

2.3.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

1) 重要工程の管理

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 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た。

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

2) 中間体の管理

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。

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ロットにつき試験を行い、管理値に適合していることを確認する。

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）

2.3.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

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。

2.3.S.2.6 製造工程の開発の経緯

緒言

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：

1. サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性
2. 開発の経緯
3. 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択
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
5. 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース
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

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

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。

製剤の有効性

- ・ 有効成分60 mgを含む即放性錠剤
- ・ 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

製剤の安全性

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

1)-2 サクラミル原薬の物理的性質

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、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響はほとんどない。

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 (CQA) ではない。

1)-3 サクラミル原薬の不純物の管理

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も調査が必要である。

1)-4 サクラミル原薬の見込まれる重要品質特性 (CQA)

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。

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

*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）

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保とするために、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。

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

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（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、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。

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成における不純物の潜在的な原因を考慮した。

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

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）すべての合成方法を提示する。

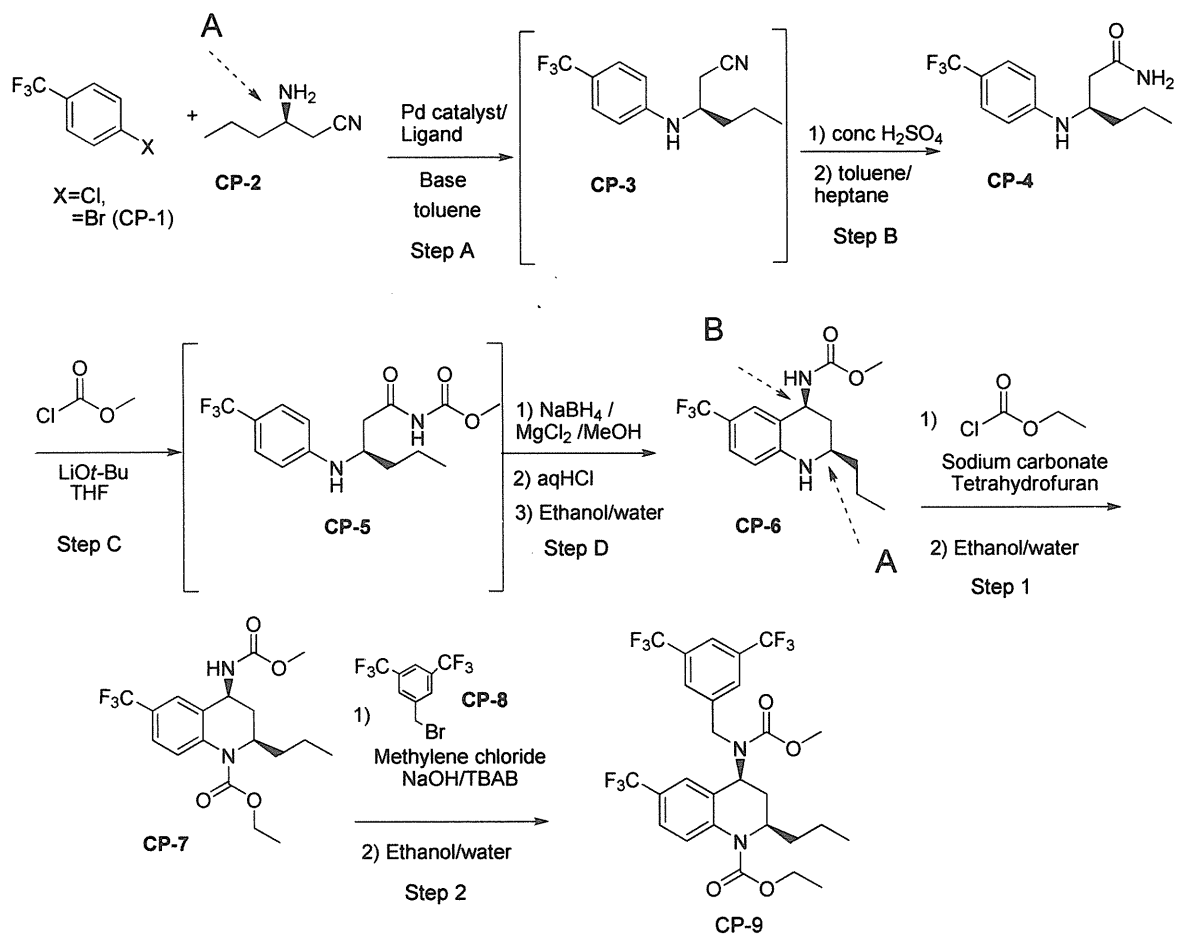


Figure 2.3.S.2.6-1 サクラミル製造スキーム

1)-6 サクラミル原薬のキラル管理戦略

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「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。

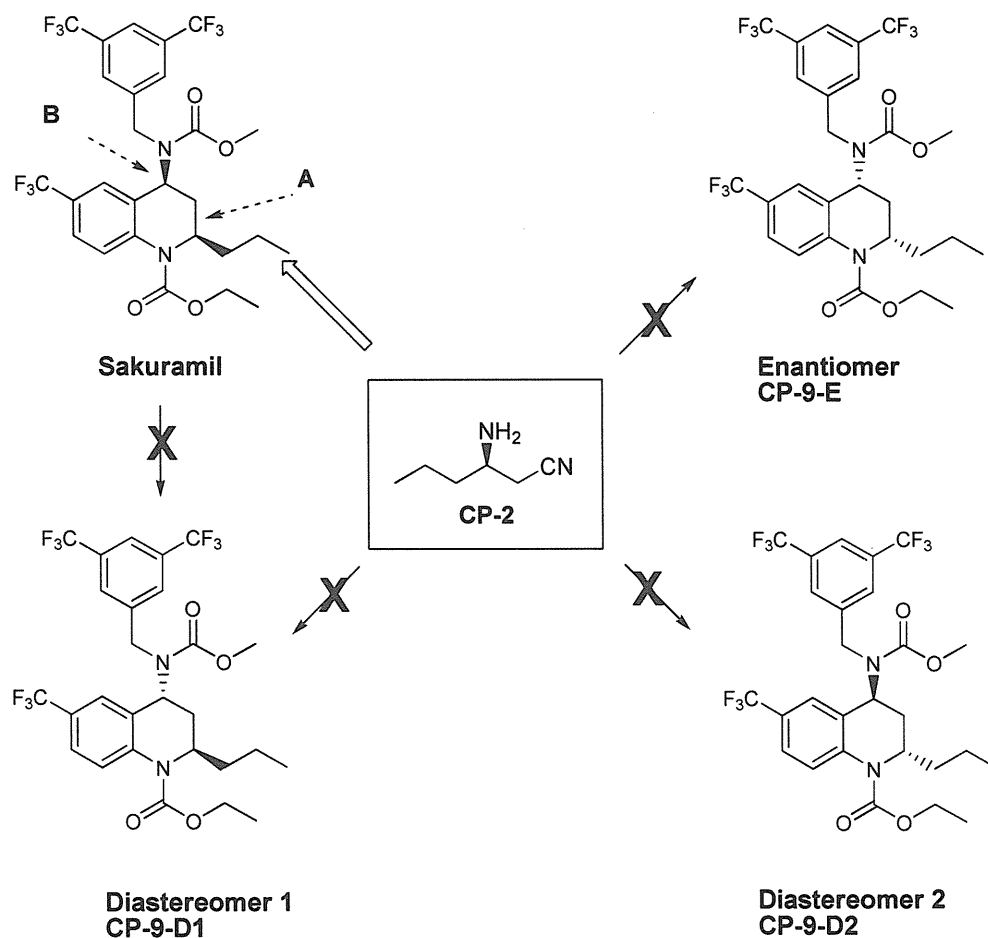


Figure 2.3.S.2.6-2 キラル管理：可能性のある鏡像異性体及びジアステレオマー

鏡像異性体（エナンチオマー）の議論

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 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-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 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薬には CP-9-E が 0.1%以下であった。

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 つの可能性が考えられる。一番目の可能性は 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、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

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、存在し得ないであろうと考えられる。

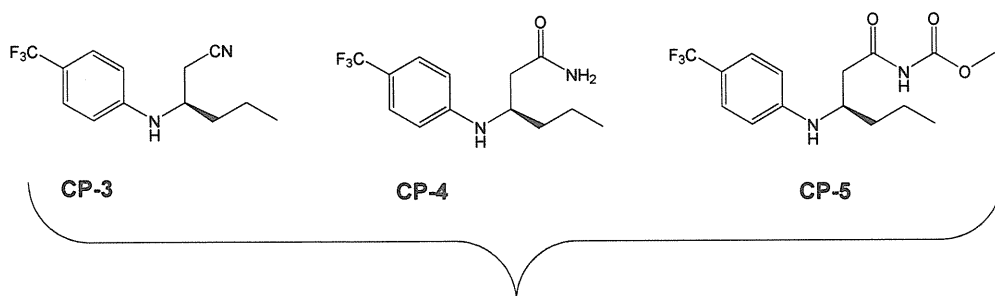
キラル管理戦略の分析的証明

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、サクラミル原薬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、中間体及びサクラミル原薬においてそれらの立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。

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。

1)-7 遺伝毒性不純物の管理戦略

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、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、本項に多変量開発データを提供し、妥当性を示す）。



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

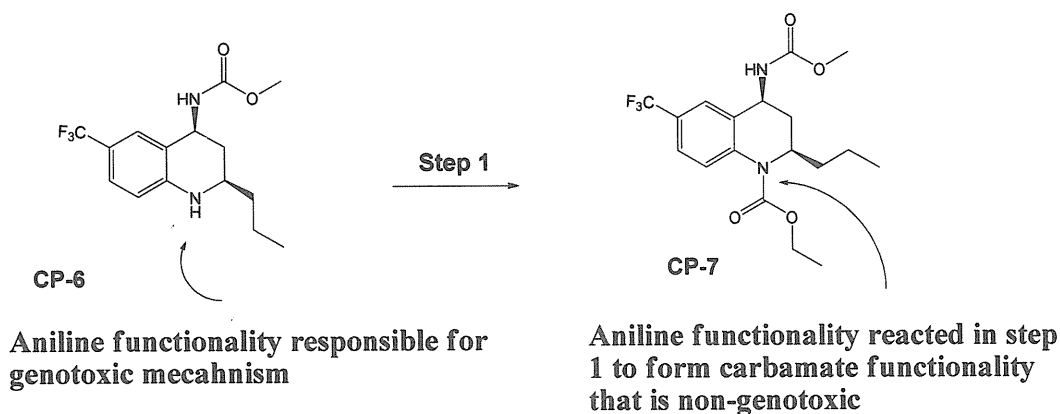


Figure 2.3.S.2.6-3 遺伝毒性の可能性のある中間体とその反応性

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¹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²。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。

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

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

2) 開発の経緯

2)-1 ルート A：第一世代の合成法

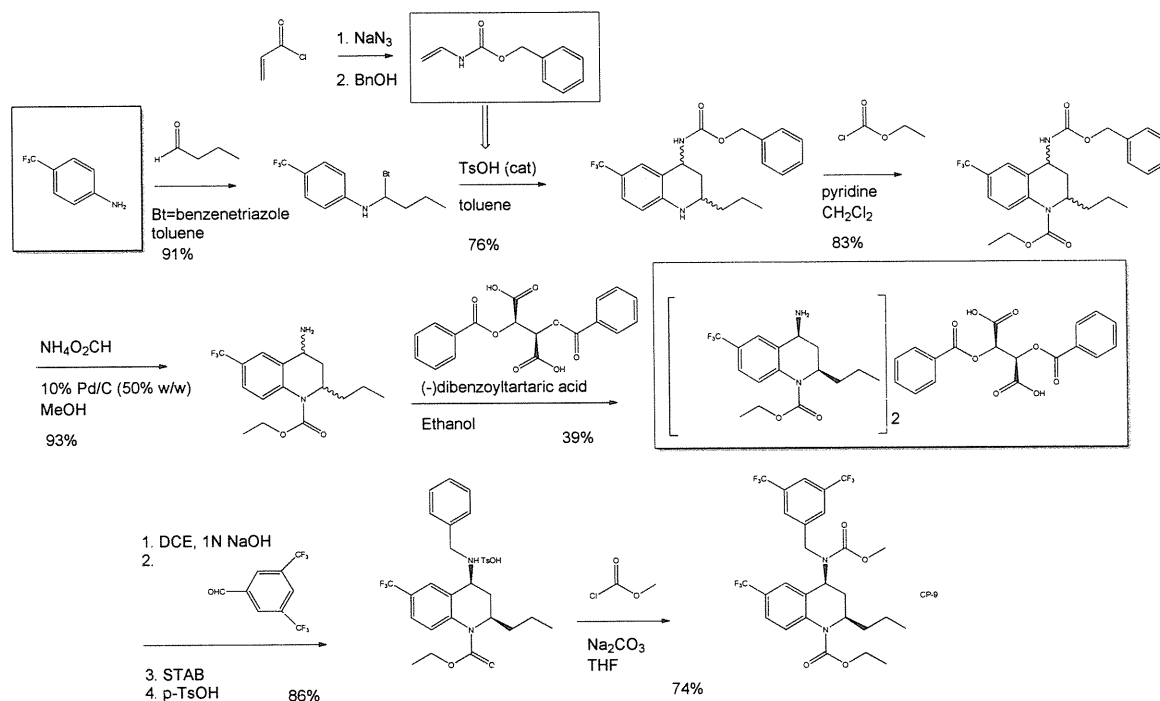


Figure 2.3.S.2.6-4 ルート A：第一世代の合成法

- 短所
 - 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
- 安全性：有害な試薬／危険な化学反応の使用
 - Trifluoromethylbromoaniline（潜在的に HF が生成）
 - N-vinylcarbamate（重合し、不純物を生成）
 - Azide 化学（爆発性）
- 危険な化学反応を使用するために、このルートの供給業者は限定
 - 将来的な供給に課題

2)-2 ルート B : 第二世代の合成法

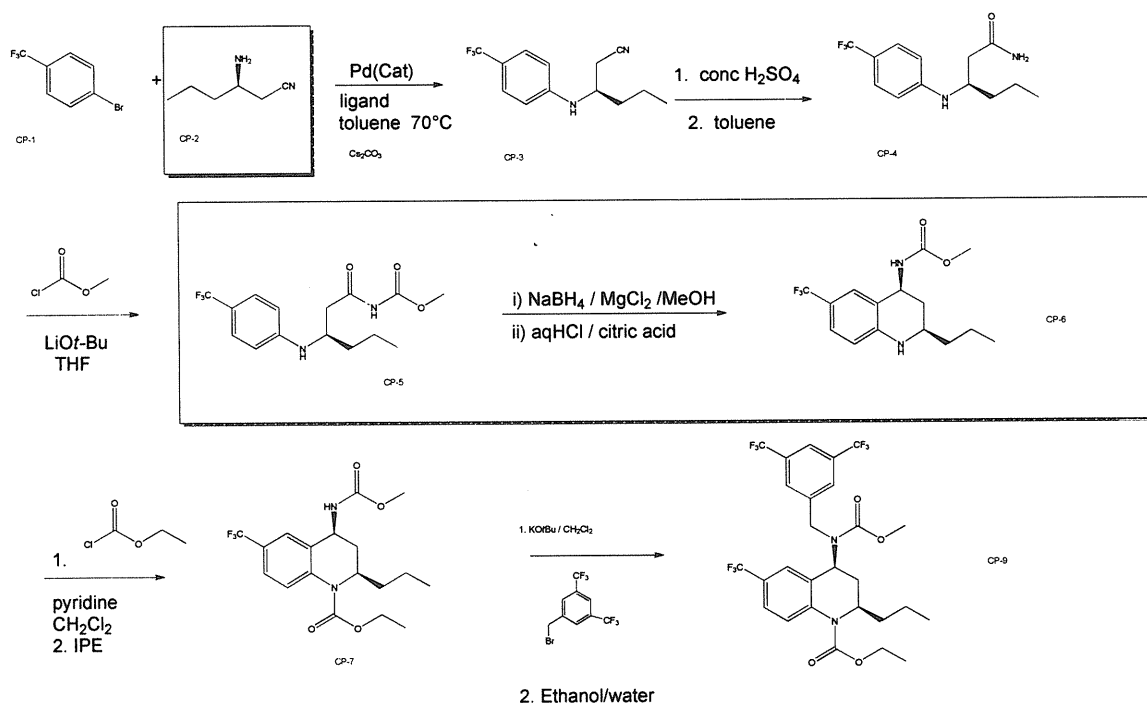


Figure 2.3.S.2.6-5 ルート B : 第二世代の合成法

ルート A からの改善点

- 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
- 光学分割ステップの除去
- 一般的なプラントで操作できる技術
- 大量の製品を製造するために、より効果的な設備稼働
- 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。

商業化のために取り組む必要のある製造工程の課題

- CP-6 から CP-7 へのステップ
 - 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エーテル (IPE)
 - 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
 - 分解を抑えるために低温で反応
 - 反応は一般的に未反応の出発物質が 2% 残存

- CP-7からサクラミル原薬へのステップ

- 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、潜在的な安全性の問題が特定
- 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下
- 2つの固形物の仕込み/作業員が暴露される可能性
- 多量のジクロロメタン (DCM) が必要
- 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ブロマイド) の大過剰 (1.4 当量) が必要
- 反応は、一般的に未反応の出発物質が 1~2.5% 残存

2)-3 ルート C : 第三世代の合成法

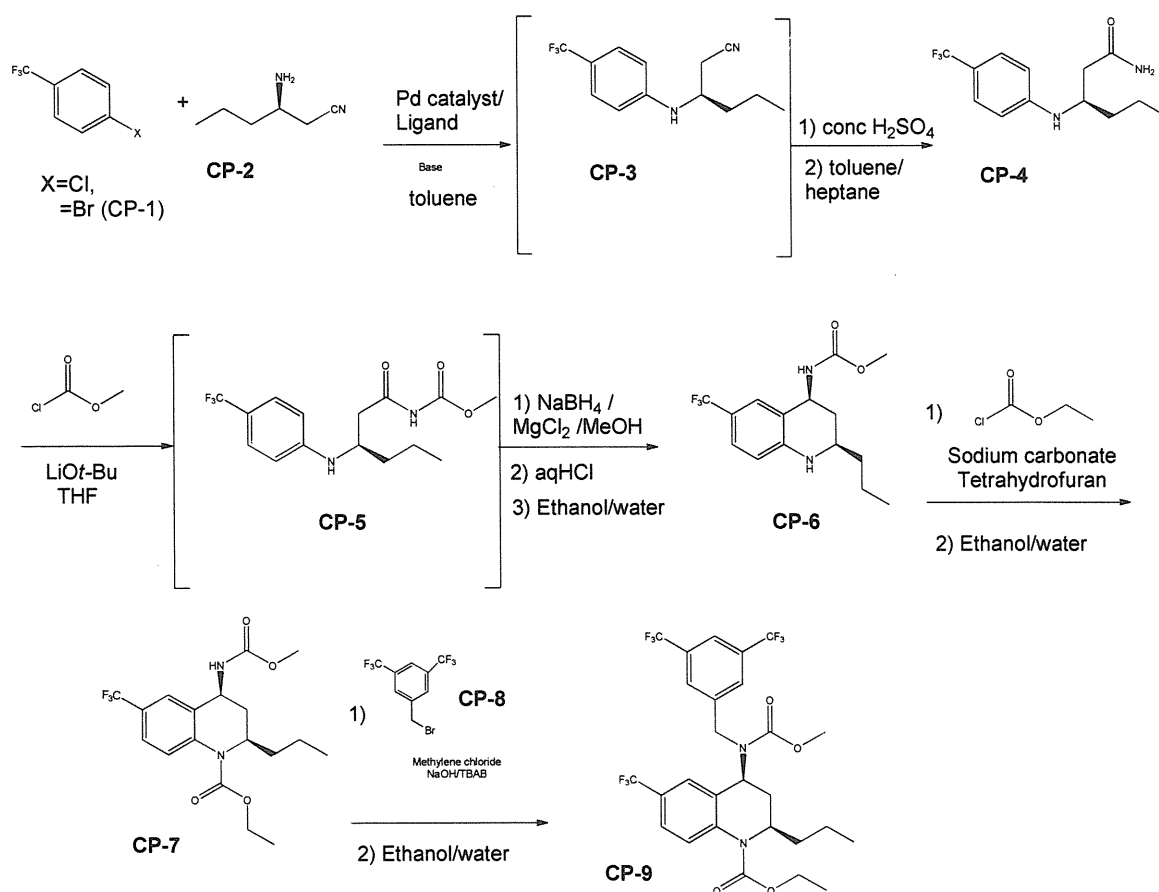


Figure 2.3.S.2.6-6 ルート C : 第三世代の合成法

商業製造工程への主要な改善

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

- CP-7 からサクラミル原薬へのステップ
 - 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
 - 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
 - 試薬/溶媒間の安定性又は非互換性の問題
 - 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)
 - 反応は、一般的に出発物質が0.5%以下

*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。

3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択

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。

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 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。

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。

3)-1 CP-6 の妥当性

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、輸送や保管にも適している。

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。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 に示す商業用に設定した管理値により厳しく管理している。

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。

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

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。

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、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。

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 ¹	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 ²	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 ⁴ 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 ⁴ CP-3の供給業者の規格で管理
その他（個々） ³		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

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

¹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。

²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。

³CP-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。

⁴no-riskを含む

3)-1-1 CP-6の物質特性の重要度の評価

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。

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 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-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。

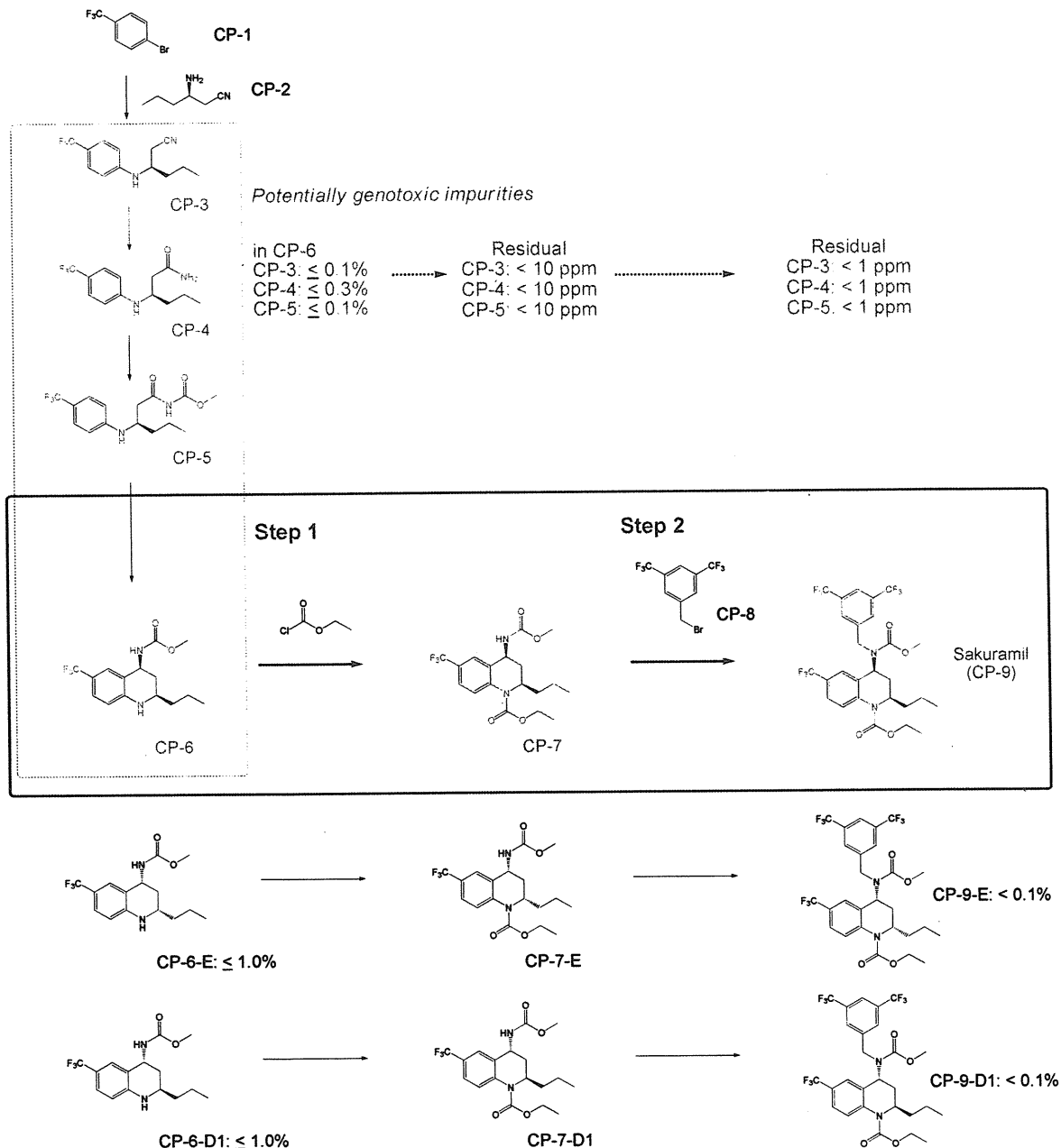


Figure 2.3.S.2.6-7 CP-6の類縁物質のサクラミル原薬の製造工程における挙動

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

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%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以下であることを保証する。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理戦略の概要に記す）。

遺伝毒性不純物の管理戦略の要約

CP-4、CP-5及びCP-3の管理戦略：

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以下が担保できる。

CP-6（出発物質）の管理戦略：

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（原薬中に混在する原薬CQAのCP-6の規格は10 ppm以下）である。

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、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はサクラミル原薬の一日あたりの投与量に基づく濃度限度値）

3)-1-1-2 CP-6の中程度リスクの物質特性の管理項目

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定されなかった。

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。

3)-1-1-3 CP-6 の低リスクの物質特性の管理項目

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。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り維持する。

3)-2 CP-8 の管理

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」の不純物として 0.10%以下で管理する。

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購入する。

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 ¹	0.2%以下	低リスク 反応しない
CP-8-CHO	No	1%以下 ¹	0.2%以下	低リスク 反応しない
CP-8-25I	Yes	0.05%以下 ²	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 ²	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

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

¹不純物挙動実験において3%まで許容

²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

3)-2-1 CP-8の物質特性の重要度の評価

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。

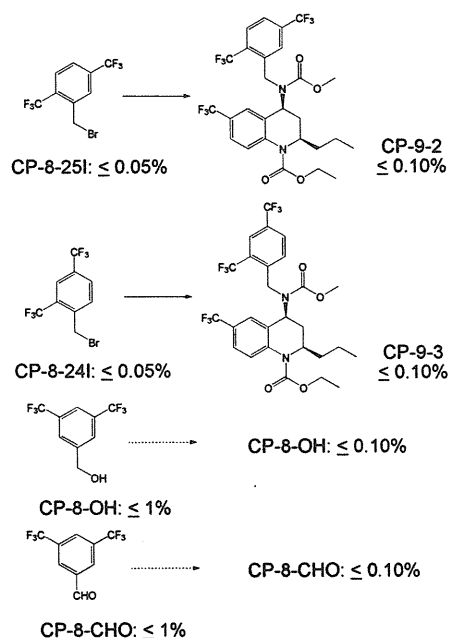
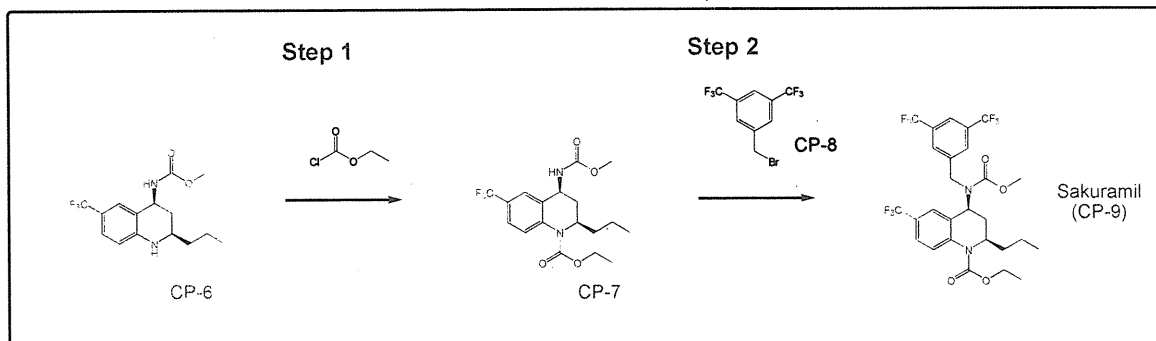


Figure 2.3.S.2.6-8 CP-8の類縁物質のサクラミル原薬の製造工程における挙動

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

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 (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きない。

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 (そして管理戦略) を0.05%以下とした。

3)-2-1-2 CP-8の中程度のリスクの物質特性の管理項目