

サクラミルS2モック(案)

本モック使用に際しての注意

本モックはあくまで、ICH Q8, Q9, Q10 で示される Quality by Design の方法論で開発された原薬に関して CTD 様式 3.2.S.2.6 「製造工程の開発の経緯」に記載する内容の例示を意図したものである。CTD 第2部への記載を念頭に置いた。また読者の理解を助けるために、3.2.S.2.2-2.5 および 3.2.S.4.1, 4.5 の内容も一部含めた。作成に関しては現在進行している原薬の開発と製造に関する ICHQ11 ガイドラインを反映することを心がけた。

原薬にして Enhanced Approach の方法論で開発をイメージすることを目的とするものであり、規制上の新たな規制要件を提案あるいは既存の規制要件の削除を意図するものではない。また、全ての項目を網羅しているものでもない。

CTD ガイドライン第2部では、細分化されたナンバリングは用いられていないが、モック作成に際しては、2.3.S.●●のようなナンバリングを便宜上用いた。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

内容

2.3.S.2 製造（サクラミル、イロハ社）

2.3.S.2.2 製造工程およびプロセスコントロール

1) 合成ルートおよび反応の流れ(フロー)

1)-1 サクラミル合成工程の流れ

1)-2 サクラミル合成

2) 製造方法及びプロセスコントロール

2)-1 製造方法のフロー

2)-2 製造方法

2.3.S.2.3 原材料の管理

1) 出発物質の管理

1)-1 CP-6の管理

1)-2 CP-8の管理

1)-3 出発物質のライフサイクルにわたる管理

2) 原材料の管理

2.3.S.2.4 重要工程および中間体の管理

2.3.S.2.5 プロセスバリデーション／プロセス評価

2.3.S.2.6 製造工程開発の経緯

緒言

33	
34	1) サクラミルの目標プロファイル
35	1)-1 サクラミルの物理的性質
36	1)-2 潜在的な原薬の重要品質特性の戦略
37	1)-3 サクラミルのキラル管理戦略
38	1)-4 遺伝毒性不純物の管理戦略
39	
40	2) 開発の経緯
41	2)-1 ルートA：第一世代の合成法
42	2)-2 ルートB：第二世代の合成法
43	2)-3 ルートC：第三世代の合成法
44	
45	3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択
46	3)-1 CP-6の妥当性
47	3)-1-1 CP-6の物質特性の重要度の評価
48	3)-1-1-1 CP-6の高いリスクの物質特性 (Material Attribute, MA)
49	3)-1-1-2 CP-6の中程度のリスクの物質特性 (MA)
50	3)-1-1-3 CP-6の低いリスクの物質特性 (MA)
51	
52	3)-2 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide)の管理
53	3)-2-1 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide)の品質特性の重要度の評価
54	3)-2-1-1 CP-8の高いリスクの物質特性 (MA)
55	3)-2-1-2 CP-8の中程度のリスクの物質特性 (MA)
56	3)-2-1-3 CP-8の低いリスクの物質特性 (MA)
57	
58	3)-3 商業用製造工程の選択の概要
59	
60	4) デザインスペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価
61	4)-1 商業用製造工程の不純物 (中間体及びジアステレオマーを含む)
62	
63	5) 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース
64	5)-1 サクラミルのデザインスペースを設定するための焦点領域の多変量プロトコール、実験の
65	概要及び結論
66	

67	緒言
68	
69	5)-1-1 ステップ1
70	5)-1-1-1 ステップ1の反応の多変量デザイン
71	5)-1-1-2 ステップ1の結晶化（工程）の多変量デザイン
72	5)-1-1-3 Step 1反応及び結晶化（工程）（出発物質の特性を含む）の初期重要度リスク評
73	価
74	5)-1-1-4 Step 1の多変量実験の要約
75	
76	5)-1-2 ステップ2
77	5)-1-2-1 ステップ2反応
78	5)-1-2-1-1 ステップ2における不純物品質特性戦略
79	5)-1-2-2 結晶化（工程）
80	5)-1-2-3 ステップ2の多変量実験の要約
81	
82	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
83	
84	
85	2.3.S.4 原薬の管理（サクラミル、イロハ社）
86	
87	2.3.S.4.1 規格及び試験方法
88	
89	
90	2.3.S.4.5 規格設定の妥当性の説明
91	
92	
93	化合物一覧
94	

95

96

97

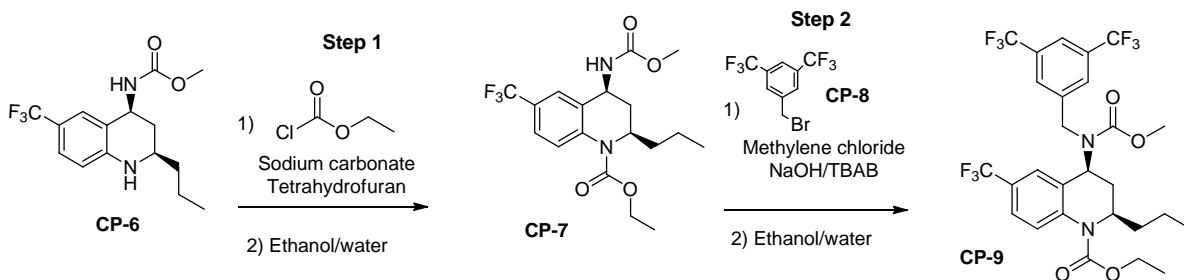
98

99 1) 合成ルート

100

101

1)-1 サクラミル合成工程の流れ



102

103

104

105

106

107

108

109

サクラミルの製造方法は2ステップから構成されている。CP-6とクロロギ酸エチルの反応によりCP-7を得て、さらに3,5-ビストリフルオロメチルベンジルブロマイドと反応させた後、エタノール-水の溶媒系で再結晶することでサクラミルを得る。

110

1)-2 サクラミル合成

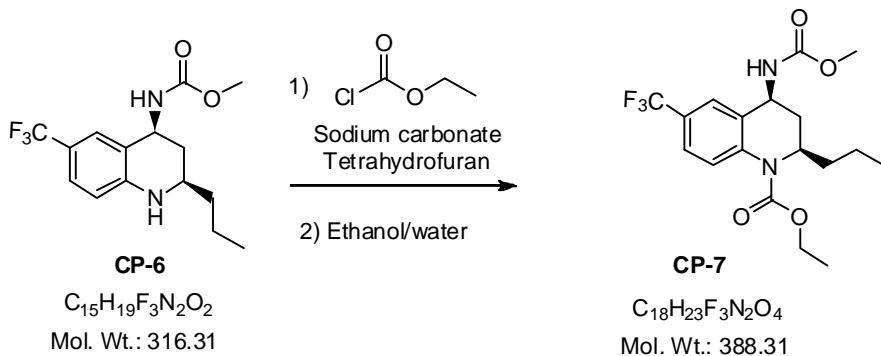
111

サクラミルの製造方法を以下に示す。

112

113

Step 1: CP-7の製造方法



114

115

116

117

118

119

120

121

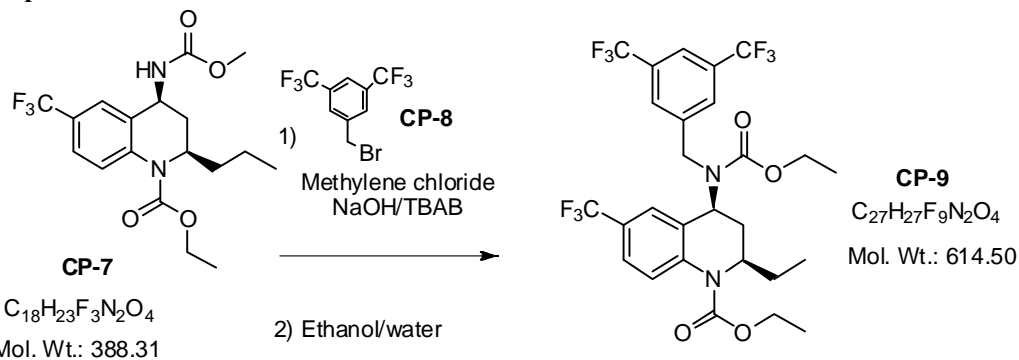
122

123

CP-6, テトラヒドロフラン (CP-6の1kgに対して3~15 L), リン酸ナトリウムまたは炭酸ナトリウム (CP-6の1モルに対して0.75~4.0モル当量) を混合する。クロロギ酸エチル (CP-6の1モルに対して2.0~7.5モル当量) を加え、還流温度以下まで加熱する。反応が終了すれば、反応液をろ過し、ろ液を30℃以下に保ちながら水酸化ナトリウム溶液で反応を止める。ヘキサンを加え、静置し、分液する。有機層を濃縮し、蒸留しながら変性エタノール (無水) に溶媒置換する (最終濃度はCP-7の1kgに対して4~10 Lにする)。水 (エタノールの質量に対して25~35%の質量) を加え、14~26℃で攪拌する。固体をろ過し、エタノールで洗浄し、50℃以下で乾燥してCP-7を得る。

124

125 **Step 2: サクラミルの製造方法**



126

127

128 CP-7と3,5-ビストリフルオロメチルベンジルブロマイド (CP-7の1モルに対して1.0~1.1モル
129 当量) をジクロロメタン (CP-7の1kgに対して2~4 L) 中で混合する。温度を12~25°Cに保
130 ちながら、テトラブチルアンモニウムブロミド (CP-7の1kgに対して0.1~1.0 kg) と水酸化
131 ナトリウム水溶液 (CP-7の1kgに対して47~50%溶液で2~4 L) を加える。反応が終了すれ
132 ば、ジクロロメタンと水を加え、分液し、有機層を希塩酸で洗浄する。有機層を濃縮し、
133 蒸留しながら2Bエタノールに溶媒置換する (最終濃度はCP-9の1kgに対して4.5 Lにす
134 る)。水 (エタノールの質量に対して25~35%の質量) を加え、14~26°Cで攪拌する。固体
135 をろ過し、エタノールで洗浄し、50°C以下で乾燥してCP-9 (サクラミル)を得る。

136

137

138 **代替製造方法**

139

140 該当なし

141

142

143 **製造スケール及び収率**

144

145 標準バッチサイズは350 kgで、CP-6に対するサクラミルの標準収率は80%である。

146

147

148 2) 製造方法及びプロセスコントロール

149 2)-1 製造方法のフロー

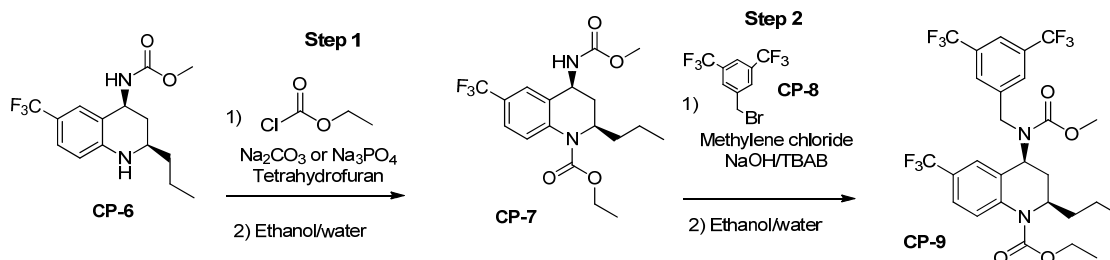


図 サクラミルの製造工程

150

151

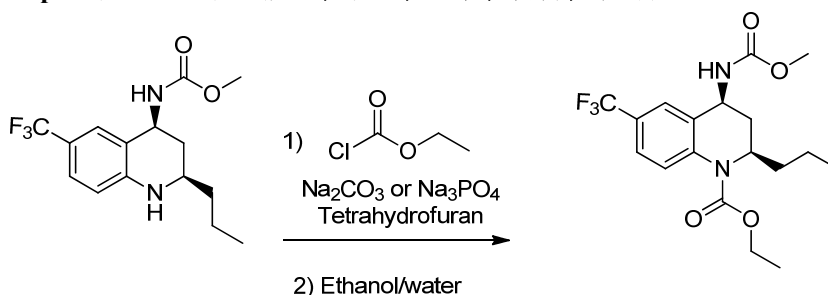
152

153 2)-2 製造方法

154 サクラミルの実生産スケールにおける標準的製造方法を以下に示す。

155

156 **Step 1 (重要工程) (反応, 抽出, 精製, 分離, 乾燥)**



CP-6 [1]

CP-7 [2]

157

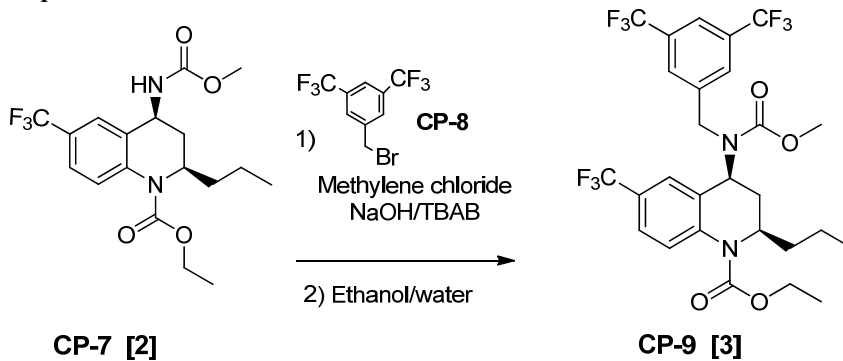
158 メチル (2*R*,4*S*)-2-プロピル-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イルカルバ
 159 マート (CP-6) [1] 『 (230 kg) 』^{注1)}, テトラヒドロフラン 『 (1300 L) 』^{注1)}, 炭酸ナトリウ
 160 ム 『 (44.4 kg) 』^{注1)} を仕込み, クロロギ酸エチル 『 (206 kg) 』^{注1)} を加え, 還流下でかき混
 161 ぜる. 反応液をろ過し, ろ液に “50%”^{注3)} 水酸化ナトリウム水溶液を加える. ヘキサンを加
 162 え, 静置したのち分液する. 有機相を濃縮し, 無水エタノールを加え, 溶媒量が 『 (1400 L) 』
 163 ^{注1)} となるまで濃縮する. 『20℃』 に冷却し, エタノールの質量に対して25~35%^{注4)} の質量に
 164 相当する水を加えてかき混ぜる. 結晶を分離し, エタノールで洗浄する. 結晶を 『42.5℃』^{注2)}
 165 で乾燥してエチル (2*R*,4*S*)-2-プロピル-4-(メトキシカルボニルアミノ)-6-(トリフルオロメチル)-
 166 3,4-ジヒドロキノリン-1(2*H*)-カルボキシレート (CP-7) [2]を得る. (収量 253 kg, 収率 89%)

167

168

169

170 Step 2 (重要工程) (反応, 抽出, 精製, 分離, 乾燥)



171

172

173 Step 1で得られたCP-7[2] 『 (250 kg) 』^{注1)}, 3,5-ビストリフルオロメチルベンジルプロマイド
 174 (CP-8) 『 (215 kg) 』^{注1)} 及びジクロロメタン 『 (750 L) 』^{注1)} を仕込み, テトラブチルアンモ
 175 ニウムブロミド 『 (50 kg) 』^{注1)} 及び “50%”^{注3)} 水酸化ナトリウム水溶液 『 (750 L) 』^{注1)}
 176 を加えてはげしくかき混ぜる。ジクロロメタン及び水を加え, 分液し, 有機相を希塩酸で洗浄
 177 する。有機相を濃縮し, エタノールの質量に対して20~35%^{注4)} の質量に相当する水を加えた
 178 後, 《毎分0.15~0.5°C》^{注4)} で 『18°C』^{注2)} まで冷却し, かき混ぜる。結晶を分離し, エタノ
 179 ールで洗浄する。結晶を 『42.5°C』^{注2)} で乾燥してエチル (2*R*,4*S*)-4-{[3,5-ビス(トリフルオロメ
 180 チル)ベンジル](メトキシカルボニル)アミノ}-2-プロピル-6-(トリフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ
 181 キノリン-1(2*H*)-カルボキシレート[3] (サクラミル) を得る。(収量 360 kg, 収率 90%)

182

183

184 代替製造方法

185 Step 1において, 炭酸ナトリウム 『 (44.4 kg) 』^{注1)} の代わりにりん酸ナトリウム 『 (45.7
 186 kg) 』^{注1)} を使用することができる。

187

188 注1) スケールにより変動する数値であり, 届出事項

189 注2) この温度は目標値/設定値 (幅, 範囲は製品標準書, SOPに記載し管理)

190 注3) 濃度は軽微変更可能

191 注4) この場合の濃度及び冷却速度はクリティカルであり, 範囲記載

192

2.3.S2.3 原材料の管理

193

194

195 サクラミル原薬の出発物質として、構造が特定されている CP-6 及び CP-8 (3,5-
196 Bis(trifluoromethyl)benzylbromide) を選定した。

197 CP-6はよく特性解析され、物理的・化学的に安定であり、グローバルなサプライチェーンに
198 適している。また、CP-6に混入する0.1%を超える不純物はすべて同定され、不純物の添加実験
199 やその後の工程のデザインスペースの知識等をもとに以下に示す適切な管理値及び管理方法が
200 確立できている。また、CP-8は複数の製造業者が製造している市販の化成品であり、以下に設
201 定した適切な管理値に適合するものを購入する。CP-6及びCP-8を出発物質に選定したことの妥
202 当性の詳細を2.3.S.2.6に示した。

203

2) 出発物質の管理

1)-1 CP-6の管理

管理項目		管理値／判定基準
確認試験		標準物質とスペクトルが一致
類縁物質	CP-4	0.3%以下
	CP-6E	1.0%以下
	CP-6-D1	1.0%以下
	個別規格を設定しない不純物	個々0.1%以下
	総量	0.5%以下
含量		98-102%
残留溶媒	●●	▲▲
重金属	●●	▲▲

206

1)-2 CP-8の管理

管理項目		管理値／判定基準
確認試験		標準物質とスペクトルが一致
類縁物質	3,5-bis(trifluoromethyl)benzylalcohol	1%以下
	3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde	1%以下
	2,5-bis(trifluoromethyl)benzylbromide	0.05%以下
	2,4-bis(trifluoromethyl)benzylbromide	0.05%以下
	個別規格を設定しない不純物	0.1%以下

	総量	1.0%以下
含量		99.0%以上
残留溶媒	●●	▲▲
重金属	●●	▲▲

208

209 **1)-3 出発物質のライフサイクルにわたる管理**

210 **CP-6 及び CP-8 の出発物質の製造業者の管理**

211 イロハ社及びすべての出発物質の供給業者（現在および将来）は、出発物質の製造方法及び分
 212 析方法を厳密に管理することに加えて、出発物質の製造方法を変更する場合にはその変更内容
 213 を評価し、出発物質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ことを規定した
 214 イロハ社の変更マネジメントの方針に適合する義務がある。

215 出発物質の新規供給業者の追加、又は、既存供給業者の製造方法を変更する提案があった場合
 216 は、出発物質の調達部門、品質部門、製造部門及び技術開発グループ等の代表はその変更につ
 217 いての評価及びレビューに参加する。

218 出発物質の変更（新規供給業者の追加又は既存供給業者の製造方法の変更等）においては、以
 219 下に示す項目について適格性評価を行う：

- 220 ● 新しい合成法／スキーム又は製造方法の変更の概略
- 221 ● 新規供給業者の出発物質のサンプルの入手、あるいは変更された製造方法による出発
 222 物質のサンプルの入手（合成方法の記載文書を含む）
- 223 ● 現在の出発物質の規格に基づき入手したサンプルを試験する。分析結果はすべての判
 224 定基準に適合すること。また、合成方法及び可能性のある不純物の構造を考慮し、分
 225 析法が十分であるか否か決定を行う。もし、必要であれば適切な直交分析を追加する。

226 ➤ なお、直交分析とは、例えば、不純物の試験として液体クロマトグラフィーが設定
 227 されている場合、分離モードが異なる条件等（逆相系と順相系、異なるカラム充填
 228 剤等）の試験を追加することにより、設定している試験方法では検出できない不純
 229 物の有無を確認する手法である。

- 230 ● 実験室において性能評価試験を行う。少なくともパイロットスケール 3 バッチにつき、
 231 下流の中間体又は原薬を合成し、得られた中間体又は原薬について現在の規格に対し
 232 て試験し、すべての確立した判定基準に適合しなければならない。

- 233 ● 得られた情報は、権限を有する担当者が照査する。

234

235 適格性評価の結果に基づき、以下の措置を実行する。

- 236
- 237
- 238
- 239
- 240
- 新規供給業者又は変更した製造方法で製造した出発物質が新規不純物を含まず、現行供給業者／製造方法で製造された出発物質の品質と同等であることが上記の評価により確認できれば、出発物質の新規供給業者の追加／製造方法の変更は商業用として適格である。そのような変更は社内の変更管理に従って実行し、規制当局への連絡は行わない。
- 241
- 242
- 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、適切な承認後変更申請を行う。

243 2)-1 原材料の管理

原材料	使用する工程	管理項目	管理値／判定基準
クロロギ酸エチル (ECF)	Step 1	性状 確認試験 (GC) ホスゲン 純度 (GC)	無色～わずかにうすい黄色の透明な液体 標準物質から得た主ピークの保持時間と一致 5000 ppm以下 98.0%以上
テトラブチルアンモニウムブロミド	Step 2	性状 確認試験 含量 (非水滴定)	白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末 臭化物の定性反応 (1) を呈する 98.0%以上
りん酸三ナトリウム・12水	Step 1	性状 確認試験 ヒ素 含量 (中和滴定)	白色の結晶又は結晶性の粉末 りん酸塩の定性反応及びナトリウム塩の炎色反応を示す 1 ppm以下 99.0%以上
炭酸ナトリウム	Step 1	性状 確認試験 含量 (中和滴定)	白色の粉末 炭酸塩の定性反応及びナトリウム塩の炎色反応を示す 99.0%以上
水酸化ナトリウム	Step 2	性状 確認試験 含量 (中和滴定)	白色の粒状又は片状の固体 ナトリウム塩の炎色反応を示す

			93%以上
塩酸	Step 2	性状 確認試験 含量（中和滴定）	無色透明の液体 塩酸の炎色反応を示す 35.0～37.0%
テトラヒドロフラン（THF）	Step 1	性状 確認試験（IR、液膜法） 純度（GC）	無色透明の液体 波長2970、2860、1460、1380、1180、1070、910及び650 cm ⁻¹ 付近に主な吸収を認める。 99.5%以上
ヘキサン	Step 1	性状 確認試験（IR、液膜法） 純度（GC）	無色透明の液体 波長2960、1470、1380及び730 cm ⁻¹ 付近に主な吸収を認める。 96.0%以上
ジクロロメタン	Step 2	性状 確認試験（GC） 純度（GC）	無色透明の液体 標準物質から得た主ピークの保持時間と一致 99.5%以上
エタノール	Step 2	性状 確認試験 水分 純度	無色透明の液体 波長3330、2975、1454、1381、1090及び881 cm ⁻¹ 付近に主な吸収を認める。 0.2%以下 99.5%以上
水	Step 1及びStep 2		日本薬局方「精製水」に適合する

245	2.3.S.2.4 重要工程および中間体の管理
246	
247	構築中
248	
249	2.3.S.2.5 プロセスバリデーション／プロセス評価
250	
251	該当なし
252	
253	
254	

2.3.S.2.6. 製造工程の開発の経緯

255
256
257

258 緒言

259 サクラミルの開発プログラムは、ICH Q8/Q11、Q9つまり QbD で概説される原則を利用し
260 た。サクラミルの製造工程の開発の経緯は、以下の構成である：

- 261 1. サクラミルの目標プロファイル
- 262 2. 開発の経緯
- 263 3. 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択
- 264 4. デザインスペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価
- 265 5. 原薬の各ステップの単位操作のデザインスペース
- 266 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
- 267 7. ライフサイクル

268

269 1) サクラミルの目標プロファイル

270 1)-1 サクラミルの物理的性質

271 サクラミルの結晶形及び粒子径の管理：

272 およそ 20 ロットの合成製造及び広範囲な結晶多形スクリーニング等の開発過程において、
273 サクラミルの結晶形は一種類だけであった。さらに、スプレードライ分散中間製品（Spray
274 Dried Dispersion Intermediate、SDDi）を製造するために、アセトンにサクラミルを 40mg/mL
275 の濃度で溶解させるが、それはサクラミルのアセトンへの溶解度（1000mg/mL）よりもは
276 るかに低い濃度である。したがって、サクラミルの結晶形の日常的な管理は重要品質特性
277 （CQA）ではない。

278 サクラミルの粒子径は、錠剤剤形の最終処方や製剤の製造能力に影響を及ぼさない。サク
279 ラミルは、サクラミルのスプレードライ分散中間体（SDDi）の製造の際にアセトンに溶解
280 する。サクラミルはアセトンに 40mg/mL の濃度で溶解させるが、それはサクラミルのアセ
281 トンへの溶解度（1000mg/mL）よりもはるかに低い濃度である。したがって、サクラミル
282 の粒子径の日常的な管理は重要品質特性（CQA）ではない。

283 1)-2 潜在的な原薬の重要品質特性の戦略

284 サクラミルの商業製造のためのデザインスペースと管理戦略は、原薬の重要品質特性
285 （CQA）に関連して確立した。原薬の重要品質特性（CQA）は、製剤の安全性及び有効性
286 や目標製品品質プロファイル（QTPP）に直接影響を及ぼす原薬特性（たとえば原薬の不純
287 物プロファイル）と定義される。それぞれの CQA に適合する一貫した品質を確実にするた
288 めに、全製造工程中の適切な管理点における管理を含め最終的に管理戦略を確立する。
289 各々の原薬 CQA を管理するための取り得る手段を、例えば、物質特性（MA）、プロセス

290 解析工学（PAT、Process Analytical Technology）、デザインスペースのパラメータ、エンジ
291 ニアリング的な管理、スケール及び装置等の機能的な関係をすべて理解するために、デザ
292 インスペースの開発と並行して評価する。

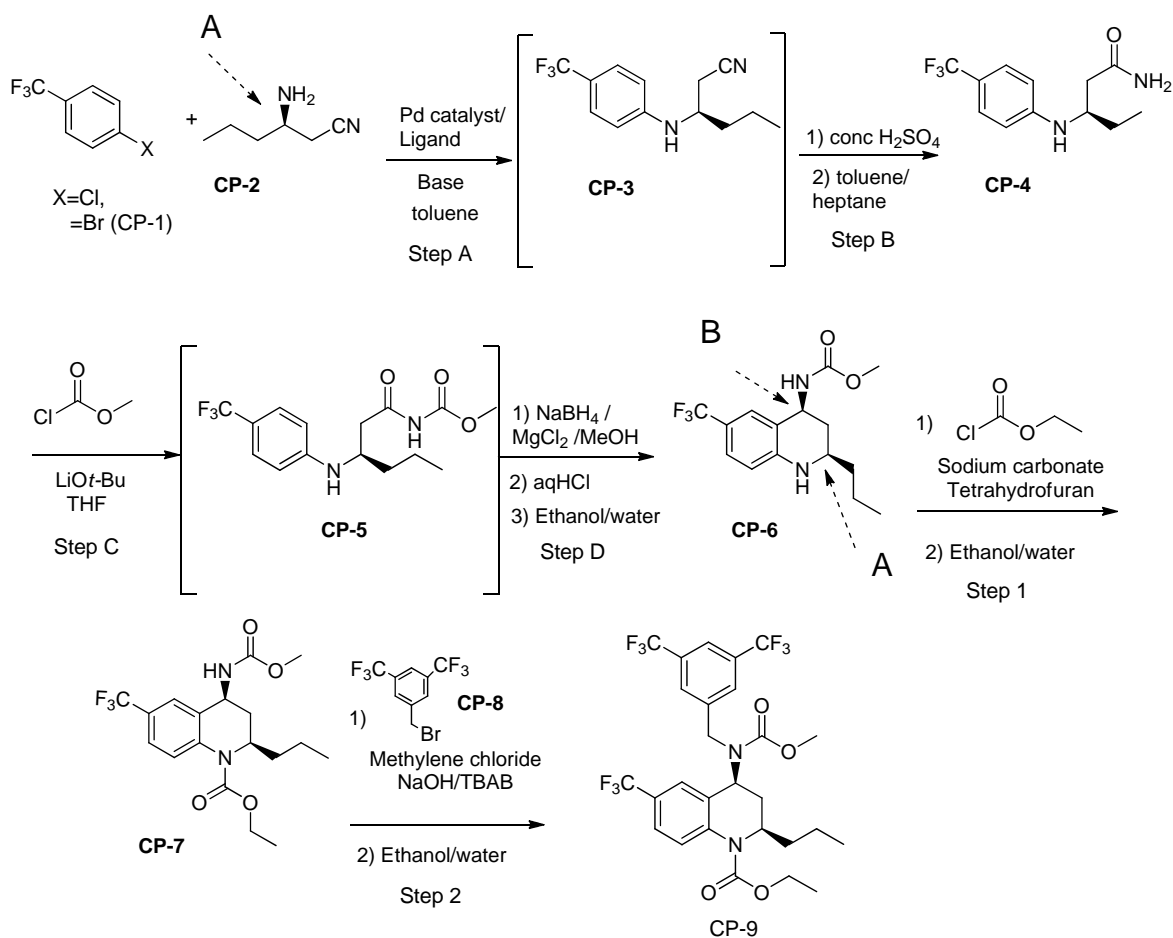
293 原薬の潜在的な重要品質特性（potential CQA）は、原薬の暫定的な規格と定義される。サク
294 ラミル製造工程の個々の単位操作デザインスペースを定めるために、原薬を最終的に単離
295 する工程に至るまで、不純物管理に関する製造工程の影響を主に調査した。（工程の最終
296 の単離工程（結晶化工程）は、もし物理的な特性の管理が必要な場合に、当該特性を管理
297 する唯一の単位操作である）。サクラミルの製造工程を通して不純物が推移していくため、
298 不純物（の挙動）を理解し、管理することが原薬の重要品質特性である不純物の管理に繋
299 がる（不純物には、製造工程又は原材料に由来する有機不純物、金属等の無機不純物を含
300 む）。

301 以降の戦略的な CQA 戦略では、初期リスク評価において原薬の重要品質特性になるかもし
302 れないサクラミル合成における不純物の潜在的な原因を考慮した。

303 • キラリティー—立体異性体の管理

304 • 遺伝毒性が既知の中間体

305 妥当性の説明を補足するため、サクラミルの（出発物質までの合成方法も含む）すべての
306 合成方法を以下に示す。



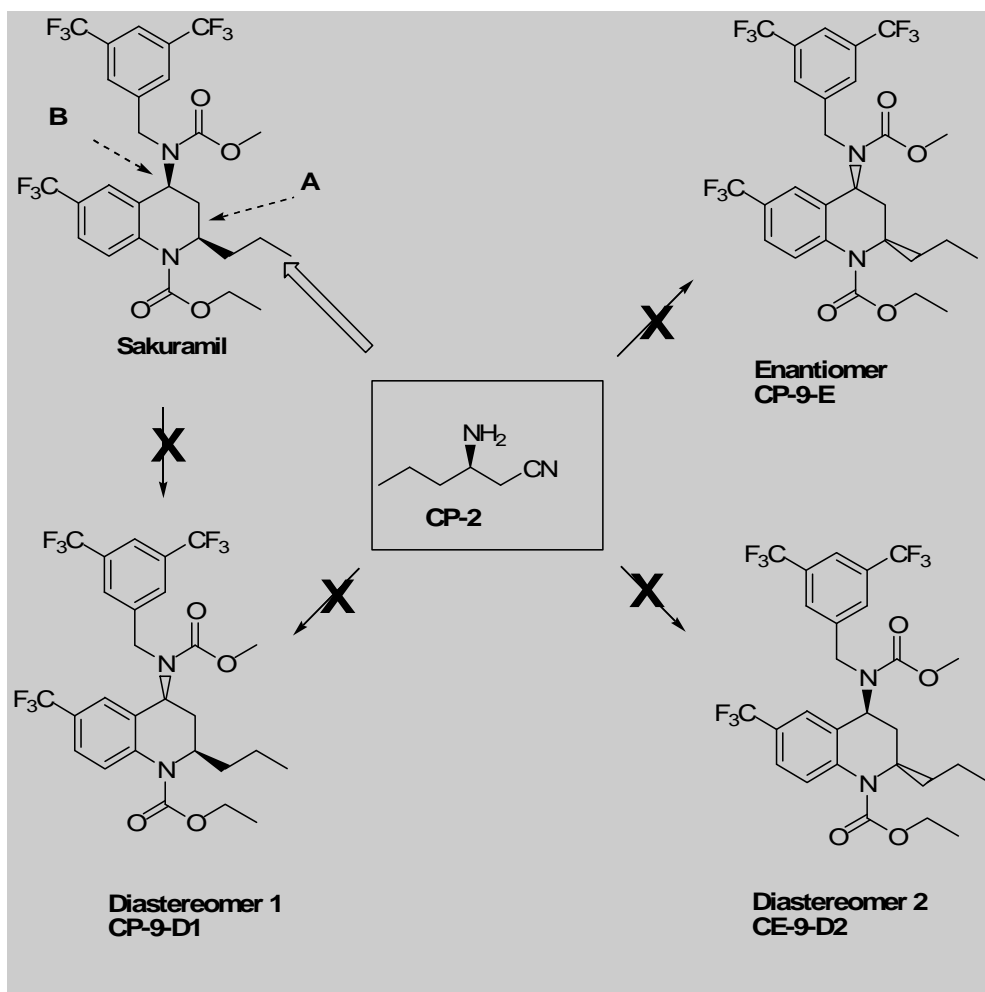
307
308

309

310 1)-3 サクラミルのキラル管理戦略

311 CP-6 についてはサクラミルの立体異性体は、高い光学純度で原薬の生産を保証するレベルで
 312 管理される (表 1 参照)。第 1 の光学中心は、汎用化学品の「キラル・プール」から **CP-2**
 313 (図中に「A」と示す) として入手し、第 2 の光学中心 (図中に「B」と示す) は高い立体
 314 選択性を有する実績ある環化反応により構築して、最終的に **CP-6** を得る。

315 **Figure 3.2.S.2.6-1. キラル管理: 可能性のある鏡像異性体及びジアステレオマー**



316

317

318 鏡像異性体の議論：CP-6 についてはサクラミルの立体異性体の品質は、CP-2 の供給業者の規
 319 格（鏡像異性体が 1.5%以下）に従って管理される。製造工程のステップ 1 に導入された
 320 CP-2 の鏡像異性体は、（サクラミル中の）不純物として最終的に鏡像異性体 CP-9-E となる。
 321 CP-9-E は、下流工程の CP-6、CP-7 及びサクラミルの結晶化（工程）による精製過程を経る
 322 ことにより、残存し得ないことが示された。さらに、この管理を実証するために、開発段
 323 階のキャンペーンにおいて CP-2 の鏡像異性体 5%を合成のステップ 1 に導入し、6 ステッ
 324 プの製造工程を経て得られたサクラミルには CP-9-E が 0.10%以下であった。

325

326 ジアステレオマーの議論：トランス異性体の CP-9-D1 が生成するには、理論的には 2 つの
 327 可能性が考えられる。一番目の可能性は 2 つの対掌中心がトランスの立体配置を与えるよ
 328 うな「非許容」環化反応をすることであるが、検討結果及び文献的には可能性がないこと
 329 が示された。二番目の可能性として、CP-6、CP-7 及び／又はサクラミルの光学中心「B」
 330 がラセミ化することであるが、開発の過程を通して検討したところ、これらのいずれもラ
 331 セミ化することは観察されなかった。考えられるもう一つの可能性のトランス異性体の CP-
 9-D2 に関しては、この化合物は、CP-2 の反対の鏡像異性体が存在し、かつ「非許容」環化

332 反応におけるトランス選択性及び／又はラセミ化反応の結果であり、その両者とも可能性
333 は無いことが証明されていることから、存在し得ないであろうと考えられる。

334 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、開発過程において、
335 サクラミル及び選択した中間体の3種類のすべての立体異性体を合成し、中間体及びサク
336 ラミル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
337 サクラミルのすべてのバッチは、各々の立体異性体が0.10%以下であった。サクラミルの合
338 成開発の間において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
339 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及び文献情報
340 と一致する。

341 不純物挙動（運命及び除去）の検討において、CP-6（環化体）中に1%の鏡像異性体及びジ
342 アステレオマーを添加しても、原薬において0.10%以下（定量限界（LOQ）の0.05%より低
343 いレベル）になることが証明された。さらに、ステップ1及びステップ2において苛酷な
344 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。

345 1)-4 遺伝毒性不純物の管理戦略

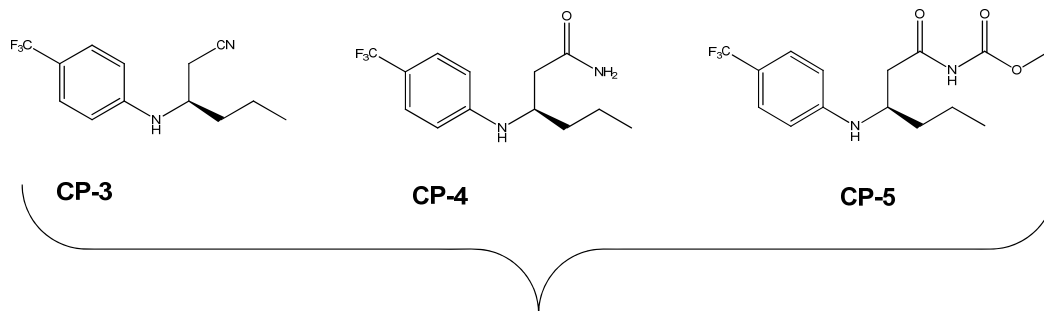
346 存在する可能性のある遺伝毒性不純物を特定するために、サクラミルの合成工程を評価し
347 た。CP-6及びCP-4は、エームズ試験で陽性反応を示した。中間体の前駆体CP-5（単離し
348 ない中間体）及びCP-3は、構造活性相関データベース（SAR）により、同様のアニリン官
349 能基に基づく陽性の警戒すべき構造を示した。しかし、遺伝毒性に関与するアニリン官能
350 基を除去するために、ステップ1でこれらの3個の中間体及びCP-6が反応するように商業
351 的製造方法を設計した。これらの遺伝毒性不純物及び中間体の反応性に加え、ステップ1
352 及びステップ2の結晶化（工程）により、未反応のアニリン不純物及び副生成物は十分に
353 除去され、サクラミルにこれら4つの遺伝毒性不純物（CP-6, CP-3, CP-4, CP-5）の合計とし
354 て25 ppm以下に一貫して管理することが可能である（25 ppmはサクラミルの一日最大投与
355 量から計算した濃度限度値、本項に多変量開発データを提供し、妥当性を示す）。

356

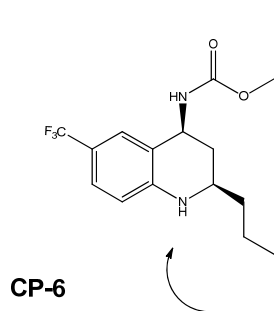
357

358 **Figure 3.2.S.2.6-2. 遺伝毒性の中間体と反応性**

359

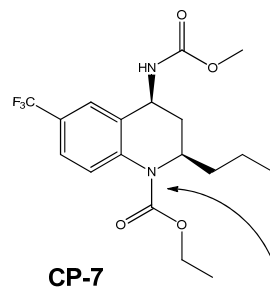


Genotoxic-precursor intermediates and potential impurities controlled in CP-6



Aniline functionality responsible for genotoxic mechanism

Step 1



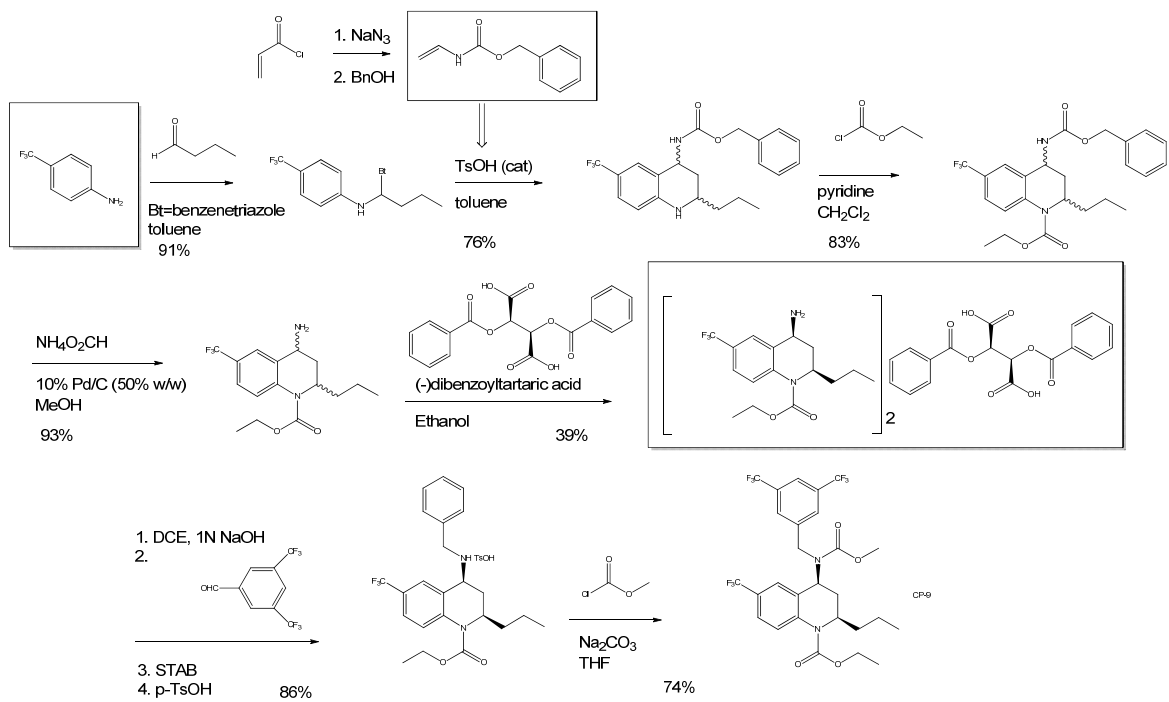
Aniline functionality reacted in step 1 to form carbamate functionality that is non-genotoxic

360

361

362 **2) 開発の経緯**

363 **2)-1 ルート A：第一世代の合成法**



364

365 • 短所

366 ○ 光学分割により不要な鏡像異性体 50%を廃棄：多量の製品を製造するためには
 367 合理的でない

368 • 安全性：有害な試薬／危険な化学の使用

369 ○ Trifluoromethylbromoaniline（潜在的に HF が生成）

370 ■ N-vinylcarbamate（重合し、不純物を生成）

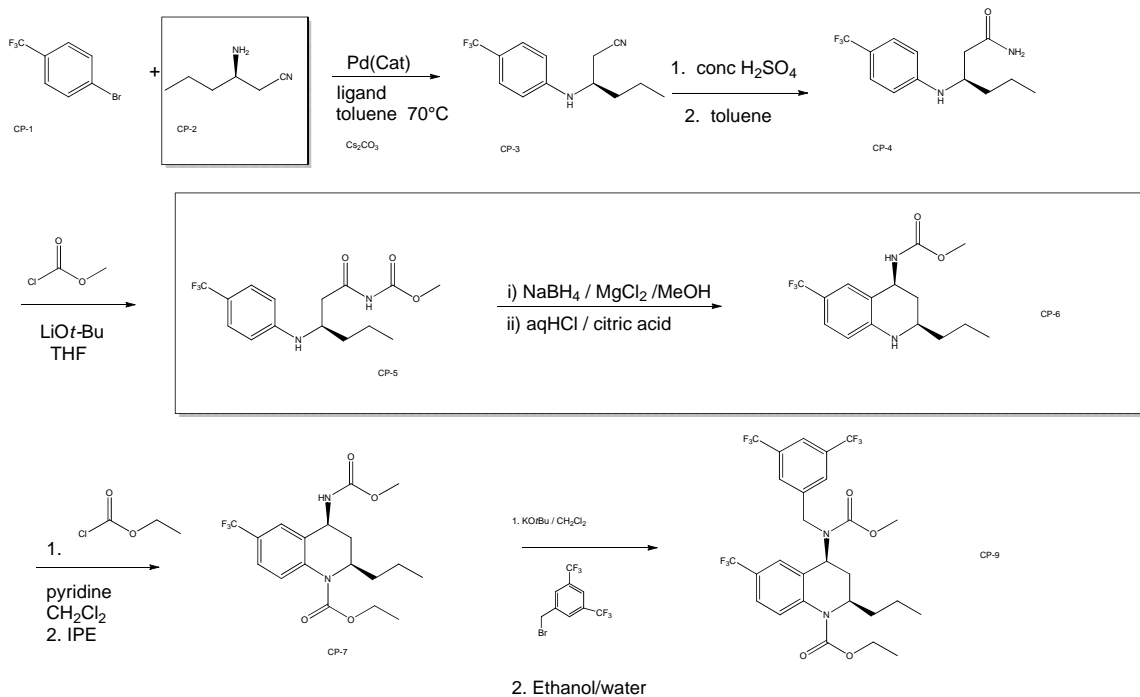
371 ○ Azide 化学（爆発性）

372 • この化学に関連する危険性のために、このルートの供給業者は限定

373 ○ 長期的な供給に疑問

374

375 2)-2 ルート B : 第二世代の合成法



376

- 377 • 有害試薬の使用を減らす、より安全で信頼できる技術の使用
- 378 • 光学分割ステップの除去
- 379 • 一般的なプラントで操作できる技術
- 380 • 多量の製品のための、より効果的な設備稼働
- 381 • 複数のベンダーと供給業者となる製造部門のためのオプション。

382 商業化のために取り組む必要のある製造工程の課題

383 • CP-6 から CP-7 へのステップ

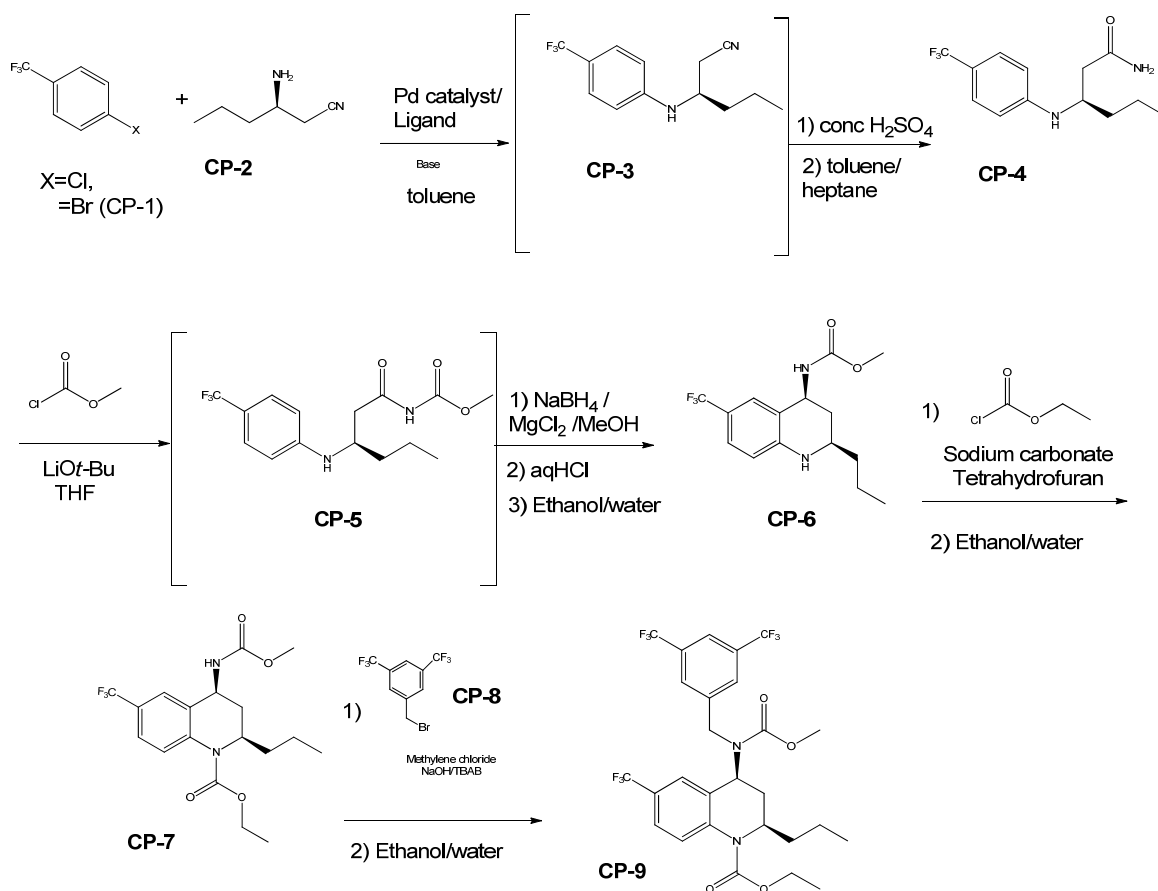
- 384 ○ 反応溶媒はジクロロメタン (DCM)、結晶を単離する溶媒としてイソプロピル
- 385 エーテル (IPE)
- 386 ○ クロロギ酸エチル (ECF) を反応させるための塩基としてピリジンの使用
- 387 ○ 分解を抑えるために低温で反応
- 388 ○ 反応は一般的に未反応の出発物質が 2%残存

389 • CP-7 からサクラミル

- 390 ○ CP-7 が存在しないとき、カリウム *t*-ブトキシドは塩化メチレンと反応、潜在的
- 391 な安全性の問題が特定
- 392 ○ カリウム *t*-ブトキシドは、除去しにくい不純物の生成を避けるため、反応系内に
- 393 滴下

- 394 ○ 2つの固形物の仕込み/作業員が暴露される可能性
- 395 ○ 多量のジクロロメタン (DCM) が必要
- 396 ○ 感作性物質 (P-4) に分類される高価な試薬の CP-8 (3,5-トリフルオロベンジル
- 397 プロマイド) の大過剰 (1.4 当量) が必要
- 398 ○ 反応は、一般的に未反応の出発物質が 1~2.5% 残存
- 399

400 2)-3 ルート C : 第三世代の合成法



401

402 商業製造工程への主要な改善

- 403 ● CP-6 から CP-7 へのステップ
- 404 ○ 反応溶媒は THF、結晶を単離する溶媒としてエタノール/水
- 405 ○ ピリジンをリン酸三ナトリウム及び/又は炭酸ナトリウムに変更*
- 406 ■ 安定性の問題なし
- 407 ■ 反応は、一般的に未反応の出発物質が 0.5% 以下
- 408

- 409 • CP-7からサクラミル
- 410 ○ 反応は50%水酸化ナトリウム溶液及び相間移動触媒の使用により進行
- 411 ○ ジクロロメタン (DCM) が依然として必要だが、容量をかなり減少
- 412 ○ 試薬／溶媒間の安定性又は非互換性の問題
- 413 ○ 新製造工程では、感作性 (P-4) に分類される高価な試薬であるCP-8 (3,5-トリフルオロベンジルブロマイド) が1.03倍当量まで減少 (旧製造工程では1.4倍当量)
- 414
- 415
- 416 ○ 反応は、一般的に出発物質が0.5%以下
- 417
- 418 *リン酸ナトリウム及び炭酸ナトリウムは、デザインスペース開発の一部であり、S.2.2において
- 419 オプション (両者ともに使用できるもの) として示す。

420

421

422 3) 出発物質の妥当性及び商業用製造方法の選択

423 イロハ社は、構造が特定されている CP-6 及び 3, 5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide (CP-8)を

424 適切な出発物質 (Starting Materials、SM) あるいは規制上の出発物質 (Regulatory Starting

425 Materials、RSM) として提案する。申請する製造方法 (Regulatory Synthesis) は最終の2つ

426 の反応工程からなる収束的合成法であり、本合成法ではサクラミルの重要な構成要素がそ

427 れぞれ合成、組み合わせられて、原薬が作り出される。申請する製造方法は、膨大な実験及

428 び製造経験に基づく深い工程の理解により確立した。また、原薬の品質を担保するために、

429 出発物質の規格を適切に設定した。

430 前章で示したように、3つの開発ルートにより製造したすべての CP-6 から製造したサクラ

431 ミルが現在の規格に適合した。加えて、供給業者 5社から、第二世代及び第三世代の合成

432 法を用いて 40 バッチ以上の CP-6 を製造した。これらのすべては類似の不純物プロファイル

433 を有し、高品質の CP-6 及びサクラミルが得られた (いくつかのロットはルート B とルー

434 ト C の軽微な変更の組合せを用いた)。すべてのバッチあるいはいずれの製造方法により

435 製造したサクラミルにおいて、0.15%を超える不純物は観察されなかった。

436 3)-1 CP-6 の妥当性

437 CP-6 はよく特性解析され、物理的、化学的に安定であり、そして、イロハ社及び幾つかの

438 適格性が確認された外部製造業者によって製造する。CP-6 は安定性であることから、グロ

439 ーバルなサプライチェーンネットワークでの輸送や管理に適している。

440 CP-6 は少なくとも 40 ロットがイロハ社、イタリアのニホ社、ドイツのヘト社、フランスの

441 チリヌ社で製造された。商業スケールで製造した CP-6 はサクラミルへと変換され、Phase 3

442 及び正式な ICH 安定性試験に使用された。CP-6 の品質は表 1 に示す商業用に設定した規格

443 により厳しく管理している。

444 CP-6 の望ましい不純物プロファイルは、再現性のよい製造工程及び最終的な溶媒にエタノ

445 ール／水混液を用いる頑健な再結晶工程により達成されうる。出発物質である CP-6 に混在

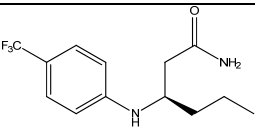
446 する 0.1%を越える製造工程に由来する不純物は全て同定され、実証された添加実験のデー

447 タ、デザインスペースの知識、スケール及び製造段階の設備をもとに適切な管理基準及び
 448 管理方法が確立された。個別規格を設定しない不純物に関しては CP-6 に混在する不純物と
 449 して 0.1%以下で管理される。CP-6 に由来する不純物は、原薬中に 0.15%以上混在しない。

450 CP-6 の安定性評価において明確な分解 (significant degradation) は観測されず、CP-6 は安定
 451 であった。CP-6 の 30°C/65%RH 条件下における社内的な安定性試験の 18 ヶ月のデータにお
 452 いて、0.1%を超える分解物又は不純物の変化はなかった。

453

454 表 1 出発物質CP-6の管理値

試験項目	品質に影響する潜在的な変動	管理値 ¹	実績値	コメント：リスクの表示
確認試験- IR		標準品と一致する	試験に適合	中程度リスク
 CP-4	Yes	0.3%以下 不純物挙動実験 ³ ：1%まで許容	0.01%以下～0.04%	高リスク 3000 ppm (0.3%) は原薬中で 10 ppm未満となる
鏡像異性体 CP-6-E	No	1.0%以下	0.01%以下	低リスク ⁴ 3R-APN (CP-3) の供給業者の規格で管理及び、(もし必要なら) CP-6に規格を設定
ジアステレオマー CP-6-D1	No	1.0%以下	0.1%以下	低リスク ⁴ 3R-APN (CP-3) の供給業者の規格で管理及び、(もし必要なら) CP-6に規格を設定
含量		98～102%	97.0%～103%	中程度リスク
個別規格を設定しない不純物 ²		個々0.1%以下	0.05%以下～0.2%	中程度リスク
合計		0.5%以下	NMT 0.1-0.2%	中程度リスク

455

456 ¹これらの管理値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、幾つかのロットは
 457 呈示する現在の許容基準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
 458 るサクラミルが得られることを確認した。

459 ² CP-6の前駆体であるCP-5 及び CP-3 は個別規格を設定しない不純物としてモニターし、管理す
 460 る。

461 ³不純物挙動実験 (FP) とは運命と除去 (Fate and Purge) の略である：不純物をラボバッチに添加
 462 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た不純物を同定するために、工程の
 463 評価を行った。

464 ⁴ no-riskを含む

465

466 3)-1-1 CP-6の品質特性の重要度の評価

467

468 CP-6 及び CP-4 は、エームズ試験が陽性であり、遺伝毒性不純物 (GTI) であった。それら
469 の中間体の前駆体である CP-5 及び CP-3 は、構造活性相関データベースにより遺伝毒性を
470 警戒すべき陽性の構造を示したことから、(CP-6 及び CP-4 と) 同様に潜在的な遺伝毒性不
471 純物 (PGI) として管理する。

472

473 3)-1-1-1 CP-6 の重要な物質特性 (Important Material Attribute) :

474

475 CP-4 は高リスクの物質特性として特定され、CP-6 中の管理値として 0.3% に設定した。CP-4
476 は、サクラミルの製造工程の 4 つの遺伝毒性不純物のうちの 1 つである。4 つのすべての遺
477 伝毒性不純物は総量で管理し、その値は原薬中に 25ppm 以下とした (この値が TTC から確
478 立した濃度限度値である)。CP-5 及び CP-3 (2 つの他の遺伝毒性不純物) は、上表に示す
479 とおり個別規格を設定しない不純物として CP-6 に混在する量として 0.1% 以下として規格を
480 設定している。しかしながら、これらの 2 つの不純物を各々 0.1% の基準で管理しても、原
481 薬中に混在する CP-5 及び CP-3 は、通常その総量は 1ppm 以下である。これら 2 つの不純物
482 にとって、除去ファクターは遺伝毒性の原因である官能中心 (アニリン) の反応性と直接
483 に関連するが、それら不純物の官能中心の反応性は CP-4 のそれに比べて 100 倍以上大きい。
484 したがって、サクラミルを製造する際に、CP-6 中に混在する CP-4 を試験して管理すること
485 は、極めて適切であり、これら 3 つのすべての不純物の和を 10ppm 以下にすることを保証
486 する。加えて、サクラミル中に混在する 3 つの既知不純物の総和の目標値を、添加試験及
487 び最終的な遺伝毒性不純物 CP-6 の管理戦略を加味し、これらを基に 10ppm に設定した。
488 CP-4 の上流部での重要管理点は下にまとめたすべての遺伝毒性不純物を併せた管理戦略の
489 一部である (CP-6 の制御に関する詳細は、次の章であるデザインスペース及び管理戦略の
490 概要に記す)。

491 遺伝毒性不純物の管理戦略の要約

492 CP-4, CP-5, CP-3 の管理戦略 :

493 重要品質特性 (CQA) CP-4 (0.3%) + CP-5 及び CP-3 (個々 0.1%) = サクラミル中に混在
494 するこれら 3 つの不純物の合計が、10 ppm 未満

495 CP-6 (出発物質) の管理戦略 = ステップ 1 及びステップ 2 のデザインスペースの製造工程
496 を経るとき、10 ppm 未満 (重要品質特性である原薬中に混在する CP-6 の規格は 10 ppm で
497 ある)

498 したがって : 全体的な遺伝毒性 (不純物) の管理戦略 = これらの 2 つの管理値の合計は、
499 CP-5, CP-3, CP-4 及び CP-6 が 25 ppm 未満であることを確証する (25 ppm はサクラミルの一
500 日あたりの投与量に基づく濃度限度値)

501 3)-1-1-2 CP-6 の中程度リスクの物質特性の管理項目 :

502

503 確認試験、定量法、個別規格を設定しない不純物及び不純物合計は高リスクの物質特性と
504 して特定されなかった。しかしながら、CP-6 の現在の供給業者を管理するうえで、また、

505 新たな供給業者を追加する際の評価において、考慮を要する事項である。これらの試験は、
 506 開発の過程で評価できなかった潜在的な新たな起源由来の不純物を同定する機会を提供す
 507 る。さらに、CP-7及びサクラミルの下流での試験は、CP-6から混入する未知不純物のリス
 508 クを管理するとともに回避するのに用いられる、優れた追加の直交手法である。これらの
 509 試験は、CP-6の購入規格及び製造所の品質システムにより維持する。

510

511 3)-1-1-3 CP-6の低リスクの物質特性の管理項目

512

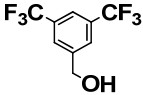
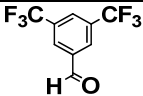
513 鏡像異性体 (CP-6-E) とジアステレオマー (CP-6-D1) は低リスクの物質特性である。上述
 514 の通り、キラリティーはCP-2 (3R-APNとも呼ぶ) において管理されており、製造工程な
 515 らびに中間体はキラリティーの管理に影響を与えない。さらに、製造工程ですべての異性
 516 体を十分に除去することができ、また、その方法は正しい鏡像異性体であるサクラミルに
 517 特化したものであることが確認できている (中間体及び原薬の規格は、すべての立体異性
 518 体に特異的である)。したがって、間違った鏡像異性体が製造されても、製造工程の早い
 519 段階で検出される。これに加えて、原薬における (試験) 方法はジアステレオマーに対し
 520 て特異的であり、(ジアステレオマーは) 個別規格を設定しない不純物 (0.10%以下) に分
 521 類される。鏡像異性体の管理は、CP-6の購入規格及び製造所の品質システムにより維持す
 522 る。

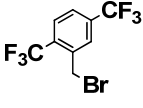
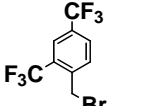
523 3)-2 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide)の管理

524 出発物質 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide) は構造活性相関データベースにより
 525 遺伝毒性を警戒すべき陽性の構造を呈したが、エームズ試験の結果は陰性であった。その
 526 ため、サクラミル中に混在する CP-8 は個別規格を設定した不純物として 0.10%以下で管理
 527 する。

528 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide) は、複数の供給業者がそれぞれの特許で守られ
 529 た製造方法により製造している市販の化成品である。3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromideは
 530 いくつかの供給業者より表2に示した適切な規格に適合するものを購入する。

531 表2 CP-8の管理値

試験項目	品質に影響する 潜在的な変動	管理値 ¹	実績値 (9ロット/ 供給業者3社)	コメント: リスクの表示
	No	1%以下 不純物挙動実 験：3%まで許 容	0.2%以下	低リスク 反応しない
	No	1%以下 不純物挙動実 験：3%まで許 容	0.2%以下	低リスク 反応しない

	Yes	0.05%以下 不純物挙動実験 0.1%であれば原 薬に0.10%以下	0.02%以下	高リスク 出発物質同様に反応、 ほとんど除去できない
	Yes	0.05%以下 不純物挙動実験 0.1%であれば原 薬に0.10%以下	0.02%以下	高リスク 出発物質同様に反応、 ほとんど除去できない
個別規格を設定 しない不純物	No	個々0.1%以下	0.1%以下	中程度リスク
合計	No	1.0%	0.1%以下～ 0.3%	中程度リスク
含量	No	99%以上	99.7-100%	中程度リスク
確認試験-IR	No	標準物質と一致	試験に適合	中程度リスク

532

533 **3)-2-1 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide)の品質特性の重要度の評価**

534

535 **3)-2-1-1 CP-8 の高リスクの物質特性：**

536

537 ベンジルブロマイドの2つの位置異性体は上の表に示したように高リスクの物質特性である。
538 リスクが高い物質特性であると判断した理由は、これらの化合物が原薬の異性体を生成
539 すること起因する。これらの2つの異性体は、反応機構的に出発物質と同じように反
540 応し、サクラミル（表の不純物挙動実験のデータ参照）を単離する最終結晶化工程にお
541 いてほとんど除去されない。したがって、サクラミルの品質を担保するため、それぞれの管
542 理値（そして管理戦略）を0.05%とした。

543 **3)-2-1-2 CP-8 の中程度リスクの物質特性：**

544

545 確認試験、定量法、個別規格を設定しない不純物及び不純物合計は高リスクの物質特性と
546 して特定されなかった。しかし、これらはCP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide) の
547 現在の供給業者の管理及び新たな供給業者を評価する上で考慮を要する事項である。これ
548 らの試験は、開発の過程で評価できなかった潜在的な新たな起源由来の不純物を同定する
549 機会を提供する。さらに、サクラミルの試験方法は3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromideに
550 由来する未知不純物のリスクを管理するとともに回避するために用いられる、優れた追加
551 の直交手法である。これらの試験は、CP-8の購入規格及び製造所の品質システムにおいて
552 維持する。

553

554 **3)-2-1-3 CP-8 の低リスク物質特性:**

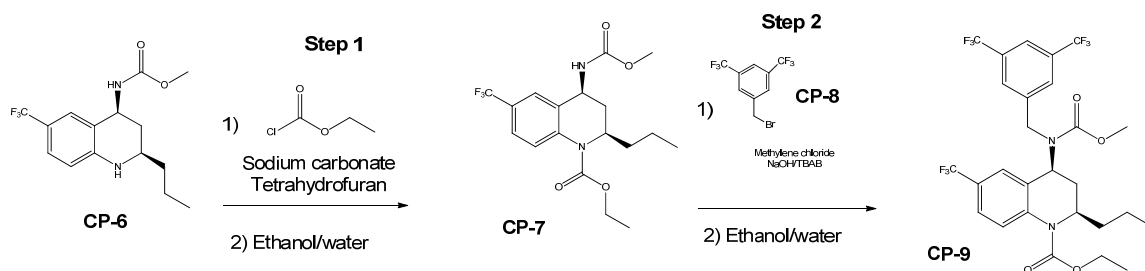
555

556 ベンジルアルコール不純物及びベンズアルデヒド不純物は重要ではない。これらの不純物
557 は、いずれも最終工程で反応せず、原薬の最終単離工程において十分に除去される。添加
558 実験により、それぞれ3%を添加しても、原薬において個別規格に設定しない0.10%以下に
559 容易に除去できることが示された。この非重要試験は、CP-8の購入規格及び製造所の品質
560 システムにおいて維持する。

561 **3)-3 商業用製造工程の選択の概要**

562 CP-8 (3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide) 及びCP-6を完全なcGMP管理を適用する合成の
563 出発点として規制上の出発物質 (RSM、Regulatory Starting Materials) とした。CP-6を出発
564 とするサクラミルの製造工程は商業製造のためにバリデーションする予定である。

565 **サクラミルの商業用製造工程**



566

567 **4) 知識スペース及び管理戦略を開発するためのリスク評価**

568 サクラミルの商業用製造工程が一旦確立され、製造工程の入力物 (原材料、出発物質、中
569 間体等) と操作パラメータ (及び、それぞれの重要度の程度) 及び原薬の重要品質特性
570 (CQA) の機能的な関係の理解が進み、製造工程のデザインスペース及び管理戦略が最終
571 的に明らかになる。

572 まず、リスク評価の過程において、潜在的な重要工程パラメータ (potential CPP) と製造ス
573 ケールや装置への潜在的な依存性を特定し、原薬の品質に影響を及ぼす可能性を評価する
574 (そのことは、それぞれの重要性の理解や、入力物や操作パラメータを高リスク (重要)、
575 中程度リスク、低リスクとして決定することにつながる)。このリスク評価の過程におい
576 て、各製造工程は個別に考察した。初めに、各工程の生成物の品質特性が原薬の重要品質
577 特性 (CQA) に影響を及ぼす可能性に関して考察した。原薬を単離する工程までは、原薬
578 の製造工程に対して不純物の評価を厳密に行い、原薬を単離する工程では物理的特性も評
579 価した。続いて、各工程における入力物 (input) と操作パラメータに関し、当該ステップ
580 の重要な不純物特性に影響を及ぼす可能性について評価した。

581 この初期の体系的なリスク評価 (structured risk assessment) では、製造工程の開発研究及び
582 スケールアップ、化学と製造工程に関する反応機構論・速度論的な理解を通して得られた
583 知識を活用した。

584 製造工程の入力物（原材料、出発物質、中間体等）、操作パラメータ及びこれらに関連す
585 る可能性のある原薬の重要品質特性を特定したのちに、以下のことを目的に実験計画を作
586 成し、優先順位をつけて実行した。その目的とは、（a）特定したパラメータが品質特性に
587 影響を与えるか否かを証明し、（b）この影響の程度を決定し、規格に適合する原薬を製造
588 することができるデザインスペース／立証された許容範囲（PAR）を特定することである。

589 4)-1 商業用製造工程の不純物（中間体及びジアステレオマーを含む）

590 CP-6に存在する0.1%を超えるすべての工程由来不純物を同定し、引き続き合成工程におけ
591 る不純物の除去データを基に適切な限度値を設定した。個別規格を設定しない個々の不純
592 物は、CP-6のロットにおいて0.1%以下で管理されている。CP-6は、原薬に含まれる主要な
593 不純物の原因とはならない。CP-6及びサクラミルが適切な不純物プロファイルを有するこ
594 とが、再現性のある製造工程と頑健な結晶化工程により常に達成されている。すべての中
595 間体及びサクラミルは（トリフルオロメチル官能基の結果として）親油性が高く、したが
596 って結晶化により、前工程までの中間体や不純物は極めて効率的に除去されることが長い
597 経験から示されており、CP-6及びサクラミルの品質は重要な又は軽微な変更の影響を受け
598 ない。この除去は、製造工程に由来する不純物、ジアステレオマー、遺伝毒性不純物（中
599 間体）及び出発物質に由来する不純物のすべてに対して有効である。

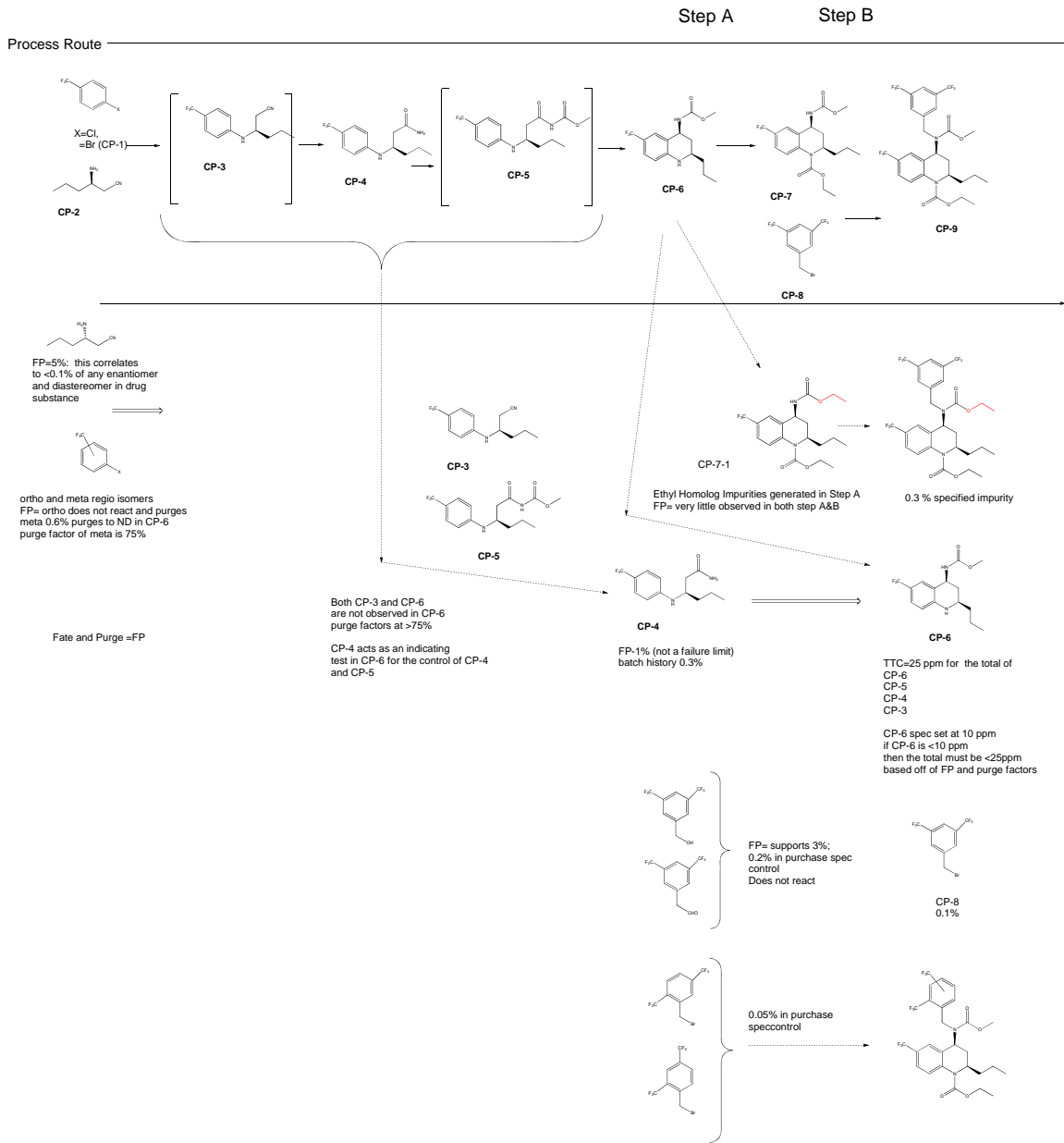
600 デザインスペースの開発や管理戦略の選択を補助するために、全体の不純物格子図
601 （holistic impurity grid）が、商業用製造工程の前後を含めたすべての製造工程について図示
602 され（この格子図は、開発中は維持される）、出発物質及び中間体の品質特性が確実に理
603 解された。この不純物格子図は、デザインスペースの境界と管理戦略の選択肢を確立する
604 ためのリスク評価や多変量実験段階の基盤となる。

605 個々の不純物の挙動（運命及び除去）は、図及び裏づけとなるデータとともに要約する。
606 個々の製造工程に由来する不純物の重要性は、それぞれの不純物と原薬の重要品質特性の
607 間の機能的な関連が位置付けられ、理解されて初めて確立できる。不純物の挙動（運命及
608 び除去）の程度も、また、この課題に対する重要性の最終評価及び管理戦略において、重
609 要な役割を演ずる。原薬の製造工程において、不純物の追跡と知識は、原薬を製造する最
610 終段階まですべての実験デザインの主な目的となる（最終ステップは物理的特性が実験計
611 画の一部となる唯一のステップである）。この格子図は、サクラミルの製造工程の多変量
612 デザインの際に選択される品質特性として機能する。

613 提案する商業用製造工程において生成する不純物とそれらの挙動は、サクラミルの製造工
614 程を理解する（ならびにデザインスペースや管理戦略を決定する）ために実施される研究
615 の主要な焦点である。

616

617 サクラミルの不純物カスケード（仮想的な例）（リスク評価及びデザインスペースを
 618 開発する際に考慮すべき追加の情報のための申請前の既知不純物を含む）
 619



620
 621

622 5) 原薬の各ステップの単位操作の知識スペース

623 サクラミルの製造工程のデザインスペースを決定することを目的とし、サクラミルの重要
 624 品質特性に対する製造工程の影響を、品質リスクマネジメントのプロセス及びツールを組
 625 み合わせて研究した。サクラミルの商業用製造方法のデザインスペースを、関連する重要
 626 品質特性及び重要なプロセス入力物（原材料及び工程パラメータ）から確立した。

627 以下の章（ステップ1からステップ2）は、各々のステップのリスクに基づく評価、実施し
628 た実験、結果の評価及び結果として生じる各々のステップの知識スペースの評価、そして、
629 製造工程の全体的なデザインスペースについての要約を提供する。

630 5)-1 サクラミルのデザインスペースを設定するための焦点領域の多変量プロトコール、実験の概要及び結論 631

632 緒言

633 前記の製造工程の開発の経緯に記述したように、一旦、サクラミルの商業的な製造方法が
634 確立すると、原薬の重要品質特性の製造工程パラメータの機能的な相互関係のさらなる理
635 解が確立され、最終的に製造工程のデザインスペースの設定につながる。

636 すべての製造工程パラメータ（物質特性、工程管理等を含む）を特定し、原薬の品質に及
637 ぼす影響を評価するために、最初にリスク評価のプロセスを実施した。これを行うために、
638 製造工程の各段階を焦点領域に分割し、個々に評価した。ステップ1は焦点領域#1から
639 #6に分割し、ステップ2は焦点領域#1から#6にそれぞれ分割した。評価した焦点領
640 域を表3.2.S.2.6-1に示す。また、この初期のリスク評価を原因結果分析の手法により実施し
641 た際に評価した製造工程パラメータの例を表3.2.S.2.6-2に示す。まず、各段階の生成物（中
642 間体）の物質特性について、原薬の重要品質特性に及ぼす影響の可能性について評価した。
643 次に、各段階の工程パラメータについて、その段階の生成物（中間体）の重要物質特性に
644 及ぼす影響の可能性について評価した。評価点を計算し、高リスク、中程度のリスク、低
645 リスクに分類した。この初期の体系的なリスク評価は、製造工程の開発研究及びスケール
646 アップ、反応及び後処理方法に関する化学と反応機構論的な理解を通して得られた知識を
647 活用した。最優先に評価する物質特性は、当該工程で生成し、管理される不純物であった。

648 この初期の体系的なリスク評価（structured risk assessment）では、製造工程の開発研究及び
649 スケールアップ、化学と製造工程に関する反応機構論・速度論的な理解を通して得られた
650 知識を活用した。

651

Table 3.2.S.2.6-1. サクラミル製造工程のリスク評価における焦点領域

ステップ1	ステップ2
反応	反応
反応液ろ過	反応停止、分液、洗浄
反応停止、分液	蒸留
結晶化	ごみ取りろ過
結晶ろ過	結晶化
乾燥	乾燥

652

Table 3.2.S.2.6-2. 初期のリスク評価で評価した
製造工程パラメータの例

設備の組み立て
原料の品質

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

653

654 製造工程のリスク評価の結果、不純物が生成しこれを管理する焦点領域がより深い工程の
655 理解が必要であると特定された。この理解により、サクラミルの重要品質特性への影響を
656 評価し、製造工程のデザインスペース全体を構築するための基盤となる。工程パラメータ
657 と品質特性の関連を評価するために、これらの焦点領域ごとに実験計画を作成した。それ
658 らは、(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、(2) この影響の程
659 度を評価し、規格に適合するサクラミルを製造できる立証された許容範囲 (PAR) を特定
660 するために、優先順位付けして実行した。サクラミルの製造工程で特定した焦点領域を表
661 3.2.S.2.6-3 及び表 3.2.S.2.6-4 にまとめた。

662

Table 3.2.S.6-3 リスク評価によるサクラミルの重要品質特性に影響を与える可能性

サクラミル 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	ごみ取りろ 過	結晶化	乾燥	
キライリティー	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
個別規格を設定する 不純物													
CP-6	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Medium	Low	Low	Low	Medium	Low
CP-8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	High	Low	Low	Low	Medium	Low
CP-3	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
CP-4	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
CP-5	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
CP-7-1	High	Low	Low	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
不純物の合計	High	Low	Low	Medium	Low	Medium	High	Low	Low	Low	Low	Medium	Low

- 664 • High risk : 製品の品質に影響を与える品質特性及びパラメータ
- 665 • Medium risk : 潜在的に製品の品質に影響を与える品質特性及びパラメータ
- 666 • Low risk : 製品の品質に影響を与えない品質特性。

667

**Table 3.2.S.2.6-4. サクラミルの製造工程で特定した
焦点領域**

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

物質特性はリスク評価（RA）と多変量実験計画の中に含まれる

668

669 以下の章には、製造工程の各段階におけるリスク評価の概要を示す。ここでは計画し、実
670 施した実験作業、重要度を基準としたその結果に関する初期のリスク評価、ならびに各工
671 程における知識スペースを示し、製造工程のデザインスペース全体がこれらから導かれた。

672 5)-1-1 ステップ 1

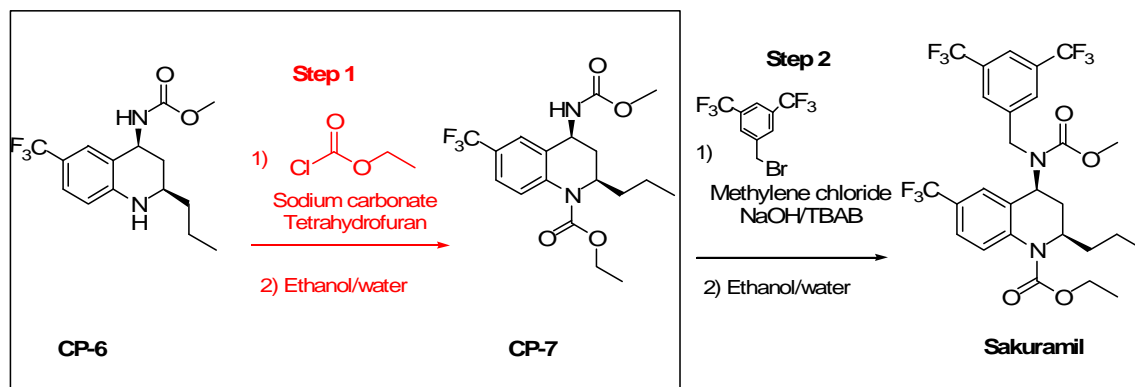
673 5)-1-1-1 ステップ 1 の反応の多変量デザイン

674 ステップ 1 において、CP-6 のアニリンがクロロギ酸エチルと反応し、カルバミン酸誘導体
675 CP-7 を生成する。反応に続いて、過剰のクロロギ酸エチルを分解するために、反応混合液
676 に水酸化ナトリウム水溶液を加えてクエンチし、そしてヘキサンを加える。ヘキサン相を
677 分離した後に、溶媒をエタノールに交換して、エタノール/水混液から結晶化する。

678 ステップ 1 の 2 つの焦点領域を調査：反応と結晶化（工程）。

679

680 **Figure 3.2.S.2.6-3. ステップ 1 の製造工程**



681

682

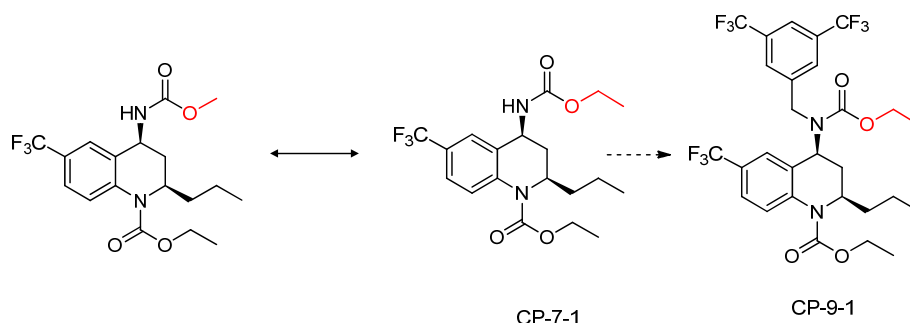
683 **反応：**

684 **ステップ1の反応の不純物品質特性、工程パラメータ及び範囲**

685 唯一の不純物、エチル類縁体（CP-7-1）が、ステップ1の製造工程で生成するCP-7のバッチ
686 中に認められた。本ステップはサクラミルの重要品質特性に潜在的に影響を与える可能性
687 がある。この不純物は、カルバミン酸メチルの窒素がクロロギ酸エチルと反応し、カルバ
688 ミン酸メチルがとれて生成する（又は、カルバミン酸メチルがとれ、そしてクロロギ酸エ
689 チルとアルキル化する）。ステップ1はCP-7-1（エチル類縁体）が生成する工程であり、こ
690 の不純物はステップ1及びサクラミルを得るステップ2の結晶化（工程）でほとんど除去さ
691 れず、全製造工程における唯一の不純物である。

692

693 **Figure 3.2.S.2.6-4. CP-7-1 エチル類縁体**



694

695

696 さらに、実験計画の範囲を検討する間において (1) 新規不純物が生成していないか、そして
697 (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
698 ントロールされているかを確認するために、「その他」の不純物の合計をモニターした。

699 リスク評価から、CP-7中のCP-7-1（及び「その他の」不純物の合計）のレベルに潜在的に
700 影響する可能性があるパラメータが確認された。この評価から、クロロギ酸エチル及び塩
701 基の化学量論を特定し、そしてTHFの容量がCP-7のこれらの品質特性に影響を与える最も
702 高いリスクがある工程パラメータであることを確認した。実験的な戦略は、これらの品質
703 特性をコントロールする工程パラメータの効果を決定し、製造工程の理解を深め、頑健な
704 ステップ1の製造工程のデザインスペースを確立するように計画した。

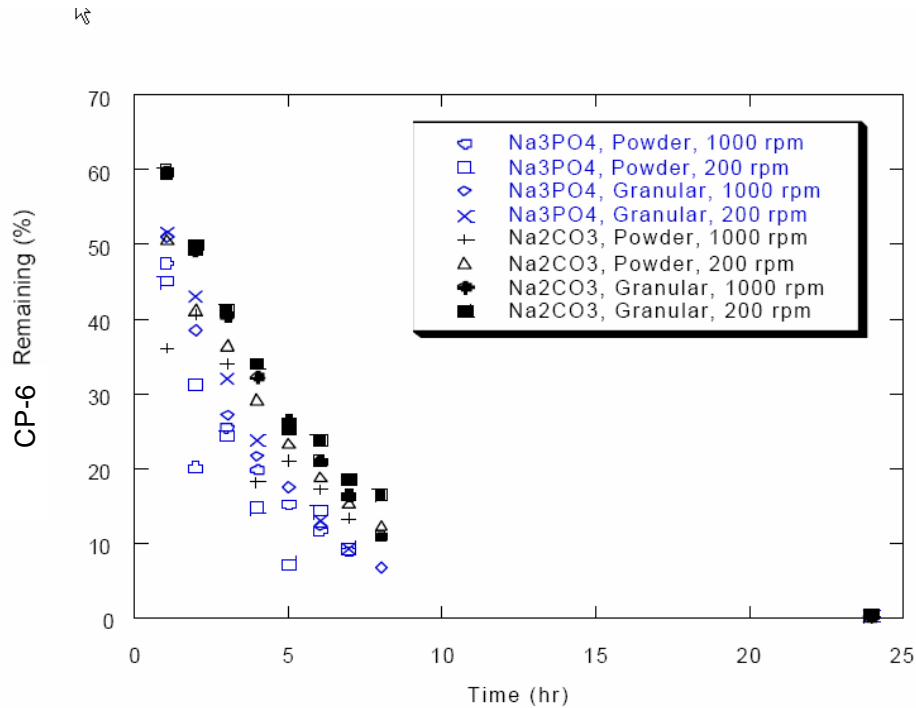
705 さらに、この検討では、この反応に使用可能な二種類の塩基を含めた。それはリン酸ナト
706 リウムと炭酸ナトリウムである。廃液処理の要求事項が十分に理解されてなく、これらの
707 塩基は反応で使用可能と考えられた。これらは潜在的に重要でないパラメータであるが、
708 クロスオーバー研究を使用することにより、両方の塩基の影響を確認する。

709 **スケール及び装置の考慮（デザインスペースを確立するための多変量デザインを行
710 う前に）**

711 リン酸ナトリウム又は炭酸ナトリウムの粒子径も攪拌速度のどちらも反応速度や製品の
712 不純物プロファイルに観察できるような影響を及ぼさなかった。これはスケールアップにお
713 ける混合能力の低下が重大な懸念事項でないことを示す。クロロギ酸エチルをクエンチす

714 るときに二相系となり、攪拌効率には敏感であるものの、混合に関するスケールアップ
 715 において副生成物や安全性の潜在的な懸念はない。

716



717

718

719

720

721 開発の過程を通して観察されたスケール及び／又は設備の科学的知識に基づく制限はなかつた。
 722 しかしながら、実験室に比べて製造における時間が長くなることで品質特性に影響
 723 するかどうかを理解するために、苛酷条件の実験を追加する。さらに、提案する商業用設
 724 備とその限界の「ワーストケース」シナリオを想定して多変量実験を行う（例えば、加熱
 725 及び冷却のプロファイルは製造施設と同じ能力と時間をかけて実行する）。

726 **実験計画法 (DoE) により検討したパラメータと範囲：**

727 実験計画法 (DoE) の中心複合計画を以下のように設計し、実施した：

728

パラメータ	低	中心	高	標準 操作範囲
クロロギ酸エチルの等量	2.0	4.75	7.5	2.5

パラメータ	低	中心	高	標準 操作範囲
リン酸ナトリウム又は炭酸 ナトリウムの等量	0.75	2.375	4	1.1
反応液の濃度（CP-6に対す るTHFの量、L/kg）	3.0	9.0	15	5.8

729 *注：よりよい製造工程の理解を得るために、エチル類縁体を生成するワーストケースとして、
730 クロロギ酸エチル（ECF）等量は異常に高い7.5等量を選んだ。ECFの7.5等量という高いレベル
731 は、商業生産では使用しない。

732 エチル類縁体は製造工程からほとんど除去できないため、ステップ1の単位操作のデザイ
733 ンスペースの境界を制限する品質特性（QA）である。

734 サクラミルのエチル類縁体の誘導体の許容基準は1%である。したがって、ステップ1にお
735 ける反応及び結晶化（工程）におけるエチル類縁体のための多変量実験の許容基準は1%で
736 ある；というのは、ステップ1及び2の結晶化（工程）において、それ以降のエチル類縁体
737 の誘導体はほとんど除去されないため。

738 さらに、新規不純物が観察されたり、又は、既に含まれる既知のピークがより高いレベル
739 であれば、CP-7及び／又はサクラミルの品質へのそれらの影響を決定するため、更なる実
740 験が必要である。

741 エチル類縁体 CP-7-1 の結論

742 • リン酸塩と炭酸塩を使用したすべての実験において、測定した CP-7-1 のレベルは 1%より
743 よりも優位に低かった（1%はサクラミルに含まれる CP-7-1 に由来するエチル類縁体の誘
744 導体 CP-9-1 の規格）。さらに、ワーストケースシナリオのプロセス温度が 66°Cにおい
745 て 36 時間後の反応混合物で評価した CP-7-1 のレベルは同様に 1%よりも十分に低かつ
746 った。サクラミルの製造工程のステップ 2 では CP-7-1 は増加せず、ステップ 1 及びステッ
747 プ 2 の結晶化（工程）では、CP-7-1 及びそれ以降の誘導体の CP-9-1 はほとんど除去さ
748 れない。したがって、ステップ 1 のために提案したデザインスペースは、CP-7-1 の生成
749 を、サクラミルに 1%の規格で設定した重要品質特性の CP-9-1 の規格限度の範囲内で十
750 分に管理できる。

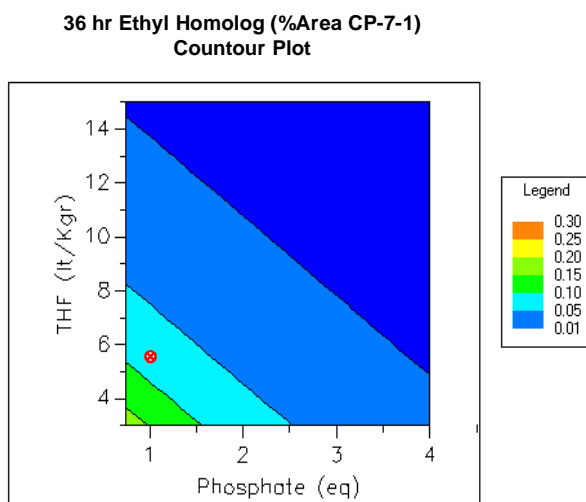
751 • パラメータの多変量実験及び／又は苛酷条件の実験において、不適合境界（Edges of
752 Failure (EoFs)）は観察されなかった。

753 リン酸ナトリウム及び／又は炭酸ナトリウムは重要パラメータでない

754 • リン酸塩のシリーズにおいて、エチル類縁体の生成の最も有意な要因は、塩基の量と濃
755 度（THFの容量）である。塩基の量が少なく、そして、濃度が高い（THFの容量が少な
756 い）場合は、不純物がより高いレベルになる。溶液中に認められたクロロギ酸エチル
757 （ECF）の量は、エチル類縁体のレベルに統計学的に影響を及ぼさなかった。

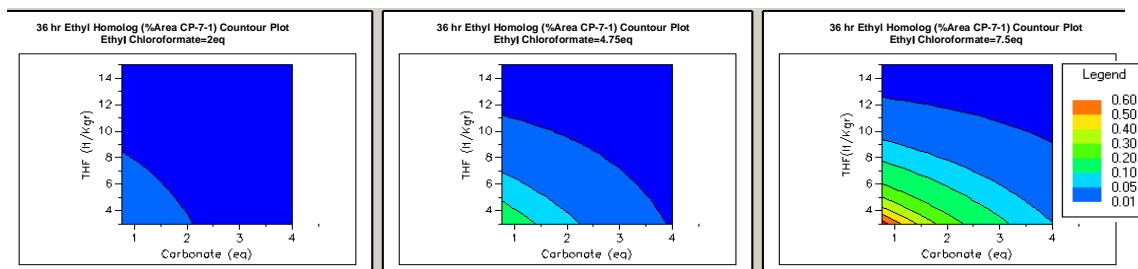
- 758 • 炭酸塩のシリーズにおいて、クロロギ酸エチルと塩基の相互作用とともに、3つの要因
 759 がすべて重要であり、最も大きな役割を果たしている。一般的に、炭酸塩の量が少なく、
 760 高濃度で、クロロギ酸エチルの高いレベルは、エチル類縁体の量を増加させる。炭酸塩
 761 は、極端な状況下でエチル類縁体をより多く生成するようである。しかしながら、ECF
 762 (クロロギ酸エチル) が 2.5 当量の標準的な条件では、反応はデザインスペースを通し
 763 て極めてきれいに進行する。
- 764 • これらの反応は 6 時間未満で完全に終了するが、最も高いエチル類縁体の値 (~
 765 **0.3%**) は 36 時間還流を行った場合に得られたことに留意する必要がある。それゆえ、
 766 スケール及び設備による (反応) 時間の違いは、エチル類縁体の生成をコントロールす
 767 るための要因でない。

768 **Figure 3.2.S.2.6-5. リン酸塩 : 36 時間におけるエチル類縁体の等高線図 (赤い点が**
 769 **標準的な条件)**



118

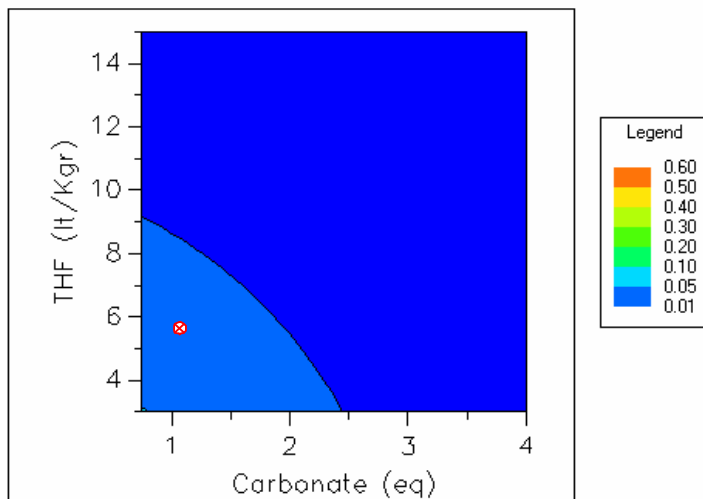
779 **Figure 3.2.S.2.6-5. 炭酸塩 : 36 時間におけるエチル類縁体の等高線図**



780

781 **Figure 3.2.S.2.6-6. 炭酸塩 : 標準的な条件での 36 時間における等高線図**

36 hr Ethyl Homolog (%Area CP-7-1) Countour Plot
Ethyl Chloroformate=2eq



792

793 “その他”の不純物に関する結論

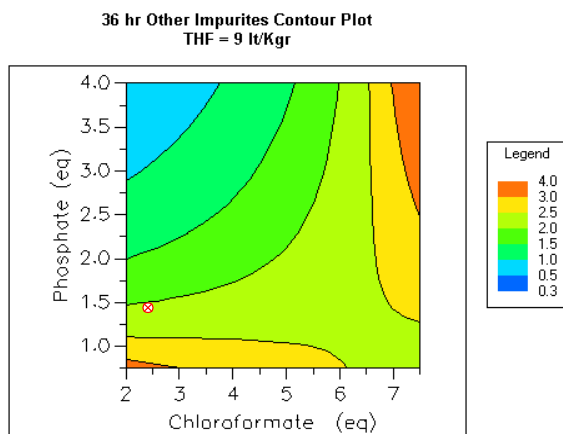
- 794 • すべての実験で、HPLC 面積百分率での不純物合計は 36 時間後の反応混合物中で
795 0.3~4%であった。スケールアップ及び開発のための実験において、CP-7 及びサク
796 ラミルの品質規格に対して、ステップ 1 の結晶化（工程）により、これらの不純物
797 が十分に除去できることを示した。
- 798 • 提案されたデザインスペースの中で新規不純物が観察されなかったこと、及び、既
799 存のピークは標準状態よりも低いレベルであったことが示されたことは重要である。

800 追加の観察事項：

- 801 • 両方の塩基の標準的な操作状況は、一般に、デザインスペースの中で「その他」の
802 不純物が最も高いレベルになる。これは、標準的な後処理の条件がデザインスペ
803 スを通して、「その他」の不純物を十分に除去できなければならないことを示唆す
804 る。
- 805 • リン酸塩の実験：分析結果によると、「その他」の不純物のレベルは濃度に強く依
806 存する。一般的に、「その他」の不純物のレベルは、塩基が多く、クロロギ酸エチ
807 ルのレベルが低くなると減少する。
- 808 • 炭酸塩の実験：一般に、反応液の濃度が薄いと、よりきれいな（不純物が少ない）
809 製品が得られる。
- 810 • 全体的に炭酸塩のシリーズは、リン酸塩よりも反応がきれいであった。

811

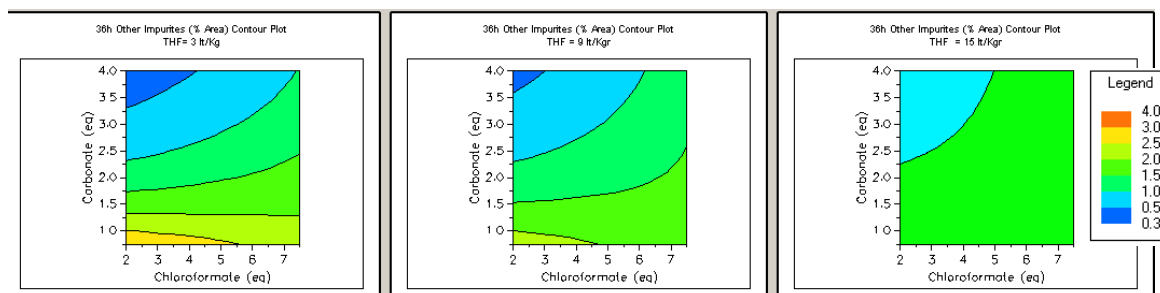
812 **Figure 3.2.S.2.6-7.** リン酸塩：THF が9 容量の場合の 36 時間後の「その他の不純物」
 813 の等高線図



814

815 **Figure 3.2.S.2.6-9.** 炭酸塩：36 時間後の「その他の不純物」の等高線図

816



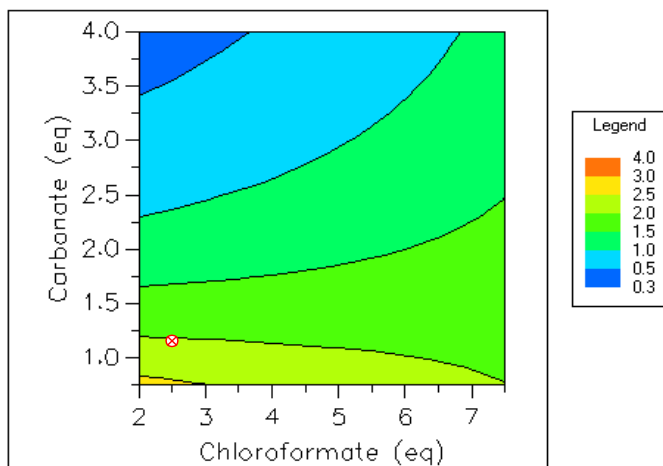
817

818

819

820 **Figure 3.2.S.2.6-10.** 炭酸塩：THF が標準容量の場合の 36 時間後の「その他の不純
 821 物」の等高線図

36h Other Impurities (% area) Contour Plot
THF = 5.8 lt/kg



822

823

824 5)-1-1-2 ステップ1の結晶化（工程）の多変量デザイン

825 結晶化（工程）の実験計画法（DoE）のための、実験計画と分析的戦略によれば、CP-7の単
 826 離と試験が必要である。ステップ1反応において定量値と不純物レベルに関して同様な測
 827 定可能な応答（結果）を集め適切に評価した。入力因子の変動を除外し、この特定の不純
 828 物（エチル類縁体）を除去する工程パラメータへの影響を観察し、評価することをより簡
 829 単にするために、通常とは異なる高いレベルのエチル類縁体を含む反応粗製物を選んだ。
 830 実験デザインのパラメータ及び範囲を表3に示す。範囲は、従前の知識、現実的な製造の
 831 実施可能性と望ましいデザインスペースの柔軟性を考慮して選択した。デザイン又はモデル
 832 の解析のレベルは、主な要因の重要度を特徴づけるゴールに影響する。例えば、そのデ
 833 ザインのために測定した潜在的な重要品質特性（CQA）の許容レベルに関連する不適合境
 834 界（EoF）が特定されていないと予測可能性は低い。

835 スケール及び装置に関する考察：実験室と実製造における時間の差異が品質特性に影響を
 836 与えるかどうかを理解するために、苛酷条件における実験を行った。さらに、多変量実験
 837 は、提案する商業用の設備とその限界の「ワーストケース」シナリオを想定して実行する
 838 （例；加熱及び冷却プロファイルは、製造施設においても同じ経時的能力で推移する）。

839

840

841

842 **Table 3: 結晶化の実験計画**

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	14	20	26
最終濃度 (L/kg)	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

843

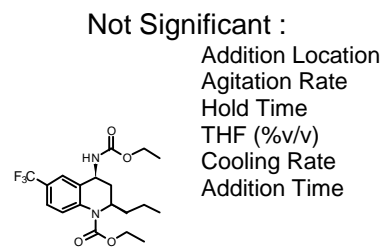
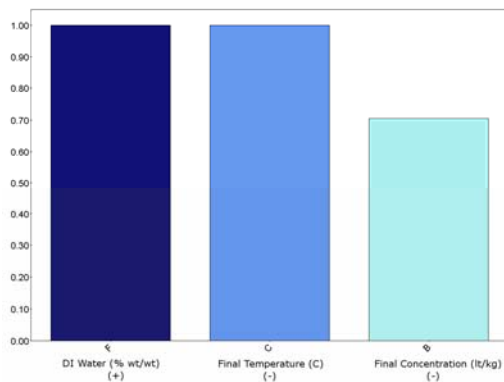
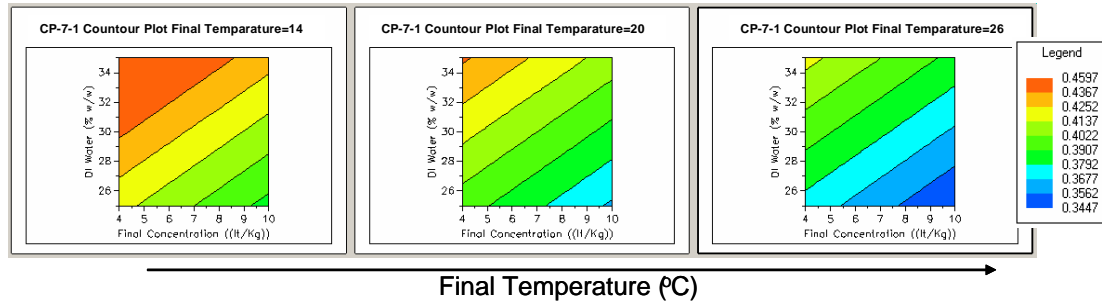
844

845 結晶化 (工程) の実験データからのデザインスペースの境界をFigure 3.2.S.2.6-11および-12
 846 に示した。相互に関連する影響を確認するために、等高線図に追加して静的に関連するパ
 847 ラメータは0-1のスケールで表した (1は最も高い影響がある)

848

849 Figure 3.2.S.2.6-11. ステップ 1 の単離工程におけるエチル類縁体のレベル

850



851

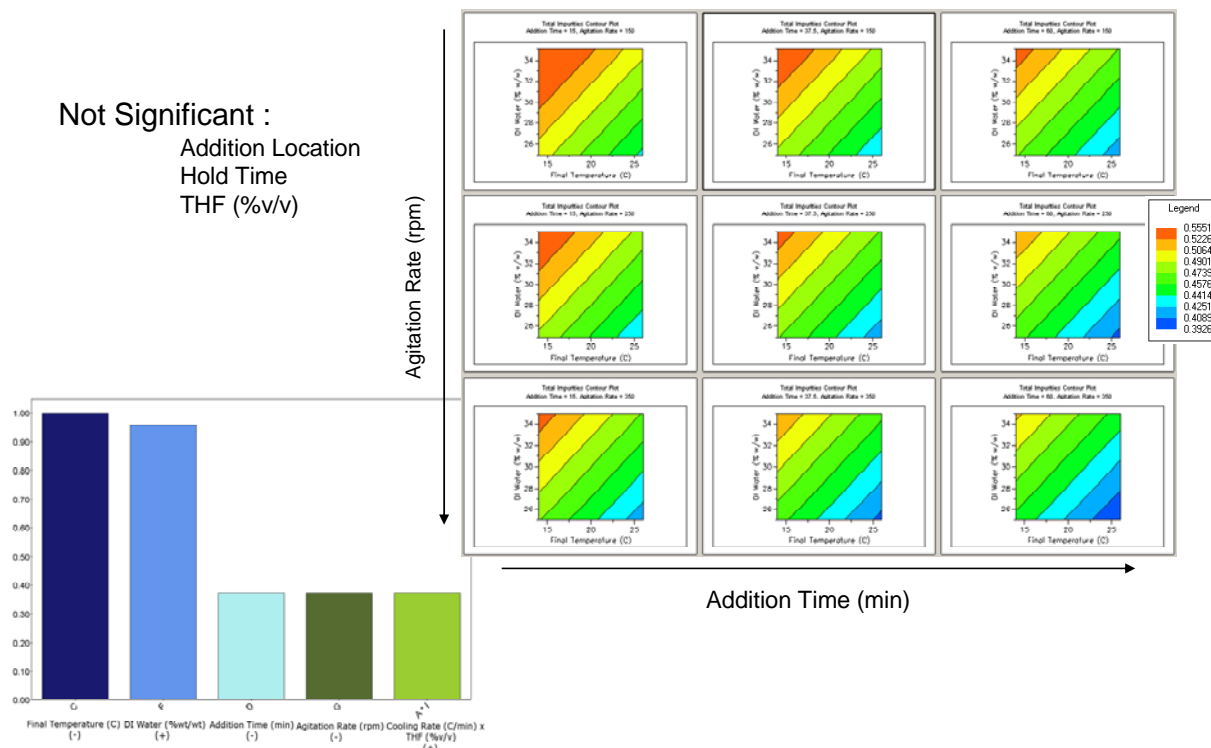
852

853 *ステップ 1 の単離工程において、エチル類縁体のレベルは脱イオン水 (DI) 濃度、最終濃
 854 度及び最終温度の影響が最も高かった (すなわち、エチル類縁体の溶解度に影響する要
 855 因、凡例は品質特性 (QA) の%を示す)。

856

857 Figure 3.2.S.2.6-12. 不純物の合計

858



859

860 * Units are % sum total

861 結晶化（工程）における実験計画法（DoE）の結論

- 862 • 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、エチル類縁体はほと
863 んど除去されない。選択的な結晶化（工程）を行っても、濃縮されたこの不純物の
864 変化は無かった。
- 865 • 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
866 して0.3~0.5%の範囲であった。スケールアップ及び検討結果より、これらの不純物
867 はステップ1の結晶化（工程）においてCP-7及びサクラミルの品質規格よりも低い
868 レベルに十分に除去できることを示した。
- 869 • 提案するデザインスペースの中で新規不純物が観察されなかったこと、及び、既存
870 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ことは重要である。

871 スケール及び装置：

- 872 • 単離する前の暴露時間を長引かせる冷却速度の変動のような苛酷条件の実験にお
873 いて不純物プロファイルからのいかなる逸脱もなかった。

874 5)-1-1-3 Step 1反応及び結晶化（工程）（出発物質の特性を含む）の初期重要度リ
 875 スク評価：重要な特性又はパラメータの特定

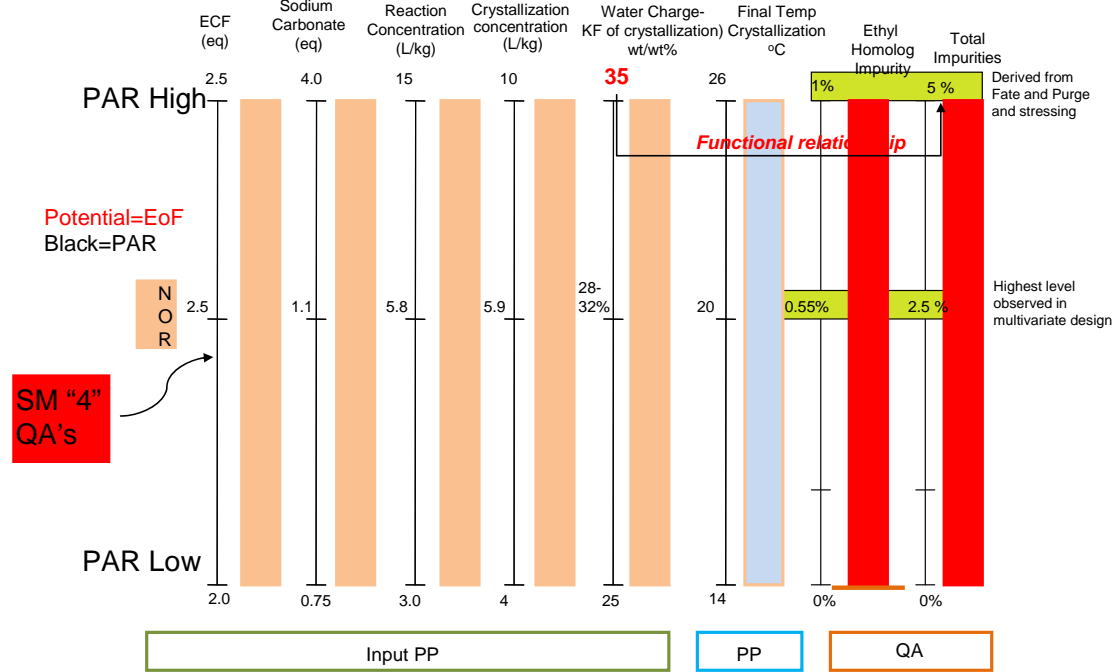
876 下表に多変量解析からの結果をまとめる。重要でないパラメータは、Q10及びQ9に示され
 877 ている品質リスクマネジメントを適用した製造所の品質システムによって維持し、管理す
 878 る。

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-6の品質	規格参照	該当しな い	重要な物質特性はほとんどない (出発物質の章及びS.2.3参照)
クロロギ酸エチルの 品質	規格参照	該当しな い	ホスゲン <5000 ppm
クロロギ酸エチル	CP-6に対して2~7.5モ ル等量	2.5	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 リン酸ナトリウムの 量	CP-6に対して0.75~4 モル当量	1.1	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	3 to 15 liters/ kg of CP-6	5.8	重要でない：妥当性－ 不純物のQAに対して両レンジと もにリスクは低い
反応温度	還流	N/A	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 けるエタノールの容 量	4 to 10 liters/ kg of CP-6	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	25% to 35% wt/ wt of water to ethanol	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	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
乾燥温度	Up to 50 °C	42.5 °C	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：均一系の反応であ り、スケール及び設備に依存しな い。長引かせる暴露の苛酷状態の 実験により品質に影響しない

879 5)-1-1-4 Step 1 の多変量実験の要約

880 **Figure 3.2.S.2.6-13. ステップ 1 工程における単位操作の変数の組合せ**

Multivariate Parallel Coordination Unit Operation for Step 1



881 * Included some stressing experiments

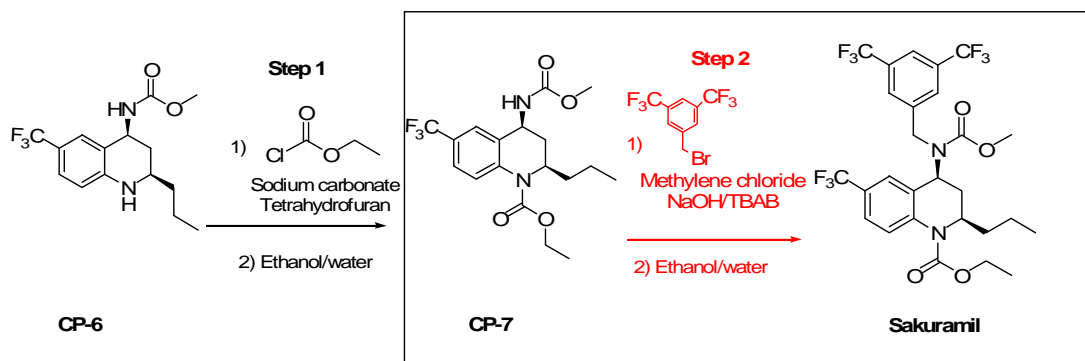
882

883

884 5)-1-2 ステップ2 :

885 5)-1-2-1 ステップ2 反応

886 ステップ2では、カルバミン酸誘導体 (CP-7) をジクロロメタン中でCP-8 (3,5-
887 Bis(trifluoromethyl) benzylbromide) と反応させることにより、粗製サクラミルを得る。反応
888 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
889 び水混合液から結晶化する。



890

891

892 5)-1-2-1-2 ステップ2における不純物品質特性戦略 :

893 反応の開発と組み合わせで行った不純物挙動 (運命及び除去) データから、反応混合物中
894 において残存する 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
895 すことを示した。したがって、CP-8 を制限試薬^{*1} として使用し、反応の完結をモニターす
896 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
897 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
898 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
899 る要因となった。

900 さらに、実験計画の範囲を検討する間において (1) 新規不純物が生成していないか、そし
901 て (2) 微量な構造既知の不純物が標準的な製造工程での増加 (0.1%未満) と同様にコント
902 ロールされているかを確認するために、「その他」の不純物の合計をモニターした。

903 CP-8 の品質特性 (QAs) : 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
904 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」のバッチを選択した。リス
905 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
906 は、実際の不純物挙動 (運命と除去) のデータを補完する。

907 ^{*1} 制限試薬: ここでは規格を満たすために量の管理が最も critical な試薬という意味で使
908 用

909 反応 :

910 CP-8 と CP-7 の反応において、CP-8 を制限試薬として使用する。CP-8 の消失を評価するた
911 めに、PAT 方法 (REACTR) を反応で使用する。さらに、実験計画の範囲を検討する間に

912 おいて (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
913 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
914 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。

915 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
916 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
917 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
918 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
919 定し、工程の理解と頑健性を改善して、ステップ2の製造工程のデザインスペースを確立す
920 るために実験戦略を設計した。NaOHの濃度及びTBAB (tetrabutylammonium bromide) 相間
921 移動触媒の当量は、重要でなかった (non critical)。開発された範囲において、品質あるい
922 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
923 (これらの結果を) 支持している。

924 **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
925 画の前に)**

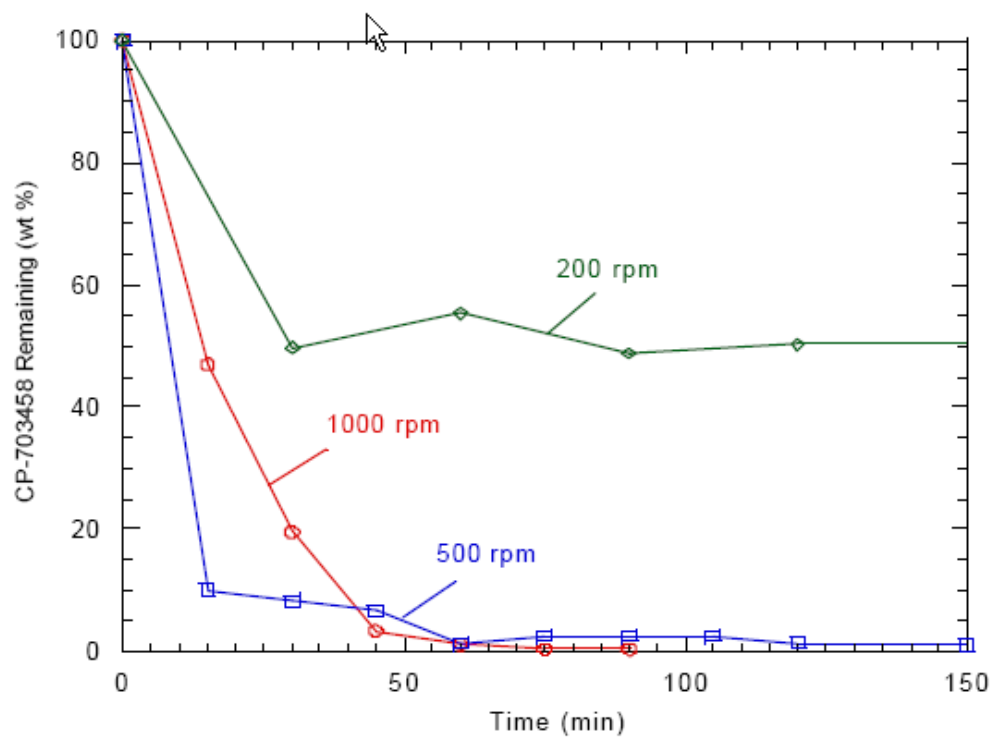
926 多くの相間移動触媒反応と同様に、水相と有機相が十分に分散しなければ、反応速度はひ
927 どく影響を受けるが、攪拌が不十分な状況下において24時間後でも製品純度が低下するよ
928 うには見えないため、その反応がスケール上で直面するかもしれない混合の問題 (例えば、
929 攪拌の一時的なロス) にも耐えることに十分に強固であることを示している。

930 Figure 3.2.S.2.6-14. 攪拌速度とCP-7残存量

931

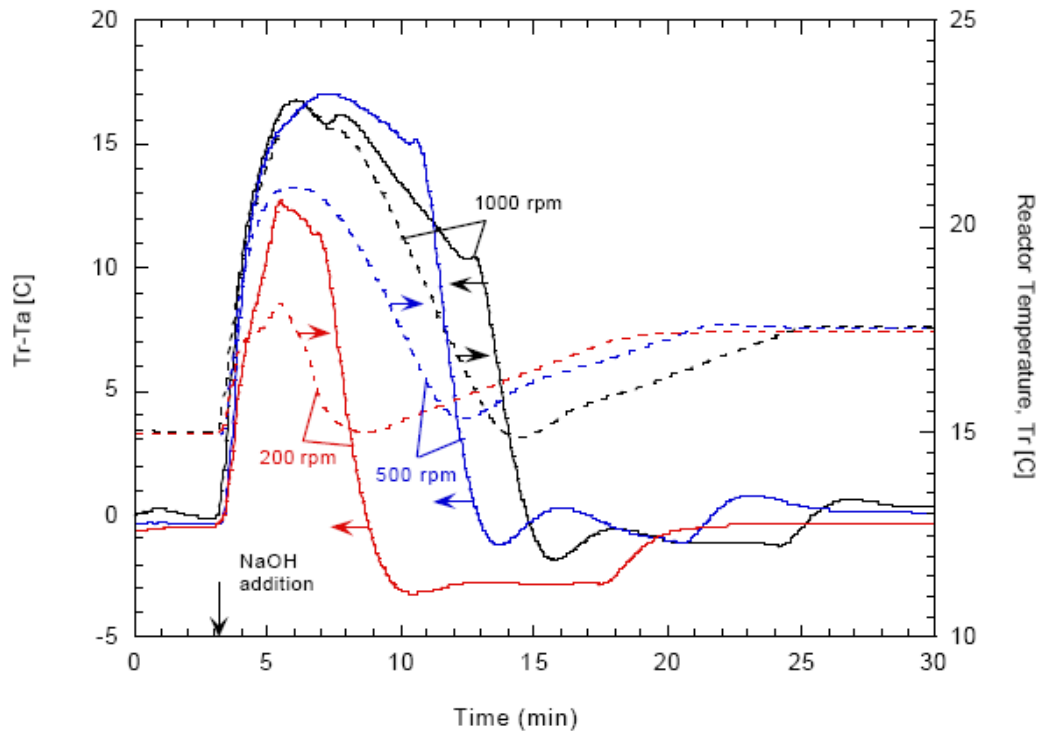
932 攪拌速度 1000 rpm (赤丸)、500 rpm (青い正方形)、200 rpm (緑のダイヤモンド) の実験
933 におけるCP-7の残留量 (wt%) のHPLCの結果を示す。

934



935
936
937
938
939
940
941

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。



942 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
 943 ドが速くなればより速く進行した。この一連の実験で200rpmのケースのように、もし、水
 944 相と有機相の十分な混合ができなければ、反応は24時間後でさえ完結しないだろう。たと
 945 え200rpmで24時間後に70%の転化率だけの場合であったとしても、相を分散させるために
 946 攪拌速度を増加すれば1.5時間で反応は完結した。

948 これら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
 949 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
 950 る攪拌に関連した純度の問題はない。

951 実験室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による品質特性への影響を
 952 理解するために、継続的な苛酷条件の実験を実行する。これは、反応及び結晶化（工程）
 953 のデザインスペースの中で確認する。さらに、多変量実験は、提案された商業的な設備の
 954 限界における「ワーストケース」を想定して実行する（例；加熱及び冷却プロファイル
 955 は、製造施設と同じ能力、同じ時間にわたって実行する）。

956 実験計画法により調査したパラメータ及び範囲：

957 デザイン：カップリング反応のための効果的な3つのパラメータの複合型応答局面法計画。
 958 CP-8のレベルが下流の結晶化（工程）において規格（0.10%未満）内で制御することができ
 959 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。

反応のパラメータ	低	標準	高
3,5-Bis(trifluoromethyl)benzylbromide (CP-8) 当量	0.9	1.05	2
容量比 (L 水/L ジクロロメタン)	0.25	1	1.25
反応の濃度 (CP-7に対するジクロロメタンの容量)	0.25	3	5

960

961 反応の結論

- 962 • 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
963 0.10%まで除去できる CP-8 の規格は 1.2%である)
- 964 • 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
965 体) は十分に除去され、(原薬において) 個別規格を設定しない不純物に相当する
966 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
967 ザインスペースの実験でも、個別規格を設定しない不純物の 0.10%以下のレベルになる
968 ことを確認した。
- 969 • パラメータの多変量実験及び/又は苛酷実験において不適合境界 (EoF, Edges of
970 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
971 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
972 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、(こ
973 の工程を) 重要でない (non critical) とすることが正当化される。

974

975 **Figure 3.2.S.2.6-15.** CP-8 の残存量とプロセスパラメータの関係

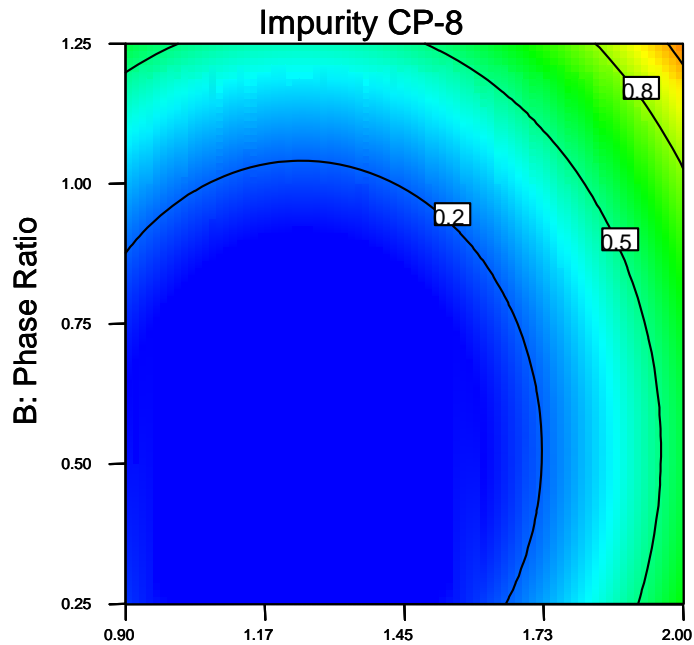
Design-Expert® Software

Impurity CP-8



X1 = A: CP-8
X2 = B: Phase Ratio

Actual Factor
C: Reaction Conc = 0.25



A: CP-8

976 •
977

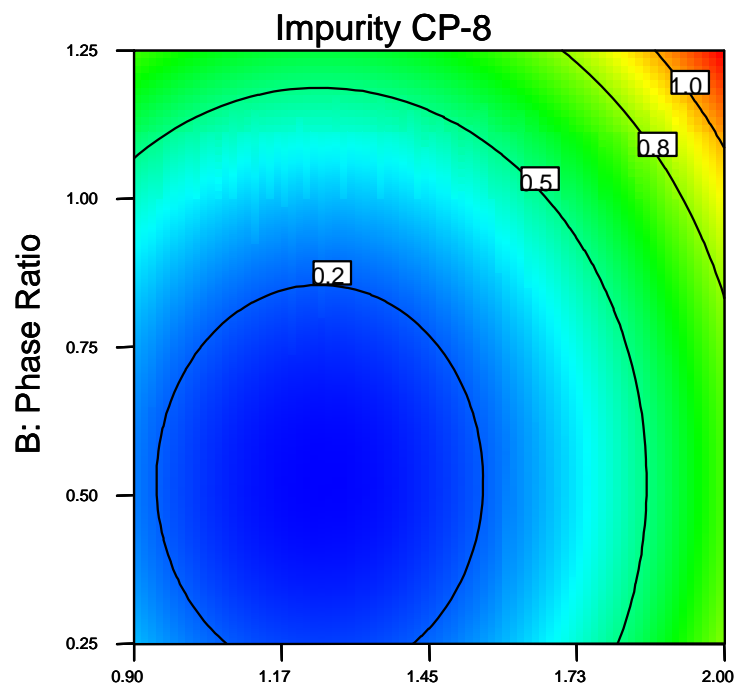
Design-Expert® Software

Impurity CP-8



X1 = A: CP-8
X2 = B: Phase Ratio

Actual Factor
C: Reaction Conc = 3.00



A: CP-8

978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988

989 **5)-1-2-2 結晶化（工程）：**

990 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
 991 ラメータを確認し、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
 992 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、ステップ2の結
 993 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。

994 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
 995 れている。しかしながら、サクラミルの物理的性質は重要でない（non critical）ことが判明
 996 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
 997 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
 998 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
 999 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。

1000 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
 1001 てデータを収集する。

1002 スケールと設備に関する考察：実験室スケールと実生産スケールで生じる時間が長くなる
 1003 ことによる品質特性への影響を理解するために、苛酷実験を実行する。さらに、提案する
 1004 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行する（例；
 1005 加熱及び冷却プロファイルは、製造施設と同じ能力で、数時間にわたって実行する）。

1006 **実験計画法により検討したパラメータと範囲**

1007 結晶化工程では $2^{(7-3)}$ ($2^{(7-3)}$) 一部実施要因計画（Fractional Factorial Design）を用いた。
 1008 反応DoE1からCP-8の最大量は1.2%である。結晶化工程の検討においてCP-8を3%（DoE1の
 1009 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）濃度がCP-8を管理す
 1010 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。

1011

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	14	18	24
最終濃度（L/kg）	3	4.5	8
添加時間（min）	15	30	60
脱イオン水（%w/w）	20	28-32	35
攪拌速度（rpm）	150	250	350
水を加えるまでの待ち時間（hr）	2	3	stress

1012

1013

1014 **結晶化工程の実験計画の結論**

- 1015 • 脱イオン水 (DI) の量が多く、冷却速度が速いレベルの組み合わせが、重要工程パ
 1016 ラメータ (CPP) であった。以下の式にまとめる：
- 1017 ○ 35% DI water + 0.5 °C/min cooling rate = risk to be > 0.10% of CP-8.
- 1018 • 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
 1019 るものは観察されなかった。
- 1020 • 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なかった点に注意する
 1021 ことは重要であり、そして、既存ピークのレベルは標準状態よりも低かった。

1022 **スケール及び装置：**

- 1023 • 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
 1024 (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
 1025 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
 1026 却速度を制御することができるという実証も含む。

1027

1028 **CP-6 遺伝毒性不純物 (GTI) のデータ：** ステップ1 及び ステップ2 の多変量計画で
 1029 検出された最も高いレベル

1030

1031 **提案する管理戦略を支持するデータ**

	In CP-6	In CP-7 (Step1)	In drug substance (Step 2)
CP-6	N/A (98%)	< 200 ppm	<10 ppm
CP-3	0.1%	<10ppm	<1 ppm
CP-4	0.3%	<10ppm	< 1ppm
CP-5	0.1%	<10 ppm	<1 ppm

1032 *CP-4, CP-5, CP-3 の管理戦略*

1033 CP-6 において：重要品質特性 CP-4 (0.3%) + CP-5 及び CP-3 (各 0.1%) = サクラミル中に
 1034 これら 3 化合物の合計として 10 ppm 未満

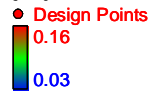
1035 CP-6 (出発物質) の管理戦略 = ステップ 1 及び ステップ 2 のデザインスペースを通じたサ
 1036 クラミル中の量として 10 ppm 未満 (原薬の重要品質特性を 10ppm とする CP-6 の規格)

1037 *それゆえ：すべての遺伝毒性不純物の管理戦略* = これら 2 つの管理点の合計は 4 つの不純物
 1038 (CP-6, CP-3, CP-4, CP-6) の合計として 25 ppm 未満を確実にする。

1039

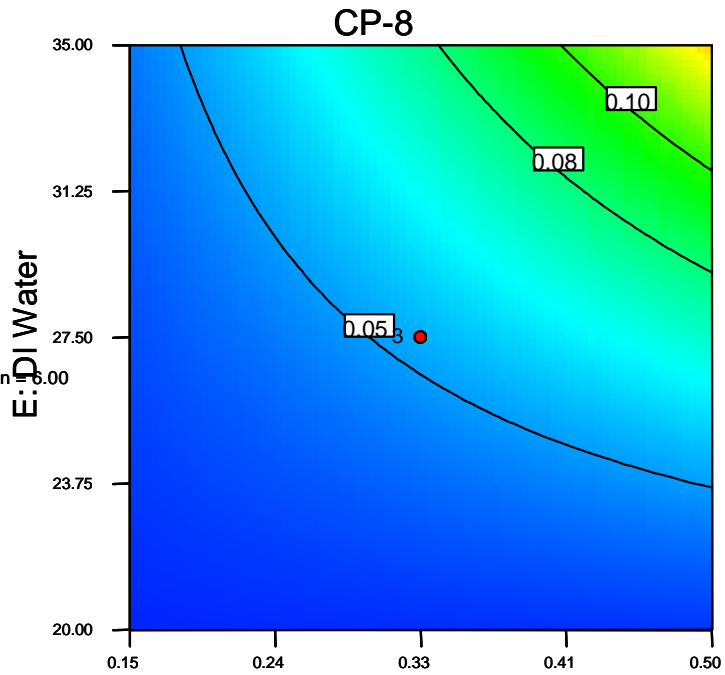
1040 **Figure 3.2.S.2.6-16 CP-8 残存量と結晶化工程パラメータの関係**

Design-Expert® Software
Original Scale
CP-8



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



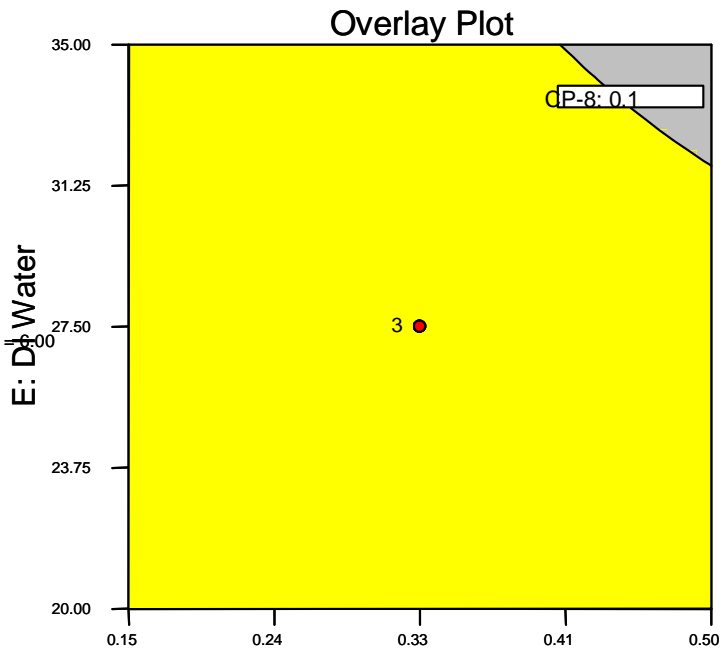
A: Cooling Rate

Design-Expert® Software
Original Scale
Overlay Plot



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

1042 **ステップ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**
 1043 **ク評価：重要な特性又はパラメータを特定**

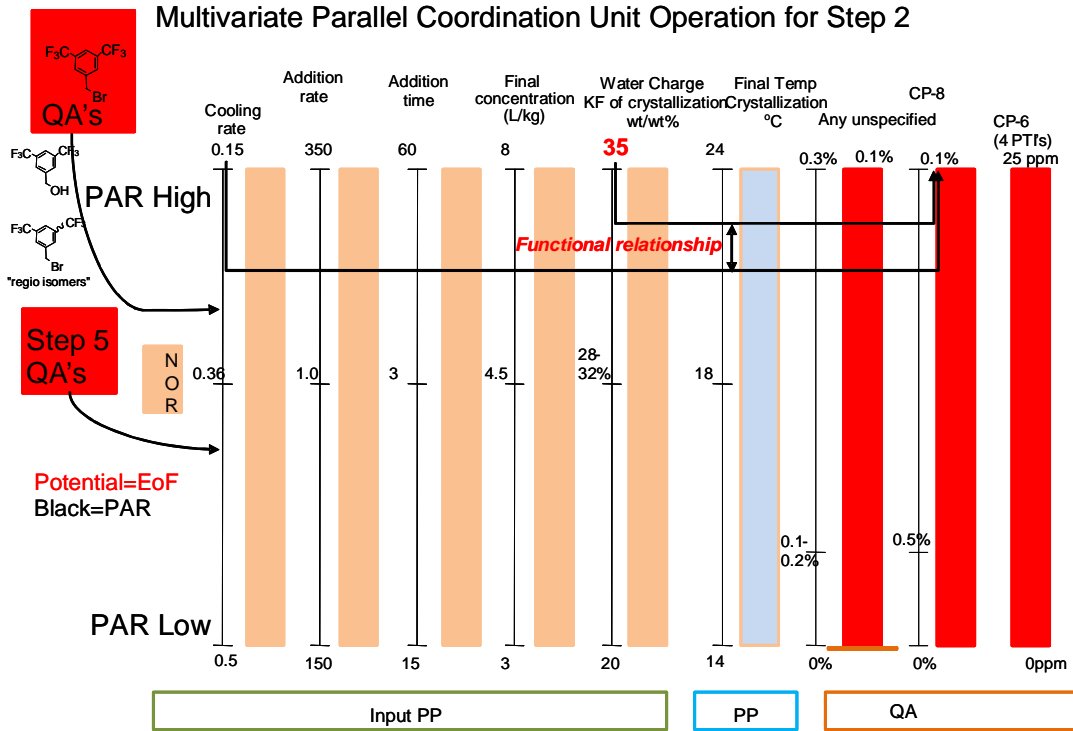
1044 表に多変量解析の結果をまとめる。重要でないパラメータは、Q10に記述されている製造サ
 1045 イトの品質システム及びQ9で概説される品質リスクマネジメントの原則を活用して維持
 1046 し、管理する。

1047

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	規格参照	該当せず	重要な物質特性は特定され なかった（上記SM（出発 物質）章S.2.3参照）
3,5-Bis(trifluoromethyl)- benzylbromide (CP-8)の当量	0.9 to 2 eq	1.05	重要でない*
水相と有機相の比	0.25 to 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 to 5 volumes of DCM relative to CP- 7	3	重要でない* * 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。
Cooling Rate (C/min) 冷却速度（°C/min）	0.15 to 0.5°C/min	0.36	重要：脱イオン水の上限と ともに冷却速度の上限
最終温度（°C）	14 to 24°C	18	重要でない：不純物CQAに 影響しない
最終濃度（L/kg）	3 to 8	4.5	重要でない：不純物CQAに 影響しない
添加時間（min）	15 to 60	30	重要でない：不純物CQAに 影響しない
脱イオン水（% w/w）	20 to 35	28-32	重要：冷却速度の上限とと もに脱イオン水の上限
攪拌速度（rpm）	150 to 350	test	重要でない：不純物CQAに 影響しない
水を追加するまでの待ち時間 （hr）	2 and up	test	重要でない:脱イオン水の量 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

1048
 1049

1050 5)-1-2-3 ステップ 2 の多変量実験の要約



1051 Figure 3.2.S.2.6-17 ステップ 2 工程における単位操作の変数の組合せ

1052

1053

1054 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

1055 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
 1056 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。

- 1057 • 高（及び中程度）のリスクを有する工程パラメータの範囲は、S.2.2 の製造方法に記
 1058 述する。
- 1059 • 原薬の重要な品質特性に機能的に関連する出発物質（SM）又は原材料の品質特性
 1060 （QA）は、S.2.3 で許容基準として定義する。
- 1061 • 工程内製造工程管理（PAT）のための重要物質特性（Critical Material Attributes）又
 1062 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。

1063

原薬の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"> ステップ 1 のデザインスペース（パラメータ管理） 適切な場合、CP-7の規格において1%以 	ステップ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。

	<p>下を適用</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ CP-7におけるエチル類縁体の試験を上市後のコマーシャル製造の25バッチ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>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。ステップ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。ステップ1の反応において重要工程パラメータ (CPP) はない</p>
<p>不純物の合計5%以下 (ステップ1) 及び、個別規格を設定しない不純物0.10%以下 (ステップ2) これら2つのCQAは機能的に関係</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● ステップ1における不純物合計の規格5%以下 ● 原薬において、個別規格を設定しない不純物の規格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。ステップ1及びステップ2の標準操作範囲 (NOR) は28~32%である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ステップ1及びステップ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"> ○ ステップ1のCPPは脱イオン水35% ○ ステップ2のCPPは脱イオン水35%
<p>原薬中のCP-8は0.10%以下</p>	<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) ● ステップ1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0.1%未満となることを示す。 	<p>CP-8 : ステップ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0.1%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>ステップ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。冷却速度と脱イオン水の%</p>
<p>遺伝毒性不純物 (GTI) : 原薬において4つの遺伝毒性不純物の合計25ppm以下</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 原薬中のCP-6の規格 : 10ppm未満 ● 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10ppm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) 25ppmを超えないことが示されている。</p> <p>論理的根拠 : これらの不純物は脂溶性が高く、非常によく除去できる。不純物の挙動 (運命と除去) の検討において、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</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の規格 <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 ステップ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「個別規格設定しない不純物」として管理する 	が示された。 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
--	---	---

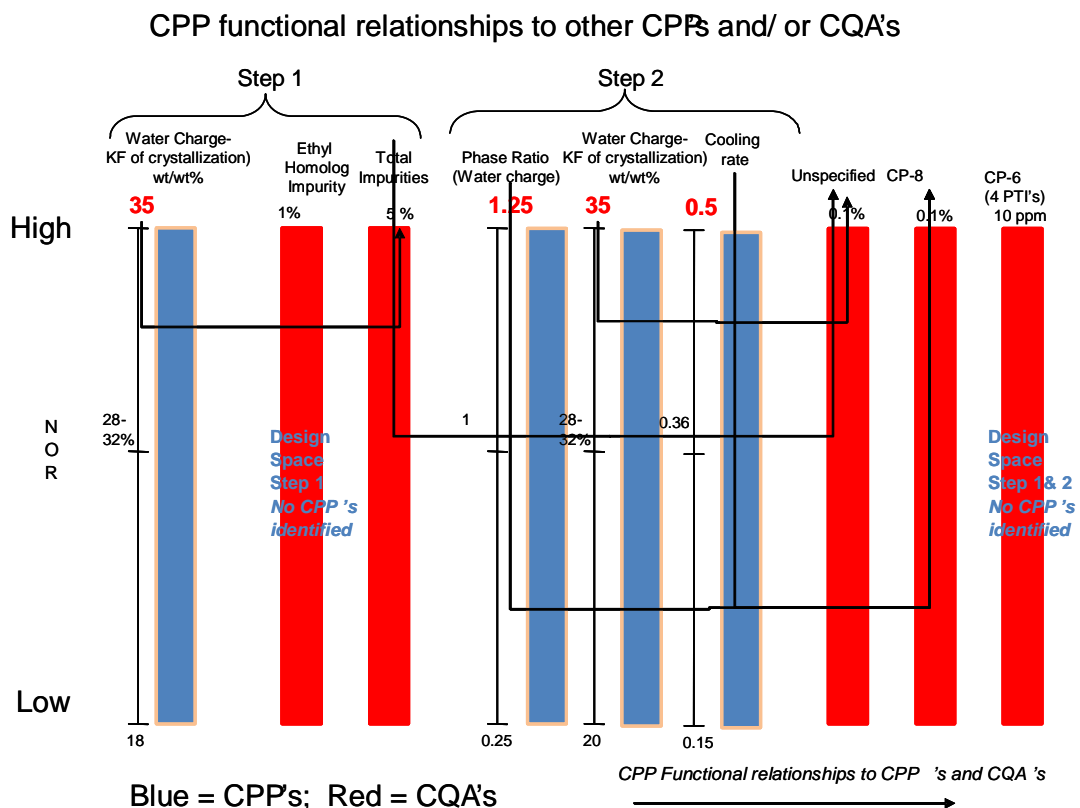
1064 **スケール及び装置**

- 1065 1. ステップ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
 1066 質システムで管理する。
- 1067 2. ステップ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
 1068 設備の変更は、冷却速度 (CPP) が許容できる品質で原薬を出荷することができる
 1069 ことを確実にする適切なリスク評価、確認及びバリデーションが必要である。

1070 **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)**

1071 **Figure 3.2.S.2.6-18 ステップ1および2で特定されたCPPとCQA (IMA)**

1072


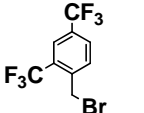


1073
 1074

1075 **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
 1076 供給業者を確認するときに使用する。

1077 **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
 1078 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。

1079

重要な物質特性 (IMA)	規格	妥当性
CP-6		
CP-4	0.3%以下 不純物挙動実験 ⁴ ：1%まで許容	ここに示した試験は以下を確実にする CP-6のCQA CP-4 (0.3%) + CP-5及びCP-3 (個々0.1%)=サクラミルにおいて合計10ppm未満
CP-5	0.1%以下	上記参照
CP-3	0.1%以下	上記参照
CP-8		
	0.05%以下	原薬中で0.1%を担保
	0.05%以下	原薬中で0.1%を担保

1080

1081

1082

1083 2.3.S.4 原薬の管理

1084

1085 2.3.S.4.1 規格及び試験方法

1086

1087 サクラミルの規格

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。
	液体クロマトグラフィー	キラル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	1) 重金属	重金属試験法 第2法	20 ppm以下
	2) 類縁物質 CP-9-E CP-8 CP-6 CP-9-1 その他 総類縁物質	液体クロマトグラフィー	0.10%以下 0.10%以下 ^a 10ppm以下 1.0%以下 ^a 0.10%以下 (個別) 1.0%以下
	3) 残留溶媒 ジクロロメタン	ガスクロマトグラフィー	600 ppm以下 ^a
水分		水分測定法 (カールフィッシャー法, 電量滴定法)	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。もし、試験すれば規格に適合する。

1088

1089

1090

1091

1092

1093

1094

1095

1096

1097

1098 2,3,S,4,5 規格設定の妥当性の説明

1099

1100 サクラミルの管理戦略のまとめ. (抜粋)

1101

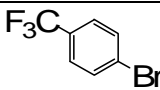
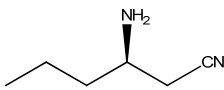
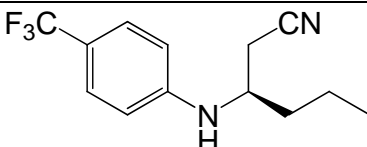
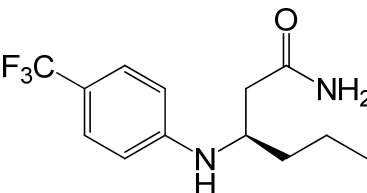
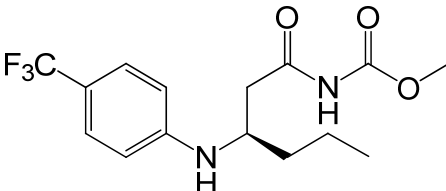
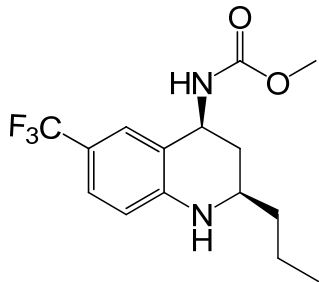
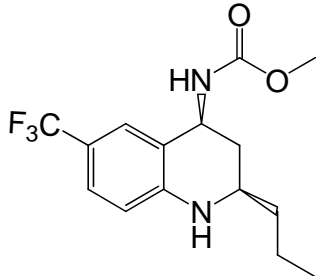
管理形式 原薬 CQA (3.2.S.2.6)/ 限度値↓	工程管理(工程内試験とプロセスパラメータを含む)	物質特性管理 (原材料/出発物質/中間体)	製造プロセス設計への影響	CQA は原薬で試験されるか/ 原薬の規格に含まれるか (3.2.S.4.1)
類縁物質				
- CP-9-1 1.0%以下	ステップ 1 の DS	中間体 CP-7 における不純物 CP-7-1 が 1% 以下		No/Yes
- CP-8 0.10%以下	ステップ 2 の結晶化工程の DS	ステップ 2 の反応に対する RTRT: 1.2%		No/Yes (その他の不純物と同時に管理)
- 立体異性体 0.10%以下	ステップ 2 の結晶化工程の DS	出発物質のエナンチオマーが 1%以下 (鏡像異性体、ジアステレオマー)	ラセミ化反応および異常環化反応は生じない	No/Yes (その他の不純物と同時に管理)
- その他の特定されない不純物 0.10%以下				Yes/Yes
不純物総量 1.5%以下		CP-7 の不純物総量 5% 以下		Yes/Yes
遺伝毒性不純物				
CP-6 10ppm 以下		CP-7 中の CP-6 が ●●以下		Yes/Yes
CP-3,4,5,6 の合計 25ppm 以下	ステップ 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 および 5 が 0.1% 以下	これらの不純物は反応性が高い脂溶性が高く再結晶工程で除去	No/No
残留溶媒				
- エタノール 5000 ppm 以下	ステップ 2 の再結晶工程後の工程管理試験 LOD ≤0.40 %			No/No
- テトラヒドロフラン 720 ppm 以下	ステップ 1 の溶媒置換をモニター			No/No
ジクロロメタン 600ppm 以下	ステップ 2 の溶媒置換を RTRT			No/Yes
含量				
サクラミル 98-102%				Yes/Yes

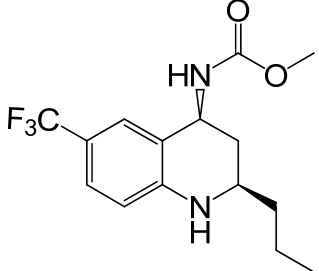
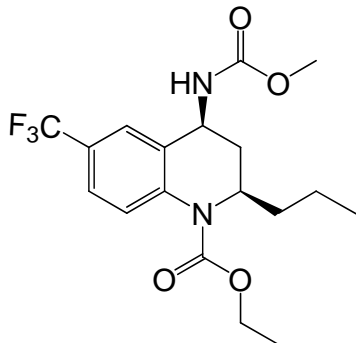
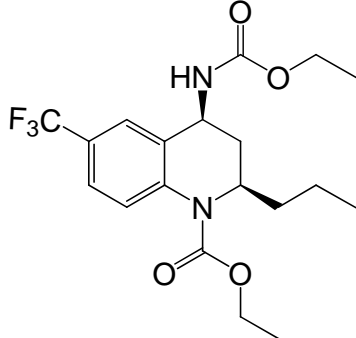
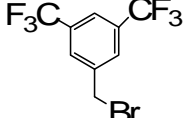
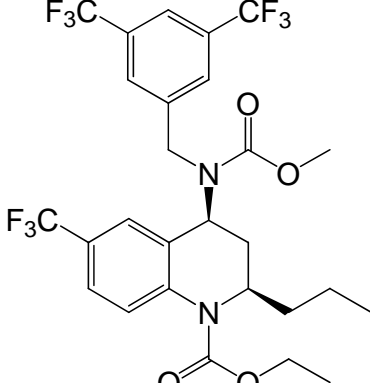
1102

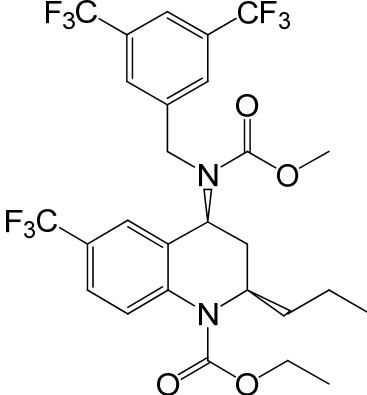
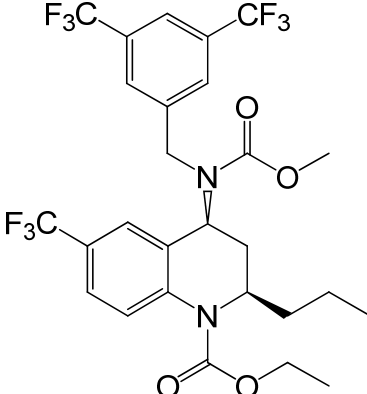
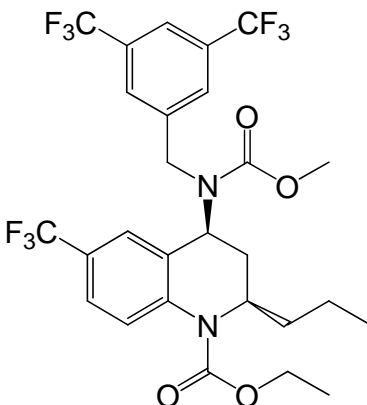
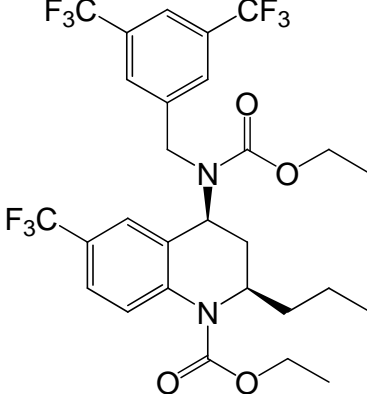
1103

1104 化合物一覧

1105

	構造式	備考
CP-1		合成原料
CP-2		キラルプール化合物
CP-3		未単離中間体
CP-4		単離中間体
CP-5		未単離中間体
CP-6		出発物質
CP-6-E		出発物質のエナンチオマー

CP-6-D1		出発物質のジアステレオマー 1
CP-7		中間体
CP-7-1		7のエチル類縁体
CP-8		出発物質
CP-9		原薬 (サクラミル)

CP-9-E		原薬のエナンチオマー
CP-9-D1		原薬のジアステレオマー 1
CP-9-D2		原薬のジアステレオマー 2
CP-9-1		原薬のエチル類縁体

