2.3 品質に関する概括資料の目次

2.3.S 原薬* 2
2.3.P 製剤* 7

2.3.S 原薬*

INN： octocog alfa

JAN: （日本名）オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）
（英 名）Octocog Beta (Genetical Recombination)

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。

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.

CAS 登録番号： 139076-62-3〔オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）〕

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

アミノ酸配列及びジスルフィド結合（続き）：

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

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

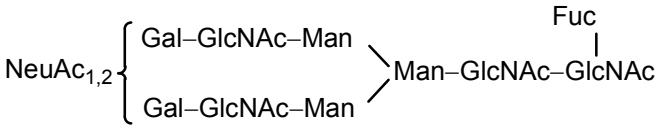
部分的糖鎖結合：H 鎖 N239, N1282, N1300, N1412；L 鎖 N162

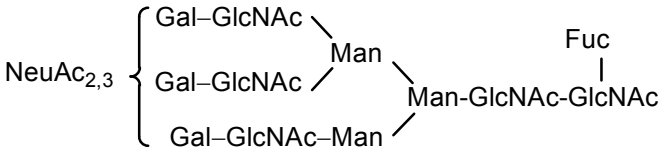
硫酸化：H 鎖 Y346, Y718, Y719, Y723；L 鎖 Y16, Y32

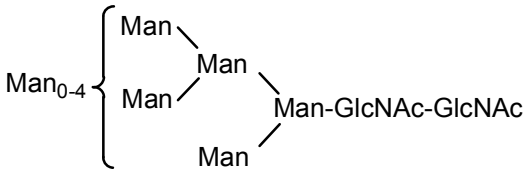
部分的硫酸化：H 鎖 Y395

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

分子式：

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

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

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

分子量：約350000

安定性：

試験	保存条件	結果
長期保存試験	凍結	安定
加速試験	5℃	品質の変化を認めた
苛酷試験	25℃	品質の変化を認めた

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

2.3.P 製剤*

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、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	1000 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位
添加剤	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	
	塩化カルシウム水和物	1.0mg			1.9mg	
	ポリソルベート 80	216μg			416μg	
	pH 調節剤	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。注射用水に溶かすとき、無色澄明の液となる。				
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）		日局 注射用水（容器入り）2.5mL			日局 注射用水（容器入り）5mL	

注 1）注射用水で溶解したとき

安定性：

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	ゴム栓及びガラス製バイアル	20～23ヵ月（継続中）	安定
加速試験	30℃	ゴム栓及びガラス製バイアル	12ヵ月	力価のわずかな低下傾向
苛酷試験（温度）	40℃	ゴム栓及びガラス製バイアル	6ヵ月	力価のわずかな低下傾向
苛酷試験（光）	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	一次包装品（ゴム栓及びガラス製バイアル） 二次包装品	120万 lx･hr 及び 200 W･h/m^2	一次包装品：品質の変化を認めた 二次包装品：安定

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え