Ropeginterferon alfa-2b
ベスレミ皮下注 250 μg シリンジ
ベスレミ皮下注 500 μg シリンジ

第 2 部 CTD の概要

2.3 品質に関する概括資料*

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

*新薬承認情報提供時に 2.3 項の記載内容をまとめた形に置き換え

2.3.S　原薬

一般的名称（JAN）

一般的名称

（日本名）

ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）

（英名）

Ropeginterferon Alfa-2b (Genetical Recombination)

化学名又は本質

（日本名）

ロペグインターフェロン アルファ－2b は、インターフェロン アルファ－2b（遺伝子組換え）類縁体であり、N 末端に Pro が付加され、2 本のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約 43,000）がリンカーを介して結合している（PEG 結合部位：Pro^{1} 残基）．ロペグインターフェロン アルファ－2b は、166 個のアミノ酸残基からなる PEG 化タンパク質（分子量：約 61,000）である。

（英名）

Ropeginterferon Alfa-2b is Interferon Alfa-2b (Genetical Recombination) analog in which Pro is attached to N-terminus, to which two methoxy polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 43,000) are bound via a linker (pegylation site: Pro^{1} residue). Ropeginterferon Alfa-2b is a pegylated protein (molecular weight: ca. 61,000) consisting of 166 amino acid residues.

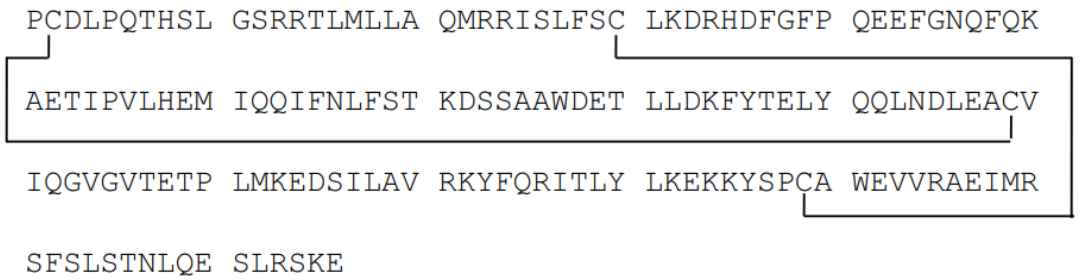
構造

Ropeginterferon alfa-2b（以下 P1101）は、分子量約 60 kDa の組換え型 Proline-Interferon alfa-2b（Pro-IFN alfa-2b、以下 P1040）と二分岐型メトキシポリエチレングリコール（mPEG）の共有結合体である。P1040 は 166 個のアミノ酸配列で構成される分子量約 19 kDa の非グリコシル化ポリペプチドであり、分子量 40 kDa の二分岐型 PEG 部分が N 末端プロリン残基に結合して分子量約 60 kDa の P1101 となる。

化学構造

アミノ酸配列

Proline-Interferon alfa-2（P1040）の全アミノ酸配列を以下に示す。



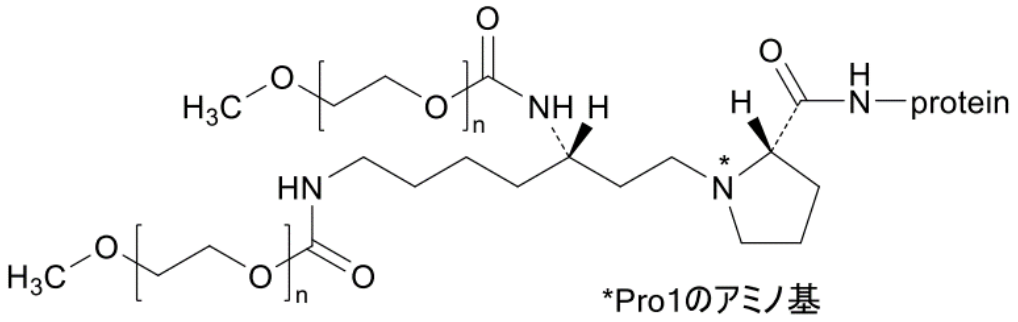
Cys-Cys 間の実線はジスルフィド結合を示す

ジスルフィド結合

アミノ酸は配列中に全部で 4 つの Cys が存在し、Cys^{2} と Cys^{99} の間及び Cys^{30} と Cys^{139} の間でジスルフィド結合を形成していることが確認された。

二分岐型メトキシポリエチレングリコール（mPEG）の結合

mPEG は 2 本の PEG 鎖を有し 40 kDa の分子量を持つ。一つの官能基を持ち N 末端のプロリンに共有結合し、分子量約 60 kDa の P1101 となる。結合部位の化学構造を以下に示す。



二分岐型メトキシポリエチレングリコール（mPEG）1 分子が N 末端のプロリン残基に共有結合され mPEG の繰り返し数は一分岐あたり約 432 から 522 である。

分子式

分子式：$C_{876}H_{1376}N_{232}O_{260}S_{9}$･$(C_{2}H_{4}O)n$, n = 864 to 1044

分子量

ポリペプチド部分の分子量は ESI-QTOF-MS で測定した結果、19362.1 Da であった。mPEG の分子量が約 40 kDa で、P1101 の分子量は約 60 kDa である。

2.3.P　製剤

処方

製剤の処方を以下に示す。

成分	含量/mL
ロペグインターフェロン アルファ-2b	0.5 mg*
塩化ナトリウム	8.0 mg
酢酸ナトリウム・無水	1.58 mg
氷酢酸	0.05 mg
ベンジルアルコール	10.0 mg
ポリソルベート 80	0.05 mg
注射用水	q.s. to 1 mL

*タンパク質濃度は UV 280 nm で定量した。PEG 量は含まれていない。

製剤の性状

性状	無色またはわずかに黄色がかった澄明な液である
pH	5.7～6.3
浸透圧	380～420 mOsm/kg

製剤の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃	36 ヵ月（500μg 製剤） 24 か月（250μg 製剤）*	ガラスプレフィルドシリンジ	規格内
加速試験	25℃	6 箇月		規格内
光安定性	総照度 120 万 lux･h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W･h/m2 以上			分解が進んだ
			ガラスプレフィルドシリンジ（遮光）	規格内

*36 箇月まで継続中