



(2) Stage2:プロセス適格性評価

PPQ実施結果:Step2 晶析

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

1. 製造条件

項目	管理幅	SKM001	SKM002	SKM003	SKM004	総合評価
水の濃度 (%)	20 - 35	28	30	28	30	合格
冷却速度 (°C/min)	0.15-0.50	0.20	0.42	0.36	0.36	合格
晶析最終温度 (°C)	14-24	18	16	18	18	-

2. 品質評価

項目		基準値	SKM001	SKM002	SKM003	SKM004	総合評価
類縁物質	総量	< 0.5%	0.29	0.35	0.26	0.28	-
	CP-8	< 0.10%	0.04	0.06	0.04	0.04	合格
残留溶媒	エタノール	< 0.40%	0.20	0.25	0.18	0.19	-
水分	水分量	< 0.10%	0.04	0.05	0.03	0.04	-

*本PPQはバーチャルな事例として設定 41



(2) Stage2:プロセス適格性評価

PPQ実施結果:Step2 晶析

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

1. 製造条件

項目	管理幅	SKM001	SKM002	SKM003	SKM004	総合評価
水の濃度 (%)	20 - 35	28	30	28	30	合格
冷却速度 (°C/min)	0.15-0.50	0.20	0.42	0.36	0.36	合格
晶析最終温度 (°C)	14-24	18	16	18	18	-

【冷却速度に関するコメント】

- ・今回PPQの4バッチ製造では、多少の変動がみられるものの管理幅内にて制御し稼働することができた。
 - ・今後は、商業生産において、安定的に稼働することを継続的に評価確認していく必要がある。
- 冷却速度に関しては、Stage3のContinued Process Verificationにて、引き続き議論する

*本PPQはバーチャルな事例として設定 42



2. 事例研究：サクラミル原薬

- (1) Stage1:プロセス設計
 - ・重要品質特性(CQA)
 - ・リスク評価
 - ・重要工程パラメーター(CPP)
- (2) Stage2:プロセス適格性評価*
 - ・PPQ 実施計画 / 結果
- (3) Stage3:Continued Process Verification*
 - ・初期の実施計画 / 結果
 - ・中期、後期の実施計画

サクラミル：H23年度厚生労働科学研究「原薬の開発・製造情報に関する研究」
*バーチャルな事例として設定

43



(3) Stage3:Continued Process Verification 初期の実施計画

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

- 目的:プロセスの安定度を評価する
- 対象ロット: PPQの4ロットも含め10ロット
- 評価項目:製品試験 類縁物質CP-8
- 評価方法:工程能力指数(Cp)を算出し評価。
- 評価基準と評価後の対応:

工程能力指数	初期の評価	中期の計画
1.33~ 工程能力高	工程が安定していると評価。 中期へ進む。	期間10ロット。 モニター項目10ロット毎。
1.00 ~1.32 まずまず	工程は概ね安定、中期へ進む。 但し、プロセスの変動要因を調査し 要因があれば改善	期間20ロット。 モニター項目5ロット毎。
0.00~0.99 工程能力不足	工程が安定していると言えない。プ ロセスの変動要因の調査を実施し 改善する。初期を繰り返す。	—





(3) Continued Process Verification 初期の評価・モニタリング項目

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

PPQの評価項目などをベースにContinued Process Verification初期の評価・モニタリング項目を選定する。

工程	項目	PPQ	Continued Process Verification初期
反応	時間ごとの反応率 (%)	モニター項目	* (削除)
	反応後CP-8濃度 (%) ;IPC	評価項目	モニタリング項目 (毎ロット)
濃縮	サクラミル溶液濃度 (L/kg)	モニター項目	モニタリング項目 (毎ロット)
晶析	水濃度 (%) ;CPP	評価項目	モニタリング項目 (毎ロット)
	冷却速度 (°C/min) ;CPP	評価項目	モニタリング項目 (毎ロット)
	母液中サクラミル濃度	モニター項目	モニタリング項目 (毎ロット)
	母液中CP-8濃度 (%)	モニター項目	モニタリング項目 (毎ロット)
品質	類縁物質CP-8	評価項目	評価項目 (品質)
品質	製品 平均粒径	モニター項目	モニタリング項目 (毎ロット)

*: 反応後のCP-8濃度が基準1.2%以下をPPQで確認できたために削除

45



(3) Continued Process Verification 初期の評価・モニタリング項目の管理表

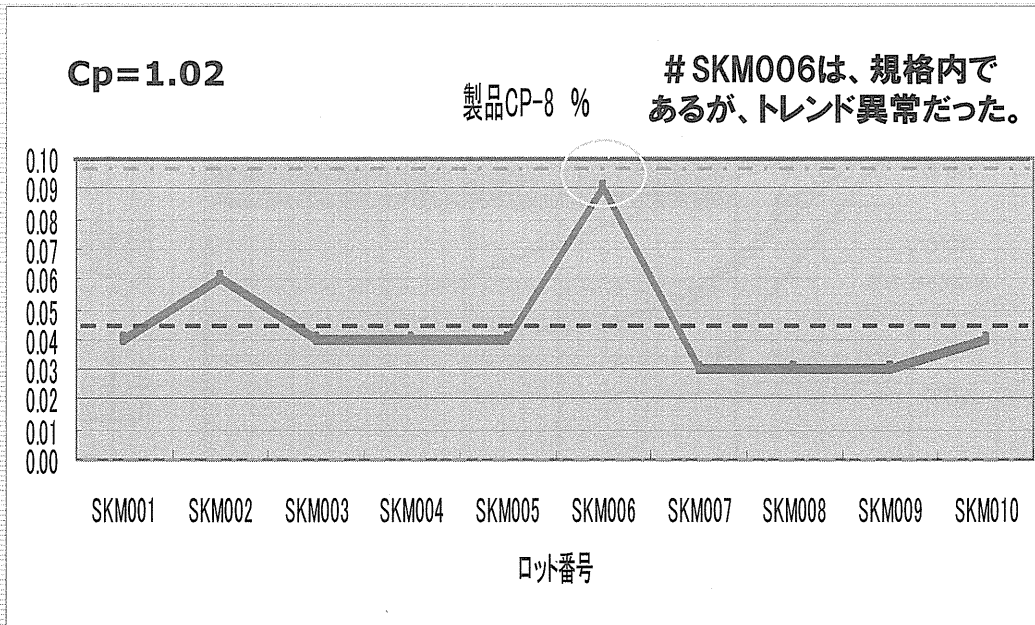
Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

ロット番号		製品CP-8	反応後CP-8	晶析 CP-9濃度	晶析 水濃度	晶析 冷却速度	母液中 CP-8濃度	製品粒径
	単位	%	%	L/kg	%	°C/min	g/L	μm
	上限	0.1	1.2	10	35	0.50	-	-
	下限	0.0	0.0	4	20	0.15	-	-
SKM001	PPQ	0.04	0.8	5.5	28	0.20	0.14	85
SKM002	PPQ	0.06	0.7	5.5	30	0.42	0.14	93
SKM003	PPQ	0.04	0.9	5.5	28	0.36	0.13	91
SKM004	PPQ	0.04	0.8	5.6	30	0.36	0.13	89
SKM005	初期							
SKM006	初期							
SKM007	初期							
SKM008	初期							
SKM009	初期							
SKM010	初期							
	ロット数	4	4	4	4	4	4	4
	平均(x)	0.05	0.80	5.53	29.00	0.34	0.14	89.50
	最大	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	最小	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	σ	0.01	0.08	0.05	1.15	0.09	0.01	3.42
	CP値	1.8	1.6	20.0	2.2	0.6	#VALUE!	#VALUE!
	x+3σ	0.07	1.0	5.7	32	0.6	0	99.75
	x-3σ	0.02	0.6	5.4	26	0.1	0	79.25



(3) Continued Process Verification 初期の「CP-8」の結果

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3



47



#SKM006の調査 (1/2)

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

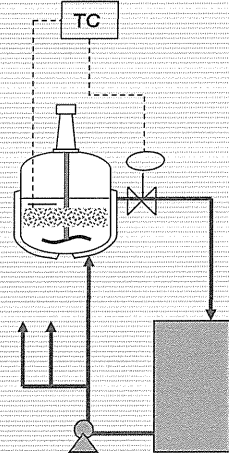
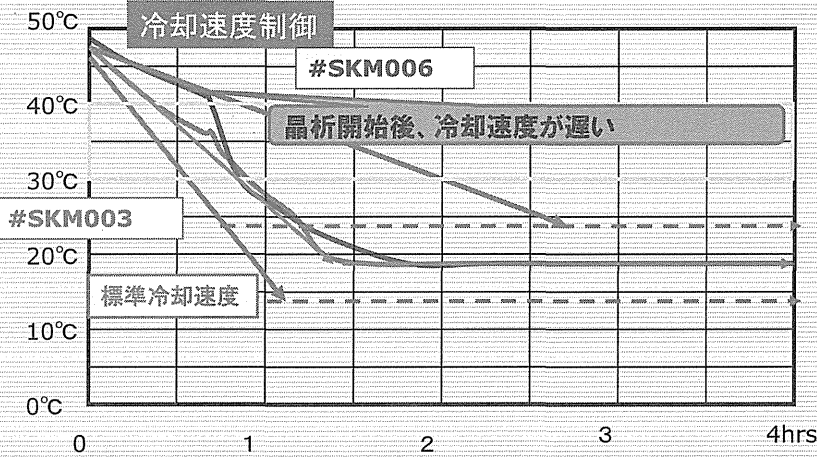
- 製造工程に逸脱・異常はなかった。
- 製品試験においても逸脱や異常はなかった。
- モニタリング項目の変動について、他のロットと比較すると、製品粒径が小さかった。
- 製品粒径は晶析工程の影響が大きいため、晶析工程をさらに詳細調査した。

48



#SKM006の調査 (2/2) : 晶析工程

晶析温度 : 48→18℃にて冷却
 冷却速度CPP: 0.15~0.50℃/min (標準0.36℃/min)

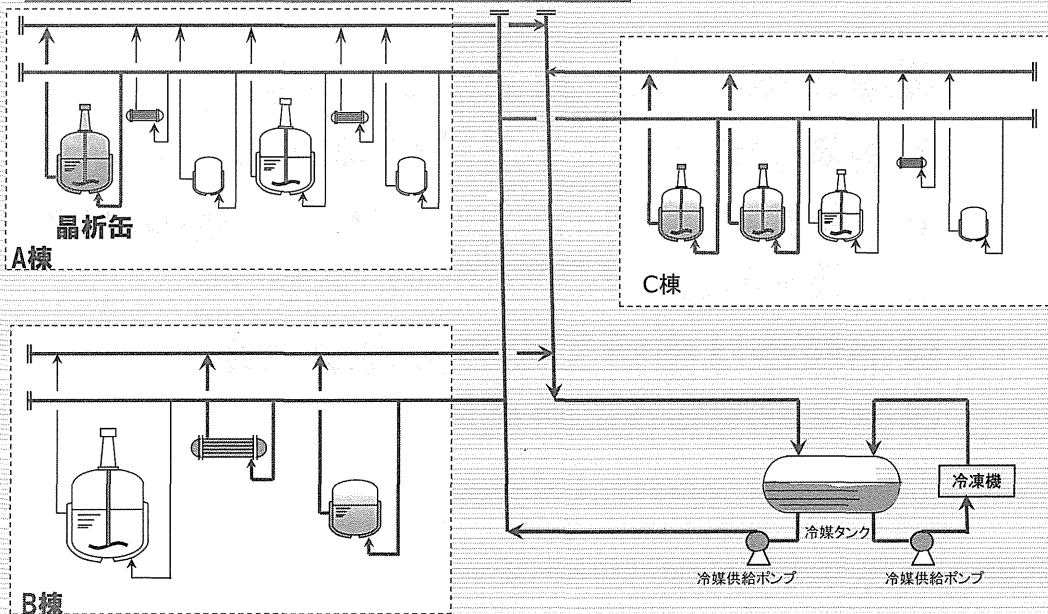


冷却開始時に、他でも冷媒使用があったため冷媒能力が不足し冷却速度が遅くなった。そして、冷却能力復帰後に冷却が一気に進み40→30℃の冷却が速くなり、結晶が小さくなった。このため、ろ過性が悪くなりCP-8が多く含有している母液が残存し、製品中のCP-8量が増加したと考えられた。

⇒晶析開始時の冷媒不足で冷却速度の一定制御ができなかった。



晶析冷却開始時の冷媒能力低下の要因



通常稼働していないB棟で予定外の濃縮操作を行ったので、B棟のコンデンサーと受槽で冷媒を使用した。
 →A棟晶析缶にて、冷媒能力が不足した



Stage3: Continued Process Verification 初期の実施結果まとめ

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

工程能力指数 1.02。 ▶

以下の処置を行い、次のステップの中期に進む。

- 是正措置:(トレンド異常を踏まえて)、冷却開始前に、冷媒の使用状況から、一定の冷却速度が実施できるように能力を確認する。
- 対象ロット:20ロット
- モニタリング:モニター項目は5ロット毎実施。

51



Stage3: Continued Process Verification 中期の実施計画

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

- 目的:変動要因の把握。「管理された状態」の検証
- 対象ロット: 20ロット
- 評価項目:製品試験 類縁物質CP-8
- 評価方法:工程能力指数(Cp)を算出し評価。
- 評価基準と評価後の対応:

工程能力指数	評価
1.33以上 工程能力高い	「管理状態」と評価し、後期へ進む。
1.32以下	品質へのリスク評価を行い、「管理状態」と言えるかを評価し、後期へ移行を判断する。 変動要因の有無を調査し要因があれば改善する。

- モニタリング:モニター項目は5ロット毎に実施する

52



Stage3: Continued Process Verification

後期 の実施計画

Stage 1 > Stage 2 > Stage 3

年次レビューで実施することを製品品質照査の手順などに予め定めておく。

- 目的: 工程の堅牢度が維持されていることを確認する
- 対象ロット: 前年度の製造全ロット
- 評価項目: 製品試験 類縁物質CP-8
- 評価方法: 工程能力指数 (Cp) を算出し評価。
- 評価基準と評価後の対応:
 - 1.33 \geq Cp: 維持されている。
 - Cp < 1.33 & 中期のCpより高い: 維持されている。
 - Cp < 1.33 & 中期のCpより低い:
 - 低下要因を調査し工程改善を行う。
- モニタリング: 中期と同じ項目を年1ロット実施。

53



本日の講演内容

1. プロセスバリデーション概説

- ・プロセスバリデーションに関する規制の動向
- ・日本、米国、EUにおけるプロセスバリデーションの概要
- ・新FDAガイダンスの概要

2. 事例研究: サクラミル原薬

- ・新FDAガイダンスによるプロセスバリデーション活動

3. まとめ

54



3. まとめ:プロセスバリデーション活動

開発段階

ロプロセス設計

プロセス管理戦略を確立するとともに、原薬の重要品質特性(CQA)および重要工程パラメーター(CPP)を設定し、商業用プロセスを決定する

ロプロセス適格性評価

商業用プロセスを再現性良く実施できることを評価する
・構造設備の適格性評価 / プロセス性能適格性評価

商業生産段階

Continued Process Verification

商業生産にてプロセスがバリデートされた状態を継続的に保証する

プロセスバリデーション活動は製品ライフサイクル全般に渡る

55



ご清聴、ありがとうございました

56



Special Thanks

原薬GMP委員会メンバー（2013年12月20日現在）

- | | | |
|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 西田 裕 | <input type="checkbox"/> 倉嶋秀樹 | <input type="checkbox"/> 小原井佳苗 |
| <input type="checkbox"/> 富田貞良 | <input type="checkbox"/> 川島伸夫 | <input type="checkbox"/> 佐藤嘉紀 |
| <input type="checkbox"/> 田原直樹 | <input type="checkbox"/> 高橋政弘 | <input type="checkbox"/> 大木秀徳 |
| <input type="checkbox"/> 武田幸雄 | <input type="checkbox"/> 長谷川隆 | <input type="checkbox"/> 土井 理 |
| <input type="checkbox"/> 平田 淳 | <input type="checkbox"/> 畑山勝浩 | <input type="checkbox"/> 野呂昭文 |
| <input type="checkbox"/> 古田土真一 | <input type="checkbox"/> 佐藤勝彦 | <input type="checkbox"/> 奥谷太一 |
| <input type="checkbox"/> 百永眞士 | <input type="checkbox"/> 西田佳孝 | <input type="checkbox"/> 應田豊雄 |
| <input type="checkbox"/> 井上国見 | <input type="checkbox"/> 佐野 毅 | <input type="checkbox"/> 北村英之 |
| <input type="checkbox"/> 三浦いずみ | <input type="checkbox"/> 松本篤志 | <input type="checkbox"/> 清水理恵 |
| <input type="checkbox"/> 至田康志 | <input type="checkbox"/> 平井啓一 | <input type="checkbox"/> 後藤 洋 |
| <input type="checkbox"/> 加藤昌靖 | <input type="checkbox"/> 音山芳春 | <input type="checkbox"/> 阿部大輔 |
| <input type="checkbox"/> 苅谷金弥 | <input type="checkbox"/> 黒田智子 | <input type="checkbox"/> 駒形俊和 |

工程デザインで得られた知識の展開

原薬開発において得られた知識から、プロセスバリデーションで具体的に何を評価するのか、そして日常的工程確認（Ongoing Process Verification）においてどのようにリンクさせていくのかについて考察するために、ICH Q11、FDAのPVガイダンス、EMAのPVガイドライン及びEU-GMP Annex 15の記載内容について確認した。

ICH Q11 原薬の開発と製造

（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）

7 プロセス・バリデーション／プロセス評価**7.1 一般原則**

プロセス・バリデーションとは、**設定パラメータ内で稼働する工程が、設定規格及び品質特性に適合した中間体・原薬を製造するために効果的かつ再現性よく機能できること**に関する文書による確証である（ICH Q7）。

プロセス・バリデーションには、製造工程の設計段階から実生産を通して、**製造工程が適切な品質の原薬を一貫して供給できることを、科学的に証拠付けるデータの収集と評価**を含めることができる。

原薬の製造工程のバリデーションは、それを使用した製剤が商品として流通するまでに完了しなければならない。バイオテクノロジー応用医薬品の製造工程、又は原薬の無菌工程及び滅菌工程の場合は、プロセス・バリデーションを支持するデータが承認申請添付資料の一部に含まれる

（3.2.S.2.5）。通常は、非無菌の化学薬品の原薬の工程については、プロセス・バリデーションの結果は承認申請添付資料に含まない。

一般的にプロセス・バリデーションは、適切な数の生産バッチに関するデータの収集を必要とする（ICH Q7、章12.5 参照）。バッチ数は以下のいくつかの要因に依存するが、これらに限らない：

- （1）バリデーションを行う製造工程の複雑さ、
- （2）製造工程の変動のレベル、
- （3）特定の工程に関して得られている実験データの量や工程の知識。

従来のプロセス・バリデーションに代わる方法として、初回商業用生産時、及びその後の製品ライフサイクルを通じた継続的改善を目的とする製造プロセスの変更のためのプロセス・バリデーションの実施内容の一部として、継続的工程確認（ICH Q8）を利用することができる。

Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices

3. プロセス性能適格性確認 (PPQ) の計画

プロセス性能適格性確認 (PPQ) の段階では、製造条件、管理、試験及び期待される成果を記載した計画書 (written protocol) が必須である。計画書には以下の要素について考察することを推奨：

- ・ 操作パラメータ、操作の限界及び入力する成分 (原材料) を含む製造条件
- ・ 収集すべきデータ及びそれを評価する時期とその方法
- ・ 実施すべき試験 (工程内、出荷、特性分析) 及びそれぞれの重要な処理ステップの合否基準
- ・ 単位操作及び特性ごとのサンプリング場所、サンプル数、サンプリング頻度を含むサンプリング計画。サンプル数は、バッチ内とバッチ間で品質に関して統計的な信頼性を確保するために適切であるべきである。信頼水準は、試験する特定の特性に関連することから、リスク分析により選択することができる。この段階でのサンプリングは、典型的な通常の生産よりも広範囲に行うべきである。
- ・ 品質の高い製品をプロセスが恒常的に生産する能力について科学及びリスクに基づく決定をするための評価基準とプロセス性能指標 (Process Performance indicators)。

評価基準は以下を含むべき：

- － 収集したすべてのデータを解析する際に使用すべき統計的手法の記述 (例えば、バッチ内及びバッチ間の変動の両方を定義する統計的な評価基準)
- － 期待した条件からの逸脱及び適合しないデータの取り扱いの措置。PPQの観点から、文書化した、科学的な妥当性が無い状態でデータを除外すべきではない。
- ・ もし、それ以前に完了していなければ、設備の設計、ユーティリティ及び設備の適格性確認、担当者の教育訓練及び評価、物質のソース (成分及び容器/包装)。
- ・ 工程、工程内物質及び製品を測定する分析方法のバリデーションの状態。
- ・ 適切な部署及び品質部門の照査及び承認。

表 バリデーションプログラムの主要な要素

EMA Guideline on PV, Annex I, Process Validation Scheme	EU-GMP Annex 15 (PIC/S GMP Annex 15 ; 現行)	EU-GMP Annex 15 (Final Draft ; Brussels, 6 February 2014)
製造工程の簡潔な記述	a) プロセスの簡略な記述	a) プロセスの簡略な記述
最終製品の出荷規格 (申請資料への参照)	d) 出荷可否判定のための最終製品の規格	b) 調査すべき CQA の要約
モニターすべき重要工程又は重要工程パラメータの要約	b) 調査すべき重要な工程段階の概要	c) 関連する限度を伴う CPP の要約
実施する予定の追加試験 (例えば、提案する判定基準及び適切であれば分析法バリデーション)		d) バリデーションにおいて調査又はモニターする重要でない品質特性 (non-critical QA) 及び工程パラメータ (non-critical PP) 及びそれらを含める理由
	c) 使用する装置及び設備のリスト (測定/モニター、記録装置を含む) 並びに校正の状況	e) 使用する装置及び設備のリスト (測定/モニター、記録装置を含む) 並びに校正の状況
試験方法 (申請資料への参照) の詳細	e) 該当する場合、分析方法のリスト	f) 分析方法のリスト及び必要な場合、分析法バリデーション
判定基準を含めた提案する工程内管理	f) 合否判定基準を伴う提案された工程内管理	g) 合否判定基準を伴う提案された工程内管理及び各工程内管理を選択した理由
	g) 合否判定基準を伴う、実施すべき追加試験、及び必要な場合、分析法バリデーション	h) 合否判定基準を伴う実施すべき追加試験
サンプリング計画—どこで、何時、どのようにサンプルを採取するのか	h) サンプリング計画	i) サンプリング計画及びその根拠
記録の方法の詳細及び結果の評価	i) 結果の記録、評価方法	j) 結果の記録及び評価の方法
		k) バッチの出荷の手順及び適用される場合は認定の手順
	j) 職務及び責任	l) 職務及び責任
提案する実施時期についての計画表	k) 提案された実施時期についての計画表	m) 提案する実施時期についての計画表

FDA ガイダンス及び EU-GMP 又は EMA ガイドラインを考慮すると、バリデーションで検証が必要な項目は以下になる。

1. 原薬の重要品質特性（原薬 CQA）
2. 重要工程パラメータ（CPP）
3. クリティカルでない品質特性（non-critical QA）
4. クリティカルでない工程パラメータ（non-critical PP）
5. 工程内管理（IPC）
6. 実施すべき追加試験

サクラミル原薬 S2 モックの中から、上記の項目に該当する箇所を以下に示す。

1. 原薬の重要品質特性（原薬 CQA）

Table 2.3.S.4.1-1 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
	遺伝毒性不純物 CP-6	液体クロマトグラフィー	10 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)

^aリアルタイムリリース試験（RTRT）を適用する試験項目。

^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う。

Table 2.3.S.4.5-1 サクラミル原薬の管理戦略のまとめ (抜粋)

管理形式 原薬 CQA (2.3.S.2.6) / 限度値↓	工程管理 (工程内試験とプロセスパラメータを含む)	物質特性管理 (原材料 / 出発物質 / 中間体)	製造プロセス設計への影響	CQA は原薬で試験されるか/ 原薬の規格に含まれるか (2.3.S.4.1)
類縁物質 (1)				
- CP-9-1 1.0%以下	Step 1 の DS	中間体 CP-7 における不純物 CP-7-1 が 1%以下		No/Yes
- CP-8 0.10%以下	Step 2 の結晶化工程の DS	Step 2 の反応に対する RTRT: 1.2%		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 DS	出発物質 CP-6 における鏡像異性体、ジアステレオマーが各 1%以下	ラセミ化反応および禁制環化反応は生じない	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 0.5%以下		中間体 CP-7 における不純物合計が 5%以下		Yes/Yes
遺伝毒性不純物				
- CP-6 10 ppm 以下		- CP-6 中の CP-4 が 0.3%以下		Yes/Yes
- CP-3,4,5,6 の合計 25 ppm 以下	Step 2 の再結晶工程の DS	- 原薬中の CP-6 が 10 ppm 以下 - CP-6 中の CP-4 が 0.3%以下、CP-3 及び CP-5 が 0.1%以下	これらの不純物は反応性が高い、疎水性が異なり再結晶工程で除去	No/No
残留溶媒				
- エタノール 5000 ppm 以下	Step 2 の再結晶工程後の工程管理試験 LOD が 0.40%以下			No/Yes
- テトラヒドロフラン 720 ppm 以下	Step 1 後の製造工程		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
- n-ヘキサン 290 ppm 以下				No/No
- ジクロロメタン 600 ppm 以下	Step 2 の溶媒置換及び再結晶		Step 2 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
含量				
サクラミル原薬 98~102%				Yes/Yes

2. 重要工程パラメータ (CPP)

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	標準 操作範囲	デザインスペース	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%）	28～32	25～35	原薬 CQA と統計的、機能的に関連する。
Step 2			
冷却速度（°C/min）	0.36	0.15～0.5	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%）	28～32	20～35	重要：冷却速度の上限とともに脱イオン水の上限

3. クリティカルでない品質特性 (non-critical QA)

クリティカルでない品質特性 (non-critical QA) の解釈が微妙であるが、CQAのうち、原薬規格に設定しなかった品質特性と解釈した。

前述の Table 2.3.S.4.5-1 のうち、No/No の項目の遺伝毒性不純物の CP-3,4,5,6 の合計及び残留溶媒のテトラヒドロフラン、n-ヘキサンが該当する。

4. クリティカルでない工程パラメータ (non-critical PP)

初期リスク評価で特定され、多変量解析を行った工程パラメータで重要でないことが確認された PP が該当する。

Table 2.3.S.2.6-11 Step 1 の多変量解析の結果のまとめ (抜粋)

パラメータ	標準操作範囲	デザインスペース	特性又はパラメータの重要度とその妥当性
クロロギ酸エチルの量 (モル当量、CP-6 に対して)	2.5	2~7.5	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 CP-7-1 (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三ナトリウムの当量 (モル当量、CP-6 に対して)	1.1	0.75~4	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 (liters/ kg 、 CP-6 に対する THF の量)	5.8	3~15	重要でない：妥当性－ CP-7-1 (エチル類縁体) に対して両レンジともにリスクは低い
反応温度	N/A	還流	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 エタノールの量 (liters/ kg 、CP-6 に対して)	5.9	4~10	不純物合計に軽微な影響を及ぼす。Step 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 (°C)	20	14~26	不純物合計に軽微な影響を及ぼす。Step 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 (°C)	42.5	≤ 50	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：均質なスラリー系の反応であり、スケール及び設備に依存しない。暴露を長引かせた苛酷状態の実験でも品質に影響しない

Step 2 の反応及び結晶化工程（出発物質特性を含む）

Table 2.3.S.2.6-15 Step 2 の多変量解析の結果のまとめ（抜粋）

パラメータ	標準操作範囲	デザインスペース	特性又はパラメータの重要度とその妥当性
CP-8 の量（当量（eq）、CP-7 に対する）	1.05	0.9～2	重要でない*
水相と有機相の比（水酸化ナトリウム水溶液の量に対するジクロロメタンの量の比率）	1	0.25～1.25	重要でない*
反応の濃度（liters/ kg、CP-7 に対するジクロロメタンの容量）	3	0.25～5	重要でない*
最終温度（℃）	18	14～24	重要でない：CP-8 の残存量に影響しない
最終濃度（liters/ kg、CP-9 に対するエタノールの量）	4.5	3～8	重要でない：CP-8 の残存量に影響しない
添加時間（min）	30	15～60	重要でない：CP-8 の残存量に影響しない
攪拌速度（rpm）	test	150～350	重要でない：CP-8 の残存量に影響しない
水を追加するまでの待ち時間（hr）	test	≥2	重要でない：水の量を増加して、ろ過するまでの待ち時間を延長した実験において、不純物は認められなかった

5. 工程内管理（IPC）

サクラミル原薬の製造工程では、Step 2 の工程内管理（反応終点及び乾燥終点）が設定されている。Step 1 には工程内管理は設定されていない。

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

6. 実施すべき追加試験

Step 1 の工程内管理（反応終点及び乾燥終点）を追加する。

また、出発物質（CP-6、CP-8）及び中間体（CP-7）を含めた。

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）

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）

中間体 CP-7 の管理

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）

現在、主に実施されていると考えられる内容

実生産スケールの製造ロットの数	PV			Commercial manufacturing																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Step 1																					
CPP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
non-critical PP																					
工程内管理 (IPC)	○	○	○																		
中間体試験 (MA)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
追加試験 (MA or non-critical QA)																					
Step 2																					
CPP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
non-critical PP																					
工程内管理 (IPC)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
原薬 CQA (出荷試験項目)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
RTRT 又は Skip testing の項目	○	○	○							○											○
追加試験 (non-critical QA)																					
ロット内均一性	○	○	○																		

実生産スケールの製造ロットの数	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	
Step 1																					
CPP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
non-critical PP																					
工程内管理 (IPC)																					
中間体試験 (MA)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
追加試験 (MA or non-critical QA)																					
Step 2																					
CPP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
non-critical PP																					
工程内管理 (IPC)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
原薬 CQA (出荷試験項目)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
RTRT 又は Skip testing の項目										○											○
追加試験 (non-critical QA)																					

ライフサイクルを通して評価する内容の一例

実生産スケールの製造ロットの数	PQ		PV		Ongoing Process Verification						Commercial manufacturing										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Step 1																					
CPP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
non-critical PP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○											○
工程内管理 (IPC)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○											○
中間体試験 (MA)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
追加試験 (MA or non-critical QA)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○											○
Step 2																					
CPP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
non-critical PP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○											○
工程内管理 (IPC)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
原薬 CQA (出荷試験項目)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
RTRT 又は Skip testing の項目	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○											○
追加試験 (non-critical QA)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○											○
ロット内均一性		○	○	○																	
実生産スケールの製造ロットの数	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	
Step 1																					
CPP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
non-critical PP										○											○
工程内管理 (IPC)										○											○
中間体試験 (MA)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
追加試験 (MA or non-critical QA)										○											○
Step 2																					
CPP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
non-critical PP										○											○
工程内管理 (IPC)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
原薬 CQA (出荷試験項目)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
RTRT 又は Skip testing の項目										○											○
追加試験 (non-critical QA)										○											○

Step 2 の工程内管理は RTRT が設定されているため、全ポイント○とした。