

変更届出事項と目標値・設定値および幅記載といったわが国の製造方法欄に使われるツールを品質リスクマネジメントとの観点から整理し、サクラミルの製造方法欄のモックの背景を説明した。

一読してご理解いただけるものと思うが、本モックは、従来の承認申請書概要と比べて、記載内容も多く、製造プロセスと中間体・最終原薬の品質との関連が随所で議論され、複雑な構成となっている。本連載はサクラミルモックを網羅的に解説するのではなく、特にQbDアプローチを理解するうえで重要と判断されるトピックに焦点を当てる。サクラミルモックS2そのものは国立医薬品食品衛生研究所薬品部のホームページ上で英語訳も含めて公開されており（www.nihs.go.jp/drug/section3/H23SakuramillMockJ.pdf（日本語）、[www.nihs.go.jp/.../H23SakuramillMock\(Eng\).pdf](http://www.nihs.go.jp/.../H23SakuramillMock(Eng).pdf)（英語））、適宜合わせてご参照いただきたい。

連載第1回では、今後の読者の理解の助けとなるよう、まず、①QbDの方法論による医薬品開発が推進された国際的な背景とわが国の状況、および②特に本モックにおいても重要な要素になっている重要品質特性や重要工程パラメータに関する最近のICHにおける議論を紹介したい。

1. QbDの方法論による医薬品開発が推進された国際的な背景とわが国の状況

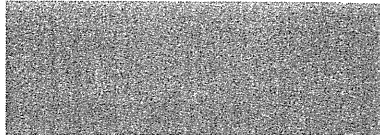
話は少し前にさかのぼる。米国FDAは21世紀初頭に当時の医薬品業界が直面している問題（臨床開発、生産からcomplianceまで）を多角的に分析し、いくつかの報告書を発表した。そのなかで、FDAは医薬品産業のCMCの現状に関しても強い危機感を表明した。すなわち医薬品産業界は、現代工業における生産技術の進歩を享受できていないこと、例えば半導体産業では進歩した製造技術が用いられ、極めて高純度の製品が実現し、継続的な改善を通じて、生産コストと品質の大きな改善を実施してきたにもかかわらず、医薬品産業では、規格を重視した品質管理が継続し、継続的改善の取り組みが進んでいないことを指摘している。FDAは製造方法の進歩を促す規制制度を確立することを期待しており、リスクマネジメントと品質保証に関する最も新しい科学に基づき、新しいガイダンスを作成することを、この時期に強く表明した。

このような医薬品産業の変革を求めるFDAの期待を反映して、ICHは「科学とリスク管理に基づく医薬品のライフサイクル（開発から市販後）全般に適用可能な調和された品質システム」（2003年7月ICH会議）の確立という政策を打ち出し、ICHはそれ以降約10年にわたって、この政策のもとQ8, 9, 10, 11のガイダンスやPoints to Consider, Q&Aを作成した。その活動の目的の1つは、開発段階で品質リスクマネジメントを積極的に導入し、ハイリスクの工程にリソースをつぎ込み、医薬品の品質に関するリスクを許容レベル以下に下げることにより、製造管理および変更管理の規制の弾力性を生み出し、企業の継続的改善および新技術の導入を促進することであった。

一方、わが国は、2001年にCTDの発出に伴う製造方法に関する承認申請資料の提出が求められるようになった。さらに、2002年には薬事法改正により、製造承認制度から製造販売承認制度へ移行することになり、製造管理が承認の要件に追加されるとともに、軽微変更届出制度が導入されることとなった。改正薬事法の下では必ずしも製造販売業者が自社工場で医薬品を生産する必要がなくなり、欧米型のビジネスモデルの採用が可能となった。2005年から改正薬事法の多くは施行され、現在に至っている（施行通知として作成されたガイダンスが「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」（2005年2月10日薬食審0210001号）である）。わが国のこれら一連の薬事行政の変更は、新たなビジネスチャンスを生み出したが、規制当局に提出すべきCMC情報の量と質を増大させるとともに、製造に関する規制を改正前より強化させる結果となった。

改正薬事法に盛り込まれた軽微変更届出制度や目標値・設定値の運用は、承認要件となった製造管理の一方で規制のリスクベースな取り組みというべきである。しかし、制定当時、いわゆるQトリオは作成途上であり、品質リスクマネジメントや開発から市販後まで一貫させることを意図したライフサイクルマネジメントの考えは、直接的には反映されていない。

「薬食審査発第0210001号」の経過処置であるみなし期間も2010年に終了し、軽微変更届出制度や目標値・設定値の制度も根付くとともに、運用面での問題点も明らかになってきた²⁾。一方で、QbDの取り組みも外資系メガファーマをはじめとして製薬産業界に浸透し、内資系メーカーでも試みる会社が現れている³⁾。現在は、軽微変更届出制度の運用経験を基に、さらに品質リスクマネ



ジメントの取り組みを反映させ、CMCに関するより合理的な薬事規制を考える時期にきている。

■ **2. 原薬の重要品質特性、製造工程と管理戦略について**

2. 原薬の重要品質特性、製造工程と管理戦略について

原薬の重要品質特性と管理戦略は、Q11ガイドライン

作成時に製造工程と関連して時間をかけて検討された。本モックはその結論に合致するように作成されており、これらの用語に盛り込まれた概念は、このモックを理解するために重要である。下記にQ11で議論された事項を説明する。

(1) 原薬CQA

原薬における重要品質特性(Critical Quality Attribute ; CQA) の考え方およびCQAの適用範囲については、Q11において多くの議論がなされ、後述の物質特性(Material Attribute ; MA) と併せて慎重な検討がなされ、合意に至っている。まずCQAの定義であるが、CQAとは要求される製品品質を確実にするため、適切な限度内、範囲内、また分布内であるべき物理学的、化学的、生物学的、微生物学的特性または性質であると、ICH Q8に定義さ

れている。同様に、原薬のCQAは、要求される製品品質を確保(あるいは保証)するため、適切な限度内、範囲内、または分布内に制御する必要がある物理的、化学的、生物学的、微生物学的特性または性質と定義されている。そのため、原薬のCQAとは、製剤の安全性、有効性や目標製品品質プロファイル(Quality Target Product Profile ; QTPP) に直接影響を及ぼす原薬特性と定義されると考えられる。

(2) 原薬の製造工程とCQA

原薬の製造工程は、出発物質、原薬中間体や各種原料から構成される。ICH Q11作成の過程で問題となったのが、これら原薬に特徴的な構成因子がICH Q8で述べられている製剤の製造工程CQAと本質的に同一の管理を必要とする性質/特性であるのか否かということである。原薬製造工程の不純物についていえば、出発物質等を含めた原材料由来の不純物や製造工程由来の不純物などが存在し、それらには、下流の工程において出現し原薬に残存するリスクの高い不純物から、工程を重ねることにより除去されるものまで、さまざまなタイプの不純物が存在しうることを考慮せねばならない(製剤化工程は精製プロセスを有せず、また不純物は増加することは

- ・原料，出発物質，溶媒，中間体等は物質特性と定義
- ・製造工程の開発作業により，どのような物質特性および工程パラメータを管理すべきかを特定する。

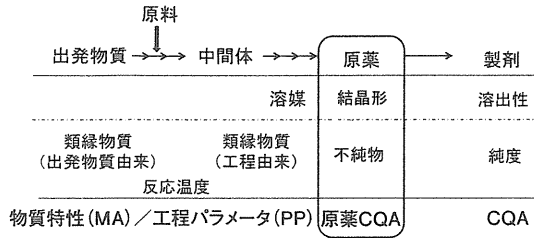


図1 物質特性および工程パラメータと原薬CQAとの関連づけ

あれ，減少することはない点で大きく異なる)。そのため，製造工程中に含まれるすべての不純物に対して，一律にCQAとの位置付けを設定することは是非が議論された。そのような議論を経て，Q11では，原薬の製造工程における中間体や原材料の管理は製剤の製造工程における中間製品のCQA管理とは異なる性格を有していると結論づけ，これら原料，出発物質，溶媒，中間体等は，新たに物質特性 (MA) と定義することとした。そのため，原薬の開発においては製剤の開発とは異なり，物質特性および工程パラメータと原薬CQAとを関連づける必要があり，同時に原薬の品質に対して重要であることが判明した物質特性および工程パラメータは，管理戦略に組み

込まなければならないとされた(図1)。

(3) 原薬の管理戦略 (Control Strategy)

原薬の管理戦略とは，製造プロセスの稼働性能および製品品質を保証するための最新の製品および製造工程の理解から導かれる管理計画である。原薬の管理戦略を構築するうえで考慮すべき事項の例を以下に示す。

- ・物質特性(原材料，出発物質，中間体，試薬，原薬の一次包装材料等)の管理
- ・製造工程の設計時から組み込まれている管理(例えば，精製工程の順序または投入試薬の順序)
- ・工程内管理(工程内試験および工程パラメータを含む)
- ・原薬の管理(例えば出荷試験)

(4) 原薬のデザインスペース (Design Space)

原薬のデザインスペースとは，入力変数(例えば，物質特性)と工程パラメータとの多次元的な組み合わせと相互作用を評価し，品質を保証することが立証された入力変数および工程操作の範囲と定義される。デザインスペースは，工程に対する既得知識，基本原理，工程の経験に基づく理解の組み合わせに基づき開発される。基本的にICH Q8に記載されているデザインスペースの考え

方は、原薬の開発にも適用することができる。

(5) “より進んだ(enhanced)”原薬製造工程の開発

“より進んだ”原薬製造開発の流れを以下に示す。まず製剤の安全性、有効性やQTPPから直接影響を及ぼすと想定される原薬の見込まれる重要品質特性(potential CQA)を洗い出す。potential CQAは、原薬の“暫定的な規格”と定義する。

次に、原薬製造工程の個々の単位操作デザインスペースを構築するために、物理的、化学的、生物学的、微生物学的特性または性質に及ぼす物質特性(例えば、原料、出発物質、試薬、溶媒、ろ過助剤、中間体等)や製造パラメータの影響およびその影響度を調査する。その後、調査結果や既得知識等に基づいて、リスクアセスメントの手法を用いて原薬CQAを特定する。例えば、管理戦略でコントロールされる原薬CQAとしては、結晶形や粒子径、類縁物質の制御があげられる。

特定した原薬CQAは、物質特性(MA)や重要工程パラメータ(Critical Process Parameter; CPP)により影響を受ける。そのため、安定した品質を担保するために品質リスクのあるMA, CPPおよびCQAの関係を、品質リスクマネジメントや実験計画法(Design of Experiences;

DoE)によって機能性を導き出し、管理戦略を構築する。

(6) “従来の(traditional)”と“より進んだ(enhanced)”アプローチにおける原薬CQAに対する管理戦略の違い

Q11ガイドラインにおいては、“従来の(traditional)”と“より進んだ(enhanced)”アプローチの2つの開発手法を定義づけている(図2)。“従来の”手法とは、QTPPを満たすよう、工程の再現性を証明することと、原薬CQAの判定基準を規定し試験を行うことにより適否を判定することを原薬管理戦略の基礎とする手法と定

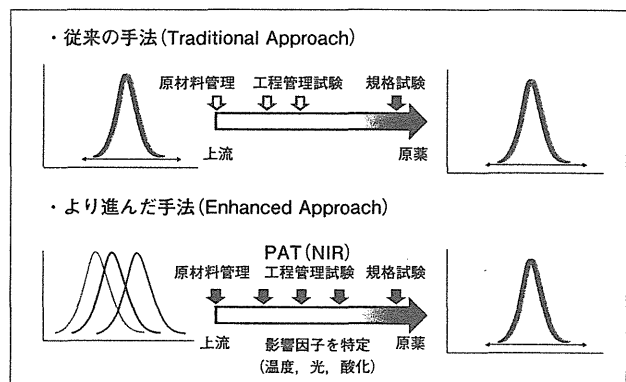


図2 開発の手法

義している。“従来の”手法では、製造工程と管理戦略を開発する際、最終製品試験におけるCQAの評価に、より重点が置かれる。製造の一貫性を確実にするために、設定値(set points)と操作範囲を得られたデータに基づき、立証された範囲よりも狭く設定するが、一般に、変動(例えば、原料の品質特性等が変わる)に対処する事象が生じた際の弾力性は限定的なものとなる。

“より進んだ”手法とは、製造工程を評価し、理解して最適化するための体系的な手法、具体的には、既得知識、実験、リスクアセスメントなどを通して、QTPPを満たすよう原薬CQAの判定基準を規定し、これらに影響を及ぼす物質特性(例えば、原料、出発物質、試薬、溶媒、プロセス助剤、中間体等)および工程パラメータを特定する。このように、原薬CQAに関連する物質特性および工程パラメータの機能的関係を明らかにする体系的な手法を“より進んだ”手法と定義している。“より進んだ”手法による製造工程の開発では、“従来の”手法より工程と製品のよりよい理解を生みだし、したがって、変動の原因をより系統立てて特定できる。この管理戦略の開発は、製品ライフサイクルにおいてプロセス理解の程度が深まるにつれて、何度か繰り返し実施される場合がある。“より進んだ”手法に基づく管理戦略は、

変動(例えば、原材料の品質特性等の変化)に対処する事象が生じた際に、弾力性を与えることができる。

“従来の”手法において原薬管理戦略を構築する際に考慮すべき要素を以下に記載する。

- 製品(製剤)の品質に影響を及ぼす特性の検討と管理ができるように、見込まれる原薬CQAを特定する
- 適切な製造工程を定める
- 工程の能力と原薬の品質を確実にするため管理戦略を定める

一方、“より進んだ”手法とは、上記の要素に加え、リスクマネジメントと科学的知識をより広く活用し、原薬CQAに影響する工程パラメータと単位操作を特定して理解するとともに、原薬のライフサイクル全般に適用できる適切な管理戦略を開発する手法と定義されている。これにはデザインスペースの確立も含むことがある。

“従来の”手法と“より進んだ”手法は、互いに相容れないものではなく、原薬の開発において、両者の組み合わせを利用することができる。原薬とその製造工程のより深い理解は、より弾力性のある規制の取り組みのための基礎を築くことができる。

(7) 原薬の規格とCQAの関係

原薬の規格はイコール原薬のCQAと考えがちであるが、Q11で述べられているように、原薬の規格は、あくまで管理戦略全体の要素の1つである。つまり、必ずしもすべてのCQAは原薬の規格に含める必要はなく、以下に示すとおりいくつかの管理方法が存在する。すなわち、(1) 規格及び試験方法に含まれ、最終原薬を試験し確認する、あるいは、(2) 規格及び試験方法に含まれ、上流の管理、例えばリアルタイムリリース試験 (Real Time Release Testing: RTRT) を通して確認する、あるいは、(3) 規格及び試験方法には含まれないが、上流の管理を通して保証する。

例えば、上流の中間体に設定した原薬CQAと同等なMAを工程内試験によって測定し、直接的に最終原薬の品質を保証する方法や、原薬CQAの予測が可能な工程パラメータやプロセス工学 (PAT) で測定した工程内のMA等によって、間接的に最終原薬の品質を保証する方法があげられる。このような上流管理の適用には、原薬CQAの変動要因の評価および工程の理解に基づくことを留意する必要がある。なお、管理戦略の詳細については、今後の連載において、再度解説したいと思う。

■参考文献

- 1) 事前の目標設定に始まり、製品及び工程の理解並びに工程管理に重点をおいた、立証された科学及び品質リスクマネジメントに基づく体系的な開発手法 (ICH Q8(R2))
- 2) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編：薬事法における一変と軽微変更に関する課題，2012，じほう，東京
- 3) 奥田晴宏：クオリティーバイデザインによる医薬品品質保証の動向と展望，レギュラトリーサイエンス学会誌，3，1-7，2013



サクラミルS2モック：QbDの方法論による 化学合成原薬開発モデル

第2回 原薬の開発と製造における 出発物質の選定とその妥当性

Sakuramil S2 Mock : A Model for Development of A Chemically-synthesized Drug Substance Using QbD Approaches
PART 2
Justification and Selection of Starting Materials for Developing and Manufacturing Synthetic Drug Substances

大塚化学株式会社¹⁾, 国立医薬品食品衛生研究所²⁾
松村清利¹⁾, 奥田晴宏²⁾

KIYOTOSHI MATSUMURA¹⁾, HARUHIRO OKUDA²⁾

Otsuka Chemical Co., Ltd.¹⁾, National Institute of Health Sciences²⁾

はじめに

最終製剤の品質に直接影響する原薬の品質を確保するため、原薬は科学的アプローチおよび品質影響リスク評価に基づく適切な管理戦略の下に製造開発を行い、および原薬のライフサイクル全般において継続的に是正改善を行う等、原薬製造に新しい考え方を導入することが推奨されている。このような状況下、原薬の品質を確証するための管理戦略の1つとして原薬の出発物質の選定は、製剤の目標品質プロファイル(QTPP)に直接影響する原薬の重要品質特性(CQA)を恒常的に担保するために極めて重要となる。

原薬GMPに関するガイドラインQ7では出発物質以降の工程に関してGMPを適用することが明記されている。すなわち、「企業は原薬製造の開始時点の根拠を規定し、文書化すること。化学的合成においては、その開始時点は、「原薬出発物質」を工程に導入する段階である。その他の生産形態(例えば、発酵、抽出、精製等)については、その根拠はケースバイケースで決定すること。一般的な開始時点について、表1にガイドラインを示す。上述の開始時点から、中間体・原薬の生産に対して、本ガイドラインで規定された適切なGMPを適用すること。」と明確に出発物質がGMPと関係付けられた。一方で、

出発物質そのものに関しては、「原薬の製造に使用され、かつ、それが原薬の構造中の重要な構成部分として組込まれる原料、中間体又は原薬である。市販品の場合、委託又は販売契約の下で供給者から購入する場合又は自社で製造する場合がある。原薬出発物質は、通常、化学的性質及び構造を明確にされているものである。」と定義が示されたのみで、この定義のみでは、製造の極めて上流で使用される化合物が出発物質として位置付けられることとなる。

そこで、ICH Q11「原薬の開発と製造」ガイドラインではこの出発物質の選定とその妥当性については慎重に考察し、一章を割いて論じた¹⁾。ICH Q11では出発物質の選定は5つの一般原則に従うことが高次元概念として示され、さらに選定された出発物質がどのように適切かを説明し、その選択の妥当性を示さなければならないとされている。この一般原則および妥当性説明のあり方の概念を理解するために、本ガイドラインには例示4として比較的単純な化学合成反応を提示することにより、出発物質の選定とその妥当性の説明が簡単に述べられている。この合成原薬の製造では化合物Aから原薬まで反応工程数が6つあるなか、原薬まで反応工程数が3に位置する中間体Dを化合物Aに代わり出発物質として選定している(図1)。この中間体Dを出発物質とする選定の妥当性は、ステップ1から原薬の品質に影響するのは唯一

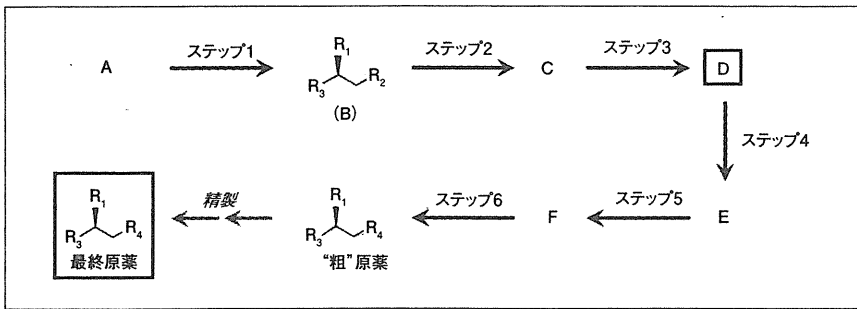


図1 ICH Q11ガイドライン10.4 例4：適切な出発物質の選定

その立体構造異性体の不純物(逆の対掌体)の量であり、化合物D中の不純物に適切な限度値(重要な物質特性)を設定することにより、代わりに管理することができることに特化し説明している。

一方、ICH Q11 EWGでの本ガイドライン作成検討の進捗と並行し、厚生労働科学研究班では本ガイドラインの運用に関してより詳細な具体例示(モック)の作成検討が行われた。この検討結果は合成原薬を対象とし、Enhanced Approachの方法論で開発をイメージし、さらに単純化させた事例として作成されたもので、サクラミル原薬S2モックとして報告書²⁾が平成24年5月に公開された。この報告書の“2.3.S.2.6 製造工程の開発の経緯”の項目3)では、出発物質の妥当性および商業用製造方法の選択において、原薬の出発物質の選定の科学的アプ

ローチおよび品質影響リスク評価に関し、多くのデータ等の情報を駆使した高度で詳細な事例の展開がされている。したがって、Q11「原薬の開発と製造」のガイドラインで述べられた高次の概念の推奨事項で記載された出発物質の選定内容をより適切に理解するうえで、このサクラミル原薬S2モックは非常に良い参考

となる。そこで、原薬の出発物質について本ガイドラインでの高次の概念とサクラミル原薬S2モックでの事例内容との主な関連事項との関連性について概説する。

1. 原薬CP-9の化学構造骨格に 関係する化合物

原薬CP-9を合成する第三世代の反応系(図2)においては、その最終原薬の化学構造骨格の一部となるものとして表1の①から⑩までの合計10の化合物が関与している。

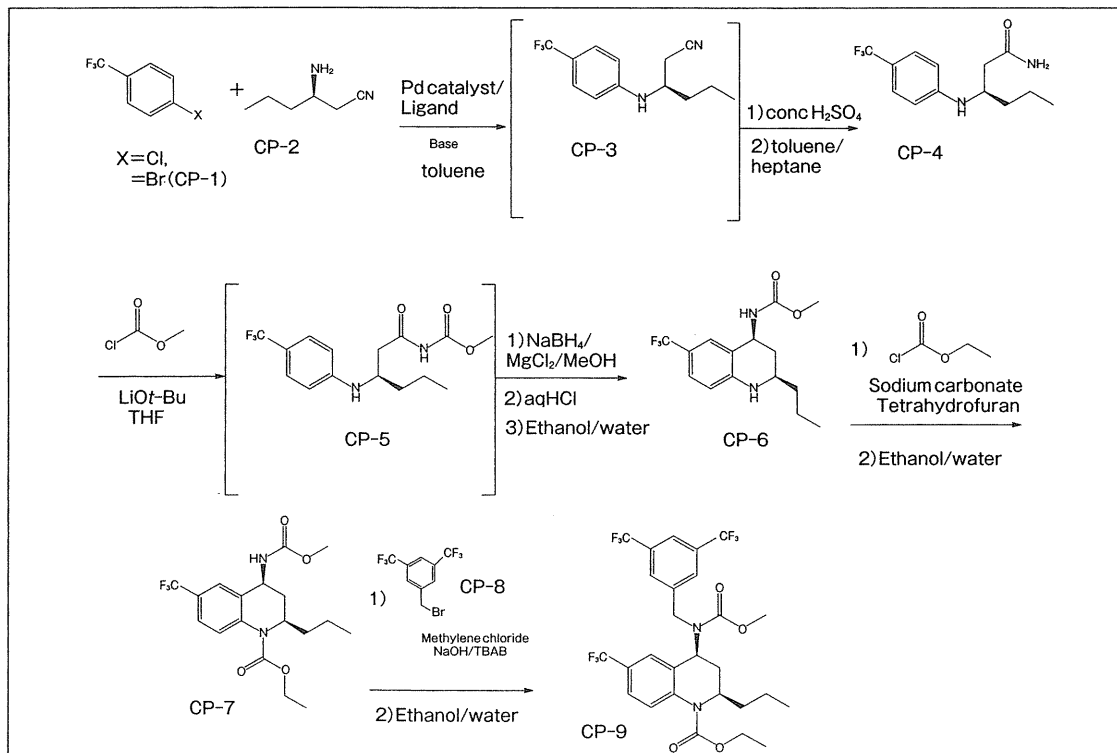


図2 化学合成工程の流れ図での出発物質の選定(サクラミル原薬S2モック, 第三世代合成法1)

表1 原薬CP-9の第三世代合成法工程の流れ図での出発物質選択での候補化合物(合計10)

① CP-1	1-ブromo-4-トリフルオロメチルベンゼン(市販品)
② CP-2	キラルプール化合物(市販品)
③ CP-3	中間体(非単離)
④ CP-4	中間体(単離)
⑤	クロロギ酸メチル(市販品)
⑥ CP-5	中間体(非単離)
⑦ CP-6	中間体(単離)(委託製造供給品)
⑧	クロロギ酸エチル(市販品)
⑨ CP-7	中間体(単離)
⑩ CP-8	3,5-ビストリフルオロメチルベンジルプロマイド(市販品)

2. 一般原則(ガイドライン: 選定に際し適用を考慮する事項)

(1) 製造工程数(出発物質対象となる化合物から原薬までの反応工程数)

出発物質を選定するうえで最も重要な原則は「一般的に、製造工程の開始付近で生ずる物質特性や操作条件の変更は、原薬の品質に影響を及ぼす可能性が低い」ということである。この原則に従って、原薬の品質に影響するリスクと製造工程の終わりからの工程数との関係は、2つの要因に基づき考察されている(図3)。1つは原薬の物理的性質、もう1つは不純物の生成、挙動および除去である。製剤の目標品質プロファイル(QTPP)に直接影響する原薬の重要品質特性(CQA)の1つである物理的性質は、最終製造段階での晶析工程およびそれ以降の粉碎等の工程操作において決定される。したがって、反応工程数との関係は通常はないとみなせる。ちなみに、本サクラミル原薬S2モックでは原薬CP-9の結晶形および粒子径はQTPPには影響がないことを確認している。一方、製造工程の上流において混入、副生する不純物は、

工程の下流で生成する不純物よりも精製操作を含むいくつかの工程操作を経ることにより除去される機会が多く、それゆえに原薬に残留する可能性は低いといえる。つまり不純物が最終原薬に残存するリスクは通常は工程数が多いほど少ないことになる。この出発物質から最終原薬までの反応工程数は、対象となる化学反応とその生成物の複雑性および反応後処理工程での精製処理能力等に依存し、一概に最少工程数として規定できるものではないとされている。一方、この最少反応工程数として、FDAは3、EUは5、そして日本は2でおおむね運用されていることが多いようである。サクラミル原薬S2モックでは、反応中間体として、原薬までの反応工程数が3に相当するCP-4が原薬への品質影響リスクのより少ない出発物質として選定されることが適当とも考えられるが、あえて以降の反応工程数が2に相当するより川下の中間体CP-6を出発物質と選定した。したがって、一般原則の考慮事項に基づく選定とそれらの妥当性説明では、かなり詳細なデータに基づく科学的アプローチと品質リスク評価を用いて議論が展開されている。

(2) 不純物管理

原薬中の不純物は特に製剤の安全性および有効性に関わることから、原薬の重要品質特性(CQA)として管理が最も重要となる。このため、原薬およびその製造工程での不純物管理の適切性評価を行うために適切な品質情報が必要となる。1つは原薬の製造工程で不純物がどのように生成し、製造工程の変化が不純物の生成、挙動および除去に対してどのような影響を与えるかの説明と、もう1つは提案された管理戦略がなぜ原薬の製造工程に適切に機能しているのかを明確にする説明が必要となる。この不純物管理の適切性を証明することは、出発物質を特定できる根拠として最も重要な考慮すべき事項であるといっても過言ではない。したがって、それらは科学的および品質リスク的に評価がなされていなくてはならなくなる。

サクラミル原薬S2モックでは出発物質CP-6の不純物管理項目とその検出能力を明らかにすることで、品質リスク評価も含めてその妥当性が説明されている。また、同じように最終反応工程で使用する出発物質CP-8の選定の妥当性も同じように説明されている。さらに、これらの出発物質の重要な物質特性(Material Attribute, MA)に係る不純物に関しては、サクラミル原薬

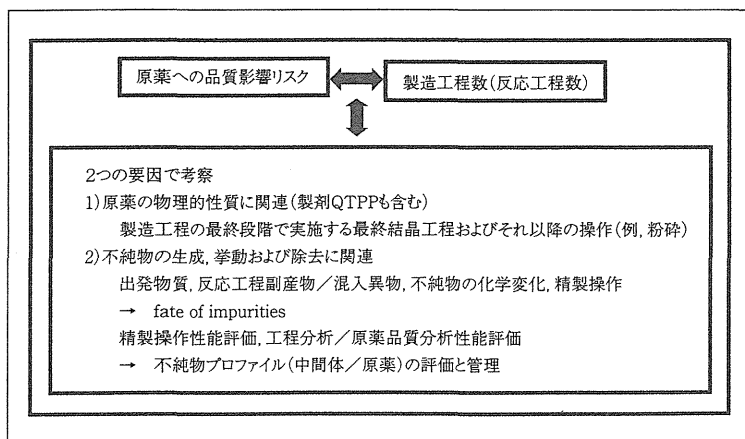


図3 原薬の品質に影響するリスクと製造工程の終わりからの工程数との関係

CP-9が光学活性体として開発されていることから、原薬のみならず出発物質CP-6の立体構造を高光学純度で製造する保証レベルを管理するため、立体異性体の鏡像異性体とジアステレオマーの影響を議論し、キラル管理戦略に関して詳細な不純物挙動説明が分析的証明を伴い考察されている(次回で詳細に取扱う)。CP-8については、置換基位置の差による構造異性体の管理が重要な物質特性(MA)となるとしている。このCP-6およびCP-8についての物質特性については、品質リスク評価により重要度のクラス分けが行われ説明されている。この他、原薬の出発物質CP-6の物質特性に関連する製造方法については、第三世代の商業用製造方法に至るまでの合成方法の検討で、有害試薬使用および危険な反応制御の回避を目的とした合成方法開発の変遷経緯が詳細に説明されている。あわせて、現在ガイドライン作成が急がれているM7 DNA反応性不純物(遺伝毒性不純物)を意識した考察が行われている。

(3) 原薬不純物プロフィールに影響する製造工程

ガイドラインでは、通常、原薬の不純物プロフィールに影響を及ぼす製造工程は、承認申請添付資料の章3.2.S.2.2で記述される製造工程に含める必要があることを述べている。この承認申請書上での製造工程(重要工程)は出発物質から記載することになることから、原薬の重要品質特性(CQA)を担保する製造工程での各出発物質の重要な物質特性(MA)の設定とその管理はその工程パラメータでの管理とともに重要になる。サクラミル原薬S2モックのCP-6およびCP-8を出発物質とした反応工程1と2は、反応管理戦略の詳細な説明とともに、CP-6およびCP-8の物質特性(MA)に関して品質リスク評価が行われ、重要工程でのリスクに応じて管理項目が明らかにされている。

(4) 分岐収斂反応系に係る事項

合成反応には1つの出発物質からなる直線的な反応経路と、枝分かれし収斂する分岐反応経路があり、分岐反応部の経路には出発物質が1つあるいは複数が存在する。サクラミル原薬S2モックでは、工程2に分岐収斂反応を有し、分岐部のCP-8が一般原則に従い出発物質に相当するとしている。ただし、CP-8は市販品の購入が可能な出発物質としてその妥当性の説明は必要とはされていないが、出発物質としての物質特性(MA)が品質リスク評価で確認され、それに従い管理するとしている。

(5) 化学的特性および構造が明確(単離)

サクラミル原薬S2モックの化学合成では、出発物質候補の10化合物すべてが原薬の構成骨格に関係しているが、通常、単離できない中間体は必ずしもその単体としての化学的特性および構造が明確とはいえないこともあり、適切な出発物質とはみなされない。したがって、中間体CP-3とCP-5は選定対象外となる。また、出発物質は、“原薬の構造中の重要な構成部分”となるとされている。ここで「重要な構成部分」とは、出発物質を試薬、溶媒または他の原材料から区別することを意図したもので、塩類、エステル類または他の単純な誘導体を形成するために使用する汎用化学品は試薬とみなすべきであるとされている。したがって、クロロギ酸メチルとクロロギ酸エチルは出発物質の対象から外れることになる。

以上の(1)から(5)の一般原則に照らすと、サクラミル原薬S2モックの原薬出発物質として選定できるのは、CP-1、CP-2、CP-4、CP-6、CP-8の4化合物となる。

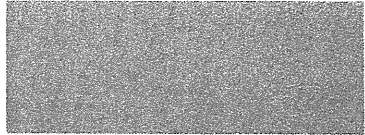
原薬での望ましい立体化学構造は、供給業者から供給されるCP-2の立体化学(キラルプールとして市販)とそれに引き続く立体選択的な合成反応に由来する。CP-2には逆の対掌体が不純物として存在し、不純物に由来する立体化学構造はあとに続く合成ステップを通して維持され、それゆえに原薬には特定された不純物として少量の望ましくない対掌体が含まれる。通常、原薬の不純物プロフィールに影響を与える製造工程は承認申請添付資料の章3.2.S.2.2に記述される製造方法に含まれる必要があるという原則に従えば、CP-2を出発物質として位置づけ、これに引き続く立体選択的な合成反応を重要工程として、3.2.S.2.2に記述する必要がある。

これに対して、サクラミル原薬S2モックではあえて工程の下流の中間体CP-6を化合物CP-8とともに原薬出発物質として選定するために、その選定の妥当性説明の議論の展開では多くデータからなる科学的アプローチと品質リスク評価とを組み合わせ、以下のように説明している。

3. 選択の妥当性

ガイドラインでは出発物質が前述の一般原則に照らしどのように適切かを説明し、選択の妥当性を示すことを求めている。また、それには以下の3つの情報を含むことができるとしている。

① 出発物質中の不純物を検出する分析方法の能力



- ②以降の製造工程における出発物質中の不純物およびその誘導体の挙動と除去
- ③各々の出発物質について提案する規格がどのように管理戦略に寄与するのか

サクラミル原薬S2モックではCP-6、および市販品ではあるがCP-8を出発物質とする妥当性の詳細な議論が展開され、両化合物の物質特性(MA)での品質リスク評価に基づきCP-6およびCP-8が出発物質として選定することの妥当性が示された。

CP-6については、自社により合成法が開発されたもので、物質特質がよく解析され、物理的、化学的に安定であり、適格性が確認されている複数の外部委託先製造業者から供給されるとしている。その品質は商業用に設定された管理値(規格値)として、各管理項目とリスク評価により高、中および低クラス分けの重要度表示とともに管理表で明確化され、不純物はCP-6の製造工程由来のすべての不純物が同定され、さらにスパイク試験の結果、デザインスペースの知識、スケール影響および係る製造設備の管理に基づき管理値(規格値)が確立されているとしている。またCP-6の保管の条件と期間での品質変化の確認として実施した安定性試験においては、分解に伴い増加する不純物が0.1%を超える不純物の増加または不純物の変化はないとしている。このCP-6の物質特性(MA)の重要度の評価が実施された。立体異性体が不純物として存在するが、工程における除去能力等から低品質リスクとして位置付けられている(次号で詳細に解説する)。

CP-8については、その重要な物質特性(MA)は、各項目につき品質リスク評価を伴う重要度でクラス分けされた購入規格で管理されている。特にCP-8中に不純物として含有するベンジルプロマイドの2つの位置異性体は、最終反応においてCP-8と同じように反応し、精製工程でもまた同じ挙動を示すことから、CP-8の段階での管理が必須な重要物質特性(MA)として、厳しい規格値で規定され管理されている。中品質リスク不純物としての供給製造業者の製造過程から由来する未知の不純物については、CP-8の受け入れ分析および原薬CP-9で検出できる分析方法で対応できるとしている。低品質リスクに該当する不純物は最終工程で除去されることを確認している。

CP-6はエームズ試験陽性であり、遺伝毒性不純物(DNA反応性不純物)としての観点から、その他の化合

物とともに管理戦略が設定されている。遺伝毒性不純物の管理戦略に関しても次回以降取り扱う予定である。

(1) 原薬合成経路を概要する流れ図

ガイドラインでは、申請者は提案する出発物質を明確に示した現行の原薬合成経路を概要する流れ図を妥当性の一部として提示すべきであるとしている。この合成流れ図は合成経路における原薬出発物質の選定を明確にするためのものであるが、出発物質の購入を外注する場合には、その合成経路情報の入手が現実困難な場合もある。このような場合は、通常品質の担保のために品質マネジメントとして合成経路および出発物質不純物等の管理に係る品質協定書を取り交わし、さらに製造サイトの品質監査等にて品質の安定性の確保が不可欠となる。出発物質由来の不純物の管理が特に複雑で、またそれらが原薬の重要品質特性(CQA)に影響されるものであればあるほど、出発物質供給業者との品質情報の共有化は重要となる。CP-6は開発した合成方法に基づく既知の商業製造法を外部業者に製造委託し、得られた製造品の購入として、その品質の把握はよりの確にできるが、一方、CP-8の場合には品質の担保に関してはより密接な情報の交換が必要になる。ガイドラインでは、出発物質の規格および出発物質以降の最終原薬までの合成経路の変更は、各極の承認後変更の要求事項に従うとされている。これは規制当局の承認後変更の要件がそれぞれで異なることを指していることから、出発物質の規格の変更の可能性も選定時には十分に考慮しておくことが必要になるかもしれない。

ガイドラインではさらに、出発物質供給業者に関係する各極の規制当局の要件が同様に適用されるとあるが、これは特にEUの規制当局は、例えば供給業者の名前、サイト場所の情報等を求めていることによるものである。

(2) 出発物質が市販の化学製品

ガイドラインでは出発物質として市販の化学製品を使用する場合は、一般的にはその選定の妥当性の説明を示す必要はないとしている。市販の化学製品とは、通常、提案する出発物質としての使用に加えて、既存の医薬品業界以外の市場を有し、汎用商品として販売されているものとされている。これに該当するのがサクラミル原薬S2モックの出発物質CP-8である。

(3) 委託合成された化学製品は、市販品とはみなさない

原薬製造業者では少なからず出発物質は委託製造が行われており、サクラミル原薬S2モックの出発物質のCP-6がこれに該当する。ガイドラインで述べられているように、委託合成された化学製品を出発物質として提案するためには、一般原則に概説される出発物質の選定に従って妥当性の説明が必要とされており、CP-6がこれに従って妥当性が説明されている。

また、ガイドラインでは、場合により市販の出発物質の一貫した品質を確保するために、原薬製造業者により市販の出発物質に精製工程を追加する必要があるかもしれない。このような場合には、追加した精製工程は、原薬製造工程の記述の一部に含める必要があるとしている。また、通常、規格は購入した出発物質および精製した出発物質の両方を提示する必要があるとしている。これは、原薬製造業者が精製工程を追加した場合には、その工程は製造工程の一部に含めて承認許可申請書に記載する必要があることを示しており、精製を原薬製造業者以外の外部業者に委託する場合に対しては求めてはいない。しかし、精製前と精製後の規格の提示は必要になるとしている。出発物質のCP-6は、委託製造業者においてCP-6の合成生成物がエタノール/水で高い純度まで再結晶化により精製されて、特にこの再精製処理の適用はされていない。

表2 サクラミル原薬S2モック

<p>“1)-3 出発物質のライフサイクルにわたる管理</p> <p>CP-6の製造工程及び分析方法の高度な管理に加え、自社及びすべての(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自社の変更マネジメントの方針に適合する義務がある。</p> <p>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。</p> <p>以下の活動を含む適格性評価のプロトコルを準備する：</p> <ul style="list-style-type: none">・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。 <p>適格性プロトコルの実行後に以下の措置を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none">・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。”

4. ライフサイクルマネジメントによる管理

出発物質の品質を適切に管理運営することは原薬の重要品質特性(CQA)を維持するうえで極めて重要となる。サクラミル原薬S2モックではその管理に関して詳細に述べられている。特にCP-6については、自社開発合成方法を複数の出発物質供給業者に委託したケースとして論じていることから、出発物質の情報管理はより容易となる。一方、出発物質CP-8についてはそれぞれ製造特許を有する複数の出発物質供給業者からの入手となることから、供給業者との品質協定の締結および必要であれば製造サイトの定期的な品質監査の実施、そして、出発物質の重要な物質特性(MA)の不純物プロファイルを的確に検出する能力を有する分析方法を用いての品質確認での維持管理が必要になる。

CP-6およびCP-8の出発物質の製造業者の管理として、サクラミル原薬S2モックでは出発物質のライフサイクルにおける管理が詳細に述べられている(表2)。

5. 出発物質の妥当性および商業用製造方法の選択での議論展開

このサクラミル原薬S2モックでは出発物質の選定と

その妥当性の議論が図4に示す概念図としてまとめられている。原薬製造工程の開発の概略のフローの下図②の部分(「それまでの知識(Prior Knowledge)」として表現)が相当する。議論では、サクラミル原薬S2モックでの製造方法(第三世代の合成法)として最終の2つの反応工程を商業用製造方法とし、出発物質としてCP-6およびCP-8を選定した妥当性について、それ

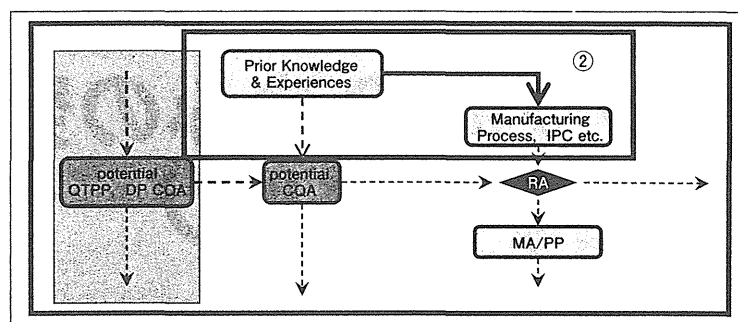


図4 原薬製造工程開発の概略フローの該当箇所

表3 化合物と一般原則等との関連

化合物要件	① CP-1	② CP-2	③ CP-3	④ CP-4	⑤	⑥ CP-5	⑦ CP-6	⑧	⑨ CP-7	⑩ CP-8
①工程数	6	6	5	4	4	3	2	2	1	1
②不純物	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
③重要工程	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○
④分岐収斂	-	○	-	-	○	-	-	○	-	○
⑤構造確定	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
単離	-	-	x	○	-	x	○	-	○	○
重要構成	○	○	○	○	x	○	○	x	○	○
市販品	△	△	x	x	○	x	x	○	x	○
委託製造品	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-
出発物質要件	○	○	x	○	x	x	○	x	x	○
妥当性確認	-	-	-	-	-	-	●	-	-	●

●：出発物質，△：Q11の市販品の要件を一部満たす

らの各物質特性(MA)をリスク評価して管理項目/管理値に反映させた設定根拠を主に展開している(図4)。

おわりに

さて、これまでの原薬の出発物質の選定とその妥当性の説明に従い、本ガイドラインとサクラミル原薬S2モックとを相互に関連付けを行った結果、サクラミル原薬S2モックの最終原薬CP-9の骨格構造に関連する10の出発物質候補化合物を、出発物質として選定可能か否かをガイドライン記載事項に照らし合わせた評価(○, x, △, -)でまとめると、表3に示す関連表が得られる。この結果、サクラミル原薬S2モックで論じられた根拠に従えば、CP-4の代わりにあえて選定したCP-6がCP-8とともに出発物質として妥当であることが説明できる。

以上、ICH Q11「原薬の開発と製造ガイドライン」Step 4に記載された出発物質の選定およびその妥当性の高次の概念と、厚生科学研究報告書のサクラミル原薬S2モックにおける出発物質の選定に係る具体的事例での議論展開との関連性の理解が少しでも得られるように概説を試みた。また、サクラミル原薬S2モックの詳細は、ICH Q11ガイドラインで述べられた出発物質の高次の概念を的確に理解するための事例として非常に参考になる

ものと考えている。

参考文献

- 1) ICH Q11「原薬の開発と製造ガイドライン」Step 4 (2012.5.1)
- 2) 厚生労働科学研究 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医薬品の製造開発から市販後に及ぶ品質確保と改善に関する研究」，“サクラミル原薬S2モック”研究代表者 奥田晴宏(2012.5)



サクラミルS2モック：QbDの方法論による 化学合成原薬開発モデル

第3回 サクラミル原薬のキラル管理戦略

Sakuramil S2 Mock : A Model for Development of A Chemically-synthesized Drug
Substance Using QbD Approaches
PART 3
Chiral Control Strategy for Sakuramil

大塚製薬株式会社¹⁾, 合同酒精株式会社²⁾, 国立医薬品食品衛生研究所³⁾

長谷川隆¹⁾, 中村博英²⁾, 奥田晴宏³⁾

TAKASHI HASEGAWA¹⁾, HIROHIDE NAKAMURA²⁾, HARUHIRO OKUDA³⁾

Bulk Pharmaceutical Chemicals Department, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.¹⁾,

Enzyme & Pharmaceuticals Research Laboratory, Godo Shusei Co., Ltd.²⁾,

National Institute of Health Sciences³⁾

はじめに

前回 は出発物質の設定について、一般原則と考慮すべきポイントについて詳述した。今回は出発物質の選定における重要なポイントである不純物について、キラルな不純物の管理戦略の事例を用いて考察する。

原薬の不純物に関するガイドライン¹⁾ (ICH Q3A) では、光学活性な原薬の場合のキラルな不純物は対象外となっている。これは、このガイドラインが制定された当時 (1995年) は光学活性体の分析手法としては旋光度が主流であり、光学分割カラム等を用いたクロマトグラフィーによる定量法は一般的な手法ではなかったためである。しかし、2001年に公布された新医薬品の規格及び試験方法の設定²⁾ (ICH Q6A) では、キラルな不純物の測定が可能な場合には、ICH Q3Aの不純物のガイドラインに規定された原則に従って取り扱われるべきであるとされている。現在では分析技術も合成技術もさらに進展しており、一般的な化学合成原薬のキラルな不純物の多くは分離定量が可能になってきている。このような状況において、光学活性な原薬を開発する場合には、キラルな不純

物の管理が必須になるものと思われる。

原薬の開発と製造ガイドライン³⁾ (案, ICH Q11) の「5.1.1 合成原薬の出発物質の選定」においては、「原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす製造工程は、承認申請添付資料の章3.2.S.2.2で記述する製造方法に含めなければならない」と記載されている。さらに、改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針 (薬食審査発第020001号) の別添1において「光学活性医薬品製造で、光学純度が決定する工程」が重要工程の1例として含まれている。これらの記載をみると、単糖類を出発物質として製造される糖類縁体のようなケースを別にすれば、一般的に光学活性な化合物、特に製造工程に光学純度を決定する工程を含む中間体等を出発物質に設定することが非常に難しい印象を受ける方も多いものと思われる。

本稿では、キラルな中間体を出発物質に設定する場合に必要なキラル管理戦略について、サクラミルS2モックの事例を紹介する。

なお、サクラミルS2モックの本文は記載が簡略化され、わかりにくい箇所が存在するので、補足説明を加えるとともに平易な文章で表現するように努めた。

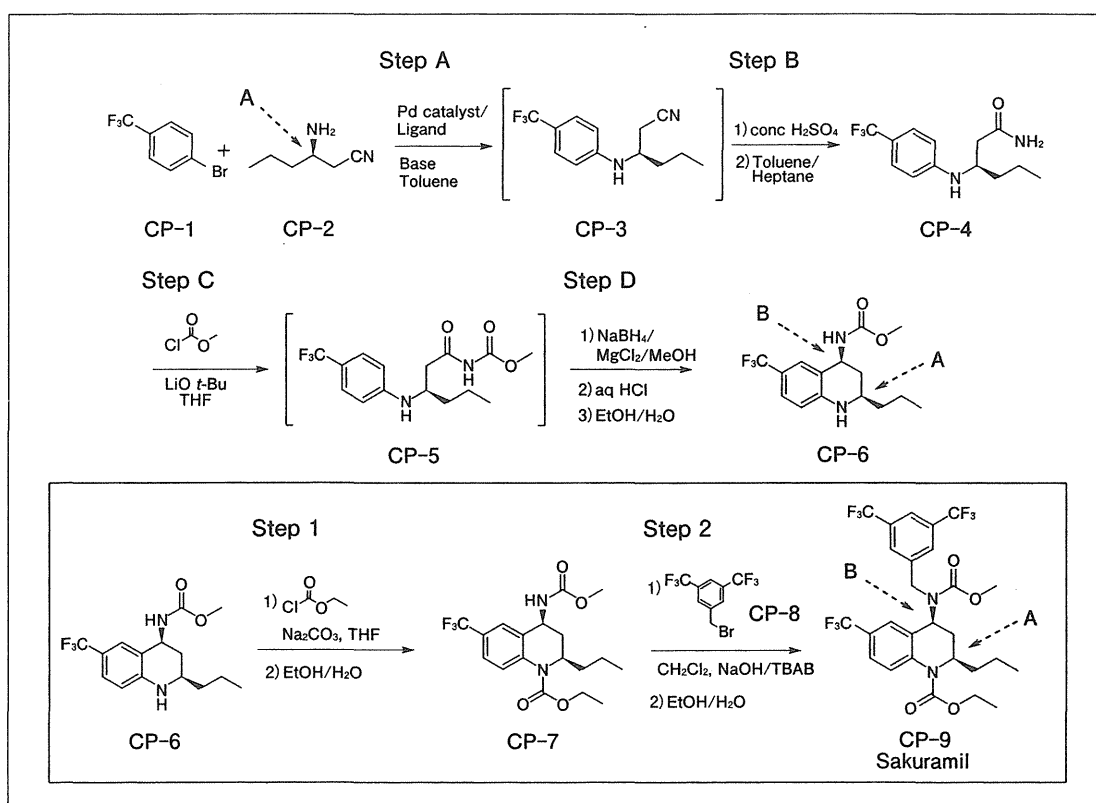


図1 サクラミル原薬の製造方法の流れ図

1. サクラミル原薬の製造方法

(1) サクラミル原薬の製造方法の概要

サクラミル原薬の製造方法の流れ図を図1に示した。

最初にCP-1とキラルなアミン誘導体CP-2のバックワルド・ハートウィグのクロスカップリングにより、芳香族アミノ化してCP-3を得る。次に、ニトリル基を硫酸で加水分解してアミド体CP-4を得た後、生成したアミドにクロロギ酸メチルを反応させてカルバメート体のCP-5を得る。水素化ホウ素ナトリウムでアミドを還元することにより生成するイミニウムイオンを経由する環化反応によりキノリン環を構築してCP-6を得る。クロロギ酸エチルで1位のアミノ基をカルバメート化してCP-7を得た後、CP-8でベンジル化してサクラミル原薬CP-9を得る。

(2) サクラミル原薬の製造における出発物質の候補化合物

ICH Q11における合成原薬の出発物質の選定に必要な要件を考慮すると、サクラミル原薬の製造方法において出発物質の候補化合物はCP-1とCP-2、CP-4およびCP-6

である。CP-3およびCP-5は単離しない中間体のため、適切な出発物質とはみなされない。また、CP-7はサクラミル原薬までの反応工程が1工程のみであり、かつ、Step 1は原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす製造工程であることを考慮すると、出発物質に設定するのは難しい。CP-4またはCP-6のどちらかを出発物質に設定したいところであるが、Step Dは2番目の不斉中心(図1B)が決定する工程であることを考慮すると、CP-6を出発物質に設定するためには科学的妥当性、特にキラル管理戦略の議論が非常に重要になってくる。

なお、サクラミル原薬の製造工程ではCP-1およびCP-2を市販品として購入しているが、これらの化合物はICH Q11における「市販品の化学製品」の定義、すなわち「提案する出発物質としての使用に加えて、既存のものとして、医薬品業界以外の市場を有し、商品として販売されている」ことに合致していない。このため、市販品のCP-1およびCP-2を出発物質に設定したとしても、出発物質の妥当性の議論が必要になることに注意する必要がある。

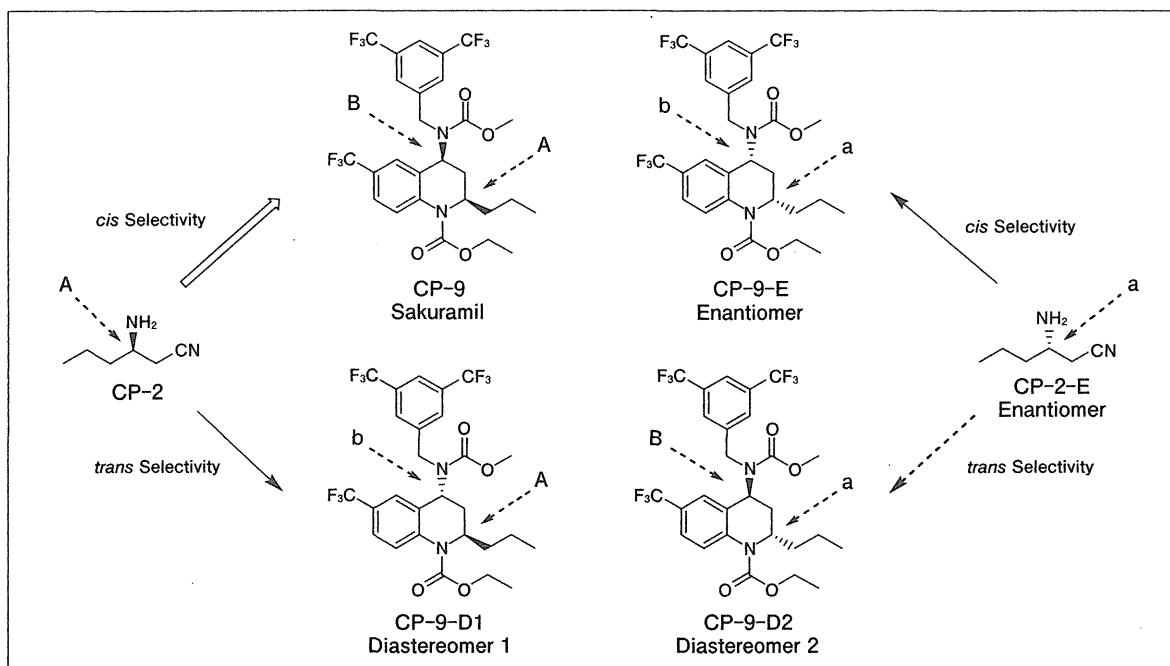


図2 可能性のある鏡像異性体およびジアステレオマー

2. サクラミル原薬のキラルな不純物(光学異性体)

サクラミル原薬には不斉中心が2つある。第1の不斉中心はキノリン骨格の2位の炭素であり、光学活性なCP-2の不斉炭素(図1 A)に由来する。第2の不斉中心はキノリン骨格の4位の炭素(図1 B)であり、Step Dにおける環化反応により構築している。Step Dの環化反応は2位のプロピル基に対する4位のアミノ基のシス選択性が非常に高い反応である。不斉中心が2つあることにより、キラルな不純物として1つのエナンチオマー(鏡像異性体)と2つのジアステレオマーの合計3種類の立体異性体が理論的に存在する可能性がある。これらの構造を図2に示す。

(1) 鏡像異性体(エナンチオマー, CP-9-E)に関する考察

サクラミル原薬の鏡像異性体(CP-9-E)は、CP-2に含まれる鏡像異性体(CP-2-E)に由来する。製造工程のStep Aで混入するCP-2-Eは、下流工程のCP-6、CP-7およびサクラミル原薬の結晶化工程によ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。

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。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。

(2) ジアステレオマー(CP-9-D1)に関する考察

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2つの可能性が考えられる。

1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。しかしながら、文献情報およ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性が高く、トランス異性体は検出されなかった。

2番目の可能性としては、CP-6、CP-7および/またはサクラミル原薬(CP-9)の不斉中心「B」が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ラセミ化しないことが確認できた。

(3) ジアステレオマー(CP-9-D2)に関する考察

もう1つのトランス異性体である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。

1番目の可能性は、CP-2の鏡像異性体(CP-2-E)に由来するCP-5の鏡像異性体(CP-5-E)が存在したうえで、この鏡像異性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。

2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、これらのいずれの化合物もラセミ化しないことが確認できた。

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%生成したとしても、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えられる。

(4) 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、サクラミル原薬および中間体の3種類すべての立体異性体を合成し、中間体およ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および文献情報と一致する。

(5) 不純物の挙動実験

不純物の挙動実験において、図3に示すようにCP-6中に鏡像異性体(CP-6-E)およびジアステレオマー(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%よりも低いレベル)になることが確認できた。なお、2.(3)項の考察に基づき、ジアステレオマー2(CP-6-D2)は添加実験の対象から除外した。

また、Step 1および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。

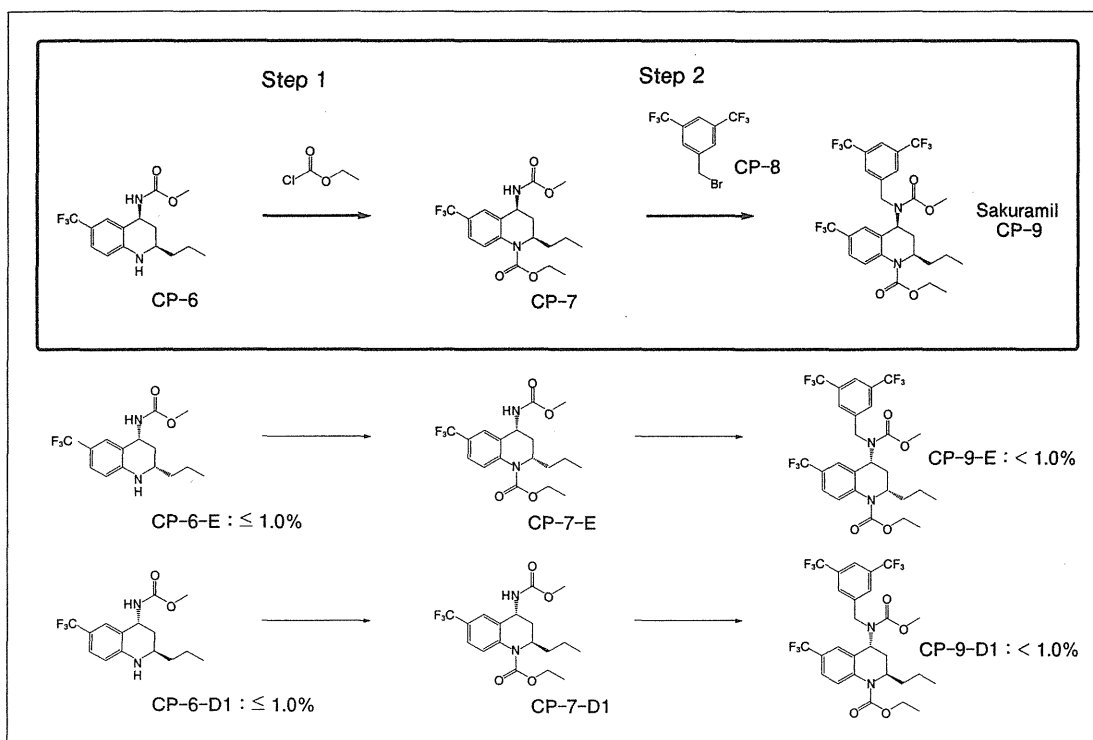


図3 CP-6に含まれるキラルな不純物の挙動

表1 出発物質CP-6の管理項目および管理値

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 結晶または結晶性の粉末	白色～微黄色 結晶または結晶性の粉末	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 3,000ppm(0.3%)は原薬中で 10ppm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-2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-2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	●● ⁵	▲▲ ⁵	
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

- 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、いく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。
- 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不純物を同定するために工程の評価を行った。
- CP-6の前駆体であるCP-5および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。
- no-riskを含む
- 残留溶媒については研究班は未検討である

3. サクラミル原薬のキラル管理戦略

鏡像異性体(CP-6-E)：1.0%以下

ジアステレオマー(CP-6-D1)：1.0%以下

• Step 2の結晶化工程のデザインスペース

(1) 出発物質CP-6の管理項目および管理値

中間体を出発物質として設定する際に考慮すべき事項として、中間体に混入する可能性のあるすべての不純物が適切に管理できていることがあげられる。不純物には、その中間体(出発物質)に実際に含まれる構造が確認できた類縁物質だけでなく、その製造に使用する原材料、試薬、溶媒、反応に由来する副生成物および分解生成物が含まれる。特にCP-6の場合は、キラルな不純物が適切な管理値により管理されていることを示す必要がある(表1)。

前項に記載したキラルな不純物に関する考察からサクラミル原薬の規格に適合することを保証するために、CP-6に含まれるキラルな不純物として鏡像異性体(CP-6-E)およびジアステレオマー(CP-6-D1)を管理値として設定することにより、CP-6を出発物質として提案している。

(2) サクラミル原薬のキラル管理戦略

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。

- 出発物質CP-6の管理値による管理

- ・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）

おわりに

本稿では光学活性な原薬を開発する際のキラル管理戦略について，キラルな出発物質の設定も含めてサクラミルS2モックの事例を紹介した。サクラミル原薬のキラル管理戦略は，①頑健な製造プロセス（立体特異性の高い反応を開発）に加えて，②製造プロセスのキラルな不純物の除去能力（不純物挙動実験による工程能力の確認，結晶化工程のデザインスペース等），③出発物質のキラルな不純物の管理，④サクラミル原薬の類縁物質（光学異性体）の規格によって総合的に保証している。

ICH Q11の「10 図解例」の例4において，キラルな不純物を含む出発物質の選定の事例が示されている。この例4とサクラミルS2モックの内容は共通する事項が多いので，キラルな中間体を出発物質に設定するうえで大いに参考になるものと思われる。

また，ICH Q6Aのフローチャート#5の2)において，

「開発段階での検討により妥当性が示されている場合には，原薬に対してではなく，適切な出発物質又は中間体に対して限度値を設定することによって，キラルな品質を管理することが可能」と記載されている。サクラミルS2モックの事例では，サクラミル原薬にも光学異性体の規格（上記④）を設定しているが，製造プロセスの頑健性（①），不純物の除去能力（②）および出発物質の規格（③）の妥当性も議論しているので，出発物質の規格（③）による上流管理も可能だと思われる。

参考文献

- 1) 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン (ICH Q3A, 平成7年9月25日薬審第877号) (新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について (ICH Q3A (R1), 平成14年12月16日薬発第1216001号), 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの一部改定について (ICH Q3A (R2), 平成18年12月4日薬食審査発第1204001号))
- 2) 新医薬品の規格及び試験方法の設定について (ICH Q6A, 平成13年5月1日医薬審発第568号)
- 3) ICH Q11: 原薬の開発と製造 (化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) ガイドライン(案) step 2





サクラミルS2モック：QbDの方法論による 化学合成原薬開発モデル

第4回 遺伝毒性不純物の管理戦略

Sakuramil S2 Mock : A Model for Development of A Chemically-synthesized Drug
Substance Using QbD Approaches
PART 4
Control Strategy for Genotoxic Impurities

大塚製薬株式会社¹⁾，合同酒精株式会社²⁾，国立医薬品食品衛生研究所³⁾
長谷川隆¹⁾，中村博英²⁾，奥田晴宏³⁾

TAKASHI HASEGAWA¹⁾，HIROHIDE NAKAMURA²⁾，HARUHIRO OKUDA³⁾

Bulk Pharmaceutical Chemicals Department, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.¹⁾,

Enzyme & Pharmaceuticals Research Laboratory, Godo Shusei Co., Ltd.²⁾,

National Institute of Health Sciences³⁾

はじめに

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⁾を発表し、米国FDAも2008年にドラフトガイダンス²⁾を発表した。また、ICHにおいても2010年から複合領域のガイドラインとしてICH M7の策定が開始され、現在、Step 3³⁾の段階である。米EUではガイドラインが作成されてから数年が経過し、遺伝毒性不純物 (M7ではDNA反応性不純物または変異原性不純物) に対する理解やその管理戦略がすでに浸透している。しかしながら、本邦ではまだガイドラインがないことから、遺伝毒性不純物の具体的な対処方法や管理戦略の構築等に関する検討が始まったところである。

本稿では、サクラミルS2モックの遺伝毒性不純物の管理戦略の設定事例を紹介する。ただし、サクラミルS2モックは「2.3.S.2.6 製造工程の開発の経緯」の章に記載することを意図した内容であり、遺伝毒性不純物については管理戦略の概要が示されているだけでわかりにくい。そのため、「2.3.S.3.2 不純物」に記載する遺伝毒性不純物の内容に再構成した。また、サクラミルS2モックで議

論している内容は、EMAの遺伝毒性不純物ガイドラインおよびそのQ&A⁴⁾に従っているので、ICH M7 (Step 3) と相違する箇所については適宜注釈を加えた。

1. サクラミル原薬の製造工程の評価

サクラミル原薬の出発物質の製造工程も含めた製造方法の流れ図を図1に示した。サクラミル原薬の商業用製造方法はCP-6およびCP-8を出発物質とし、Step 1 およびStep 2 の2工程の製造工程を行う。

注) ICH M7 (Step 3) のなかに出発物質の製造工程に関するフロー図の要求はない。

しかし、「5 原薬及び製剤中の不純物に関する評価」の「5.1 合成不純物」の項に、「出発物質中の構造決定された不純物に加え、出発物質の合成に関する知識、特に変異原性を有する試薬の使用については、出発物質中の潜在的な不純物を知るうえで、とりわけ、そのような不純物が合成を通じて原薬に持ち越される可能性があることが合理的に予測できる場合には、重要な要素となる」との記載がある。