

更、重要工程である場合には、工程操作の概略と用いる原材料等の変更、原薬の出荷試験の一部として重要中間体又は重要工程の試験が実施される場合の試験方法及び判定基準に関する情報の変更、出発物質、重要中間体、原材料の管理基準及び管理方法の内、特別な管理が必要な事項の変更、最終工程、重要工程のパラメータとそれらの工程が管理されていることを保証する試験方法と判定基準の内、特別な管理が必要な事項の変更、などが示されている。

承認申請書に記載された操作条件を弾力的に運用するために、目標値／設定値*の制度が我が国では設定されている。目標値（一点）として設定された工程パラメータは標準操作手順書（SOP）に目標値／設定値の許容幅を設定する。製造時には予め規定された工程パラメータと一致するように製造機器が管理され、設定されなければならないことはいうまでもない。しかし、実際の製造に際しては、値はある幅で変動し、規定された工程パラメータとは一致しないケースも想定される。工程パラメータが設定値から逸脱した場合に一律に承認事項違反とし、出荷を認めないことは適当ではない。そこで、定められた変動幅の範囲内ならば変動したとしても品質に影響を与えない工程パラメータに対しては、その工程パラメータを目標値／設定値と定義して、変動幅に関しては承認申請書上で規定せずに、製品標準書や SOP で規定することは合理的であると考えられた。規定された幅（範囲）の変動は許容す

ることとし、さらに実製造において変動幅から実測値がはずれた場合には、GMP の逸脱管理の規定に従い、逸脱した条件で製造された製品の妥当性を評価することが、目標値／設定値を導入することにより可能となっている。

3) サクラミルの製造方法のリスクに基づく記載

一変事項・軽微事項を申請時に分類し、さらに目標値／設定値として工程パラメータを記載することを可能にした制度は、弾力的な規制の運用を可能にする制度である。しかし、品質リスクマネジメントを行い、管理戦略を構築した場合に、どのような手続きで承認申請書に製造方法の記載を落とし込むかという点で、産業界も規制当局も経験に乏しく、QbD の成果が申請者と規制担当者で共有することが困難であった。そこで、サクラミル製造工程の開発をリスクマネジメントプロセスと合わせて整理し、研究開発から承認申請書記載事項にいたるフローを作成した（モック付録－4の図）。

このフローの作成に関しては ICH Q-IWG (実施作業グループ) が作成した **Points to Consider: Relationship between risk and criticality** の **criticality** に関する意見が反映されている。すなわち、「リスクは危害の重大性（**severity**）、発生確率（**probability**）および検出性（**detectability**）を含む概念であり、リスクの程度はリスクマネジメントによって変化しうる。品質特性（QA）のクリティカリティ（**criticality**）は主に

危害の重大性にに基づくものであり、リスクマネジメントの結果によって変わるものではない。工程パラメータ (PP) のクリティカリティ (criticality) は、CQA に対するパラメータの影響度と関連している。これは発生の確率および検出性に基づくものである。それゆえ、リスクマネジメントの結果によって変わることがある。」この見解に従い、本フローでは CQA は危害の重大性によってのみ判定されている。

QbD による原薬研究開発の典型的なスキーム (サクラミルの開発も典型例である) では、リスクアセスメントにより、No impact と判定される以外の工程パラメータを同定する。その工程パラメータを実験計画法に組み込み、各工程パラメータの変動が CQA に与える影響の程度を評価する。実験計画法による解析の結果、工程パラメータの変動が、CQA に統計的機能的に有意に影響を及ぼす (Q8 の定義では重要工程パラメータ (CPP) *) 場合であっても、管理戦略においてその工程パラメータの変動が現実的にはあり得ないほど変動しないと品質に悪影響を及ぼさない場合には、CPP とする必要はなく、「その他の工程パラメータ」とするのが適当と結論した。なお、「その他の工程パラメータ」には、実験計画法の結果では、CQA に統計的に有意な変動を与えず、ほとんど CQA に影響しないと考えられる工程パラメータも含まれる。一方、想定可能な範囲で工程パラメータが変動した際に CQA に悪影響を及ぼす場合には CPP とした。

したがって、リスクアセスメントで No impact と評価された工程パラメータを加え、工程パラメータを3段階に分類した。

このリスクアセスメントに基づく管理戦略から導かれる事項の承認申請書への記載の要否および記載した場合の一変事項/軽微事項の分類に関して、規制当局の合意を得るプロセスは、リスクコミュニケーションのプロセスである。したがって、使用したモデルの確実性、申請企業の品質システムやサプライチェーンの頑健性などの要素が加味されるので、記載はケースバイケースの判断となる。

本モックではリスクアセスメントの結果 CPP と判定された時に、管理戦略を通じたリスクコントロールによりリスクが低減できた場合には中程度リスク、できない場合には高リスクと分類可能であるとした。その結果、工程パラメータは、①CPP であって、高リスク、②CPP であって、中程度リスク、③その他の工程パラメータで中程度リスク、④リスクアセスメントで No impact と評価される場合に分類される。

工程パラメータを承認申請書に記載する際には、その他の工程パラメータ、あるいは CPP であるがリスクコントロールで適切な管理戦略を設定し、中程度リスクになった工程パラメータに対して、軽微変更届出対象事項とすることが出来ると考察した。さらに申請者の判断に応じて、工程パラメータを適切な幅で設定する方策を提案した。

このことにより、製造企業の品質システムに従い、予め設定した幅の中で工程パラメータの変更が可能になるとともに、幅そのものも軽微変更届出で変更可能とすることが出来る。

デザインスペース*が設定されている場合とそうでない場合で、工程パラメータの変動による品質リスクが異なる。どの要素からデザインスペースが構成されているかを把握することは、審査・調査及び製品ライフサイクルを通じた変更管理においても必要な情報でもあることから、承認申請書にデザインスペースの構成要素を記載することとした。

用語

- 重要品質特性 (CQA) : 要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性又は性質 (ICH Q8(R2))
- 目標製品品質プロファイル (QTPP) : 製剤の安全性及び有効性を考慮した場合に要求される品質を保証するために達成されるべき、製剤の期待される品質特性の要約 (ICH Q8(R2))
- 承認事項一部変更承認申請対象事項: 製造方法を変更する時には変更内容をその変更の妥当性を裏付ける資料とともにあらかじめ規制当局に申請し、審査・承認ののちに変更が可能となる。
- 軽微変更届出対象事項: 製造方法を変更した時には変更内容を、出荷後

30日以内に規制当局に届ける。その変更の妥当性を裏付ける資料は自社内に保管する。

- 目標値/設定値: 目標値とは、測定値の様な、ある製造工程の実施の結果得られる値をいい、設定値とは、ある製造工程の実施のための条件として設定される値をいう。目標値/設定値について、どちら又は両方を設定すべきか、また、それらの値が一変事項か軽微事項か、ということは個々の製造工程によるものである (平成17年2月10日、薬食審査発第0210001号)。
- 重要工程パラメータ (CPP) : 工程パラメータのうち、その変動が重要品質特性に影響を及ぼすもの、したがって、その工程で要求される品質が得られることを保証するためにモニタリングや管理を要するもの (ICH Q8(R2))。
- デザインスペース: 品質を確保することが立証されている入力変数 (原料の性質など) と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用。このデザインスペース内で運用することは変更とはみなされない。デザインスペース外への移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きが開始されることになる。デザインスペースは申請者が提案し、規制当局がその評価を行って承認する (ICH Q8(R2))。

D. 考察

表 1

我が国の承認申請書記載は工程パラメータに関して軽微事項と一変事項、目標値／設定値とそれ以外を分けて記載するために、いくつかの記号が用いられてきた(表1)。工程パラメータを幅記載してかつ軽微事項とすることに関して、規定がなく、運用されてこなかった。幅をもつ工程パラメータの変更が軽微変更届出で可能になることにリスクがあると考えられていたためであろう。今回のサクラミルの事例は、QbDによる原薬開発が実施され、実験計画法研究によりデザインスペースが設定され、パラメータが中程度のリスクで管理可能な場合に、軽微事項で幅記載の表記を選択し得るとしたものである。

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、モックの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(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、リスクが十分に低減していると考えることが出来るからである。

ただし、設定した幅から逸脱した場合、実験計画法で求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おこなう必要があり、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。

承認申請書記載例では工程パラメータのデザインスペースと不適合境界との関連で、3通りに分類している(図2)。すなわち、A) デザインスペースを検討した範囲に不適合境界が存在し、工程パラメータの範囲の末端が不適合境界に近い場合(重要工程パラメータ(CPP)、かつ高リスク)、B) 不適合境界が存在するが、工程パラメータの範囲をデザインスペースよりも狭く設定することにより不適合境界と離れている場合(重要工程パラメータ(CPP)、かつ中程度リスク)、C) 不適合境界が検討した範囲では存在しない場合(その他の工程パラメータ、中程度リスク)である。

図 2

工程パラメータのリスクを判断する際の主要な要素として、実験計画法により設定されたデザインスペースの限界(工程パラメータの範囲の末端)と不適合境界の「距離」が存在する。どのくらいの距離が存在したときに十分にリスクが低減したと考えるかについては、今後の議論が必要とされる場所である。工程能力指数(Cpk)の概念を工程パラメータのリスク評価に取り入れることも有効ではないかとの提案もなされた(図2)。Cpkが1.5以上であれば、不良品発生率は10ppm以下になり、十分にリスクは低減されていると見做すことができるのかもしれない。

ない。工程パラメータに関するリスクの程度は発生の確率、危害の重大性及び検出性の他、リスクコミュニケーションも考慮しなければならず、今後の検討課題である。

図 3

デザインスペースが設定されている場合とそうでない場合で、工程パラメータの変動による品質リスク及び評価が異なる。どの要素からデザインスペースが構成されているかを把握することが審査・調査及び製品ライフサイクルを通じた変更管理にとって重要であることから、承認申請書にデザインスペースの構成要素を記載し、デザインスペースの構成要素が容易に把握することが必要であると考えられた。

なお、実験計画法で用いたすべての工程パラメータを承認申請書に記載せず、実験計画の検討結果およびリスク評価により、品質に影響しない、あるいは影響する可能性の低いことが確認できた工程パラメータ (**Other PP**、**No impact**) に関しては必ずしも記載を必要とせず、社内管理値としてもよいのではないかとの見解も産業界から提出された。年次報告で変更を報告する制度を有する米国とは異なり、製造プロセスが承認申請書の記載から把握できる必要があるため、品質に影響する可能性の低いパラメータであっても規制側は記載を必要と判断する場合もある。承認申請書の記載の程度は、年次報告制度等の整備と併せて今後の検

討とすべき課題である。

QbD の方法論により開発された医薬品の製造管理・品質管理の在り方は、従来とは異なり、より科学的かつリスクベースな **GMP** 調査が求められることとなる。初回の定期調査を受けたのちは、調査権者は **PMDA** から都道府県となるが、指導内容が **QbD** 開発による医薬品に適切に対応し、全国的にも齟齬が生じない体制を構築する必要がある。**GMP** に関して調整機関(**GMP** 調査当局会議等)を設け、**GMP** 上の疑義解釈も調整機関が受け付け、円滑に **GMP** 調査を推進していく必要がある。

用語

- 立証された許容範囲 (**PAR** : **proven acceptable range**) : ある一つの工程パラメータについて、他のパラメータを一定とするとき、その範囲内での操作であれば関連する品質基準を満たすものが得られるとして特定された範囲 (**ICH Q8(R2)**)
- 不適合境界 (**EOF** : **Edge of Failure**) : あるパラメータで操作したときに、関連する品質特性(**QA**) が適合しなくなる境界

E. 結論

デザインスペースが設定された場合の承認申請書の製造方法の記載方法は各社のポリシーと工程パラメータのリ

スクの程度により各種の方法が存在しうる。本研究では工程パラメータと不適合境界との関係に着目してリスクを考察し、軽微変更届出事項としての幅記載も選択肢としてありうることを結論した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- Sakai-Kato K., Nanjo K., Kawanishi T., and Okuda H., "Rapid and sensitive method for measuring the plasma concentration of doxorubicin and its metabolites" Chem. Pharm. Bull. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2012;60(3):391-6.
- K. Sakai-Kato, K. Ishikura, Y. Oshima, M. Tada, T., Suzuki, A. Ishii- Watabe, T. Yamaguchi, N. Nishiyama, K. Kataoka, T. Kawanishi, H. Okuda, "Evaluation of intracellular trafficking and clearance from HeLa cells of doxorubicin-bound

block copolymers." Int J Pharm. 2012 Feb 28;423(2):401-9.

- Ohno A, Kawanishi T, Okuda H, Fukuhara K., A New Approach to Characterization of Insulin Derived from Different Species Using (1)H-NMR Coupled with Multivariate Analysis. ChemPharm Bull (Tokyo). 2012;60(3):320-4.
- 奥田晴宏、医薬品各条の改正点—②新規収載及び既収載医薬品、薬局 62(6) 2667-2674 (2011)
- 奥田晴宏 第16改正日本薬局方の主な改正点について 東京都病院薬学会雑誌 61, 8-14 (2012)
- 奥田晴宏 承認申請書記載事項について—厚生労働科学研究を実施した立場から、薬事法における一変と軽微変更に関する課題、pp39-52、じほう、(2012)

学会発表

- 奥田晴宏、ICH Q11ガイドラインの目的及び平成22年度厚生労働科学研究班会議の成果—Q11の円滑な施行を目指して—2011年8月5日(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1

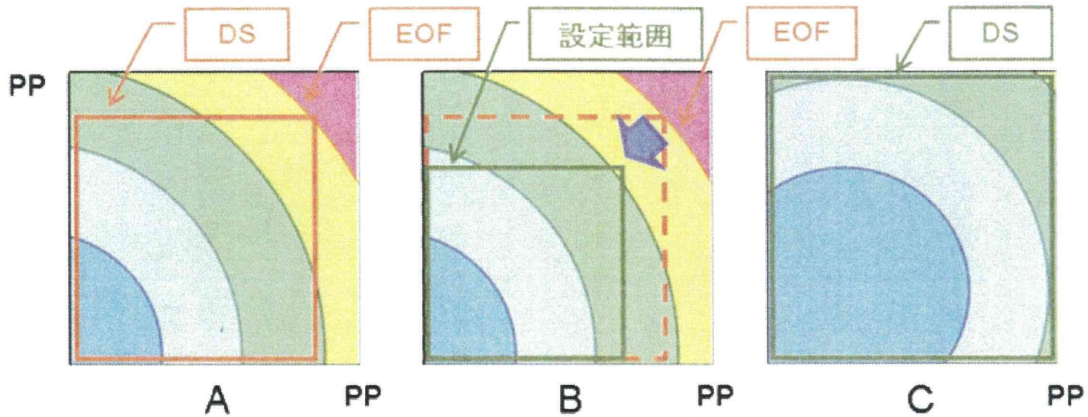
日本の承認システム



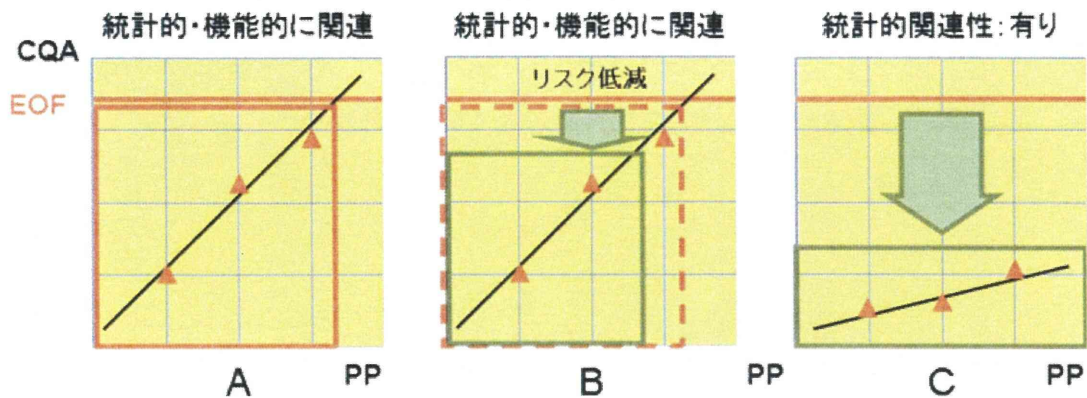
表 1

	目標値以外		目標値
	1点記載	幅記載	
一変	●	●—●	《●》
軽微	“●”		『●』

図2
DOEの結果からDSを設定する場合の
工程パラメータのリスクの考え方



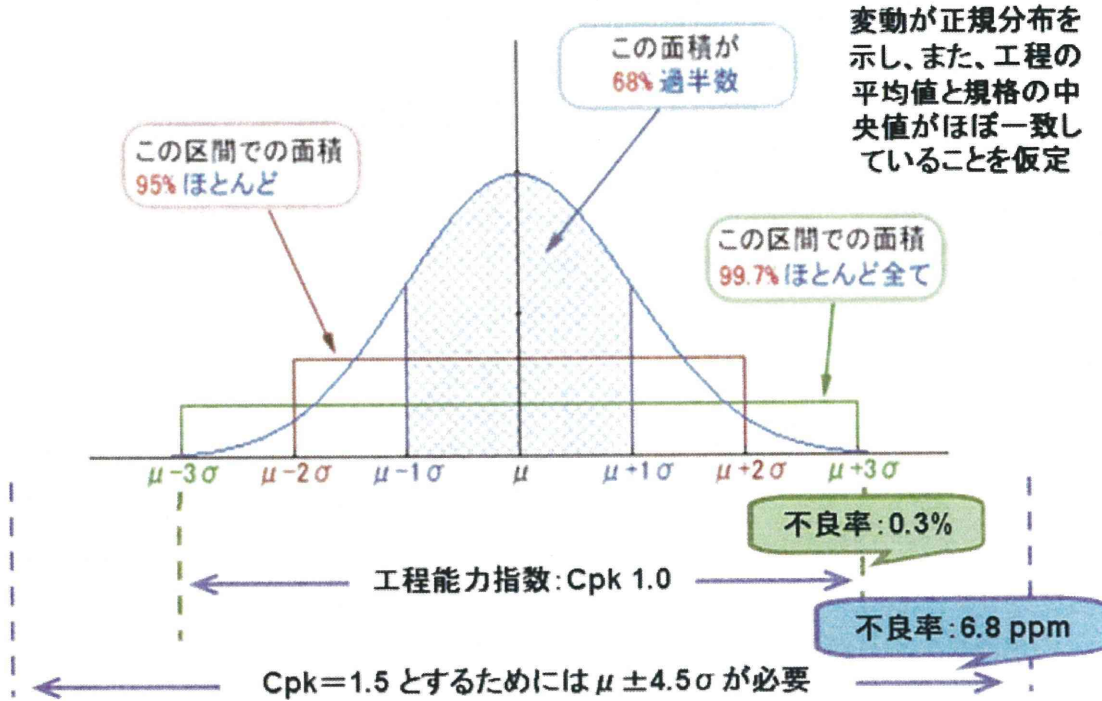
上図のCQAとPPの関係のイメージを下图に示す：



- A. デザインスペース (DS) を検討した範囲に不適合境界 (EOF) が存在し、工程パラメータ (PP) の範囲の末端が不適合境界に近い場合
- B. デザインスペースを検討した範囲に不適合境界が存在するが、工程パラメータの範囲をデザインスペースよりも狭く設定することにより不適合境界から離れている場合
- C. デザインスペースを検討した範囲に不適合境界が認められず、現実的に想定される工程パラメータの範囲では不適合境界よりも十分に離れている場合

図3

現実的に想定可能なPPの範囲の考え方



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。

内容

2.3.S.2 製造（サクラミル、イロハ社）

2.3.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

1) 合成ルート

1)-1 サクラミル原薬合成工程の流れ図

1)-2 サクラミル原薬合成

2) 製造方法及びプロセスコントロール

2)-1 製造方法の流れ図

2)-2 製造方法

2.3.S.2.3 原材料の管理

1) 出発物質の管理

1)-1 CP-6の管理

1)-2 CP-8の管理

1)-3 出発物質のライフサイクルにわたる管理

2) 原材料の管理

2.3.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

2.3.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

2.3.S.2.6 製造工程の開発の経緯

緒言

1) サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性（CQA）

1)-1 サクラミル原薬の目標品質プロファイル

1)-2 サクラミル原薬の物理的性質

1)-3 サクラミル原薬の不純物の管理

1)-4 サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性（CQA）

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

1)-6 サクラミル原薬のキラル管理戦略

- 1)-7 遺伝毒性不純物の管理戦略
- 2) 開発の経緯
 - 2)-1 ルートA：第一世代の合成法
 - 2)-2 ルートB：第二世代の合成法
 - 2)-3 ルートC：第三世代の合成法
- 3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択
 - 3)-1 CP-6の妥当性
 - 3)-1-1 CP-6の物質特性の重要度の評価
 - 3)-1-1-1 CP-6の重要な物質特性 (Important Material Attribute)
 - 3)-1-1-2 CP-6の中程度リスクの物質特性の管理項目
 - 3)-1-1-3 CP-6の低リスクの物質特性の管理項目
 - 3)-2 CP-8の管理
 - 3)-2-1 CP-8の物質特性の重要度の評価
 - 3)-2-1-1 CP-8の重要な物質特性 (Important Material Attribute)
 - 3)-2-1-2 CP-8の中程度リスクの物質特性の管理項目
 - 3)-2-1-3 CP-8の低リスクの物質特性の管理項目
 - 3)-3 商業用製造工程の選択の概要
 - 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
 - 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）
 - 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
 - 4)-2-1 評価すべき物質特性（MA）：類縁物質
 - 4)-2-2 評価すべき物質特性（MA）：遺伝毒性不純物
 - 4)-2-3 評価すべき物質特性（MA）：キラリティー（立体異性体）
 - 4)-2-4 評価すべき物質特性（MA）：残留溶媒
 - 4)-2-5 評価すべき物質特性（MA）：金属不純物
 - 5) 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース
 - 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
 - 緒言
 - 5)-1-1 Step 1
 - 5)-1-1-1 Step 1の反応の多変量デザイン
 - 5)-1-1-2 Step 1の結晶化（工程）の多変量デザイン

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）の初期重要度リスク評価：

5)-1-1-4 Step 1の多変量実験の要約

5)-1-2 Step 2

5)-1-2-1 ステップ2の反応

5)-1-2-1-1 Step 2における不純物品質特性戦略：

5)-1-2-2 結晶化工程

5)-1-2-3 Step 2の多変量実験の要約

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

2.3.S.4 原薬の管理（サクラミル、イロハ社）

2.3.S.4.1 規格及び試験方法

2.3.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

化合物一覧

付録ー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

付録ー2 製造販売承認申請書における製造方法の記載例

付録ー3 製造販売承認申請書における製造方法の参考情報

付録ー4 サクラミル原薬の製造工程の開発の概略

付録ー5 規制の弾力性について

2.3.S.2 製造 (サクラミル、イロハ社)

2.3.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

1) 合成ルート

1)-1 サクラミル原薬合成工程の流れ図

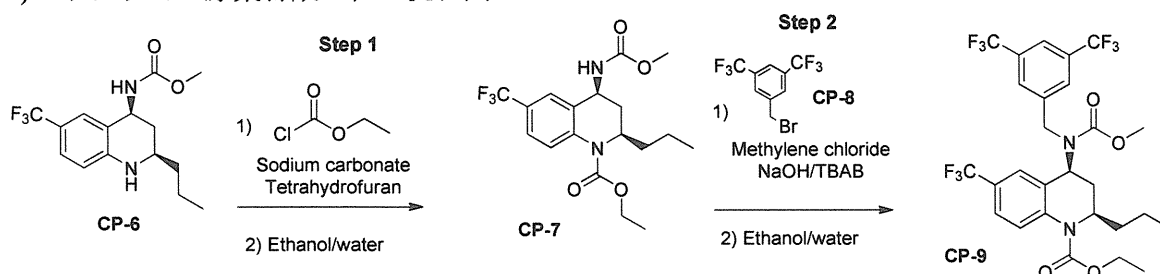


Figure 2.3.S.2.2-1 サクラミル製造スキーム

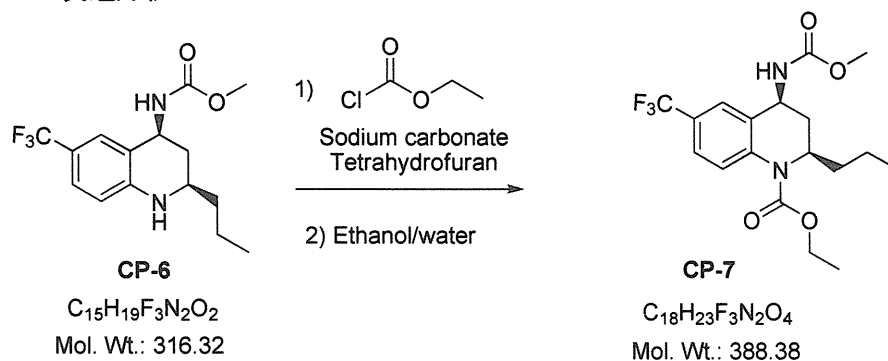
サクラミル原薬の製造方法は2ステップから構成されている。CP-6とクロロギ酸エチルの反応によりCP-7を得て、さらにCP-8と反応させた後、エタノール-水の溶媒系で再結晶することによりサクラミル原薬を得る。

1)-2 サクラミル原薬合成

サクラミル原薬の製造方法を以下に示す。

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。

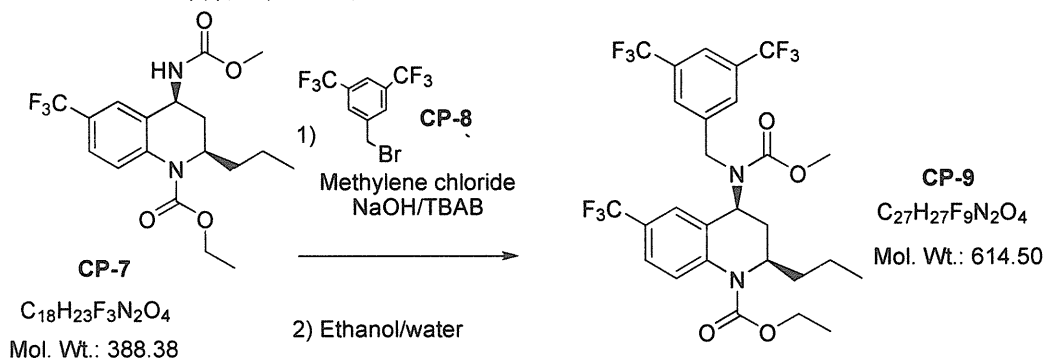
Step 1: CP-7 の製造方法



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0.75~4.0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~

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。

Step 2: サクラミル原薬の製造方法



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（サクラミル原薬）を得る。

代替製造方法

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0.75～4.0モル当量）を使用することができる。

製造スケール及び収率

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標準収率は80%である。

2) 製造方法及びプロセス・コントロール

2)-1 製造方法の流れ図

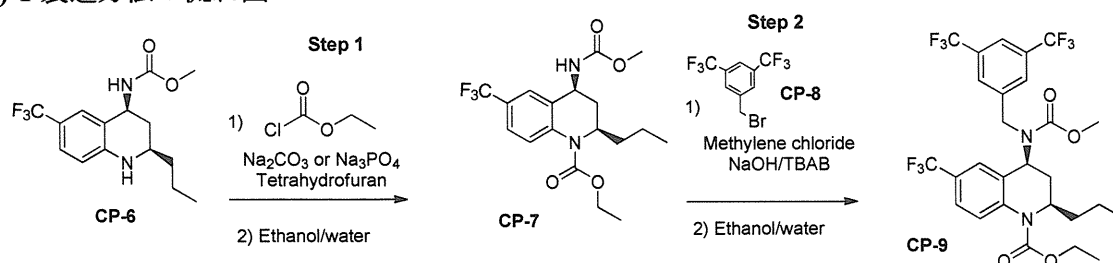


Figure 2.3.S.2.2-2 サクラミル製造スキーム

2)-2 製造方法

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。

Step 1 (重要工程) (反応、抽出、精製、分離、乾燥)

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) 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]を得る。(収量 253 kg、収率 89%)

Step 2 (重要工程) (反応、抽出、精製、分離、乾燥)

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) (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 (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-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%)

Step 3 (包装工程)

[3]をポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムに詰める。

代替製造方法

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 kg) を使用することができる。

工程内分析

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。

反応終点 : 残存CP-8 1.2%以下 (面積百分率)

Step 2 : サクラミル原薬の乾燥終点を確認する。

乾燥終点 : 乾燥減量 0.4%以下

2.3.S.2.3 原材料の管理

1) 出発物質の管理

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。

1)-1 CP-6の管理

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）

1)-2 CP-8の管理

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）

1)-3 出発物質のライフサイクルにわたる管理

CP-6 及び CP-8 の出発物質の製造業者の管理

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

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方針に適合する義務がある。

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。

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：

- 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る場合は変更の概略を入手する。
- 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）のサンプルを入手する。
- 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。
- 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ロットに軽減することもある。
- 得られた情報は、責任のある担当者が照査する。

適格性プロトコールの実行後に以下の措置を実施する。

- 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、社内の変更管理手順に従い承認を行う。
- 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は、承認後変更申請を行う。

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。

2) 原材料の管理

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 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。

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 ⁻¹ 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 ⁻¹ 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 ⁻¹ 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