

138

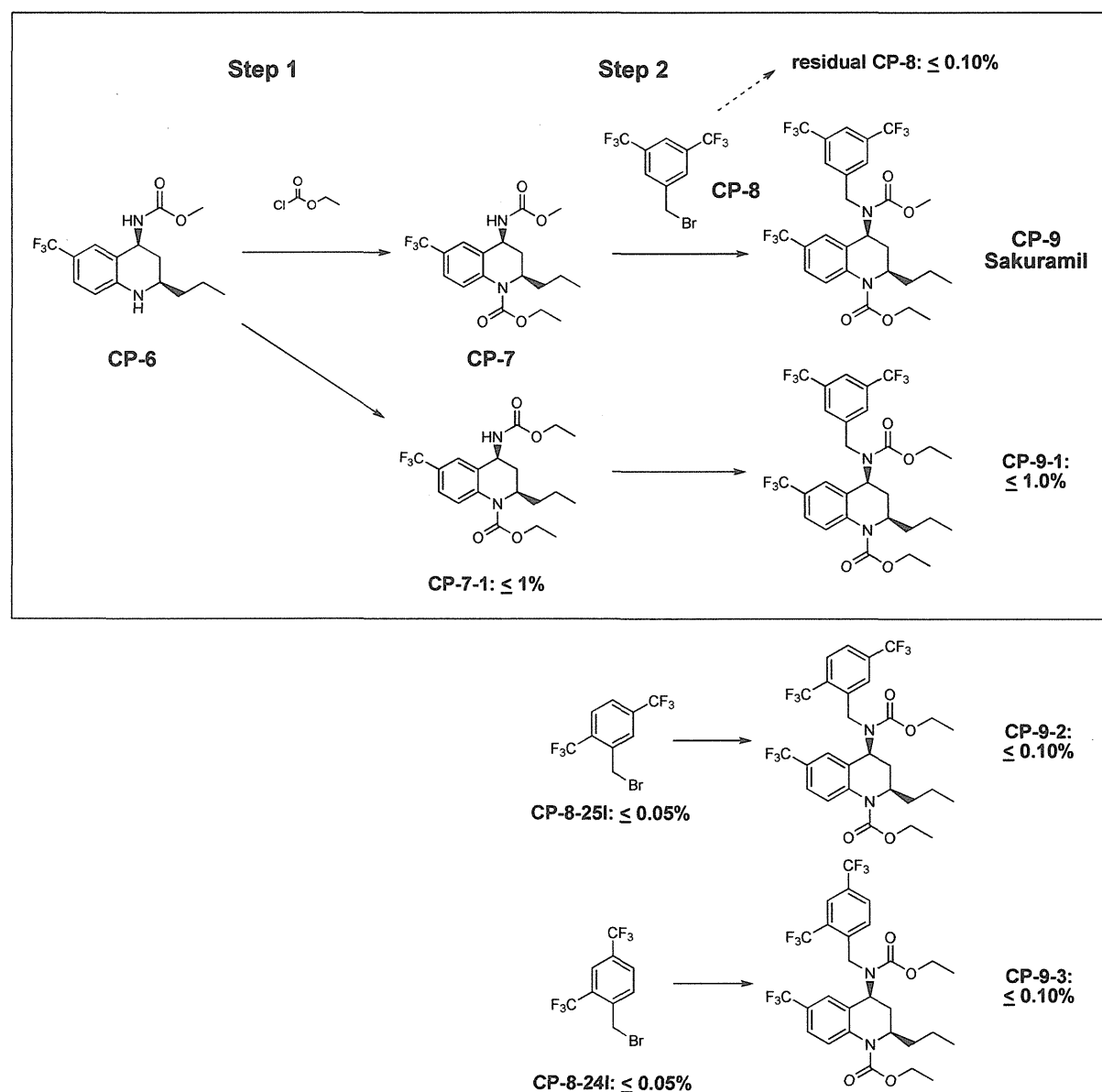
表 1-7

サクラミル原薬の類縁物質の開発段階における実績

コード番号	開発段階の実績			原薬の規格
	非臨床試験	臨床試験	申請する製造方法	
CP-8	≤ 0.14%	< 0.05%	< 0.05%	≤ 0.10%
CP-9-1	≤ 1.4%	≤ 0.54%	≤ 0.21%	≤ 1.0%
CP-9-2	≤ 0.13%	≤ 0.12%	< 0.05%	≤ 0.10%
CP-9-3	≤ 0.12%	≤ 0.11%	< 0.05%	≤ 0.10%
合計	≤ 1.79%	≤ 0.77%	≤ 0.21%	---

139

140



141

142

143

図 1-2

類縁物質の製造工程における挙動

144

145 1.4.1 類縁物質の試験結果

146 申請する製造方法（商業用製造方法）を反映したパイロットスケールで製造した 6 ロットの分
 147 析結果を表 1-6 に示した。個々の類縁物質及びそれらの合計はいずれも判定基準を満たしている
 148 ことが確認できた。

149

150 表 1-8 サクラミル原薬の類縁物質の試験結果

化合物名	ロット番号					
	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
CP-8	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
CP-9-1	0.16%	0.18%	0.21%	0.14%	0.13%	0.09%
CP-9-2	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
CP-9-3	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
合計	0.16%	0.18%	0.21%	0.14%	0.13%	0.18%

151

152 1.4.2 類縁物質の管理戦略

153 1.4.2.1 CP-8 の管理戦略

154 CP-8 は Step 2 で使用する出発物質である。

155 Step 2 の反応終了時の残留 CP-8 が 1.2%以下であれば、デザインスペースを設定した Step 2 の結
 156 晶化工程を経ることにより、サクラミル原薬において CP-8 が 0.05%未満となり、判定基準（0.10%
 157 以下）が担保できる。

158 この結果から、サクラミル原薬に CP-8 の個別規格は設定せず、Step 2 の反応終了時におけるリ
 159 アルタイムリリース試験及び Step 2 の結晶化工程のデザインスペースで管理する。

160

161 1.4.2.2 CP-9-1（エチル類縁体）の管理戦略

162 CP-9-1（エチル類縁体）は Step 1 の反応において副生する CP-7-1（エチル類縁体）に由来する
 163 不純物である。エチル類縁体（CP-7-1 又は CP-9-1）は Step 1 及び Step 2 の結晶化ではほとんど除
 164 去できない。

165 Step 1 の反応工程のデザインスペースには CP-7-1 の不適合境界はなく、もっとも高いレベルで
 166 も 0.3%であり、また、CP-7-1 の生成に影響を与える重要工程パラメータは認められなかった。従
 167 って、Step 1 に設定したデザインスペースは、サクラミル原薬において CP-9-1 を 1.0%以下となる
 168 ように CP-7-1 の生成を管理できる。

169 この結果から、サクラミル原薬に CP-7-1 の個別規格は設定せず、Step 1 の反応工程におけるデ
 170 ザインスペース及び中間体 CP-7 に設定した CP-7-1 の個別規格（1%以下）により管理する。

171

172 1.4.2.3 CP-9-2 の管理戦略

173 CP-9-2 は、出発物質 CP-8 に含まれる CP-8-25I (トリフルオロメチル基の 2,5-位置異性体) に由
174 来する類縁物質であり、CP-8-25I はほぼ定量的に CP-9-2 に変換される。

175 CP-9-2 はサクラミル原薬の結晶化工程では除去できないため、出発物質 CP-8 に CP-8-25I (CP-9-2
176 の前駆体) の個別規格 0.05%以下を設定して管理する。

177

178 1.4.2.4 CP-9-3 の管理戦略

179 CP-9-2 は、出発物質 CP-8 に含まれる CP-8-24I (トリフルオロメチル基の 2,4-位置異性体) に由
180 来する類縁物質であり、CP-8-24I はほぼ定量的に CP-9-3 に変換される。

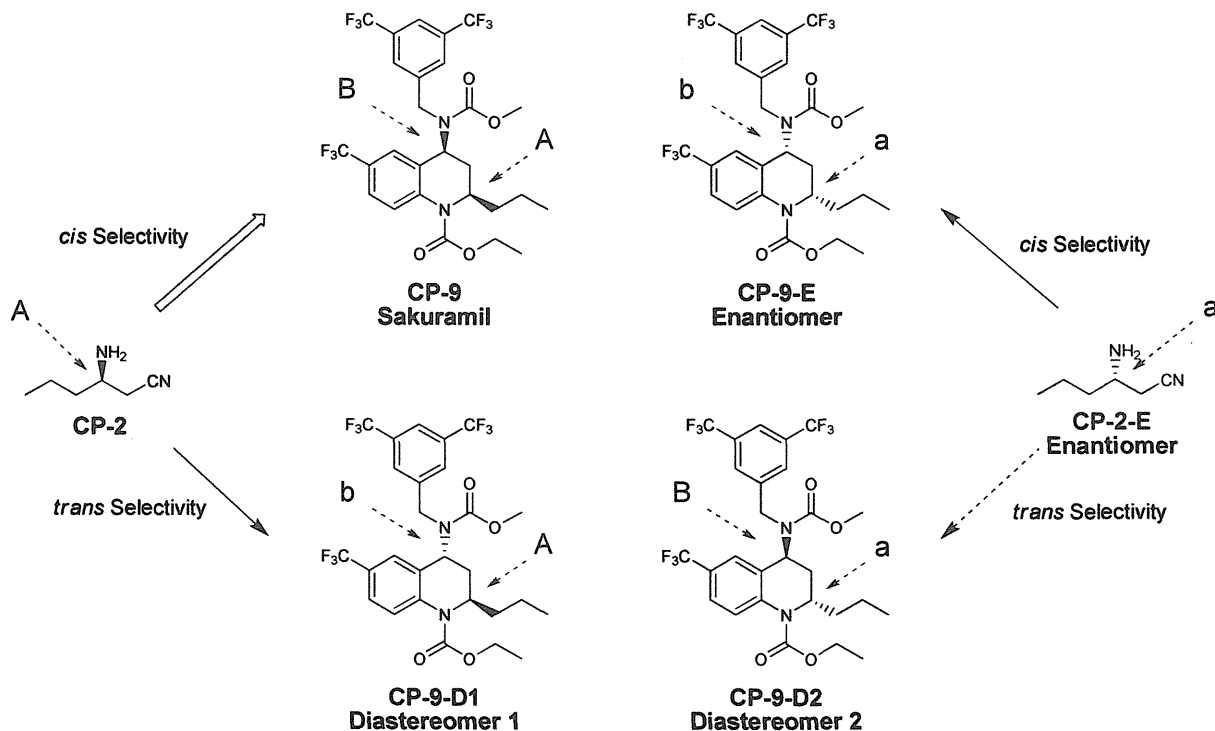
181 CP-9-3 はサクラミル原薬の結晶化工程では除去できないため、出発物質 CP-8 に CP-8-24I (CP-9-3
182 の前駆体) の個別規格 0.05%以下を設定して管理する。

183

184 1.5 光学異性体

185 サクラミル原薬には二つの不斉炭素があり、光学活性体 (2*R*,4*S*) を開発している。光学異性体
186 としては、理論的に一種類の対掌体 (2*S*,4*R*) と二種類のジアステレオマー (2*S*,4*S*) 体及び (2*R*,4*R*)
187 体の存在が考えられる。

188



189

190

191 図 1-3 サクラミル原薬の対掌体及びジアステレオマーの生成経路

192 1.5.1 対掌体（エナンチオマー、CP-9-E）の管理戦略を支持するデータ

193 サクラミル原薬の対掌体（CP-9-E）は、CP-2 に含まれる対掌体（CP-2-E）に由来する。製造工
194 程の Step A で混入する CP-2-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
195 る精製プロセスを経ることにより、最終的にサクラミル原薬中の CP-9-E として 0.10%未満になる。

196 さらに、エナンチオマーは CP-2 の供給業者の規格（CP-2-E: 1.5%以下）により管理されている。
197 供給業者の CP-2-E の規格の妥当性を確認するために、開発段階のキャンペーンにおいて、Step A
198 の合成工程で CP-2 に CP-2-E を 5%添加して 6 ステップの製造工程を行ったところ、得られたサク
199 ラミル原薬に残留した CP-9-E は 0.1%以下のレベルであった。

200

201 1.5.2 ジアステレオマー（CP-9-D1）の管理戦略を支持するデータ

202 キノリン骨格の 2 位（不斉中心「A」）のプロピル基に対して 4 位（不斉中心「B」）のアミノ
203 基がトランス型の立体配置をとったトランス異性体である CP-9-D1 が生成するには、理論的には
204 2 つの可能性が考えられる。

205 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
206 である。しかしながら、文献情報及び開発段階における検討結果では、この環化反応はシス選択
207 性が高く、トランス異性体は検出されなかった。

208 二番目の可能性としては、CP-6、CP-7 及び／又はサクラミル原薬（CP-9）の不斉中心「B」が
209 ラセミ化することである。しかしながら、開発段階の検討結果から、これらのいずれの化合物も
210 ラセミ化しないことが確認できた。

211

212 1.5.3 ジアステレオマー（CP-9-D2）の管理戦略を支持するデータ

213 もう一つのトランス異性体の CP-9-D2 に関しても、理論的には 2 つの可能性が考えられる。

214 一番目の可能性は、CP-2 の対掌体（CP-2-E）に由来する CP-5 の対掌体（CP-5-E）が存在した
215 上で、この対掌体が環化反応においてトランス選択的に環化することによる。しかしながら、前
216 述したように、この環化反応はシス選択性が高く、トランス異性体は検出されなかった。

217 二番目の可能性としては、CP-5-E がシス選択的に環化した後に不斉中心「A」がラセミ化する
218 ことにより生成することが考えられる。しかしながら、開発段階の検討結果から、これらのい
219 ずれの化合物もラセミ化しないことが確認できた。

220 なお、ワーストケースを想定して、CP-2 に含まれる CP-2-E の全量（1.5%）が CP-5-E に変換さ
221 れて残留し、なおかつ、シス選択性が悪かったケースとしてトランス異性体が 1%生成したとし
222 も、ジアステレオマー 2（CP-6-D2）の生成量は 0.015%と計算でき、無視できるレベルであると考
223 えられる。

224

225 1.5.4 キラル管理戦略の分析的証明

226 前述のキラル管理戦略を確認するために、サクラミル原薬及び中間体の 3 種類のすべての立体
 227 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の特異的に検出できる
 228 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
 229 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
 230 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
 231 識及び文献情報と一致する。

232

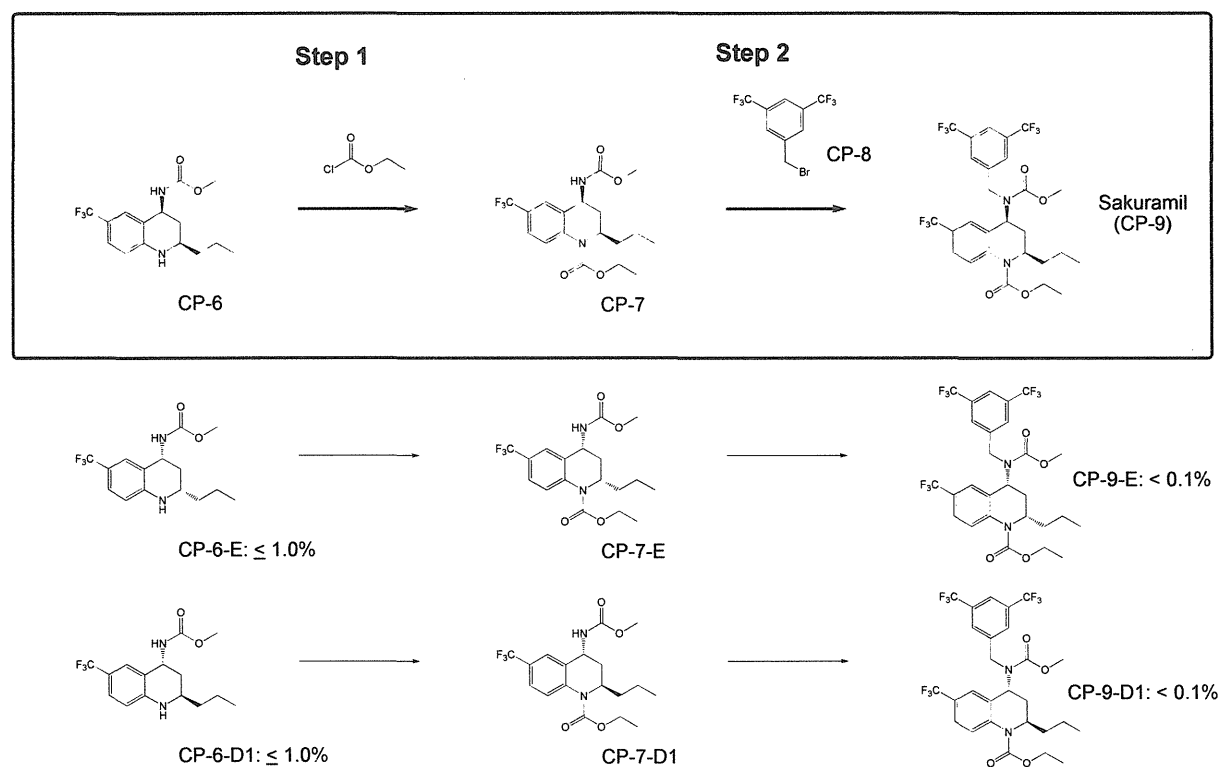
233 1.5.5 不純物の挙動実験

234 不純物の挙動実験において、図 3 に示すように CP-6 中に対掌体 (CP-6-E) 及びジアステレオマ
 235 ー (CP-6-D1) をそれぞれ 1% 添加しても、サクラミル原薬において 0.1% 未満 (定量限界の 0.05%
 236 よりも低いレベル) になることが確認できた。なお、1.5.3 項の考察に基づき、ジアステレオマー
 237 2 (CP-6-D2) は添加実験の対象から除外した。

238 また、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
 239 化する) ことはなかった。

240

241



242

243

244 図 1-4 CP-6 に含まれるキラルな不純物の挙動

245

246 1.5.6 光学異性体の試験結果

247 申請する製造方法（商業用製造方法）を反映したパイロットスケールで製造した 6 ロットの分
 248 析結果を表 1-6 に示した。光学異性体はいずれも判定基準を満たしていることが確認できた。

249

250 表 1-9 サクラミル原薬の光学異性体の試験結果

化合物名	ロット番号					
	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
CP-9-E	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
CP-9-D1	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
CP-9-D2	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%

251

252 1.5.7 光学異性体の管理戦略

253 サクラミル原薬の製造工程における全体のキラル管理戦略を以下に示す。

254 ・ 出発物質CP-6の管理値による管理

255 対掌体（CP-6-E）：1.0%以下

256 ジアステレオマー（CP-6-D1）：1.0%以下

257 ・ Step 2の結晶化工程のデザインスペース

258 ・ サクラミル原薬の規格（個別規格を設定しない不純物として個々0.10%以下に含まれる、原薬
 259 に設定した試験方法はすべての立体異性体に対して特異的である）

260

261 1.6 残留溶媒

262 1.6.1 サクラミル原薬に混入する可能性のある溶媒の特定

263 サクラミル原薬の製造工程において Class 2 溶媒のジクロロメタン及びテトラヒドロフラン、
 264 Class 3 溶媒のエタノールを使用する。また、出発物質 CP-6 の製造工程ではこれ以外の溶媒とし
 265 て、Class 2 溶媒のトルエン、テトラヒドロフラン及びメタノール、Class 3 溶媒のヘプタンを使用
 266 する。また、トルエンには不純物として Class 1 溶媒のベンゼンが含まれている。

267

268 1.6.2 残留溶媒の試験結果

269 申請する製造方法を反映したパイロットスケールで製造したサクラミル原薬 6 ロットについて、
 270 残留する可能性のある 7 種の溶媒の残留量を調査した。

271 その結果は

272 表 0-10 に示したように、最終工程の Step 2 で使用するエタノールが約 500 ppm、ジクロロメタン
273 が約 40ppm 検出されたが、濃度限度値の 10%よりも低いレベルであった。また、それ以前の工程
274 で使用する溶媒はいずれも検出されなかった。

275

276

277

表 0-10

サクラミル原薬の残留溶媒の試験結果

溶媒名	濃度限度値	ロット番号					
		C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
メタノール	3000 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm	< 30 ppm
エタノール	5000 ppm	380 ppm	450 ppm	490 ppm	550 ppm	490 ppm	520 ppm
DCM	600 ppm	45 ppm	38 ppm	35 ppm	29 ppm	38 ppm	42 ppm
ヘプタン	5000 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm
THF	720 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm	< 7 ppm
トルエン	800 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm	< 8 ppm
ベンゼン	2 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm	< 0.1 ppm

278 注) DCM : ジクロロメタン、THF : テトラヒドロフラン

279

280 1.6.3 残留溶媒の管理戦略

281 サクラミル原薬の規格にエタノール (Class 3 溶媒) を設定するが、Step 2 の結晶化工程後の工
282 程内試験に設定した乾燥減量試験結果 (0.4%以下) によるリアルタイムリリース試験 (RTRT) を
283 適用する。

284 また、最終の反応工程 (Step 2) で使用するジクロロメタン (Class 2 溶媒) をサクラミル原薬の
285 規格に設定するが、濃度限度値の 10%よりも低いレベルであることが確認できたことから、スキ
286 ップ試験を適用する。

287 さらに、ベンゼン (Class 1 溶媒) についてもサクラミル原薬の規格に設定するが、濃度限度値
288 の 30%よりも十分に低いレベルであることが確認できたことから、ベンゼンについてもスキップ
289 試験を適用する。

290 その他の溶媒についてはいずれも検出されなかったことから、サクラミル原薬の規格に設定す
291 る必要はないと判断した。

292

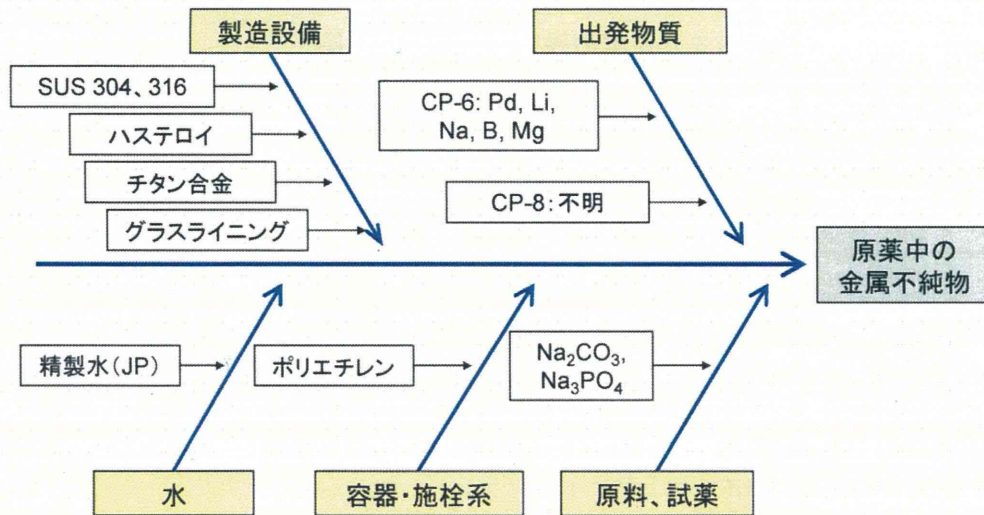
293 1.7 無機不純物

294 1.7.1 サクラミル原薬の潜在的金属不純物の評価及び管理

295 1.7.1.1 金属不純物の混入起源

296 サクラミル原薬に混入する可能性のある金属不純物を特定するために、サクラミル原薬の製造
297 工程における金属不純物の混入起源を図 1-5 及び表 1-11 にまとめた。

298



299

300

301 図 1-5 サクラミル原薬の製造工程における潜在的金属不純物の混入起源

302 注) 製造設備は、反応釜、分離機、乾燥機、配管等において原薬・中間体等と直接接触する部分に
303 使用されている材質を示した。

304

305 表 1-11 サクラミル原薬の製造工程における潜在的金属不純物の混入起源

潜在的因子	組成又は無機化合物
SUS 304	Fe, C, Si, Mn, P, S, Ni, Cr
SUS 316	Fe, C, Si, Mn, P, S, Ni, Cr, Mo
ハステロイ	Ni, Mo, Fe, Cr, Mn, Si, Co, W, C, V, P, S
チタン合金	N, C, Fe, O, Al, V, Ti, Nb, Si, Mo, Sn, Cu, Zr, Cr
ガラスライニング	Si, B, Al, Na, K, Li, Ti, Ca, Ba, Zn, Co, Ni, Mn
原料、試薬等 ^a	Na ₂ CO ₃ , Na ₃ PO ₄
出発物質 CP-6	Pd, Li, Na, B, Mg
出発物質 CP-8	不明
ポリエチレン袋	なし (LDPE、添加物無添加)
精製水 (JP)	なし

306 ^a サクラミル原薬の申請する製造工程で使用する無機化合物 (意図的に添加)

307

308 1.7.1.2 潜在的な金属不純物の特定

309 サクラミル原薬の潜在的金属不純物を特定するために、前項でリストされた元素について

310 表 1-12 に従って分類し、表 1-13 のリスクアセスメントにおける推奨事項に基づいて評価した。
311 なお、出発物質 CP-8 については限られた履歴データしかなかったので、クラス 1 金属もリスクア
312 セスメントの対象に含めた。
313 その結果を表 1-14 に示したように、潜在的金属不純物として As、Pb、Cd、Hg (クラス 1 金属)、
314 V、Mo、Co (クラス 2A 金属)、Pd (クラス 2B 金属) 及び Li、Cu (クラス 3 金属) を特定した。
315
316

317 表 1-12 金属不純物の分類

分類	潜在的金属不純物	リスクアセスメントの要否
クラス 1	As, Pb, Cd, Hg	必要
クラス 2A	V, Mo, Se, Co	必要
クラス 2B	Ag, Au, Tl, Pd, Pt, Ir, Os, Rh, Ru	意図的に添加した場合にのみ必要
クラス 3	Sb, Ba, Li, Cr, Cu, Sn, Ni	投与経路に依存する ^a
クラス 4	B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al	不要

318 ^a意図的に添加した場合は必要

319

320 表 1-13 リスクアセスメントにおける推奨事項

金属	クラス	意図的に添加した場合 (すべての投与経路)	意図的に添加しない場合		
			経口	注射	吸入
As	1	要	要	要	要
Cd	1	要	要	要	要
Hg	1	要	要	要	要
Pb	1	要	要	要	要
Co	2A	要	要	要	要
Mo	2A	要	要	要	要
Se	2A	要	要	要	要
V	2A	要	要	要	要
Ag	2B	要	不要	不要	不要
Au	2B	要	不要	不要	不要
Ir	2B	要	不要	不要	不要
Os	2B	要	不要	不要	不要
Pd	2B	要	不要	不要	不要
Pt	2B	要	不要	不要	不要
Rh	2B	要	不要	不要	不要
Ru	2B	要	不要	不要	不要
Tl	2B	要	不要	不要	不要
Ba	3	要	不要	不要	要
Cr	3	要	不要	不要	要
Cu	3	要	不要	要	要
Li	3	要	不要	要	要
Ni	3	要	不要	要	要
Sb	3	要	不要	要	要
Sn	3	要	不要	要	要

321 注：ICH Q3D ステップ 2 文書の表 5-1 を引用

322

323 表 1-14 潜在的な金属不純物の評価結果

分類		潜在的金属不純物	リスクアセスメントの要否
クラス 1	—	As, Pb, Cd, Hg	必要
クラス 2A	a	V, Mo, Co	必要
クラス 2B	b	Pd	必要
クラス 3	a	Ba, Li, Cr, Ni, Sn	不要 (経口投与のため)
	b	Li, Cu	必要
クラス 4	a	B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al	不要
	b	B, Na, Mg	不要

324 a: 意図的に添加しなかった場合

325 b: 意図的に添加した場合

326

327 1.7.1.3 潜在的金属不純物の濃度限度値

328 リスクアセスメントが必要な潜在的金属不純物の濃度限度値は、経口製剤の PDE 値にオプション
329 1 を適用した。それぞれの潜在的金属不純物の濃度限度値を表 1-15 に示した。

330

331 表 1-15 潜在的金属不純物の濃度限度値

分類	金属不純物	濃度限度値
クラス 1	As	1.5 µg/g
	Pb	0.50 µg/g
	Cd	4.0 µg/g
	Hg	0.50 µg/g
クラス 2A	V	12 µg/g
	Mo	18 µg/g
	Co	5.0 µg/g
クラス 2B	Pd	10 µg/g
クラス 3	Li	78 µg/g
	Cu	130 µg/g

332

333 1.7.1.4 潜在的金属不純物の試験結果

334 申請する製造方法を反映したパイロットスケールで製造したサクラミル原薬 6 ロットについて、
335 潜在的金属不純物 5 種類の残留量を調査した。

336 その結果は

337 表 0-10 に示したように、いずれの潜在的金属不純物も検出されず、管理閾値（濃度限度値の 30%）
338 よりも十分に低いレベルであることを確認した。
339
340

341 表 1-16 サクラミル原薬の潜在的金属不純物の試験結果

金属	濃度限度値	ロット番号					
		C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16
As	1.5 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g	< 0.3 µg/g
Pb	0.50 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g
Cd	4.0 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Hg	0.50 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g	< 0.1 µg/g
V	12 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Mo	18 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Co	5.0 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Pd	10 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Li	78 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g
Cu	130 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g	< 0.5 µg/g

342 注) ICP-MS による試験結果

343

344 1.7.1.5 金属不純物の管理戦略

345 サクラミル原薬の製造工程において意図的に添加する金属触媒・無機試薬も製造設備及びユー
 346 ティリティからの潜在的な金属不純物のいずれもサクラミル原薬への残留は認められず、管理閾
 347 値よりも十分に低いことが確認できた。この結果から、サクラミル原薬の申請する製造方法によ
 348 り潜在的金属不純物は濃度限度値よりも十分に低いレベルであることが確認でき、新たな管理戦
 349 略の構築は不要であることが確認できた。

350

351 1.8 サクラミル原薬の規格及び試験方法

352 表 1-17 にサクラミル原薬の規格を、表 1-18 にサクラミル原薬の管理戦略の要約を示した。
 353 原薬 CQA である類縁物質 (1) の CP-9-1 及び CP-8 は、原薬規格に設定するが、原薬では試験
 354 しないリアルタイムリリース試験 (RTRT) を提案している。また、変異原性不純物は CP-6 のみ
 355 を原薬規格に設定し、CP-3、CP-4、CP-5 は原薬規格に設定せずに出発物質 CP-6 に管理値を設定
 356 する上流管理を提案している。なお、原薬規格に設定した CP-6 は、パイロットスケール連続 6 バ
 357 ッチのデータにおいて、判定基準 (許容限度値) の 30%未満であることが確認できたため、スキ
 358 ップ試験を適用する。

359

360

361

362

表 1-17

サクラミル原薬の規格

試験項目		試験方法	判定基準
性状	外観	肉眼観察	本品は白色の固体である。
確認試験	赤外吸収スペクトル	赤外吸収スペクトル測定法	本品及びサクラミル標準物質のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
	キラル液体クロマトグラフィー	液体クロマトグラフィー	本品及びサクラミル標準物質につき液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液から得た主ピークの保持時間は、標準溶液から得た主ピークの保持時間に一致する。
純度試験	重金属	重金属試験法 第2法	20 ppm 以下
	類縁物質 (1) CP-9-1 CP-8	液体クロマトグラフィー	1.0%以下 ^a 0.10%以下 ^a
	類縁物質 (2) その他 (個々) 合計	液体クロマトグラフィー	0.10%以下 0.5%以下
	変異原性不純物 CP-6	液体クロマトグラフィー	25 ppm 以下
	残留溶媒 エタノール ジクロロメタン	ガスクロマトグラフィー	5000 ppm 以下 ^a 600 ppm 以下 ^b
乾燥減量		乾燥減量試験法	0.5%以下
強熱残分		強熱残分試験法	0.2%以下
含量		液体クロマトグラフィー	98.0~102.0 % (脱水物、脱溶媒物換算)

363 ^aリアルタイムリリース試験 (RTRT) を適用する試験項目。364 ^bスキップ試験を適用する試験項目。年間製造ロット数が 25 ロット以上の場合には 25 ロットにつき 1
365 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う。

366

367

表 1-18

サクラミル原薬の管理戦略の要約

管理形式 原薬 CQA: 限度値↓	工程内管理 (工程 内試験と工程パラ メータを含む)	物質特性管理 (原材料/ 出発物質/ 中間体)	製造プロセス設計の 影響	CQA は原薬で 試験されるか/ 原薬の規格に 含まれるか
類縁物質 (1)				
- CP-9-1: 1.0%以下	Step 1 のデザイン スペース	中間体 CP-7 において不純 物 CP-7-1 が 1%以下	—	No/Yes
- CP-8: 0.10%以下	Step 2 の反応に対 する RTRT : 1.2% 以下、Step 2 の結 晶化工程のデザイ ンスペース	—	—	No/Yes
類縁物質 (2)				
- 立体異性体: 0.10%以下	Step 2 の結晶化工 程のデザインスペ ース	出発物質 CP-6 において鏡 像異性体、ジアステレオ マーが各 1%以下	環化反応のシス選択 性が高く、又、ラセ ミ化しない	Yes/Yes (その 他の不純物と 同時に管理)
- その他の不純物: 0.10%以下	—	—	—	Yes/Yes
- 不純物の合計: 0.50%以下	—	中間体 CP-7 における不純 物合計が 5%以下	—	Yes/Yes
変異原性不純物				
- CP-6: 25 ppm 以下	Step 1 及び Step 2 の再結晶工程のデ ザインスペース	—	これらの不純物は反 応性が高い。また、 原薬と疎水性が異な り再結晶工程で容易 に除去	Yes/Yes
- CP-3,4,5,6 の合計: 80 ppm 以下	—	- 原薬中の CP-6 が 25 ppm 以下 - 出発物質 CP-6 におい て、CP-4 が 0.3%以下 (個別規格設定)、 CP-3 及び CP-5 が各 0.1%以下 (その他個々 に含まれる)	—	No/No
残留溶媒				
- エタノール: 5000 ppm 以下	Step 2 の結晶化工 程の工程内試験 ; 乾燥減量が 0.40% 以下	—	—	No/Yes
- THF: 720 ppm 以下	—	—	Step 1 後の製造工程 において ICH Q3C の 濃度限度値よりも有 意に除去 (10%以下)	No/No
- <i>n</i> -ヘキサン: 290 ppm 以下	—	—	—	—
- ジクロロメタン: 600 ppm 以下	—	—	Step 2 後の溶媒置換 及び再結晶により ICH Q3C の濃度限度 値よりも有意に除去 (10%以下)	Yes/Yes

368 RTRT: リアルタイムリリース試験

369

1 単位体積当たりの攪拌所要動力(Pv 値)を用い管理する製造方法に関する文書
 2 (案)

3

Pv 値を用い管理される製造方法を申請するために想定した与条件

- ・ 粉碎工程前での粒度制御が重要であり、未粉碎原薬粒径が CQA。
- ・ CQA に影響する CPP は、最終精製晶析工程の晶析温度と攪拌効率。
- ・ 将来の設備変更及び生産効率向上を考慮し、攪拌効率の制御パラメータとして攪拌速度(回転数)を用いず、Pv 値と晶析温度のデザインスペース(DS)を管理戦略として採用
- ・ 上記条件下における開発研究により、図 1 に示す DS の設定が可能となったものとする、粉碎工程前の未粉碎原薬粒径許容幅が 60~140 μm である時の CPP 許容領域(白色)において、Pv 値：350~550W/m³、晶析温度：12~30°C の範囲内の DS (青色範囲) で申請する。

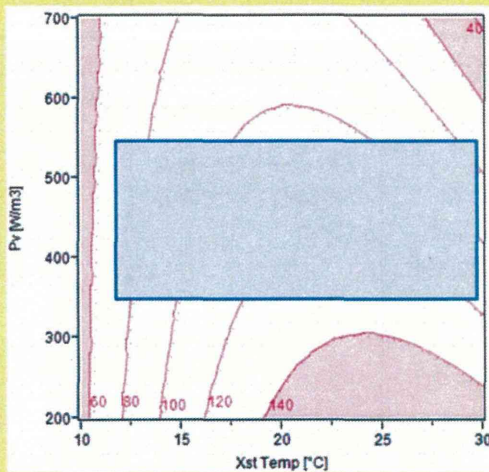


図 1 : ケースサンプルの DS

4

5

6 1. Pv 値を用いて管理する製造プロセスの承認申請書記載例

7

8 Step XX (重要工程) (晶析、分離、乾燥)

9 原薬粗体『 (100 kg) 』^{注1)}、エタノール『 (500 L) 』^{注1)}を仕込み、活性炭『 (3 kg) 』
 10 ^{注1)}を加え還流下で攪拌する。懸濁液をろ過し、12~30℃^{注2)}に冷却したのち、攪拌所要動力 (Pv
 11 値) 350~550 W/m³^{注2)}の攪拌効率下で精製水『 (500 L) 』^{注1)}を滴下する。析出した結晶
 12 を分離し、精製水で洗浄する。結晶を乾燥して、原薬を得る。(収量 90kg, 収率 90%)

13 注1) スケールにより変動する数値であり、届出事項

14 注2) これらはデザインスペースを構成するパラメータであり、未粉碎粒径を制御する。

15

16

17 2. Pv 値を用いて管理する製造プロセスの承認申請書添付資料記載例

18

19 __本ステップにおいて、すでに述べたように、別途実施した品質リスクマネジメント研究の結果、
 20 CQA となる未粉碎原薬粒度に影響を及ぼす CPP は最終晶析工程における晶析温度と攪拌効率
 21 と特定されている。

22 攪拌状態を管理するためには、攪拌速度 (攪拌回転数) を CPP として、設定することが一般
 23 的であるが、液量や攪拌翼径等が異なる場合は、同じ攪拌速度でも槽内流動状態が変わりうる。
 24 特に実験室スケールでは攪拌翼が小さいため、実機スケールよりも速い攪拌速度が必要となるこ
 25 とが多い。将来的なスケールアップを見込んで、本反応では、攪拌速度の代わりにスケールに非
 26 依存性とされる単位体積当たりの攪拌所要動力 (動力係数、Pv 値) を用いて、攪拌状態を管理
 27 することとした。

28 化学工学の理論では、液量や攪拌翼径等の条件を加味した攪拌効率に相当する “Pv 値を用い
 29 ることで、攪拌速度 (攪拌回転数) を用いるよりも、正確に攪拌効率を評価することが可能であ
 30 る。攪拌所要動力とは攪拌翼が流体に対して消費した動力を意味し、幾何学的相似性がある装置
 31 間では、単位体積当たりの攪拌所要動力 (Pv 値) は次式であらわされる。Pv 値が同一であれば、
 32 同一の攪拌効率を有することとされている。従って、幾何学的な相似性のある設備変更に対し
 33 て、Pv 値の使用は有効である。スケールアップ時に攪拌翼径や液量が変わる場合、Pv 値が一定
 34 となるように攪拌速度を設定することで、攪拌効率が同等となることが期待される。

35 攪拌速度と Pv 値の関係は式 1 で記述される。

36

37
$$Pv = NprN^3d^5/V \quad \text{式 1}$$

38 (Np : 動力数 (攪拌機の持つ固有値(無次元数))、r : 液比重、N : 攪拌速度、d : 攪拌翼スパン、
 39 V : 液量)

40

41 実際に、実験室レベル (槽容量 300,mL) を用いて所定の粒径が得られた時の攪拌速度 546rpm

42 から求められた Pv 値 (450W/m³) を満足させるように、工場 A において、同一晶析温度条件
 43 下攪拌速度を 77rpm に設定し攪拌を実施したところ、所定の粒度の結晶が得られ、本モデルが
 44 有効であった (表 1)。

45

46 表 1 工場 A と実験室レベルにおける攪拌回転速度

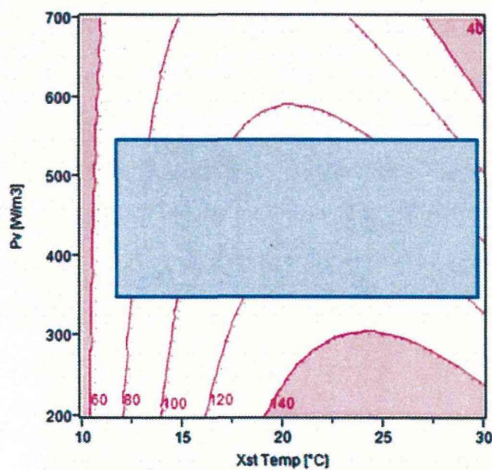
			実験室	工場A
槽容量			300ml	2m ³
攪拌翼			3枚後退翼	3枚後退翼
攪拌翼スパン	d	[m]	0.049	0.91
槽径	D	[m]	0.075	1.4
攪拌翼/槽径比	d/D	[-]	0.65	0.65
晶出攪拌速度	N	[rpm]	546	77
		[s ⁻¹]	9.10	1.29
	ω	[rad/s]	57.1	8.1
液比重	ρ	[kg/m ³]	845	845
液粘度	μ	[Pa·s]	5.0E-04	5.0E-04
攪拌レイノルズ数	Re (= ρNd ² /μ)	[-]	3.72E+04	1.81E+06
動力数	Np (= P/ρN ³ d ⁵)	[-]	0.40	0.40
攪拌所要動力	P (= T·ω = T·2πN)	[W]	0.072	449.9
トルク	T (= 9.807×10 ⁻⁵ ×t[g·cm])	[J]	0.001	55.658
トルク測定値	t	[g·cm]	13	567528
液深/槽径比	H/D	[-]	0.483	0.464
液深	H	[m]	0.036	0.650
液容量	V	[L]	0.16	1000
Pv値	Pv (= P / V = NppN ³ d ⁵ / V)	[W/m ³]	450	450
バッチサイズ		[kg]	0.016	100

Pv値 [W/m ³]		実験室	工場A
		回転数[rpm]	
入力	550	→ 584	83
出力	450	→ 546	77
	350	→ 502	71

Pv値一定

47

48 CQA となる未粉碎原薬粒度に影響を及ぼす CPP は最終晶析工程における晶析温度と攪拌効
 49 率である。攪拌効率の制御パラメータとして上記説明に基づく Pv 値を用い、CQA 目標管理幅
 50 60-140 μm を確保できる CPP (晶析温度・Pv 値) 管理範囲を、実験計画法により DS として導
 51 き出した (図 1)。



52

53

54 図 1 未粉碎原薬粒度と Pv 値及び晶析温度との関係

55 青の四角内が申請に用いるデザインスペース

56

57 工場 A や実験室の攪拌槽と幾何学的相似形が成立する場合にあっても、仕込み量によっては
 58 液深と槽径の比(H/D)は厳密には同じではない。300 mL 実験スケールにおいて、H/D が 0.4～
 59 0.6 の範囲で実験を行い、未粉碎粒径への影響を確認した。その結果、H/D が変わっても同じ
 60 Pv 値になるように攪拌速度を設定していれば、未粉碎粒径への影響は見られなかったため、同
 61 範囲内において H/D はクリティカルな因子ではないと判断された。ただし、仕込み量の違いに
 62 よる影響を否定しきれないため、実際の設備変更においては、未粉碎粒径コントロールについて
 63 の verification を実施するものとする。

64

65 3. Pv 値を用いて管理する製造プロセスの製品標準書記載例

66 工場 A の記載例：

67 stepXX

68 本ステップは、晶析温度と攪拌所要動力が CQA である未粉碎原薬粒径に対してデザインスペ
 69 ースを構成する。CQA となる未粉碎原薬粒度の目標管理幅 60-140 μm であり、この粒径を確
 70 保する Pv 値の管理範囲は 350-550 W/m^3 である。

71 Pv 値は次式であらわされる。

$$72 \quad P_v = N_p r N^3 d^5 / V \quad (\text{式 1})$$

73 (Np : 動力数 (攪拌機の持つ固有値(無次元数)), r : 液比重、N : 攪拌速度、d : 攪拌翼スパン、
 74 V : 液量)

75 本工場 A 攪拌槽、及びバッチサイズ (100kg) においては、表 1 工場 A 欄に記載の各パラメー
 76 タを式 1 に入力し、未粉碎原薬粒径の管理値を満たす攪拌速度を得ることができる。

77 本工場 A ステップ XX 攪拌槽における Pv 値 350-550 W/m^3 に対応する攪拌速度は 71-83 rpm で
 78 ある。

79

80 注)

81 液量や攪拌翼径等が異なる場合は、同じ攪拌速度でも槽内流動状態が変わりうる。幾何学的な
 82 相似性が成立する場合、“単位体積あたりの攪拌所要動力 (Pv 値)”を用いることで、様々な攪
 83 拌槽、及び液量に対して同じ攪拌効率となるように攪拌速度を算出することが可能である。表 1
 84 における H/D=0.4~0.6 の範囲で実質的な幾何学的相似性が成立する。

85

86 表 1 : Pv 値計算のパラメータ

87 (実験室で行った時の攪拌速度から、Pv 値を算出し、同じ Pv 値となるように使用工場攪拌槽
 88 の攪拌速度を設定する。)

89