

粗エキセナチドを得る (Step2 : █████)。粗エキセナチドを █████、█████で析出させた後、█████溶液及び█████を用いて pH を調整し攪拌する (Step3 : █████)。粗エキセナチドを█████により精製する。まず、█████の█████溶液及び█████を用いて精製し、次に█████溶液、█████溶液及び█████を用いて精製し、最後に█████溶液及び█████を用いて精製する (Step4)。その後、凍結乾燥、包装、表示、試験 (Step5) が行われ、原薬を得る。Step █████、Step █████ 及び Step █████ が █████ 工程とされ、審査の過程で █████ を含む █████ が重要中間体とされた。Step █████ においては、管理項目として █████ を最初に洗浄した際に外観、█████試験 █████、█████試験、█████との反応の終了時に█████反応、█████を含む █████ の洗浄後に █████ 反応、各カップリング反応の █████ を除去した後に █████ 試験、█████で修飾したアミノ酸の █████ 反応後に█████反応、その後の洗浄後に █████ 試験、█████で浸潤後に█████反応が設定され、Step █████ においては、█████の █████ 溶液画分について、█████含量、█████画分について、█████含量及び█████、█████の画分については、█████含量、█████が設定されている。なお、Step █████ の各カップリング反応の █████ を除去した後の █████ 試験が █████ になった場合は、再度の洗浄、█████反応が █████ になった場合は、再度カップリング反応を行い、その後も█████反応が █████ になった場合は █████ による █████ の █████ が設定されている。

原薬等登録業者における原薬の管理項目として、性状、確認試験 (アミノ酸分析法、質量分析法、ペプチドマップ)、純度試験 (酢酸、類縁物質 1 (█████液体クロマトグラフィー)、類縁物質 2 (█████液体クロマトグラフィー)、残留溶媒)、水分、微生物限度及び含量 (たん白質定量法) が設定されている。類縁物質については、類縁物質 1 において、類縁物質の合計量、類縁物質 A²、類縁物質 B²、類縁物質 C²、その他の個々の類縁物質について管理値が設定され、類縁物質 2 においては、類縁物質の合計量、類縁物質 C² 及び類縁物質 D² の合計量、類縁物質 A²、類縁物質 E²、その他の個々の類縁物質について管理値が設定されている。

残留溶媒においては、█████、█████、█████及び█████について管理値が設定されている。

<原薬についての審査の概略>

機構は、最終製品規格として設定されている水分、酢酸含量、外観及び微生物限度試験に適合しなかった際に再度 █████ をすることについて、各項目が不適合となった際の █████ として █████ が妥当であるのか、説明を求めた。

原薬等登録業者は、以下のように回答した。█████の █████ による █████ から █████ までが █████ の工程として実施される。█████により █████ や █████ が除去され、█████により █████ 及び █████ が除去されることから、█████は妥当と考える。

² 新薬承認情報提供時に置き換え

機構は、重要中間体が設定されていなかったことから、重要中間体の設定の必要性について、説明を求めた。

原薬等登録業者は、分子構造の本質的な構成要素が形成される中間体である [REDACTED] を含む [REDACTED] を重要中間体とする旨回答した。

機構は、回答を了承した。

以上を踏まえ、機構は、原薬の製造方法に特段の問題はないと判断した。