（別添 1）

ビデュリオン皮下注用 2 mg の原薬等登録原簿（MF 登録番号 223MF10041）に係る提出された資料の概略及び審査の概略

［販売名］　エグゼナタイド
［一般名］　エキセナチド
［提出者名］　Lonza Braine SA
［登録番号］　223MF10041

＜原薬について提出された資料の概略＞

製造方法は、10 工程からなる。[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）、[redacted][1]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）に[redacted]（[redacted]）を加え、[redacted]（[redacted]）で[redacted]を調整し、反応させる。[redacted]及び[redacted]を含む溶液で洗浄し、減圧留去、蒸留、[redacted]（[redacted]）で析出物を洗浄後、減圧乾燥し、[redacted][2]を得る（Step1：反応、留去、蒸留、乾燥）。[redacted]、[redacted]、[redacted]（[redacted]）を反応させ、減圧留去する。[redacted]と[redacted]中で析出物を共蒸着し、[redacted]で洗浄後、減圧乾燥し、[redacted][3]を得る（Step2：反応、留去、蒸留、乾燥）。[redacted][4]、[redacted]、[redacted]（[redacted]）に[redacted]（[redacted]）を加え、[redacted]で[redacted]を調整し、[redacted]の[redacted]溶液を加え反応させる。[redacted]及び[redacted]で析出物を洗浄後、減圧乾燥し、[redacted][5]を得る（Step3：反応、中和、析出、乾燥）。[redacted]と[redacted]を[redacted]混液中で反応させ、減圧留去する。[redacted]混液と[redacted]中で共蒸着し、[redacted]で洗浄後、減圧乾燥し、[redacted][6]を得る（Step4：反応、留去、蒸留、乾燥）。[redacted]、[redacted]、[redacted][7]、[redacted]に[redacted]を加え、[redacted]で[redacted]を調整し反応させる。[redacted]及び[redacted]で析出物を洗浄後、減圧乾燥し、[redacted][8]を得る（Step5：反応、中和、析出、乾燥）。[redacted]、[redacted]を[redacted]混液中で反応させ、減圧留

---

1 [redacted]
2 [redacted]
3 [redacted]
4 [redacted]（[redacted]、[redacted]）
5 [redacted]
6 [redacted]
7 [redacted]（[redacted]）
8 [redacted]

去する。[redacted]と[redacted]中で析出物を共蒸着し、[redacted]で洗浄後、減圧乾燥し、[redacted][9]を得る（Step6：反応、留去、析出、乾燥）。[redacted]（[redacted]）を[redacted]、[redacted]、[redacted][10]、[redacted]に加え、[redacted]で[redacted]を調整し反応させる。[redacted]及び[redacted]で洗浄後、減圧乾燥し、[redacted][11]を得る（Step7：反応、中和、析出、乾燥）。[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）、[redacted]、[redacted]（[redacted]）、[redacted]、[redacted]（[redacted]）に[redacted]を加え、[redacted]反応し、減圧濃縮する。[redacted]で析出物を洗浄後、減圧乾燥し粗エキセナチド[12]を得る（Step8：反応、濃縮、析出、乾燥）。粗エキセナチドを[redacted]（[redacted]）で[redacted]回精製（[redacted]精製～[redacted]精製）する（Step9：精製、濃縮）。Step9 における主画分を[redacted]混液で希釈後[redacted]により濃縮し、スプレードライヤーで窒素ガス下乾燥し、充てん、表示、試験され原薬を得る（Step10：蒸留、スプレードライ、包装、表示、試験、保管）。

全工程が重要工程とされている。Step1 では、[redacted]における[redacted]、[redacted]の含有量、Step2 では、[redacted]における[redacted]、[redacted]の含有量、Step3 では、[redacted]における[redacted]、[redacted]、[redacted]の含有量、Step4 では、[redacted]における[redacted]、[redacted]の含有量、Step5 では、[redacted]における[redacted]、[redacted]、[redacted]の含有量、Step6 では、[redacted]における[redacted]、[redacted]の含有量、Step7 では、[redacted]における[redacted]、[redacted]、[redacted]の含有量及び[redacted]、Step8 では、粗エキセナチドにおける[redacted]の含有量、Step9 では、[redacted]精製後の[redacted]の[redacted]含有量、[redacted]精製～[redacted]精製後の[redacted]の[redacted]、[redacted]（[redacted]、[redacted]）、[redacted]（相対保持時間[redacted]～[redacted]）の含有量、Step10 では、希釈後の[redacted]濃度、濃縮後の[redacted]濃度及び[redacted]含有量が管理されている。

なお、工程管理及び原薬の管理基準に適合しない場合、再加工が設定されている。

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、ペプチドマップ）、純度試験（酢酸及び TFA、類縁物質 1（RP-HPLC）、類縁物質 2（強酸性陽イオン交換クロマトグラフィー（SCX-HPLC））、残留溶媒）、水分、微生物限度、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、[redacted]、その他の最大類縁物質、類縁物質の合計量に管理値が設定され、類縁物質 2 では、[redacted]、[redacted]、その他の個々の類縁物質、類縁物質の合計量に管理値が設定されている。残留溶媒については、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]について管理値が設定されている。

---

9 [redacted]

10 [redacted]

11 [redacted]

12 [redacted]

＜原薬についての審査の概略＞

機構は、出発物質としてエキセナチドのアミノ酸配列の部分配列に[redacted]基がついた構造の[redacted]が選択されていることについて、原薬の品質を担保する上で製造工程数及び製造工程における管理が十分であるか説明を求めた。

原薬登録業者は、これらの[redacted]の出発物質については、特性解析等がなされており、製造においては頑健で再現性があることから、出発物質の規格及び製造工程における管理は十分であると考えると回答した。

機構は、製造工程の開発において、Step[redacted]及びStep[redacted]に減圧留去操作の追加、Step[redacted]における溶媒の変更、Step[redacted]におけるカラムの変更、Step[redacted]における濃縮方法、乾燥方法の変更等が行われていることから、製造方法の変更が原薬の品質に与える影響について説明を求めた。

原薬登録業者は、変更前後の原薬のロット分析の比較において、ロット間で一貫した結果であり、製造方法の変更の原薬への影響は認められていないと回答した。

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。