2.6.1 緒言

BAY 81-8973 は、血友病 A の治療を目的とした完全長の遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）である。

BAY 81-8973 は、現承認品目の rFⅧ製剤であるコージネイト FS の有効成分と本質的に同一のものである。すなわち、BAY 81-8973 のアミノ酸配列はコージネイト FS と同一であり、分子式、たん白質分解プロセシング及び翻訳後修飾プロセス（糖鎖付加及び硫酸化）もコージネイト FS と同じである（2.3.S.1.2、2.3.S.3.1.2 参照）。また、BAY 81-8973 製剤中の rFⅧたん白質濃度及び添加剤組成もコージネイト FS と同じである。一方、BAY 81-8973 はコージネイト FS とは異なる新規のセルバンクから製造されており、そのセルバンクの細胞には、rFⅧの生産性を向上させるために、ヒト熱ショックたん白質 70（HSP70）遺伝子が組込まれている。また、製造工程にも幾つかの改良が加えられている。更に、細胞培養工程及び精製工程から、動物及びヒト由来の添加物が省かれ、非エンベロープウイルスの除去率向上のために、ウイルスろ過工程が導入されている（2.3.S.2.6、2.3.A.2.2 参照）。

BAY 81-8973 の化学的特性、並びに申請効能・効果及び申請用法・用量を以下に示す。

化学名又は本質	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。
分子量	265198.67（たん白質部分） 約 350000（糖たん白質として）
社内コード	BAY 81-8973
CAS 番号	139076-62-3
申請効能・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。
申請用法・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。

BAY 81-8973 は水溶性の糖たん白質であり、添加剤を含まない溶液中では不安定である。BAY 81-8973 の最終製剤は、添加剤を含む溶液で安定化され、凍結乾燥されている。

既存の rFⅧ製剤に関する多くの臨床及び非臨床試験成績が収集されていることも踏まえ、BAY 81-8973 の非臨床試験プログラムは、生物製剤開発に関して適用される各種ガイドラインに従っ

て計画、実施された。非臨床安全性試験は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH） S6(R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」、ICH M3(R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施について」並びに ICH S3A「トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンス」に準拠して実施し、安全性薬理試験は ICH S7A「安全性薬理試験ガイドライン」に準拠して実施した。[redacted]については、本邦を含め複数の国の医薬品規制当局と協議し、[redacted]（2.4.1 参照）。安全性試験は、血友病 A マウスを用いた探索的抗原性試験を除き、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って実施した。

非臨床試験の概要文において、臨床用量との比較には、定期補充療法の用量範囲の上限値である 50IU/kg を用いた。

BAY 81-8973 の非臨床試験の主要所見は以下のとおりである。

- BAY 81-8973 は *in vitro* で凝固活性を示した。また、血友病 A マウス出血モデルにおいて、コージネイト FS と同等の止血効果を示した。安全性薬理試験では、重要な器官系に対し、臨床的に問題となるような影響は認められなかった。

- 血友病 A マウスにおいて、血漿中 rFⅧ濃度と止血効果に相関関係（薬物動態／薬力学的作用の相関）が認められた。ラット及びウサギにおいて、BAY 81-8973 とコージネイト FS の薬物動態を AUC 及び終末相半減期に基づいて比較し、コージネイト FS に対する BAY 81-8973 の非劣性が確認された。

- 雄性ラット及び雄性ウサギを用いた単回投与毒性試験では最大で最高試験用量（4000IU/kg）まで、また、反復投与毒性試験では最大で最高試験用量（400IU/kg）まで、投与に関連した有害作用はみられなかった。

2.6.2　薬理試験の概要文の目次

2.6.2.1　まとめ 2

2.6.2.2　効力を裏付ける試験 3

2.6.2.2.1　*In vitro* 試験 3

2.6.2.2.2　*In vivo* 試験 3

2.6.2.2.2.1　血友病 A マウスにおける BAY 81-8973 とコージネイト FS の有効性の比較 3

2.6.2.3　副次的薬理試験 6

2.6.2.4　安全性薬理試験 6

2.6.2.4.1　中枢神経系 6

2.6.2.4.2　心血管系 7

2.6.2.4.2.1　*In vitro* 試験 7

2.6.2.4.2.2　*In vivo* 試験 7

2.6.2.4.3　呼吸器系 7

2.6.2.4.4　補足的安全性薬理試験 7

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用 8

2.6.2.6　考察及び結論 8

2.6.2.7　図表 9

引用文献一覧 9

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

凝固カスケードを構成する血液凝固因子の一つである血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）は、分子量約350,000 の糖たん白質であり、トロンビンによる限定分解で活性化された後、リン脂質及び第Ⅸ因子とともに、第Ⅹ因子の活性化を促進する。血管損傷後に、凝固カスケードを介して安定した凝血塊が形成されるためには FⅧが不可欠であるが、血友病 A 患者では遺伝的に FⅧが欠乏ないし低下しているため、傷害による出血や自然出血を生じ易い。このような血友病 A に対する治療法として、一般に、遺伝子組換え又は血漿由来の FⅧ製剤を静脈内投与する補充療法が施されている。BAY 81-8973 は、血友病 A に対する補充療法治療薬として開発された完全長の遺伝子組換えヒト FⅧ（rFⅧ）であり、以下の効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験により、その薬理学的プロファイルが確認されている。

効力を裏付ける試験として、血友病 A マウスを用いた二種類の出血モデル試験を実施し、BAY 81-8973 の止血効果を現承認品目のコージネイト FS と比較した。一つ目のモデルは、出血時補充療法を想定したモデルであり、急性の止血効果を評価した。二つ目のモデルは、定期補充療法を想定したモデルであり、予防投与（24 時間前投与）による止血効果を評価した。いずれのモデルにおいても、BAY 81-8973 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、BAY 81-8973 及びコージネイト 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濃度と止血効果との間に、薬物動態／薬力学的作用（PK/PD）相関が示唆された。

BAY 81-8973 は、内因性ヒト FⅧ（血漿由来 FⅧ）及びコージネイト FS と類似した薬剤であることから、副次的薬理試験は実施しなかった。

安全性薬理試験として、麻酔下のビーグル犬を用いた心血管機能〔心電図（ECG）を含む〕試験、並びに無拘束下の覚醒ラットを用いた呼吸機能試験を実施し、BAY 81-8973 単回静脈内投与による影響を評価した。中枢神経系については、FⅧが血液脳関門を通過し難いこと、また、コージネイト FS の中枢神経系への影響は報告されていないことから、中枢神経系に関する安全性薬理試験は実施しなかった。心血管機能試験において、BAY 81-8973 は心血管系、血行動態及び心電図（QT/QTc 間隔等）に影響を及ぼさなかった〔最高用量は 400IU/kg、臨床用量（2.6.1 参照）の約 8 倍〕。なお、BAY 81-8973 は高分子量たん白質であり、hERG カリウムチャネルを阻害する又は相互作用を生じる可能性は低いことから、hERG カリウムチャネルを含む心血管系イオンチャネルに関する *in vitro* 試験は実施しなかった。呼吸機能試験においては、最高用量（400IU/kg）を投与後、呼吸数及び分時換気量が一過性に増加した。120IU/kg ではそのような影響はみられなかった。400IU/kg で認められた影響は、投与後 1 時間以内に消失する可逆的で軽微な変化であったことから、生物学的に意味のある所見とは考えられなかった。呼吸機能への影響がみられた用量（400IU/kg）は臨床用量の約 8 倍であり、その最高血漿中濃度（C_{max}）は 7,724IU/L であった〔臨床での C_{max} は 1,301IU/L（50IU/kg 投与時）、2.4.4.1 参照〕。要約すると、安全性薬理試験において、BAY 81-8973 の忍容性は良好であり、呼吸機能に一過性の影響が認められたものの、生物学的に意味のある影響とは考えられず、BAY 81-8973 は生命維持に重要な器官系に対して、臨床的に問題となるような影響を及ぼさないと結論される。

BAY 81-8973 は、内因性ヒト FⅧ及びコージネイト FS と類似した薬剤であることから、薬物相互作用が生じる可能性は低いと考え、薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *In vitro* 試験

BAY 81-8973 の活性（力価）を合成基質法によりロットごとに測定し、また凝固一段法によっても測定した（2.3.P.2.2.3.10 参照）。これらの測定結果より、BAY 81-8973 の *in vitro* での凝固活性が確認されている。

2.6.2.2.2 *In vivo* 試験

血友病 A マウスは、止血効果を定量的に検討できる遺伝形質転換モデルであり、従来使用されていた血友病 A イヌモデルでは困難であった止血効果の統計学的評価が可能である。BAY 81-8973 の効力を裏付ける試験では、血友病 A マウスを用い BAY 81-8973 の止血効果をコージネイト FS と直接比較した。

2.6.2.2.2.1 血友病 A マウスにおける BAY 81-8973 とコージネイト FS の有効性の比較

参照項目：4.2.1.1.1 CB-[redacted]-20
4.2.1.1.2 CB-[redacted]-05
4.2.1.1.3 CB-[redacted]-28

血友病 A マウスを用いた効力を裏付ける試験を二回実施した。一回目の試験では、開発初期ロットの BAY 81-8973 製剤を用い、出血時補充療法及び定期補充療法をそれぞれ模倣する二種類の出血モデル（急性モデル、予防投与モデル）において、止血効果をコージネイト FS と比較した（4.2.1.1.1 CB-[redacted]-20 参照）。二回目の試験では、臨床試験用ロット（GMP ロット）の BAY 81-8973 製剤を用い、同様に二種類のモデルにおいて、止血効果と薬物動態をコージネイト FS と比較した（4.2.1.1.2 CB-[redacted]-05 参照）。二回の試験において、有効性（止血効果）について同様な結果が得られ、再現性が認められたことから、本項では、臨床試験用ロットを用いた二回目の試験結果（4.2.1.1.2 CB-[redacted]-05 参照）を記載する。なお、投与量はコージネイト FS を用いて実施された先行試験の結果（4.2.1.1.1 CB-[redacted]-20 及び 4.2.1.1.3 CB-[redacted]-28 参照）に基づき設定した。当該先行試験において、二種類のモデルに対しコージネイト FS は、およそ 4～200IU/kg の範囲で用量依存的な止血効果を示すことが確認されている。

急性モデル試験として、雄性血友病 A マウス（1 群 20 匹、8～12 週齢）に BAY 81-8973 又はコージネイト FS を尾切断 5 分前に頸静脈から投与（12 及び 40IU/kg）した。また予防投与モデル試験として、雄性血友病 A マウス（1 群 20 匹、8～12 週齢）に BAY 81-8973 又はコージネイト FS を尾切断 24 時間前に尾静脈から投与（40 及び 120IU/kg）した。投与 5 分後又は 24 時間後に、マウスの尾を先端から 20mm の位置で切断して、血液をそれぞれ 15 分間採取し失血量を測定した。

急性モデルにおける結果を図 2.6.2.2- 1に示す。12IU/kg 及び 40IU/kg のいずれの用量においても、BAY 81-8973 群及びコージネイト FS 群の失血量の中央値（図中に横棒で示した）はほぼ同程度であり、両群の失血量に統計学的な有意差は認められなかった。

予防投与モデルにおける結果を図 2.6.2.2- 2に示す。本モデルにおいても、40 及び 120IU/kg のいずれの用量でも、BAY 81-8973 群及びコージネイト FS 群の失血量に統計学的な有意差は認められなかった。なお、図中の点線は、正常失血量の基準として、15 匹の野生型（凝固系が正常）C57 マウスから得られた背景値（失血量の最大値）を示している。120IU/kg 群の失血量の中

央値は、40IU/kg 群に比しわずかに低値を示した程度であったが、止血効果が認められたと見做される動物数（失血量が点線以下であった動物数）は、高用量群で多かった。

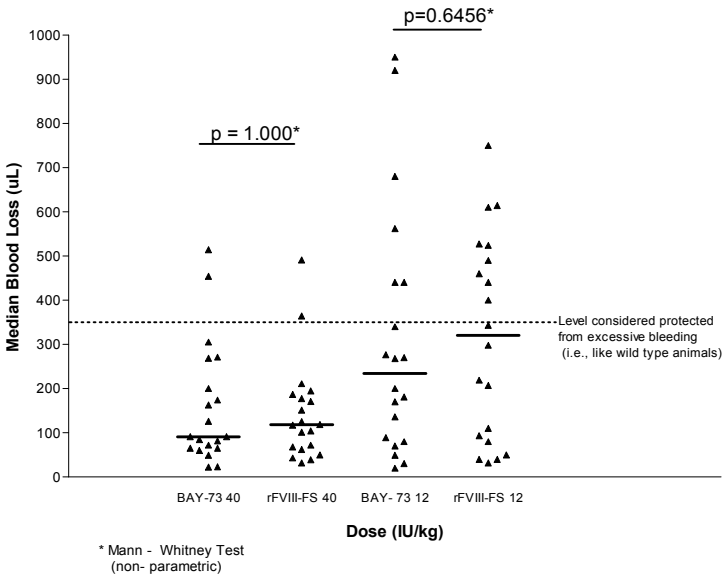


図 2.6.2.2- 1　BAY 81-8973（BAY-73）又はコージネイト FS（rFⅧ-FS）を尾切断 5 分前に 12 及び 40IU/kg 投与した血友病 A マウスにおける失血量

Median: BAY 81-8973; 91μL(40IU/kg); 234μL(12IU/kg),
rFVIII-FS; 118μL(40IU/kg); 321μL(12IU/kg)
(Source: 4.2.1.1.2 CB-[redacted]-05)

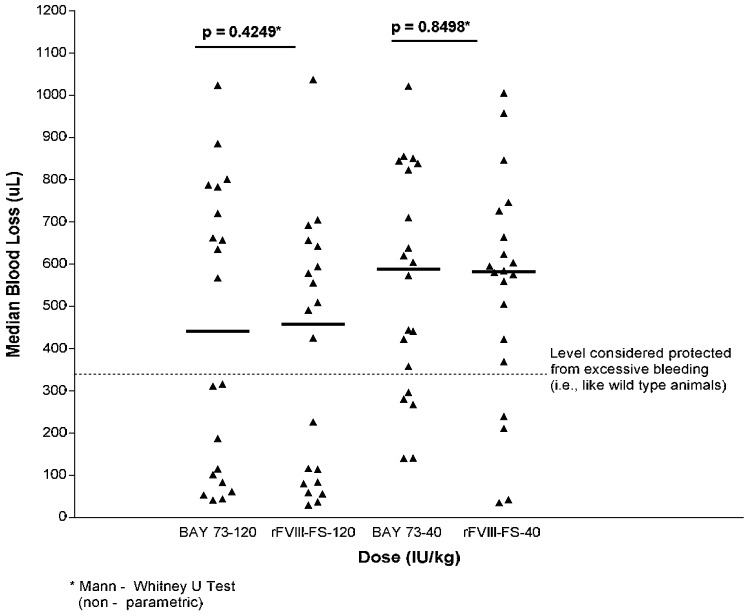


図 2.6.2.2- 2　BAY 81-8973（BAY-73）又はコージネイト FS（rFⅧ-FS）を尾切断 24 時間前に 40 及び 120IU/kg 投与した血友病 A マウスにおける失血量

Median: BAY 81-8973; 442μL(120IU/kg); 589μL(40IU/kg),
rFVIII-FS: 458μL(120IU/kg); 582μL(40IU/kg)
(Source: 4.2.1.1.2 CB-[redacted]-05)

血友病 A マウスにおける BAY 81-8973 の薬物動態を評価するために、雄性血友病 A マウス（各時点 1 群 5 匹、8～12 週齢）に、BAY 81-8973 又はコージネイト FS を 40 及び 120IU/kg 静脈内投与し、投与 5 分後、並びに投与 1、2、4、8、16 及び 24 時間後に採血した。血漿中 rFⅧ濃度は合成基質法により測定した。

投与 24 時間後までの血漿中 rFⅧ濃度推移を図 2.6.2.2- 3に示す（rFⅧ濃度は、それぞれの投与液濃度実測値に基づき補正している）。また、薬物動態パラメータを表 2.6.2.2- 1に示す。BAY 81-8973 の AUC_{24hr}/D（単位体重あたりの投与量で補正した AUC_{24hr}）は、コージネイト FS に比べて、低用量群で 20%高く、高用量群で 5%低いのみであり、また、消失半減期及び平均滞留時間（MRT）もデータのばらつきを勘案すると、ほぼ同等であることから、血友病 A マウスにおいて BAY 81-8973 とコージネイト FS は同等の rFⅧ総曝露量をもたらすことが示された。血友病 A マウスにおける血漿中 rFⅧ濃度は、モデル試験での止血効果（失血量中央値）とおおむね相関していた（PK/PD 相関）。

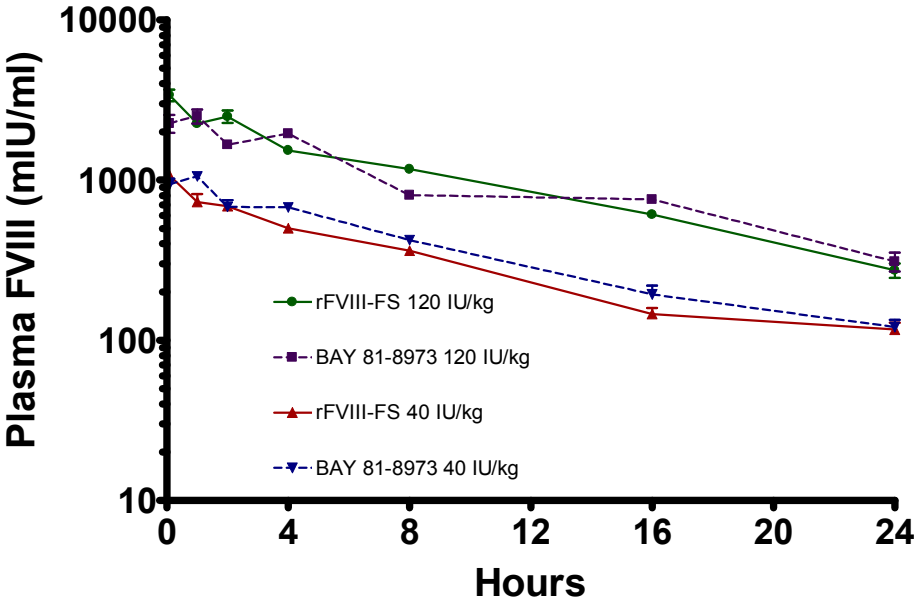


図 2.6.2.2- 3　血友病 A マウスにおける BAY 81-8973 又はコージネイト FS（rFⅧ-FS）40 及び 120IU/kg 静脈内投与後の血漿中濃度推移

n = 5/group/timepoint
(Source: 4.2.1.1.2 CB-[redacted]-05)

表 2.6.2.2- 1 血友病 A マウスに BAY 81-8973 又はコージネイト FS を 40 及び 120IU/kg 単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

Parameter	BAY 81-8973 40 IU/kg	Kogenate FS 40 IU/kg	BAY 81-8973 120 IU/kg	Kogenate FS 120 IU/kg
Dose (D), mIU/kg	46713	40740	139687	113383
Half-life (t½), hr	7.67	7.62	8.51	7.12
C_{max}±SE, IU/L	1234 ± 30	1092 ± 60	2929 ± 296	3212 ± 268
C_{max}/D, kg/mL	0.0264	0.0268	0.0210	0.0283
AUC_{24hr}±SE, IU-h/L	10667 ± 307	7770 ± 211	28082 ± 656	23949 ± 527
AUC_{24hr}/D, kg-h/mL	0.2283	0.1907	0.2010	0.2112
V_z, L/kg	0.04229	0.04938	0.05272	0.04377
Cl, L/kg-h	0.00382	0.00449	0.00430	0.00426
MRT_{24hr}, h	7.43	7.36	8.14	7.44
V_{ss}, L/kg	0.04185	0.05089	0.05146	0.04311

Source: 4.2.1.1.2 CB-[redacted]-05
n = 5/group/timepoint
Abbreviations: AUC = area under the time-concentration curve; Cl = clearance; C_{max} = maximal concentration; D = dose; IU = international units; n = number; t1/2 = half life; Vss = volume of distribution at steady state; Vz = apparent volume of distribution

2.6.2.3 副次的薬理試験

BAY 81-8973 は、内因性ヒト FⅧ及びコージネイト FS と類似した薬剤であることから、副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

BAY 81-8973 は、血友病 A の治療を目的として開発された rFⅧである。現承認品目（コージネイト FS）又は前承認品目（コージネイト）の rFⅧ製剤において、既に広範な臨床及び非臨床試験成績が集積されていることから、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン S6(R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」を踏まえ、安全性薬理試験として、以下に示す試験項目のみ実施した。すなわち、麻酔下のビーグル犬を用いた心血管機能（ECG を含む）試験、並びに無拘束下の覚醒ラットを用いた呼吸機能試験を実施し、BAY 81-8973 単回投与による影響を評価した。試験は ICH ガイドライン S7A「安全性薬理試験ガイドライン」に従い、GLP に準拠して実施した。投与量は、十分な安全域が確保できるように、高用量として臨床用量より約 8 倍高い用量を設定した。rFⅧは高分子量たん白質であり、静脈内投与されること、並びに主として血液コンパートメントのみに分布することから、FDA のガイドライン[1)]に準じて、種属間スケーリング（投与量比較）には単位体重あたりの用量（IU/kg 換算）を用いた。

2.6.2.4.1 中枢神経系

FⅧは血液脳関門を通過し難いことから、中枢神経系に関する安全性薬理試験は実施しなかった。なお、コージネイト FS の臨床使用経験においても、中枢神経系に対する有害作用は特に報告されていない。

2.6.2.4.2　心血管系

2.6.2.4.2.1　*In vitro*試験

BAY 81-8973 は、hERG カリウムチャネルと相互作用する又は阻害する可能性の低い高分子量たん白質であることから[2)]、hERG カリウムチャネルを含む心血管系イオンチャネルに関する *in vitro* 試験は実施しなかった。

2.6.2.4.2.2　*In vivo*試験

参照項目：4.2.1.3.2 PH-35737

全身麻酔及び人工呼吸下の雄性又は雌性のビーグル犬（1 群 4 匹、14 ヵ月齢以上）に、BAY 81-8973 の 0（溶媒対照）、120 及び 400IU/kg を単回静脈内投与（注入速度 2.8mL/分）し、収縮期血圧、拡張期血圧、左室動脈圧、中心静脈圧、心収縮力、心拍出量、ECG（PQ 間隔、QT/QTc 間隔及び QRS 群等）、血液ガス及び血漿中電解質（pH、ヘマトクリットを含む）、並びに血漿中薬物濃度を投与後 300 分間継続的に測定した。

いずれの測定時点においても、心血管系（ECG を含む）に対する BAY 81-8973 の影響は認められなかった。また、血液ガス、酸塩基平衡、ヘマトクリット及び血漿中電解質濃度への影響もみられなかった。120 及び 400IU/kg を投与したときの血漿中濃度は用量依存的に上昇し、C_{max} はそれぞれ 1,650IU/L 及び 6,390IU/L であった。

2.6.2.4.3　呼吸器系

参照項目：4.2.1.3.1 A45049

雄性 Sprague-Dawley ラット（1 群 8 匹、8～10 週齢）に、BAY 81-8973 を 0（溶媒対照）、120 及び 400IU/kg 単回静脈内ボーラス投与し、全身プレチスモグラフィを用いて、呼吸数、一回換気量及び分時換気量を投与 0.5、1.0、1.5、3.0 及び 5.0 時間後に測定した。

低用量群（120IU/kg）では、呼吸パラメータに影響は認められなかった。高用量群（400IU/kg）では、呼吸数及び分時換気量が対照群に比し有意に上昇した〔投与 0.5 時間後の呼吸数：157 回／分（対照群 129 回／分）、分時換気量：214mL/分（対照群 183mL/分）、いずれも $p<0.05$（Dunnett's test）〕。認められた影響は可逆的であり、投与 1 時間後までには消失した。

120 及び 400IU/kg の BAY 81-8973 投与後の C_{max} は、ラット 5 日間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1　参照）の投与 1 日目の値から、それぞれ 2,739IU/L（120IU/kg）及び 7,724IU/L（400IU/kg）と推定された。

2.6.2.4.4　補足的安全性薬理試験

補足的安全性薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

BAY 81-8973 は内因性 FⅧと類似した薬剤であり、薬物相互作用を起こす可能性は低いこと、また、コージネイト FS に関する薬物相互作用は報告されていないことから、薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.6 考察及び結論

効力を裏付ける試験として、確立された疾患モデルである血友病 A マウスを用い、出血時補充療法及び定期補充療法としての BAY 81-8973 の有効性を薬理学的に評価した。当該モデル動物での rFⅧの用量反応関係は、先行実施されているコージネイト FS の試験において確認されており、BAY 81-8973 及び対照薬としてのコージネイト FS の投与量は、その先行試験結果に基づき設定した。効力を裏付ける試験は計二回実施した。すなわち、BAY 81-8973 の開発初期ロットを用いた試験、並びに臨床試験用ロットを用いた試験をそれぞれ実施した。その結果、BAY 81-8973 及びコージネイト FS は、急性モデル（出血時補充療法を想定）及び予防投与モデル（定期補充療法を想定）いずれにおいても同等の止血効果を示し、その成績は二回の試験で同様であった。また、血友病 A マウスにおける薬物動態を検討した結果、BAY 81-8973 及びコージネイト FS は、ほぼ同等の AUC_{24hr}/D 及び消失半減期を示し、血漿中 rFⅧ濃度は止血効果とほぼ相関していた。

安全性薬理試験として、麻酔下の雌雄ビーグル犬を用い、心血管系（ECG を含む）に及ぼす影響を検討した結果、BAY 81-8973 投与に関連した心血管系に対する影響はみられなかった。また、雄性ラットを用い、呼吸器系に及ぼす影響を検討した結果、400IU/kg（臨床用量の約 8 倍）を投与した群において、呼吸数及び分時換気量が一過性に増加したが、120IU/kg（臨床用量の約 2.4 倍）群では、そのような影響はみられなかった。高用量群でのみ認められ、投与後 1 時間以内に消失したことから、認められた影響は、生物学的に意味のある所見とは考えられなかった。また、前述のイヌの試験においても、呼吸器系への影響の指標でもある血液ガス測定値に、投薬と関連した影響は認められていない。更に、コージネイト FS の臨床使用経験においても、呼吸器系への影響は示唆されていない。

要約すると、完全長の遺伝子組換えヒト FⅧである BAY 81-8973 の止血効果が薬理学的に確認された。また、心機能及び肺機能に対する影響を検討した安全性薬理試験において、臨床的に問題となるような有害所見は認められなかった。したがって、薬理学的な観点から、BAY 81-8973 は血友病 A に対する有効な治療薬となると考えられる。

2.6.2.7　　図表

図表は本文中に記載した。

引用文献一覧

1) FDA. Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers.　(4.3.2に添付)

2) Vargas HM et al., Expert Opin Drug Saf 2013:12:91-102 (4.3.3に添付)

2.6.3.1 薬理試験： 一覧表

Test Articles: **BAY 81-8973 and Kogenate FS**

Pharmacology - Overview

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Location in CTD, Report Number
Primary Pharmacodynamics	Hemophilia A Mouse BAY 81-8973 (Early Development lot) Kogenate FS	iv bolus	Bayer HealthCare, LLC, USA	4.2.1.1.1, CB-[redacted]-20
	Hemophilia A Mouse BAY 81-8973 (Clinical lot) Kogenate FS	iv bolus	Bayer HealthCare, LLC, USA	4.2.1.1.2, CB-[redacted]-05
	Hemophilia A Mouse Kogenate FS	iv bolus	Bayer HealthCare, LLC, USA	4.2.1.1.3, CB-[redacted]-28
Secondary Pharmacodynamics	N	N	N	N
Safety Pharmacology	Rat BAY 81-8973	iv bolus	Bayer HealthCare, AG, Berlin, Germany	4.2.1.3.1, A45049
	Dog BAY 81-8973	iv infusion	Bayer HealthCare , AG, Wuppertal, Germany	4.2.1.3.2, PH-35737
Pharmacodynamic Drug Interactions	N	N	N	N

Abbreviations: N=study type not done

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Summary figures are provided in Module 2.6.2.2

2.6.3.3 副次的薬理試験

Study type not done

2.6.3.4 安全性薬理試験

Test Article: **BAY 81-8973**

Safety Pharmacology – Overview

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Location in CTD, Report Number
Effects on respiratory system	Rat	iv bolus	Bayer HealthCare, AG, Berlin, Germany	4.2.1.3.1, A45049
Effects on cardiovascular system	Dog	iv infusion	Bayer HealthCare, AG, Wuppertal, Germany	4.2.1.3.2, PH-35737

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

Test Article: **BAY 81-8973**

Safety Pharmacology - *In-vivo* studies

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Doses[a] [IU/kg]	Gender (No. per Group)	Noteworthy Findings	GLP	Location in CTD, Report No.
Cardiovascular system							
Cardiohemodynamics (ECG)	Anesthetized Dog / Beagle	iv infusion (400 IU/mL, 2.8 mL/min)	0 (placebo), 120,400	male & female (4)	None	Yes	4.2.1.3.2, PH-35737
Respiratory system							
Respiratory	Rat / Sprague Dawley	iv bolus	0 (placebo), 120, 400	male (8)	Transient increase in respiration rate and minute volume at 400 IU/kg	Yes	4.2.1.3.1, A45049

[a] single dose
Abbreviations: ECG=electrocardiogram

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

Study type not done