

(別添 1)

バイエッタ注 5 µg ペン 1.2 mL 他の原薬等登録原簿 (MF 登録番号 221MF10161) に係る提出された資料の概略及び審査の概略

[販売名] エキセナチド
[一般名] エキセナチド
[提出者名] BACHEM California, Inc.
[登録番号] 221MF10161

<原薬について提出された資料の概略>

製造方法は、4工程からなる。三環系アミドリリンカー樹脂 (Ramage 樹脂) にピペリジンのジメチルホルムアミド (DMF) 溶液を加える。次いで、アミノ酸カップリング反応を行う。 [] と [] 以外のアミノ酸カップリング反応では、DMF : N-メチル-2-ピロリジノン (NMP) 溶液に溶かした保護アミノ酸に [] [] 及び [] を添加し、室温で活性化した溶液をペプチド-樹脂溶液に加え、さらに [] を加え反応させる。 [] 及び [] のアミノ酸カップリング反応の場合は、 [] の代わりに [] を加え、さらに [] を加え pH を調整し、反応させる。各カップリング反応の終点は、定性試験で管理され、未反応のアミノ基が検出された場合は、カップリング反応を繰り返し、再カップリング後に未反応のアミノ基が検出された場合は、無水酢酸でアセチル化し、保護ペプチド-樹脂を得る。各カップリング反応の終了後は DMF 及び 2-プロパノールにより洗浄し、配列の最後のカップリング反応後は、保護ペプチド-樹脂を *tert*-ブチルメチルエーテル (MTBE) で洗浄、乾燥する。アミノ酸カップリング反応を行うアミノ酸¹ 及び順序は以下のとおりである : Fmoc-Ser ([]) -OH (Fmoc : 9-fluorenylmethyloxycarbonyl、 [])、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Ser ([]) -OH、Fmoc-Ser ([]) -OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Asn ([]) -OH ([])、Fmoc-Lys ([]) -OH ([])、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Trp ([]) -OH、Fmoc-Glu ([]) -OH ([])、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Arg ([]) -OH ([])、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Glu ([]) -OH、Fmoc-Glu ([]) -OH、Fmoc-Glu ([]) -OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Gln ([]) -OH、Fmoc-Lys ([]) -OH、Fmoc-Ser ([]) -OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Asp ([]) -OH、Fmoc-Ser ([]) -OH、Fmoc-Thr ([]) -OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Thr ([]) -OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Glu ([]) -OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His ([]) -OH (以上、Step1)。Step1 で得た保護ペプチド-樹脂をトリフルオロ酢酸 (TFA)、 []、 []、 [] 及び [] 溶液で樹脂からの切断及び保護基の切断を行い、その後ろ過、MTBE で洗浄、真空乾燥し、粗エキセナチドを得る (Step2)。精

¹ グリシンを除くアミノ酸誘導体は L 体である。

製工程 (Step3) は3つの工程 (精製工程 1~3) からなり、いずれも逆相 C18 担体を用いた分取用逆相液体クロマトグラフィーにより精製される。精製工程 1 では、[] とアセトニトリルからなるグラジエント溶出緩衝液を用い精製され、[] %以上の分画については精製工程 2 を行う。[] %未満の分画については廃棄される。精製工程 2 では、[] [] 及びアセトニトリルで精製され、純度 [] %以上、[] ~ [] %、[] %未満の分画に分ける。[] %以上の分画については精製工程 3、[] ~ [] %の分画については再度精製工程 2 を行う。[] %未満の分画については廃棄される。精製工程 3 では、[] 及びアセトニトリルで精製され、ペプチド中の塩を酢酸塩に置換する。純度 [] %以上、[] 類縁物質 A*² [] %以下の分画は凍結乾燥される。[] ~ [] %の分画は再度精製工程 2 から、[] ~ [] %の分画及び [] %以上かつ [] 類縁物質 A* が [] %より多い分画は再度精製工程 3 から精製される。[] %未満の分画については廃棄される。Step4 では、Step3 で凍結乾燥されたペプチドを [] の無菌水溶液に溶解し、フィルターろ過された後、凍結乾燥し原薬を得る。Step1 が重要工程とされ、ペプチド樹脂について、管理項目として定性試験 ([] 試験、[] 試験、[] 試験、[] 試験) が設定されている。また、Step3 において、原薬の純度及び [] 類縁物質 A* 量が管理されている。なお、ペプチド樹脂について、管理値に適合しなかった場合には、再カップリング及び無水酢酸でアセチル化及び原薬が規格に適合しなかった場合には、Step3 又は Step4 からの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、質量分析法、ペプチドマップ)、純度試験 (酢酸、類縁物質 1 (逆相液体クロマトグラフィー)、類縁物質 2 (強酸性陽イオン交換液体クロマトグラフィー)、残留溶媒 1、残留溶媒 2)、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 A*、[] 類縁物質 B*、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 C*、[] 類縁物質 D*、[] 類縁物質 E*、[] 類縁物質 F* 及び [] 類縁物質 G* の合計、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。残留溶媒については、残留溶媒 1 において、アセトニトリル、メタノール、2-プロパノールについて管理値が設定され、残留溶媒 2 において、トリエチルアミン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、Step1 における [] と [] のカップリング反応における反応液の pH が [] 条件下の場合、[] と [] のラセミ化につながる可能性があるとして管理する必要があるか、説明を求めた。

原薬等登録業者は、品質に対する影響は大きいため、pH を一部変更承認申請事項として管理すると回答した。

機構は、精製工程 (Step3) において、再精製の基準として設定されている純度について、軽微

² 合成中の [] の欠損により生じる。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

変更届出事項とされているが、基準値の変更が品質に与える影響について、説明を求めた。

原薬等登録業者は、再精製の基準値は、精製中の分画であり、一部変更承認申請事項とした純度 ■■■ %以上かつ ■■■ 類縁物質 A* が ■■■ %以下の基準を満たさない限り、次工程には進まないため、品質に影響はないと考えると回答した。

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。

*新薬承認情報提供時に置き換え