

## 2.3.S.2.6. 製造工程の開発の経緯

249  
250  
251

### 252 緒言

253 サクラミル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利用し  
254 た。サクラミルの製造工程の開発の経緯は、以下の構成である：

- 255 1. サクラミルの目標プロファイル
- 256 2. 開発の経緯
- 257 3. 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択
- 258 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
- 259 5. 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース
- 260 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
- 261 7. ライフサイクル

262

### 263 1) サクラミルの目標プロファイル

#### 264 1)-1 サクラミルの物理的性質

#### 265 サクラミルの結晶形及び粒子径の管理：

266 およそ 20 ロットの合成製造及び広範囲な結晶多形スクリーニング等の開発過程において、  
267 サクラミルの結晶形は一種類だけであった。さらに、スプレードライ分散中間製品 (Spray  
268 Dried Dispersion Intermediate, SDDi) を製造するために、アセトンにサクラミルを 40mg/mL  
269 の濃度で溶解させるが、それはサクラミルのアセトンへの溶解度 (1000mg/mL) よりもは  
270 るかに低い濃度である。したがって、サクラミルの結晶形の日常的な管理は重要品質特性  
271 (CQA) ではない。

272 サクラミルの粒子径は、錠剤剤形の最終処方や製剤の製造能力に影響を及ぼさない。サク  
273 ラミルは、サクラミルのスプレードライ分散中間体 (SDDi) の製造の際にアセトンに溶解  
274 する。サクラミルはアセトンに 40mg/mL の濃度で溶解させるが、それはサクラミルのアセ  
275 トンへの溶解度 (1000mg/mL) よりもはるかに低い濃度である。したがって、サクラミル  
276 の粒子径の日常的な管理は重要品質特性 (CQA) ではない。

#### 277 1)-2 潜在的な原薬の重要品質特性の戦略

278 サクラミルの商業製造のためのデザインスペースと管理戦略は、原薬の重要品質特性  
279 (CQA) に関連して確立した。原薬の重要品質特性 (CQA) は、製剤の安全性及び有効性  
280 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  
281 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  
282 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。  
283 各々の原薬 CQA を管理するための取り得る手段を、例えば、物質特性 (MA)、プロセス

284 解析工学 (PAT、Process Analytical Technology)、デザインスペースのパラメータ、エンジ  
285 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  
286 インスペースの開発と並行して評価する。

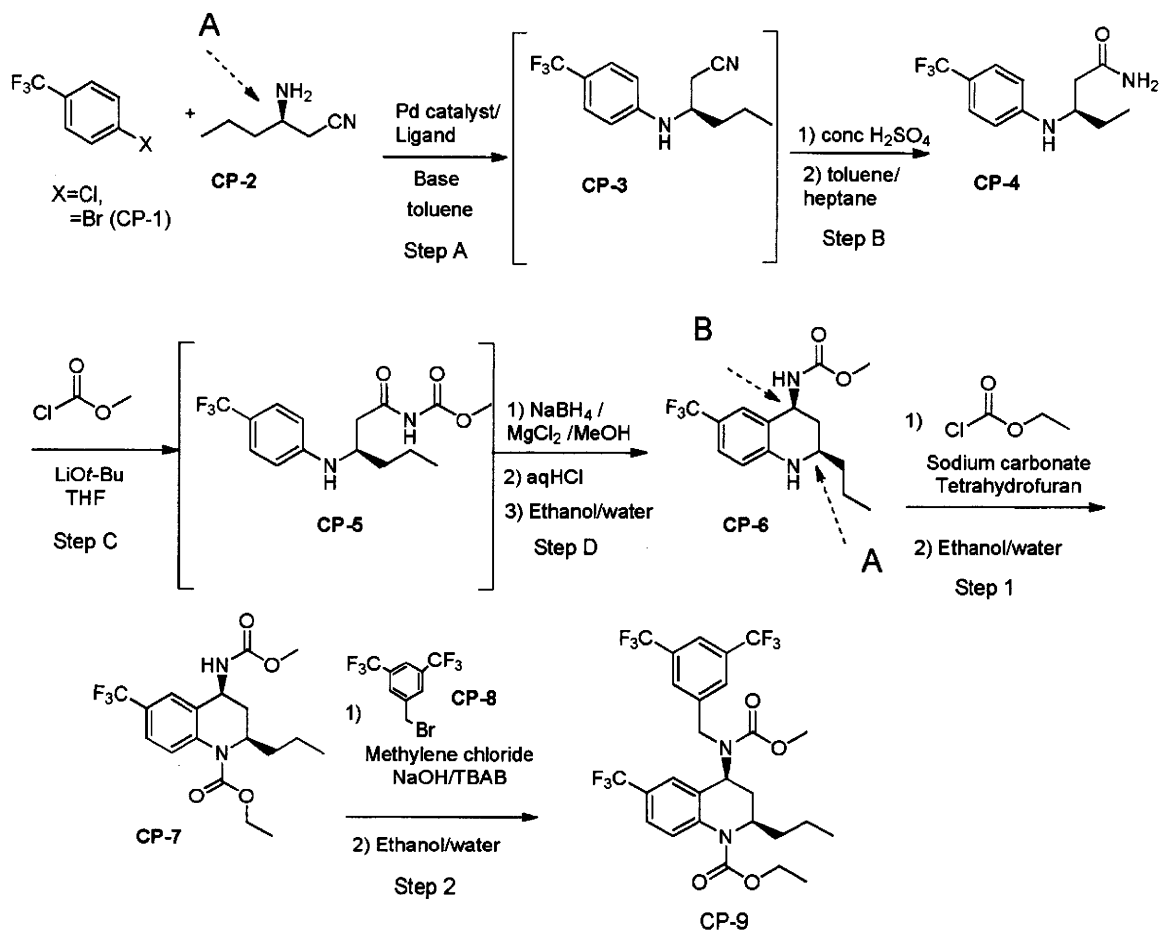
287 原薬の潜在的な重要品質特性 (potential CQA) は、原薬の暫定的な規格と定義される。サク  
288 ラミル製造工程の個々の単位操作デザインスペースを定めるために、原薬を最終的に単離  
289 する工程に至るまで、不純物管理に関する製造工程の影響を主に調査した。(工程の最終  
290 の単離工程 (結晶化工程) は、もし物理的な特性の管理が必要な場合に、当該特性を管理  
291 する唯一の単位操作である)。サクラミルの製造工程を通して不純物が推移していくため、  
292 不純物 (の挙動) を理解し、管理することが原薬の重要品質特性である不純物の管理に繋  
293 がる (不純物には、製造工程又は原材料に由来する有機不純物、金属等の無機不純物を含  
294 む)。

295 以降の戦略的な CQA 戦略では、初期リスク評価において原薬の重要品質特性になるかもし  
296 れないサクラミル合成における不純物の潜在的な原因を考慮した。

297 • キラリティー-立体異性体の管理

298 • 遺伝毒性が既知の中間体

299 妥当性の説明を補足するため、サクラミルの (出発物質までの合成方法も含む) すべての  
300 合成方法を以下に示す。



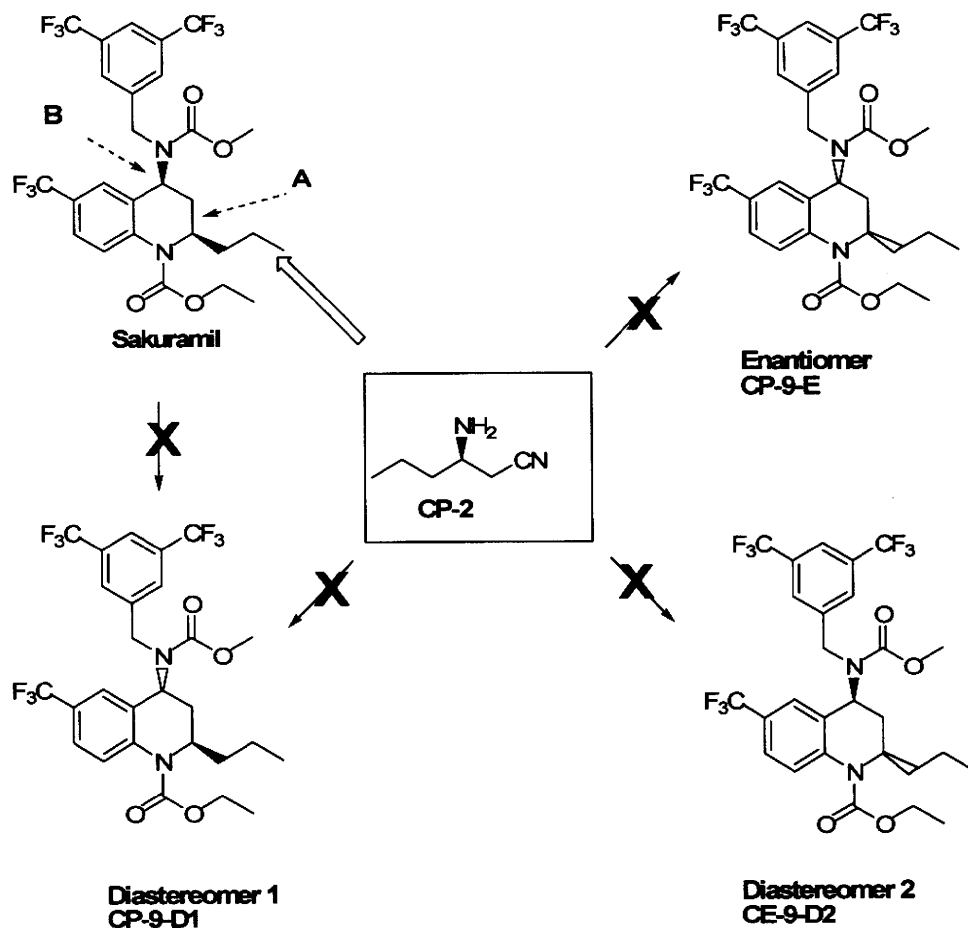
301  
302

303

### 304 1)-3 サクラミルのキラル管理戦略

305 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証するレベルで  
 306 管理される (表 1 参照)。第 1 の光学中心は、汎用化学品の「キラル・プール」から CP-2  
 307 (図中に「A」と示す) として入手し、第 2 の光学中心 (図中に「B」と示す) は高い立体  
 308 選択性を有する実績ある環化反応により構築して、最終的に CP-6 を得る。

315 Figure 3.2.S.2.6-1. 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



316

317

318 鏡像異性体の議論：CP-6 についてはサクラミルの立体異性体の品質は、CP-2 の供給業者の規  
 319 格（鏡像異性体が 1.5%以下）に従って管理される。製造工程のステップ 1 に導入された  
 320 CP-2 の鏡像異性体は、（サクラミル中の）不純物として最終的に鏡像異性体 CP-9-E となる。  
 321 CP-9-E は、下流工程の CP-6、CP-7 及びサクラミルの結晶化（工程）による精製過程を経る  
 322 ことにより、残存し得ないことが示された。さらに、この管理を実証するために、開発段  
 323 階のキャンペーンにおいて CP-2 の鏡像異性体 5%を合成のステップ 1 に導入し、6 ステッ  
 324 プの製造工程を経て得られたサクラミルには CP-9-E が 0.10%以下であった。

325 ジアステレオマーの議論：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  
 326 可能性が考えられる。一番目の可能性は 2 つの対掌中心がトランスの立体配置を与えるよ  
 327 うな「非許容」環化反応をすることであるが、検討結果及び文献的には可能性がないこと  
 328 が示された。二番目の可能性として、CP-6、CP-7 及び／又はサクラミルの光学中心「B」  
 329 がラセミ化することであるが、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  
 330 セミ化することは観察されなかった。考えられるもう一つの可能性のトランス異性体の CP-  
 331 9-D2 に関しては、この化合物は、CP-2 の反対の鏡像異性体が存在し、かつ「非許容」環化

326 反応におけるトランス選択性及び／又はラセミ化反応の結果であり、その両者とも可能性  
327 は無いことが証明されていることから、存在し得ないであろうと考えられる。

328 キラル管理戦略の分析的証明：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、  
329 サクラミル及び選択した中間体の3種類のすべての立体異性体を合成し、中間体及びサク  
330 ラミルにおいてそれらの立体異性体の特異的に検出できる分析方法を開発した。製造した  
331 サクラミルのすべてのバッチは、各々の立体異性体が0.10%以下であった。サクラミルの合  
332 成開発の間においてラセミ化の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  
333 の2つの不斉中心がラセミ化する傾向がなく、安定であるという化学的知識及び文献情報  
334 と一致する。

335 不純物挙動（運命及び除去）の検討において、CP-6（環化体）中に1%の鏡像異性体及びジ  
336 アステレオマーを添加しても、原薬において0.10%以下（定量限界（LOQ）の0.05%より低  
337 いレベル）になることが証明された。さらに、ステップ1及びステップ2において苛酷な  
338 条件を適用しても、キラリティーが低下する（ラセミ化する）ことはなかった。

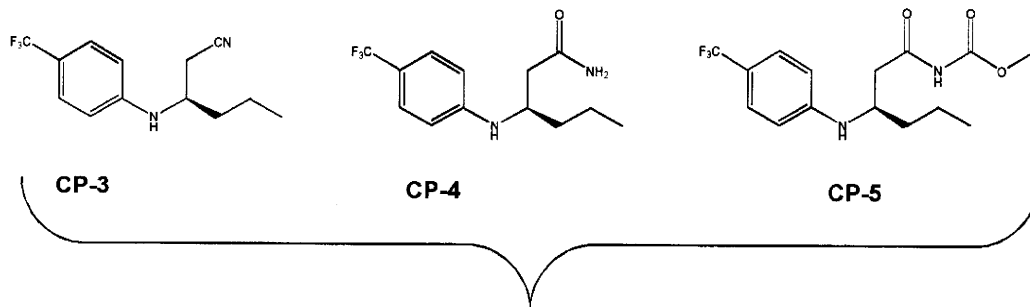
#### 339 1)-4 遺伝毒性不純物の管理戦略

340 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、サクラミルの合成工程を評価し  
341 た。CP-6及びCP-4は、エームズ試験で陽性反応を示した。中間体の前駆体CP-5（単離し  
342 ない中間体）及びCP-3は、構造活性相関データベース（SAR）により、同様のアニリン官  
343 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ン官能  
344 基を除去するために、ステップ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  
345 的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に加え、ステップ1  
346 及びステップ2の結晶化（工程）により、未反応のアニリン不純物及び副生成物は十分に  
347 除去され、サクラミルにこれら4つの遺伝毒性不純物（CP-6, CP-3, CP-4, CP-5）の合計とし  
348 て25 ppm以下に一貫して管理することが可能である（25 ppmはサクラミルの一日最大投与  
349 量から計算した濃度限度値、本項に多変量開発データを提供し、妥当性を示す）。

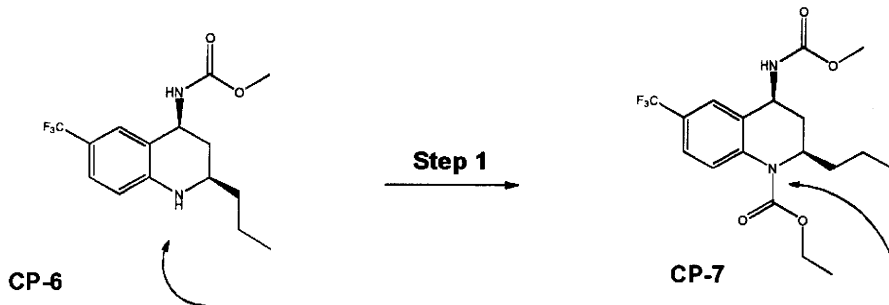
350

351 **Figure 3.2.S.2.6-2. 遺伝毒性の中間体と反応性**

352



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



**Aniline functionality responsible for genotoxic mechanism**

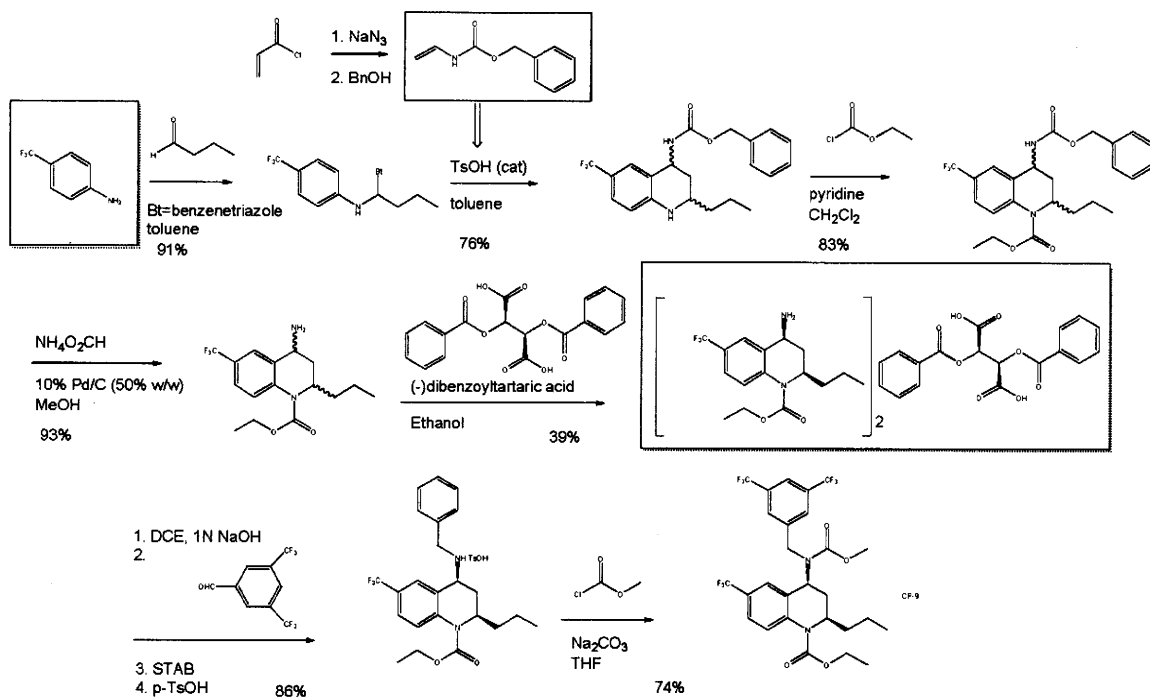
**Aniline functionality reacted in step 1 to form carbamate functionality that is non-genotoxic**

353

354

355 **2) 開発の経緯**

356 **2)-1 ルート A : 第一世代の合成法**



357

358 • 短所

359 ○ 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

360

361 • 安全性：有害な試薬／危険な化学の使用

362 ○ Trifluoromethylbromoaniline（潜在的に HF が生成）

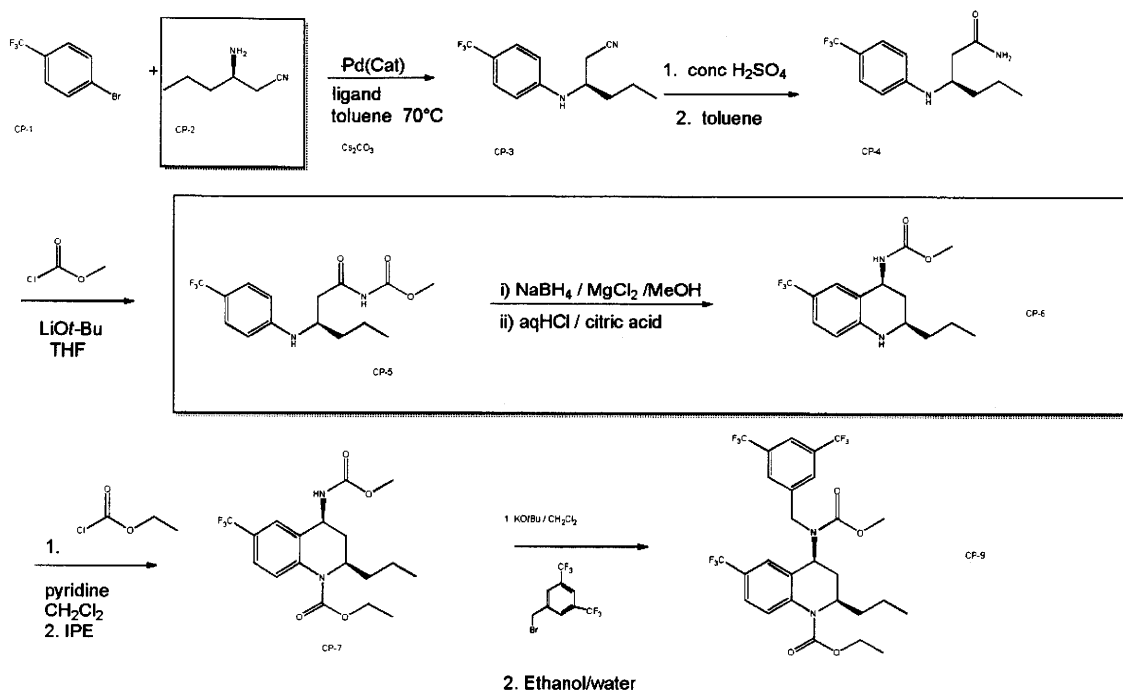
363 ■ N-vinylcarbamate（重合し、不純物を生成）

364 ○ Azide 化学（爆発性）

365 • この化学に関連する危険性のために、このルートの供給業者は限定

366 ○ 長期的な供給に疑問

367 2)-2 ルートB：第二世代の合成法



368

- 369 ● 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
- 370 ● 光学分割ステップの除去
- 371 ● 一般的なプラントで操作できる技術
- 372 ● 多量の製品のための、より効果的な設備稼働
- 373 ● 複数のベンダーと供給業者となる製造部門のためのオプション。

374 商業化のために取り組む必要のある製造工程の課題

375 ● CP-6 から CP-7 へのステップ

- 376 ○ 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
- 377 エーテル (IPE)
- 378 ○ 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
- 379 ○ 分解を抑えるために低温で反応
- 380 ○ 反応は一般的に未反応の出発物質が 2% 残存

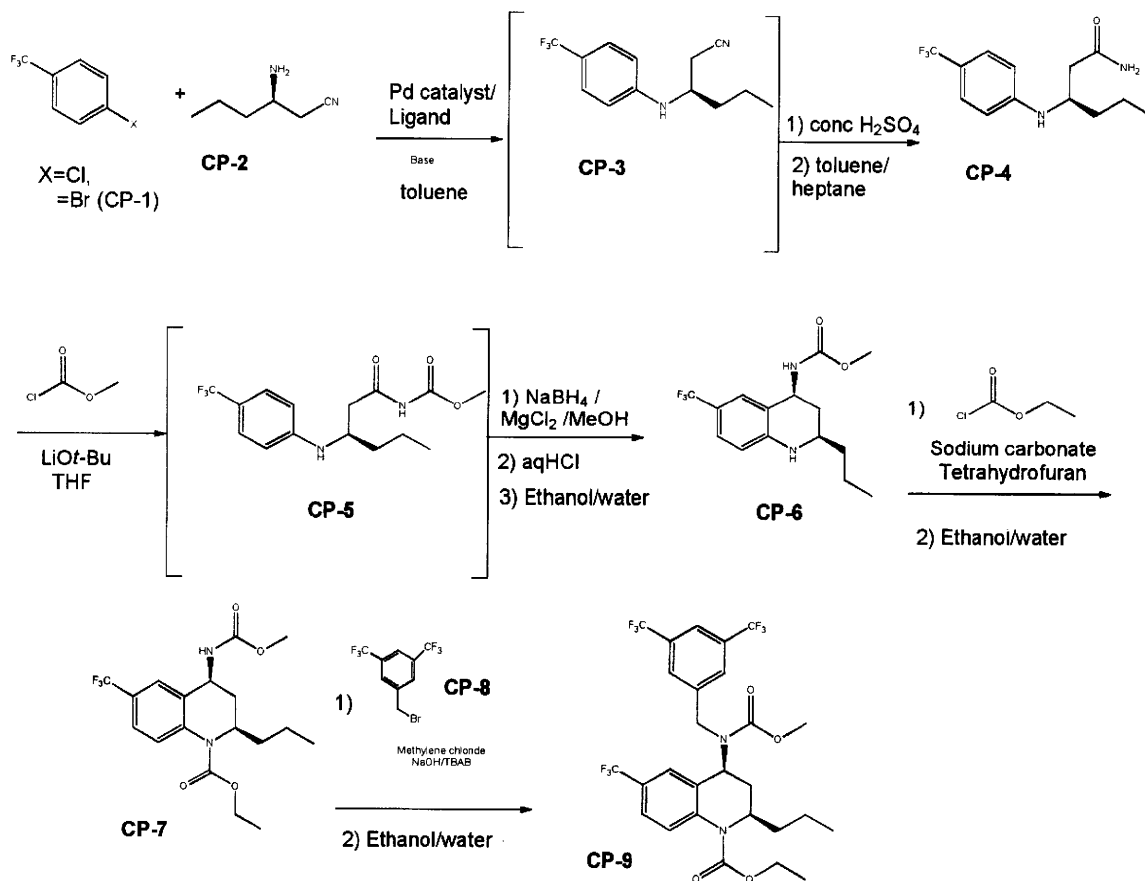
381 ● CP-7 からサクラミル

- 382 ○ 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
- 383 な安全性の問題が特定
- 384 ○ カリウム *t*-ブトキシドは、除去しにくい不純物の生成を避けるため、反応系内に
- 385 滴下



- 386 ○ 2つの固形物の仕込み/作業員が暴露される可能性  
 387 ○ 多量のジクロロメタン (DCM) が必要  
 388 ○ 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  
 389 プロマイド) の大過剰 (1.4 当量) が必要  
 390 ○ 反応は、一般的に未反応の出発物質が 1~2.5% 残存  
 391

### 392 2)-3 ルート C : 第三世代の合成法



393

### 394 商業製造工程への主要な改善

- 395 ● CP-6 から CP-7 へのステップ
- 396 ○ 反応溶媒は THF、結晶を単離する溶媒としてエタノール/水
- 397 ○ 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\*
- 398 ■ 安定性の問題なし
- 399 ■ 反応は、一般的に未反応の出発物質が 0.5% 以下
- 400

- 401       • CP-7からサクラミル
- 402           ○ 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
- 403           ○ 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
- 404           ○ 試薬／溶媒間の安定性又は非互換性の問題
- 405           ○ 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)
- 406
- 407
- 408           ○ 反応は、一般的に出発物質が0.5%以下

409

410 \*リン酸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  
411 オプション (両者ともに使用できるもの) として示す。

412

413

### 414 3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択

415 イロハ社は、構造が特定されている CP-6 及び 3, 5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide (CP-8) を  
416 適切な出発物質 (Starting Materials, SM) あるいは規制上の出発物質 (Regulatory Starting  
417 Materials, RSM) として提案する。申請する製造方法 (Regulatory Synthesis) は最終の2つ  
418 の反応工程からなる収束的合成法であり、本合成法ではサクラミルの重要な構成要素がそ  
419 れぞれ合成、組み合わされて、原薬が作り出される。申請する製造方法は、膨大な実験及  
420 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、原薬の品質を担保するために、  
421 出発物質の規格を適切に設定した。

422 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  
423 ミルが現在の規格に適合した。加えて、供給業者5社から、第二世代及び第三世代の合成  
424 法を用いて40バッチ以上の 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  
425 を有し、高品質の CP-6 及びサクラミルが得られた (いくつかのロットはルート B とルー  
426 ト C の軽微な変更の組合せを用いた)。すべてのバッチあるいはいずれの製造方法により  
427 製造したサクラミルにおいて、0.15%を超える不純物は観察されなかった。

#### 428 3)-1 CP-6 の妥当性

429 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、イロハ社及び幾つかの  
430 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 は安定性であることから、グロ  
431 ーバルなサプライチェーンネットワークでの輸送や管理に適している。

432 CP-6 は少なくとも40ロットがイロハ社、イタリアのニホ社、ドイツのヘト社、フランスの  
433 チリヌ社で製造された。商業スケールで製造した CP-6 はサクラミルへと変換され、Phase 3  
434 及び正式な ICH 安定性試験に使用された。CP-6 の品質は表 1 に示す商業用に設定した規格  
435 により厳しく管理している。

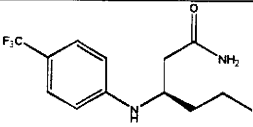
436 CP-6 の望ましい不純物プロファイルは、再現性のよい製造工程及び最終的な溶媒にエタノ  
437 ール／水混液を用いる頑健な再結晶工程により達成されうる。出発物質である CP-6 に混在  
438 する 0.1% を越える製造工程に由来する不純物は全て同定され、実証された添加実験のデー

439 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理基準及び  
 440 管理方法が確立された。個別規格を設定しない不純物に関してはCP-6に混在する不純物と  
 441 して0.1%以下で管理される。CP-6に由来する不純物は、原薬中に0.15%以上混在しない。

442 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  
 443 であった。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  
 444 いて、0.1%を超える分解物又は不純物の変化はなかった。

445

446 表1 出発物質CP-6の管理値

試験項目	品質に影響する潜在的な変動	管理値 <sup>1</sup>	実績値	コメント： リスクの表示
確認試験- IR		標準品と一致する	試験に適合	中程度リスク
 CP-4	Yes	0.3%以下  不純物挙動実験 <sup>3</sup> ：1%まで許容	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
鏡像異性体 CP-6-E	No	1.0%以下	0.01%以下	低リスク <sup>4</sup> 3R-APN (CP-3) の供給業者の規格で管理及び、(もし必要なら) CP-6に規格を設定
ジアステレオマー CP-6-D1	No	1.0%以下	0.1%以下	低リスク <sup>4</sup> 3R-APN (CP-3) の供給業者の規格で管理及び、(もし必要なら) CP-6に規格を設定
含量		98～102%	97.0%～103%	中程度リスク
個別規格を設定しない不純物 <sup>2</sup>		個々0.1%以下	0.05%以下～ 0.2%	中程度リスク
合計		0.5%以下	NMT 0.1-0.2%	中程度リスク

447

448 <sup>1</sup>これらの管理値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  
 449 呈示する現在の許容基準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  
 450 サクラミルが得られることを確認した。

451 <sup>2</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不純物としてモニターし、管理す  
 452 る。

453 <sup>3</sup>不純物挙動実験 (FP) とは運命と除去 (Fate and Purge) の略である：不純物をラボバッチに添加  
 454 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  
 455 評価を行った。

456 <sup>4</sup>no-riskを含む

457

### 458 3)-1-1 CP-6の品質特性の重要度の評価

459

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

464

### 465 3)-1-1-1 CP-6 の重要な物質特性 (Important Material Attribute) :

466

467 CP-4 は高リスクの物質特性として特定され、CP-6 中の管理値として 0.3% に設定した。CP-4  
468 は、サクラミルの製造工程の 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  
469 伝毒性不純物は総量で管理し、その値は原薬中に 25ppm 以下とした (この値が TTC から確  
470 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、上表に示す  
471 とおり個別規格を設定しない不純物として CP-6 に混在する量として 0.1% 以下として規格を  
472 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% の基準で管理しても、原  
473 薬中に混在する CP-5 及び CP-3 は、通常その総量は 1ppm 以下である。これら 2 つの不純物  
474 にとって、除去ファクターは遺伝毒性の原因である官能中心 (アニリン) の反応性と直接  
475 に関連するが、それら不純物の官能中心の反応性は CP-4 のそれに比べて 100 倍以上大きい。  
476 したがって、サクラミルを製造する際に、CP-6 中に混在する CP-4 を試験して管理すること  
477 は、極めて適切であり、これら 3 つのすべての不純物の和を 10ppm 以下にすることを保証  
478 する。加えて、サクラミル中に混在する 3 つの既知不純物の総和の目標値を、添加試験及  
479 び最終的な遺伝毒性不純物 CP-6 の管理戦略を加味し、これらを基に 10ppm に設定した。  
480 CP-4 の上流部での重要管理点は下にまとめたすべての遺伝毒性不純物を併せた管理戦略の  
481 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理戦略の  
482 概要に記す)。

### 483 遺伝毒性不純物の管理戦略の要約

484 CP-4, CP-5, CP-3 の管理戦略 :

485 重要品質特性 (CQA) CP-4 (0.3%) + CP-5 及び CP-3 (個々 0.1%) = サクラミル中に混在  
486 するこれら 3 つの不純物の合計が、10 ppm 未満

487 CP-6 (出発物質) の管理戦略 = ステップ 1 及びステップ 2 のデザインスペースの製造工程  
488 を経るとき、10 ppm 未満 (重要品質特性である原薬中に混在する CP-6 の規格は 10 ppm で  
489 ある)

490 したがって : 全体的な遺伝毒性 (不純物) の管理戦略 = これらの 2 つの管理値の合計は、  
491 CP-5, CP-3, CP-4 及び CP-6 が 25 ppm 未満であることを確認する (25 ppm はサクラミルの一  
492 日あたりの投与量に基づく濃度限度値)

### 493 3)-1-1-2 CP-6 の中程度リスクの物質特性の管理項目 :

494

495 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高リスクの物質特性と  
496 して特定されなかった。しかしながら、CP-6 の現在の供給業者を管理するうえで、また、

497 新たな供給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、  
 498 開発の過程で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  
 499 る。さらに、CP-7及びサクラミルの下流での試験は、CP-6から混入する未知不純物のリス  
 500 クを管理するとともに回避するのに用いられる、優れた追加の直交手法である。これらの  
 501 試験は、CP-6の購入規格及び製造所の品質システムにより維持する。

502

503 **3)-1-1-3 CP-6の低リスクの物質特性の管理項目**

504

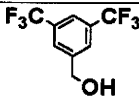
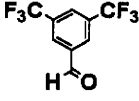
505 鏡像異性体 (CP-6-E) とジアステレオマー (CP-6-D1) は低リスクの物質特性である。上述  
 506 の通り、キラリティーはCP-2 (3R-APNとも呼ぶ) において管理されており、製造工程な  
 507 らびに中間体はキラリティーの管理に影響を与えない。さらに、製造工程ですべての異性  
 508 体を十分に除去することができ、また、その方法は正しい鏡像異性体であるサクラミルに  
 509 特化したものであることが確認できている (中間体及び原薬の規格は、すべての立体異性  
 510 体に特異的である)。したがって、間違っ鏡像異性体が製造されても、製造工程の早い  
 511 段階で検出される。これに加えて、原薬における (試験) 方法はジアステレオマーに対し  
 512 て特異的であり、(ジアステレオマーは) 個別規格を設定しない不純物 (0.10%以下) に分  
 513 類される。鏡像異性体の管理は、CP-6の購入規格及び製造所の品質システムにより維持す  
 514 る。

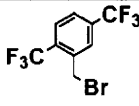
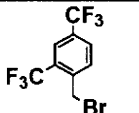
515 **3)-2 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide)の管理**

516 出発物質 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide) は構造活性相関データベースにより  
 517 遺伝毒性を警戒すべき陽性の構造を呈したが、エームズ試験の結果は陰性であった。その  
 518 ため、サクラミル中に混在する CP-8 は個別規格を設定した不純物として0.10%以下で管理  
 519 する。

520 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide) は、複数の供給業者がそれぞれの特許で守られ  
 521 た製造方法により製造している市販の化成品である。3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromideは  
 522 いくつかの供給業者より表2に示した適切な規格に適合するものを購入する。

523 表2 CP-8の管理値

試験項目	品質に影響する 潜在的な変動	管理値 <sup>1</sup>	実績値 (9ロット/ 供給業者3社)	コメント: リスクの表示
	No	1%以下  不純物挙動実 験: 3%まで許 容	0.2%以下	低リスク 反応しない
	No	1%以下  不純物挙動実 験: 3%まで許 容	0.2%以下	低リスク 反応しない

	Yes	0.05%以下 不純物挙動実験 0.1%であれば原 薬に0.10%以下	0.02%以下	高リスク 出発物質同様に反応、 ほとんど除去できない
	Yes	0.05%以下 不純物挙動実験 0.1%であれば原 薬に0.10%以下	0.02%以下	高リスク 出発物質同様に反応、 ほとんど除去できない
個別規格を設定 しない不純物	No	個々0.1%以下	0.1%以下	中程度リスク
合計	No	1.0%	0.1%以下～ 0.3%	中程度リスク
含量	No	99%以上	99.7-100%	中程度リスク
確認試験-IR	No	標準物質と一致	試験に適合	中程度リスク

524

525 **3)-2-1 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide)の品質特性の重要度の評価**

526

527 **3)-2-1-1 CP-8 の高リスクの物質特性：**

528

529 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高リスクの物質特性である。  
530 リスクが高い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に起因する。これらの2つの異性体は、反応機構的に出発物質と同じように反応し、  
531 サクラミル（表の不純物挙動実験のデータ参照）を単離する最終結晶化工程においてほとんど除去されない。したがって、サクラミルの品質を担保するため、それぞれの管理値（そして管理戦略）を0.05%とした。  
532  
533  
534

535 **3)-2-1-2 CP-8 の中程度リスクの物質特性：**

536

537 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高リスクの物質特性として特定されなかった。しかし、これらはCP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide)の  
538 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、サクラミルの試験方法は3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromideに  
539  
540  
541 由来する未知不純物のリスクを管理するとともに回避するために用いられる、優れた追加の直交手法である。これらの試験は、CP-8の購入規格及び製造所の品質システムにおいて  
542  
543  
544 維持する。

545

546 **3)-2-1-3 CP-8の低リスク物質特性:**

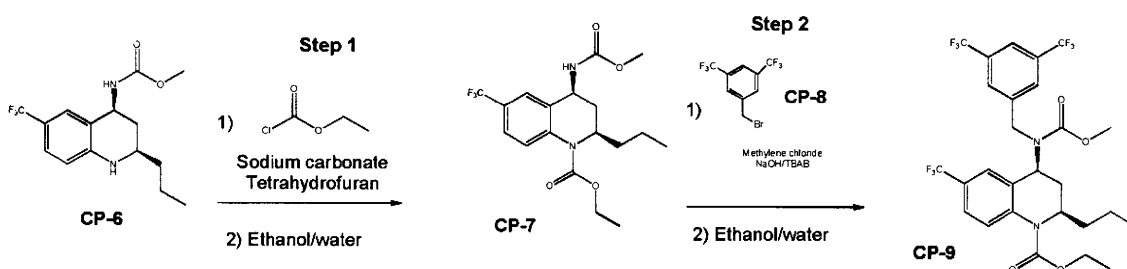
547

548 ベンジルアルコール不純物及びベンズアルデヒド不純物は重要ではない。これらの不純物  
549 は、いずれも最終工程で反応せず、原薬の最終単離工程において十分に除去される。添加  
550 実験により、それぞれ3%を添加しても、原薬において個別規格に設定しない0.10%以下に  
551 容易に除去できることが示された。この非重要試験は、CP-8の購入規格及び製造所の品質  
552 システムにおいて維持する。

553 **3)-3 商業用製造工程の選択の概要**

554 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide) 及びCP-6を完全なcGMP管理を適用する合成の  
555 出発点として規制上の出発物質 (RSM, Regulatory Starting Materials) とした。CP-6を出発  
556 とするサクラミルの製造工程は商業製造のためにバリデーションする予定である。

557 **サクラミルの商業用製造工程**



558

559 **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**

560 サクラミル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、中  
561 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  
562 (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  
563 的に明らかになる。

564 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  
565 ケ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  
566 (そのことは、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)、  
567 中程度リスク、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  
568 て、各製造工程は個別に考察した。初めに、各工程の生成物の品質特性が原薬の重要品質  
569 特性 (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  
570 の製造工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  
571 価した。続いて、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  
572 の重要な不純物特性に影響を及ぼす可能性について評価した。

573 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  
574 スケールアップ、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  
575 知識を活用した。

576 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関連す  
577 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作  
578 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  
579 影響を与えるか否かを証明し、（b）この影響の程度を決定し、規格に適合する原薬を製造  
580 す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。

#### 581 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）

582 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  
583 る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  
584 物は、CP-6 のロットにおいて 0.1%以下で管理されている。CP-6 は、原薬に含まれる主要な  
585 不純物の原因とはならない。CP-6 及びサクラミルが適切な不純物プロファイルを有するこ  
586 とが、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  
587 間体及びサクラミルは（トリフルオロメチル官能基の結果として）親油性が高く、したが  
588 って結晶化により、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  
589 経験から示されており、CP-6 及びサクラミルの品質は重要な又は軽微な変更の影響を受け  
590 ない。この除去は、製造工程に由来する不純物、ジアステレオマー、遺伝毒性不純物（中  
591 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。

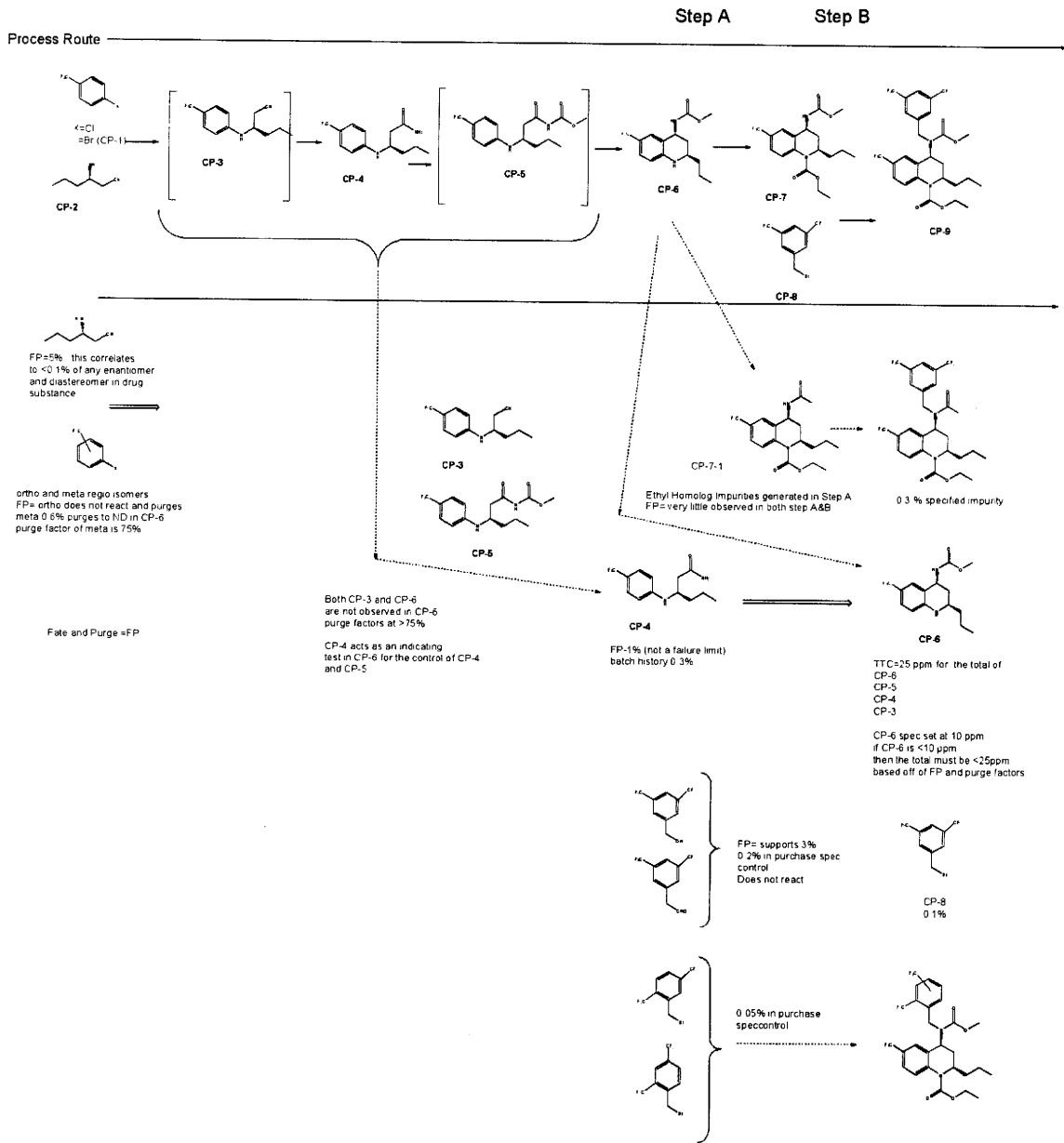
592 デザインスペースの開発や管理戦略の選択を補助するために、全体の不純物格子図  
593 （holistic impurity grid）が、商業用製造工程の前後を含めたすべての製造工程について図示  
594 され（この格子図は、開発中は維持される）、出発物質及び中間体の品質特性が確実に理  
595 解された。この不純物格子図は、デザインスペースの境界と管理戦略の選択肢を確立する  
596 ためのリスク評価や多変量実験段階の基盤となる。

597 個々の不純物の挙動（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。  
598 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  
599 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  
600 び除去）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  
601 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  
602 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特性が実験計  
603 画の一部となる唯一のステップである）。この格子図は、サクラミルの製造工程の多変量  
604 デザインの際に選択される品質特性として機能する。

605 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、サクラミルの製造工  
606 程を理解する（ならびにデザインスペースや管理戦略を決定する）ために実施される研究  
607 の主要な焦点である。



608 サクラミルの不純物カスケード (仮想的な例) (リスク評価及びデザインスペース  
 609 スを開発する際に考慮すべき追加の情報のための申請前の既知不純物を含む)  
 610



611  
 612

613 5) 原薬の各ステップの単位操作の知識スペース

614 サクラミル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、サクラミルの重要  
 615 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組  
 616 み合わせて研究した。サクラミルの商業用製造方法のデザインスペースを、関連する重要  
 617 品質特性及び重要なプロセス入力物 (原材料及び工程パラメータ) から確立した。

618 以下の章（ステップ1からステップ2）は、各々のステップのリスクに基づく評価、実施し  
619 た実験、結果の評価及び結果として生じる各々のステップの知識スペースの評価、そして、  
620 製造工程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。

621 **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  
622 ル、実験の概要及び結論**

623 **緒言**

624 前記の製造工程の開発の経緯に記述したように、一旦、サクラミルの商業的な製造方法が  
625 確立すると、原薬の重要品質特性の製造工程パラメータの機能的な相互関係のさらなる理  
626 解が確立され、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。

627 すべての製造工程パラメータ（物質特性、工程管理等を含む）を特定し、原薬の品質に及  
628 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、  
629 製造工程の各段階を焦点領域に分割し、個々に評価した。ステップ1は焦点領域#1から  
630 #6に分割し、ステップ2は焦点領域#1から#6にそれぞれ分割した。評価した焦点領  
631 域を表3.2.S.2.6-1に示す。また、この初期のリスク評価を原因結果分析の手法により実施し  
632 た際に評価した製造工程パラメータの例を表3.2.S.2.6-2に示す。まず、各段階の生成物（中  
633 間体）の物質特性について、原薬の重要品質特性に及ぼす影響の可能性について評価した。  
634 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（中間体）の重要物質特性に  
635 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、中程度のリスク、低  
636 リスクに分類した。この初期の体系的なリスク評価は、製造工程の開発研究及びスケール  
637 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して得られた知識を  
638 活用した。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。

639 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  
640 スケールアップ、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  
641 知識を活用した。

642

**Table 3.2.S.2.6-1. サクラミル製造工程のリスク評価における焦点領域**

ステップ1	ステップ2
反応	反応
反応液ろ過	反応停止、分液、洗浄
反応停止、分液	蒸留
結晶化	ごみ取りろ過
結晶ろ過	結晶化
乾燥	乾燥

643

**Table 3.2.S.2.6-2. 初期の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

644

645 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  
646 理解が必要であると特定された。この理解により、サクラミルの重要品質特性への影響を  
647 評価し、製造工程のデザインスペース全体を構築するための基盤となる。工程パラメータ  
648 と品質特性の関連を評価するために、これらの焦点領域ごとに実験計画を作成した。それ  
649 らは、(a) 特定されたパラメータが品質特性に影響を及ぼすか否か、(2) この影響の程  
650 度を評価し、規格に適合するサクラミルを製造できる立証された許容範囲 (PAR) を特定  
651 するために、優先順位付けして実行した。サクラミルの製造工程で特定した焦点領域を表  
652 3.2.S.2.6-3 及び表 3.2.S.2.6-4 にまとめた。

Table 3.2.S.6-3 リスク評価によるサクラミルの重要品質特性に影響を与える可能性

サクラミル 重要品質特性	ステップ1						ステップ2					
	FA1	FA2	FA3	FA4	FA5	FA6	FA1	FA2	FA3	FA4	FA5	FA6
反応	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	ごみ取りろ 過	結晶化	乾燥
キライリタイー	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	Medium	Low	Low	Low	Medium	Low
CP-8	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
CP-4	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
CP-7-1	High	Low	Low	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
不純物の合計	High	Low	Low	Medium	Low	Medium	High	Low	Low	Low	Medium	Low

655 ● 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

656 ● 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

657 ● Low risk : 製品の品質に影響を与えない品質特性。