2.3 品質に関する概括資料

緒言

申請医薬品の販売名、剤型等は下記のとおりである。

販売名	コパキソン®皮下注 20mg シリンジ
原薬の一般名	グラチラマー酢酸塩
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
含量（力価）	グラチラマー酢酸塩として 20 mg
投与経路	皮下
効能・効果	多発性硬化症の再発予防

2.3.S 原薬*

(1) 名称

1. INN（国際一般名）	該当なし
2. CAS 名称に基づく代表的な化学名	
	L-glutamic acid, polymer with L-alanine, L-lysine and L-tyrosine, acetate (salt) [USAN]
	L-alanine, polymer with L-glutamic acid, L-lysine and L-tyrosine, acetate (salt)
	L-lysine, polymer with L-alanine, L-glutamic acid and L-tyrosine, acetate (salt)
	L-tyrosine, polymer with L-alanine, L-glutamic acid and L-lysine, acetate (salt)
3. 化学名（IUPAC）	該当なし
4. 一般名	Glatiramer acetate
5. CAS 登録番号	*147245-92-9*
6. CAS 登録番号（遊離塩基）	*28704-27-0*
7. 米国一般名	Glatiramer acetate
8. 英国一般名	Glatiramer acetate
9. 日本医薬品一般的名称	
一般的名称	グラチラマー酢酸塩
化学名又は化学的性質	グラチラマー酢酸塩は、L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン、L-リシンから構成される平均分子量 5000～9000 のポリペプチド混合物である。L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン、L-リシンの各アミノ酸残基のモル比率は、0.129～0.153、0.392～0.462、0.086～0.100 及び 0.300～0.374 である。
10. コードネーム	Cop-1
11. 他の名称	Copolymer 1

* 承認情報公表時に本項に置き換えた

(2) 構造

1. 定義

グラチラマー酢酸塩（以下、GA）は、保護され、活性化された 4 つの天然アミノ酸（L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン及び L-リシン）誘導体を特定の比率で化学反応させて調製した合成ポリペプチドの酢酸塩である。出発物質の L-グルタミン酸と L-リシンは側鎖が保護されている。GA は、多数の配列を有し、その成分分量、サイズ、及び長さが異なる複合混合物である。各アミノ酸残基のモル分率を、表 2.3.S.(2)-1 に示す。

表 2.3.S.(2)-1　アミノ酸残基のモル分率

アミノ酸	モル分率**
L-Glu	0.129～0.153
L-Ala	0.392～0.462
L-Tyr	0.086～0.100
L-Lys	0.300～0.374

**: 外国における規格

2. 構造式

(Glu, Ala, Lys, Tyr)$_x$ ・ yCH$_3$COOH

(C$_5$H$_9$NO$_4$・C$_3$H$_7$NO$_2$・C$_6$H$_{14}$N$_2$O$_2$・C$_9$H$_{11}$NO$_3$)$_x$ ・ yC$_2$H$_4$O$_2$

3. 分子式

ポリ[L-Glu$^{13\text{-}15}$, L-Ala$^{39\text{-}46}$, L-Tyr$^{8.6\text{-}10}$, L-Lys$^{30\text{-}37}$]$_x$ ・ yCH$_3$COOH

x：ポリマー鎖長

y：アミノ酸 100 残基あたりの酢酸分子数で、15～24 である。

上付き文字：GA 中の種々のポリペプチドを構成するアミノ酸残基のモルパーセントの範囲を示す。これらのアミノ酸残基の配列は多様である。

4. 分子量

GA 構成物の平均分子量は 5000～9000 で、少なくとも 68%の分子は分子量が 2500～20000 である。

2.3.P　製剤*

(1) 製剤及び処方

グラチラマー酢酸塩注射剤 20 mg（以下、GA 注射剤）は、グラチラマー酢酸塩（以下、GA）を D-マンニトールと共に注射用水に溶解して製した無菌溶液をプレフィル用シリンジ（以下、PFS）に充填した皮下投与用の注射剤である。本品の処方並びに容器及び施栓系を表 2.3.P.(1)-1 に示す。使用する全ての添加剤は日本薬局方に適合する。

表 2.3.P.(1)-1　GA 注射剤の処方並びに容器及び施栓系

成分名	配合目的	配合量 (1 mL 中)
GA	有効成分	20.0 mg
D-マンニトール	等張化剤	40.0 mg
注射用水	溶剤	適量

(2) 製剤成分

1. 原薬（GA）

GA は、L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン及び L-リシンの 4 種類のアミノ酸から規定された比率で調製される合成ポリペプチドの酢酸塩である。混合物のポリペプチドの平均分子量は 5,000～9,000 で、全体の 68%は 2,500～20,000 の範囲内にある。

2. 添加剤

PFS 製剤における注射用溶液には、等張化剤として D-マンニトール、溶剤として注射用水を使用した。全て日本薬局方収載の添加剤であり、いずれも一般的な注射剤において使用される添加剤である。新規添加剤は使用していない。

D-マンニトールは不活性成分であり、溶液中の GA 安定性に何ら悪影響を及ぼさない。

(3) PFS 製剤の安定性

本 PFS 製剤は、2～8℃の長期安定性において少なくとも 24 ヵ月、加速安定性（25 ± 2℃/60 ± 5%RH）において 6 ヵ月安定であることが示された。

* 承認情報公表時に本項に置き換えた