コバールトリイ静注用 250
コバールトリイ静注用 500
コバールトリイ静注用 1000
コバールトリイ静注用 2000
コバールトリイ静注用 3000
コバールトリイ静注用キット 250
コバールトリイ静注用キット 500
コバールトリイ静注用キット 1000
コバールトリイ静注用キット 2000
コバールトリイ静注用キット 3000

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります．当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません．

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　血友病 A について 2
1.5.3　開発の経緯 3
1.5.3.1　品質の概要 3
1.5.3.2　非臨床試験 4
1.5.3.3　臨床試験 4
1.5.3.3.1　臨床データパッケージ 4
1.5.3.3.2　臨床試験の概略 6
1.5.4　本剤の特徴及び有用性 7
1.5.5　医薬品製造販売承認申請 8
1.5.6　参考文献 10

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

参照項目：2.5.1.1

BAY 81-8973 製剤（以下、本剤）は、ドイツ・Bayer HealthCare 社によって開発された完全長の遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）製剤である。BAY 81-8973 は、1,648 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 350,000）で、一般名はオクトコグ ベータ（遺伝子組換え）である。BAY 81-8973 は、既承認 rFⅧ製剤であるコージネイト FS の[redacted]に、ヒト熱ショックタンパク質 70（HSP70）遺伝子を導入することにより新たに樹立したセルバンクから産生される。

本剤の起原は、1980 年代から開発が開始された rFⅧ製剤（商品名: コージネイト）にさかのぼる。ドイツ・Bayer 社（現ドイツ・Bayer HealthCare 社）は、1984 年に米国・Genentech 社開発によるヒト FⅧcDNA 導入ベビーハムスター腎（BHK）細胞を使用するライセンス契約を結び開発を開始した。1985 年に、米国・Miles 社（現米国・Bayer HealthCare 社）において、rFⅧ製剤であるコージネイトの製造工程が確立され、1988 年より臨床試験が開始された。コージネイトは、米国及びヨーロッパで、それぞれ 1993 年、1994 年に承認され、本邦においても 1993 年に承認された。

コージネイトの製造工程では、rFⅧの安定化剤として、ヒト血清アルブミン（HSA）が添加されていた。これに起因する感染症の潜在的リスクを排除するために、HSA による rFⅧの安定化を必要としない新しい精製工程の開発、並びに HSA に代わる安定化剤としてショ糖を使用した製剤処方の開発が行われた。HSA を含まない製剤であるコージネイト FS は、米国及びヨーロッパで、それぞれ 2000 年 6 月、同年 8 月に承認され、本邦においても、2001 年 3 月に承認された。現在世界 90 ヵ国以上で承認され、80 ヵ国以上で販売されている。更に、製剤の溶解操作が簡便で迅速に行えるキット製品としてコージネイト FS バイオセットが導入された。

しかしながら、コージネイト FS の培養工程ではヒト血漿タンパク溶液（HPPS）が生産培地に用いられており、既知／未知ウイルス等のヒト血液由来感染症や伝達性海綿状脳症の潜在的リスクを完全には排除できていなかった。このため、培養工程、精製及び製剤化工程のいずれにおいても HPPS を添加しない rFⅧ製剤の開発が課題となっていた。

本剤は、この課題を解決すべく開発され、培養工程以降に HPPS を使用せず製造される製剤である。

1.5.2 血友病 A について

参照項目：2.5.1.3

血友病 A は、FⅧの欠乏ないし低下に基づく先天性血液凝固異常症である。X 染色体連鎖劣性遺伝性であることから、ほとんどが男性に発症する。平成 25 年（2013 年）度の血液凝固異常症全国調査では血友病 A の患者数は 4,761 人（うち女性は 31 人）であった[1)]。

血友病 A の重症度は FⅧ活性の程度によって、1%未満は重症、1～5%は中等症、5%超は軽症に分類される[2)]。その出血症状は多岐にわたり、関節内出血、筋肉内出血及び頭蓋内出血などの

深部出血が多くみられる。特に、関節内出血は最も特徴的な出血で、頻度が高く、反復すると関節に不可逆的変化をもたらし、生活の質（QOL）を低下させる。通常、関節内出血は、運動量が活発になる幼児期以降にみられ、足、膝、肘及び股関節に多い。また、頭蓋内出血は、新生児から乳児期にかけてと高齢者に発症しやすく、脳実質内をはじめ、硬膜外、硬膜下、くも膜下のいずれの部位でも起こりうる生命にかかわる重大な出血である。

現在、国内外において血友病 A に対する根治的な治療法は存在せず、FⅧ製剤による補充療法が基本となっている。一般に、血友病 A 患者でみられる様々な出血に対しては、FⅧ製剤を単回もしくは複数回、間歇的に輸注する出血時補充療法が行われる。また、出血時以外の FⅧ補充療法として、予備的補充療法と定期補充療法がある。予備的補充療法は、スポーツやイベント、あるいはリハビリテーション前に出血を防ぐ目的で製剤を補充する方法であり、定期補充療法は、非出血時に欠乏する凝固因子を長期間にわたり定期的に補充する止血管理法である。

定期補充療法については、世界血友病連盟（WFH）の血友病医療ガイドライン（2012 年）[3]、米国血友病協会の医学及び科学諮問委員会（MASAC）による治療勧告（2007 年）[4]、英国血友病センター医師会（UKHCDO）によるガイドライン（2010 年）[5]などの国際的な血友病ガイドラインにおいて推奨されている。本邦でも、血友病 A 患者に対する週 1 回以上の定期補充療法の実施率は約 53%、このうち、重症血友病 A 患者での実施率は約 72%であり〔平成 25 年（2013 年）度の血液凝固異常症全国調査[6]〕、定期補充療法の実施率は増加傾向にある。また、日本血栓止血学会による「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013 年改訂版」[7]には、定期補充療法における標準的な治療方針が記載されている。このため適正使用の観点から、本剤の用法・用量において定期補充療法を明確化することは望ましいと考えられる。

現在本邦では、ヒト血漿由来 FⅧ製剤 4 製剤（クロスエイト M、クロスエイト MC、コンコエイト-HT 及びコンファクト F）及び rFⅧ製剤 4 製剤（コージネイト FS、アドベイト、ノボエイト及びイロクテイト）が承認されている。

1.5.3　開発の経緯

開発の経緯を図 1.5.3- 1 に示す。

1.5.3.1　品質の概要

参照項目：2.3.S.7、2.3.P.8

BAY 81-8973 は BHK 細胞で産生される完全長の rFⅧである。

原薬の安定性試験は、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度）が実施され、貯蔵方法及び有効期間は「[redacted]℃以下で [redacted] ヵ月」と設定された。なお、長期保存試験は継続中である。

製剤の安定性試験は、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度及び光）が実施された。本剤 500 国際単位（IU）については、250 及び 1000IU と充填量、容器サイズ及び製剤処方は同一で含量（力価）のみが異なる製剤であることから、ブラケッティング法を適用し、250 及び 1000IU の両極端の試験結果より安定性を評価した。本剤の貯蔵方法及び有効期間は、250 及び 500IU については、「遮光し、凍結を避け、冷蔵（2～8℃）保存下で 20 ヵ月」、1000IU は、「遮光し、凍結を避け、冷蔵（2～8℃）保存下で 23 ヵ月」、2000 及び 3000IU については、

「遮光し、凍結を避け、冷蔵（2～8℃）保存下で 21 ヵ月」と設定された。なお、長期保存試験は継続中である。

1.5.3.2　非臨床試験

参照項目：2.4.2、2.4.3、2.4.4

非臨床試験の申請データパッケージについては、[redacted] 年 [redacted] 月に実施した医薬品[redacted]相談（[redacted]）において「[redacted]」との見解を得た。

出血時補充療法及び定期補充療法の 2 種類の臨床での投与法をそれぞれ反映する血友病 A マウスを用いて、本剤の止血効果をコージネイト FS と比較した結果、いずれのモデルにおいても、本剤の止血効果はコージネイト FS と同等であった。また、血友病 A マウスにおける薬物動態を検討した結果、本剤とコージネイト FS は同等の総 rFⅧ曝露量をもたらすことが示され、血漿中 rFⅧ濃度と止血効果の間に相関関係が示唆された。さらに、本剤の臓器特異的毒性はみられず、抗原性試験及び変異原性試験においても本剤の臨床使用にあたり危険性を示唆する所見は認められなかった。

1.5.3.3　臨床試験

1.5.3.3.1　臨床データパッケージ

参照項目：2.5.1.4、2.5.1.5

本剤の臨床開発プログラムは、3 つの臨床試験（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400）により構成される。現在までに、試験 12954（12～65 歳の既治療例対象）、試験 14319（12～65 歳の既治療例対象）及び試験 13400 のパート A（12 歳以下の既治療例対象）が終了しており、試験 13400 のパート B（6 歳未満の未治療例対象）及び継続投与（パート A 及びパート B に登録された被験者対象）が進行中である。なお、日本人被験者は試験 14319 に組入れられた。

本剤の臨床データパッケージを表 1.5.3- 1 に示す。

表 1.5.3- 1 臨床データパッケージ

試験番号	開発フェーズ	対象被験者（対象年齢）性別	試験デザイン	被験者数	投与量	投与期間	報告書番号（参照項目）
12954	パート A 第 I 相	重症血友病 A 患者既治療例（12～65 歳）男性	無作為化、非劣性、単回投与、非盲検、クロスオーバー	PK 解析対象集団[a]（パート A）：26 例 PK 解析対象集団[a]（パート A/B）：19 例	本剤又はコージネイト FS：50IU/kg（CS/EP）	3 日以上の休薬期間をおいて単回静注を 2 回	A62366（5.3.5.1.1、2.7.6.1）
	パート B 第Ⅱ/Ⅲ相	重症血友病 A 患者既治療例（12～65 歳）男性	無作為化、非劣性、非盲検、クロスオーバー	ITT：62 例（CS/EP →CS/ADJ：30 例 CS/ADJ →CS/EP：32 例）	本剤：20～50IU/kg（CS/EP 及び CS/ADJ）	週 2～3 回投与を CS/EP、CS/ADJ 各 6 ヵ月間、計 12 ヵ月間	パート B と試験 14319 との併合解析は、PH-37290（5.3.5.3.1、2.7.6.3）
	パート C 第Ⅱ/Ⅲ相	重症血友病 A 患者既治療例（12～65 歳）男性 大手術を必要とするもの	非盲検	ITT：5 例	コージネイト FS の推奨用法・用量（CS/EP）	手術前の入院から退院までの期間（最長 3 週間）、各被験者が手術に伴って必要とする期間	
	継続投与	パート B を終了し、本剤の継続投与を希望するもの	非盲検	ITT：55 例	パート B での投与量に準じる〔本剤：20～50IU/kg（CS/EP）〕	1 年	PH-37225（5.3.5.1.2、2.7.6.2）
14319	第Ⅱ/Ⅲ相	重症血友病 A 患者既治療例（12～65 歳）男性	無作為化、非劣性及び優越性、非盲検、クロスオーバー	ITT：80 例 定期補充療法群 低用量：28 例 高用量：31 例 出血時補充療法群：21 例 （日本人 8 例を含む）	定期補充療法 低用量群：20～30IU/kg 高用量群：30～40IU/kg （いずれも CS/EP 及び CS/ADJ） 出血時補充療法群：コージネイト FS の推奨用量・用法に従う	定期補充療法 低用量群：週 2 回投与、高用量群：週 3 回投与 出血時補充療法群：コージネイト FS の推奨用量・用法に従う CS/EP、CS/ADJ 各 6 ヵ月間、計 12 ヵ月間	PH-37042（5.3.5.2.1、2.7.6.4） 日本人／外国人の追加解析は、14319_Additional（5.3.5.2.2、2.7.6.5）
13400[b]	パート A 第Ⅲ相	小児重症血友病 A 患者既治療例（12 歳以下）男児	非盲検、非対照	ITT：51 例 0～6 歳未満：25 例 6～12 歳：26 例 現在までの PK 解析対象集団 0～6 歳未満：5 例 6～12 歳：10 例	25～50IU/kg（CS/EP）	週 2 回以上、約 6 ヵ月間で曝露日数 50 日以上	A51496（5.3.5.2.3、2.7.6.6）

CS/ADJ = 合成基質法で測定された力価を凝固一段法で測定した値に換算した表示力価（を用いる投与法）、CS/EP = 欧州薬局方に準拠した合成基質法で測定した表示力価（を用いる投与法）、ITT = Intent-to-treat、PK = 薬物動態

a: 試験 12954 パート A の PK 解析対象集団を除き、他の被験者集団はいずれも ITT である。

b: 試験 13400 については、パート B（6 歳未満の未治療例を対象）及び継続投与期間（パート A 又はパート B を終了した被験者対象）が進行中である。

本剤の開発に際し、[redacted]年[redacted]月及び[redacted]年[redacted]月に対面助言〔医薬品[redacted]相談（[redacted]）及び医薬品[redacted]相談（[redacted]）〕を実施し、[redacted]について助言を得た。更に[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施し、[redacted]に関する助言を得た。臨床開発計画に関する助言の概略は2.5.1.5に示す。

1.5.3.3.2　臨床試験の概略

参照項目：2.5.1.4、2.5.1.5、2.5.3.1、2.5.4.5、2.5.5.4、2.5.5.5

本剤の臨床開発計画は、試験計画時及び実施時に有効であった欧州医薬品庁（EMA）の遺伝子組換えFⅧ及びFⅨ製剤の臨床試験に関するガイダンス（Note for guidance on the clinical investigation of recombinant factor Ⅷ and Ⅸ products, 2000年）[8]に従い、遺伝子組換え及びヒト血漿由来FⅧ製剤の臨床試験に関するガイドライン草案（Draft guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor Ⅷ products, 2009年）[9]及びICH E11「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（2000年）」[10]を考慮して計画及び実施された。欧州ではFⅧ製剤の力価測定に合成基質法を用いるよう求められていることから、欧州薬局方に準じて合成基質法で測定した表示力価（CS/EP）に基づく投与量と合成基質法で測定した力価を凝固一段法で測定した値に換算した表示力価（CS/ADJ）に基づく投与量の2種類の力価測定法の違いによる投与量の差が本剤の臨床効果に与える影響（CS/EPに基づく投与量のCS/ADJに基づく投与量に対する非劣性）についても検討することとした。

2009年12月に試験12954が先行して開始され、2011年1月に試験14319、2011年6月に試験13400が、それぞれ開始された。

試験12954

試験12954は、治療歴を有する重症血友病A患者に対する本剤の安全性及び有効性の検討を目的とした第Ⅰ相及び第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、非盲検、非劣性、一部比較（パートAのみ）、クロスオーバー臨床試験であった。

試験12954は本剤のコージネイトFSに対する薬物動態学的非劣性を検討するパートAから開始され、本剤のコージネイトFSに対する薬物動態学的非劣性が示された。パートBでは、本剤（CS/EP及びCS/ADJに基づく投与量）が出血治療において十分な止血効果を発揮するとともに、定期補充療法において出血傾向を抑制することが示された。CS/EP及びCS/ADJに基づく投与量を用いたときの有効性は同程度であった。パートB及び継続投与期間を通じて認められた治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の大半は重症度が軽度～中等度のものであり、FⅧに対するインヒビターの発生は認められなかった。また、パートBの継続投与期間の終了時まで及びパートCにおいて実施された大手術における医師による止血管理の評価は、すべて「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。同様の結果がパートB、その継続投与期間及びパートCで実施された小手術においても認められた。

試験14319

試験14319は、本剤（CS/EP及びCS/ADJに基づく投与量）を1年間投与したときの出血率の低下を指標として定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を検証するための第Ⅱ/Ⅲ相、

多施設共同、無作為化、クロスオーバー試験であり、日本人被験者 8 例も割付けられ、うち 4 例においては薬物動態も評価した。

本試験の結果から、CS/EP に基づく投与量及び CS/ADJ に基づく投与量のいずれにおいても、出血時補充療法群に比べ定期補充療法群で有意な出血率の低下が認められ、定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性が検証された。また、出血治療に関しては CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性が示された。本試験中に実施された大手術及び小手術における医師による止血管理の評価は、評価が行われなかった 1 件を除き、いずれも「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。投与期間を通じて認められた TEAE の大半は重症度が軽度～中等度のものであり、FⅧに対するインヒビターの発生は認められなかった。

日本人被験者 4 例を対象に行った薬物動態の検討では、試験 12954 で得られた外国人における薬物動態と比較して大きな差は認められなかった。また、日本人集団における有効性及び安全性についても、外国人とおおむね同様の結果が得られており、全体集団あるいは外国人集団におけるプロファイルと大きく異ならないと考えられた。

試験 13400

試験 13400 は、小児の重症血友病 A 患者に対し本剤（CS/EP に基づく投与量）を定期補充療法及び出血時の治療に用いたときの有効性及び安全性の検討を主目的とした第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、非対照試験であった。

12 歳以下の既治療例を対象に実施したパート A において、本剤が小児患者の止血治療において十分な止血効果を発揮し、定期補充療法において出血傾向を抑制することが示された。また、投与期間を通じて認められた TEAE は大半が軽度～中等度であった。FⅧに対するインヒビターの発生は認められなかった。なお、6 歳未満の未治療例を対象としたパート B、及びパート A 又はパート B の投与を完遂した被験者が任意で参加可能な継続投与については進行中である。

以上の終了した試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A の結果から、本剤は成人及び小児の重症血友病 A 患者での出血時の治療、出血抑制及び手術中の止血に有効であると考えられ、安全性についても忍容可能と考えられた。

1.5.4　本剤の特徴及び有用性

本剤を用いて実施された臨床試験の結果から、以下の本剤の特徴及び有用性が確認された。

- 成人重症血友病 A 患者を対象として実施した試験 14319 では、出血時補充療法群に比べ定期補充療法群で有意な出血率の低下が認められ、定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性が検証された。また、CS/EP に基づく投与量及び CS/ADJ に基づく投与量のいずれの用量においても同様の結果が得られた。

- 出血時の止血効果についても、試験 12954 及び試験 14319 を通じて、CS/EP に基づく投与量及び CS/ADJ に基づく投与量共に良好な結果が得られた。

- 12 歳以下の小児重症血友病 A 患者を対象として実施された試験 13400 パート A においても、本剤の定期補充療法による出血抑制及び出血時の止血効果が確認された。

- 本剤はコージネイト FS と同様の安全性及び忍容性プロファイルを有する。

- 日本人と外国人で薬物動態学的に違いは認められず、日本人においても本剤の有効性及び安全性が期待できると考えられる。

1.5.5　医薬品製造販売承認申請

上述した非臨床試験成績及び臨床試験成績から、本剤の有効性及び安全性が確認され、その有用性が示されたことから、表 1.5.5- 1 に示す申請区分、販売名、一般名、効能・効果、用法・用量にて本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

申請製剤は、使用性を考慮して、薬剤バイアルに溶解液として注射用水プレフィルドシリンジが添付されている「コバールトリイ静注用」、及び投与デバイス付きの薬剤バイアルと注射用水プレフィルドシリンジを使用時に接続して用時溶解操作を行うことができるキット製品「コバールトリイ静注用キット」の 2 種類とした。また、既承認製剤と同様に、個々の患者に対する投与用量に応じて適切な成分量が選択できるよう、それぞれ 250、 500、 1000、 2000 及び 3000IU の製品とした。

表 1.5.5- 1　製造販売承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品：新有効成分含有医薬品
販売名	コバールトリイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000 コバールトリイ静注用キット 250、同静注用キット 500、同静注用キット 1000、同静注用キット 2000、同静注用キット 3000
一般名	オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え）（JAN）
効能・効果	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。
用法・用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること。 通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。

			実施
品質試験	物理化学的性質		国外
	規格・試験方法		国外
	安定性試験	原薬	国外
		製剤	国外
非臨床試験	薬効薬理試験		国外
	安全性薬理試験		国外
	薬物動態試験		国外
	単回投与毒性試験		国外
	反復投与毒性試験		国外
	その他(抗原性)		国外
臨床試験	第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 / 試験12954		国外
	第Ⅱ/Ⅲ相試験 / 試験14319		国外・国内
	第Ⅲ相試験 / 試験13400		国外

[redacted]

図 1.5.3- 1 開発の経緯図

1.5.6　参考文献

1) 血液凝固異常症全国調査 平成25年度報告書、公益財団法人エイズ予防財団 2014:3 (5.4.1参照)

2) White GC 2nd et al., Thromb Haemost 2001:85(3):560 (5.4.2参照)

3) Srivastava A. et al., Haemophilia 2013:19:e1-e47 (5.4.3参照)

4) National Hemophilia Foundation, MASAC Document #179 (5.4.5参照)

5) Richards M. et al., Br H Haematol 2010:149(4):498-507 (5.4.6参照)

6) 血液凝固異常症全国調査 平成25年度報告書、公益財団法人エイズ予防財団 2014:12 (5.4.7参照)

7) 藤井輝久ら、血栓止血誌 2013:24(6):619-639 (5.4.4参照)

8) EMEA, CPMP/BPWP/1561/99, 2000 (5.4.10参照)

9) EMEA, EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009, 2009 (5.4.11参照)

10) ICH harmonised tripartite guideline, Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11, 2000 (5.4.12参照)

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

2014 年 12 月 2 日に欧州連合加盟 28 ヵ国で承認申請を行って以降、米国を含む [redacted] ヵ国において、血友病 A 患者における出血時の治療及び出血の抑制に対する承認申請を行っている。いずれの国においても審査継続中である（表 1.6- 1）。

表 1.6- 1　外国での申請・承認状況（2015 年 4 月末日時点）

国名	承認申請日
欧州連合（28 ヵ国）*	2014 年 12 月 2 日
米国	2014 年 12 月 [redacted] 日
[redacted]	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
カナダ	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
[redacted]	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

*：中央認可方式による承認申請

1.6.2 主たる使用国での添付文書

企業中核データシート（CCDS）原文を添付する。

Company Core Data Sheet
Kovaltry ([redacted])*

octocog alfa

250, 500, 1000, 2000, 3000 IU Powder/Solvent for IV

Version [redacted]

Based on GLC decision dated: [redacted]

* examples for national trade names: Iblias, Kovaltry

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、現在本邦で承認されている遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤を表 1.7-1 及び表 1.7- 2 に示す。

表 1.7- 1　同種同効品一覧表

一般的名称	オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え） [Octocog Beta (Genetical Recombination)]	オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え） [Octocog alfa (genetical recombination)]
販売名	コバールトリイ静注用 250 コバールトリイ静注用 500 コバールトリイ静注用 1000 コバールトリイ静注用 2000 コバールトリイ静注用 3000	コージネイト®FS　バイオセット注 250 コージネイト®FS　バイオセット注 500 コージネイト®FS　バイオセット注 1000
	コバールトリイ静注用キット 250 コバールトリイ静注用キット 500 コバールトリイ静注用キット 1000 コバールトリイ静注用キット 2000 コバールトリイ静注用キット 3000	コージネイト®FS　バイオセット注 2000
会社名	バイエル薬品株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	―	コージネイト FS　バイオセット注 250/500/1000： 2005 年 3 月 23 日 コージネイト FS　バイオセット注 2000：2011 年 1 月 14 日
再評価年月 再審査年月	―	―
規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品	特定生物由来製品、処方せん医薬品
化学構造式等	本質：オクトコグ　ベータは，遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子であり，ベビーハムスター腎細胞で産生される．オクトコグ　ベータは，1648 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 350,000）である．	本質：ヒト T 細胞ハイブリドーマの mRNA に由来するヒト第Ⅷ因子 cDNA の発現により，ベビーハムスター腎細胞で産生される 2,332 個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質（分子量：300,000～350,000）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え）
[Octocog Beta (Genetical Recombination)]</td><td>オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
[Octocog alfa (genetical recombination)]</td></tr>
<tr><td>組成・性状</td><td>［コバールトリイ静注用 250/500/1000/2000/3000］
本品は薬剤バイアルと添付溶解液プレフィルドシリンジからなる.
<table>
<tr><td colspan="2">販売名</td><td colspan="5">コバールトリイ静注用（1 バイアル中）</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>250</td><td>500</td><td>1000</td><td>2000</td><td>3000</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）</td><td>250 国際単位</td><td>500 国際単位</td><td>1,000 国際単位</td><td>2,000 国際単位</td><td>3,000 国際単位</td></tr>
<tr><td rowspan="7">添加物</td><td>精製白糖</td><td colspan="3">27mg</td><td colspan="2">52mg</td></tr>
<tr><td>L-ヒスチジン</td><td colspan="3">8.4mg</td><td colspan="2">16.1mg</td></tr>
<tr><td>グリシン</td><td colspan="3">59mg</td><td colspan="2">114mg</td></tr>
<tr><td>塩化ナトリウム</td><td colspan="3">4.7mg</td><td colspan="2">9.1mg</td></tr>
<tr><td>塩化カルシウム</td><td colspan="3">1.0mg</td><td colspan="2">1.9mg</td></tr>
<tr><td>ポリソルベート 80</td><td colspan="3">216μg</td><td colspan="2">416μg</td></tr>
<tr><td>pH 調整剤</td><td colspan="3">適量</td><td colspan="2">適量</td></tr>
<tr><td colspan="2">色・性状</td><td colspan="5">本剤は白色～淡黄色の凍結乾燥製剤である．添付の溶解液を加えるとき，無色の澄明な液となる.</td></tr>
<tr><td colspan="2">浸透圧比（生理食塩液に対する比）注 1)</td><td colspan="5">1.3～1.6</td></tr>
<tr><td colspan="2">pH 注 1)</td><td colspan="5">6.6～7.0</td></tr>
<tr><td colspan="2">添付溶解液プレフィルドシリンジ</td><td colspan="3">1 シリンジ中 日本薬局方　注射用水 2.5mL</td><td colspan="2">1 シリンジ中 日本薬局方　注射用水 5mL</td></tr>
</table>
注 1）添付溶解液で溶解したとき
本剤はベビーハムスター腎細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する.
マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの凍結培地の一部にヒト血漿タンパク溶液を使用しているが，本剤の培養工程以降では使用していない.</td><td>［コージネイト FS　バイオセット注 250/500/1000］
組　成
本剤は注射剤本体と溶解液（注射用水プレフィルドシリンジ）からなる注射用キット製品である.

注射剤本体：
<table>
<tr><td colspan="2">1 バイアル中</td><td>コージネイト FS バイオセット注 250</td><td>コージネイト FS バイオセット注 500</td><td>コージネイト FS バイオセット注 1000</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）</td><td>250 国際単位</td><td>500 国際単位</td><td>1,000 国際単位</td></tr>
<tr><td rowspan="6">添加物</td><td>L-ヒスチジン</td><td>8.0mg</td><td>8.0mg</td><td>8.0mg</td></tr>
<tr><td>グリシン</td><td>58mg</td><td>58mg</td><td>58mg</td></tr>
<tr><td>塩化ナトリウム</td><td>4.6mg</td><td>4.6mg</td><td>4.6mg</td></tr>
<tr><td>塩化カルシウム</td><td>0.7mg</td><td>0.7mg</td><td>0.7mg</td></tr>
<tr><td>精製白糖</td><td>28mg</td><td>28mg</td><td>28mg</td></tr>
<tr><td>ポリソルベート 80</td><td>200μg</td><td>200μg</td><td>200μg</td></tr>
</table>
溶解液（注射用水プレフィルドシリンジ）：
各製剤とも 1 シリンジ中　日本薬局方　注射用水 2.5mL を含有する.

本剤の培養工程の培地成分としてヒト血漿たん白溶液（採血国：米国，採血の区別：非献血）を使用している．［「献血又は非献血の区別の考え方」参照］

製剤の性状
本剤は白色～淡黄色の凍結乾燥製剤である．添付の溶解液を加えるとき，無色の澄明な液剤となる.
pH：6.6～7.0
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.4～1.5</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え） [Octocog Beta (Genetical Recombination)]	オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え） [Octocog alfa (genetical recombination)]

［コバールトリイ静注用キット 250/500/1000/2000/3000］

本品は薬剤バイアル（投与デバイス付き）と添付溶解液プレフィルドシリンジからなる注射用キット製品である.

販売名		コバールトリイ静注用キット（1 バイアル中）				
		250	500	1000	2000	3000
有効成分	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）	250 国際単位	500 国際単位	1,000 国際単位	2,000 国際単位	3,000 国際単位
添加物	精製白糖	27mg			52mg	
	L-ヒスチジン	8.4mg			16.1mg	
	グリシン	59mg			114mg	
	塩化ナトリウム	4.7mg			9.1mg	
	塩化カルシウム	1.0mg			1.9mg	
	ポリソルベート 80	216μg			416μg	
	pH 調整剤	適量			適量	
色・性状		本剤は白色～淡黄色の凍結乾燥製剤である．添付の溶解液を加えるとき，無色の澄明な液となる.				
浸透圧比（生理食塩液に対する比）注 1)		1.3～1.6				
pH 注 1)		6.6～7.0				
添付溶解液プレフィルドシリンジ		1 シリンジ中 日本薬局方　注射用水 2.5mL			1 シリンジ中 日本薬局方　注射用水 5mL	

注 1）添付溶解液で溶解したとき

本剤はベビーハムスター腎細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する.

マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの凍結培地の一部にヒト血漿タンパク溶液を使用しているが，本剤の培養工程以降では使用していない.

［コージネイト FS　バイオセット注 2000］

組　成

本剤は注射剤本体と溶解液（注射用水プレフィルドシリンジ）からなる注射用キット製品である.

注射剤本体：

1 バイアル中		コージネイト FS　バイオセット注 2000
有効成分	オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）	2,000 国際単位
添加物	L-ヒスチジン	15.2mg
	グリシン	110mg
	塩化ナトリウム	8.8mg
	塩化カルシウム	1.3mg
	精製白糖	52mg
	ポリソルベート 80	400μg

溶解液（注射用水プレフィルドシリンジ）：
1 シリンジ中　日本薬局方　注射用水 5mL を含有する.

本剤の培養工程の培地成分としてヒト血漿たん白溶液（採血国：米国，採血の区別：非献血）を使用している．［「献血又は非献血の区別の考え方」参照］

製剤の性状

本剤は白色～淡黄色の凍結乾燥製剤である．添付の溶解液を加えるとき，無色の澄明な液剤となる.

pH：6.6～7.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.3～1.5

表 1.7- 1　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え） [Octocog Beta (Genetical Recombination)]	オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え） [Octocog alfa (genetical recombination)]
効能・効果	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し，血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い，その出血傾向を抑制する．
用法・用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し，緩徐に静脈内注射する．なお，1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること． 通常，1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが，患者の状態に応じて適宜増減する． 定期的に投与する場合，通常，体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与し，12 歳以下の小児に対しては，体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回，週 3 回又は隔日投与する． **用法・用量に関連する使用上の注意** 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ，動悸を起こすことがあるので，1 分間に 5mL を超えない速度でゆっくり注入すること．	［コージネイト FS　バイオセット注 250/500/1000］ 本剤を添付の溶解液 2.5mL で溶解し，緩徐に静脈内注射又は点滴注入する．なお，1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること．用量は，通常，1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが，症状に応じて適宜増減する． ［コージネイト FS　バイオセット注 2000］ 本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し，緩徐に静脈内注射又は点滴注入する．なお，1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること．用量は，通常，1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが，症状に応じて適宜増減する． ［コージネイト FS　バイオセット注 250/500/1000 及びコージネイト FS　バイオセット注 2000 共通］ **用法・用量に関連する使用上の注意** 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ，動悸を起こすことがあるので，1 分間に 5mL を超えない速度でゆっくり注入すること．
原則禁忌	—	（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1.　**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) マウスモノクローナル抗体により精製した製剤又はハムスター腎細胞由来の製剤に過敏症の既往歴のある患者 (2) 本剤の成分又は他の第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2.　**重要な基本的注意** (1) 本剤の投与は，血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始す	1.　**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) マウスモノクローナル抗体により精製した製剤又はハムスター腎細胞由来の製剤に過敏症の既往歴のある患者 (2) ヒト血漿由来の第Ⅷ因子製剤に過敏症の既往歴のある患者 2.　**重要な基本的注意** **［患者への説明］**

表 1.7- 1　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え） [Octocog Beta (Genetical Recombination)]	オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え） [Octocog alfa (genetical recombination)]
	ること. (2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれるおそれがあるので，観察を十分に行うこと. (3) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある．特に，血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後，投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている．本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には，インヒビターの発生を疑い，回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し，適切な処置を行うこと. (4) 本剤の在宅自己注射は，医師がその妥当性を慎重に検討し，患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること．本剤を処方する際には，使用方法等の患者教育を十分に実施した後，在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で，医師の管理指導のもとで実施すること．また，患者又はその家族に対し，本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し，在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には，速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること．適用後，在宅自己注射の継続が困難な場合には，医師の管理下で慎重に観察するなど，適切な対応を行うこと.	本剤の使用にあたっては，疾病の治療における本剤の必要性とともに，本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが，製品中に残存するヒト血漿たん白に由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し，理解を得るよう努めること. (1) 本剤の培養培地にはヒト血漿たん白溶液が使用されている．製品中に残存するヒト血漿たん白の原材料となる血漿については，HBs 抗原，抗 HCV 抗体，抗 HIV-1 抗体，抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している．また，ヒトパルボウイルス B19-DNA について核酸増幅検査（NAT）を実施している．さらに，プールした試験血漿については，HBV-DNA，HCV-RNA 及び HIV-RNA について NAT を実施し，適合した血漿をヒト血漿たん白溶液の製造に使用しているが，当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する．その後のヒト血漿たん白の製造工程であるコーンの低温エタノール分画法及び 60℃，10 時間液状加熱処理は，HIV をはじめとする各種ウイルス不活化・除去効果を有することが確認されている．また，本剤の精製工程において TNBP/ポリソルベート 80 による SD 処理※を実施している．しかし，現在の製造工程では，ウイルスを完全に不活化・除去することが困難である. ※SD 処理：Solvent/Detergent Treated Solvent［有機溶媒：TNBP (Tri-n-Butyl-Phosphate)］ Detergent［界面活性剤：ポリソルベート 80］ (2) **アナフィラキシー**を起こすことがあるので，観察を十分に行うこと. (3) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対する**インヒビター**が発生するおそれがある．特に，血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後，投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒ

表 1.7- 1　同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え）
[Octocog Beta (Genetical Recombination)]</th><th>オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）
[Octocog alfa (genetical recombination)]</th></tr>
<tr><td></td><td>
3.　副作用
治療歴のある重症血友病 A 患者（小児・成人）を対象とした海外臨床試験及び国際共同試験において，安全性評価対象 193 例（日本人 8 例を含む）中 10 例（5.2%）に副作用が認められた．主な副作用は瘙痒 2 例（1.0%）であった．（申請時）

(1) 重大な副作用
ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシーを起こすおそれがあるので，観察を十分に行い，胸部圧迫感，めまい，低血圧，悪心等の症状が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．
(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>瘙痒，潮紅，アレルギー性皮膚炎</td><td>蕁麻疹，発疹注 1)</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛，味覚異常</td><td>めまい，不眠</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸，洞性頻脈</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>腹痛，腹部不快感，消化不良</td></tr>
<tr><td>投与部位</td><td>注射部位疼痛，注射部位瘙痒</td><td>注射部位反応注 2)</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>リンパ節腫脹</td><td>発熱，胸部不快感</td></tr>
</table>
注 1)　発疹，紅斑性発疹，瘙痒性発疹等
注 2)　血管外漏出，注射部位の血腫，腫脹等
</td><td>
ビターが発生しやすいことが知られている．本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には，インヒビターの発生を疑い，回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し，適切な処置を行うこと．
(4) 大量投与により血管内に凝固による栓塞を起こすおそれがあるので，慎重に投与すること．

3.　副作用
本剤の承認時での調査例数 20 例中 1 例（5.0%）に CD4 上昇，CD8 低下及び CD4/CD8 比上昇が認められた．
また，コージネイトでの承認時及び市販後の使用成績調査・特別調査（長期使用症例）での調査症例 742 例中 40 例（5.39%）に副作用が認められた．（再審査終了時）
(1) 重大な副作用
アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシーを起こすことがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症注)</td><td></td><td>発疹，蕁麻疹</td><td>瘙痒</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>嘔気</td><td>嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>投与部位</td><td>血管痛</td><td></td><td>注射部位反応</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>発熱</td></tr>
</table>
注）このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．
</td></tr>
</table>

表 1.7- 1　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え） [Octocog Beta (Genetical Recombination)]	オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え） [Octocog alfa (genetical recombination)]
	4.　高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること.	**4.　高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること.
	5.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること．［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．］	**5.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与** 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること. ［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．］
	6.　適用上の注意 **(1)　調製時** 1)　本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合，調製前に室温に戻しておくこと. 2)　添付の溶解液以外は使用しないこと．本剤に溶解液全量を加えた後，泡立てないようバイアルを静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）. 3)　他剤と混合しないこと. 4)　使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと.［本剤は保存剤が含有されていない．］ 5)　溶解した液を使用する際には，ろ過網のあるセットを用いること. **(2)　投与時** 1)　溶解時に不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと. 2)　一度溶解したものは室温（30℃以下）で 3 時間以内に使用すること．3 時間以内に使用されない場合は，廃棄すること. 3)　凍結した溶液は使用しないこと. **(3)　在宅自己注射** ［コバールトリイ静注用 250/500/1000/2000/3000］	**6.　適用上の注意** **(1)　調製時**： 1)　他剤との混合注射を避けること. 2)　使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと．［本剤は保存剤が含有されていないため．］ 3)　溶解した液を使用する際には，ろ過網のあるセットを用いること. **(2)　投与時**： 1)　溶解時に不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと. 2)　一度溶解したものは 3 時間以内に使用すること. 3)　凍結した溶液は使用しないこと. **(3)　家庭療法時**： 1)　患者が家庭で保管する場合においても冷蔵庫内で保存することが望ましいが，室温で保存することもできる．この場合には，使用期限を超えない範囲で 6 ヵ月以内に使用し，再び冷蔵庫に戻さないように指導すること. 2)　子どもの手の届かないところへ保管すること. 3)　使用済のシリンジ，翼付針等の処理については，主治医の指示に従うこと.

表 1.7- 1　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え） [Octocog Beta (Genetical Recombination)]	オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え） [Octocog alfa (genetical recombination)]
	1) 患者が家庭で保管する場合においても冷蔵庫内で保存することが望ましいが，室温（30℃以下）で保存することもできる．この場合には，使用期限を超えない範囲で，コバールトリイ静注用 250/500/1000 は 6 ヵ月以内，コバールトリイ静注用 2000/3000 は 3 ヵ月以内に使用し，再び冷蔵庫に戻さないように指導すること． [コバールトリイ静注用キット 250/500/1000/2000/3000] 1) 患者が家庭で保管する場合においても冷蔵庫内で保存することが望ましいが，室温（30℃以下）で保存することもできる．この場合には，使用期限を超えない範囲で，コバールトリイ静注用キット 250/500/1000 は 6 ヵ月以内，コバールトリイ静注用キット 2000/3000 は 3 ヵ月以内に使用し，再び冷蔵庫に戻さないように指導すること． [コバールトリイ静注用 250/500/1000/2000/3000 及びコバールトリイ静注用キット 250/500/1000/2000/3000 共通] 2) 光の影響を避けるため，薬剤は外箱に入れた状態で保存すること． 3) 子供による誤用等を避けるため，薬剤の保管に十分注意すること． 4) 使用済みの医療機器等の処理については，主治医の指示に従うこと． **7.　その他の注意** 本剤は von Willebrand 因子を含んでいない．	**7.　その他の注意** 本剤は von Willebrand 因子を含んでいない．
添付文書の作成年月		コージネイト FS　バイオセット注 250/500/1000：2013 年 9 月（第 11 版） コージネイト FS　バイオセット注 2000：2013 年 9 月（第 3 版）

表 1.7- 2　同種同効品一覧表

一般的名称	ルリオクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [rurioctocog alfa (genetical recombination)]	ツロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)]	エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]
販売名	アドベイト静注用 250 アドベイト静注用 500 アドベイト静注用 1000 アドベイト静注用 1500 アドベイト静注用 2000	ノボエイト®静注用 250 ノボエイト®静注用 500 ノボエイト®静注用 1000 ノボエイト®静注用 1500 ノボエイト®静注用 2000 ノボエイト®静注用 3000	イロクテイト®静注用 250 イロクテイト®静注用 500 イロクテイト®静注用 750 イロクテイト®静注用 1000 イロクテイト®静注用 1500 イロクテイト®静注用 2000 イロクテイト®静注用 3000
会社名	バクスター株式会社	ノボ　ノルディスク　ファーマ株式会社	バイオジェン・ジャパン株式会社
承認年月日	250、500、1000、2000 国際単位： 2014 年 12 月 8 日（販売名変更による） 1500 国際単位：2015 年 1 月 21 日	2014 年 1 月 17 日	2014 年 12 月 26 日
再評価年月 再審査年月	—	—	—
規制区分	生物由来製品、処方せん医薬品	生物由来製品、処方せん医薬品	生物由来製品、処方箋医薬品
化学構造式等	本質：ヒト肝細胞の mRNA に由来するヒト第Ⅷ因子 cDNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 2,332 個のアミノ酸残基（$C_{12257}H_{17863}N_{3220}O_{3552}S_{83}$：分子量 269,812.82）からなる糖たん白質（分子量：300,000-350,000）	本質：ツロクトコグ　アルファは遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子類縁体であり、ヒト血液凝固第Ⅷ因子の 1～750 番目及び 1638～2332 番目のアミノ酸に相当する。ツロクトコグ　アルファは 761 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 176,000）である。ツロクトコグ　アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。	本質：エフラロクトコグ　アルファは、遺伝子組換え Fc-ヒト血液凝固第Ⅷ因子（FVIII）融合糖タンパク質（分子量：約 225,000）であり、754 個のアミノ酸残基からなる A 鎖、911 個のアミノ酸残基からなる B 鎖、及び 227 個のアミノ酸残基からなる C 鎖で構成される。A 鎖は FVIII の 1～743 番目及び 1638～1648 番目のアミノ酸に相当する。B 鎖の 1～684 番目のアミノ酸は FVIII の 1649～2332 番目のアミノ酸に相当する。B 鎖の 685～911 番目のアミノ酸及び C 鎖は、ヒト IgG1 の Fc ドメインに相当する。エフラロクトコグ　アルファは、ヒト胎児由来腎細胞により産生される。

表 1.7- 2　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ルリオクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [rurioctocog alfa (genetical recombination)]	ツロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)]	エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]
組成・性状	**1バイアル中** 成分名 / アドベイト静注用250 / アドベイト静注用500 / アドベイト静注用1000 / アドベイト静注用1500 / アドベイト静注用2000 有効成分 ルリオクトコグ　アルファ（遺伝子組換え） 250国際単位 / 500国際単位 / 1000国際単位 / 1500国際単位 / 2000国際単位 添加物 D-マンニトール 160mg / 160mg / 160mg / 160mg / 160mg 塩化ナトリウム 26.3mg / 26.3mg / 26.3mg / 26.3mg / 26.3mg トレハロース 40mg / 40mg / 40mg / 40mg / 40mg L-ヒスチジン 7.76mg / 7.76mg / 7.76mg / 7.76mg / 7.76mg トロメタモール 6.06mg / 6.06mg / 6.06mg / 6.06mg / 6.06mg 塩化カルシウム水和物 1.2mg / 1.2mg / 1.2mg / 1.2mg / 1.2mg ポリソルベート80 0.5mg / 0.5mg / 0.5mg / 0.5mg / 0.5mg グルタチオン 0.4mg / 0.4mg / 0.4mg / 0.4mg / 0.4mg 塩酸 適量 / 適量 / 適量 / 適量 / 適量 水酸化ナトリウム 適量 / 適量 / 適量 / 適量 / 適量 添付溶解液：日局　注射用水 5mL / 5mL / 5mL / 5mL / 5mL 性状：本剤は白色の粉末又は塊で、添付の溶解液で溶解したとき、無色澄明な液である。 pH：6.7～7.3 浸透圧比：1.2～1.6（生理食塩液に対する比） 本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて製造される。また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーで、マウスモノクローナル抗体を使用している。	本剤は薬剤バイアルと添付溶解液シリンジ(プレフィルドシリンジ「日本薬局方　生理食塩液」4mL)からなる。 1バイアル中 製剤：ノボエイト静注用 250 / 500 / 1000 / 1500 / 2000 / 3000 有効成分 ツロクトコグ　アルファ（遺伝子組換え） 250国際単位 / 500国際単位 / 1000国際単位 / 1500国際単位 / 2000国際単位 / 3000国際単位 添加物 L-ヒスチジン 6mg 精製白糖 12mg ポリソルベート80 0.4mg 塩化ナトリウム 36mg L-メチオニン 0.22mg 塩化カルシウム二水和物 1.0mg 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量 性状・剤型：本剤は凍結乾燥した白色～微黄色の粉末又は塊である。本剤は、用時溶解して用いる注射剤である。 添付溶解液シリンジ（1シリンジ中）：日本薬局方　生理食塩液 4mL 溶解後の有効成分濃度（IU/mL） 62.5 / 125 / 250 / 375 / 500 / 750 pH：6.5～7.5 浸透圧比[注)]：約2（生理食塩液に対する比） 注）生理食塩液の浸透圧を 286mOsm として算出 本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を	本剤は薬剤バイアル及び溶解液（注射用水プレフィルドシリンジ）からなる。 製品名：イロクテイト®静注用 250 / 500 / 750 / 1000 / 1500 / 2000 / 3000 有効成分（1バイアル中、国際単位） エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) 250 / 500 / 750 / 1000 / 1500 / 2000 / 3000 添加物（1バイアル中） 精製白糖：40mg 塩化ナトリウム：36mg L-ヒスチジン：3.1mg 塩化カルシウム水和物：2.4mg ポリソルベート20：0.4mg 色・性状：本剤は白色～灰白色の塊又は粉末である（凍結乾燥製剤）。添付溶解液を加えて溶解するとき無色～微黄白色を呈する、澄明～微乳白色の液となる。 pH：6.5～7.5（添付の溶解液で溶解時） 浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.3～1.7（添付の溶解液で溶解時） 添付溶解液：1シリンジ中　日局　注射用水 3mL を含む。 本剤は製造工程（培養工程）において、ヒト胎児腎臓由来細胞株を使用している。

表 1.7- 2　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ルリオクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [rurioctocog alfa (genetical recombination)]	ツロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)]	エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]
		用いた遺伝子組換え技術により製造する。また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーでチャイニーズハムスター卵巣細胞由来のモノクローナル抗体を使用している。	
効能・効果	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制
用法・用量	本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。用量は、通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。 **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1 分間に 10mL を超えない速度でゆっくり注入すること。	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。 通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を隔日投与、又は 20～50 国際単位を週 3 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を隔日投与、又は 25～60 国際単位を週 3 回投与する。 **〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** 1 国際単位（IU）の第Ⅷ因子活性は健常人の血漿 1mL 中の第Ⅷ因子活性に相当する。必要量は、体重 1kg 当たり 1IU の第Ⅷ因子の投与により血漿第Ⅷ因子活性が 2IU/dL 上昇するという経験則より、以下の計算式に基づいて算出すること。 必要な単位（IU）＝体重（kg）×第Ⅷ因子	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に投与する。 通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、1 日目に体重 1kg 当たり 25 国際単位、4 日目に体重 1kg 当たり 50 国際単位から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は 1 回体重 1kg 当たり 25～65 国際単位、投与間隔は 3～5 日の範囲で適宜調節する。週 1 回の投与を行う場合は、体重 1kg 当たり 65 国際単位を投与する。 **〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** 1. 体重 1kg 当たり 1 国際単位の本剤を投与することにより、循環血漿中の血液凝固第Ⅷ因子レベルが 2%（2 国際単位/dL）上昇することが見込まれる。 個々の患者における薬物動態（消失半減期、上昇値等）及び本剤に対する臨

表 1.7- 2　同種同効品一覧表（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ルリオクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)
[rurioctocog alfa (genetical recombination)]</th><th>ツロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)
[Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)]</th><th>エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)
[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>の目標上昇値（%又は IU/dL）×0.5（IU/kg/IU/dL）

出血症状の程度に応じて必要な期間、以下の表に示す第Ⅷ因子活性（%又は IU/dL）を下回らないように維持する。用量及び投与の間隔は臨床的な効果が得られるように個々の症例に応じて調整すること。

出血エピソード
及び外科手術における用量の指標
<table>
<tr><th>出血の程度/
外科手術の種類</th><th>必要な第Ⅷ因子活性値（%）
(IU/dL)</th><th>投与の間隔(時間)：治療期間(日)</th></tr>
<tr><td><u>出血</u>
軽度
関節内出血、筋肉内出血又は口腔内出血の早期</td><td>20～40</td><td>12～24 時間毎:疼痛が改善し、出血エピソードが回復するまで</td></tr>
<tr><td>中等度
より進行した関節内出血、筋肉内出血又は血腫</td><td>30～60</td><td>12～24 時間毎:疼痛や急性の障害が回復するまで 3～4 日又はそれ以上</td></tr>
<tr><td>重度
生命を脅かす出血</td><td>60～100</td><td>8～24 時間毎:危機的状況から脱するまで</td></tr>
<tr><td><u>外科手術</u>
小手術
抜歯を含む</td><td>30～60</td><td>24 時間毎:必要に応じて回復するまで</td></tr>
</table>
</td><td>床効果は異なるため、必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。

必要量（国際単位）＝ 体重（kg）× 血液凝固第Ⅷ因子の目標上昇値（%又は国際単位/dL）
×0.5［（国際単位/kg）/（国際単位/dL）］

2. 急性出血時又は周術期に使用する場合は、血液凝固第Ⅷ因子活性の測定を行うなど患者の状態を観察し、下表を参考に投与量及び投与間隔を調節すること。［「重要な基本的注意(4)」の項参照］

急性出血時における投与量及び投与間隔の目安［「薬物動態」の項参照］
<table>
<tr><th>出血の程度</th><th>必要な血液凝固第Ⅷ因子レベル（%又は国際単位/dL）</th><th>投与量（国際単位/kg）及び投与頻度（時間）</th></tr>
<tr><td>軽度及び中等度
例：関節出血、神経血管障害を伴わない表在筋出血（腸腰筋除く）、深い裂傷及び腎出血、表在性軟組織出血、粘膜出血</td><td>40～60</td><td>20～30 国際単位/kg
出血所見が認められる場合、24～48 時間毎に追加投与すること。</td></tr>
<tr><td>重度
例：生命を脅かす出血</td><td>80～100</td><td>40～50 国際単位/kg
出血所見が認められる場合、12～24</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7- 2　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ルリオクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [rurioctocog alfa (genetical recombination)]	ツロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)]	エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]

大手術	80～100 （手術前 ～術後）	8～24 時間毎に注射し、第Ⅷ因子レベルを創傷が治癒するまで維持する。引き続き 7 日間、第Ⅷ因子レベルを 30～60％(IU/dL)に維持する

		時間毎に追加投与すること。

周術期における投与量及び投与間隔の目安
［「薬物動態」の項参照］

手術の種類	必要な初回血液凝固第Ⅷ因子レベル（％又は国際単位/dL）	投与量（国際単位/kg）及び投与頻度（時間）
小手術 （合併症のない抜歯を含む）	50～80	25～40 国際単位/kg 通常、単回投与で十分であるが、必要に応じ、24 時間毎に追加投与を行う。
大手術 （腹腔内手術、人工関節置換術を含む）	80～120	初回投与 40～60 国際単位/kg。初回投与後、目標とする血液凝固第Ⅷ因子レベルを維持できるように、8～24 時間後、及び 24 時間毎に 40～50 国際単位/kg の追加投与を考慮すること。

3. 定期的に投与する場合、3～5 日間隔での投与を原則とするが、患者の状態により週 1 回の投与を行うこともできる。［「臨床成績」の項参照］

表 1.7- 2　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ルリオクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [rurioctocog alfa (genetical recombination)]	ツロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)]	エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]
原則禁忌	（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者	—	—
使用上の注意	1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) マウスモノクローナル抗体により精製した生物学的製剤又はハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者 (2) 第Ⅷ因子製剤に過敏症の既往歴のある患者 2. **重要な基本的注意** (1) **アナフィラキシー**が起こる可能性があるので、観察を十分に行うこと。 (2) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこ	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) ハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者 (2) 本剤の成分又は他の第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. **重要な基本的注意** (1) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。(「**3. 副作用**」の項参照) (2) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較的早期)や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 本剤の成分又は他の血液凝固第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. **重要な基本的注意** (1) 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。 (2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。 (3) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても

表 1.7- 2　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ルリオクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [rurioctocog alfa (genetical recombination)]	ツロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)]	エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]
	と。	率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。 (3) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し､患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また､患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常の認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。	予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。 (4) 十分な血液凝固第Ⅷ因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ、血漿中血液凝固第Ⅷ因子レベルをモニタリングすること。 (5) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、自己注射後何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

表 1.7- 2　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ルリオクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [rurioctocog alfa (genetical recombination)]	ツロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)]	エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]
	3.　副作用 海外臨床試験を含む対象 208 例（国内 15 例、海外 193 例）中 20 例（国内 3 例、海外 17 例）（9.6%）に臨床検査値の変動を含む 41 件の副作用が報告された。その主なものは頭痛（1.9％）、浮動性めまい（1.4%）、ほてり（1.0%）及びそう痒症（1.0%）であった（承認時）。また、海外において、市販後にアナフィラキシー、疲労、鼻咽頭炎、抗第Ⅷ因子抗体陽性、抗リン脂質抗体陽性、蕁麻疹、紅斑、斑状皮疹及び潮紅が報告された。 **(1)　重大な副作用** **アナフィラキシー（頻度不明）**：呼吸困難、チアノーゼ、蒼白等のアナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **(2)　その他の副作用** 1%以上：全身障害及び投与局所様態 1%未満：胃腸障害／上腹部痛、下痢、悪心／全身障害及び投与局所様態／胸痛、異常感、発熱、悪寒 頻度不明：全身障害及び投与局所様態／疲労、けん怠感、注射部位反応	**3.　副作用** 国際共同治験において、本剤を投与した安全性評価対象症例 214 例（国内 9 例、海外 205 例）中 17 例（国内 2 例、海外 15 例）（7.9%）に 26 件の副作用が認められた。その主なものは注射部位紅斑 3 件/3 例（発現症例率 1.4%）、肝酵素上昇 4 件/3 例（発現症例率 1.4%）及び発熱 2 件/2 例（発現症例率 0.9%）であった。（承認時） **(1)　重大な副作用** **ショック、アナフィラキシー** ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、低血圧、過敏症等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **(2)　その他の副作用** 1%以上：肝臓／肝酵素（ALT、AST 等）上昇 1%未満：過敏症／発疹 肝臓／ 循環器／高血圧、心拍数増加、洞頻脈	**3.　副作用** 治療歴のある血友病 A 患者を対象とした国際共同第 3 相臨床試験において、安全性評価対象例 164 例（日本人 14 例を含む）中 9 例（5.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、けん怠感 2 例（1.2%）及び関節痛 2 例（1.2%）等であった。（承認時） **(1)　重大な副作用（類薬）** **1)　ショック、アナフィラキシー** 他の凝固因子製剤においてショック、アナフィラキシー関連事象が報告されている。ショック、アナフィラキシー関連事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」の項参照］ **(2)　その他の副作用**[注1)] **一般・全身障害および投与部位の状態**／1%未満：けん怠感、胸痛、冷感、熱感 **神経系障害**／1%未満：頭痛、浮動性めまい、味覚異常 **筋骨格系および結合**／1%未満：関節痛、背部痛、筋肉痛、関節

表 1.7- 2　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ルリオクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [rurioctocog alfa (genetical recombination)]	ツロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)]	エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]

肝胆道系障害			ALT 上昇
感染症及び寄生虫症			鼻咽頭炎
傷害、中毒及び処置合併症		処置後局所反応、処置後出血、処置後合併症	
臨床検査		凝固第Ⅷ因子量減少、ヘマトクリット減少、単球数増加、臨床検査異常	抗リン脂質抗体陽性、抗第Ⅷ因子抗体陽性
神経系障害	浮動性めまい、頭痛	味覚異常、片頭痛、記憶障害、振戦	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	多汗症	蕁麻疹、紅斑、斑状皮疹
血管障害	ほてり	血腫、リンパ管炎、蒼白	潮紅

4.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

精神神経系		めまい、頭痛、不眠症
筋・骨格		筋骨格硬直
注射部位	注射部位反応（紅斑等）	
その他		浮腫、発熱、疲労、熱感

4.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。

組織障害	腫脹
胃　腸　障　害	下腹部痛
血　管　障　害	血管障害[注2)]、ほてり、高血圧
心　臓　障　害	徐脈
傷害、中毒および処置合併症	処置による低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽
皮膚および皮下組織障害	発疹

注 1)　終了した 2 つの臨床試験、及び継続中の 1 つの臨床試験における安全評価対象 233 例中に発現した副作用を記載
注 2)　治験責任医師の報告事象名：治験薬投与後の血管痛

4.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全

表 1.7- 2　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ルリオクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [rurioctocog alfa (genetical recombination)]	ツロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)]	エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]
			性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。本剤は Fc 領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。］ (2) 授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。］ **6. 小児等への投与** 12 歳未満の小児では、通常よりも高い投与量及び頻回の投与が必要となる可能性があるため、投与量及び投与頻度の調整について適宜検討すること。［「薬物動態」の項参照］
	6. 適用上の注意 **(1) 調製時**： 1) 添付の溶解液以外は使用しないこと。 2) 他の製剤と混注しないこと。 3) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 4) 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。 **(2) 投与時**： 1) 溶解時に沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならな	**6. 適用上の注意** **(1) 調製時** 1) 添付の溶解液以外は使用しないこと。 2) 他の製剤と混注しないこと。 3) 溶解後は直ちに使用すること。 4) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 **(2) 保存時（溶解後）** 1) 溶解後、2～8℃で保存する場合は 24 時間以内に使用すること。30℃以下で保存する場合は 4 時間以内に使用する	**7. 適用上の注意** **(1) 調製時**： 1) 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。 2) 添付された溶解液のみ使用すること。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。 3) 他の製剤と混合しないこと。 4) 溶解した液を注射器に移す場合、添付のフィルター付バイアルアダプターを

表 1.7- 2　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ルリオクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [rurioctocog alfa (genetical recombination)]	ツロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)]	エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]
	い。 2) 一度溶解したものは室温にて 3 時間以内に使用すること。 **(3) 家庭療法時**： 1) 子供の手の届かないところへ保管すること。 2) 使用済の医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。 3) 患者が家庭で保管する場合において、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温で保存することもできる。室温に保存した場合には、使用期限を超えない範囲で 6 カ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。	こと。30℃以下で 4 時間を超えて保存する場合、分解物が認められる可能性がある。 2) 溶解した液はバイアル中にて保存すること。 3) 溶解時に沈殿・混濁が認められるものや溶解後に凍結したものは使用しないこと。 **(3) 在宅自己注射** 1) 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で 12 ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。 2) 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。 3) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。 4) 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。	用いること。 5) 溶解した液は、室温（30℃まで）で 6 時間保存することができる。6 時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。 6) 使用後の残液は細菌感染のおそれがあるので使用しないこと。 (2) **投与時**： 1) 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、他剤に使用した容器で、本剤と希釈液を混合しないこと。 2) 溶解した液は、わずかな乳白色又は無色である。沈殿又は濁りが認められる場合、使用しないこと。 (3) **在宅自己注射**： 1) 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で 6 ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。 2) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。 3) 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。 4) 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

表 1.7- 2　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ルリオクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [rurioctocog alfa (genetical recombination)]	ツロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Turoctocog Alfa (Genetical Recombination)]	エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え) [Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]
	7.　その他の注意 本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。	**7.　その他の注意** 本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。	**8.　その他の注意** 本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。
添付文書の作成年月	2015 年 6 月	2015 年 10 月	2015 年 6 月

最新の添付文書を参照すること

20〇〇年〇月作成（第〇版）

貯　　法：凍結を避け，2～8℃で遮光して保存
有効期間：250/500：1年8ヵ月
1000：1年11ヵ月
2000/3000：1年9ヵ月
（使用期限はバイアルラベル・外箱に記載）

生物由来製品
処方箋医薬品注）

遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤

コバールトリイ静注用250
コバールトリイ静注用500
コバールトリイ静注用1000
コバールトリイ静注用2000
コバールトリイ静注用3000

オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え）

（案）

日本標準商品分類番号	
承認番号	250IU
	500IU
	1000IU
	2000IU
	3000IU
薬価収載	250IU
	500IU
	1000IU
	2000IU
	3000IU
販売開始	250IU
	500IU
	1000IU
	2000IU
	3000IU
国際誕生	

Kovaltry for iv injection

D0

■ 組成・性状

本品は薬剤バイアルと添付溶解液プレフィルドシリンジからなる．

販売名		コバールトリイ静注用（1バイアル中）				
		250	500	1000	2000	3000
有効成分	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）	250国際単位	500国際単位	1,000国際単位	2,000国際単位	3,000国際単位
添加物	精製白糖	27mg			52mg	
	L-ヒスチジン	8.4mg			16.1mg	
	グリシン	59mg			114mg	
	塩化ナトリウム	4.7mg			9.1mg	
	塩化カルシウム	1.0mg			1.9mg	
	ポリソルベート80	216μg			416μg	
	pH調整剤	適量			適量	
色・性状		本剤は白色～淡黄色の凍結乾燥製剤である．添付の溶解液を加えるとき，無色の澄明な液となる．				
浸透圧比（生理食塩液に対する比）注1）		1.3～1.6				
pH注1）		6.6～7.0				
添付溶解液プレフィルドシリンジ		1シリンジ中 日本薬局方　注射用水 2.5mL			1シリンジ中 日本薬局方　注射用水 5mL	

注1）添付溶解液で溶解したとき

本剤はベビーハムスター腎細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する．
マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの凍結培地の一部にヒト血漿タンパク溶液を使用しているが，本剤の培養工程以降では使用していない．

■ 効能・効果

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

■ 用法・用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し，緩徐に静脈内注射する．
なお，1分間に5mLを超える注射速度は避けること．
通常，1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが，患者の状態に応じて適宜増減する．
定期的に投与する場合，通常，体重1kg当たり20～40国際単位を週2回又は週3回投与し，12歳以下の小児に対しては，体重1kg当たり25～50国際単位を週2回，週3回又は隔日投与する．

用法・用量に関連する使用上の注意
輸注速度が速すぎるとチアノーゼ，動悸を起こすことがあるので，1分間に5mLを超えない速度でゆっくり注入すること．

■ 使用上の注意

1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）
(1) マウスモノクローナル抗体により精製した製剤又はハムスター腎細胞由来の製剤に過敏症の既往歴のある患者
(2) 本剤の成分又は他の第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2. **重要な基本的注意**
(1) 本剤の投与は，血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること．
(2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれるおそれがあるので，観察を十分に行うこと．
(3) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある．特に，血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後，投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている．本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には，インヒビターの発生を疑い，回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し，適切な処置を行うこと．
(4) 本剤の在宅自己注射は，医師がその妥当性を慎重に検討し，患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること．本剤を処方する際には，使用方法等の患者教育を十分に実施した後，在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で，医師の管理指導のもとで実施すること．また，患者又はその家族に対し，本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し，在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には，速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること．適用後，在宅自己注射の継続が困難な場合には，医師の管理下で慎重に観察するなど，適切な対応を行うこと．

3. **副作用**

治療歴のある重症血友病A患者（小児・成人）を対象とした海外臨床試験及び国際共同試験において，安全性評価対象193例（日本人8例を含む）中10例（5.2%）に副作用が認められた．主な副作用は瘙痒2例（1.0%）であった．（申請時）

(1) **重大な副作用**
ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシーを起こすおそれがあるので，観察を十分に行い，胸部圧迫感，めまい，低血圧，悪心等の

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

症状が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	瘙痒，潮紅，アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹，発疹[注1)]
精神神経系	頭痛，味覚異常	めまい，不眠
循環器		動悸，洞性頻脈
消化器		腹痛，腹部不快感，消化不良
投与部位	注射部位疼痛，注射部位瘙痒	注射部位反応[注2)]
その他	リンパ節腫脹	発熱，胸部不快感

注1）発疹，紅斑性発疹，瘙痒性発疹等
注2）血管外漏出，注射部位の血腫，腫脹等

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること．［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．］

6. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合，調製前に室温に戻しておくこと．
2) 添付の溶解液以外は使用しないこと．本剤に溶解液全量を加えた後，泡立てないようバイアルを静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）．
3) 他剤と混合しないこと．
4) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと．［本剤は保存剤が含有されていない．］
5) 溶解した液を使用する際には，ろ過網のあるセットを用いること．

(2) 投与時

1) 溶解時に不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと．
2) 一度溶解したものは室温（30℃以下）で 3 時間以内に使用すること．3 時間以内に使用されない場合は，廃棄すること．
3) 凍結した溶液は使用しないこと．

(3) 在宅自己注射

1) 患者が家庭で保管する場合においても冷蔵庫内で保存することが望ましいが，室温（30℃以下）で保存することもできる．この場合には，使用期限を超えない範囲で，コバールトリイ静注用 250/500/1000 は 6 ヵ月以内，コバールトリイ静注用 2000/3000 は 3 ヵ月以内に使用し，再び冷蔵庫に戻さないように指導すること．
2) 光の影響を避けるため，薬剤は外箱に入れた状態で保存すること．
3) 子供による誤用等を避けるため，薬剤の保管に十分注意すること．
4) 使用済みの医療機器等の処理については，主治医の指示に従うこと．

7. その他の注意

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない．

■ 薬物動態

1. 12 歳以上の日本人及び外国人の重症血友病 A 患者(FⅧ活性が 1%未満)を対象に，本剤(50IU/kg)を単回静脈内投与した際の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった[1, 2]．

	日本人 (N=4)	外国人 (N=26)
生体内回収率(kg/dL)※1 算術平均±SD	2.40±0.16※2	2.03±0.51※3
AUC(IU・h/dL) 幾何平均/%CV	1,850/34.9	1,890/36.1
$t_{1/2}$(h) 幾何平均/%CV	12.8/23.0	13.8/28.0
Vss(dL/kg) 幾何平均/%CV	0.527/8.39	0.511/31.0

合成基質法，※1:生体内回収率(kg/dL)＝[投与後の FⅧ濃度(IU/dL)－投与前の FⅧ濃度(IU/dL)]×体重(kg)／投与量(IU)，※2:N=5，※3:N=54

2. 12 歳以下の外国人小児の重症血友病 A 患者(FⅧ活性が 1%未満)を対象に，本剤(50IU/kg)を単回静脈内投与した際の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった[3]．

	6 歳未満 (N=5)	6 歳以上 12 歳以下 (N=10)
生体内回収率(kg/dL)※1 算術平均±SD	1.63±0.31※2	1.76±0.42※3
AUC(IU・h/dL) 幾何平均/%CV	1,330/29.4※4	1,160/34.7
$t_{1/2}$(h) 幾何平均/%CV	11.8/27.0※4	11.9/16.6
Vss(dL/kg) 幾何平均/%CV	0.636/20.6※4	0.761/28.6

合成基質法，※1:生体内回収率(kg/dL)＝[投与後の FⅧ濃度(IU/dL)－投与前の FⅧ濃度(IU/dL)]×体重(kg)／投与量(IU)，※2:N=24，※3:N=25，※4:N=4

■ 臨床成績

治療歴のある 12 歳以上の小児及び成人の重症血友病 A 患者（FⅧ活性が 1%未満）を対象とした海外臨床試験[1]及び日本人を含む国際共同試験[2]並びに治療歴のある 12 歳以下の小児の重症血友病 A 患者（FⅧ活性が 1%未満）を対象とした海外臨床試験[3]を実施した．

12 歳以上の小児及び成人患者を対象とした 2 試験において，それぞれ 73 例（薬物動態の評価のみが行われた 6 例及び手術時の評価のみが行われた 5 例を含む）[1]及び 80 例[2]が登録された．定期投与が行われた 121 例に 687 件の出血が認められた．主な出血は軽度又は中等度の自然出血であり，最も出血の多かった部位は関節であった．止血効果は評価可能であった 662 件の出血のうち，468 件（70.7%）が「非常に良好」又は「良好」であり，また，687 件の出血のうち 625 件（91.0%）は本剤の 2 回以下の投与で止血した[4]．

出血時投与が行われた 21 例に 1,204 件の出血が認められた．主な出血は軽度又は中等度の自然出血であり，最も出血の多かった部位は関節であった．止血効果は評価可能であった 1,196 件の出血のうち，834 件（69.7%）が「非常に良好」又は「良好」であり，また，1,204 件の出血のうち 1,147 件（95.3%）は本剤の 2 回以下の投与で止血した[2]．

12 歳以上の小児及び成人患者における止血効果

	総出血件数	止血効果評価可能件数	止血効果 非常に良好	良好	やや良好	不十分
定期投与 (121 例)	687	662	139 (21.0%)	329 (49.7%)	167 (25.2%)	27 (4.1%)
出血時投与 (21 例)	1,204	1,196	335 (28.0%)	499 (41.7%)	346 (28.9%)	16 (1.3%)

12 歳以下の小児患者を対象とした試験において，定期投与が行われた 51 例に 97 件の出血が認められた．主な出血は軽度又は中等度の外傷性出血であり，最も出血の多かった部位は皮膚/粘膜であった．止血効果は評価可能であった 81 件の

出血のうち，73 件(90.1%）が「非常に良好」又は「良好」であり，また，97 件の出血のうち 87 件（89.7%）は本剤の 2 回以下の投与で止血した[3].

12 歳以下の小児における止血効果

	総出血件数	止血効果評価可能件数	止血効果			
			非常に良好	良好	やや良好	不十分
定期投与(51 例)	97	81	32 (39.5%)	41 (50.6%)	7 (8.6%)	1 (1.2%)

定期投与における一人あたりの推定年間出血率の中央値は 12 歳以上の小児及び成人患者で 1.98 回/年[4]，12 歳以下の小児患者で 1.90 回/年[3]であった.
12 歳以上の小児及び成人患者 38 例及び 12 歳以下の小児患者 1 例において 60 件の手術（大手術 14 件及び小手術 46 件）が行われ，評価不能であった 3 件の小手術を除くすべての手術において止血管理に対する評価は「非常に良好」又は「良好」であった[3, 4].

■ 薬効薬理

1. 作用機序[5, 6]
血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し，血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補うことにより，出血傾向を改善する.

2. 止血効果[6]
血友病 A マウスを用いた出血モデルにおいて，本剤静脈内投与（出血 5 分前又は 24 時間前）により止血効果が認められた.

■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え）
〔Octocog Beta (Genetical Recombination)〕JAN
本　質：オクトコグ　ベータは，遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子であり，ベビーハムスター腎細胞で産生される．オクトコグ　ベータは，1648 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 350,000）である.

■取扱い上の注意

記録の保存：本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから，本剤を血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に投与（処方）した場合は，医薬品名及びその製造番号，投与（処方）した日，使用患者名，住所等を記録し，少なくとも 20 年間保存すること.

■ 包　　装

250 国際単位×1 バイアル〔添付溶解液プレフィルドシリンジ(日本薬局方 注射用水 2.5mL)×1 シリンジ付き〕
500 国際単位×1 バイアル〔添付溶解液プレフィルドシリンジ(日本薬局方 注射用水 2.5mL)×1 シリンジ付き〕
1000 国際単位×1 バイアル〔添付溶解液プレフィルドシリンジ(日本薬局方 注射用水 2.5mL)×1 シリンジ付き〕
2000 国際単位×1 バイアル〔添付溶解液プレフィルドシリンジ(日本薬局方 注射用水 5mL)×1 シリンジ付き〕
3000 国際単位×1 バイアル〔添付溶解液プレフィルドシリンジ(日本薬局方 注射用水 5mL)×1 シリンジ付き〕

■ 主要文献

1) Maas Enriquez, M. ：バイエル薬品社内資料[治療歴のある 12 歳以上の小児及び成人の重症血友病 A 患者を対象とした海外臨床試験]（2014）
2) Maas Enriquez, M. ：バイエル薬品社内資料[日本人を含む治療歴のある 12 歳以上の小児及び成人の重症血友病 A 患者を対象とした国際共同試験]（2014）
3) Maas Enriquez, M. ：バイエル薬品社内資料[治療歴のある 12 歳以下の小児の重症血友病 A 患者を対象とした海外臨床試験]（2014）
4) Maas Enriquez, M. ：バイエル薬品社内資料[治療歴のある 12 歳以上の小児及び成人の重症血友病 A 患者を対象とした海外臨床試験及び日本人を含む国際共同試験の併合解析]（2014）
5) Giles, A. R. et al. : Blood, 72(1), 335(1988)
6) McDonald, T. ：バイエル薬品社内資料[マウスにおける止血効果]（2009）

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい.

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 0120-106-398

製造販売元 バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

20〇〇年〇月作成（第〇版）

貯　　法：凍結を避け，2～8℃で遮光して保存
有効期間：250/500：1年 8ヵ月
1000：1年 11ヵ月
2000/3000：1年 9ヵ月
（使用期限はバイアルラベル・外箱に記載）

生物由来製品
処方箋医薬品注）

遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤
コバールトリイ静注用キット 250
コバールトリイ静注用キット 500
コバールトリイ静注用キット 1000
コバールトリイ静注用キット 2000
コバールトリイ静注用キット 3000

オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え）

（案）

日本標準商品分類番号	
承認番号	250IU
	500IU
	1000IU
	2000IU
	3000IU
薬価収載	250IU
	500IU
	1000IU
	2000IU
	3000IU
販売開始	250IU
	500IU
	1000IU
	2000IU
	3000IU
国際誕生	

Kovaltry for iv injection Kit

キット製品

D0

■ 組成・性状

本品は薬剤バイアル（投与デバイス付き）と添付溶解液プレフィルドシリンジからなる注射用キット製品である．

販売名		コバールトリイ静注用キット（1バイアル中）				
		250	500	1000	2000	3000
有効成分	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）	250 国際単位	500 国際単位	1,000 国際単位	2,000 国際単位	3,000 国際単位
添加物	精製白糖	27mg			52mg	
	L-ヒスチジン	8.4mg			16.1mg	
	グリシン	59mg			114mg	
	塩化ナトリウム	4.7mg			9.1mg	
	塩化カルシウム	1.0mg			1.9mg	
	ポリソルベート 80	216μg			416μg	
	pH 調整剤	適量			適量	
色・性状		本剤は白色～淡黄色の凍結乾燥製剤である．添付の溶解液を加えるとき，無色の澄明な液となる．				
浸透圧比（生理食塩液に対する比）注1）		1.3～1.6				
pH 注1）		6.6～7.0				
添付溶解液プレフィルドシリンジ		1シリンジ中 日本薬局方　注射用水 2.5mL			1シリンジ中 日本薬局方　注射用水 5mL	

注1）添付溶解液で溶解したとき

本剤はベビーハムスター腎細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する．
マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの凍結培地の一部にヒト血漿タンパク溶液を使用しているが，本剤の培養工程以降では使用していない．

■ 効能・効果

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

■ 用法・用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し，緩徐に静脈内注射する．
なお，1分間に 5mL を超える注射速度は避けること．
通常，1回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが，患者の状態に応じて適宜増減する．
定期的に投与する場合，通常，体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与し，12 歳以下の小児に対しては，体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回，週 3 回又は隔日投与する．

用法・用量に関連する使用上の注意
輸注速度が速すぎるとチアノーゼ，動悸を起こすことがあるので，1分間に 5mL を超えない速度でゆっくり注入すること．

■ 使用上の注意

1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）
(1) マウスモノクローナル抗体により精製した製剤又はハムスター腎細胞由来の製剤に過敏症の既往歴のある患者
(2) 本剤の成分又は他の第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2. **重要な基本的注意**
(1) 本剤の投与は，血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること．
(2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれるおそれがあるので，観察を十分に行うこと．
(3) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある．特に，血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後，投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている．本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には，インヒビターの発生を疑い，回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し，適切な処置を行うこと．
(4) 本剤の在宅自己注射は，医師がその妥当性を慎重に検討し，患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること．本剤を処方する際には，使用方法等の患者教育を十分に実施した後，在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で，医師の管理指導のもとで実施すること．また，患者又はその家族に対し，本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し，在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には，速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること．適用後，在宅自己注射の継続が困難な場合には，医師の管理下で慎重に観察するなど，適切な対応を行うこと．

3. **副作用**

治療歴のある重症血友病 A 患者（小児・成人）を対象とした海外臨床試験及び国際共同試験において，安全性評価対象 193 例（日本人 8 例を含む）中 10 例（5.2%）に副作用が認められた．主な副作用は瘙痒 2 例（1.0%）であった．（申請時）

(1) **重大な副作用**
ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシーを起こすおそれがあるので，観察を十分に行い，胸部圧迫感，めまい，低血圧，悪心等の

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

症状が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	瘙痒，潮紅，アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹，発疹[注1)]
精神神経系	頭痛，味覚異常	めまい，不眠
循環器		動悸，洞性頻脈
消化器		腹痛，腹部不快感，消化不良
投与部位	注射部位疼痛，注射部位瘙痒	注射部位反応[注2)]
その他	リンパ節腫脹	発熱，胸部不快感

注1）発疹，紅斑性発疹，瘙痒性発疹等
注2）血管外漏出，注射部位の血腫，腫脹等

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること．［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．］

6. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合，調製前に室温に戻しておくこと．
2) 添付の溶解液以外は使用しないこと．本剤に溶解液全量を加えた後，泡立てないようバイアルを静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）．
3) 他剤と混合しないこと．
4) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと．［本剤は保存剤が含有されていない．］
5) 溶解した液を使用する際には，ろ過網のあるセットを用いること．

(2) 投与時

1) 溶解時に不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと．
2) 一度溶解したものは室温（30℃以下）で 3 時間以内に使用すること．3 時間以内に使用されない場合は，廃棄すること．
3) 凍結した溶液は使用しないこと．

(3) 在宅自己注射

1) 患者が家庭で保管する場合においても冷蔵庫内で保存することが望ましいが，室温（30℃以下）で保存することもできる．この場合には，使用期限を超えない範囲で，コバールトリイ静注用キット 250/500/1000 は 6 ヵ月以内，コバールトリイ静注用キット 2000/3000 は 3 ヵ月以内に使用し，再び冷蔵庫に戻さないように指導すること．
2) 光の影響を避けるため，薬剤は外箱に入れた状態で保存すること．
3) 子供による誤用等を避けるため，薬剤の保管に十分注意すること．
4) 使用済みの医療機器等の処理については，主治医の指示に従うこと．

7. その他の注意

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない．

■ 薬物動態

1. 12 歳以上の日本人及び外国人の重症血友病 A 患者(FⅧ活性が 1%未満)を対象に，本剤(50IU/kg)を単回静脈内投与した際の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった[1, 2]．

	日本人 (N=4)	外国人 (N=26)
生体内回収率(kg/dL)[※1] 算術平均±SD	2.40±0.16[※2]	2.03±0.51[※3]
AUC(IU・h/dL) 幾何平均/%CV	1,850/34.9	1,890/36.1
$t_{1/2}$(h) 幾何平均/%CV	12.8/23.0	13.8/28.0
Vss(dL/kg) 幾何平均/%CV	0.527/8.39	0.511/31.0

合成基質法，※1:生体内回収率(kg/dL)＝[投与後の FⅧ濃度(IU/dL)－投与前の FⅧ濃度(IU/dL)]×体重(kg)／投与量(IU)，※2:N=5，※3:N=54

2. 12 歳以下の外国人小児の重症血友病 A 患者(FⅧ活性が 1%未満)を対象に，本剤(50IU/kg)を単回静脈内投与した際の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった[3]．

	6 歳未満 (N=5)	6 歳以上 12 歳以下 (N=10)
生体内回収率(kg/dL)[※1] 算術平均±SD	1.63±0.31[※2]	1.76±0.42[※3]
AUC(IU・h/dL) 幾何平均/%CV	1,330/29.4[※4]	1,160/34.7
$t_{1/2}$(h) 幾何平均/%CV	11.8/27.0[※4]	11.9/16.6
Vss(dL/kg) 幾何平均/%CV	0.636/20.6[※4]	0.761/28.6

合成基質法，※1:生体内回収率(kg/dL)＝[投与後の FⅧ濃度(IU/dL)－投与前の FⅧ濃度(IU/dL)]×体重(kg)／投与量(IU)，※2:N=24，※3:N=25，※4:N=4

■ 臨床成績

治療歴のある 12 歳以上の小児及び成人の重症血友病 A 患者（FⅧ活性が 1%未満）を対象とした海外臨床試験[1]及び日本人を含む国際共同試験[2]並びに治療歴のある 12 歳以下の小児の重症血友病 A 患者（FⅧ活性が 1%未満）を対象とした海外臨床試験[3]を実施した．

12 歳以上の小児及び成人患者を対象とした 2 試験において，それぞれ 73 例（薬物動態の評価のみが行われた 6 例及び手術時の評価のみが行われた 5 例を含む）[1]及び 80 例[2]が登録された．定期投与が行われた 121 例に 687 件の出血が認められた．主な出血は軽度又は中等度の自然出血であり，最も出血の多かった部位は関節であった．止血効果は評価可能であった 662 件の出血のうち，468 件（70.7%）が「非常に良好」又は「良好」であり，また，687 件の出血のうち 625 件（91.0%）は本剤の 2 回以下の投与で止血した[4]．

出血時投与が行われた 21 例に 1,204 件の出血が認められた．主な出血は軽度又は中等度の自然出血であり，最も出血の多かった部位は関節であった．止血効果は評価可能であった 1,196 件の出血のうち，834 件（69.7%）が「非常に良好」又は「良好」であり，また，1,204 件の出血のうち 1,147 件（95.3%）は本剤の 2 回以下の投与で止血した[2]．

12 歳以上の小児及び成人患者における止血効果

	総出血件数	止血効果評価可能件数	止血効果			
			非常に良好	良好	やや良好	不十分
定期投与 (121 例)	687	662	139 (21.0%)	329 (49.7%)	167 (25.2%)	27 (4.1%)
出血時投与 (21 例)	1,204	1,196	335 (28.0%)	499 (41.7%)	346 (28.9%)	16 (1.3%)

12 歳以下の小児患者を対象とした試験において，定期投与が行われた 51 例に 97 件の出血が認められた．主な出血は軽度又は中等度の外傷性出血であり，最も出血の多かった部位は皮膚/粘膜であった．止血効果は評価可能であった 81 件の

出血のうち，73 件(90.1%）が「非常に良好」又は「良好」であり，また，97 件の出血のうち 87 件（89.7%）は本剤の 2 回以下の投与で止血した[3].

12 歳以下の小児における止血効果

	総出血件数	止血効果評価可能件数	止血効果			
			非常に良好	良好	やや良好	不十分
定期投与(51 例)	97	81	32 (39.5%)	41 (50.6%)	7 (8.6%)	1 (1.2%)

定期投与における一人あたりの推定年間出血率の中央値は 12 歳以上の小児及び成人患者で 1.98 回/年[4]，12 歳以下の小児患者で 1.90 回/年[3]であった.
12 歳以上の小児及び成人患者 38 例及び 12 歳以下の小児患者 1 例において 60 件の手術（大手術 14 件及び小手術 46 件）が行われ，評価不能であった 3 件の小手術を除くすべての手術において止血管理に対する評価は「非常に良好」又は「良好」であった[3, 4].

■ 薬効薬理

1. 作用機序[5, 6]

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し，血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補うことにより，出血傾向を改善する.

2. 止血効果[6]

血友病 A マウスを用いた出血モデルにおいて，本剤静脈内投与（出血 5 分前又は 24 時間前）により止血効果が認められた.

■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え）
〔Octocog Beta (Genetical Recombination)〕JAN
本　質：オクトコグ　ベータは，遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子であり，ベビーハムスター腎細胞で産生される．オクトコグ　ベータは，1648 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 350,000）である.

■取扱い上の注意

記録の保存：本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから，本剤を血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に投与（処方）した場合は，医薬品名及びその製造番号，投与（処方）した日，使用患者名，住所等を記録し，少なくとも 20 年間保存すること.

■ 包　　装

250 国際単位×1 バイアル（投与デバイス付き）〔添付溶解液プレフィルドシリンジ(日本薬局方 注射用水 2.5mL)×1 シリンジ付き〕
500 国際単位×1 バイアル（投与デバイス付き）〔添付溶解液プレフィルドシリンジ(日本薬局方 注射用水 2.5mL)×1 シリンジ付き〕
1000 国際単位×1 バイアル（投与デバイス付き）〔添付溶解液プレフィルドシリンジ(日本薬局方 注射用水 2.5mL)×1 シリンジ付き〕
2000 国際単位×1 バイアル（投与デバイス付き）〔添付溶解液プレフィルドシリンジ(日本薬局方 注射用水 5mL)×1 シリンジ付き〕
3000 国際単位×1 バイアル（投与デバイス付き）〔添付溶解液プレフィルドシリンジ(日本薬局方 注射用水 5mL)×1 シリンジ付き〕

■ 主要文献

1) Maas Enriquez, M. ：バイエル薬品社内資料[治療歴のある 12 歳以上の小児及び成人の重症血友病 A 患者を対象とした海外臨床試験]（2014）
2) Maas Enriquez, M. ：バイエル薬品社内資料[日本人を含む治療歴のある 12 歳以上の小児及び成人の重症血友病 A 患者を対象とした国際共同試験]（2014）
3) Maas Enriquez, M. ：バイエル薬品社内資料[治療歴のある 12 歳以下の小児の重症血友病 A 患者を対象とした海外臨床試験]（2014）
4) Maas Enriquez, M. ：バイエル薬品社内資料[治療歴のある 12 歳以上の小児及び成人の重症血友病 A 患者を対象とした海外臨床試験及び日本人を含む国際共同試験の併合解析]（2014）
5) Giles, A. R. et al. : Blood, 72(1), 335(1988)
6) McDonald, T. ：バイエル薬品社内資料[マウスにおける止血効果](2009)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい.

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 0120-106-398

製造販売元 バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

1.8.1　添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1　効能・効果及びその設定根拠..... 2
1.8.1.2　用法・用量及びその設定根拠..... 3
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 6
1.8.1.4　参考文献..... 9

1.8.1.1　効能・効果及びその設定根拠

効能・効果	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

【設定根拠】

参照項目：2.5.4.5、2.5.5.4、2.5.5.5、2.5.5.6

BAY 81-8973 製剤（以下、本剤）は、完全長の遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）製剤である。

先天性血友病 A 患者の出血時の治療、出血の抑制、及び手術時の止血管理における本剤の有効性は、成人及び小児の重症血友病 A 患者を対象に実施した 3 つの臨床試験（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400）において検討された。なお、日本人被験者は試験 14319 に組み入れられた。

出血時の治療

12 歳以上の小児及び成人の重症血友病 A 患者（既治療例）を対象とした 2 試験（試験 12954 パート B 及び継続投与期間、並びに試験 14319）において、定期補充療法が行われた 121 例に 687 件の出血が認められた。このうち 625 件（91.0%）は本剤 2 回以下の投与で止血した。止血効果の評価が可能であった 662 件のうち 468 件（70.7%）における出血時の治療に対する被験者の評価は、「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。また、試験 14319 において、出血時補充療法が行われた 21 例には 1,204 件の出血が認められた。このうち 1,147 件（95.3%）は本剤 2 回以下の投与で止血した。評価可能であった 1,196 件の出血のうち 834 件（69.7%）で出血時の治療に対する被験者の評価は、「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。

12 歳以下の小児の重症血友病 A 患者（既治療例）を対象とした試験 13400 パート A において、定期補充療法が行われた 51 例に 97 件の出血が認められた。このうち 87 件（89.7%）は本剤 2 回以下の投与で止血し、出血時の治療に対する被験者又は介護人の評価は評価可能であった 81 件の出血のうち 73 件（90.1%）が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。

出血の抑制

定期補充療法における一人あたりの推定年間出血率の中央値は、12 歳以上の小児及び成人患者（試験 12954 パート B 及び継続投与期間、並びに試験 14319）で 1.98 回/年、12 歳以下の小児患者（試験 13400 パート A）で 1.90 回/年であった。試験 14319 では定期補充療法における推定年間出血率の中央値は 1.98 回/年であり、出血時補充療法の 59.96 回/年に比べて有意な減少が認められた。

手術時の止血管理

本剤投与による手術時の止血管理について、12 歳以上の小児及び成人の重症血友病 A 患者 38 例（試験 12954 パート B 及び継続投与期間、並びに試験 14319）及び 12 歳以下の小児の重症血友病 A 患者 1 例（試験 13400 パート A）において 60 件の手術（大手術 14 件及び小手術 46 件）

で評価が行われた。評価不能であった 3 件の小手術を除くすべての手術において医師による止血管理に対する評価は「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。

以上の結果から、本剤は出血時の治療、出血の抑制、手術時の止血管理のいずれにおいても有効性を示すことが確認された。

また、3 つの臨床試験を通じて、本剤の安全性及び忍容性が確認された。本剤投与により認められた有害事象は、既承認の rFⅧ製剤であるコージネイト FS と同様のものであり、未知の有害事象は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は少数であった。既治療例を対象としたいずれの臨床試験においても、本剤の免疫原性は認められず、臨床検査値及びバイタルサインへの本剤の影響もみられなかった。

日本人被験者における薬物動態は全体集団の結果と同様であり、臨床試験の結果からも有効性及び安全性に民族差は認められなかった。

以上の結果より、本剤の重症血友病 A 患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果を「血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とした。

1.8.1.2　用法・用量及びその設定根拠

用法・用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し，緩徐に静脈内注射する．なお，1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること． 通常，1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが，患者の状態に応じて適宜増減する． 定期的に投与する場合，通常，体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与し,12 歳以下の小児に対しては，体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回，週 3 回又は隔日投与する．

【設定根拠】

参照項目：2.5.4.5.7

用法・用量については、成人及び小児の重症血友病 A 患者を対象に実施した 3 つの臨床試験（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A）の結果に基づき設定した。

出血時の治療（手術時の止血管理を含む）に関する用法・用量

本剤の臨床試験において出血に対する治療に本剤を投与する際には、FⅧ製剤を体重 1kg あたり 1 国際単位（IU）を投与すると血漿中 FⅧ活性が約 2IU/dL 上昇するという経験的な知見に基づき、FⅧの必要投与量を以下の式を用いて算出した。

必要投与量（IU）＝体重（kg）×目標とする FⅧレベル（%又は IU/dL）×測定された生体内回収率の逆数（dL/kg）[a]

上記計算式及び計算で用いる用量の指標（表 2.5.4-11）は、体重あたりの投与量に換算すると、軽度、中等度及び重度の出血に対してそれぞれ 10～20IU/kg、15～30IU/kg 及び 30～50IU/kg、小手術及び大手術に対してそれぞれ 15～30IU/kg 及び 40～50IU/kg となることを考慮し、既承認の FⅧ製剤と同様に、「通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。」とした。

成人（12 歳以上の小児を含む）における定期補充療法に関する用法・用量

試験 12954 では、本剤の定期補充療法における用法・用量として、当初、欧州医薬品庁（EMA）のガイドラインに従い 20～40IU/kg を週 2～3 回投与することが規定されていたが、治験実施施設での実地診療に準じるため、1 回投与量を 20～50IU/kg へと変更した。なお、当該変更時には被験者の登録が終了していたため、実際に 45 又は 50IU/kg の用量が選択された被験者はいなかった。治験責任（分担）医師は、個々の被験者の出血状況やライフスタイルを考慮して 1 回投与量（IU/kg）及び投与頻度を治験実施計画書の規定範囲内で決定し、体重より求めた投与量（IU）に近い量になるようにバイアルサイズを組み合わせ、それらのバイアルの全量を投与した。その結果、定期補充療法における良好な有効性及び安全性が示された。また、試験 12954 における異なる用法・用量間（投与頻度及び 1 回投与量）の有効性及び安全性について比較するため、20～30IU/kg×週 2 回投与、20～30IU/kg×週 3 回投与、35～50IU/kg×週 2 回投与及び 35～50IU/kg×週 3 回投与の 4 つの部分集団を用いて追加部分集団解析を行った結果、いずれの部分集団においても有効性及び安全性は同程度であった。

試験 14319 では、本剤の定期補充療法における用法・用量として、低用量群：20～30IU/kg×週 2 回投与又は高用量群：30～40IU/kg×週 3 回投与のいずれかの群に割り付けられた。治験責任（分担）医師は、試験 12954 同様、個々の被験者の出血状況やライフスタイルを考慮して治験実施計画書の規定範囲内で 1 回投与量を決定し、投与に用いたバイアルの全量を投与した。試験 14319 における有効性については、低用量群に比べて高用量群でやや推定年間出血率が低かったものの、いずれの群も登録前の出血率に比べて有意な減少を認めており、低用量群の被験者においても臨床的に十分に意味のある効果が示されたと考えられる。また、安全性については、低用量群及び高用量群で同程度であった。なお、日本人と外国人の間に有効性及び安全性に関する違いはみられなかった。

試験 14319 における低用量群及び高用量群の有効性及び安全性は、それぞれ試験 12954 における 20～30IU/kg×週 2 回投与及び 35～50IU/kg×週 3 回投与の部分集団における有効性及び安全性とも同程度であった。

試験 12954 で用いた 20～30IU/kg×週 3 回投与及び 35～50IU/kg×週 2 回投与については、日本人における有効性及び安全性の検討は行っていないが、試験 14319 における有効性及び安全性は日本人と外国人で同程度であったこと、また、薬物動態学的にも日本人と外国人で違いはみられなかったことから、本剤の有効性及び安全性に関して民族差はないと考えられた。したがって、日本人患者にこれらの用法・用量を投与した場合においても、試験 12954 で得られた結果と同程度の有効性及び安全性が期待できると考えられる。

---

[a] 測定された生体内回収率が 2kg/dL であれば、測定された生体内回収率の逆数は 0.5(IU/kg)/(IU/dL)となる。

以上の試験結果から、本剤は、それぞれ 1 回投与量として 20～50IU/kg、投与頻度として週 2～3 回の範囲内で患者によって調節することで、1 回投与量及び投与頻度に依存しない同程度の有効性及び安全性が得られると考えられた。

更に、定期補充療法における推奨用法・用量は、ガイドライン〔世界血友病連盟（WFH）の血友病医療ガイドライン（2013）[1)]、米国血友病協会の医学及び科学諮問委員会（MASAC）による治療勧告(2007)[2)]等〕によって様々であり、用法・用量の個別化が提唱されている。日本血栓止血学会による「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン（2013 年改訂版）[3)]」においても「患者の出血回数や仕事の内容、ライフスタイルも考慮しながら、個々の患者において PK study を行い、出血を予防できるトラフレベルを保つための最適な定期補充療法の投与量や投与間隔を個々の患者で設定する必要がある」とされている。これらのガイドラインも考慮して、成人における本剤の用法・用量については 1 回投与量や投与頻度を一義的に規定するのではなく、患者の状態やライフスタイルに合わせて一定の範囲の中から適切な用法・用量を選択できるようにすることが適切であると考え、「定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。」を設定した。しかしながら、試験 12954 の定期補充療法において実際に 50IU/kg まで投与された被験者がいなかったことを考慮して、当該臨床試験の実質的な規定に基づき、上限は 40IU/kg とすることが妥当と判断した。したがって、成人における用法・用量は「定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与」とした。

12 歳以下の小児における定期補充療法に関する用法・用量

試験 13400 パート A では、小児の既治療例に対する本剤の定期補充療法の用法・用量として 25～50IU/kg を週 2 回以上投与することが規定されていた。治験責任（分担）医師は、個々の被験者の出血状況や治療歴、各国での標準治療等を考慮して 1 回投与量（IU/kg）及び投与頻度を治験実施計画書の規定範囲内で決定し、体重より求めた投与量（IU）に近い量になるようにバイアルサイズを組み合わせ、それらのバイアルの全量を投与した。その結果、12 歳以下の小児に対する本剤の良好な有効性及び安全性が示された。また、週 2 回以内及び週 3 回以上の投与頻度を用いた追加部分集団解析を行った結果、いずれの投与頻度においても同程度の有効性及び安全性が確認された。

また、小児における定期補充療法については、国内外のガイドラインでの推奨用法・用量に加えて、EMA のガイドラインでは「若年者に対しては投与間隔の短縮や増量も考慮すること」とされており、試験 13400 パート A で用いた用法・用量はこれに基づいて設定されている。これらのことから、小児における用法・用量は、試験 13400 パート A での規定に基づき、「12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。」を設定した。

注射速度について

注射速度については、本剤について実施した臨床試験において「コージネイト FS の使用経験から、通常 1～15 分かけて 1 回量を投与する」と規定した。その結果、安全性に特段の問題はなく投与されたことから、コージネイト FS と同様に「1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること」を設定した。

1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、Bayer HealthCare 社の企業中核データシート〔Company Core Data Sheet（CCDS）〕及び他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。

添付文書（案）	設定根拠
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	
輸注速度が速すぎるとチアノーゼ，動悸を起こすことがあるので，1 分間に 5mL を超えない速度でゆっくり注入すること．	すべての臨床試験において、投与速度は「コージネイト FS の使用経験から、通常 1～15 分かけて 1 回量を投与する」ことを規定しており、その結果、安全性に特段の問題はなく投与されたことから、コージネイト FS と同様に設定した。
＜使用上の注意＞	
使用上の注意 1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）	
(1) マウスモノクローナル抗体により精製した製剤又はハムスター腎細胞由来の製剤に過敏症の既往歴のある患者	本剤は、ベビーハムスター腎細胞により産生され、精製工程においてマウスモノクローナル抗体を使用していることから、これらに対する過敏症の既往歴のある患者について注意喚起を設定した。
(2) 本剤の成分又は他の第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の有効成分は、遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子であることから注意喚起を設定した。
2. **重要な基本的注意**	
(1) 本剤の投与は，血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること．	一般的な注意事項として、他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の添付文書を参考に設定した。
(2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応あらわれるおそれがあるので，観察を十分に行うこと．	臨床試験における報告はない（2.7.4.2.1.6.2.1）が、発現の可能性は否定できないことから、注意喚起を設定した。
(3) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある．特に，血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後，投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている．本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には，インヒビターの発生を疑い，回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し，適切な処置を行うこと．	治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした臨床試験における報告はなかった（2.7.4.3.2.1）が、発現の可能性は否定できないことから、注意喚起を設定した。なお、治療歴のない 6 歳未満の小児重症型血友病 A 患者を対象として実施中の臨床試験において、カットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までにインヒビターの発生が 2 例報告された（2.7.4.2.1.7）。
(4) 本剤の在宅自己注射は，医師がその妥当性を慎重に検討し，患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること．本剤を処方する際には，使用方法等の患者教育を十分に実施した後，在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で，医師の管理指導のもとで実施すること．また，患者又はその家族に対し，本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し，在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には，速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること．適用後，在宅自己注射の継続が困難な場合には，医師の管理下で慎重に観察するなど，適切な対応を行うこと．	本剤は在宅自己注射されることが予想されるため、一般的な注意喚起を設定した。

3. 副作用

治療歴のある重症血友病 A 患者（小児・成人）を対象とした海外臨床試験及び国際共同試験において，安全性評価対象 193 例（日本人 8 例を含む）中 10 例（5.2%）に副作用が認められた．主な副作用は瘙痒 2 例（1.0%）であった．(申請時)	国内外で実施した臨床試験 3 試験における副作用発現割合に基づき記載した。（2.7.4.2.1.2.2 参照）

(1)重大な副作用

ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシーを起こすおそれがあるので，観察を十分に行い，胸部圧迫感，めまい，低血圧，悪心等の症状が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．	国内外で実施した臨床試験では「重大な副作用」に相当する副作用の発現は認められていないが、発現の可能性は否定できないことから、他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の添付文書の記載を参考に設定した。

(2)その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	瘙痒，潮紅，アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹，発疹[注1)]
精神神経系	頭痛，味覚異常	めまい，不眠
循環器		動悸，洞性頻脈
消化器		腹痛，腹部不快感，消化不良
投与部位	注射部位疼痛，注射部位瘙痒	注射部位反応[注2)]
その他	リンパ節腫脹	発熱，胸部不快感

注 1）発疹，紅斑性発疹，瘙痒性発疹等

注 2）血管外漏出，注射部位の血腫，腫脹等

CCDS に記載のある事象を記載した。

国内外で実施した臨床試験における副作用（治験薬と関連のある TEAE）の発現頻度を用い、当該臨床試験で報告されていない事象は頻度不明とした。

副作用発現割合（n＝193）

副作用の種類	例数	発現割合(%)
瘙痒	2	1.0
注射部位疼痛	1	0.5
注射部位瘙痒	1	0.5
潮紅	1	0.5
アレルギー性皮膚炎	1	0.5
頭痛	1	0.5
味覚異常	1	0.5
リンパ節腫脹	1	0.5

等

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．	一般的な注意として、本剤の CCDS の Additional information on special populations（Geriatric patients）の項及び他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること．［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．］	本剤の CCDS の Fertility, pregnancy and lactation の項及び他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。

6. 適用上の注意	
(1) 調製時 1) 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合，調製前に室温に戻しておくこと． 2) 添付の溶解液以外は使用しないこと．本剤に溶解液全量を加えた後，泡立てないようバイアルを静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）． 3) 他剤と混合しないこと． 4) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと．[本剤は保存剤が含有されていないため．] 5) 溶解した液を使用する際には，ろ過網のあるセットを用いること．	(1) 1) ～5) 本剤調製時の注意事項として、本剤の CCDS 及び他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。
(2) 投与時 1) 溶解時に不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと． 2) 一度溶解したものは室温（30℃以下）で 3 時間以内に使用すること．3 時間以内に使用されない場合は，廃棄すること． 3) 凍結した溶液は使用しないこと．	(2) 1) 本剤投与時の注意事項として、本剤の CCDS 及び他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。 2) 本剤投与時の注意事項として、本剤の CCDS 及び他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。（2.3.P.8） 3) 本剤投与時の注意事項として、本剤の CCDS 及び他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。
(3) 在宅自己注射 1) 患者が家庭で保管する場合においても冷蔵庫内で保存することが望ましいが，室温（30℃以下）で保存することもできる．この場合には，使用期限を超えない範囲で，コバールトリイ静注用 250/500/1000 は 6 ヵ月以内，コバールトリイ静注用 2000/3000 は 3 ヵ月以内※に使用し，再び冷蔵庫に戻さないように指導すること． 2) 光の影響を避けるため，薬剤は外箱に入れた状態で保存すること． 3) 子供による誤用等を避けるため，薬剤の保管に十分注意すること． 4) 使用済みの医療機器等の処理については，主治医の指示に従うこと． ※コバールトリイ静注用キットの場合は、コバールトリイ静注用キット 250/500/1000 は 6 ヵ月以内，コバールトリイ静注用キット 2000/3000 は 3 ヵ月以内	(3) 1) 本剤は在宅自己注射されることが予想されるため、在宅自己注射の際の注意事項を本剤の CCDS 及び他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。（2.3.P.8） 2) ～4) 本剤は在宅自己注射されることが予想されるため、在宅自己注射の際の注意事項を本剤の CCDS 及び他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。
7. その他の注意	
本剤は von Willebrand 因子を含んでいない．	本剤は von Willebrand 因子を含まず、von Willebrand 病は適応でないため設定した。

1.8.1.4　参考文献

1) Srivastava A. et al., Haemophilia 2013:19:e1-e47

2) National Hemophilia Foundation, MASAC Document #179

3) 日本血栓止血学会、血栓止血誌 2013:24(6):619-639

1.9　一般的名称に係る文書

(1) JAN

平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日開催の医薬品名称専門協議において表 1.9-1 のとおりに決定され、平成 28 年 1 月 25 日付薬生審査発 0125 第 1 号により通知された。

表 1.9- 1　一般的名称（JAN）

一般的名称	［日本名］オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え） ［英　名］Octocog Beta (Genetical Recombination)

(2) INN

INN を表 1.9-2 に示した。
(Recommended INN: List 36, WHO Drug Information 1996:10(3))

表 1.9- 2　国際一般名称及び化学名又は本質記載（INN）

一般的名称	octocog alfa
化学名又は本質記載	blood-coagulation factor VIII (human), glycoform α

添付資料

1)　医薬品の一般的名称について、薬生審査発 0125 第 1 号（平成 28 年 1 月 25 日）
2)　Recommended INN: List 36, WHO Drug Information 1996:10(3):153

薬生審査発 0125 第 1 号
平 成 28 年 1 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号　**27-3-A1**

JAN（日本名）：オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Octocog Beta (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS
TRQKQFNATT IPENDIEKTD PWFAHRTPMP KIQNVSSSDL LMLLRQSPTP
HGLSLSDLQE AKYETFSDDP SPGAIDSNNS LSEMTHFRPQ LHHSGDMVFT
PESGLQLRLN EKLGTTAATE LKKLDFKVSS TSNNLISTIP SDNLAAGTDN
TSSLGPPSMP VHYDSQLDTT LFGKKSSPLT ESGGPLSLSE ENNDSKLLES
GLMNSQESSW GKNVSSTESG RLFKGKRAHG PALLTKDNAL FKVSISLLKT
NKTSNNSATN RKTHIDGPSL LIENSPSVWQ NILESDTEFK KVTPLIHDRM
LMDKNATALR LNHMSNKTTS SKNMEMVQQK KEGPIPPDAQ NPDMSFFKML
FLPESARWIQ RTHGKNSLNS GQGPSPKQLV SLGPEKSVEG QNFLSEKNKV
VVGKGEFTKD VGLKEMVFPS SRNLFLTNLD NLHENNTHNQ EKKIQEEIEK
KETLIQENVV LPQIHTVTGT KNFMKNLFLL STRQNVEGSY DGAYAPVLQD
FRSLNDSTNR TKKHTAHFSK KGEEENLEGL GNQTKQIVEK YACTTRISPN
TSQQNFVTQR SKRALKQFRL PLEETELEKR IIVDDTSTQW SKNMKHLTPS
TLTQIDYNEK EKGAITQSPL SDCLTRSHSI PQANRSPLPI AKVSSFPSIR
PIYLTRVLFQ DNSSHLPAAS YRKKDSGVQE SSHFLQGAKK NNLSLAILTL
EMTGDQREVG SLGTSATNSV TYKKVENTVL PKPDLPKTSG KVELLPKVHI
YQKDLFPTET SNGSPGHLDL VEGSLLQGTE GAIKWNEANR PGKVPFLRVA
TESSAKTPSK LLDPLAWDNH YGTQIPKEEW KSQEKSPEKT AFKKKDTILS
LNACESNHAI AAINEGQNKP EIEVTWAKQG RTERLCSQNP PVLKRHQR

L 鎖

EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY
FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY
RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ
GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH
SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN
CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG
SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV
ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYGQWAP
KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGIKTQG ARQKFSSLYI
SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN IFNPPIIARY
IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN
MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV
KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD
PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY

H 鎖 N41，N757，N784，N963，N1005，N1055，N1066，N1185，N1255，N1259，N1442 ; L 鎖 N470：糖鎖結合

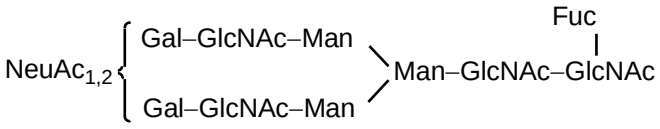
H 鎖 N239，N1282，N1300，N1412 ; L 鎖 N162：部分的糖鎖結合

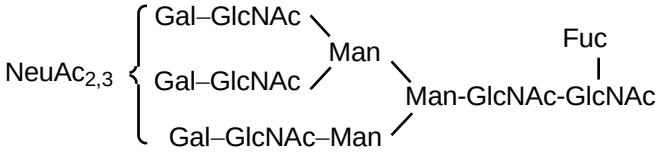
H 鎖 Y346，Y718，Y719，Y723 ; L 鎖 Y16，Y32：硫酸化

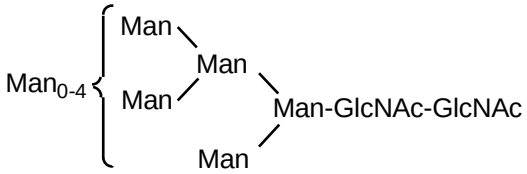
H 鎖 Y395：部分的硫酸化

主な糖鎖の推定構造

N 結合型糖鎖







O 結合型糖鎖（コア構造）

Gal–GalNAc

$C_{11794}H_{18294}N_{3220}O_{3572}S_{89}$（タンパク質部分，2 本鎖）

H 鎖 $C_{8241}H_{12896}N_{2264}O_{2540}S_{54}$

L 鎖 $C_{3553}H_{5398}N_{956}O_{1032}S_{35}$

オクトコグ　ベータは，遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子であり，ベビーハムスター腎細胞で産生される．オクトコグ　ベータは，1648 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 350,000）である．

Octocog Beta is a recombinant human blood coagulation factor VIII, which is produced in Baby hamster kidney cells. Octocog Beta is a glycoprotein (molecular weight: ca. 350,000) consisting of an H-chain consisting of 1648 amino acid residues and an L-chain consisting of 684 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 36

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996.*

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec): Liste 36

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont mises à l'étude par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales proposées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI proposées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996.*

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 36

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996*

Recommended INN (Latin, English, French, Spanish) *DCI Recommandée* *DCI Recomendada*	*Chemical name or description and Molecular formula* *Nom chimique ou description et Formule brute* *Nombre químico o descripción y Fórmula empírica*
abirateronum	
abiraterone	17-(3-pyridyl)androsta-5,16-dien-3β-ol
abiratérone	17-(3-pyridyl)androsta-5,16-dién-3β-ol
abiraterona	17-(3-piridil)androsta-5,16-dien-3β-ol
	$C_{24}H_{31}NO$
abitesartanum	
abitesartan	1-[[*N*-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]valeramido]methyl]-1-cyclopentane-carboxylic acid
abitésartan	acide 1-[[pentanoyl[4-[2-(1*H*-tétrazol-5-yl)phényl]benzyl]amino]méthyl]-cyclopentane-1-carboxylique
abitesartán	ácido 1-[[*N*-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ilfenil)bencil]valeramido]metil]-1-ciclopentancarboxílico
	$C_{26}H_{31}N_5O_3$
acidum ranelicum	
ranelic acid	5-[bis(carboxymethyl)amino]-2-carboxy-4-cyano-3-thiopheneacetic acid
acide ranélique	acide [5-carboxy-4-(carboxyméthyl)-3-cyano-2-thiényl]iminodiacétique
ácido ranélico	ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-2-carboxi-4-ciano-3-tiofenoacético
	$C_{12}H_{10}N_2O_8S$
almurtidum	
almurtide	2-acetamido-3-*O*-[[[(1*S*)-1-[[(1*R*)-1-carbamoyl-3-carboxypropyl]carbamoyl]-ethyl]carbamoyl]methyl]-2-deoxy-D-glucopyranose
almurtide	acide (4*R*)-5-amino-4-[[(2*S*)-2-[[2-[[2-(acétylamino)-2-désoxy-D-glucopyranos-3-yl]oxy]acétyl]amino]propanoyl]amino]-5-oxopentanoique
almurtida	2-acetamido-3-*O*-[[[(1*S*)-1-[[(1*R*)-1-carbamoil-3-carboxipropil]carbamoil]etil]-carbamoil]metil]-2-desoxi-D-glucopiranosa
	$C_{18}H_{30}N_4O_{11}$
amelometasonum	
amelometasone	(+)-9-fluoro-11β,17-dihydroxy-21-methoxy-16β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-propionate
amélométasone	(+)-17-propanoate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-21-méthoxy-16β-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione
amelometasona	17-propionato de (+)-9-fluoro-11β,17-dihidroxi-21-metoxi-16β-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona
	$C_{26}H_{35}FO_6$

napitanum

napitane	(±)-(3*R**)-3-phenyl-1-[[(6*R**)-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-*d*]-1,3-dioxol-6-yl]methyl]pyrrolidine
napitane	(3*RS*)-3-phényl-1-[[(6*RS*)-6,7,8,9-tétrahydronaphto[1,2-*d*]-1,3-dioxol-6-yl]méthyl]pyrrolidine
napitano	(±)-(3*R**)-3-fenil-1-[[(6*R**)-6,7,8,9-tetrahidronafto[1,2-*d*]-1,3-dioxol-6-il]metil]pirrolidina
	$C_{22}H_{25}NO_2$

nateplasum

nateplase	mixture of. *N*-[N^2-(*N*-glycyl-*L*-alanyl)-*L*-arginyl]plasminogen activator (human tissue-type 1-chain form, protein moiety), glycoform β (major component) and plasminogen activator (human tissue-type 1-chain form, protein moiety), glycoform β
natéplase	mélange de. *N*-[N^2-(*N*-glycyl-L-alanyl)-L-arginyl]activateur du plasminogène (type tissulaire humain constitué d'une chaîne, partie protéique), forme glycosylee β (constituant principal) et d'activateur du plasminogène (type tissulaire humain constitué d'une chaîne, partie protéique), forme glycosylee β
nateplasa	mezcla de *N*-[N^2-(*N*-glicil-*L*-alanil)-*L*-arginil]activador del plaminógeno (tipo tisular humano forma monocatenaria, fraccion proteica), forma glicosilada β (constituyente principal) y activador del plasminógeno (tipo tisular humano forma monocatenaria, fracción proteica), forma glicosilada β

nepaprazolum

nepaprazole	(±)-(9*R**)-9-[(*SS**)-2-benzimidazolylsulfinyl]-6,7,8,9-tetrahydro-4-methoxy-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine
népaprazole	(9*RS*)-9-[(*SR*)-1*H*-benzimidazol-2-ylsulfinyl]-4-méthoxy-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridine
nepaprazol	(±)-(9*R**)-9-[(*SS**)-2-benzimidazolilsulfinil]-6,7,8,9-tetrahidro-4-metoxi-5*H*-ciclohepta[*b*]piridina
	$C_{18}H_{19}N_3O_2S$

octocogum alfa

octocog alfa	blood-coagulation factor VIII (human), glycoform α
octocog alfa	facteur VIII de coagulation sanguine (humain), forme glycosylée α
octocog alfa	factor de coagulación VIII (humano) forma glicosilada α

odulimomabum

odulimomab	immunoglobulin G1 (mouse monoclonal 25.3 heavy chain anti-human antigen CD 11 α-chain), disulfide with mouse 25.3 light chain, dimer
odulimomab	immunoglobuline G1 (chaîne lourde de l'anticorps monoclonal de souris 25 3 anti-chaîne α de l'antigène CD11 humain), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris 25 3
odulimomab	inmunoglobulin G1 (cadena pesada del anticuerpo monoclonal de ratón 25 3 anti-cadena α del antigeno CD11 humano), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de raton 25 3

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え）及びその製剤
構造式	図 1.10- 1 及び図 1.10- 2 参照
効能・効果	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制
用法・用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること。 通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与し、12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え） 製剤：コバールトリイ静注用 250（1 バイアル中 250 国際単位含有） コバールトリイ静注用 500（1 バイアル中 500 国際単位含有） コバールトリイ静注用 1000（1 バイアル中 1000 国際単位含有） コバールトリイ静注用 2000（1 バイアル中 2000 国際単位含有） コバールトリイ静注用 3000（1 バイアル中 3000 国際単位含有） コバールトリイ静注用キット 250（1 バイアル中 250 国際単位含有） コバールトリイ静注用キット 500（1 バイアル中 500 国際単位含有） コバールトリイ静注用キット 1000（1 バイアル中 1000 国際単位含有） コバールトリイ静注用キット 2000（1 バイアル中 2000 国際単位含有） コバールトリイ静注用キット 3000（1 バイアル中 3000 国際単位含有）
毒性	急性 動物種 / 性 / 投与経路 / 概略の致死量（IU/kg） ラット（SD） / ♂ / 静注 / >4000 ウサギ（ニュージーランド白色） / ♂ / 静注 / >4000 亜急性 動物種 / 性 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量（IU/kg/日） / 無毒性量 / 主な所見 ラット（SD） / ♂ / 5 日間 / 静注 / 0, 40, 120, 400 / 400 / 毒性所見なし ウサギ（ニュージーランド白色） / ♂ / 5 日間 / 静注 / 0, 40, 120, 400 / 400 / 毒性所見なし 慢性 実施せず

<table>
<tr><td>副作用</td><td>国内外で実施された臨床試験3試験において、193例中10例（5.2%）に副作用が認められた。なお、臨床検査値異常は認められなかった。

副作用発現割合　10/193＝5.2%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>（発現割合）</th></tr><tr><td>瘙痒</td><td>2</td><td>1.0（%）</td></tr><tr><td>注射部位疼痛</td><td>1</td><td>0.5（%）</td></tr><tr><td>注射部位瘙痒</td><td>1</td><td>0.5（%）</td></tr><tr><td>潮紅</td><td>1</td><td>0.5（%）</td></tr><tr><td>アレルギー性皮膚炎</td><td>1</td><td>0.5（%）</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>1</td><td>0.5（%）</td></tr><tr><td>味覚異常</td><td>1</td><td>0.5（%）</td></tr><tr><td>リンパ節腫脹</td><td>1</td><td>0.5（%）</td></tr><tr><td></td><td></td><td>等</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>バイエル薬品株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

H 鎖

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS
TRQKQFNATT IPENDIEKTD PWFAHRTPMP KIQNVSSSDL LMLLRQSPTP
HGLSLSDLQE AKYETFSDDP SPGAIDSNNS LSEMTHFRPQ LHHSGDMVFT
PESGLQLRLN EKLGTTAATE LKKLDFKVSS TSNNLISTIP SDNLAAGTDN
TSSLGPPSMP VHYDSQLDTT LFGKKSSPLT ESGGPLSLSE ENNDSKLLES
GLMNSQESSW GKNVSSTESG RLFKGKRAHG PALLTKDNAL FKVSISLLKT
NKTSNNSATN RKTHIDGPSL LIENSPSVWQ NILESDTEFK KVTPLIHDRM
LMDKNATALR LNHMSNKTTS SKNMEMVQQK KEGPIPPDAQ NPDMSFFKML
FLPESARWIQ RTHGKNSLNS GQGPSPKQLV SLGPEKSVEG QNFLSEKNKV
VVGKGEFTKD VGLKEMVFPS SRNLFLTNLD NLHENNTHNQ EKKIQEEIEK
KETLIQENVV LPQIHTVTGT KNFMKNLFLL STRQNVEGSY DGAYAPVLQD
FRSLNDSTNR TKKHTAHFSK KGEEENLEGL GNQTKQIVEK YACTTRISPN
TSQQNFVTQR SKRALKQFRL PLEETELEKR IIVDDTSTQW SKNMKHLTPS
TLTQIDYNEK EKGAITQSPL SDCLTRSHSI PQANRSPLPI AKVSSFPSIR
PIYLTRVLFQ DNSSHLPAAS YRKKDSGVQE SSHFLQGAKK NNLSLAILTL
EMTGDQREVG SLGTSATNSV TYKKVENTVL PKPDLPKTSG KVELLPKVHI
YQKDLFPTET SNGSPGHLDL VEGSLLQGTE GAIKWNEANR PGKVPFLRVA
TESSAKTPSK LLDPLAWDNH YGTQIPKEEW KSQEKSPEKT AFKKKDTILS
LNACESNHAI AAINEGQNKP EIEVTWAKQG RTERLCSQNP PVLKRHQR

図 1.10- 1　アミノ酸配列及びジスルフィド結合（2 本鎖）

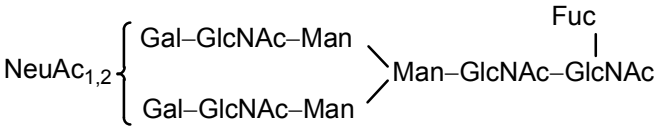
L 鎖

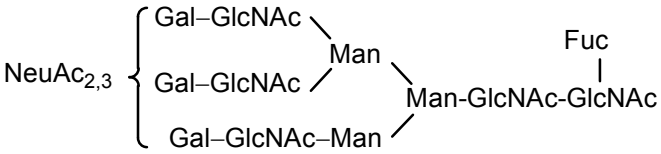
EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY
FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY
RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ
GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH
SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN
CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG
SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV
ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYGQWAP
KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGIKTQG ARQKFSSLYI
SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN IFNPPIIARY
IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN
MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV
KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD
PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY

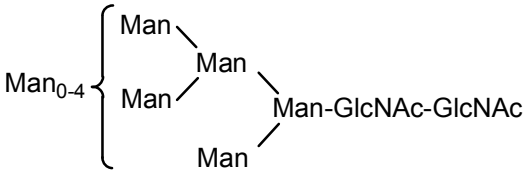
H 鎖 N41, N757, N784, N963, N1005, N1055, N1066, N1185, N1255, N1259, N1442；
L 鎖 N470：糖鎖結合
H 鎖 N239, N1282, N1300, N1412；L 鎖 N162：部分的糖鎖結合
H 鎖 Y346, Y718, Y719, Y723；L 鎖 Y16, Y32：硫酸化
H 鎖 Y395：部分的硫酸化

図 1.10- 1　アミノ酸配列及びジスルフィド結合（2 本鎖）（続き）

N 結合型糖鎖







O 結合型糖鎖（コア構造）



図 1.10- 2　主な糖鎖の推定構造

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	オクトコグ　ベータ（遺伝子組換え）
販売名：	コバールトリイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000 コバールトリイ静注用キット 250、同静注用キット 500、同静注用キット 1000、同静注用キット 2000、同静注用キット 3000
申請者：	バイエル薬品株式会社
効能・効果：	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制
用法・用量：	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 5mL を超える注射速度は避けること。 通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与し、12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☒ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；ベビーハムスター腎細胞、ヒト血漿タンパク溶液、マウスモノクローナル抗体（[redacted]抗体）
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☒その他の製造原材料、☐製剤添加物、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（平成 12 年 2 月 22 日付医薬審第 329 号）、生物由来原料基準 第 2 血液製剤総則） 別紙様式 2 に記載。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 に記載。
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式 2 に記載。

製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式２に記載。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）	ベビーハムスター腎細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	別紙１に記載。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	実施せず。
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）]（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙２に記載。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙３に記載。

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）]	ヒト血漿タンパク溶液
使用した生物由来原料等の分類	☒ヒト血液由来成分、☐ヒト細胞組織、☐ヒト尿由来成分、☐ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☐反芻動物由来成分、☐動物細胞組織、 ☐動物由来成分、☐その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	☐有効成分、☐宿主細胞、☐培地添加物、 ☒その他の製造原料等（マスターセルバンク及びワーキングセルバンク調製時の培地添加物）、☐製剤添加物、☐その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	別紙４に記載。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	別紙５に記載。
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）]（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	ベビーハムスター腎細胞と同じ。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙６に記載。

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）]	マウスモノクローナル抗体（[redacted] 抗体）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 □動物由来成分、☒その他（マウスハイブリドーマ細胞由来成分）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 ☒その他の製造原料等（[redacted] イムノアフィニティクロマトグラフィーカラム担体）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	別紙７に記載。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	別紙８に記載。
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）]（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	ベビーハムスター腎細胞と同じ。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙９に記載。

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1
ベビーハムスター腎細胞
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容

(1) マスターセルバンク (MCB) の純度試験結果

「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」(平成 12 年 2 月 22 日付医薬審第 329 号) (以下、ICH Q5A) に準じて実施した。MCB 調製時の純度試験結果を表 1- 1に示す。

表 1- 1 MCB 調製時の純度試験結果 (ロット番号 [redacted])

試験項目	試験	結果
マイコプラズマ	培養法	陰性
無菌性	無菌試験 (米国薬局方)	発育を認めなかった
	静菌性及び静真菌性試験	静菌性及び静真菌性を認めなかった
In vitro 外来感染性因子	ヒト及び動物細胞 ([redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]) を用いた外来性ウイルス試験	陰性
	PCR 法 (マウス微小ウイルス)	陰性
In vivo 外来感染性因子	成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット及び発育鶏卵を用いた不顕性ウイルスの検出	陰性
種特異的外来感染性因子	ハムスター抗体産生試験 [a]	陰性
	マウス抗体産生試験 [b]	陰性
	外来性ウシウイルス試験	陰性
	外来性ブタウイルス試験	陰性
レトロウイルス及びその他の内在性ウイルス	透過型電子顕微鏡観察	R 型のレトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子を認めなかった
	PCR による逆転写酵素活性	陽性 [c]
	[redacted] 細胞との共培養、S^+L^-アッセイ	陰性

a [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を検出対象とした。

b [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を検出対象とした。

c ベビーハムスター腎細胞の内在性レトロウイルス様粒子によるものと考えられる。

(2) ワーキングセルバンク (WCB) の純度試験結果

ICH Q5A に準じて実施した。調製時の純度試験結果を表 1- 2に示す。一部の試験については、医薬品製造のために in vitro 細胞齢の上限にまで培養された細胞 (CAL) の検討として、WCB を解

凍後、in vitro 細胞齢の上限（[redacted]日）にまで培養した製造終了時の細胞（以下、EOP）を調製し、試験を行った。

表 1- 2　WCB 調製時及び EOP の純度試験結果（ロット番号 [redacted]）

試験項目	試験	結果	
		WCB	EOP
確認試験	アイソザイム解析	[redacted]	-
マイコプラズマ	培養法	陰性	陰性
	PCR 法	陰性	-
無菌性	無菌性	発育を認めなかった	発育を認めなかった
	静菌性及び静真菌性試験	静菌性及び静真菌性を認めなかった	-
遺伝的特性	発現ベクターのコピー数	[redacted]コピー	[redacted]コピー
	発現ベクターの組込み状態及び rFⅧコード領域の不変性	[redacted]	[redacted]
	rFⅧ DNA 塩基配列	-	[redacted]
In vitro 外来感染性因子	ヒト及び動物細胞（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）を用いた外来性ウイルス試験	陰性	陰性
	PCR 法（マウス微小ウイルス）	陰性	陰性
In vivo 外来感染性因子	成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット及び発育鶏卵を用いた不顕性ウイルスの検出	-	陰性
種特異的外来感染性因子	ハムスター抗体産生試験 [a]	-	陰性
	マウス抗体産生試験 [b]	-	陰性
	外来性ウシウイルス試験	-	陰性
	外来性ブタウイルス試験	-	陰性
レトロウイルス及びその他の内在性ウイルス	透過型電子顕微鏡観察	-	R 型のレトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子を認めなかった
	逆転写酵素活性	-	陰性
	[redacted] 細胞との共培養及び $S^{+}L^{-}$アッセイ	-	陰性
	[redacted] 細胞との共培養及び $S^{+}L^{-}$アッセイ	-	陰性

a [redacted]を検出対象とした。

b [redacted]を検出対象とした。

-：実施しなかった。

別紙 2
ベビーハムスター腎細胞
製造工程の概要（フローチャート）

オクトコグ　ベータ原薬の製造工程流れ図



精製工程

Step 8　解凍、プール、ろ過及び希釈
ろ過：[redacted]フィルター

Step 9　[redacted]イムノアフィニティクロマトグラフィー
（溶出：[redacted]mol/L [redacted]、[redacted]mol/L [redacted]、[redacted]mol/L [redacted]、[redacted]w/v%[redacted]、[redacted]mol/L [redacted]）

Step 10　[redacted]アフィニティクロマトグラフィー
（溶出：[redacted]mol/L [redacted]、[redacted]mol/L [redacted]、[redacted]mol/L [redacted]、[redacted]w/v%[redacted]、[redacted]mol/L [redacted]）

Step 11　[redacted]イオン交換クロマトグラフィー

Step 12　[redacted]及びウイルス除去ろ過
[redacted]：[redacted]イオン交換[redacted]クロマトグラフィー[redacted]
ろ過：ウイルス除去フィルター（孔径[redacted]nm）

Step 13　限外ろ過/透析ろ過
濃縮・バッファー交換：限外ろ過システム
ろ過：フィルター

原薬

Step 14　試験

Step 15　充填

Step 16　凍結

別紙 3
ベビーハムスター腎細胞
ウイルスクリアランス試験結果の概要

オクトコグ　ベータ(BAY 81-8973)原薬製造工程のウイルスクリアランス試験結果

(1)　モデルウイルス

ウイルスクリアランスの評価は、表 3- 1に示した 4 種類のモデルウイルスを用いて界面活性剤によるウイルス不活化、カラムクロマトグラフィー及びウイルスろ過工程についてスケールダウンモデルを用いて行った。

表 3- 1　ウイルスクリアランス試験に選択したモデルウイルスの特性

Virus	Genome	Enveloped	Family	Size (nm)	Physicochemical Resistance
X-MuLV	ssRNA [a]	Yes	Retroviridae	80–110	Low
PRV	dsDNA [b]	Yes	Herpesviridae	120–200	Low
Reo 3	dsRNA	Yes	Reoviridae	60-80	Medium
PPV	ssDNA	No	Parvoviridae	18–24	High

[a] ss = single-stranded
[b] ds = double stranded

モデルウイルスは、形状、ゲノム型、サイズ及び物理的・化学的処理に対する抵抗性の異なるウイルスとして異種指向性マウス白血病ウイルス（X-MuLV）、レオウイルス 3 型（Reo 3）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）及びブタパルボウイルス（PPV）を選択した。選択したモデルウイルスグループは、「「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」（平成 12 年 2 月 22 日付医薬審第 329 号）の分類に従った特異的及び非特異的モデルウイルスである。

レトロウイルスである X-MuLV は、物理的・化学的処理に対する抵抗性が低く、界面活性剤添加による不活化に感受性を示すエンベロープ型一本鎖 RNA ウイルスであり、BAY 81-8973 の製造に用いるベビーハムスター腎（以下、BHK）細胞株と関連していることから、特異的モデルウイルスとして選択した。BHK 細胞株は、非感染性の R 型レトロウイルス様粒子を発現することで知られている。X-MuLV は、ほ乳類 C 型レトロウイルスで、BHK 細胞株で観察される特異的内在性レトロウイルス粒子と酷似している。したがって、X-MuLV のクリアランスから、内在性レトロウイルス粒子のクリアランスの予測が可能と考えられる。

PRV は中型のヘルペスウイルス科のエンベロープ型二本鎖 DNA ウイルスであり、非特異的モデルウイルスとして選択した。

Reo 3 は、レオウイルス科の非エンベロープ型二本鎖 RNA ウイルスであり、非特異的モデルウイルスとして選択した。物理的・化学的処理に対し中程度の抵抗性があり、有機溶媒、界面活性剤、低濃度の酸及び酵素処理（トリプシン等）に対し特に抵抗性を示す。

PPV は、パルボウイルス科の非エンベロープ型一本鎖 DNA ウイルスである。PPV は極度の物理的・化学的処理に対して高い抵抗性があり、非特異的モデルウイルスとして選択した。PPV は、マウス微小ウイルス（MMV）等のげっ歯類パルボウイルス関連モデルとして使用される。ウイルスは微小である（18～24nm）ため、ウイルスろ過によって除去しにくい。PPV はエンベロープを有さないため、界面活性剤による不活化は期待できない。したがって、PPV については、界面活性剤によるウイルス不活化工程の評価は実施しなかった。

BAY 81-8973 製造工程におけるウイルスクリアランスの頑健性評価では、PRV 及び Reo 3 を使用した。

(2) 評価した製造工程

ウイルスクリアランス試験には、cGMP 製造から得られた[redacted]を使用した。ただし、[redacted]イムノアフィニティークロマトグラフィー工程では [redacted]クロマトグラフィー溶出液[redacted] 以下、[redacted]）に含まれる[redacted]がエンベロープ型のモデルウイルスを不活化するため [redacted]カラムのクリアランス能評価ができない。したがって、エンベロープ型ウイルスのクリアランスについて [redacted] イムノアフィニティークロマトグラフィー工程を検証する目的で [redacted]から界面活性剤を取り除いた試料を小スケールで調製して使用した。

ウイルスクリアランスについて以下の工程を評価した。クロマトグラフィー工程では、樹脂又は膜について新品及び想定される使用回数上限まで再利用したものを用いて、ウイルスクリアランスへの影響を検討した。

- [redacted]w/v%[redacted]による界面活性剤処理
- [redacted]イオン交換[redacted]クロマトグラフィー（細胞培養後の単離工程）
- [redacted] イムノアフィニティクロマトグラフィー
- [redacted]アフィニティクロマトグラフィー
- ウイルス除去フィルター（[redacted]）を用いたウイルス除去ろ過

BAY 81-8973 の製造工程は、臨床用製造の前に確立し、後期臨床開発で使用した原薬及び製剤の製造方法に変更はない。したがって、ウイルスクリアランスバリデーション試験で使用した試料を調製した際の製造条件は全期間を通じて同一であった。

(3) スケールダウンモデル

ウイルスクリアランス試験に際し、[redacted]の製造工程（単位操作）のスケールを縮小し、性能パラメータを実生産スケールの工程と比較し、スケールダウンモデルの妥当性を確認した。[redacted]によるウイルス不活化の工程は、[redacted]を減らすことで縮小した。カラム及びフィルターは、実生産スケールから実験室スケールの試験システムに比例的に縮小した。カラム操作パラメータは、実生産スケールと同一とし、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]（[redacted]）の条件をスケールダウンした。性能パラメータとしては、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]をモニタリングした。また、全工程において[redacted]を制御し、モニタリングした。各工程の[redacted]は、[redacted]（[redacted]）により求めた。評価の結果、スケールダウンモデルと実生産スケールの精製工程の[redacted]、[redacted]及び[redacted]は互いに酷似しており、同等であることが確認された。スケールダウンパラメータの比較を表 3- 2に示す。

表 3- 2　ウイルスクリアランス試験の単位操作に使用したスケールダウン倍率

Unit Operation	Manufacturing Scale	Scaled-Down Model	Scaling Factor
[redacted]による不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]イオン交換[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]イムノアフィニティクロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]アフィニティクロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

(4)　ウイルスクリアランス試験結果

ウイルスクリアランス試験結果を表 3- 3に示す。4 種類全てのモデルウイルスについて、製造工程における顕著なクリアランスが示された。

表 3- 3　BAY 81-8973 の製造工程におけるウイルスクリアランス試験結果

BAY 81-8973 の製造工程	樹脂／装置の使用回数	モデルウイルスのウイルスクリアランス指数 (Log Reduction Factor: LRF ± 95% CL)			
		X-MuLV	PRV	PPV	Reo 3
Step 5：単離（[redacted]イオン交換[redacted]クロマトグラフィー）	未使用（[redacted]）	[redacted][a]	[redacted][a]	ND	[redacted][a]
	[redacted]回（[redacted]）	[redacted]	ND	ND	ND
	未使用（[redacted]）	[redacted][a]	[redacted][a]	ND	[redacted][a]
	[redacted]回（[redacted]）	[redacted][a]	ND	ND	ND
Step 6：ウイルス不活化（[redacted]による不活化）	新品（単回使用）	[redacted]	[redacted]	ND	ND
Step 9：[redacted]イムノアフィニティクロマトグラフィー	未使用	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted]
	[redacted]回	[redacted]	[redacted]	[redacted][a]	[redacted][a]
Step 10：[redacted]アフィニティクロマトグラフィー	未使用	[redacted][a]	ND	ND	ND
	[redacted]回	[redacted][a]	[redacted][a]	ND	ND
Step 12：ウイルス除去ろ過（[redacted]）	新品（単回使用）	≥ [redacted]	≥ [redacted]	≥ [redacted]	≥ [redacted]
総クリアランス指数	未使用／再使用（ワーストケース）	≥ 11.44[redacted]	≥ 14.64[redacted]	≥ 5.99[redacted]	≥ 8.70[redacted]

95% CL：95%信頼限界（confidence limits）

[redacted]

ND：未実施

[a]　総クリアランス指数の算出には用いなかった。

別紙４

ヒト血漿タンパク溶液

生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容

原材料を提供するヒトに対して、ドナースクリーニングを実施して適格性を確認している。また、ヒト血漿タンパク溶液の原料である乾燥ヒト血漿タンパクの製造業者である [redacted] 社と品質契約を締結しており、ドナーがクロイツフェルト・ヤコブ病又は変異型クロイツフェルト・ヤコブ病と診断された場合、硬膜移植を受けた場合又はウイルスマーカー試験で不適合があった場合は [redacted] 社から通知されることとなっている。

原料となる血漿について、生物由来原料基準 第２ 血液製剤総則に定められたＢ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1/HIV-2）が陰性であることに加え、パルボウイルス B19 に関する試験を行い、基準値（[redacted]IU/mL）以下であることを確認している。

別紙 5
ヒト血漿タンパク溶液
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容

コーンの低温エタノール分画法、アセトン懸濁（懸濁液中のアセトン濃度は約 ■%）及び液状加熱（60℃、10～11 時間）の方法により病原体の不活化／除去処理を行っている。

別紙 6

ヒト血漿タンパク溶液

ウイルスクリアランス試験結果の概要

ヒト血漿タンパク溶液のウイルスクリアランス試験は、エンベロープ型ウイルス〔ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）、ウシウイルス性下痢ウイルス（BVDV）及び仮性狂犬病ウイルス（PRV）〕及び非エンベロープ型ウイルス〔レオウイルス 3 型（Reo 3）、ブタパルボウイルス（PPV）及び A 型肝炎ウイルス（HAV）〕をモデルウイルスとして [redacted] 年、[redacted] 年及び [redacted] 年に実施された（表 6- 1）。総クリアランス指数は、HIV-1、BVDV 及び PRV においてそれぞれ、≧13.4、≧13.6 及び≧13.4 であり、Reo 3、PPV 及び HAV においてそれぞれ、9.2、0.0 及び 4.9 であった。本試験結果より、ヒト血漿タンパク溶液のウイルス安全性は担保されていると考えられる。

表 6- 1　ヒト血漿タンパク溶液のウイルスクリアランス試験結果

		ウイルスクリアランス指数（Log_{10}）					
製造工程	試験年	HIV-1	BVDV	PRV	Reo 3	PPV	HAV
1. 脱クリオ処理	[redacted]	N/A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	N/A	N/A
2. 血漿プールから上清Ⅰ	[redacted]	N/A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	N/A	N/A
3. 上清Ⅰから上清Ⅱ＋Ⅲ	[redacted]	[redacted][a]	[redacted]	[redacted][a]	[redacted]	N/A	N/A
	[redacted]	N/A	[redacted][a, b]	N/A	[redacted][a]	[redacted][a]	N/A
	[redacted]	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1.4[a]
4. アセトン懸濁	[redacted]	[redacted][a]	[redacted]	[redacted][a]	[redacted][a]	N/A	N/A
	[redacted]	N/A	[redacted]	N/A	N/A	N/A	N/A
	[redacted]	N/A	[redacted][a]	N/A	N/A	N/A	N/A
5. 液状加熱	[redacted]	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a]	N/A
	[redacted]	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	[redacted][a]
総クリアランス指数		≧13.4	≧13.6	≧13.4	9.2	0.0	4.9

N/A：未実施

a　総クリアランス指数の算出に用いた値

b　より実生産に近い条件で実施した試験により高いクリアランス値が得られたことから、総クリアランス指数の算出に用いた。

別紙 7

マウスモノクローナル抗体（[redacted]抗体）

生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容

[redacted]抗体の製造工程の出発原材料であるマウスハイブリドーマ細胞のセルバンク（マスターセルバンク）及び製造終了時の細胞（End of Production Cells）の特性解析結果を表 7- 1に示す。

透過型電子顕微鏡観察においてA型及びC型レトロウイルス様粒子が観察されたが、これらの粒子の存在はマウスハイブリドーマ細胞の特徴であり、他のウイルス試験において感染性ウイルスは検出されなかったことから、[redacted]抗体の製造工程の出発原材料であるマウスハイブリドーマ細胞のウイルス安全性は担保されていると考えられる。

表 7- 1 [redacted]抗体のマスターセルバンク及び製造終了時の細胞における特性解析結果

試験項目／試験方法	マスターセルバンク	製造終了時の細胞
形態観察（顕微鏡観察）	[redacted]	[redacted]
無菌試験（EP/USP）	細菌及び真菌は認められなかった。	細菌及び真菌は認められなかった。
マイコプラズマ（DNA 染色法）	陰性	陰性
マイコプラズマ（培養法）	陰性	陰性
[redacted]	[redacted]	[redacted]
透過型電子顕微鏡観察	[redacted]%の細胞でA型粒子が細胞内に観察された。少数のC型粒子が[redacted]観察された。	[redacted]%の細胞でA型粒子が細胞内に観察された。[redacted]%の細胞で[redacted]C型粒子が観察された。
ウシポリオーマウイルス（PCR）	陰性	実施せず
マウス同種指向性ウイルス（XC プラークアッセイ）	陰性	陰性
異種指向性レトロウイルス（S+L-フォーカスアッセイ）	陰性	陰性
ウシウイルス試験	陰性	実施せず
ブタ混入ウイルス試験	陰性	実施せず
In vivo アッセイ（発育鶏卵、乳飲みマウス､成熟マウス及びモルモット）	陰性	陰性

別紙８
マウスモノクローナル抗体（[redacted]抗体）
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容

[redacted]抗体は、[redacted]細胞の培養液を、フィルターろ過、限外ろ過、透析ろ過及び陽イオン交換クロマトグラフィーにより濃縮し、プロテインＡアフィニティクロマトグラフィー、ゲルろ過クロマトグラフィー及び陰イオン交換クロマトグラフィーにより精製し、低 pH でのウイルス不活化後、限外ろ過/透析ろ過及びろ過して得られる[redacted]抗体の製造工程におけるウイルスクリアランス工程は以下の工程である。また、ウイルスクリアランス試験においては[redacted]カラムの製造工程（[redacted]抗体の[redacted]への固定化）についても併せて評価し、ウイルスクリアランスが確認されている。

・陽イオン交換クロマトグラフィー

・プロテインＡアフィニティクロマトグラフィー

・陰イオン交換クロマトグラフィー

・低 pH でのウイルス不活化（pH [redacted]～[redacted]、[redacted]時間）

・[redacted]カラム製造工程（[redacted]への固定化）

別紙 9
マウスモノクローナル抗体（[redacted]抗体）
ウイルスクリアランス試験結果の概要

[redacted] 抗体（[redacted]カラム）の製造工程のウイルスクリアランス試験を実施し、以下の工程について評価した（表 9- 1）。モデルウイルスとして、エンベロープ型ウイルスである異種指向性マウス白血病ウイルス（X-MuLV）及び仮性狂犬病ウイルス（PRV）、並びに、非エンベロープ型ウイルスであるレオウイルス 3 型（Reo 3）及びマウス微小ウイルス（MMV）を用いた。

・陽イオン交換クロマトグラフィー

・プロテイン A アフィニティクロマトグラフィー

・陰イオン交換クロマトグラフィー

・低 pH ウイルス不活化（pH [redacted]～[redacted]、[redacted] 時間）

・[redacted]カラム製造工程（[redacted]への固定化）

総クリアランス指数（[redacted] 回の試験のワーストケース）は、X-MuLV、Reo 3、PRV 及び MMV においてそれぞれ、11.91、9.88、13.43 及び 6.02 であり、[redacted]抗体（[redacted] カラム）の製造工程における顕著なウイルスクリアランスが示された。

表 9- 1 [redacted]抗体（[redacted]カラム）のウイルスクリアランス試験結果（Log_{10}）

	X-MuLV		Reo 3		PRV		MMV	
Step/Virus	**Run 1**	**Run 2**	**Run 1**	**Run 2**	**Run 1**	**Run 2**	**Run 1**	**Run 2**
陽イオン交換クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
プロテイン A アフィニティクロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
陰イオン交換クロマトグラフィー	ND	ND	[redacted]	[redacted]	ND	ND	[redacted]	[redacted]
低 pH ウイルス不活化（pH [redacted] - [redacted], [redacted] h）	[redacted]	[redacted]	ND	ND	[redacted]	[redacted]	ND	ND
[redacted]カラム製造工程(固定化)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総クリアランス指数	11.91 [redacted]		9.88 [redacted]		13.43 [redacted]		6.02 [redacted]	

[a] 総クリアランス指数の算出には用いなかった。

[b] 総クリアランス指数の算出に用いた。

ND = Not determined

1.12 添付資料一覧－第3部に含まれる資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1	改訂	General Information - Nomenclature / BAY 81-8973 solution	S.1.1.01#009367260_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2.1	改訂	General Information - Structure / BAY 81-8973 solution	S.1.2.01#009367261_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2.2	新規追加	Structure Elucidation Primary Structure / BAY 81-8973 solution	S.3.1.81#011551585_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3.1	変更なし	General Information - General Properties / BAY 81-8973 solution	S.1.3.01#008204133_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.1.1	変更なし	Manufacturer(s) / BAY 81-8973 solution	S.2.1.01#009784475_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.1	改訂	Manufacturing Process - Description for fermentation/cell culture / BAY 81-8973 solution	S.2.2.61#009368506_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.2	改訂	Manufacturing Process - Description for Harvest and Isolation / BAY 81-8973 solution	S.2.2.71#009368507_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.3	改訂	Manufacturing Process - Description for Purification / BAY 81-8973 solution	S.2.2.81#009368726_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.4	改訂	Manufacturing Process - Description, Filling, Storage and Transportation Intermediate Drug Substance / BAY 81-8973 solution	S.2.2.91#009368727_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.5	変更なし	Manufacturing Process - Flow Diagram for fermentation/cell culture / BAY 81-8973 solution	S.2.2.60#008204582_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.6	変更なし	Manufacturing Process - Flow Diagram for Harvest and Isolation / BAY 81-8973 solution	S.2.2.70#008209033_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.7	変更なし	Manufacturing Process - Flow Diagram for Purification / BAY 81-8973 solution	S.2.2.80#008209466_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.8	変更なし	Manufacturing Process - Harvest and Isolation - Batch Definition / BAY 81-8973 solution	S.2.2.78#008393389_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.9	変更なし	Manufacturing Process - Purification - Batch Definition / BAY 81-8973 solution	S.2.2.88#008393397_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2.10	変更なし	Manufacturing Process - Purification - Reprocessing / BAY 81-8973 solution	S.2.2.89#008394578_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.1	改訂	Manufacturing Process - Description for Purification / BAY 81-8973 solution	S.2.2.81#009368726_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.3.2	変更なし	Raw Materials - Cell Bank/fermentation/cell culture / BAY 81-8973 solution	S.2.3.60#008443152_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.3	変更なし	Raw Materials - Harvest and Isolation / BAY 81-8973 solution	S.2.3.70#008395212_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.4	変更なし	Raw Materials - Purification / BAY 81-8973 solution	S.2.3.80#008395210_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.5	変更なし	Raw Materials - Specification for Cell Bank/fermentation/cell culture / Cell culture medium material	S.2.3.61#008395211_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.6	変更なし	Raw Materials - Specification for Harvest and Isolation / Filter [redacted] - [redacted]	S.2.3.71#008419130_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.7	変更なし	Raw Materials - Specification for Harvest and Isolation / Filter [redacted] - [redacted]	S.2.3.71#008419131_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.8	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted]chemical	S.2.3.02#006630533_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.9	変更なし	Raw Materials - Specification for Purification / [redacted] chemical	S.2.3.81#008443154_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.10	変更なし	Raw Materials - Specification for Purification / Antibody [redacted] resin	S.2.3.81#008600895_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.11	変更なし	Raw Materials - Specification for Purification / [redacted] affinity chromatographic resin chemical	S.2.3.81#006624594_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.12	変更なし	Raw Materials - Specification for Purification / [redacted] resin	S.2.3.81#008443153_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.13	変更なし	Raw Materials - Specification for Purification / Filter [redacted] - [redacted]	S.2.3.81#008443156_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.14	変更なし	Raw Materials - Specification for Purification / Filter [redacted] - Viral Filter [redacted]	S.2.3.81#008443155_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.15	改訂	Manufacturing Process - Description for fermentation/cell culture / BAY 81-8973 solution	S.2.2.61#009368506_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.16	改訂	Manufacturing Process - Description for Harvest and Isolation / BAY 81-8973 solution	S.2.2.71#009368507_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.17	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#008557488_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.18	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#008557489_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.19	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006974916_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.20	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#008558743_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.3.21	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02#008558744_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.22	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#008558745_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.23	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006611355_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.24	変更なし	Raw Materials - Specification for Cell Bank/fermentation/cell culture / Insulin [redacted] (recombinant human)	S.2.3.61#009011065_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.25	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006611661_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.26	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#008559292_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.27	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical [redacted]	S.2.3.02#008559295_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.28	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#008564024_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.29	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006630259_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.30	変更なし	Raw Material - Specification / Water for injections liquid	S.2.3.02#006630260_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.31	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006975247_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.32	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006621092_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.33	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006974915_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.34	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006608736_04	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.35	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] material	S.2.3.02#008559294_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.36	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006975248_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.37	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] liquid 99.5 %	S.2.3.02#006608741_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.38	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006611354_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.39	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006611360_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.40	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical [redacted] [redacted] (plant derived)	S.2.3.02#006613702_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.41	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006975244_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.42	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical (gas)	S.2.3.02#006578732_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.43	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006608979_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.3.44	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006974914_04	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.45	改訂	Cell Banking System, Characterization and Testing - Master Cell Bank / BAY 81-8973 solution	S.2.3.50#009368728_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.46	改訂	Cell Banking System, Characterization and Testing - Working Cell Bank / BAY 81-8973 solution	S.2.3.51#009368729_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.47	変更なし	Control of Source and Starting Materials of Biological Origin - Cell Bank / BAY 81-8973 solution	S.2.3.53#008395208_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.48	改訂	Source, History and Generation of Cell Substrate / BAY 81-8973 solution	S.2.3.54#011486697_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.49	変更なし	Manufacturing Process - Description for Cell Bank / Antibody [redacted] resin	S.2.2.51#004680510_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.50	変更なし	Manufacturing Process - Flow Diagram for Fermentation / Antibody [redacted] resin	S.2.2.60#005408494_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3.51	変更なし	Manufacturing Process - Flow Diagram for Purification / Antibody [redacted] resin	S.2.2.80#004686653_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.1	変更なし	Discussion and Control of Critical Steps / BAY 81-8973 Method	S.2.4.01#008581543_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.2	変更なし	Control of Intermediates / BAY 81-8973 solution - [redacted]	S.2.4.03#008448456_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.3	変更なし	Control of Intermediates - Justification of Specification / BAY 81-8973 Method	S.2.4.06#008448457_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.4	改訂	Control of Intermediates - Stability Data for Isolation / BAY 81-8973 Method	S.2.4.78#011478685_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.5	変更なし	Process Validation - Harvest and Isolation / BAY 81-8973 solution	S.2.5.71#008454649_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.6	変更なし	Control Methods for Intermediates - Method Development / BAY 81-8973 Method for [redacted] and [redacted]	S.2.4.08#008619580_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.7	変更なし	Control Methods for Intermediates - Method Development / BAY 81-8973 Method - Quantitation of [redacted]	S.2.4.08#008619582_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.8	変更なし	Control of Intermediates - Harvest and Isolation / BAY 81-8973 Method - Quantitation of [redacted]	S.2.4.71#008448460_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.9	変更なし	Control of Intermediates - Harvest and Isolation / BAY 81-8973 Method - [redacted]	S.2.4.71#008448461_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.10	変更なし	Control of Intermediates - Harvest and Isolation / BAY 81-8973 Method - [redacted]	S.2.4.71#008448917_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.11	変更なし	Control of Intermediates - Harvest and Isolation / BAY 81-8973 solution - [redacted]	S.2.4.71#008448918_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.2.4.12	変更なし	Control of Intermediates - Harvest and Isolation / BAY 81-8973 Method - [redacted]	S.2.4.71#008448919_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4.13	変更なし	Batch Analyses for Intermediates - Harvest and Isolation / BAY 81-8973 Method	S.2.4.72#008448920_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5.1	変更なし	Process Validation - Summary / BAY 81-8973 solution	S.2.5.01#008453899_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5.2	変更なし	Process Validation - fermentation/cell culture / BAY 81-8973 solution	S.2.5.61#008454647_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5.3	変更なし	Process Validation - Harvest and Isolation / BAY 81-8973 solution	S.2.5.71#008454649_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5.4	変更なし	Process Validation - Purification / BAY 81-8973 solution	S.2.5.81#008454652_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5.5	変更なし	Manufacturing Process Development - Purification / BAY 81-8973 solution	S.2.6.80#008455194_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.1	変更なし	Manufacturing Process Development / BAY 81-8973 solution	S.2.6.01#008455191_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.2	変更なし	Manufacturing Process Development - fermentation/cell culture / BAY 81-8973 solution	S.2.6.60#008455192_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.3	改訂	Manufacturing Process Development - Harvest and Isolation / BAY 81-8973 solution	S.2.6.70#011478142_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.4	変更なし	Manufacturing Process Development - Purification / BAY 81-8973 solution	S.2.6.80#008455194_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6.5	変更なし	Manufacturing Process Development / BAY 81-8973 solution - extractables/leachables	S.2.6.01#008600897_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.1	変更なし	Structure Elucidation - Summary of Biochemical Characterization / BAY 81-8973 solution	S.3.1.80#008209029_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.2	改訂	Structure Elucidation Primary Structure / BAY 81-8973 solution	S.3.1.81#011551585_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.3	改訂	Structure Elucidation - Post-translational Modification / BAY 81-8973 solution	S.3.1.83#011486698_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.4	変更なし	Method Development for Chromatography Assays / BAY 81-8973 Method	S.4.3.87#008467333_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.1.5	変更なし	Structure Elucidation - Biological, Immunological and Physicochemical Properties / BAY 81-8973 solution	S.3.1.84#008209030_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.1	変更なし	Potential Impurities - Characterization of Host Cell Impurities / BAY 81-8973 solution	S.3.2.80#008461392_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.2	変更なし	Potential Impurities - Characterization of fermentation/cell culture-Derived Impurities / BAY 81-8973 solution	S.3.2.60#008468004_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.3.2.3	変更なし	Potential Impurities - Characterization of Purification Derived Impurities / BAY 81-8973 solution	S.3.2.82#008461393_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.4	改訂	Potential Impurities - Clearance of Host Cell-Derived Impurities / BAY 81-8973 solution	S.3.2.84#011473862_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.5	改訂	Potential Impurities - Clearance of fermentation/cell culture-Derived Impurities / BAY 81-8973 solution	S.3.2.61#011524867_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.6	改訂	Potential Impurities - Clearance of Purification-Derived Impurities / BAY 81-8973 solution	S.3.2.83#011478146_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2.7	変更なし	Impurities - Related Substances - Characterization and Clearance of Product Related Substances / BAY 81-8973 solution	S.3.2.85#008461397_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.1.1	改訂	Specification / BAY 81-8973 solution	S.4.1.01#009368730_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.1	変更なし	Test Procedure / BAY 81-8973 solution	S.4.2.01#008461399_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.2	変更なし	Test Procedure - Other Methods / BAY 81-8973 Method	S.4.2.92#009370371_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.3	改訂	Test Procedure for Electrophoresis Assays / BAY 81-8973 Method	S.4.2.82#009369246_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.4	改訂	Test Procedure for Chromatography Assays / BAY 81-8973 Method	S.4.2.81#009368732_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.5	改訂	Test Procedure for Immunoassays / BAY 81-8973 Method	S.4.2.83#009369247_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.6	変更なし	Test Procedure for Endotoxins / BAY 81-8973 Method	S.4.2.91#009370370_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.7	変更なし	Test Procedure for Microbial Purity / BAY 81-8973 Method	S.4.2.90#009370369_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.8	改訂	Test Procedures for Potency and Content / BAY 81-8973 Method	S.4.2.80#009368731_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.1	変更なし	Validation of Electrophoresis Assays / BAY 81-8973 Method	S.4.3.82#008467330_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.2	変更なし	Validation of Chromatography Assays / BAY 81-8973 solution	S.4.3.81#008467329_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.3	変更なし	Validation of Immunoassays / BAY 81-8973 Method	S.4.3.83#008467331_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.4	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / BAY 81-8973 Method	S.4.3.08#010007497_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.5	変更なし	Validation of Test for Endotoxins / BAY 81-8973 solution	S.4.3.07#008462147_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.6	変更なし	Validation of Test for Microbial Purity / BAY 81-8973 solution	S.4.3.06#008461713_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.7	変更なし	Validation of Potency and Content Assays / BAY 81-8973 solution	S.4.3.80#008462150_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.S.4.3.8	変更なし	Test Procedure for Electrophoresis Assays / BAY 81-8973 Method	S.4.2.82#009369246_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.9	変更なし	Method Development for Electrophoresis Assays / BAY 81-8973 Method	S.4.3.88#008467998_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.10	変更なし	Method Development for Chromatography Assays / BAY 81-8973 Method	S.4.3.87#008467333_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.11	変更なし	Method Development for Immunoassays / BAY 81-8973 Method	S.4.3.89#008467999_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.12	変更なし	Method Development of Test Methods - Other Methods / BAY 81-8973 Method	S.4.3.98#008425573_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.13	変更なし	Method Development for Potency Assays / BAY 81-8973 Method	S.4.3.86#008601552_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.1	変更なし	Batch Analyses - Development / BAY 81-8973 solution	S.4.4.02#008468000_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.2	変更なし	Batch Analyses / BAY 81-8973 solution	S.4.4.01#009370372_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4.3	新規追加	Structure Elucidation - Post-translational Modification / BAY 81-8973 solution	S.3.1.83#011486698_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5.1	改訂	Justification of Specification / BAY 81-8973 solution	S.4.5.01#009370373_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5.1	改訂	Reference Standard / BAY 81-8973 solution	S.5.01#009370374_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5.2	変更なし	Preparation of the Reference Standard / BAY 81-8973 solution	S.5.02#008420210_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.1	変更なし	Description of Primary Packaging Material / Storage [redacted] packaging - [redacted]	S.6.02#008420208_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6.2	変更なし	Development of the Container Closure System / BAY 81-8973 solution	S.6.30#008420206_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.1.1	改訂	Stability Summary / BAY 81-8973 solution	S.7.1.01#008581540_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / BAY 81-8973 solution	S.7.2.01#008420203_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.1	改訂	Stability Summary / BAY 81-8973 solution	S.7.1.01#008581540_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.2	改訂	Stability Data / BAY 81-8973 solution	S.7.3.01#010374651_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.3	新規追加	Batch Analyses / BAY 81-8973 solution	S.4.4.01#009370372_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.4	新規追加	Structure Elucidation - Post-translational Modification / BAY 81-8973 solution	S.3.1.83#011486698_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.5	新規追加	Justification of Specification / BAY 81-8973 solution	S.4.5.01#009370373_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.6	新規追加	Stability Data - Additional Data / BAY 81-8973 solution	S.7.3.11#011340072_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.1.1	変更なし	Description of the Drug Product / BAY81-8973 lyophilisate with diluent prefilled syringe	P.1.01#008393391_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.2	変更なし	Composition of the Drug Product / BAY 81-8973 lyophilisate	P.1.02#009370375_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Excipient / BAY 81-8973 lyophilisate	P.2.1.50#009370377_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.1.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Excipient / BAY 81-8973 lyophilisate	P.2.1.50#009370377_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / BAY 81-8973 lyophilisate	P.2.2.01#009824920_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / BAY 81-8973 lyophilisate	P.2.2.01#009824920_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2.3.1	改訂	Physicochemical and Biological Properties of the Drug Product / BAY 81-8973 lyophilisate	P.2.2.04#011478687_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / BAY 81-8973 lyophilisate	P.2.3.01#008400637_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process - Bulking/Filling / BAY 81-8973 lyophilisate	P.2.3.50#010014655_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3.3	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process - Freeze Drying / BAY 81-8973 lyophilisate	P.2.3.60#008400639_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / BAY 81-8973 lyophilisate with reconstitution cap	P.2.4.01#008401762_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / BAY 81-8973 lyophilisate with aluminum seal	P.2.4.01#008401761_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.3	変更なし	Container Closure Functionality / Reconstitution cap [redacted] ([redacted]) packaging	P.2.4.04#008564794_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.4	変更なし	Compatibility of Drug Product with Packaging Materials / BAY 81-8973 lyophilisate	P.2.4.05#008401765_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.5	変更なし	Extraction Studies / BAY 81-8973 lyophilisate	P.2.4.06#008401766_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.6	新規追加	Description of Packaging Material / Glass vial 10 mL colorless glass [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.02#008676692_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.7	新規追加	Description of Packaging Material / Stopper [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.02#008676693_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.8	新規追加	Description of Primary Packaging Material / Diluent Prefilled Syringe	T.11.04#000513908_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.9	新規追加	Description of the Primary Packaging Material / Diluent prefilled syringe 5 mL	T.11.04#001444510_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.10	新規追加	Stability Data - On-going Studies / Diluent prefilled syringe 2.5 mL, 5 mL [redacted] Annual Batches	P.8.3.02#004230702_12	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.2.4.11	新規追加	Container Closure Integrity / Diluent prefilled syringe 2.5 mL [redacted]	P.2.4.02#006178467_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.12	新規追加	Proof of Container/Closure Integrity / Diluent prefilled syringe 5 mL	T.11.30#001444452_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.13	新規追加	Packaging Materials / Diluent prefilled syringe 2.5 mL	P.7.01#009458027_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4.14	新規追加	Packaging Materials / Diluent prefilled syringe 5 mL	P.7.01#009457097_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5.1	変更なし	Container Closure Integrity / BAY 81-8973 lyophilisate with reconstitution cap	P.2.4.02#008401764_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5.2	変更なし	Container Closure Integrity / BAY 81-8973 lyophilisate with aluminum seal	P.2.4.02#008401763_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.6.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Compatibility / BAY 81-8973 lyophilisate with reconstitution cap and administration sets [redacted] and [redacted]	P.2.6.01#008401767_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.6.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Compatibility / BAY 81-8973 lyophilisate with [redacted] [redacted] and administration sets [redacted] and [redacted]	P.2.6.01#008401769_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.6.3	変更なし	Device Description / Administration set ([redacted]) medical device	STED.2.1.01#008530674_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.6.4	変更なし	Device Description / [redacted] infusion set with [redacted] ([redacted]) medical device	STED.2.1.01#008962598_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1.1	変更なし	Manufacturing Sites / BAY 81-8973 lyophilisate	P.3.1.01#009370378_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.1.2	新規追加	Manufacturing Sites / Diluent prefilled syringe 2.5 mL, 5mL	P.3.1.01#009862818_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.1	変更なし	Batch Formula / BAY 81-8973 lyophilisate	P.3.2.01#009697031_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.1	変更なし	Manufacturing Process / BAY 81-8973 lyophilisate	P.3.3.01#008565546_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.2	改訂	Manufacturing Process - Bulking/Filling / BAY 81-8973 lyophilisate	P.3.3.50#009370596_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.3	改訂	Manufacturing Process - Freeze Drying / BAY 81-8973 lyophilisate	P.3.3.60#009370597_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.4	改訂	Manufacturing Process - Inspection and Warehouse / BAY 81-8973 lyophilisate	P.3.3.70#009783898_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.3.3.5	変更なし	Description of Packaging Material / Glass vial 10 mL colorless glass [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.02#008676692_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.6	変更なし	Description of Packaging Material / Stopper [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.02#008676693_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.7	変更なし	Description of Packaging Material / Reconstitution cap [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.02#008676691_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.8	新規追加	Manufacturing Process / Diluent prefilled syringe 2.5 mL	P.3.3.01#008735262_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3.9	新規追加	Manufacturing Process / Diluent prefilled syringe 5 mL	P.3.3.01#008735261_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.1	変更なし	Control of Critical Steps - Bulking/Filling / BAY 81-8973 lyophilisate	P.3.4.50#008600898_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.2	変更なし	Control of Critical Steps - Freeze Drying / BAY 81-8973 lyophilisate	P.3.4.60#009034762_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.3	改訂	Control of Critical Steps - Inspection/Warehouse / BAY 81-8973 lyophilisate	P.3.4.70#011510058_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.4	新規追加	Control of Critical Steps / Diluent prefilled syringe 2.5 mL	P.3.4.01#008703162_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4.5	新規追加	Control of Critical Steps / Diluent prefilled syringe 5 mL	P.3.4.01#008703164_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.1	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / BAY 81-8973 lyophilisate	P.3.5.01#008600899_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.2	変更なし	Process Validation and/or Evaluation - Bulking/Filling / BAY 81-8973 lyophilisate	P.3.5.50#008600900_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5.3	変更なし	Process Validation and/or Evaluation - Freeze-Drying / BAY 81-8973 lyophilisate	P.3.5.60#008600901_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.1	変更なし	Quality Reference / L-Histidine excipient	P.4.1.01#006608328_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.2	変更なし	Quality Reference / Glycine excipient	P.4.1.01#006608325_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.4.1.3	変更なし	Quality Reference / Sucrose excipient	P.4.1.01#006847406_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.4	変更なし	Quality Reference / Sodium chloride excipient	P.4.1.01#006608734_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.5	変更なし	Quality Reference / Calcium chloride dihydrate excipient	P.4.1.01#006972334_04	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.6	変更なし	Quality Reference / Polysorbate 80 excipient [redacted] (plant derived)	P.4.1.01#006608735_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.7	変更なし	Quality Reference / [redacted] excipient	P.4.1.01#006972332_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5.1	変更なし	TSE Assessment / BAY 81-8973 lyophilisate	A.2.01#008488304_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.1	改訂	Shelf Life Specification / BAY 81-8973 lyophilisate 250 I_U	P.5.1.02#009370598_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.2	改訂	Shelf Life Specification / BAY 81-8973 lyophilisate 500 I_U	P.5.1.02#009370599_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.3	改訂	Shelf Life Specification / BAY 81-8973 lyophilisate 1000 I_U	P.5.1.02#009370600_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.4	改訂	Shelf Life Specification / BAY 81-8973 lyophilisate 2000 I_U	P.5.1.02#009370601_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.5	改訂	Shelf Life Specification / BAY 81-8973 lyophilisate 3000 I_U	P.5.1.02#009370602_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.1	変更なし	Test Procedure / BAY 81-8973 Method	P.5.2.01#008580690_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.2	変更なし	Test Procedure - Other Methods / BAY 81-8973 Method	P.5.2.72#009370787_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.3	改訂	Test Procedure for Electrophoresis Assays / BAY 81-8973 Method	P.5.2.62#009370605_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.4	改訂	Test Procedure for Chromatography Assays / BAY 81-8973 Method	P.5.2.61#009370604_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.5	変更なし	Test Procedure for Endotoxins / BAY 81-8973 Method	P.5.2.71#009370786_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.6	変更なし	Test Procedure for Sterility / BAY 81-8973 Method	P.5.2.69#008580692_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.7	改訂	Test Procedures for Potency and Content / BAY 81-8973 Method	P.5.2.60#009370603_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.1	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / BAY 81-8973 Method	P.5.3.08#008669078_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.2	変更なし	Validation of Electrophoresis Assays / BAY 81-8973 Method	P.5.3.62#008670063_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.3	変更なし	Validation of Chromatography Assays / BAY 81-8973 Method	P.5.3.61#008670062_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3.4	変更なし	Validation of Test for Endotoxins / BAY 81-8973 Method ([redacted])	P.5.3.07#008581417_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.5	変更なし	Validation of Test for Sterility / BAY 81-8973 Method ([redacted])	P.5.3.05#008581414_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.6	変更なし	Validation of Potency Assays and Content / BAY 81-8973 Method	P.5.3.60#008581419_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.7	変更なし	Method Development - Other Methods / BAY 81-8973 Method	P.5.3.22#008669079_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.8	変更なし	Method Development for Electrophoresis Assays / BAY 81-8973 Method	P.5.3.68#008675127_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.9	変更なし	Method Development for Chromatography Assays / BAY 81-8973 Method	P.5.3.67#008675126_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.10	変更なし	Method Development for Potency Assays and Content / BAY 81-8973 lyophilisate	P.5.3.66#008675125_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.1	変更なし	Batch Analyses - Development / BAY 81-8973 lyophilisate	P.5.4.02#009370789_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4.2	変更なし	Batch Analyses / BAY 81-8973 lyophilisate	P.5.4.01#009370788_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.1	変更なし	Impurities in the Drug Product / BAY 81-8973 lyophilisate	P.5.5.01#008676686_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5.2	変更なし	Impurities - [redacted] Impurities / BAY 81-8973 lyophilisate	P.5.5.05#008914937_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6.1	改訂	Justification of Specification / BAY 81-8973 lyophilisate	P.5.6.01#009370790_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.6.1	変更なし	Reference Standard / BAY 81-8973 lyophilisate	P.6.01#008676690_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.1	変更なし	Packaging Materials / BAY 81-8973 lyophilisate with reconstitution cap	P.7.01#009364970_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.2	変更なし	Packaging Materials / BAY 81-8973 lyophilisate with aluminum seal	P.7.01#009989715_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.3	変更なし	Description of Packaging Material / Glass vial 10 mL colorless glass [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.02#008676692_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.4	変更なし	Description of Packaging Material / Stopper [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.02#008676693_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.5	変更なし	Description of Packaging Material / Reconstitution cap [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.02#008676691_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.7.6	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Glass vial 10 mL colorless glass [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.03#008676808_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.7	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Stopper [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.03#008676809_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.8	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Reconstitution cap [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.03#008676695_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.9	変更なし	Drawings of Packaging Materials (Primary Container / Functional Secondary Container) / Glass vial 10 mL colorless glass [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.04#008676812_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.10	変更なし	Drawings of Packaging Materials (Primary Container / Functional Secondary Container) / Stopper [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.04#008676813_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.11	変更なし	Drawings of Packaging Materials (Primary Container / Functional Secondary Container) / Reconstitution cap [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.04#008676811_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.12	変更なし	Packaging Process / BAY 81-8973 lyophilisate	P.3.3.04#008565554_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.13	新規追加	Packaging Materials / Diluent prefilled syringe 2.5 mL	P.7.01#009458027_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7.14	新規追加	Packaging Materials / Diluent prefilled syringe 5 mL	P.7.01#009457097_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.1	改訂	Stability Summary / BAY 81-8973 lyophilisate	P.8.1.01#009370792_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.1.2	改訂	Shelf Life / BAY 81-8973 lyophilisate	P.8.1.02#009792746_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / BAY 81-8973 lyophilisate	P.8.2.01#008581537_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.1	改訂	Stability Data - Clinical Trial Batches / BAY 81-8973 lyophilisate	P.8.3.30#011348241_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.2	改訂	Stability Data / BAY 81-8973 lyophilisate	P.8.3.01#008676817_06	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.3	改訂	Stability Summary / BAY 81-8973 lyophilisate	P.8.1.01#009370792_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.4	新規追加	Batch Analyses - Development / BAY 81-8973 lyophilisate	P.5.4.02#009370789_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.5	新規追加	Batch Analyses / BAY 81-8973 lyophilisate	P.5.4.01#009370788_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.6	新規追加	Stability Data - Additional Data / BAY 81-8973 lyophilisate (Clinical Trial Batches)	P.8.3.11#011350475_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.P.8.3.7	新規追加	Stability Data - Additional Data / BAY 81-8973 lyophilisate	P.8.3.11#011349215_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1.1	変更なし	Facilities and Equipment - Drug Substance / [redacted] site	A.1.01#008204009_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1.2	変更なし	Facilities and Equipment - Drug Product / [redacted] site	A.1.02#008204010_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1.3	変更なし	Qualification/Validation of Facilities and Equipment / [redacted] drug substance	A.1.03#008204011_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1.4	変更なし	Qualification/Validation of Facilities and Equipment / [redacted] drug product	A.1.03#008204128_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.1	変更なし	TSE Assessment - Raw Materials / BAY 81-8973 lyophilisate	A.2.2.50#008580684_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.2	変更なし	Clearance Testing - Purification Process Clearance Testing / BAY 81-8973 lyophilisate	A.2.4.50#008488307_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.3	変更なし	TSE Assessment / BAY 81-8973 lyophilisate	A.2.01#008488304_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.4	改訂	Virological Safety / BAY 81-8973 lyophilisate	A.2.03#011515873_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.5	変更なし	Cell Bank - Virological Safety / BAY 81-8973 lyophilisate - Summary	A.2.3.50#008530673_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.6	変更なし	Cell Bank - Virological Safety / BAY 81-8973 lyophilisate - MCB Report (Part 1 of 2)	A.2.3.50#008488306_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.7	変更なし	Cell Bank - Virological Safety / BAY 81-8973 lyophilized powder - MCB Report (Part 2 of 2)	A.2.3.50#008530675_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.8	変更なし	Cell Bank - Virological Safety / BAY 81-8973 lyophilized powder - WCB and EOP Reports	A.2.3.50#008530676_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.9	変更なし	Study Reports of Virus Clearance Validation / BAY 81-8973 lyophilisate - Summary	A.2.50#008488722_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.10	新規追加	Virological Safety / BAY 81-8973 lyophilisate - Human Plasma Protein Solution, [redacted]%	A.2.03#011516533_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.11	新規追加	Clearance Potential of the Fractionation Process for Viruses / Human Plasma Protein Solution (HPPS)	T.19.31#001088731_02	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.12	新規追加	Clearance Potential of the Purification Process for Viruses Viral Validation and Robustness of the Pasteurization Step / Human Plasma Protein Solution, [redacted]% (HPPS)	T.20.31#001875260_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.13	新規追加	Virus Clearance Summary of the Purification Process / Human Plasma Protein Solution, [redacted]% (HPPS)	T.20.33#000514076_03	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.14	新規追加	Study No. PSV-06-01-818973, Quantification of Endogenous Retrovirus-like Particles (R-type) in BHK Cell Culture of KG-PF Production	A.2.50#008529299_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.A.2.15	新規追加	Study No. PSV-06-03-818973, Quantification of Endogenous Retrovirus-like Particles (R-type) in BHK Cell Culture of KG-PF Production	A.2.50#008529300_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.16	新規追加	Study No. PSV-07-03-818973, Inactivation of Xenotropic Murine Leukemia Virus (X-MuLV) with [redacted] used in the manufacturing of BAY 81-8973	A.2.50#008529823_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.17	新規追加	Study No. PSV-07-06-818973, Evaluation of Endogenous Retrovirus-like Particles in BHK Cell Cultures Used for BAY 81-8973 (KG-PF) Clinical Manufacturing	A.2.50#008529830_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.18	新規追加	Study No. PSV-08-01-818973, Evaluation of Virus Removal by [redacted] Viral Filter Used in Manufacturing of BAY 81-8973	A.2.50#008529831_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.19	新規追加	Study No. PSV-08-02-818973, Inactivation of Pseudorabies Virus (PRV) with [redacted] used in the Manufacturing of BAY 81-8973	A.2.50#008529832_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.20	新規追加	Study No. PSV-08-03-818973, Clearance of Xenotropic Murine Leukemia Virus by [redacted] Chromatography Step in cGMP Manufacturing of Bay 81-8973	A.2.50#008530334_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.21	新規追加	Study No. PSV-08-04-818973, Removal of Xenotropic Murine Leukemia Virus (X-MuLV) and Porcine Parvovirus (PPV) by [redacted] Antibody Affinity Column Chromatography Step in cGMP Manufacturing of BAY 81-8973	A.2.50#008530336_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.22	新規追加	Study No. PSV-08-05-818973, Clearance of Xenotropic Murine Leukemia Virus Achieved by [redacted] during Manufacturing of rFVIII with Plasma Protein Free Cell Culture Process (BAY 81-8973)	A.2.50#008530337_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.23	新規追加	Study No. PSV08-06-818973, Evaluation of Pseudorabies Virus Removal by [redacted] Viral Filter Used in Manufacturing of BAY 81-8973	A.2.50#008530339_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.24	新規追加	Study No. PSV08-07-818973, Evaluation of Reovirus 3 Removal by [redacted] Viral Filter Used in Manufacturing of BAY 81-8973	A.2.50#008530340_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.25	新規追加	Study No. PSV-09-02-818973, Clearance of Pseudorabies Virus and Reovirus 3 by [redacted], and Clearance of Pseudorabies Virus, Reovirus 3 and Xenotropic Murine Leukemia Viruses by [redacted] during Manufacturing of rFVIII with Plasma Protein Free Cell Culture Process (BAY 81-8973)	A.2.50#008530341_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.26	新規追加	Study No. PSV-09-04-818973, Evaluation of Pseudorabies Virus (PRV) and Reovirus 3 (Reo 3) Removal Using [redacted] Antibody Affinity Column Chromatography for cGMP Manufacturing of BAY 81-8973	A.2.50#008530342_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.27	新規追加	Study No. PSV-12-07-818973, Removal of Xenotropic Murine Leukemia Virus by Reused [redacted] and [redacted] during BAY 81-8973 Manufacturing	A.2.50#008530343_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2.A.2.28	新規追加	Study No. PSV-13-06-818973, Removal of Xenotropic Murine Leukemia Virus, Pseudorabies Virus, Porcine Parvovirus and Human Reovirus 3 by [redacted] Reused Resin Column Chromatography in the BAY 81-8973 Manufacturing Process	A.2.50#008841466_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.29	新規追加	Study No. PSV-14-01-818973, Removal of Xenotropic Murine Leukemia Virus and Porcine Pseudorabies Virus by [redacted] Reused Resin Chromatography in BAY 81-8973 Manufacturing Process	A.2.50#008841467_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2.30	新規追加	Clearance Testing - Purification Process Clearance Testing / Antibody [redacted] resin	A.2.4.50#011478684_01	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare 社	海外	社内報告書	評価資料
3.3.1	変更なし	The tertiary structure and domain organization of coagulation factor VIII	Blood 2008:111:1240-1247	Shen BW	-	-	海外	Blood 2008:111:1240-1247	参考資料
3.3.2	変更なし	Crystal Structure of Human Factor VIII: Implications for the Formation of the Factor IXa-Factor VIIIa Complex	Structure 2008:16:597-606	Ngo JCK	-	-	海外	Structure 2008:16:597-606	参考資料
3.3.3	変更なし	The B domain of coagulation factor VIII interacts with the asialoglycoprotein receptor	Journal of Thrombosis and Haemostasis 2005:3:1257-1265	Bovenschen N.	-	-	海外	Journal of Thrombosis and Haemostasis 2005:3:1257-1265	参考資料
3.3.4	変更なし	Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents	EMA, EMEA/CHMP/SWP/4446/2000, 2008	EMA	-	-	海外	-	参考資料
3.3.5	変更なし	USP 37 (2013), <232> Elemental Impurities - Limits	USP 37 (2013), <232> Elemental Impurities - Limits	USP	-	-	海外	-	参考資料
3.3.6	変更なし	WHO Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology, Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 814, 2013	WHO Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology, Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 814, 2013	WHO	-	-	海外	-	参考資料
3.3.7	変更なし	USP Ad Hoc Advisory Panel on Inorganic Impurities and Heavy Metals and USP staff General Chapter on Inorganic Impurities: Heavy Metals	Pharmacopeial Forum 34(5): 1345-1348	USP	-	-	海外	Pharmacopeial Forum 34(5): 1345-1348	参考資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.1	変更なし	BAY 81-8973 (Developmental Lot) Comparison of Efficacy with rFVIII-FS in Hemophilia A Mice	CB-[redacted]-20	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare,LLC, USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2	変更なし	BAY 81-8973 (Clinical Lot) Comparison of Efficacy with rFVIII-FS in Hemophilia A Mice	CB-[redacted]-05	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare,LLC, USA	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.3	変更なし	A Pharmacologic Evaluation of [redacted] using an Acute FVIII Dependent Bleed Model in the Hemophilic A (FVIII-/-) Mouse	CB-[redacted]-28	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare,LLC, USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.1	変更なし	Effects of BAY 81-8973 on pulmonary function of conscious unrestrained rats after single intravenous administration	A45049	[redacted]	[redacted]	Baye HealthCare, AG, Berlin, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.2	変更なし	BAY 81-8973: Influence on Cardio-Hemodynamics and ECG in Anesthetized Dogs after Short Intravenous Infusion	PH-35737	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare, AG, Wuppertal, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.1	変更なし	Method Validation for Quantification of BAY 81-8973 and BAY 14-2222 in rat, rabbit and dog plasma	PH-37950	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare, AG, Berlin, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.1	変更なし	BAY 81-8973 and BAY 14-2222: Determination of similarity of the pharmacokinetics of both test articles in male Sprague Dawley rats after single intravenous administration	A43910	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare, AG, Berlin, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.2	変更なし	BAY 81-8973 and BAY 14-2222: Determination of similarity of the pharmacokinetics of both test articles in New Zealand White rabbits after single intravenous administration	A43911	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare, AG, Berlin, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.1	変更なし	BAY 81-8973: A Single Dose Intravenous Toxicity Study in Male Sprague Dawley Rats (Test of Clinical Lots 27N1R50 and 27N1TR0)	PH-35700	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare AG, Wuppertal, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.2	変更なし	BAY 81-8973: A Single Dose Intravenous Toxicity Study in Male New Zealand White Rabbits (Test of Clinical Lots 27N1R50 and 27N1TR0)	PH-35701	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare AG, Wuppertal, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.1	変更なし	BAY 81-8973: 5-Day Repeat Dose Intravenous Toxicity Study in Male Sprague Dawley Rats (Test of Clinical Lot 27N1R50)	PH-35733	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare AG, Wuppertal, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.2	変更なし	BAY 81-8973: 5-Day Repeat Dose Intravenous Toxicity Study in Male New Zealand White Rabbits	PH-35732	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare AG, Wuppertal, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.1	変更なし	BAY 81-8973: Forward Mutation Assay In Vitro on L5178Y Cells for Detection of Induced Mutagenic Effects at The Thymidine Kinase (TK) Locus (Mouse Lymphoma Assay)	PH-37378	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare AG, Berlin, Germany	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.1.1	改訂	Exploratory Assessment of the Antigenicity of BAY 81-8973 and rFVIII-FS in Hemophilia A Mice following Five Weekly Intravenous Injections	CB-[redacted]-06	[redacted]	[redacted]	Bayer HealthCare, LLC, USA	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.1	変更なし	Salmonella-Escherichia coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay	RCB-[redacted]-03	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	初回（0000）提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.1	変更なし	Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation	FDA: Guidance for Industry	FDA	-	-	-	FDA: Guidance for Industry	-
4.3.2	変更なし	Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers.	FDA: Guidance for Industry	FDA	-	-	-	FDA: Guidance for Industry	-
4.3.3	変更なし	Nonclinical strategy considerations for safety pharmacology: evaluation of biopharmaceuticals.	Expert Opin Drug Saf 2013:12:91-102	Vargas HM	-	-	-	Expert Opin Drug Saf 2013:91-102	-
4.3.4	変更なし	Special comsiderations for conducting genotoxicity tests with protein materials	Mutagenesis 1995:10:393-398	Kirkland DJ	-	-	-	Mutagenesis 1995:10:393-398	-
4.3.5	変更なし	OECD Guideline for the Testing of Chemicals: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test.	OECD Guideline 476	OECD	-	-	-	OECD Guideline 476	-
4.3.6	変更なし	Guideline on immunogenecity assessment of biotechnology derived therapeutic proteins	EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006	EMA	-	-	-	EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006	-
4.3.7	変更なし	Tolerance to factor VIII in a transgenic mouse expressing human factor VIII cDNA carrying an Arg^{593} to Cys substitution	Thromb Haemost 2006:95:341-347	Bril WS	-	-	-	Thromb Haemost 2006:95:341-347	-
4.3.8	変更なし	Comparison of the immunogenicity of different therapeutic preparations of human factor VIII in the murine model of hemophilia A	Haematologica 2007:92:1423-1426	Delignat S	-	-	-	Haematologica 2007:92:1423-1426	-
4.3.9	変更なし	Long-term Persistence of Anti-fclctor VIII Antibody-secreting Cells in Hernophilic Mice after Treatment with Human Factor VIII	Thromb Haemost 2002:87:840-845	Hausl C	-	-	-	Thromb Haemost 2002:87:840-845	-
4.3.10	変更なし	Preventing restimulation of memory B cells in hemophilia A: a potential new strategy for the treatment of antibody-dependent immune disorders	Blood 2004:104:115-122	Hausl C	-	-	-	Blood 2004:104:115-122	-
4.3.11	変更なし	High-dose factor VIII inhibits factor VIII-specific memory B cells in hemophilia A with factor VIII inhibitors	Blood 2005:106:3415-3422	Hausl C	-	-	-	Blood 2005:106:3415-3422	-
4.3.12	変更なし	The humoral response to human factor VIII in hemophilia A mice	J Thromb Haemost 2007:5:512-519	Healey JF	-	-	-	J Thromb Haemost 2007:5:512-519	-
4.3.13	変更なし	Blockade of CD40/CD40 Ligand Interactions Prevents Induction of Factor VIII Inhibitors in Hemophilic Mice but Does not Induce Lasting Immune Tolerance	Thromb Haemost 2001:86:1345-1352	Reipert BM	-	-	-	Thromb Haemost 2001:86:1345-1352	-
4.3.14	変更なし	Exposure to Factor VIII Protein in the Presence of Phosphatidylserine Induces Hypo-responsiveness toward Factor VIII Challenge in Hemophilia A Mice	J Biol Chem 2013:288:17051-17056	Gaitonde P	-	-	-	J Biol Chem 2013:288:17051-17056	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.2.1	A multi-center Phase III uncontrolled open-label trial to evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973 in children with severe hemophilia A under prophylaxis therapy	PH-38067	[redacted]		Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.5.1	Population PK investigation of BAY 81-8973	R-9361	[redacted]		Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	
5.3.5.1.1	A two part, randomized, cross-over, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety profile of plasma protein-free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973) in previously treated subjects with severe hemophilia A under prophylaxis therapy	A62366	Enriquez MM	2009.12-2012.06	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.2	A two part, randomized, cross-over, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety profile of plasma protein-free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973) in previously treated subjects with severe hemophilia A under prophylaxis therapy ; Long-term Efficacy Open-label Program in Severe Hemophilia A Discasc (LEOPOLD 1)	PH-37225	Enriquez MM	2009.12-2013.03	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.3	12954_Additional	12954_Additional	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.1	A phase II/III, randomized, cross-over, open-label trial to demonstrate superiority of prophylaxis over on-demand therapy in previously treated subjects with severe hemophilia A treated with plasma protein-free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973)	PH-37042	Enriquez MM	2011.01-2012.12	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.2	14319_Additional	14319_Additional	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.3	A multi-center Phase III uncontrolled open-label trial to evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973 in children with severe hemophilia A under prophylaxis therapy	A51496	Enriquez MM	2011.06-2013.01	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.2.4	13400_Additional	13400_Additional	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.2.5	13400_Interim efficacy	13400_Interim efficacy	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.6	13400_Interim safety	13400_Interim safety	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.1	Addendum 2: Integrated analysis of efficacy of recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973) in subjects from clinical trials 12954 (LEOPOLD I) and 14319 (LEOPOLD II) in the indication hemophilia A	PH-37290	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.2	Integrated Analysis of Safety(Leo1+2)	IA_Safety	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.3	IA_Concomitant medication	IA_Concomitant medication	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.3.4	IA_Hypersensitivity	IA_Hypersensitivity	-	-	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	評価資料
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	症例一覧	-	-	-	-	社内報告書	-
5.3.7.2	実施されたすべての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	有害事象症例一覧	-	-	-	-	社内報告書	-
5.3.7.3	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	重篤有害事象一覧	-	-	-	-	社内報告書	-
5.3.7.4	実施されたすべての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	臨床検査値異常症例一覧	-	-	-	-	社内報告書	-
5.3.7.5	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	臨床検査値変動図	-	-	-	-	社内報告書	-
5.4.1	血液凝固異常症全国調査　平成25年度報告書	血液凝固異常症全国調査平成25年度報告書、公益財団法人エイズ予防財団 2014:3	公益財団法人エイズ予防財団	-	-	-	血液凝固異常症全国調査平成25年度報告書	参考資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.2	Definitions in Hemophilia. Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis	White GC 2nd et al., Thromb Haemost 2001:85(3):560	White GC 2nd	－	－	－	Thromb Haemost	参考資料
5.4.3	Guidelines for the management of hemophilia	Srivastava A et al., Haemophilia 2013:19:e1-e47	Srivastava A	－	－	－	Haemophilia	参考資料
5.4.4	インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013年改訂版	藤井輝久ら、血栓止血誌 2013:24(6):619-639	藤井輝久	－	－	－	血栓止血誌	参考資料
5.4.5	MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding)	National Hemophilia Foundation, MASAC Document #179; http://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac179.pdf (Accessed 2015 Apr 07)	National Hemophilia Foundation	－	－	－	MASAC Document	参考資料
5.4.6	A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A	Richards M et al., Br J Haematol 2010:149(4):498-507	Richards M	－	－	－	Br J Haematol	参考資料
5.4.7	血液凝固異常症全国調査　平成25年度報告書	血液凝固異常症全国調査平成25年度報告書、公益財団法人エイズ予防財団 2014:12	公益財団法人エイズ予防財団	－	－	－	血液凝固異常症全国調査平成25年度報告書	参考資料
5.4.8	Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products	EMA, EMA/CHMP/BPWP/1619/1999 rev.1, 2012	EMA	－	－	－	－	参考資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.9	国際共同治験に関する基本的考え方について	厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、薬食審査発第0928010号、平成19年9月28日	厚生労働省医薬食品局	-	-	-	-	参考資料
5.4.10	NOTE FOR GUIDANCE ON THE CLINICAL INVESTIGATION OF RECOMBINANT FACTOR VIII AND IX PRODUCTS	EMEA, CPMP/BPWG/1561/99, 2000	EMEA	-	-	-	-	参考資料
5.4.11	DRAFT GUIDELINE ON THE CLINICAL INVESTIGATION OF RECOMBINANT AND HUMAN PLASMA-DERIVED FACTOR VIII PRODUCTS	EMEA, EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009, 2009	EMEA	-	-	-	-	参考資料
5.4.12	CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PEDIATRIC POPULATION	ICH harmonised tripartite guideline, Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11, 2000	ICH Steering Committee	-	-	-	-	参考資料
5.4.13	Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics.	Vargas HM et al., J Pharmacol Toxicol Methods 2008:58(2):72-76	Vargas HM	-	-	-	J Pharmacol Toxicol Methods	参考資料
5.4.14	GUIDELINE ON THE CLINICAL INVESTIGATION OF RECOMBINANT AND HUMAN PLASMA-DERIVED FACTOR VIII PRODUCTS	EMA, EMA/CHMP/BPWP/144533/2009, 2011	EMA	-	-	-	-	参考資料
5.4.15	CORE SPC FOR HUMAN PLASMA DERIVED AND RECOMBlNANT COAGULATION FACTOR VIII PRODUCTS	EMEA, CPMP/BPWG/1619/99, 2000	EMEA	-	-	-	-	参考資料
5.4.16	Overview of Inhibitors.	Astermark J, Semin Hematol 2006:43:2(Suppl 4):S3-7	Astermark J	-	-	-	Semin Hematol	参考資料
5.4.17	Inhibitors in congenital coagulation disorders	Key NS, Br J Haematol. 2004:127(4):379-391	Key NS	-	-	-	Br J Haematol	参考資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.18	Elevated Serum Heat-Shock Protein 70 Levels in Patients with Acute Infection: Use of an Optimized Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	Njemini R et al., Scand J Immunol 2003:58(6):664-669	Njemini R	-	-	-	Scand J Immunol	参考資料
5.4.19	Serum heat shock protein and anti-heat shock protein antibody levels in aging	Rea IM et al., Exp Gerontol 2001:36(2):341-352	Rea IM	-	-	-	Exp Gerontol	参考資料