ベンリスタ点滴静注用120mg
ベンリスタ点滴静注用400mg

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.3. 品質に関する概括資料

グラクソ・スミスクライン株式会社

Aug 24 2017 09:36:08

2.3.S. 原薬＜ベリムマブ（遺伝子組み換え）（06-B 処方）GlaxoSmithKline 社＞[1]

1. 名称

一般的名称（JAN）

（日本名）：ベリムマブ（遺伝子組換え）
（英　名）：Belimumab（Genetical Recombination）（JAN）

化学名

（日本名）：

ベリムマブは、可溶型 B リンパ球刺激因子（BLyS）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ベリムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。ベリムマブは、453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ1 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

（英　名）：

Belimumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against the soluble form of human B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF). Belimumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Belimumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.147,000) composed of 2 H-chain (γ1-chain) molecules consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chain (λ1-chain) molecules consisting of 214 amino acid residues each.

[1] 2.3.S 原薬（2.3.S p.1～p.489）の項を要約して示した。

2. 構造

化学構造

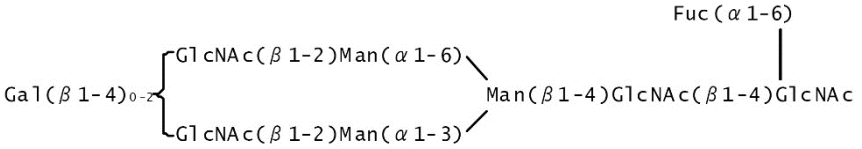
L 鎖

SSELTQDPAV SVALGQTVRV TCQGDSLRSY YASWYQQKPG QAPVLVIYGK
NNRPSGIPDR FSGSSSGNTA SLTITGAQAE DEADYYCSSR DSSGNHWVFG
GGTELTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW
KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE
GSTVEKTVAP TECS

H 鎖

QVQLQQSGAE VKKPGSSVRV SCKASGGTFN NNAINWVRQA PGQGLEWMGG
IIPMFGTAKY SQNFQGRVAI TADESTGTAS MELSSLRSED TAVYYCARSR
DLLLFPHHAL SPWGRGTMVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS
PGK

H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N303：糖鎖結合；H 鎖 K453：切断されている
L 鎖 C213－H 鎖 C226，H 鎖 C232－H 鎖 C232，H 鎖 C235－H 鎖 C235：ジスルフィド結合



主な糖鎖の推定構造

分子式：$C_{6358}H_{9868}N_{1728}O_{2008}S_{44}$（糖鎖部分を含まない）

分子量：約 147,000

2.3.P.　製剤 [1]

1. 組成

有効成分（活性成分）の含有量

本剤は、1 バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。

販売名		ベンリスタ点滴静注用 120mg[1, 2]	ベンリスタ点滴静注用 400mg[1, 3]
有効成分	ベリムマブ（遺伝子組換え）[4]	136mg	432mg

1. 注射液吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから 120mg 又は 400mg を注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。
2. 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水 1.5mL で溶解した溶液全量のうち、1.5mL に含まれる量は 120mg となる。
3. 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水 4.8mL で溶解した溶液全量のうち、5.0mL に含まれる量は 400mg となる。
4. 本剤はマウスミエローマ細胞を用いて製造される。セルバンク及び原薬の製造工程に使用する培地成分の製造にウシの乳由来のペプトン及びカゼイン加水分解物、並びにブタ膵臓由来パンクレアチンを使用している。

添加物

販売名		ベンリスタ点滴静注用 120mg	ベンリスタ点滴静注用 400mg
添加物	クエン酸水和物 クエン酸ナトリウム水和物 精製白糖 ポリソルベート 80	0.27mg 4.6mg 136mg 0.7mg	0.86mg 14.6mg 432mg 2.2mg

2. 性状

区別：凍結乾燥注射剤

外観：バイアル

性状：白色の塊で、溶解後は無色～微黄色の乳白光を呈する液

[1] 2.3.P 製剤（2.3.P-p.1～p.443）の項を要約して示した。

3. 安定性

長期保存試験及び加速試験

製剤	試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
120mg 製剤	長期保存試験	5±3℃	48 ヵ月	ガラスバイアル/ゴム栓	変化なし
	加速試験	25℃/60％RH	6 ヵ月		変化なし
		40℃/75％RH	6 ヵ月		純度の減少傾向が認められ、6 ヵ月目に規格外となった。
400mg 製剤	長期保存試験	5±3℃	48 ヵ月	ガラスバイアル/ゴム栓	変化なし
	加速試験	25℃/60％RH	6 ヵ月		変化なし
		40℃/75％RH	6 ヵ月		変化なし

測定項目：性状、電荷不均一性、pH、相対力価、たん白質含量、純度等

苛酷試験

試験	保存条件及び保存期間	結果
苛酷試験（光）	曝光 [1]	不安定であった。

1. ICH ガイドライン Q1B に従った試験条件