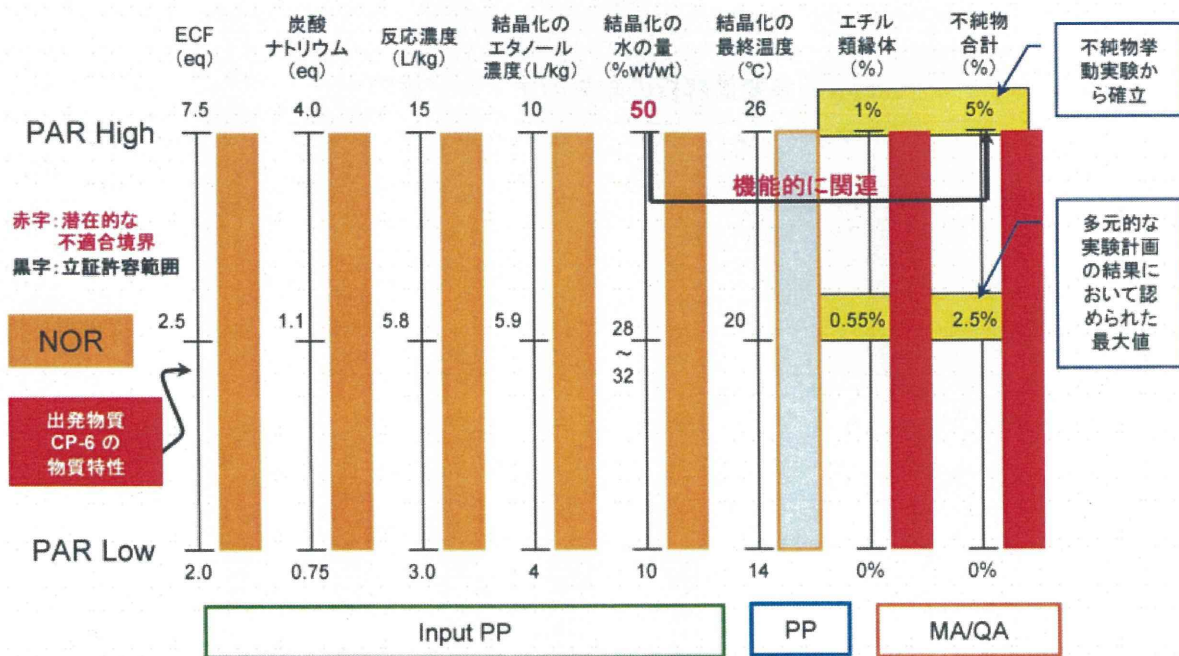


5)-1-1-4 Step 1 の多変量実験の要約

Step 1 の多変量実験の結果の要約を Figure 2.3.S.2.6-22 に示した。



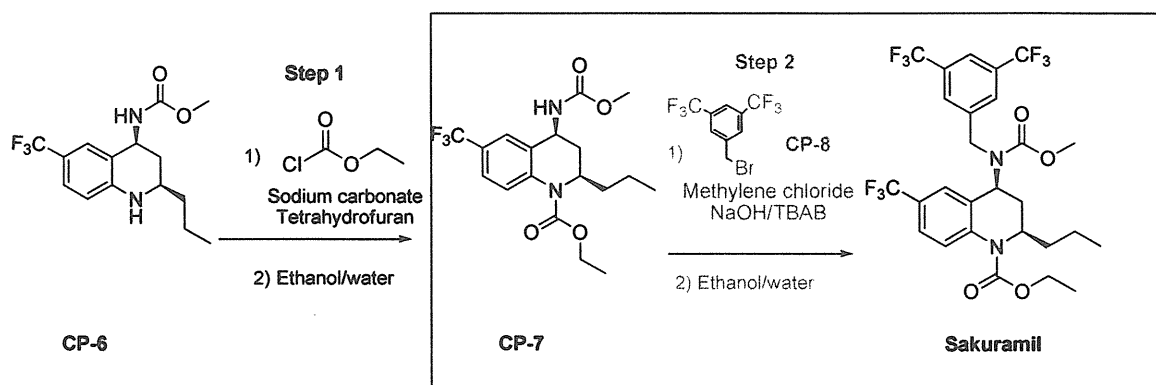
黒色矢印 (→) は品質特性 (QA) と工程パラメータ (PP) が機能的に関連することを示す。

Figure 2.3.S.2.6-22 Step 1 における単位操作の変数の組合せ

5)-1-2 Step 2

5)-1-2-1 Step 2 の反応

Step 2では、CP-7をジクロロメタン中でCP-8と反応させることにより、粗製サクラミルを得る。反応混合物をクエンチし、抽出し、溶媒をエタノールに置換して、サクラミルをエタノール及び水混合液から結晶化する。



5)-1-2-1-1 Step 2における不純物品質特性戦略：

反応の開発と組み合わせて行った不純物挙動（運命及び除去）データから、反応混合物中においてCP-8が1.2%のリスクレベルであれば、原薬において0.10%の規格を満たすことを示した。したがって、CP-8の使用量を制限し、反応の完結をモニターすることは、重要度と管理のためのオプションとして十分に考慮すべきである。それまでの開発の知識と組み合わせたリスク評価では、この化合物は高リスクであると想定されたことから、複数の不適合境界（edges of failure）が明らかにされ、デザインスペースを制限する要因となった。

CP-8の物質特性（MA）：この出発物質から不純物を管理するデザインスペースの能力を強調する多変量実験のために、CP-8の不純物が「高いレベル」のロットを選択した。リスクを評価し、許容できるレベルと重要度を決定することを助けるために、これらのデータは、実際の不純物挙動（運命と除去）のデータを補完する。

反応：

CP-8とCP-7の反応において、CP-8の使用量を制限して使用する。CP-8の消失を評価するために、PAT方法（全自動HPLC測定装置）を反応で使用する。さらに、実験計画の範囲を検討する際に、（1）新規不純物が生成していないか、そして（2）微量な構造既知の不純物が標準的な製

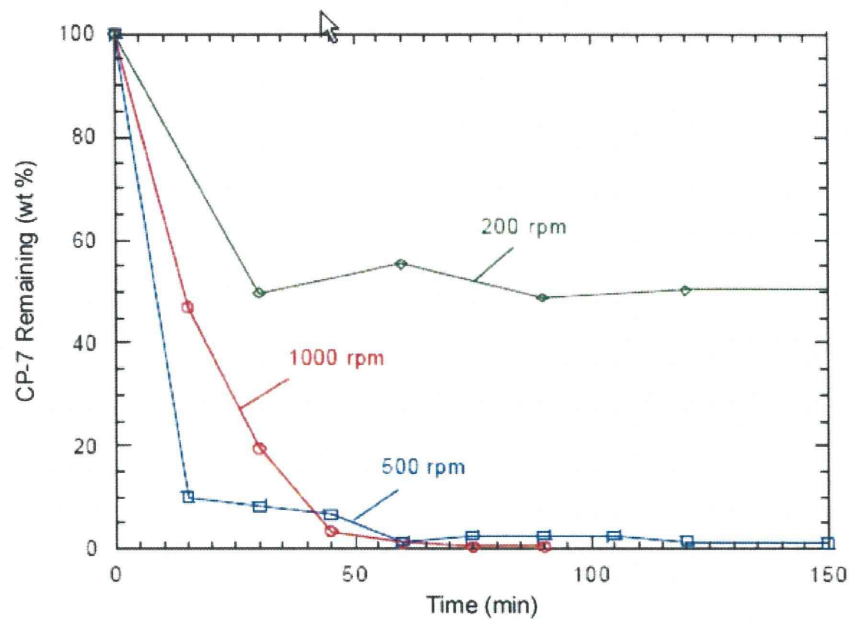
造工程における実績（0.1%未満）と同様にコントロールされており、増加していないか確認するために、「その他」の不純物の合計をモニターした。

リスク評価から、原薬においてCP-8（及び不純物の合計）のレベルに潜在的に影響するパラメータが確認された。この評価では、CP-8の化学量論、水相と有機相の比率及び反応時の濃度が原薬の潜在的な品質特性に影響を与える最も高いリスクがある工程パラメータであることを特定した。これらの品質特性を管理する上で、この工程パラメータの影響を決定し、工程の理解と頑健性を改善して、Step 2の製造工程のデザインスペースを確立するために実験戦略を設計した。

NaOHの濃度及びTBAB（tetra-*n*-butylammonium bromide）相間移動触媒の当量は、重要でなかった。開発された範囲において、品質あるいは反応速度に影響しないことが示された。相間移動触媒反応の実績データ／従前の知識は（これらの結果を）支持している。

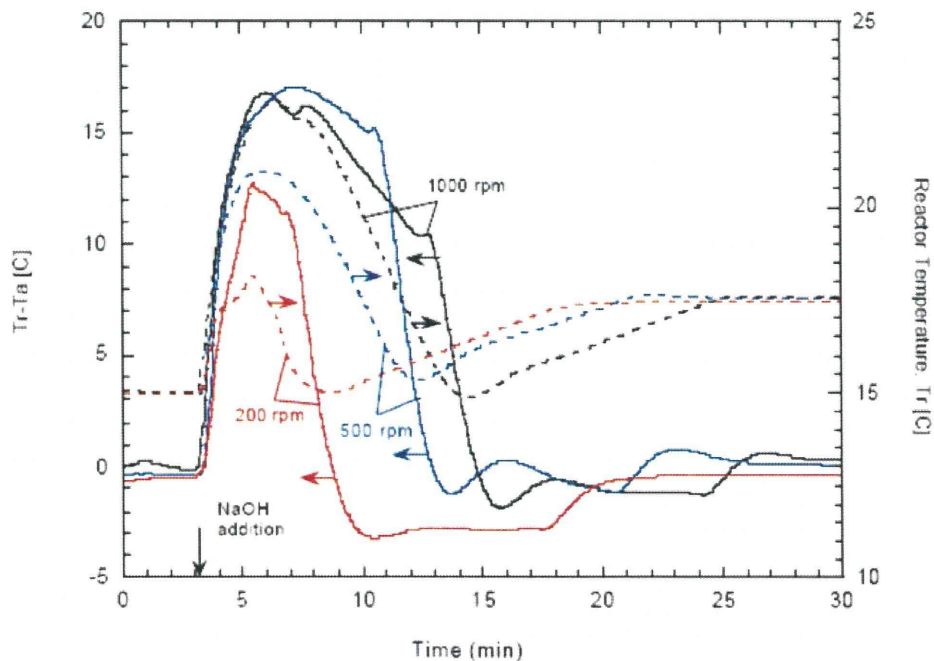
スケールと設備に関する考察：(デザインスペースを確立するための多変量実験計画の前に)

多くの相間移動触媒反応と同様に、水相と有機相が十分に分散しなければ、反応速度は大きな影響を受けるが、攪拌が不十分な状況下において24時間後でも製品純度が低下する傾向は認められなかったため、この反応がスケールアップにおいて直面するかもしれない混合の問題、例えば、攪拌の一時的なロスにも十分に耐えることを示している。



攪拌速度1000 rpm (赤丸)、500 rpm (青い正方形)、200 rpm (緑のダイヤモンド) の実験におけるCP-7の残留量 (wt%) のHPLCの結果を示す。

Figure 2.3.S.2.6-23 攪拌速度とCP-7残存量の関係



1000rpm (黒)、500rpm (青) 及び200rpm (赤) の実験における未修正の熱フロー (左軸、実線、 $Tr-Ta$ で示す) 及び反応温度プロファイル (右軸、点線)。ベースライン (15°C) に戻った後に反応温度は10分にわたって17.5°Cに上昇した。

Figure 2.3.S.2.6-24 攪拌速度と反応温度プロファイルの関係

予想通りに、攪拌は相間移動触媒反応の反応速度に非常に強い影響を及ぼし、攪拌スピードが速くなればより速く進行した。この一連の実験で200 rpmのケースのように、もし、水相と有機相の混合が不十分であれば、反応は24時間後にさえ完結しないだろう。しかし、たとえ200 rpmで24時間後に70%の転化率だけであったとしても、相を分散させるために攪拌速度を増加すれば1.5時間で反応は完結した。

以上の結果にもかかわらず、すべての実験において、不純物プロファイルは反応が完結したすべての典型的なものであったように十分に頑健であり、スケールアップに予想される攪拌に関連した純度の問題はない。

実験室スケールと比較すると実生産スケールでは所要時間が長くなることによる品質特性への影響を理解するために、継続的な苛酷条件の実験を行った。これは、反応及び結晶化（工程）のデザインスペースの中で検証する。さらに、多変量実験は、提案する商業用設備の限界における「ワーストケース」を想定して実行した（例；加熱及び冷却プロファイルは、製造施設と同じ能力、同じ時間にわたって実行した）。

実験計画法により調査したパラメータ及び範囲：

実験のデザインは、カップリング反応のための効果的な3つのパラメータについて、実験計画法の複合型応答局面法計画を用いた。CP-8のレベルが下流の結晶化（工程）において規格（0.10%以下）内で制御することができるため、カップリング反応の検討した範囲全体がデザインスペースである。

Table 2.3.S.2.6-12 Step 2の反応工程の実験計画（DoE）

反応のパラメータ	低	標準	高
CP-8の量（CP-7に対するCP-8の当量）	0.9	1.05	2
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）	0.25	1	1.25
反応濃度（L/kg、CP-7に対するジクロロメタンの量）	0.25	3	5

反応の結論

- すべての実験において CP-8 が最も高いレベルは 1%未満だった（結晶化工程において 0.10%まで除去できる CP-8 の規格は 1.2%である）
- 不純物の挙動（運命と除去） データにおいて、5%存在する未反応の CP-7（最終中間体）は十分に除去され、サクラミル原薬において個別規格を設定しないその他の不純物に相当する 0.10%以下になることを示した。さらに、水が高いレベルにおける 5%の CP-7 を含むデザイン

スペースの実験でも、個別規格を設定しないその他の不純物の 0.10%以下のレベルになることを確認した。

- パラメータの多変量実験及び／又は苛酷実験において、許容基準からの逸脱はなく、不適合境界（EoF、Edges of Failure）は観察されなかった。多変量解析において検討した3つのパラメータが高い部分では、CP-8のレベルは1%だったが、CP-8の許容基準は1.2%である。これらの3つのパラメータの高いレベルの組合せは、製造においては非現実的であることから、反応工程を重要でない（non critical）とすることが正当化される。

Design-Expert® Software

Impurity CP-8

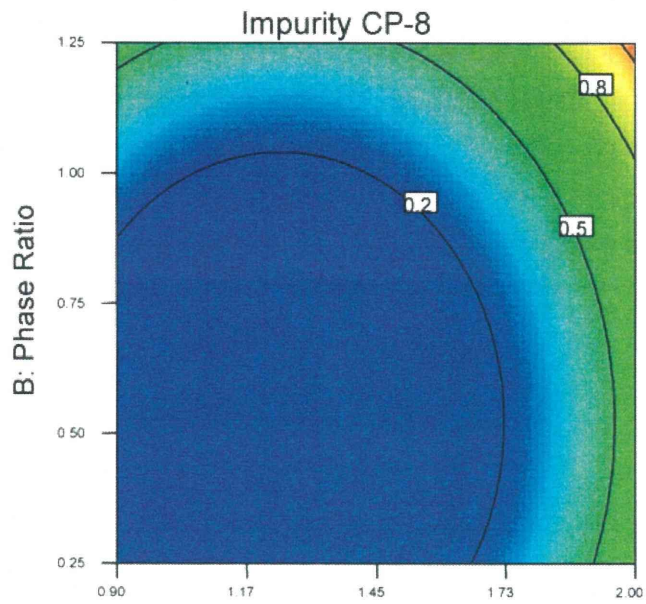


X1 = A: CP-8

X2 = B: Phase Ratio

Actual Factor

C: Reaction Conc = 0.25



A: CP-8

Design-Expert® Software

Impurity CP-8

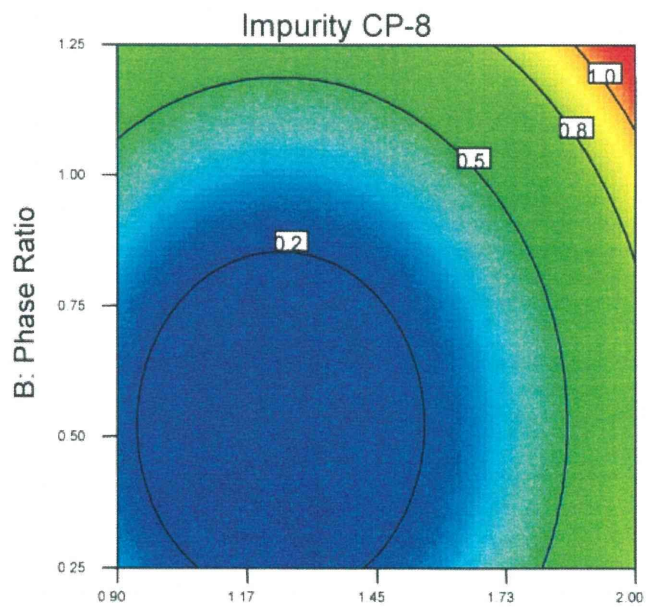


X1 = A: CP-8

X2 = B: Phase Ratio

Actual Factor

C: Reaction Conc = 3.00



A: CP-8

Figure 2.3.S.2.6-25 CP-8の残存量とプロセスパラメータの関係

5)-1-2-2 結晶化工程

リスク評価から、原薬中のCP-8（及び、不純物合計）のレベルに潜在的に影響を及ぼすパラメータを特定し、下表にリストした。実験戦略は、これらの品質特性をコントロールするこの工程パラメータの影響を決定し、製造工程の理解と頑健性を改善し、Step 2の結晶化工程のデザインスペースを確立するように設計した。

スケール及び設備に関する考察：結晶化工程は、スケール及び設備に依存することが知られている。しかしながら、サクラミル原薬の物理的性質は重要でない（non critical）ことが判明している（前述のTPP（Target Product Profile）参照）。この結晶化工程のデザインは、潜在的なCQAである不純物が焦点である。ラボスケールと実生産スケールで生じる時間が長くなることの影響が品質特性に関してあるかどうかを理解するために、苛酷実験を実行する。これは、反応と結晶化工程のデザインスペースで確認する。

提案する管理戦略を確認するために、多変量実験計画を通して4つの遺伝毒性不純物についてデータを収集した。

実験室スケールと比較すると実生産スケールでは所要時間が長くなることによる品質特性への影響を理解するために、苛酷実験を実施した。さらに、提案する商業的な設備の限界の「ワーストケース」を想定して、多変量実験計画を実施した（例；加熱及び冷却プロファイルは、製造施設と同じ能力を想定して数時間にわたって実施した）。

実験計画法により検討したパラメータと範囲

結晶化工程では実験計画法の $2^{(7-3)}$ 一部実施要因計画（Fractional Factorial Design）を用いた。反応の実験計画（DoE1）から、CP-8の最大量は1.2%であった。結晶化工程の検討においてCP-8を3%（DoE1の最大量の2～3倍）添加することにより、冷却速度と脱イオン水（DI）がCP-8を管理するための重要工程パラメータ（CPP）であることが明らかになった。

Table 2.3.S.2.6-13 Step 2の結晶化工程の実験計画（DoE）

結晶化（工程）のパラメータ	低	標準	高
冷却速度（°C/min）	0.15	0.36	0.5
最終温度（°C）	14	18	24
最終濃度（L/kg、CP-9に対するエタノールの量）	3	4.5	8
添加時間（min）	15	30	60
水の量（%w/w、エタノールに対する水の量）	20	28～32	35
攪拌速度（rpm）	150	test	350
水を加えるまでの待ち時間（hr）	2	test	stress

結晶化工程の実験計画の結論

- Figure 2.3.S.2.6-26 に示すように、脱イオン水 (DI) の濃度が高く、冷却速度が大きい組み合わせは CP-8 が増加したことから、脱イオン水 (DI) の量及び冷却速度が重要工程パラメータ (CPP) であった。
- すべての実験において、CP-8、反応及び CP-7 に由来する不純物として 0.10% を超えるものは観察されなかった。
- 提案するデザインスペースにおいて、新規不純物が観察されず、既存不純物のレベルは許容基準に適合するとともに、開発段階の実績よりも低かった。

スケール及び装置：

- 単離する前の暴露を長引かせるように冷却速度を変動させた苛酷実験は、CP-8 が（規格から）逸脱する可能性を示した。したがって、デザインスペースはすべての新しい装置の温度制御装置の評価を含み、CP-8 の規格が維持できるように、冷却速度を制御することができるという実証も含む。

CP-6 遺伝毒性不純物 (PGIs) のデータ：

Step 1 及び Step 2 の多変量実験計画において検出された遺伝毒性不純物の最も高いレベルを Table 2.3.S.2.6-14 に示した。

Table 2.3.S.2.6-14 遺伝毒性不純物の提案する管理戦略を支持するデータ

	CP-6 (出発物質)	CP-7 (Step1)	サクラミル原薬 (Step 2)
CP-6	N/A (98%)	< 200 ppm	<10 ppm
CP-3	0.1%	<10 ppm	<1 ppm
CP-4	0.3%	<10 ppm	< 1 ppm
CP-5	0.1%	<10 ppm	<1 ppm

CP-4, CP-5, CP-3 の管理戦略

CP-4、CP-5 及び CP-3 の管理戦略：

CP-6 において、重要な物質特性 (MA) である CP-4 が 0.3% 以下であり、CP-5 が 0.1% 以下及び CP-3 が 0.1% 以下であれば、サクラミル原薬に混在するこれら 3 つの不純物の合計は 10 ppm 以下が担保できる。

CP-6 (出発物質) の管理戦略：

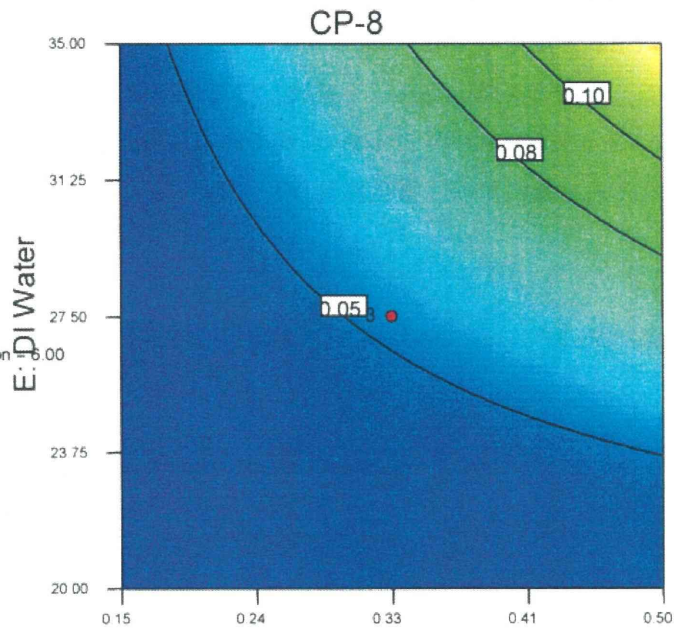
Step 1 及び Step 2 のデザインスペースの製造工程を経るとき、10 ppm 未満（原薬中に混在する原薬 CQA の CP-6 の規格は 10 ppm 以下）である。

したがって、全体的な遺伝毒性（不純物）の管理戦略として、これらの 2 つの管理値の合計は、CP-5、CP-3、CP-4 及び CP-6 が 25 ppm 未満であることを担保できる（25 ppm はサクラミル原薬の一日あたりの投与量に基づく濃度限度値）。

Design-Expert® Software
Original Scale
CP-8
● Design Points
0.16
0.03

X1 = A: Cooling Rate
X2 = E: DI Water

Actual Factors
B: Final Temperature = 19.00
C: Final Concentration = 5.50
D: Addition Time = 37.50
F: Agitation Rate = 250.00
G: Hold Time prior to Water Addition = 6.00



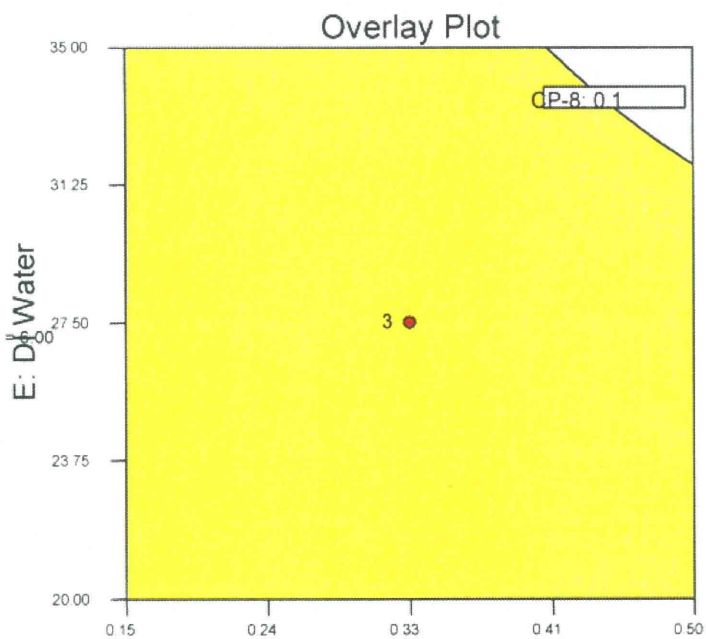
A: Cooling Rate

Design-Expert® Software
Original Scale
Overlay Plot

CP8
● Design Points

X1 = A: Cooling Rate
X2 = E: DI Water

Actual Factors
B: Final Temperature = 19.00
C: Final Concentration = 5.50
D: Addition Time = 37.50
F: Agitation Rate = 250.00
G: Hold Time prior to Water Addition = 6.00



A: Cooling Rate

Figure 2.3.S.2.6-26 CP-8 残存量と結晶化工程パラメータの関係

Step 2の反応及び結晶化工程（出発物質特性を含む）からの初期重要度のリスク評価：重要な特性又はパラメータを特定

Table 2.3.S.2.6-15にStep 2の反応工程及び結晶化工程の多変量解析の結果をまとめた。

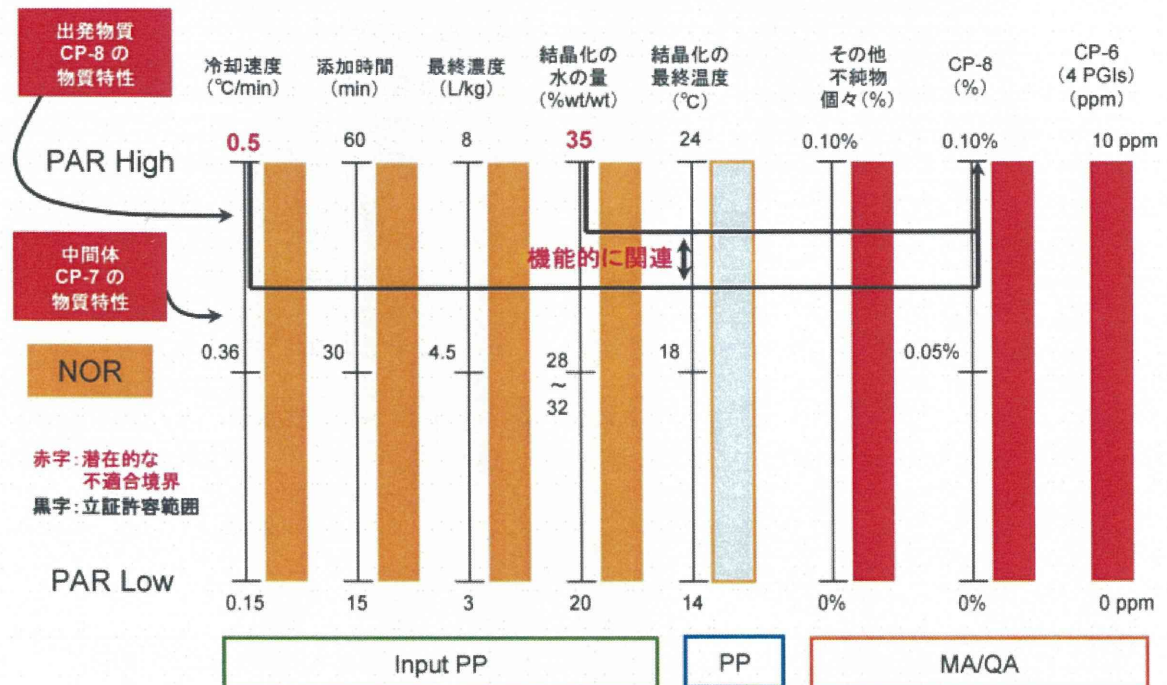
Table 2.3.S.2.6-15 Step 2の多変量解析の結果のまとめ（抜粋）

パラメータ	デザインスペース	標準 操作範囲	特性又はパラメータの重要 度とその妥当性
CP-8の量（CP-7に対するCP-8の当量）	0.9～2 eq	1.05	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）	0.25～1.25	1	重要でない*
反応の濃度（CP-7に対するジクロロメタンの容量）	0.25～5 volumes	3	重要でない*
冷却速度（°C/min）	0.15～0.5°C/min	0.36	重要：水の上限とともに冷却速度の上限
最終温度（°C）	14～24°C	18	重要でない：CP-8の残存量に影響しない
最終濃度（L/kg、CP-9に対するエタノールの量）	3～8	4.5	重要でない：CP-8の残存量に影響しない
添加時間（min）	15～60	30	重要でない：CP-8の残存量に影響しない
水の量（% w/w、エタノールに対する水の量）	20～35	28～32	重要：冷却速度の上限とともに水の上限
攪拌速度（rpm）	150～350	test	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）	2時間以上	test	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

* 3つのパラメータの高い部分の多変量解析の検討において、CP-8のレベルは1%であった。CP-8の許容基準は1.2%である。これら3つのパラメータの高いレベルの組み合わせは製造において起こりえない；それゆえ、重要でないとすることは妥当である。

5)-1-2-3 Step 2 の多変量実験の要約

Step 2 の多変量実験の結果の要約を Figure 2.3.S.2.6-25 に示した。



黒色矢印 (→) は品質特性 (QA) と工程パラメータ (PP) が機能的に関連することを示す。
PGIs : 遺伝毒性不純物 (Potentially genotoxic impurities)

Figure 2.3.S.2.6-27 Step 2工程における単位操作の変数の組合せ

6) 製造工程の重要度の評価：最終のデザインスペース及び管理戦略の要約

以下は、特定された各重要工程パラメータ及び各重要品質特性のための全体的なデザインスペース及び管理戦略から得られる最終リスク評価である。

- 高及び中程度のリスクを有する工程パラメータを S.2.2 の製造方法に記述する。
- 原薬の重要品質特性に機能的に関連する出発物質 (SM) 又は原材料の物質特性 (MA) は、S.2.3 で管理値として定義する。
- 工程内製造工程管理 (PAT) のための重要な物質特性 (important material attributes) 又は単離する中間体は、S.2.4 の中間体の規格の許容基準とともに定義する。

Table 2.3.S.2.6-16 製造工程全体の管理戦略及びデザインスペースのまとめ

MA/原薬CQA	管理戦略	デザインスペース
エチル類縁体 原薬において 1.0%以下	<ul style="list-style-type: none"> ● Step 1のデザインスペース (パラメータ管理) ● 適切な場合、CP-7の管理値において1%以下を適用 <ul style="list-style-type: none"> ○ CP-7におけるエチル類縁体CP-7-1の試験を上市後の商業製造の25ロットについて試験を行う。もし、デザインスペースを介して管理できていれば、この試験は行わず、パラメータ管理によるリアルタイムリリース試験 (RTRT) を使用する。 	<p>Step 1のデザインスペースはエチル類縁体の最も高いレベル (苛酷条件) が0.3%である。これは原薬の規格/検証したレベルの1%よりも十分に低い。</p> <p>Step 1のデザインスペースにおいて不適合境界 (EoF) はなく、非常に頑健な製造工程である。</p> <p>Step 1の反応において重要工程パラメータ (CPP) はない</p>
不純物の合計5%以下 (Step 1、中間体MA) 及び、個別規格を設定しない不純物0.10%以下 (Step 2、原薬CQA) 中間体MAと原薬CQAは機能的に関係	<ul style="list-style-type: none"> ● Step 1における不純物合計の管理値5%以下 ● 原薬において、個別規格を設定しないその他の不純物の規格：個々0.10%以下 	<p>水 (“貧”溶媒) は不純物のレベルを増加させることが十分に認識されている。Step 1及びStep 2の標準操作範囲 (NOR) は28~32%である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Step 1及びStep 2の結晶化 (工程) の水の量 (%) の上限は重要工程パラメータ (CPP) である <ul style="list-style-type: none"> ○ Step 1のCPPは水50% ○ Step 2のCPPは水35%

Table 2.3.S.2.6-16 製造工程全体の管理戦略及びデザインスペースのまとめ (続き)

MA/原薬CQA	管理戦略	デザインスペース
原薬中のCP-8は0.10%以下	<ul style="list-style-type: none"> ● リアルタイムリリース試験 (RTRT) : 最初の管理 : PAT : 反応終了時の残存CP-8は1.2%以下 <ul style="list-style-type: none"> ○ PATが逸脱した時 ○ 工程内分析としてHPLC法がCP-8の1.2%のレベルを決定するために使用できる ○ 原薬中に0.10%以下 (HPLC) ● Step 2の結晶化工程 (パラメータ管理によるRTRT) : 反応完了時にCP-8が1.2%以下であれば、結晶化工程のデザインスペースは原薬で0.10%未満となることを示す。 	<p>CP-8 : Step 2の結晶化工程のデザインスペースと工程内のPAT法を組み合わせることにより、この不純物を0.10%未満に管理するためのリアルタイムリリース試験 (RTRT) が許容できることが示された。</p> <p>Step 2は重要工程と決定した。2つの重要工程パラメータ (CPP) を特定した。 冷却速度と水の量</p>
遺伝毒性不純物 (GTI) : 原薬中の4つの遺伝毒性不純物の合計25 ppm以下	<ul style="list-style-type: none"> ● 原薬中のCP-6の規格 : 10 ppm以下 ● CP-6だけの規格 (原薬ではこれらの3つのGTIは試験しない) <ul style="list-style-type: none"> ○ CP-4 (0.3%) ○ CP-5及びCP-3 (個々0.1%) 	<p>CP-6が10 ppm未満で、これらの3つのGTIがCP-6の規格に適合すれば、これらの4つのGTIは (原薬において) 25 ppmを超えないことが示されている。</p> <p>論理的根拠 : これらの不純物は生成物とは疎水性が大きく異なり、非常によく除去できる。不純物挙動実験において、CP-6において1%のレベルであっても、(原薬中には) これらの不純物合計でTTCより十分に低いことが示された。</p>
キラリティー (鏡像異性体及びジアステレオマー) 原薬においていずれも0.10%以下	<ul style="list-style-type: none"> ● CP-6の管理値 <ul style="list-style-type: none"> ○ 鏡像異性体1%以下 ○ ジアステレオマー1%以下 ● Step 2の結晶化工程のデザインスペース ● 原薬の試験方法は立体異性体に対して特異的であり、必然的に「個別規格を設定しない不純物」として管理する 	<p>デザインスペースの不純物の挙動プログラムにおいて、鏡像異性体及びジアステレオマーのすべては0.10%よりも十分に低いレベルであることが示されている</p>

スケール及び装置

- Step 1は、スケール及び／又は設備に依存しない。スケール及び設備の変更は品質システムで管理する。
- Step 2は、冷却速度の管理においてスケール及び装置に依存する。スケール及び設備を変更する際は、確実に許容できる品質の原薬を出荷できるように、重要工程パラメータ（CPP）である冷却速度の能力について、適切なリスク評価、確認及びバリデーションが必要である。

出発物質（CP-6及びCP-8）：これらの試験は維持し、必要に応じて使用する。CP-6の新しい供給業者を確認するときに使用する。

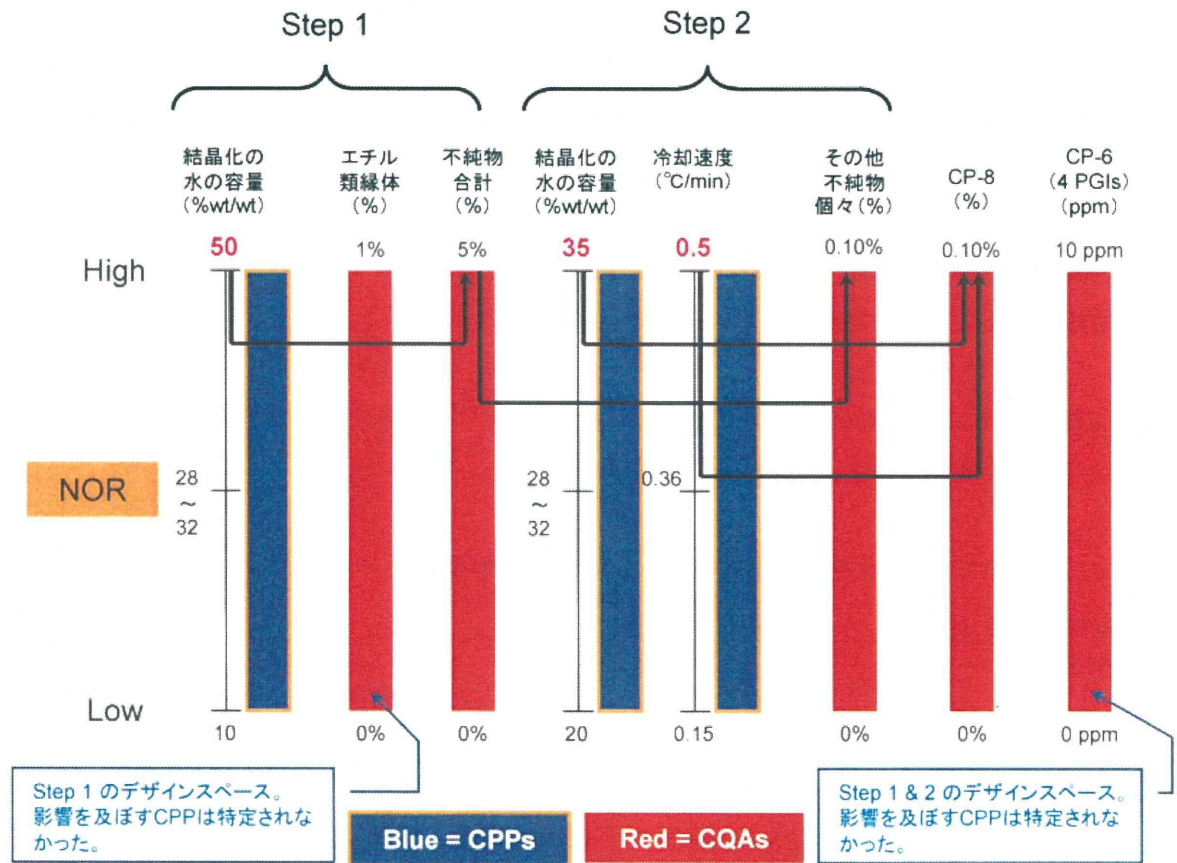
重要な物質特性（Important Material Attributes）：前述の出発物質の章の中程度リスクおよび低リスクを有する事項に関する試験の妥当性を参照。

Table 2.3.S.2.6-17 重要な物質特性（MA）の管理値及びその妥当性

重要な物質特性（MA）	管理値	妥当性
出発物質CP-6：		
CP-4	0.3%以下 ¹	ここに示した試験は以下を確実にする CP-6のMA：CP-4 (0.3%) + CP-5及びCP-3 (個々0.1%) = サクラミル原薬において合計10 ppm未満
CP-5	0.1%以下	
CP-3	0.1%以下	
出発物質CP-8：		
CP-8-25I	0.05%以下	原薬において0.10%以下を担保
CP-8-24I	0.05%以下	原薬において0.10%以下を担保

¹不純物挙動実験：1%まで許容

全体的なデザインスペースで特定された重要工程パラメータ (CPP)



黒色矢印(→)は、CQAとCPPが機能的に関連することを示す。

PGIs : 遺伝毒性不純物 (Potentially genotoxic impurities)

Figure 2.3.S.2.6-28 Step 1及びステップ2で特定されたCPPとCQA (IMA)

2.3.S.4 原薬の管理

2.3.S.4.1 規格及び試験方法

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。

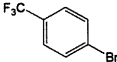
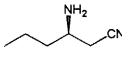
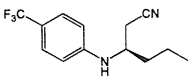
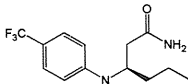
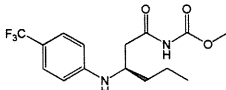
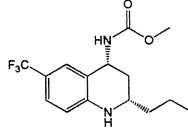
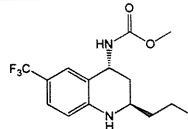
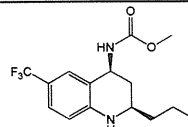
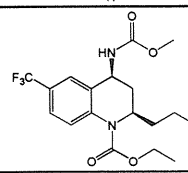
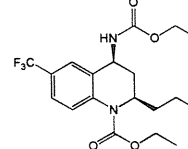
2.3.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

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

付録-1

サクラミル原薬に混入する可能性のある有機不純物の評価

略号	構造式	起源	遺伝毒性の評価	分類
CP-1		CP-6の製造原料	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-2		CP-6の製造原料 (キラルプール化合物)	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-3		CP-6を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	アニリン官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造がある	遺伝毒性不純物の管理
CP-4		CP-6を製造する際の中間体	アニリン官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造があり、Ames試験は陽性	遺伝毒性不純物の管理
CP-5		CP-6を製造する際の <i>in situ</i> 中間体	アニリン官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造がある	遺伝毒性不純物の管理
CP-6-E		CP-6のエナンチオマー	アニリン官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造がある	遺伝毒性不純物の管理 (CP-6として管理)
CP-6-D1		CP-6のジアステレオマー1	アニリン官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造がある	遺伝毒性不純物の管理 (CP-6として管理)
CP-6		出発物質	アニリン官能基に基づく遺伝毒性を警戒すべき構造があり、Ames試験は陽性	遺伝毒性不純物の管理
CP-7		中間体	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理
CP-7-1		CP-7のエチル類縁体	遺伝毒性を警戒すべき構造なし	ICH Q3Aに従う管理