

Table 3.2.S.2.6-4. サクラミルの製造工程で特定した  
焦点領域

- 2) ステップ 2 の反応
- 3) ステップ 1 の反応
- 4) ステップ 2 の結晶化
- 5) ステップ 1 の結晶化
- 6) 乾燥

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

659

660 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  
661 施した実験作業、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、ならびに各工  
662 程における知識スペースを示し、製造工程のデザインスペース全体がこれらから導かれた。

### 663 5)-1-1 ステップ 1

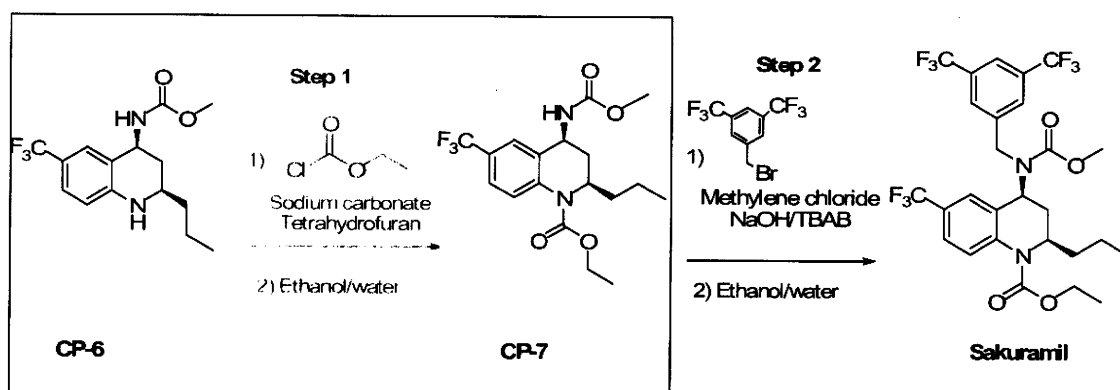
#### 664 5)-1-1-1 ステップ 1 の反応の多変量デザイン

665 ステップ 1 において、CP-6 のアニリンがクロロギ酸エチルと反応し、カルバミン酸誘導体  
666 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  
667 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  
668 分離した後に、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。

669 ステップ 1 の 2 つの焦点領域を調査：反応と結晶化（工程）。

670

### 671 Figure 3.2.S.2.6-3. ステップ 1 の製造工程

672  
673

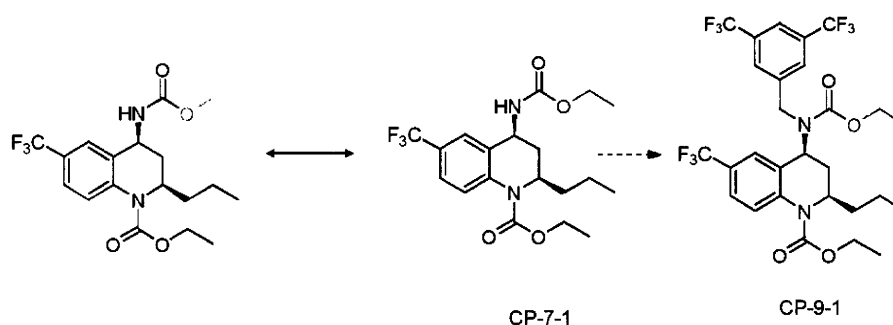
674 反応：

675 **ステップ1の反応の不純物品質特性、工程パラメータ及び範囲**

676 唯一の不純物、エチル類縁体 (CP-7-1) が、ステップ1の製造工程で生成するCP-7のバッチ  
677 中に認められた。本ステップはサクラミルの重要品質特性に潜在的に影響を与える可能性  
678 がある。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  
679 ミン酸メチルがとれて生成する (又は、カルバミン酸メチルがとれ、そしてクロロギ酸エ  
680 チルとアルキル化する)。ステップ1はCP-7-1 (エチル類縁体) が生成する工程であり、こ  
681 の不純物はステップ1及びサクラミルを得るステップ2の結晶化 (工程) でほとんど除去さ  
682 れず、全製造工程における唯一の不純物である。

683

684 **Figure 3.2.S.2.6-4. CP-7-1 エチル類縁体**



685

686

687 さらに、実験計画の範囲を検討する間において (1) 新規不純物が生成していないか、そして  
688 (2) 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  
689 ントロール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。

690 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  
691 影響する可能性があるパラメータが確認された。この評価から、クロロギ酸エチル及び塩  
692 基の化学量論を特定し、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  
693 高いリスクがある工程パラメータであることを確認した。実験的な戦略は、これらの品質  
694 特性をコントロー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  
695 ステップ1の製造工程のデザインスペースを確立するように計画した。

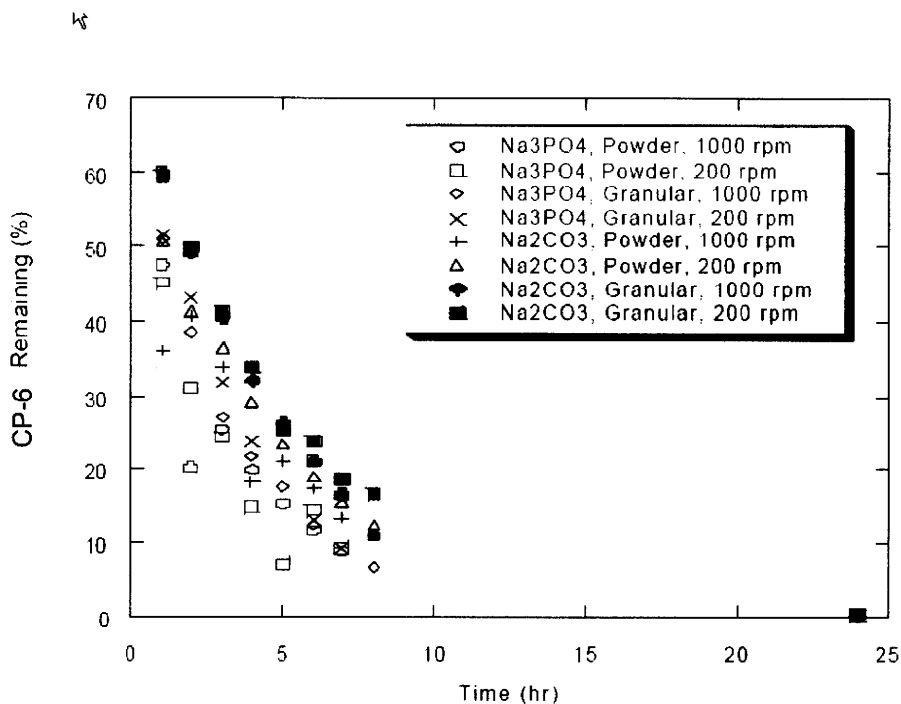
696 さらに、この検討では、この反応に使用可能な二種類の塩基を含めた。それはリン酸ナト  
697 リウムと炭酸ナトリウムである。廃液処理の要求事項が十分に理解されてなく、これらの  
698 塩基は反応で使用可能と考えられた。これらは潜在的に重要でないパラメータであるが、  
699 クロスオーバー研究を使用することにより、両方の塩基の影響を確認する。

700 **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  
701 う前に)**

702 リン酸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  
703 純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  
704 ける混合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

705 るときに二相系となり、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  
 706 において副生成物や安全性の潜在的な懸念はない。

707



708

709

710

711

712 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  
 713 った。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で品質特性に影響  
 714 するかど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  
 715 備とその限界の「ワーストケース」シナリオを想定して多変量実験を行う（例えば、加熱  
 716 及び冷却のプロファイルは製造施設と同じ能力と時間をかけて実行する）。

717 **実験計画法 (DoE) により検討したパラメータと範囲：**

718 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：

719

パラメータ	低	中心	高	標準 操作範囲
クロロギ酸エチルの等量	2.0	4.75	7.5	2.5

パラメータ	低	中心	高	標準 操作範囲
リン酸ナトリウム又は炭酸 ナトリウムの等量	0.75	2.375	4	1.1
反応液の濃度 (CP-6に対す るTHFの量、L/kg)	3.0	9.0	15	5.8

720 \*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、  
721 クロロギ酸エチル (ECF) 等量は異常に高い7.5等量を選んだ。ECFの7.5等量という高いレベル  
722 は、商業生産では使用しない。

723 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、ステップ1の単位操作のデザイ  
724 ンスペースの境界を制限する品質特性 (QA) である。

725 サクラミルのエチル類縁体の誘導体の許容基準は1%である。したがって、ステップ1にお  
726 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は1%で  
727 ある；というのは、ステップ1及び2の結晶化 (工程) において、それ以降のエチル類縁体  
728 の誘導体はほとんど除去されないため。

729 さらに、新規不純物が観察されたり、又は、既に含まれる既知のピークがより高いレベル  
730 であれば、CP-7及び/又はサクラミルの品質へのそれらの影響を決定するため、更なる実  
731 験が必要である。

### 732 エチル類縁体 CP-7-1 の結論

733 ● リン酸塩と炭酸塩を使用したすべての実験において、測定した CP-7-1 のレベルは1%よ  
734 りも優位に低かった (1%はサクラミルに含まれる CP-7-1 に由来するエチル類縁体の誘  
735 導体 CP-9-1 の規格)。さらに、ワーストケースシナリオのプロセス温度が66℃におい  
736 て36時間後の反応混合物で評価した CP-7-1 のレベルは同様に1%よりも十分に低かつ  
737 った。サクラミルの製造工程のステップ2では CP-7-1 は増加せず、ステップ1及びステッ  
738 プ2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  
739 れない。したがって、ステップ1のために提案したデザインスペースは、CP-7-1 の生成  
740 を、サクラミルに1%の規格で設定した重要品質特性の CP-9-1 の規格限度の範囲内で十  
741 分に管理できる。

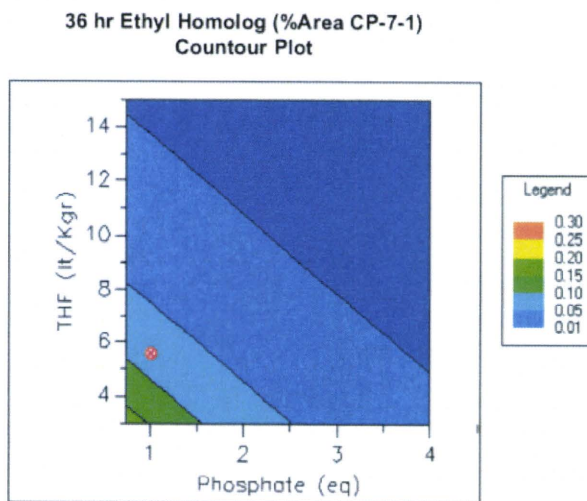
742 ● パラメータの多変量実験及び/又は苛酷条件の実験において、不適合境界 (Edges of  
743 Failure (EoFs)) は観察されなかった。

### 744 リン酸ナトリウム及び/又は炭酸ナトリウムは重要パラメータでない

745 ● リン酸塩のシリーズにおいて、エチル類縁体の生成の最も有意な要因は、塩基の量と濃  
746 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 の容量が少な  
747 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  
748 (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。

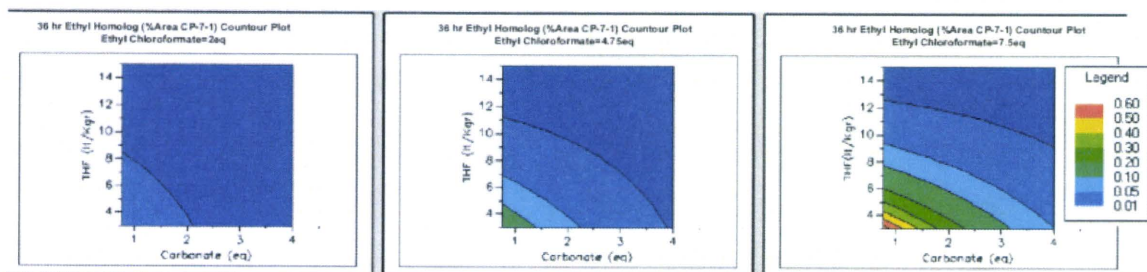
- 749
- 750 炭酸塩のシリーズにおいて、クロロギ酸エチルと塩基の相互作用とともに、3つの要因
  - 751 がすべて重要であり、最も大きな役割を果たしている。一般的に、炭酸塩の量が少なく、
  - 752 高濃度で、クロロギ酸エチルの高いレベルは、エチル類縁体の量を増加させる。炭酸塩
  - 753 は、極端な状況下でエチル類縁体をより多く生成するようである。しかしながら、ECF
  - 754 (クロロギ酸エチル) が2.5当量の標準的な条件では、反応はデザインスペースを通して極めてきれいに進行する。
- 755 これらの反応は6時間未満で完全に終了するが、最も高いエチル類縁体の値 (~
  - 756 0.3%) は36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、
  - 757 スケール及び設備による(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
  - 758 るための要因でない。

759 **Figure 3.2.S.2.6-5. リン酸塩：36時間におけるエチル類縁体の等高線図（赤い点が**  
 760 **標準的な条件）**



107

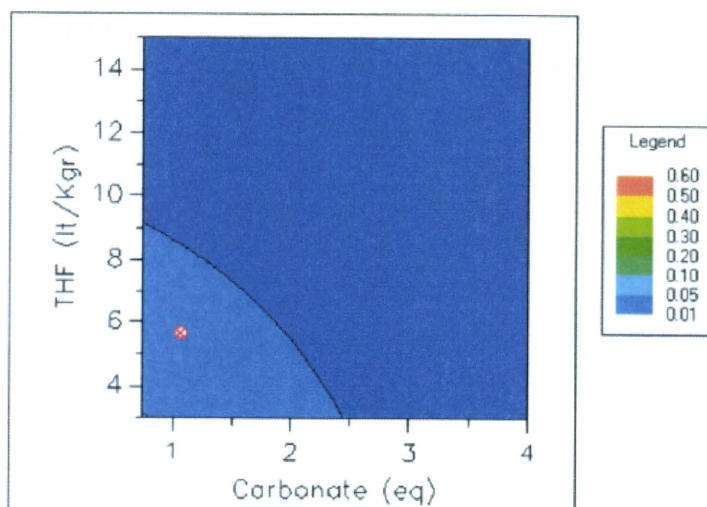
770 **Figure 3.2.S.2.6-5. 炭酸塩：36時間におけるエチル類縁体の等高線図**



771

772 **Figure 3.2.S.2.6-6. 炭酸塩：標準的な条件での36時間における等高線図**

36 hr Ethyl Homolog (%Area CP-7-1) Countour Plot  
Ethyl Chloroformate=2eq



783

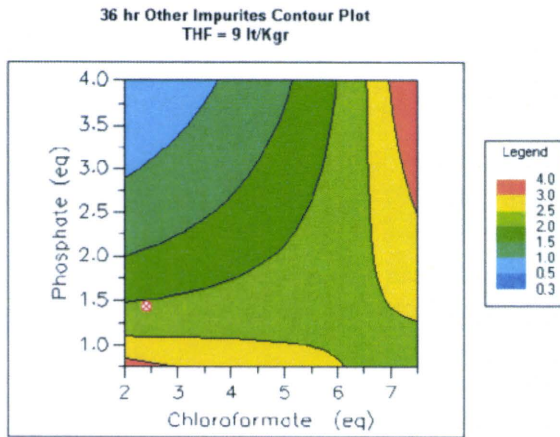
784 “その他”の不純物に関する結論

- 785
- 786
- 787
- 788
- すべての実験で、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 0.3~4%であった。スケールアップ及び開発のための実験において、CP-7 及びサクラミルの品質規格に対して、ステップ1の結晶化（工程）により、これらの不純物が十分に除去できることを示した。
- 789
- 790
- 提案された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。

791 追加の観察事項：

- 792
- 793
- 794
- 795
- 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。
- 796
- 797
- 798
- リン酸塩の実験：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。
- 799
- 800
- 炭酸塩の実験：一般に、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。
- 801
- 全体的に炭酸塩のシリーズは、リン酸塩よりも反応がきれいであった。
- 802

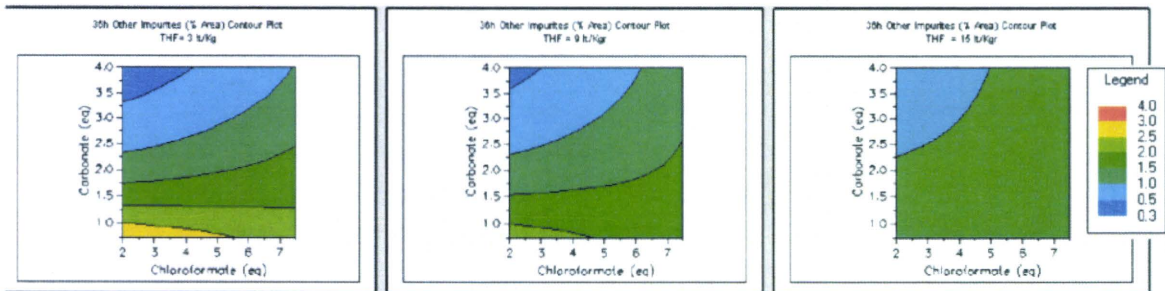
803 **Figure 3.2.S.2.6-7. リン酸塩：THF が 9 容量の場合の 36 時間後の「その他の不純物」**  
 804 **の等高線図**



805

806 **Figure 3.2.S.2.6-9. 炭酸塩：36 時間後の「その他の不純物」の等高線図**

807



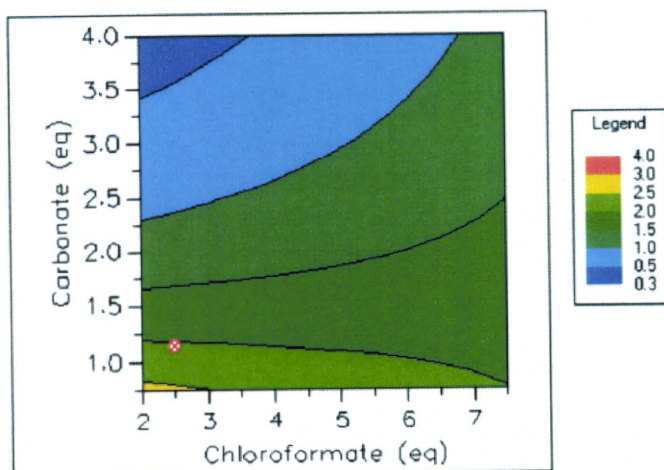
808

809

810

811 **Figure 3.2.S.2.6-10. 炭酸塩：THF が標準容量の場合の 36 時間後の「その他の不純**  
 812 **物」の等高線図**

36h Other Impurities (% area) Contour Plot  
THF = 5.8 l/kg



813

814

### 815 5)-1-1-2 ステップ1の結晶化（工程）の多変量デザイン

816 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  
 817 離と試験が必要である。ステップ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  
 818 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  
 819 物（エチル類縁体）を除去する工程パラメータへの影響を観察し、評価することをより簡  
 820 単にするために、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。  
 821 実験デザインのパラメータ及び範囲を表3に示す。範囲は、従前の知識、現実的な製造の  
 822 実施可能性と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。デザイン又はモデ  
 823 ルの解析のレベルは、主な要因の重要度を特徴づけるゴールに影響する。例えば、そのデ  
 824 ザインのために測定した潜在的な重要品質特性（CQA）の許容レベルに関連する不適合境  
 825 界（EoF）が特定されていないと予測可能性は低い。

826 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時間の差異が品質特性に影響を  
 827 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、多変量実験  
 828 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行する  
 829 （例；加熱及び冷却プロファイルは、製造施設においても同じ経時的能力で推移する）。

830

831



832 Table 3: 結晶化の実験計画

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)	4	7.22	10
添加 (滴下) 時間 (min)	15	30	60
脱イオン水の濃度 (%w/w)	25	30	35
攪拌速度 (rpm)	150	250	350
水添加後の保持時間 (hr)	2	3	4
THFの濃度 (%v/v)	1	3.5	6

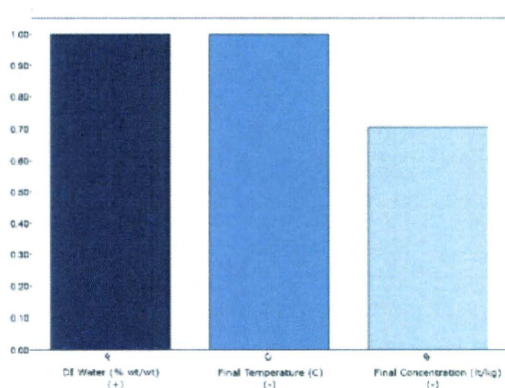
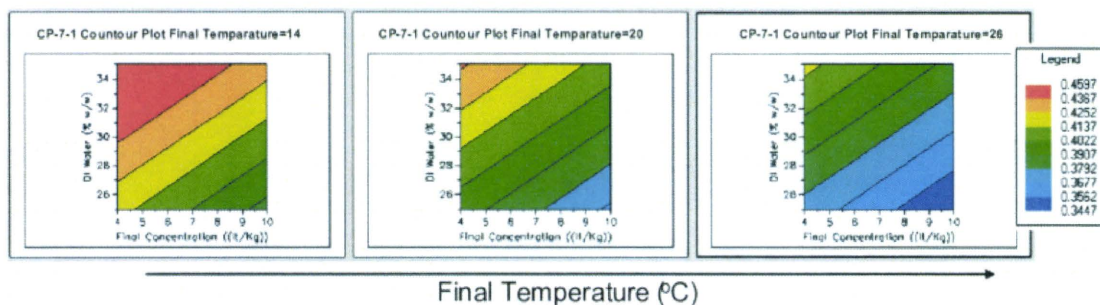
833

834

835 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 3.2.S.2.6-11および-12  
 836 に示した。相互に関連する影響を確認するために、等高線図に追加して静的に関連するパ  
 837 ラメータは0-1のスケールで表した (1は最も高い影響がある)

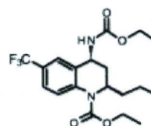
838 Figure 3.2.S.2.6-11. ステップ 1 の単離工程におけるエチル類縁体のレベル

839



Not Significant :

- Addition Location
- Agitation Rate
- Hold Time
- THF (%v/v)
- Cooling Rate
- Addition Time



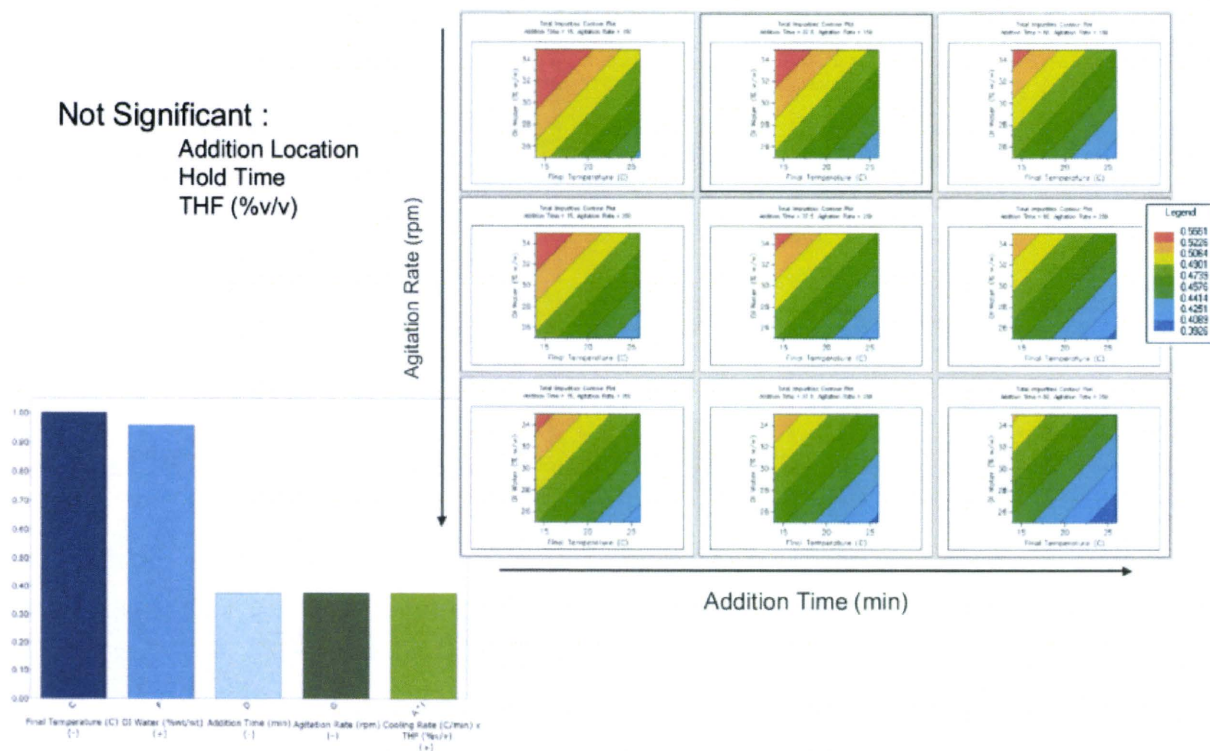
840

841

842 \*ステップ 1 の単離工程において、エチル類縁体のレベルは脱イオン水 (DI) 濃度、最終濃  
 843 度及び最終温度の影響が最も高かった (すなわち、エチル類縁体の溶解度に影響する要  
 844 因、凡例は品質特性 (QA) の%を示す)。

845 **Figure 3.2.S.2.6-12. 不純物の合計**

846



847

848 \* Units are % sum total

849 **結晶化（工程）における実験計画法（DoE）の結論**

- 850
- 851
- 852
- 853
- 854
- 855
- 856
- 857
- 858
- 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、濃縮されたこの不純物の変化は無かった。
  - 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、これらの不純物はステップ1の結晶化（工程）においてCP-7及びサクラミルの品質規格よりも低いレベルに十分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。

859 **スケール及び装置：**

- 860
- 861
- 単離する前の暴露時間を長引かせる冷却速度の変動のような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。

862 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  
 863 スク評価：重要な特性又はパラメータの特定

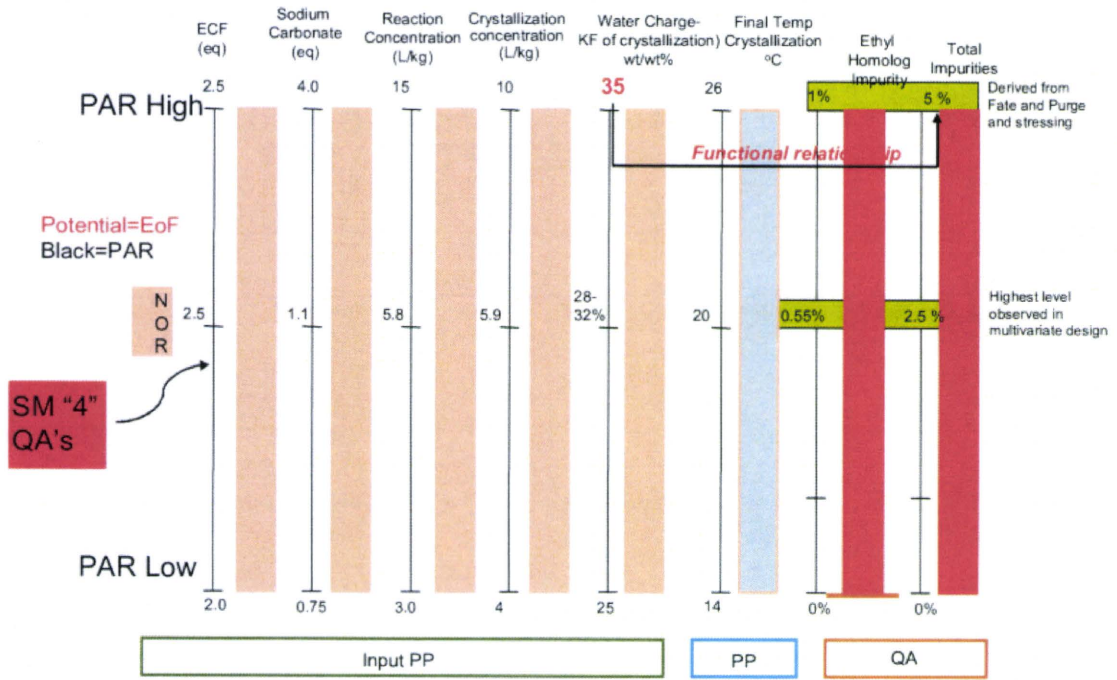
864 下表に多変量解析からの結果をまとめる。重要でないパラメータは、Q10及びQ9に示され  
 865 ている品質リスクマネジメントを適用した製造所の品質システムによって維持し、管理す  
 866 る。

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-6の品質	規格参照	該当しな い	重要な物質特性はほとんどない （出発物質の章及びS.2.3参照）
クロロギ酸エチルの 品質	規格参照	該当しな い	ホスゲン<5000 ppm
クロロギ酸エチル	CP-6に対して2~7.5モ ル等量	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 リン酸ナトリウムの 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	3 to 15 liters/ kg of CP-6	5.8	重要でない：妥当性－ 不純物のQAに対して両レンジと 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 けるエタノールの容 量	4 to 10 liters/ kg of CP-6	5.9	原薬のCQAと統計的、機能的に 関連する。ステップ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 ける水の容量	25% to 35% wt/ wt of water to ethanol	28%-32%	原薬のCQAと統計的、機能的に 関連する。ステップ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	20	原薬のCQAに軽微な影響を及ぼ す。ステップ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	Up to 50 °C	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：均一系の反応であ り、スケール及び設備に依存しな い。長引かせる暴露の苛酷状態の 実験により品質に影響しない

867 5)-1-1-4 Step 1 の多変量実験の要約

868 **Figure 3.2.S.2.6-13. ステップ 1 工程における単位操作の変数の組合せ**

Multivariate Parallel Coordination Unit Operation for Step 1



869

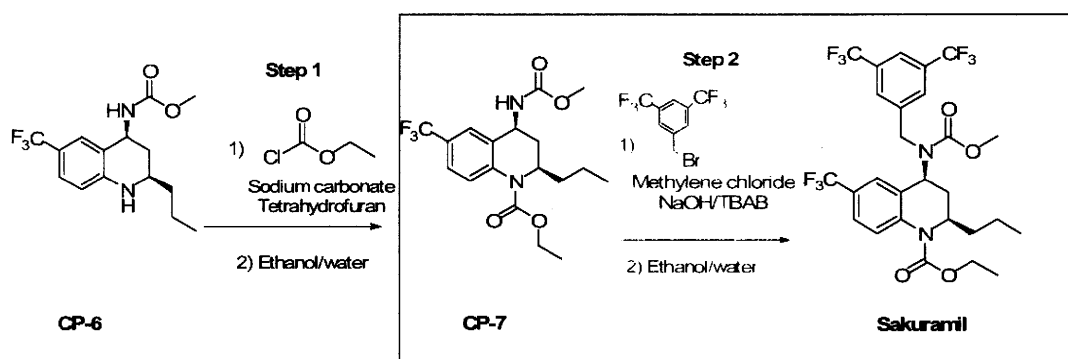
\* Included some stressing experiments

870

871 5)-1-2 ステップ2 :

872 5)-1-2-1 ステップ2 反応

873 ステップ2では、カルバミン酸誘導体 (CP-7) をジクロロメタン中でCP-8 (3,5-  
874 Bis(trifluoromethyl) benzylbromide) と反応させることにより、粗製サクラミルを得る。反応  
875 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及  
876 び水混合液から結晶化する。



877

878

879 5)-1-2-1-2 ステップ2における不純物品質特性戦略 :

880 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  
881 において残存する 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  
882 すことを示した。したがって、CP-8 を制限試薬<sup>†1</sup>として使用し、反応の完結をモニターす  
883 ることは、重要度と管理のためのオプションとして十分に考慮すべきである。それまでの  
884 開発の知識と組み合わせたリスク評価では、この化合物は高リスクであると想定されたこ  
885 とから、複数の不適合境界 (edges of failure) が明らかにされ、デザインスペースを制限す  
886 る要因となった。

887 さらに、実験計画の範囲を検討する間において (1) 新規不純物が生成していないか、そし  
888 て (2) 微量な構造既知の不純物が標準的な製造工程での増加 (0.1%未満) と同様にコント  
889 ロール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。

890 CP-8 の品質特性 (QAs) : 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  
891 強調する多変量実験のために、CP-8 の不純物が「高いレベル」のバッチを選択した。リス  
892 クを評価し、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  
893 は、実際の不純物挙動 (運命と除去) のデータを補完する。

894 <sup>†1</sup>制限試薬: ここでは規格を満たすために量の管理が最も critical な試薬という意味で使  
895 用

896 反応 :

897 CP-8 と CP-7 の反応において、CP-8 を制限試薬として使用する。CP-8 の消失を評価するた  
898 めに、PAT 方法 (REACTR) を反応で使用する。さらに、実験計画の範囲を検討する間に

899 おいて (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  
900 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されており、増加していな  
901 いか確認するために、「その他」の不純物の合計をモニターした。

902 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  
903 ラメータが確認された。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  
904 の濃度が原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  
905 あることを特定した。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  
906 定し、工程の理解と頑健性を改善して、ステップ2の製造工程のデザインスペースを確立す  
907 るために実験戦略を設計した。NaOHの濃度及びTBAB (tetrabutylammonium bromide) 相間  
908 移動触媒の当量は、重要でなかった (non critical)。開発された範囲において、品質あるい  
909 は反応速度に影響しないことが示された。相間移動触媒反応の実績データ/従前の知識は  
910 (これらの結果を) 支持している。

911 **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  
912 画の前に)**

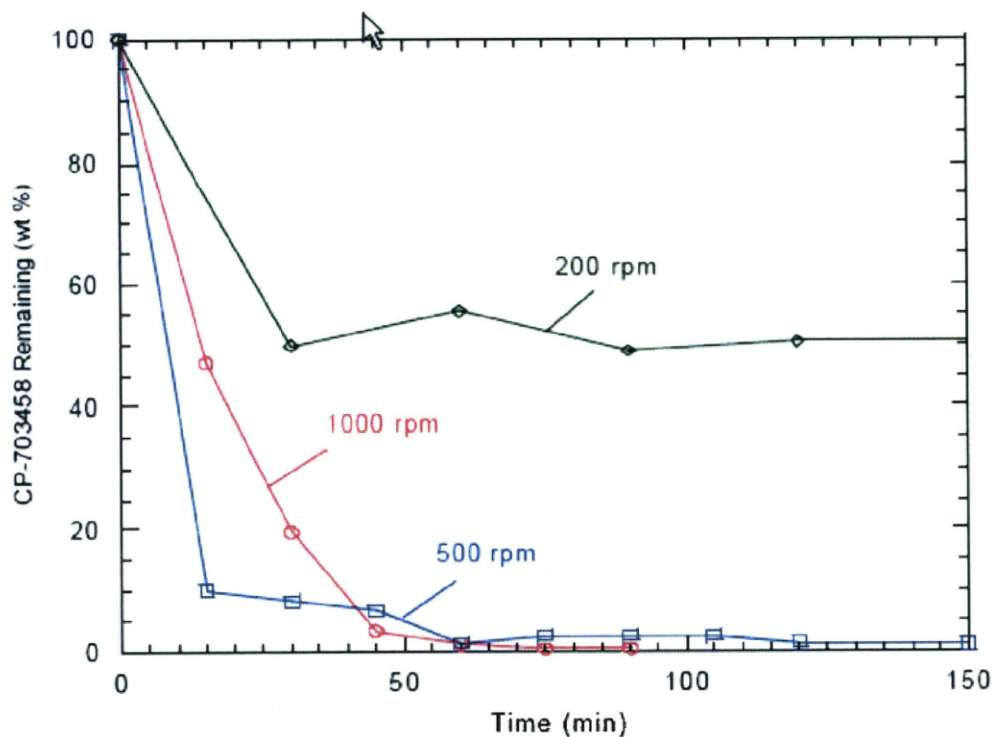
913 多くの相間移動触媒反応と同様に、水相と有機相が十分に分散しなければ、反応速度はひ  
914 どく影響を受けるが、攪拌が不十分な状況下において24時間後でも製品純度が低下するよ  
915 うには見えないため、その反応がスケール上で直面するかもしれない混合の問題 (例えば、  
916 攪拌の一時的なロス) にも耐えることに十分に強固であることを示している。

917 **Figure 3.2.S.2.6-14. 攪拌速度とCP-7残存量**

918

919 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  
920 におけるCP-7の残留量 (wt%) のHPLCの結果を示す。

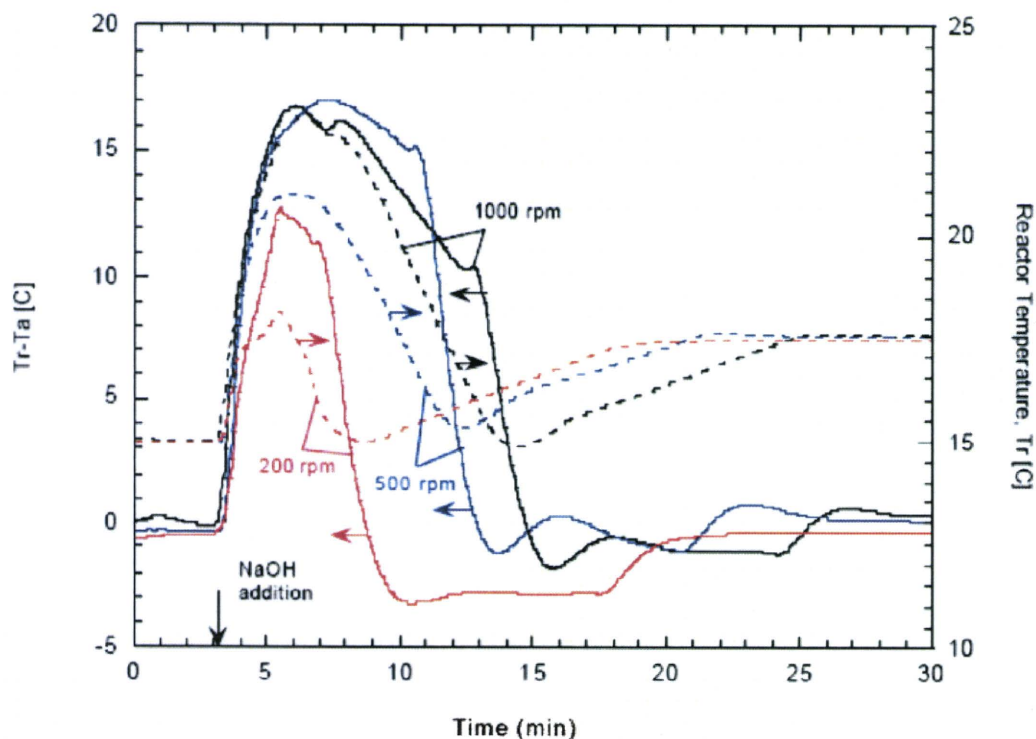
921



922  
 923  
 924  
 925  
 926  
 927  
 928

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。





929  
 930 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  
 931 ドが速くなればより速く進行した。この一連の実験で200rpmのケースのように、もし、水  
 932 相と有機相の十分な混合ができなければ、反応は24時間後でさえ完結しないだろう。たと  
 933 え200rpmで24時間後に70%の転化率だけの場合であったとしても、相を分散させるために  
 934 攪拌速度を増加すれば1.5時間で反応は完結した。

935 これら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  
 936 したす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  
 937 る攪拌に関連した純度の問題はない。

938 実験室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による品質特性への影響を  
 939 理解するために、継続的な苛酷条件の実験を実行する。これは、反応及び結晶化（工程）  
 940 のデザインスペースの中で確認する。さらに、多変量実験は、提案された商業的な設備の  
 941 限界における「ワーストケース」を想定して実行する（例；加熱及び冷却プロファイル  
 942 は、製造施設と同じ能力、同じ時間にわたって実行する）。

#### 943 実験計画法により調査したパラメータ及び範囲：

944 デザイン：カップリング反応のための効果的な3つのパラメータの複合型応答局面法計画。  
 945 CP-8のレベルが下流の結晶化（工程）において規格（0.10%未満）内で制御することができ  
 946 るため、カップリング反応の検討した範囲全体がデザインスペースである。

反応のパラメータ	低	標準	高
3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide (CP-8) 当量	0.9	1.05	2
容量比 (L 水/L ジクロロメタン)	0.25	1	1.25
反応の濃度 (CP-7に対するジクロロメタンの容量)	0.25	3	5

947

#### 948 反応の結論

- 949 • 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  
950 0.10%まで除去できる CP-8 の規格は 1.2%である)
- 951 • 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  
952 体) は十分に除去され、(原薬において) 個別規格を設定しない不純物に相当する  
953 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  
954 ザインスペースの実験でも、個別規格を設定しない不純物の 0.10%以下のレベルになる  
955 ことを確認した。
- 956 • パラメータの多変量実験及び/又は苛酷実験において不適合境界 (EoF, Edges of  
957 Failure) は観察されなかった。多変量解析において検討した 3つのパラメータが高い部  
958 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。これらの 3つ  
959 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、(こ  
960 の工程を) 重要でない (non critical) とすることが正当化される。

961 **Figure 3.2.S.2.6-15.** CP-8 の残存量とプロセスパラメータの関係

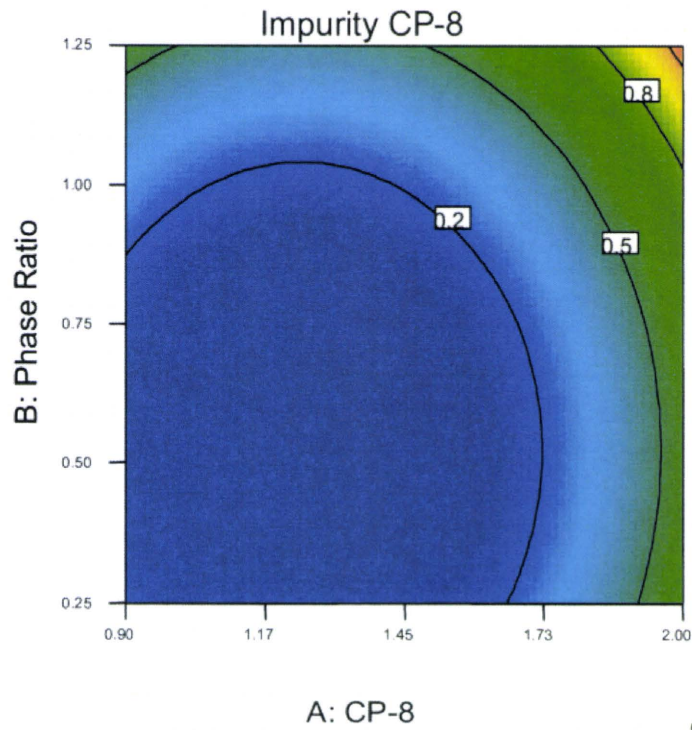
Design-Expert® Software

Impurity CP-8



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

Actual Factor  
C: Reaction Conc = 0.25



962 •  
963

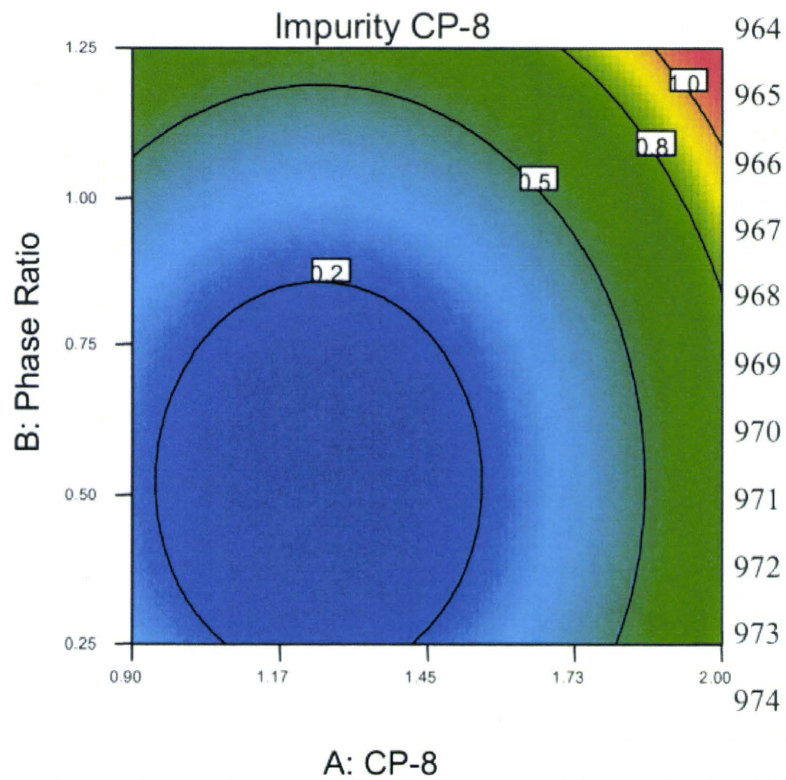
Design-Expert® Software

Impurity CP-8



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

Actual Factor  
C: Reaction Conc = 3.00



964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
974

975 **5)-1-2-2 結晶化（工程）：**

976 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  
 977 ラメータを確認し、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  
 978 るこの工程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、ステップ2の結  
 979 晶化工程のデザインスペースを確立するように設計した。

980 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  
 981 れている。しかしながら、サクラミルの物理的性質は重要でない（non critical）ことが判明  
 982 している（前述のTPP（Target Product Profile）参照）。この結晶化工程のデザインは、潜在  
 983 的なCQA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  
 984 なることの影響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  
 985 る。これは、反応と結晶化工程のデザインスペースで確認する。

986 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  
 987 てデータを収集する。

988 スケールと設備に関する考察：実験室スケールと実生産スケールで生じる時間が長くなる  
 989 ことによる品質特性への影響を理解するために、苛酷実験を実行する。さらに、提案する  
 990 商業的な設備の限界の「ワーストケース」を想定して、多変量実験計画を実行する（例；  
 991 加熱及び冷却プロファイルは、製造施設と同じ能力で、数時間にわたって実行する）。

992 **実験計画法により検討したパラメータと範囲**

993 結晶化工程では $2^{7-3}$  ( $2^{(7-3)}$ ) 一部実施要因計画（Fractional Factorial Design）を用いた。  
 994 反応DoE1からCP-8の最大量は1.2%である。結晶化工程の検討においてCP-8を3%（DoE1の  
 995 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）濃度がCP-8を管理す  
 996 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。

997

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）	3	4.5	8
添加時間（min）	15	30	60
脱イオン水（%w/w）	20	28-32	35
攪拌速度（rpm）	150	250	350
水を加えるまでの待ち時間（hr）	2	3	stress

998

999