

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のバックワールド・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。

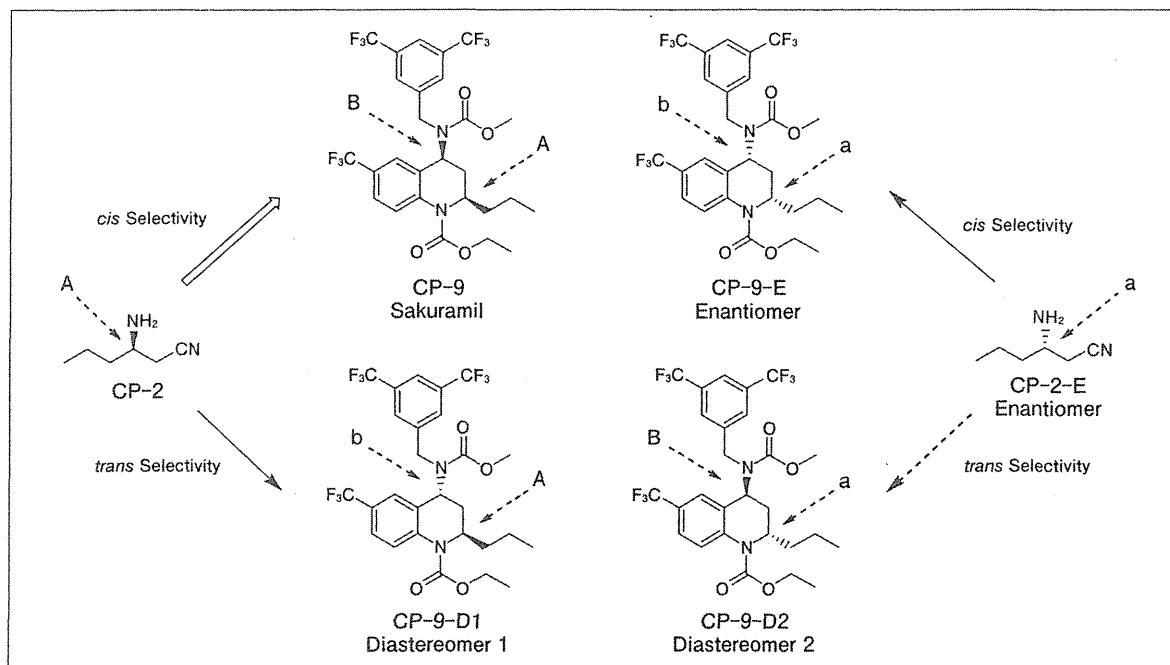


図2 可能性のある鏡像異性体およびジアステレオマー

薬

## 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

性体の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。

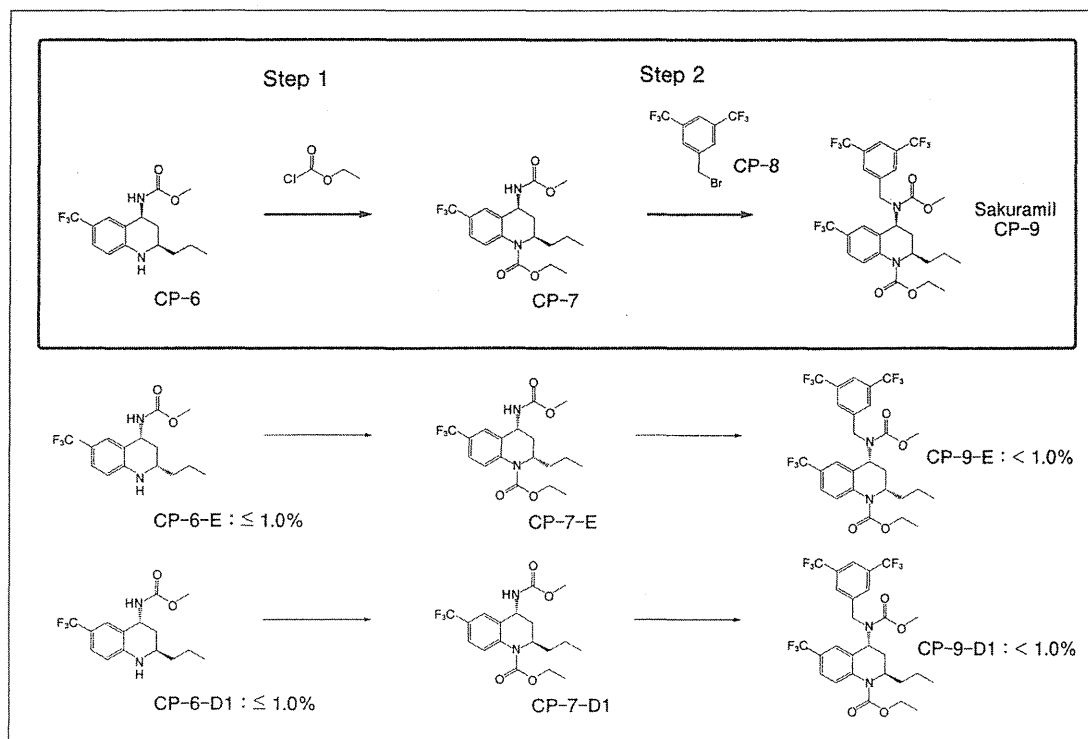


図3 CP-6に含まれるキラルな不純物の挙動

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 <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	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 <sup>4</sup> 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 <sup>4</sup> CP-2の供給業者の規格で管理
その他(個々) <sup>3</sup>		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	●● <sup>5</sup>	▲▲ <sup>5</sup>	
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<sup>1)</sup>，合同酒精株式会社<sup>2)</sup>，国立医薬品食品衛生研究所<sup>3)</sup>  
長谷川隆<sup>1)</sup>，中村博英<sup>2)</sup>，奥田晴宏<sup>3)</sup>

TAKASHI HASEGAWA<sup>1)</sup>，HIROHIDE NAKAMURA<sup>2)</sup>，HARUHIRO OKUDA<sup>3)</sup>  
Bulk Pharmaceutical Chemicals Department, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.<sup>1)</sup>,  
Enzyme & Pharmaceuticals Research Laboratory, Godo Shusei Co., Ltd.<sup>2)</sup>,  
National Institute of Health Sciences<sup>3)</sup>

#### 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<sup>1)</sup>を発表し、米国FDAも2008年にドラフトガイダンス<sup>2)</sup>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 3<sup>3)</sup>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&A<sup>4)</sup>に従っているため、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の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。

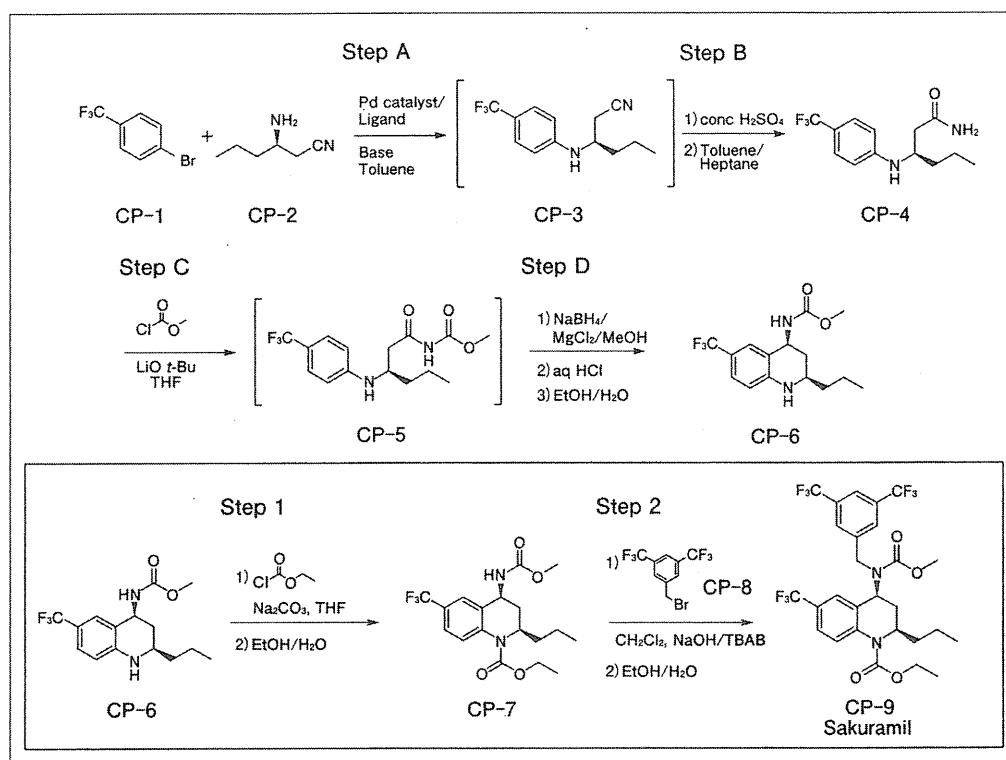


図1 サクラミル原薬の製造方法の流れ図

また、ICH Q11の合成原薬の出発物質の選定の妥当性においても、「申請者は、提案する出発物質を明確に示した現行の原薬の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。」との記載があるので、出発物質の製造方法の内容についても把握しておくことが必要と思われる。

なお、欧米の承認申請においては、出発物質の選定の妥当性の議論に出発物質の製造工程も含めたフロー図が求められる。

### (1) サクラミル原薬に存在する可能性のある遺伝毒性不純物の特定

サクラミル原薬に存在する可能性のある遺伝毒性不純物を特定するため、構造が確認できているすべての有機不純物を評価した。

はじめに、サクラミル原薬の製造に使用する出発物質、原材料、試薬および中間体、出発物質および中間体中の構造が決定された不純物、生成する可能性のある副生成物および分解生成物等の構造が特定できている化合物について、開発段階で得られた安全性に関わるデータを確認するとともに、文献情報およびデータベースの検索を行い、変異原性および発がん性に関する毒性情報につい

て調査した。

その結果、CP-4およびCP-6はAmes試験が陽性であり、また、CP-8はAmes試験が陰性であった。

次に、変異原性および発がん性に関する明確な毒性情報がなかった化合物について、その化学構造から構造活性相関 (Structure-Activity Relationships : SAR) により変異原性について予測した。その結果、CP-3およびCP-5 (いずれも単離しない中間体) はアニリン骨格に基づく警告構造を示した。

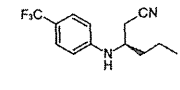
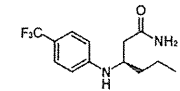
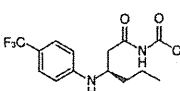
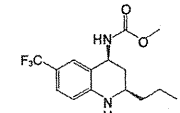
表1にサクラミル原薬に存在する可能性のある遺伝毒性不純物をまとめた。

注)本項に示した内容は、ICH M7 (Step 3) の「6 ハザード評価の要件」に記載された事項に該当する。

安全性に係わるデータとして、本邦では労働安全衛生法において新規化学物質の有害性調査の実施 (第57条の3項) が必要なため、出発物質や単離される中間体等についてはAmes試験が行われている場合が多いと考えられ、その結果が利用できる。

毒性情報およびSARの予測結果から、ICH M7 (Step 3) の表1に示された定義に従ってすべての不純物をClass 1 ~ Class 5の5段階に分類し、提案される管理措置に従って管理していくことになる。

表1 サクラミル原薬に存在する可能性のある遺伝毒性不純物

コード番号	構造式	起源	遺伝毒性の評価
CP-3		CP-6を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	警告構造：アニリン骨格
CP-4		CP-6を製造する際の 中間体	Ames試験が陽性 (警告構造：アニリン骨格)
CP-5		CP-6を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	警告構造：アニリン骨格
CP-6		出発物質	Ames試験が陽性 (警告構造：アニリン骨格)

本項に記載した不純物をM7の定義に従って分類すると、Ames試験が陽性のCP-4およびCP-6はClass 2に、SARにより警告構造が認められたCP-3およびCP-5はClass 3に、CP-8はハロゲン化アルキルの警告構造を有するもののAmes試験が陰性であったことからClass 5に分類される。

## 2. 遺伝毒性不純物の管理戦略

### (1) 遺伝毒性不純物の濃度限度値

サクラミル原薬の1日最大投与量は60mgであることから、サクラミル原薬における遺伝毒性不純物の濃度限

### (2) サクラミル原薬の製造工程の評価

出発物質のCP-6およびCP-6に含まれる可能性のあるCP-3、CP-4およびCP-5は遺伝毒性不純物であるため、Step 1でCP-6およびこれらの不純物のアニリンのアミノ基とクロロギ酸エチルを効率的に反応させるように商業用製造方法を設計した。CP-6と同様に、これらの遺伝毒性不純物の反応性も高く、遺伝毒性がないカルバメート体に変換される(図2)。さらに、生成したCP-7(中間体)およびCP-9(サクラミル原薬)は疎水性が高いため、Step 1およびStep 2の結晶化工程により、未反応のCP-3、CP-4、CP-5および反応して生成した副生成物(CP-3、CP-4、CP-5の各カルバメート体)は十分に除去される。

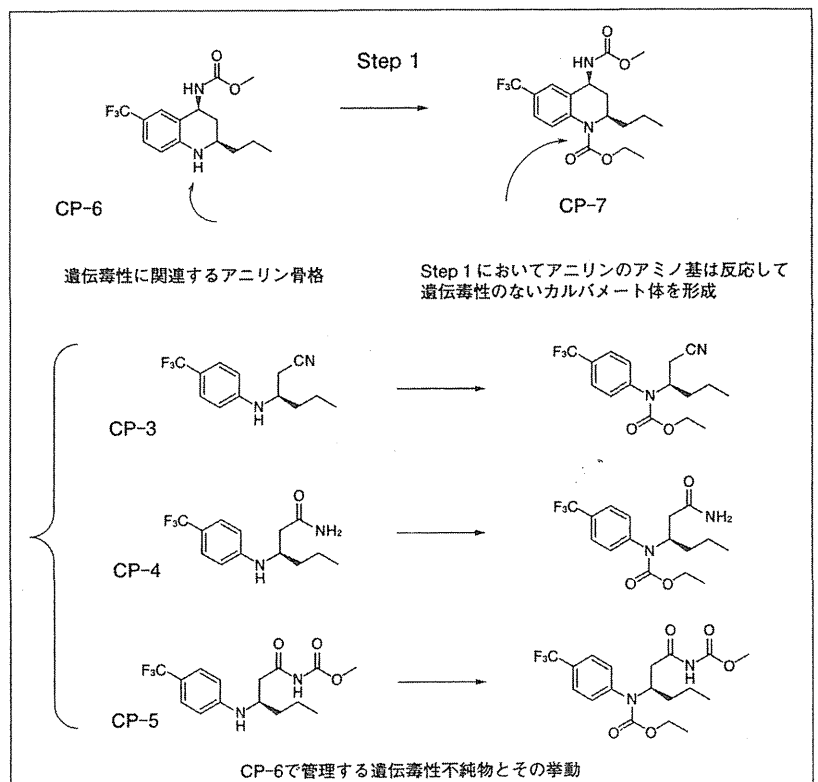


図2 遺伝毒性の可能性のある不純物とその反応性



度値(M7では許容限度値)は以下のように計算した。

サクラミル原薬の1日最大投与量：60mg(=0.06g)

TTC値：1.5 $\mu$ g/day

遺伝毒性不純物の濃度限度値 = TTC  $\div$  1日最大投与量  
= 1.5 $\mu$ g/day  $\div$  0.06g/day  
= 25ppm

## (2) 遺伝毒性不純物の判定基準

CP-3, CP-4, CP-5およびCP-6の警告構造はいずれもアニリン骨格であることから、サクラミル原薬における判定基準として、上記の計算で得られた濃度限度値25ppmをこれら4化合物の合計の判定基準に適用した。また、不純物挙動実験の結果および最終の遺伝毒性不純物であるCP-6の管理戦略も考慮して、サクラミル原薬中に残留するCP-6(出発物質)の判定基準を10ppm以下、CP-3, CP-4, CP-5の合計の判定基準を10ppm以下と設定した。

注)本項に示した内容は、ICH M7(Step 3)の「7 リスクの特性解析」に記載された事項に該当する。

EMAの遺伝毒性不純物ガイドラインのQ&Aの7項において、複数の遺伝毒性不純物が存在する場合、構造の類似性がない場合には、個別にTTC値1.5 $\mu$ g/dayを適用可能であるが、構造が類似している遺伝毒性不純物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測されるため、構造が類似した遺伝毒性不純物の合計の限度値を1.5 $\mu$ g/dayとすることが推奨されている。サクラミルS2モックではこの規定に従って、CP-3~CP-6の4種類の遺伝毒性不純物の合計をTTC以下(25ppm以下)となるように設定している。

なお、ICH M7(Step 3)では「7.4 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量」の項において、原薬の規格について規定された複数の変異原性不純物がある場合には、「表3：全不純物に対する許容摂取量」に従った限度とすることが規定されている。この場合、構造の類似性については規定されておらず、EMAの遺伝毒性不純物ガイドラインのQ&Aにおける規定と異なるので注意が必要である。

## (3) 遺伝毒性不純物の製造工程における挙動からの考察

CP-3, CP-4およびCP-5において、遺伝毒性の原因であるアニリンのアミノ基の反応性とパージファクター(不

純物の除去率)は直接関係する。CP-4のアミノ基と比較して、CP-3およびCP-5のアミノ基のクロロギ酸エチルとの反応性は100倍以上大きいことから、反応が一番遅いCP-4が最も多く残留することが予測される。したがって、サクラミル原薬を製造する際に、CP-6中に残留するCP-4に個別規格を設定して管理することは合理的である。そこでCP-6にCP-4を添加した不純物挙動実験を行った結果、CP-4を1%添加してもサクラミル原薬において10ppm未満となることが確認できた。

この結果および開発段階の実績(0.01%以下~0.04%)を考慮し、不純物挙動実験でサクラミル原薬において10ppm未満となることが確認できた1%の約1/3に相当する0.3%をCP-6におけるCP-4の管理値として設定した。また、開発段階においてCP-6中にCP-3およびCP-5は検出されなかったため、CP-6においてCP-3およびCP-5の個別規格を設定する必要はないと判断し、その他個々の不純物として0.1%以下で管理することとした。これらの管理により、サクラミル原薬中のこれら3つの遺伝毒性不純物の合計を10ppm以下にすることを担保する。

上流工程(出発物質CP-6)におけるCP-4の重要管理点は、(5)項にまとめたすべての遺伝毒性不純物の管理戦略の一部である。

## (4) 遺伝毒性不純物の管理戦略を支持するデータ

Step 1およびStep 2の多変量実験計画に基づいてデザインスペースを検討した際に得られた遺伝毒性不純物の最も高いレベルの挙動を図3に示した。デザインスペースの検討において、これらの遺伝毒性不純物の残存に影響を及ぼす工程パラメータは特定されなかった。また、出発物質CP-6に管理値に対応するCP-3, CP-4およびCP-5を添加しても、Step 1の中間体CP-7において、CP-3, CP-4, CP-5はいずれも10ppm未満であり、サクラミル原薬では1ppm未満であった。

なお、これらの遺伝毒性不純物は生成した目的物(CP-7およびサクラミル原薬)とは疎水性が大きく異なり、よく除去できることから、これらの遺伝毒性不純物の除去は工程溶媒への溶解性に基づくものと考えられ、スケール非依存性であると判断できた。

## (5) 遺伝毒性不純物の管理戦略

遺伝毒性不純物の管理戦略を以下にまとめた。

### ①CP-6(出発物質)の管理戦略

CP-6は原薬の規格に設定して管理する(CP-6の判定

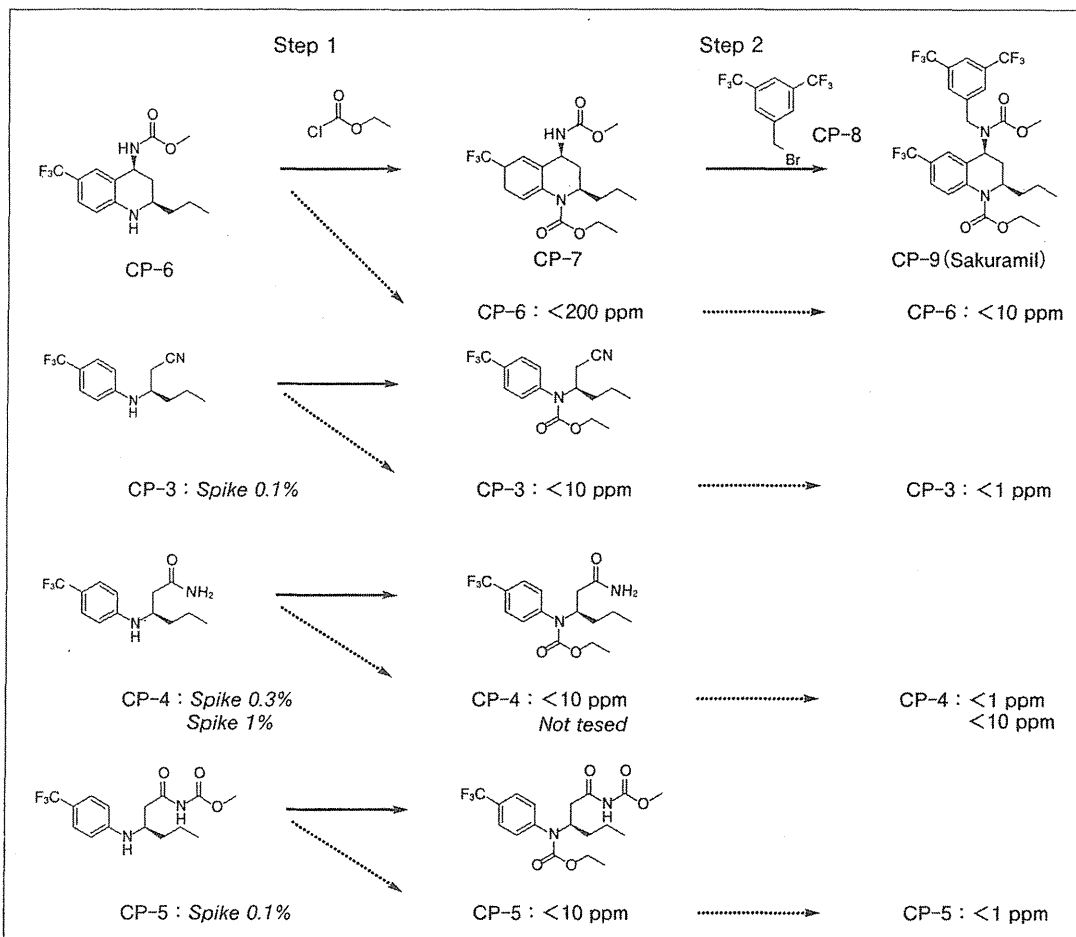


図3 遺伝毒性不純物の製造工程における挙動  
構造が変化する場合の実線の矢印で、構造が変化しない場合は破線の矢印で示した。

基準は10ppm以下)。

出発物質としてStep 1に導入されるCP-6は、デザインスペースを構築したStep 1およびStep 2の製造工程を経るとき、サクラミル原薬において10ppm未満である。

### ②CP-3、CP-4およびCP-5の管理戦略

出発物質CP-6において、CP-4は個別規格を設定する不純物として0.3%以下の管理値で管理する。なお、CP-3およびCP-5の個別規格は設定しないが、その他個々の不純物に含まれ、それぞれ0.1%以下の管理値で管理されている。

CP-3、CP-4およびCP-5が出発物質CP-6に設定した管理値に適合し、デザインスペースを構築したStep 1およびStep 2の製造工程を経るとき、サクラミル原薬に残留するこれら3つの遺伝毒性不純物の合計は10ppm以下が担保できる。

### ③CP-3、CP-4、CP-5およびCP-6の合計の管理戦略

全体的な遺伝毒性不純物の管理戦略として、上記①お

よび②で管理することにより、サクラミル原薬においてCP-6およびCP-3、CP-4、CP-5の合計が25ppm未満となることを十分に担保できる。

注)本項に示した内容は、ICH M7(Step 3)の「8 管理」に記載された事項に該当する。

「8.1 製造工程由来不純物の管理」に原薬の管理戦略を構築するための4つの方法(オプション)が示されている。

オプション1：適切な分析法を用いて許容限度値またはそれよりも低い値を判定基準とする試験を原薬の規格に含める。

オプション2：適切な分析法を用いて許容限度値またはそれよりも低い値を判定基準とする試験を、原料、出発物質もしくは中間体の規格に含めるか、または工程内試験として実施する。

オプション3：適切な分析法を用いて許容限度値よ

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

りも高い値を判定基準とする試験を、原料、出発物質もしくは中間体の規格に含めるか、または工程内試験として実施する。これには実証された不純物の挙動と除去に関する理解、追加試験の必要がないほど原薬中の不純物の量が許容限度値より低くなることを保証する関連した工程の管理を伴う。

オプション4：工程パラメータと残留不純物のレベルに対するその影響（不純物の挙動と除去に関する知識を含む）の理解と、その不純物に対し試験を行う必要がないほど原薬中の不純物のレベルが許容限度値よりも低いという十分な確信があること。

CP-6は、許容限度値(25ppm)よりも低い判定基準(10ppm以下)を原薬の規格に設定していることから、オプション1の管理に相当する。

CP-3、CP-4およびCP-5は、許容限度値(25ppm)よりも高い判定基準(管理値0.1%以下または0.3%以下)を出発物質に設定していることから、オプション3の管理に相当する。

(6) サクラミル原薬の規格及び試験方法

表2にサクラミル原薬の規格を、表3にサクラミル原薬の管理戦略のまとめ(遺伝毒性不純物のみ抜粋)を示した。

表2 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
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
	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
純度試験	重金属	重金属試験法 第2法
	類縁物質(1) CP-9-1 CP-8	液体クロマトグラフィー
	類縁物質(2) その他(個々) 合計	液体クロマトグラフィー
	遺伝毒性不純物 CP-6	液体クロマトグラフィー
	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
	乾燥減量	乾燥減量試験法
強熱残分	強熱残分試験法	
含量	液体クロマトグラフィー	

\*リアルタイムリリース試験(RTRT)を適用する試験項目  
\*\*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ロットの頻度で、25ロット未満の場合には1年間に1ロットにつき試験を行う

表3 サクラミル原薬の管理戦略のまとめ(遺伝毒性不純物のみ抜粋)

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 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)
遺伝毒性不純物 • CP-6 10 ppm以下 • CP-3, 4, 5, 6の合計 25 ppm以下	Step 1 および 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 (個別規格設定), CP-3およびCP-5が各 0.1%以下(その他個々に 含まれる)	これらの不純物は反応性 が高く、疎水性が異なり 再結晶工程で除去	Yes/Yes  No/No

薬

## おわりに

本稿では、遺伝毒性不純物の管理戦略についてサクラミルS2モックの事例を紹介した。サクラミル原薬の遺伝毒性不純物の管理戦略は、①頑健な製造プロセス(アニリンのアミノ基をStep 1で反応させて消失)に加え、②製造プロセスの遺伝毒性不純物の除去能力(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出発物質の遺伝毒性不純物の管理(3つの遺伝毒性不純物の代表としてCP-4に個別規格を設定)、④サクラミル原薬の遺伝毒性不純物の規格(CP-6が10ppm以下)によって総合的に保証している。この結果として、4種類の遺伝毒性不純物のうち、サクラミル原薬の規格にはCP-6のみを設定し、CP-3、CP-4およびCP-5については、出発物質CP-6の管理値に設定して上流管理を行うという管理戦略を構築している。

高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS)などの分析技術(テクノロジー)の進歩に伴い、従来困難であった微量成分の分析が可能となり、その強い毒性から遺伝毒性不純物についてもICH M7で議論され、管理することが求められている。しかし、微量成分の分析が可能と

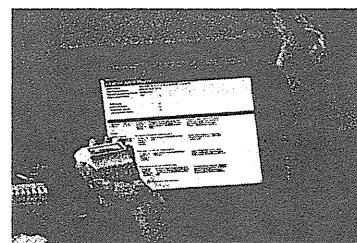
なっても、原薬の出荷試験においてルーチン管理するには課題が多いものと思われる。原薬の品質を損なうことなく出荷試験における遺伝毒性不純物の微量分析の数を少なくするためには、プロセスの十分な理解と上流管理を可能とする工程能力を基に管理戦略を構築する必要がある。本稿で紹介した遺伝毒性不純物の管理戦略の設定事例が参考になれば幸いである。

### ■参考文献

- 1) GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006, London, 28 June 2006
- 2) Guidance for Industry, Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches, Draft Guidance, December 2008
- 3) 「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」ガイドライン(案)」に関する御意見・情報の募集について、平成25年3月26日、厚生労働省医薬食品局審査管理課
- 4) Questions and answers on the "Guideline on the limits of genotoxic impurities", EMA/CHMP/SWP/431994/207 Rev. 3, 23 September 2010

# 温湿度のモニタリングに 大きな労力を費やしていませんか？

現場ではシンプルな作業に対して複雑で時間のかかる  
モニタリング方法が使用されがちです。



著者：ジョン・オールダス（ヴァイサラ ライフサイエンス 製品マネージャー）

ヴァイサラのライフサイエンス部門プロダクトマネージャー。電子工学と電気科学を学び、工学士を取得。西イングランド大学で講師を務め、デジタル/機械工学の教鞭を執り、熱電対列で使用する多結晶シリコンのマイクロ構造およびインテリジェントデータ取得センサの開発に従事。米国移住後、Kaye Instrumentsで製品責任者として12年間勤務し、同社の温度バリデーションシステムを開発。その後、Veriteq Instrumentsに入社。2010年にヴァイサラが同社を買収。それを機に、ライフサイエンス分野のソフトウェアおよびハードウェア両方の製品責任者として、活躍の場を広げている。

チャンバー、室内、倉庫などの温湿度モニタリングにおける要求事項は、一見ごくシンプルな内容に思われます。要求項目をリストアップすることは比較的容易にできます。

まず、製品が置かれている条件を正確に記録するシステムがあること。次に、その環境が規定値を超えたときにアラーム通知できるシステムであること。そして、この保管環境の環境および発生したすべてのアラームに関するレポートを作成できるシステムであること。インターネットで簡単に検索しただけで、これらの項目を満たすモニタリングシステムが数多く存在することがわかるでしょう。

しかし、シンプルであるべきタスクを達成するのに、複雑で時間のかかるツールを導入している設備が見受けられます。

## チャートレコーダー： 小型の簡素なシステム

最も簡素なシステムはチャートレコーダーです。設置作業がごく簡単で、測定箇所につき1台取り付けるだけで完了します。一定のスピードに設定されたチャートにペンで記録され、モニタリングしている環境条件の履歴が記録されます。また、チャートレコーダーに局所アラーム機能を設定することもできるため、チャートレコーダーで十分だという方もいるでしょう。簡単に取り付けられ、バリデーションは不要かほとんどいらないうえ、もし壊れたとしても別の安価なレコーダーと交換すればよいので、単純で、安価で、メンテナンスも容易であり、簡単に3~4台のチャンバーをモニタリングするケースであれば、お勧めといえます。

しかし、モニタリングの規模がさらに大きくなると、話はもう少し複雑になります。50カ所をモニタリングしなければならない場合には、チャートレコーダーにこだわると、逆に費用がかさむ結果となります。1週

間ごとにチャートを交換するとなると、担当者は記録の収集と保管に毎週丸1日を要することになるからです。規定値を超えた値を探すには、それぞれのチャートを調べ、規定値外温度を見つけ、逸脱レポートを作成するのにさらに1日を要するでしょう。このような段階では、コンピュータ化を考慮するべきでしょう。

## カスタマイズされたビル空調管理 システムと監視制御システム

### 大規模なシステムV.S. シンプルな要求

しかし、以前は選択肢が限られ、簡単だったモニタリングシステムは、だんだん複雑になってきています。モニタリングシステムには、ユーザーの要求に応じてデザインされる、カスタムソフトウェアパッケージを使用するべきでしょうか？ それとも、既存のビル空調管理システム（BMS）をモニタリングのために使用するべきですか？（本来はモニタリング目的のために設計されたシステムでしょうか？）、あるいは標準品のパッケージ製品を使用するべきでしょうか？（これはシンプルなシステムですが、機能に制限があるかもしれません）

また、モニタリング以外の課題にも考慮が必要となります。コンピュータ化されたシステムを使用する場合、バリデーションの担当者とも協働し、国が定める21 CFR Part 11（連邦規則第21条第11章）などのガイドラインも順守することが義務付けされており、コンピュータ化システムを使用する場合には、電子記録と電子署名も考慮する必要があります。そのうえ、外部監査やGAMPの分類も検討しなくてはなりません。

ソフトウェア設計会社はコーディング規則に従い、顧客によるプロセスの監査（実地および書面）を受ける必要があります。ソフトウェアは、GAMPではカテゴリ1から5までに分類されます。カテゴリ1はMicrosoftのWindowsなどの広く普及されたインフラ的なソフトウェア、カテゴリ5はユーザーの要求に

基づいて、特注のカスタムデザインで設計されたソフトウェアに該当します。このGAMPのカテゴリー分類のレベルが上がるほど、監査やバリデーションのデザインはより複雑になってきます。

チャートレコーダーで数カ所をモニタリングするだけなら、ソフトウェアも電子記録も電子署名もいらず、それ故、21CFR Part 11要求への対応も必要とせず選択は比較的簡単でした。しかし、モニタリングの規模が大きくなると、何が最良の選択といえるでしょうか。新しいモニタリングシステム導入や検証のバリデーションに、どの程度の労力を費やすべきか、総合的なメリットを考慮して選択する必要があります。

施設にすでに備わっているBMSを利用するのも1つの方法です。ただ、このシステムには、モニタリング対象を追加できるという柔軟性がありますが、不都合な点もいくつか存在します。

まず、そうした大規模な特注システムで変更が発生した場合、すべての変更のバリデーションを簡単に行えるだろうか。その変更管理は単純なのか、複雑なのか。日々のアラーム通知、レポート作成、制御をどう管理するのか。個別のエリア担当者がそれらを管理する（もしくは管理を任せる）必要がある場合はどうか。本来、BMSは工場で運用されるものであり、技術者が効率的に製品やプロセスに特有の環境条件を実現できるように、制御用に設計されたものなのです。

このため、BMSは規模や条件によっては、環境条件のモニタリングには大掛かり過ぎるケースもあるため、シンプルではなく、あまりお勧めできません。

BMSと少し異なるものに監視制御システム(SCADA)がありますが、こちらも同じような問題があります。VBAコードを使用して表計算シートでマクロを組むように、SCADAベースのソフトウェアを使用して、シンプルなモニタリングシステムを設計することは可能です。プラットフォームは標準品ですが、必要な機能を達成するために、非常に多くのカスタムプログラミングを実行することになります。

このため、査察官から、コーディングの基準をチェックされることになるでしょう。このチェックには、GAMPカテゴリー5のソフトウェアで求められているバリデーション書類についても提示を求められ

ることになります。

このように、シンプルなモニタリングシステムの構築に対して、非常に多くの労力が必要となってきます。

## 汎用のモニタリングシステム

### 規制に準拠した簡単でサポートされたシステム

市販されている汎用のモニタリングソフトウェアでできることには限界がありますが、そのように設計されていることを常に理解していることが重要となります。

モニタリングソフトウェアには、記録、アラーム通知、レポート作成の3つの必須となる機能があります。それぞれの構成の複雑さは個々の要件に照らして評価する必要がありますが、通常はGAMPカテゴリ3か4とみなされることがほとんどです。このタイプのシステムの有利点は、まず、変更管理プロセスでもバリデーションされた状態を容易に維持できる点です。

また、ユーザーやモニタリング箇所の追加が比較的容易な点も挙げられます。ユーザーは常に、標準以外の幾つかの項目が汎用品では、達成できないといった経験をすることがあります。しかし、これを踏まえても、汎用品の最大の利点は、究極のところ、導入が比較的簡単で、法令順守の状態を保持しやすいということになります。

さらに、汎用のソフトウェアでは、たいいてい特注のシステムよりも迅速にテクニカルサポートを受けられるという点も挙げられます。まず、特定の拠点に関するプロジェクトファイルの保管が不要で、また、インストールで難しい問題が起こることがなく、ソフトウェアの制作会社が据付時適格性評価(IQ)／運転時適格性評価(OQ)プロトコルのようなバリデーションプロセスを簡略化するソリューションや、バリデーションサービスを提供してくれます。そしてなによりも、モニタリングシステムの導入はユーザー自身のプロジェクトであるということです。

検討すべき最も重要な点は、ソフトウェアのデバッグに無駄な時間を費やすのか、ソフトウェアを賢く利用するのかという点です。

大規模なシステムは有用なツールとなり得ますが、小規模の施設には不向きなケースもあるため、運用面を含めて検討されることが必要でしょう。

# VAISALA

ヴァイサラ株式会社 製品に関するお問い合わせはライフサイエンス担当まで

TEL : 03-3266-9611 FAX : 03-3266-9610

お問い合わせフォーム : [www.vaisala.co.jp/contact](http://www.vaisala.co.jp/contact) url : [www.vaisala.co.jp](http://www.vaisala.co.jp)

セミナー情報はこちら ▶

[www.vaisala.co.jp/seminar](http://www.vaisala.co.jp/seminar)

## 第5回世界薬学会議(PSWC)の 2014年4月開催に向けて 国際薬学連合(FIP)・Oliver van der Spek氏に聞く

国際薬学連合(FIP: International Pharmaceutical Federation)が主催する第5回世界薬学会議(2014 PSWC)が2014年4月13~16日の4日間、オーストラリア・メルボルンで開催される。

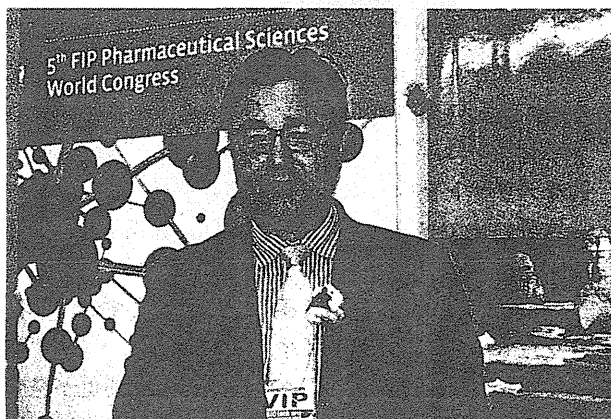
メインテーマ「2020年の彼方に見える薬科学-ヘルスケア新時代の台頭」のもと、世界から集まる薬科学者が最先端の研究成果を報告するとともに、薬科学の未来への展望が語られるという。FIPのManager Marketing & Public RelationsのOliver van der Spek氏は「第5回薬科学世界大会に日本からも多数参加いただき、日本の最新のトレンドを報告してほしい。ぜひ、薬科学の新しい発展に寄与していただきたい」と呼びかけている。

### ●多彩なプログラムを企画

2014 PSWCの開催地であるメルボルン。オーストラリアの南東部に位置し、その斬新なデザインと文化が溢れる活気に満ちた都市であり、観光客も多数訪れる人気スポットでもある。

PSWCはFIPの学術部門(BPS)が中心となって、3~4年ごとに世界各国で開催されており、2004年には京都を会場として薬科学関連で世界最大級の会合が行われた。PSWCの企画・運営には日本薬剤学会も関与しており、これまでFIPの学術部門では日本からは永井恒司氏、橋田充氏、杉山雄一氏らが大きな貢献を果たしてきたが、現在は分科会委員長などの形で佐々木均氏、鈴木洋史氏、尾関哲也氏らも参画している。

今回の主なプログラムは、①新興市場、レギュレーション体制、国際協調、天然医薬品などの「東洋と西洋の出会い」、②バイオインフォマティクス、バイオマーカーと個別化医療などの「最も必要な場に届ける医薬品」、③ナノ医療、材料科学、添加剤などの「将来の新しい医薬品開発のための技術」、④バイオシミラー、健康技術評価、21世紀における治験などの「社会のニーズに応える」、⑤アカデミアと製薬企業のコラボレーションモデ



▲Oliver van der Spek氏。5月に東京で開催されたBIO tech 2013にFIPもブースを出展した。

ルや分子ライブラリーなどの「情報共有が生み出す新しい力」、⑥細胞治療、イメージングなどの「細胞の秘密を解き明かす」など。Spek氏は「スピーカーは全世界から集まり、さまざまなバックグラウンドをもつ専門家ばかり。プログラムはメインテーマを具現化するものとなっており、世界の医薬品を取り巻く科学の最近の取組みと未来の展望を見渡すことができる。また、2014 PSWCでは学生向け特別プログラムも用意されており、広い視野から新たな領域を開拓する新世代の薬科学者の育成も支援する」とシンポジウムの内容に自信を示す。

現在、ポスター、ショートオーラル発表の受付を行っており、アブストラクトの締切は今年12月1日であるという。詳細はホームページ(<http://www.fip.org/congresses>)を参照。



# 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5回 デザインスペースの設定(その1)

Sakuramil S2 Mock : A Model for Development of A Chemically-synthesized Drug  
Substance Using QbD Approaches  
PART 5  
Establishment of Design Space (Chapter 1)

ファイザー株式会社<sup>1)</sup>、国立医薬品食品衛生研究所<sup>2)</sup>

長山 敏<sup>1)</sup>、山田 純<sup>1)</sup>、奥田晴宏<sup>2)</sup>

SATOSHI NAGAYAMA<sup>1)</sup>、JUN YAMADA<sup>1)</sup>、HARUHIRO OKUDA<sup>2)</sup>

Global CMC, Pfizer Japan Inc.<sup>1)</sup>、National Institute of Health Sciences<sup>2)</sup>

### はじめに

前回までは、出発物質と管理戦略に関わるポイントについて解説してきた。今回から2回にわたってデザインスペースについてサクラミルモックの事例を用いて考察する。

ICH Q8/Q11ガイドラインでは、デザインスペースは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)と工程パラメータとの多元的な組み合わせと相互作用と定義している。また、このデザインスペース内で運用することは規制手続きを必要とする変更とはみなされないとしている。

市販後の商業生産にあつては、使用する原料といった入力変数や温度、時間といった工程パラメータを、それぞれ、あるいは関連付けて最適化することで、より経済的な生産コストや恒常的でより安定した品質の確保を追求していく。すなわち、継続的な工程改善が行われる。企業においても重要なことは、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である。そのために、あらかじめ設計段階から品質を作り込むことは決して新しいチャレンジではなく、多くの企業において従来から取り組まれてきたことである。また、新医薬品の製造販売承認取得がゴールではなく、製品のライフサイクルを

通じて、その終焉まで品質およびリスクをマネジメントしていく必要があることはいうまでもない。

ICHガイドラインでは、このような品質を作り込むため原薬開発の手法として、工程開発の検討から得られる知識、すでに得られている知識、基本原理、経験に基づく理解の組み合わせを利用することができることを指摘している。特に、より進んだ手法では、リスクアセスメントや実験計画法などを活用するなど、体系的なアプローチにより入力変数と工程パラメータの機構的理解を原薬の重要品質特性に関連付けていく。より進んだ手法によるか、従来の手法によるかにかかわらず、原薬の製法開発の段階で、各種の変動要因を最小にし、かつ原料の性質などの入力変数と工程パラメータの可変領域を知ることが非常に重要なアクティビティである。このように工程に対する理解が深まったとき、デザインスペースを提案することができるだろう。

デザインスペースは、あらかじめ市販後の商業生産における品質リスクを管理可能な領域を特定することであるともいえよう。言い換えるなら、承認審査という行政とのコミュニケーションを通じて、承認後の製造所における変更管理の許容域をあらかじめ合意するプロセスでもある。結果として、デザインスペースは不適合境界外にプロセスパラメータを変更してしまうリスクを軽減することにより、適切に品質が維持された原薬を継続的に



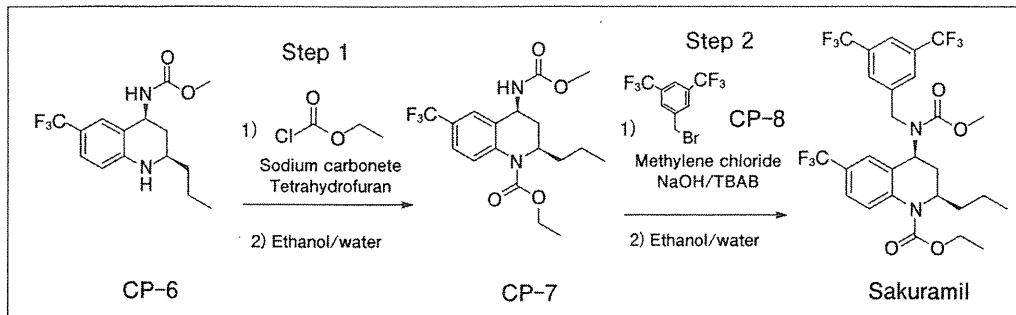


図1 サクラミル原薬の製造工程

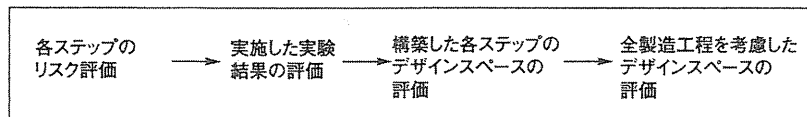


図2 デザインスペース構築の流れ

供給する枠組みを提供するといってもよいだろう。

## 1. サクラミル原薬のデザインスペースの設定

サクラミル原薬の製造はステップ1およびステップ2からなる(図1)。デザインスペースの設定にあたっては、原薬の重要品質特性に及ぼす製造工程の影響を、品質リスクマネジメントのプロセスおよびツールを組み合わせ研究した。おおまかなデザインスペース構築の流れを図2に示す。まず各ステップのリスク評価を行うが、これは一度だけでなく複数回行うことがある。次に、リスク評価の結果を利用して、優先度の高い工程パラメータについて実験を実施し、その結果に基づいて各ステップのデザインスペースを構築する。その後、各ステップのデザインスペースの検証を行い、検証結果をもとに全製造工程を考慮したデザインスペースの再構築を行い評価することによって、重要品質特性を満たす頑健な製造工程を構築する。

## 2. 各ステップのリスク評価プロセス

すべての製造工程パラメータ(物質特性、工程内管理

等を含む)を特定し、原薬の品質に及ぼす影響を評価するために、まず製造工程の各ステップを焦点領域(ひとまとめとしてリスク評価が実施可能な工程(通常、単位工程あるいはその組み合わせ))に分割することから始める。サクラミル原薬製造の製造においては、ステップ1を焦点領域#1(FA1)から#6(FA6)に分割し、ステップ2を焦点領域#1(FA1)から#6(FA6)にそれぞれ分割した。評価した焦点領域を表1に示す。

このリスク評価は、因果関係マトリクス(Cause and Effect Matrix, C&E Matrix)の手法により実施した。その際に評価した製造工程パラメータの例を表2に示す。リスク評価を行ったパラメータは入力変数である原料の品質、反応時間、反応温度、pHといった製造工程の不純物や残留物のプロファイルに直接影響を及ぼすもののみならず、文書化された手順、作業員および試験者の教育訓練といったGMPの要素も含むべきである。

表1 サクラミル原薬製造工程のリスク評価における焦点領域

焦点領域	ステップ1	ステップ2
FA1	反応	反応
FA2	反応液ろ過	反応停止、分液、洗浄
FA3	反応停止、分液	蒸留
FA4	結晶化	ろ過
FA5	結晶ろ過	結晶化
FA6	乾燥	乾燥

表2 リスク評価した製造工程パラメータの例

設備の組み立て	反応液のサンプリング	ろ過
原料の品質	水層のpH	洗浄液の量
投入/作業順序	分液操作	乾燥温度
原料投入時間/添加速度	溶媒置換	真空度
攪拌速度	結晶化時の濃度	文書化された手順
反応時間	結晶化の温度	作業員および試験者の教育訓練
反応温度		

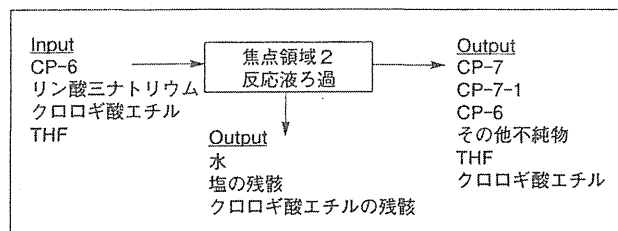


図3 因果関係マトリクスの例(ステップ1焦点領域2)

次に、因果関係マトリクスの1例を図3に示す。入力変数(Input)においては、未反応出発物質や出発物質に含まれる不純物、試薬、触媒等、あらゆるパラメータを洗い出し記載するとよい。出力変数(Output)には、有機層または水層ごとに含まれる未反応出発物質不純物、過剰試薬、試薬分解物、副生成物、残留溶媒等、複数の専門家によって議論し、もれなく網羅されることが重要である。さらに入力変数や出力変数と反応混合物の濃度、

溶媒量、投入速度といった製造工程パラメータと関連付けていく。

続いて前述した多岐にわたる製造工程パラメータのリスク評価においては、FMEAのリスクアセスメント手法を用いてスコア化し、順位付けを行った。スコア化には製品の化学的および物理化学的特性、製品もしくは類似製品で得た製造工程の開発研究やスケールアップの蓄積された知識、反応条件および後処理の検討で得られた知識、反応速度および反応機構が確立された知識を活用した。サクラミル原薬においては、スコア結果および製造工程の開発研究も考慮に入れ、高リスク、中程度のリスク、低リスクの3段階に分類した(表3)。参考までに、焦点領域2反応液ろ過工程を想定したスコア結果の例を表4に示す。

さらに、工程パラメータと物質特性の関連を評価する

表3 リスク評価によるサクラミル原薬の重要品質特性に影響を与える可能性

サクラミル原薬 重要品質特性	ステップ1						ステップ2					
	FA1	FA2	FA3	FA4	FA5	FA6	FA1	FA2	FA3	FA4	FA5	FA6
	反応	反応液ろ過	反応停止、分液	結晶化	結晶ろ過	乾燥	反応	反応停止、分液、洗浄	蒸留	ろ過	結晶化	乾燥
CP-6							M					M
CP-8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A						M
CP-3												
CP-4												
CP-5												
CP-7-1				M								
不純物の合計				M								M

High risk (H)：製品の品質に影響を与える品質特性およびパラメータ  
 Medium risk (M)：潜在的に製品の品質に影響を与える品質特性およびパラメータ  
 Low risk (L)：製品の品質に影響を与えない品質特性およびパラメータ

表4 リスク評価のスコアー表

ランク	5	10	10	10	合計
パラメータ	CP-7	CP-6	CP-7-1	その他の不純物	
洗浄液量	5	5	5	10	225
操作時間	5	5	5	10	225
反応混合物の濃度	5	5	5	10	225
最終溶媒量	5	5	5	10	225
溶媒量(水およびTHF)	5	5	5	10	225
添加の速度	10	10	5	5	250
CP-6の品質	1	1	5	10	165
塩基粒子径	5	1	5	5	135
残留リン酸三ナトリウム	5	5	1	5	135
投入速度	1	1	1	5	75

High risk (10)：製品の品質に影響を与える品質特性およびパラメータ  
 Medium risk (5)：潜在的に製品の品質に影響を与える品質特性およびパラメータ  
 Low risk (1)：製品の品質に影響を与えない品質特性およびパラメータ

表5 サクラミル原薬の製造工程で特定した焦点領域

- 1) ステップ1の反応
- 2) ステップ2の反応
- 3) ステップ1の結晶化
- 4) ステップ2の結晶化

ために、リスク分析の結果、重要品質特性に関係する可能性が高いとされた焦点領域と重要品質特性との交点について実験を行った。まず、不純物を管理する焦点領域ごとに実験計画を作成し、(a) 特定されたパラメータが品質特性に影響を及ぼすか否か、(b) この影響の程度を評価し、規格に適合するサクラミル原薬を製造できる立証された許容範囲(PAR)を特定するための実験を行った。サクラミル原薬の製造において特定された焦点領域を表5に示す。

### 3. ステップ1の反応の多変量デザイン

リスク評価の結果、ステップ1では反応工程と結晶化工程の2つの焦点領域が、サクラミル原薬の重要品質特性に影響を与える可能性が高い、あるいは中程度存在する領域として同定された。ここでは結晶化工程について紹介する。ステップ1では、目的とする中間体でないCP-7-1が不純物として生成し、CP-7-1はステップ1およびサクラミル原薬を得るステップ2の結晶化(工程)でほとんど除去され

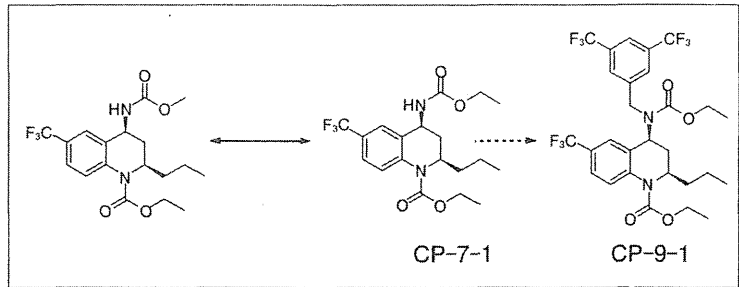


図4 CP-7-1(エチル類縁体)

ず、CP-7-1およびCP-9-1として混在し、サクラミル原薬の重要品質特性に影響を及ぼす可能性がある(図4)。

#### (1) ステップ1の結晶化(工程)の多変量デザイン

検討した実験デザインのパラメータおよび範囲を表6に示す。範囲については、開発の過程得られた知識や経験、生産工場での現実的な製造の実施可能性およびデザインスペースの柔軟性や頑健性を考慮して選択した。

表6 ステップ1の結晶化の実験計画(DoE)

パラメータ	低	標準	高
冷却速度(°C/min)	0.15	0.36	0.5
最終温度(°C)	14	20	26
最終濃度(L/kg of CP-6)	4	7.22	10
添加(滴下)時間(min)	15	30	60
脱イオン水の濃度(%w/w)	25	30	35
攪拌速度(rpm)	150	250	350
水添加後の保持時間(hr)	2	3	4
THFの濃度(%v/v)	1	3.5	6

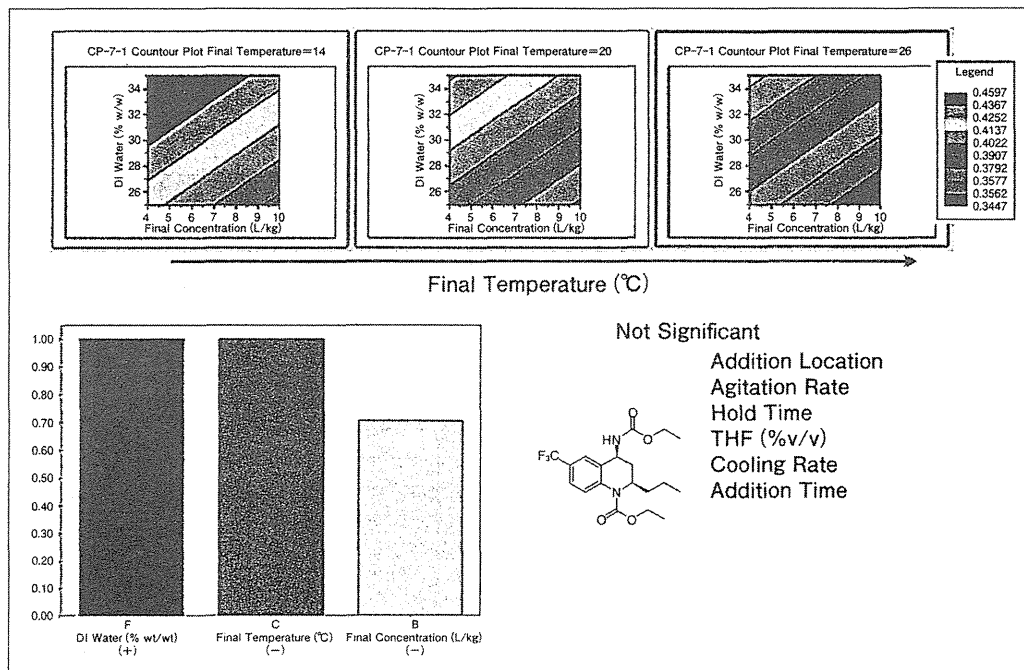


図5 ステップ1の結晶化工程におけるエチル類縁体のレベル

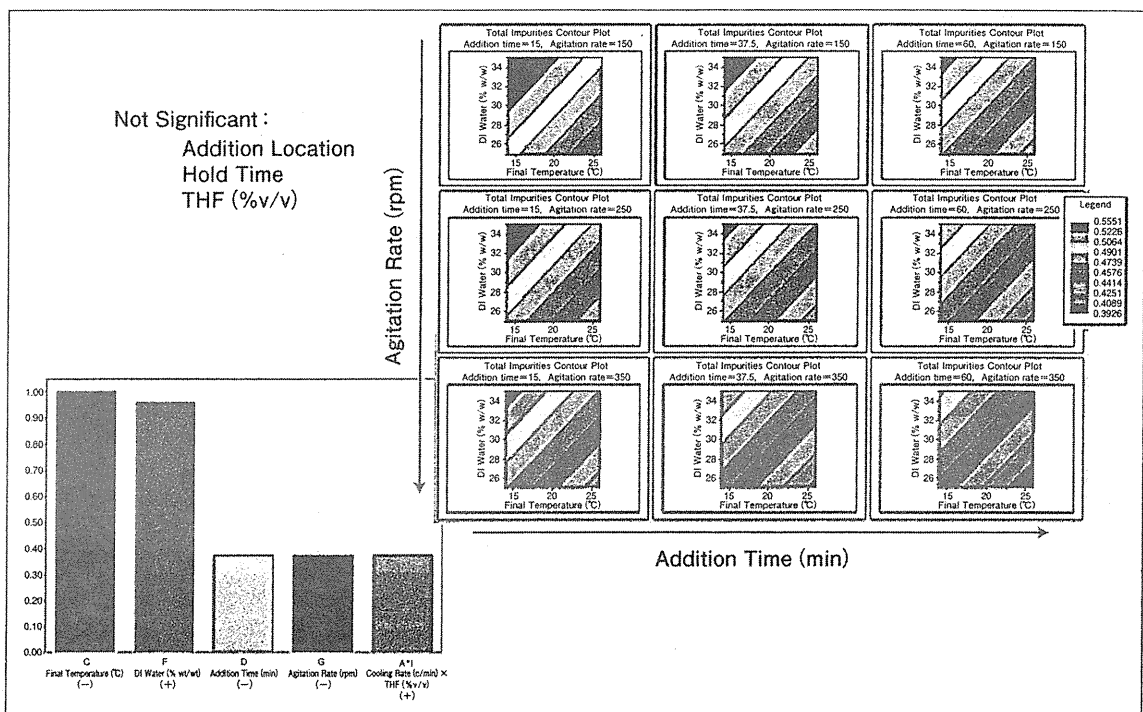


図6 不純物の合計 (%)

取得した結晶化工程の実験データから構築したデザインスペースの境界を図5および図6に示す。

結晶化(工程)における実験計画法(DoE)の結論をまとめた。

- すべての実験において、単離した生成物の不純物の合計はHPLCの面積百分率として0.3~0.5%の範囲であった。スケールアップおよび検討結果より、これらの不純物はステップ1の結晶化工程において、CP-7およびサクラミル原薬の品質規格よりも低いレベルに除去できることを示した。
- 結晶化工程を通して提案するデザインスペースにおいて、CP-7-1はほとんど除去されない。
- 提案するデザインスペースのなかで新規不純物が観察されなかったこと、また、既存のピークは標準状態よりも低いレベルであったことが示された。

## (2) ステップ1の結晶化工程(出発物質の特性を含む)の初期重要度リスク評価: 重要な特性またはパラメータの特定

表7にステップ1の結晶化工程の多変量解析の結果をまとめた。

本稿では、デザインスペースを構築する際の流れとサクラミルS2モックステップ1の反応液ろ過工程、結晶化工程の焦点領域の事例について解説した。次号ではデザインスペースの検証、全製造工程を考慮したデザインスペースの構築等について解説する予定である。

### 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) ICH Q8「製剤開発に関するガイドライン」
- 3) 厚生労働研究班 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)

表7 ステップ1の結晶化工程の多変量解析の結果のまとめ

パラメータ	デザインスペース	標準操作範囲	特性またはパラメータの重要度とその妥当性
結晶化工程におけるエタノールの容量	CP-6に対して 4~10L/kg	5.9	原薬のCQAと統計的、機能的に関連する。ステップ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
結晶化工程における水の容量	エタノールに対する水の容量(濃度) 10~50wt/wt	28~32%	原薬のCQAと統計的、機能的に関連する。ステップ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	14~26°C	20	原薬のCQAに軽微な影響を及ぼす。ステップ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