原薬のデータに基づき、分担研究者と国内研究協力者(日本製薬工業協会(国内、外資系企業)、日本医薬品原薬工業会に所属する研究者・技術者並びに PMDA の審査および査察担当者)で組織された研究班により、わが国

の開発の現状、薬事規制を考慮して作成された。

サクラミル研究開発の主な対象は、キラル医薬品の製造、遺伝毒性不純物の管理、原薬製造プロセスの下流における出発物質の選択、リスク評価に基づくデザインスペース及び管理戦略の構築等であり、現在の医薬品開発に際して論点となりうる中心的課題を含むものとなった。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

F. 健康危機管理情報

なし

G. 研究発表

学会発表

- 奥田晴宏、製剤設計から商用生産までの一貫性に関する規制の現状と未来に向けた新しい技術の投入に関する期待、製剤機械技術研究会20周年記念大会（平成22年10月、東京）
- 奥田晴宏、ICH Q-trio: 医薬品開発と品質保証の新しいあり方、ISPEレギュラトリー委員会SAM&GMP部会大会、（平成22年11月、山陽小野田市）
- Watson, T., McDermott, T., Okuda, H., Montgomery, F., Lepore, J., Nasr, M., Regulatory roundtable discussion: API around the Pacific Rim The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2010.12, Honolulu, USA)

サクラミルS2モック (案)

本モック使用に際しての注意

本モックはあくまで、ICH Q8, Q9, Q10 で示される Quality by Design の方法論で開発された原薬に関して CTD 様式 3.2.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、3.2.S.2.2-2.5 および 3.2.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 ICHQ11 ガイドラインを反映することを心がけた。

原薬にして Enhanced Approach の方法論で開発をイメージすることを目的とするものであり、規制上の新たな規制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。

1	内容
2	
3	2.3.S.2 製造（サクラミル、イロハ社）
4	
5	
6	2.3.S.2.2 製造工程およびプロセスコントロール
7	
8	1) 合成ルートおよび反応の流れ(フロー)
9	1)-1 サクラミル合成工程の流れ
10	1)-2 サクラミル合成
11	
12	2) 製造方法及びプロセスコントロール
13	2)-1 製造方法のフロー
14	2)-2 製造方法
15	
16	2.3.S.2.3 原材料の管理
17	1) 出発物質の管理
18	1)-1 CP-6の管理
19	1)-2 CP-8の管理
20	1)-3 出発物質のライフサイクルにわたる管理
21	2) 原材料の管理
22	
23	
24	2.3.S.2.4 重要工程および中間体の管理
25	
26	
27	2.3.S.2.5 プロセスバリデーション／プロセス評価
28	
29	
30	2.3.S.2.6 製造工程開発の経緯
31	
32	緒言

33	
34	1) サクラミルの目標プロフィール
35	1)-1 サクラミルの物理的性質
36	1)-2 潜在的な原薬の重要品質特性の戦略
37	1)-3 サクラミルのキラル管理戦略
38	1)-4 遺伝毒性不純物の管理戦略
39	
40	2) 開発の経緯
41	2)-1 ルートA：第一世代の合成法
42	2)-2 ルートB：第二世代の合成法
43	2)-3 ルートC：第三世代の合成法
44	
45	3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択
46	3)-1 CP-6の妥当性
47	3)-1-1 CP-6の物質特性の重要度の評価
48	3)-1-1-1 CP-6の高いリスクの物質特性 (Material Attribute, MA)
49	3)-1-1-2 CP-6の中程度のリスクの物質特性 (MA)
50	3)-1-1-3 CP-6の低いリスクの物質特性 (MA)
51	
52	3)-2 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide)の管理
53	3)-2-1 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide)の品質特性の重要度の評価
54	3)-2-1-1 CP-8の高いリスクの物質特性 (MA)
55	3)-2-1-2 CP-8の中程度のリスクの物質特性 (MA)
56	3)-2-1-3 CP-8の低いリスクの物質特性 (MA)
57	
58	3)-3 商業用製造工程の選択の概要
59	
60	4) デザインスペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価
61	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)
62	
63	5) 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース
64	5)-1 サクラミル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
65	概要及び結論
66	

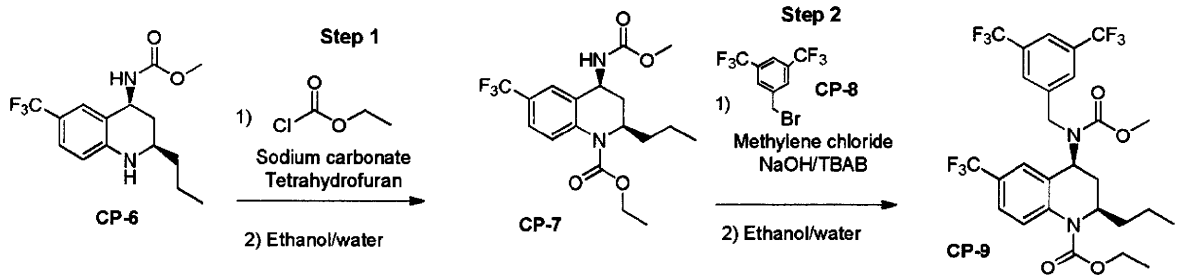
67	緒言
68	
69	5)-1-1 ステップ1
70	5)-1-1-1 ステップ1の反応の多変量デザイン
71	5)-1-1-2 ステップ1の結晶化（工程）の多変量デザイン
72	5)-1-1-3 Step 1反応及び結晶化（工程）（出発物質の特性を含む）の初期重要度リスク評
73	価
74	5)-1-1-4 Step 1の多変量実験の要約
75	
76	5)-1-2 ステップ2
77	5)-1-2-1 ステップ2 反応
78	5)-1-2-1-1 ステップ2における不純物品質特性戦略
79	5)-1-2-2 結晶化（工程）
80	5)-1-2-3 ステップ2の多変量実験の要約
81	
82	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
83	
84	
85	2.3.S.4 原薬の管理（サクラミル、イロハ社）
86	
87	2.3.S.4.1 規格及び試験方法
88	
89	
90	2.3.S.4.5 規格設定の妥当性の説明
91	
92	
93	化合物一覧

94
95
96
97
98
99
100

2.3.S.2.2 製造工程およびプロセスコントロール

1) 合成ルート

1)-1 サクラミル合成工程の流れ



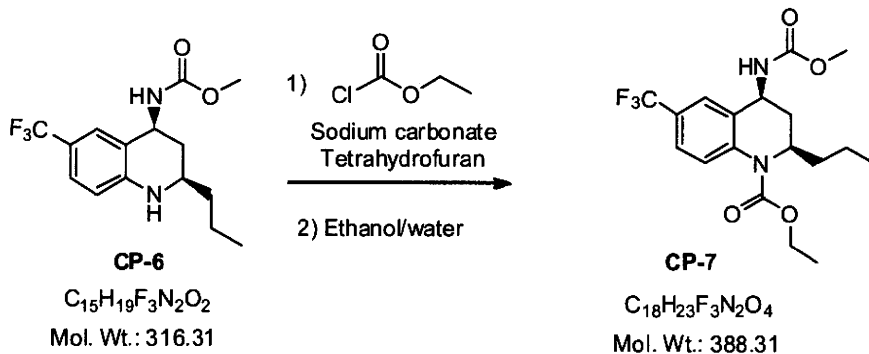
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112

サクラミルの製造方法は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によりCP-7を得て、さらに3,5-ビストリフルオロメチルベンジルブロマイドと反応させた後、エタノール-水の溶媒系で再結晶することでサクラミルを得る。

1)-2 サクラミル合成

サクラミルの製造方法を以下に示す。

Step 1: CP-7の製造方法



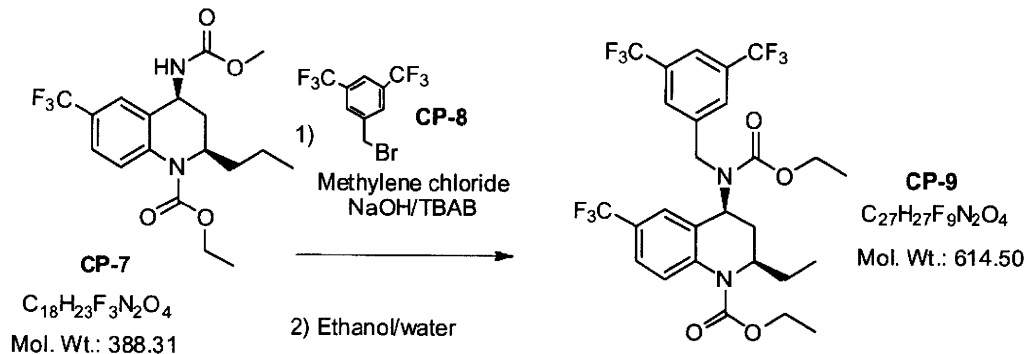
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122

CP-6, テトラヒドロフラン (CP-6の1kgに対して3~15 L), リン酸ナトリウムまたは炭酸ナトリウム (CP-6の1モルに対して0.75~4.0モル当量) を混合する。クロロギ酸エチル (CP-6の1モルに対して2.0~7.5モル当量) を加え、還流温度以下まで加熱する。反応が終了すれば、反応液をろ過し、ろ液を30℃以下に保ちながら水酸化ナトリウム溶液で反応を止める。ヘキサンを加え、静置し、分液する。有機層を濃縮し、蒸留しながら変性エタノール (無水) に溶媒置換する (最終濃度はCP-7の1kgに対して4~10 Lにする)。水 (エタノールの質量に対して25~35%の質量) を加え、14~26℃で攪拌する。固体をろ過し、エタノールで洗浄し、50℃以下で乾燥してCP-7を得る。

123

124

Step 2: サクラミルの製造方法



125

126

127 CP-7と3,5-ビストリフルオロメチルベンジルブロマイド（CP-7の1モルに対して1.0～1.1モル
128 当量）をジクロロメタン（CP-7の1kgに対して2～4 L）中で混合する。温度を12～25℃に保
129 ちながら、テトラブチルアンモニウムブロミド（CP-7の1kgに対して0.1～1.0 kg）と水酸化
130 ナトリウム水溶液（CP-7の1kgに対して47～50%溶液で2～4 L）を加える。反応が終了すれ
131 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。有機層を濃縮し、
132 蒸留しながら2Bエタノールに溶媒置換する（最終濃度はCP-9の1kgに対して4.5 Lにす
133 る）。水（エタノールの質量に対して25～35%の質量）を加え、14～26℃で攪拌する。固体
134 をろ過し、エタノールで洗浄し、50℃以下で乾燥してCP-9（サクラミル）を得る。

135

136

137 代替製造方法

138

139 該当なし

140

141

142 製造スケール及び収率

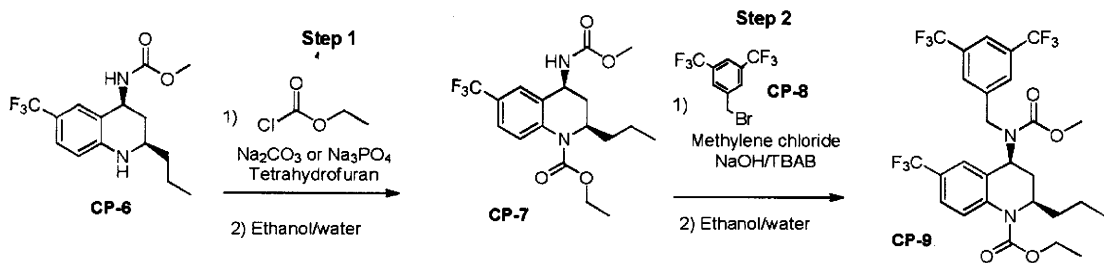
143

144 標準バッチサイズは350 kgで、CP-6に対するサクラミルの標準収率は80%である。

145

146 2) 製造方法及びプロセスコントロール

147 2)-1 製造方法のフロー



148

149

150

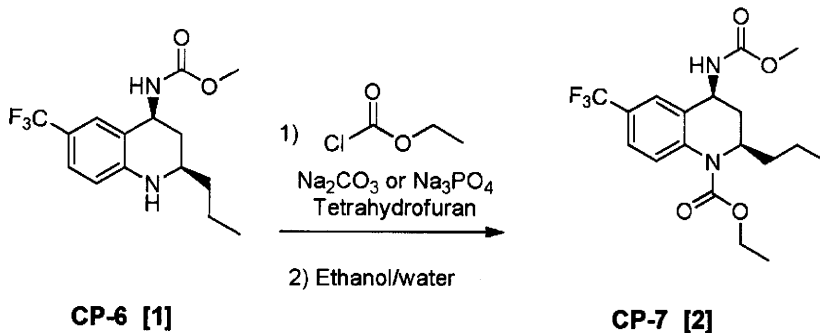
図 サクラミルの製造工程

151 2)-2 製造方法

152 サクラミル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。

153

154 Step 1 (重要工程) (反応, 抽出, 精製, 分離, 乾燥)



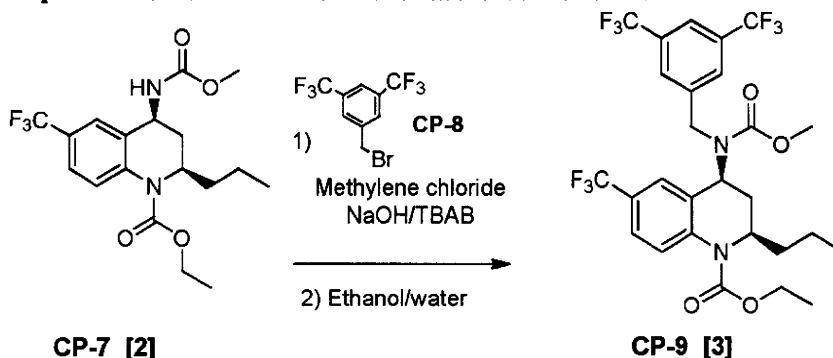
155

156 メチル (2R,4S)-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
 157 メート (CP-6) [1] 『 (230 kg) 』^{注1)}, テトラヒドロフラン 『 (1300 L) 』^{注1)}, 炭酸ナトリウ
 158 ム 『 (44.4 kg) 』^{注1)} を仕込み, クロロギ酸エチル 『 (206 kg) 』^{注1)} を加え, 還流下でかき混
 159 ぜる. 反応液をろ過し, ろ液に “50%”^{注3)} 水酸化ナトリウム水溶液を加える. ヘキサンを加
 160 え, 静置したのち分液する. 有機相を濃縮し, 無水エタノールを加え, 溶媒量が 『 (1400 L) 』
 161 ^{注1)} となるまで濃縮する. 『20℃』に冷却し, エタノールの質量に対して25~35%^{注4)} の質量に
 162 相当する水を加えてかき混ぜる. 結晶を分離し, エタノールで洗浄する. 結晶を 『42.5℃』^{注2)}
 163 で乾燥してエチル (2R,4S)-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)-
 164 3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート (CP-7) [2]を得る. (収量 253 kg, 収率 89%)

165

166

167 Step 2 (重要工程) (反応, 抽出, 精製, 分離, 乾燥)



168
169

170 Step 1で得られたCP-7[2] 『(250 kg)』^{注1)}, 3,5-ビストリフルオロメチルベンジルプロマイド
 171 (CP-8) 『(215 kg)』^{注1)} 及びジクロロメタン 『(750 L)』^{注1)} を仕込み, テトラブチルアンモ
 172 ニウムブロミド 『(50 kg)』^{注1)} 及び “50%”^{注3)} 水酸化ナトリウム水溶液 『(750 L)』^{注1)}
 173 を加えてはげしくかき混ぜる。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
 174 する。有機相を濃縮し, エタノールの質量に対して20~35%^{注4)} の質量に相当する水を加えた
 175 後, 《毎分0.15~0.5℃》^{注4)} で『18℃』^{注2)} まで冷却し, かき混ぜる。。結晶を分離し, エタノ
 176 ールで洗浄する。結晶を『42.5℃』^{注2)} で乾燥してエチル (2*R*,4*S*)-4-{{3,5-ビス(トリフルオロメ
 177 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シ)-3,4-ジヒドロ
 178 キノリン-1(2*H*)-カルボキシレート[3] (サクラミル) を得る。(収量 360 kg, 収率 90%)

179
180

181 代替製造方法

182 Step 1において, 炭酸ナトリウム 『(44.4 kg)』^{注1)} の代わりにりん酸ナトリウム 『(45.7
 183 kg)』^{注1)} を使用することができる。

184

185 注1) スケールにより変動する数値であり, 届出事項

186 注2) 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)

187 注3) 濃度は軽微変更可能

188 注4) この場合の濃度及び冷却速度はクリティカルであり, 範囲記載

189

2.3.S2.3 原材料の管理

190

191 サクラミル原薬の出発物質として、構造が特定されているCP-6及びCP-8（3,5-
192 Bis(trifluoromethyl)benzylbromide）を選定した。

193 CP-6はよく特性解析され、物理的・化学的に安定であり、グローバルなサプライチェーンに
194 適している。また、CP-6に混入する0.1%を超える不純物はすべて同定され、不純物の添加実験
195 やその後の工程のデザインスペースの知識等をもとに以下に示す適切な管理値及び管理方法が
196 確立できている。また、CP-8は複数の製造業者が製造している市販の化成品であり、以下に設
197 定した適切な管理値に適合するものを購入する。CP-6及びCP-8を出発物質に選定したことの妥
198 当性の詳細を2.3.S.2.6に示した。

199

200 2) 出発物質の管理

201 1) -1 CP-6の管理

管理項目		管理値／判定基準
確認試験		標準物質とスペクトルが一致
類縁物質	CP-4	0.3%以下
	CP-6E	1.0%以下
	CP-6-DI	1.0%以下
	個別規格を設定しない不純物	個々0.1%以下
	総量	0.5%以下
含量		98-102%
残留溶媒	●●	▲▲
重金属	●●	▲▲

202

203 1) -2 CP-8の管理

管理項目		管理値／判定基準
確認試験		標準物質とスペクトルが一致
類縁物質	3,5-bis(trifluoromethyl)benzylalcohol	1%以下
	3,5-bis(trifluoromethyl)benzylaldehyde	1%以下
	2,5-bis(trifluoromethyl)benzylbromide	0.05%以下
	2,4-bis(trifluoromethyl)benzylbromide	0.05%以下
	個別規格を設定しない不純物	0.1%以下

	総量	1.0%以下
含量		99.0%以上
残留溶媒	●●	▲▲
重金属	●●	▲▲

204

205 **1)-3 出発物質のライフサイクルにわたる管理**

206 **CP-6 及び CP-8 の出発物質の製造業者の管理**

207 イロハ社及びすべての出発物質の供給業者（現在および将来）は、出発物質の製造方法及び分
 208 析方法を厳密に管理することに加えて、出発物質の製造方法を変更する場合にはその変更内容
 209 を評価し、出発物質の不純物プロファイルに悪影響を与えないことを実証することを規定した
 210 イロハ社の変更マネジメントの方針に適合する義務がある。

211 出発物質の新規供給業者の追加、又は、既存供給業者の製造方法を変更する提案があった場合
 212 は、出発物質の調達部門、品質部門、製造部門及び技術開発グループ等の代表はその変更につ
 213 いての評価及びレビューに参加する。

214 出発物質の変更（新規供給業者の追加又は既存供給業者の製造方法の変更等）においては、以
 215 下を示す項目について適格性評価を行う：

- 216 ● 新しい合成法／スキーム又は製造方法の変更の概略
- 217 ● 新規供給業者の出発物質のサンプルの入手、あるいは変更された製造方法による出発
 218 物質のサンプルの入手（合成方法の記載文書を含む）
- 219 ● 現在の出発物質の規格に基づき入手したサンプルを試験する。分析結果はすべての判
 220 定基準に適合すること。また、合成方法及び可能性のある不純物の構造を考慮し、分
 221 析法が十分であるか否か決定を行う。もし、必要であれば適切な直交分析を追加する。
- 222 ▶ なお、直交分析とは、例えば、不純物の試験として液体クロマトグラフィーが設定
 223 されている場合、分離モードが異なる条件等（逆相系と順相系、異なるカラム充填
 224 剤等）の試験を追加することにより、設定している試験方法では検出できない不純
 225 物の有無を確認する手法である。
- 226 ● 実験室において性能評価試験を行う。少なくともパイロットスケール 3 バッチにつき、
 227 下流の中間体又は原薬を合成し、得られた中間体又は原薬について現在の規格に対し
 228 て試験し、すべての確立した判定基準に適合しなければならない。
- 229 ● 得られた情報は、権限を有する担当者が照査する。

230

231 適格性評価の結果に基づき、以下の措置を実行する。

- 232 • 新規供給業者又は変更した製造方法で製造した出発物質が新規不純物を含まず、現行
 233 供給業者／製造方法で製造された出発物質の品質と同等であることが上記の評価によ
 234 り確認できれば、出発物質の新規供給業者の追加／製造方法の変更は商業用として適
 235 格である。そのような変更は社内の変更管理に従って実行し、規制当局への連絡は行
 236 わない。
- 237 • 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
 238 合は、適切な承認後変更申請を行う。

239 2) -1 原材料の管理

原材料	使用する工程	管理項目	管理値／判定基準
クロロギ酸エチル (ECF)	Step 1	性状 確認試験 (GC) ホスゲン 純度 (GC)	無色～わずかにうすい黄色 の透明な液体 標準物質から得た主ピーク の保持時間と一致 5000 ppm以下 98.0%以上
テトラブチルアン モニウムプロ ミド	Step 2	性状 確認試験 含量 (非水滴定)	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	Step 1	性状 確認試験 ヒ素 含量 (中和滴定)	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示 す 1 ppm以下 99.0%以上
炭酸ナトリウム	Step 1	性状 確認試験 含量 (中和滴定)	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示す 99.0%以上
水酸化ナトリウ ム	Step 2	性状 確認試験 含量 (中和滴定)	白色の粒状又は片状の固体 ナトリウム塩の炎色反応を 示す

			93%以上
塩酸	Step 2	性状 確認試験 含量 (中和滴定)	無色透明の液体 塩酸の炎色反応を示す 35.0~37.0%
テトラヒドロフラン (THF)	Step 1	性状 確認試験 (IR、液膜法) 純度 (GC)	無色透明の液体 波長2970、2860、1460、1380、1180、1070、910及び650 cm ⁻¹ 付近に主な吸収を認める。 99.5%以上
ヘキサン	Step 1	性状 確認試験 (IR、液膜法) 純度 (GC)	無色透明の液体 波長2960、1470、1380及び730 cm ⁻¹ 付近に主な吸収を認める。 96.0%以上
ジクロロメタン	Step 2	性状 確認試験 (GC) 純度 (GC)	無色透明の液体 標準物質から得た主ピークの保持時間と一致 99.5%以上
エタノール	Step 2	性状 確認試験 水分 純度	無色透明の液体 波長3330、2975、1454、1381、1090及び881 cm ⁻¹ 付近に主な吸収を認める。 0.2%以下 99.5%以上
水	Step 1及びStep 2		日本薬局方「精製水」に適合する

240	2.3.S.2.4 重要工程および中間体の管理
241	
242	構築中
243	
244	2.3.S.2.5 プロセスバリデーション/プロセス評価
245	
246	該当なし
247	
248	