# ジビイ静注用 250
# ジビイ静注用 500
# ジビイ静注用 1000
# ジビイ静注用 2000
# ジビイ静注用 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　非臨床試験の概要..... 3
1.5.3.3　臨床試験の概要..... 4
1.5.4　本剤の特徴及び有用性..... 6
1.5.5　医薬品製造販売承認申請..... 7
1.5.6　参考文献..... 9

# 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 94-9027〔一般名：ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）、本剤〕は、60kDa の分枝型ポリエチレングリコール（PEG）が部位特異的に結合した、B ドメイン欠失（BDD）遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）製剤である。

本剤は、バイエル社の rFⅧ製剤であるコージネイト FS 及びコバールトリイ静注用の製造にも使用されているベビーハムスター腎細胞（BHK）細胞株 BHK21 に BDD-rFⅧ遺伝子発現構成体を形質移入した産生細胞により、重鎖（A1 及び A2 ドメイン）及び軽鎖（A3、C1 及び C2 ドメイン）が金属架橋で結合したヘテロ二量体構造を有する BDD-rFⅧ（K1804C）として製造される。BDD-rFⅧの A3 ドメイン中にシステイン残基を導入〔完全長血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）の 1804 位に相当するリシンをシステインに変更：K1804C〕しており、この部位に PEG が結合している。

PEG を部位特異的に結合することにより消失半減期の延長が期待できることから、出血予防の観点から作用時間がより長く、かつ出血時の治療にも使用可能な rFⅧ製剤を開発することを目的として、本剤の開発を開始した。

## 1.5.2 血友病 A について

参照項目：2.5.1.3

血友病 A（FⅧ欠乏症）は、生命を脅かす可能性のある、重度の慢性疾患である。X 連鎖遺伝性疾患であることから、ほとんどが男性に発症し、女性は血友病 A の原因となる異常遺伝子の保因者となる。公益財団法人エイズ予防財団による平成 28 年度の血液凝固異常症全国調査によると、本邦における血友病 A の患者数は 5,103 人（男性 5,064 人、女性 39 人）と報告されている[1)]。

血友病 A の診断は、通常、血漿中 FⅧの活性レベルに基づき、正常時の血漿中 FⅧの活性が 1%未満の場合は重症、1%以上 5%未満の場合は中等症、5%以上（上限 40%）の場合は軽症と分類される。血友病 A は、自然出血及び生命を脅かす出血、又は外傷性の出血過多を引き起こす可能性がある。出血の好発部位は、筋肉内、中枢神経系、臓器内、軟組織内及び関節内であり、最も頻度が高い関節内出血では、関節障害や衰弱を招き、患者の身体的及び社会心理的な健康、生活の質（QOL）、経済面に対して大きな影響を及ぼす。

血友病 A 患者に対する標準的治療は、血漿由来の FⅧ製剤又は rFⅧ製剤（以下、FⅧ製剤）の投与による欠乏タンパク質の補充であり、血漿中 FⅧ濃度を増加させることにより、凝固因子欠乏を一時的に補正し、出血傾向を抑制する。補充療法には、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と、FⅧ製剤を週 2～4 回長期間にわたり定期的に投与する定期補充療法がある。現在、標準的な投与レジメンは週 2～4 回の定期補充療法である。また、近年、消失半減期が長く、投与間隔が 3～5 日という投与頻度の少ない製剤（販売名：イロクテイト、アディノベイト）が承認されている。本邦においても、血友病 A 患者に対する基本的な治療は、欠乏している FⅧを補充することであり、国外同様、出血時の止血を目的とした投与（出血時補充療法）と、出血の抑制を目的とした定期的な投与（定期補充療法）が実施されている[2)]。

しかしながら、FⅧ製剤を定期的な投与スケジュールで静脈内投与する治療法が最適であるというエビデンス及びコンセンサスは得られているものの、世界の重症血友病 A 患者の半数以上が定期補充療法を受けていない。その理由の 1 つは、頻回の静脈内投与が必要になることである。小児期より定期補充療法を受けてきた多くの若年成人患者が、投与に時間がかかること及び頻回の投与を主な理由として定期補充療法を中止している。また、高齢患者では、手指の関節症により頻回の自己注射が困難になり、アドヒアランスの維持が難しいと感じる患者が多い。

したがって、消失半減期が短い FⅧ製剤は、十分な FⅧ活性レベルを維持するために頻回の静脈内投与を必要とすることから、効果的な定期補充療法の大きな障壁となるため、より少ない投与回数で、長い期間適切な FⅧ活性が維持される薬剤が望まれている。

## 1.5.3 開発の経緯

本剤の開発の経緯を、図 1.5-1 に示す。

### 1.5.3.1 品質の概要

参照項目：2.3.S.7、2.3.P.8

本剤の有効成分は、1 分子のポリエチレングリコール（PEG）を部位特異的に付加させた B ドメイン欠失遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子（BDD-rFⅧ）である。最適な長期保存安定性を有する静脈内注射用製剤を得ることを目的として、凍結乾燥注射剤の製剤設計を行った。

原薬の安定性について、長期保存試験、長期保存試験（サイクル試験）、加速試験、苛酷試験（温度）を実施し、貯蔵方法及び有効期間を「[redacted]容器、[redacted]℃以下で[redacted]ヵ月」と設定した。

製剤の安定性について、長期保存試験、加速試験、苛酷試験（温度及び光）を実施した。本剤 500、1000 及び 2000IU は、本剤 250 及び 3000IU と充填量、容器サイズ及び製剤処方が同一で含量（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 3000IU の両極端の試験結果より安定性を評価した。安定性試験の結果より、貯蔵方法及び有効期間をそれぞれ「密封容器、遮光し、凍結を避け、冷蔵（2～8℃）保存下で 18 ヵ月」と設定した。

なお、原薬及び製剤の長期保存試験は継続中である。

また、[redacted]年[redacted]月に、[redacted]について、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と[redacted]相談を行った。

### 1.5.3.2 非臨床試験の概要

参照項目：2.4.1、2.4.2、2.4.4

本剤の非臨床試験プログラムは、現行の試験ガイドライン（ICH、OECD、FDA）及び複数の規制当局からの助言に基づき計画された。

本剤の薬理学的特性を、*in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。*In vitro* において、本剤の凝固活性が確認された。*In vivo* での本剤の効果については、血友病 A マウス及び血友病 A イヌを用いた出血モデルで評価した。血友病 A マウス尾切断出血モデルにおける本剤の急性効果は、コージネイト FS と同等であった。また、コージネイト FS と比較して向上した本剤の薬物動態プ

ロファイルと相関し、血友病 A マウスモデルにおける本剤の出血予防効果はコージネイト FS より長時間持続した。血友病 A イヌモデルにおいても、本剤の急性効果及び長期予防効果が示唆された。本剤の臨床試験において認められた過敏症反応と有効性の欠如について、一連の探索的試験を実施して免疫原性及び免疫反応性を検討した。

安全性薬理試験について、中枢神経系及び腎機能に関する評価項目を、ラット 2 週間反復投与毒性試験のデザインに組み込み評価した結果、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

本剤の毒性プロファイル及びトキシコキネティクスプロファイルを検討するため、包括的な非臨床安全性試験を実施し、単回投与毒性、反復投与毒性及び幼若動物における毒性を評価した。本剤の PEG-60 部分（BAY 1025662、PEG-60-Mal-Cys）の評価については、単回投与毒性試験、4 週間の反復投与毒性試験、幼若動物における試験及び標準的な組合せの遺伝毒性試験を実施した。その結果、本剤は良好な非臨床安全性プロファイルを示し、臨床使用にあたりリスクとなるような所見は認められなかった。

### 1.5.3.3 臨床試験の概要

参照項目：2.5.1.4、2.5.1.5、2.5.4.3、2.5.5.3、2.5.6、2.7.6.1、2.7.6.6、2.7.6.7

これまでに得られた非臨床試験成績より、本剤は、定期補充療法において、既存の製剤よりも少ない投与頻度で効果のある半減期延長型 rFⅧ製剤として血友病患者の QOL 及び定期補充療法に対するアドヒアランスを向上させ、急性出血時においても十分な止血効果を保つことが期待されることから、2010 年より臨床開発を開始した。

本剤の臨床開発プログラムは、以下の 3 つの臨床試験で構成される。

- 治療歴のある 18 歳以上の血友病 A 患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 13401）
- 治療歴のある 12 歳以上の血友病 A 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験 13024）
- 治療歴のある 12 歳未満の血友病 A 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 15912）

本邦では、欧米に遅れることなく臨床開発及び承認申請を行うため、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号）[3] を参考に、試験 13024 に参加し、日本人における有効性及び安全性を検討することを計画し、[redacted] 年 [redacted] 月に実施の[redacted]相談での助言を踏まえ、2012 年より当該試験を開始した。

<u>試験 13401</u>

試験 13401 は、治療歴のある 18 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とし、本剤の単回及び反復投与の薬物動態及び安全性プロファイルの評価を目的とした、多施設共同、非無作為化、非盲検、群間比較試験である。本試験は、低用量及び高用量群の 2 コホートから構成され、いずれもコージネイト FS との薬物動態の比較を行った。本試験の結果、用量及び測定法（合成基質法及び凝固一段法）によらず本剤の消失半減期はコージネイト FS 投与時より長く、体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化した AUC はコージネイト FS と比較して高値であった。また、本剤を 8 週間投与した際の安全性及び忍容性は良好であり、FⅧインヒビター、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体は検出されなかった。本試験のデータを用いて、次相以降の臨床試験における用法・用量を決定した。

試験 13024

試験 13024 は、治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とし、出血の抑制及び治療、並びに手術時の止血管理における本剤の有効性及び安全性の評価を目的とした、多施設共同、非盲検、非対照、一部無作為化第Ⅱ/Ⅲ相試験である。本試験はパート A 及びパート B で構成される。パート A は、出血時補充療法群及び定期補充療法群の 2 群から成り、異なる投与頻度及び用量を用いた出血の抑制、及び出血時の治療における本剤の有効性、安全性及び薬物動態について評価した。パート B では、大手術時の止血管理に使用したときの本剤の安全性及び有効性について評価した。

本試験の結果、7 日ごと、5 日ごと及び週 2 回のいずれの投与頻度においても、本剤の良好な出血抑制効果が認められた。また、レスポンダー割合の比較結果より、出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性が示された。大手術及び小手術時の止血管理は良好であると評価された。全体的に、本剤の安全性プロファイルは良好であった。

日本人においても、外国人と同様、7 日ごと、5 日ごと及び週 2 回の投与頻度において、本剤の良好な出血抑制効果が認められた。また、本剤の安全性プロファイルは、外国人と同様に良好であった。血漿中 FⅧ濃度の推移及び薬物動態パラメータは日本人と外国人で同程度であった。

試験 15912

試験 15912 は、治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者を対象とし、出血の抑制及び治療における本剤の薬物動態、有効性及び安全性の評価を目的とした、多施設共同、非盲検、非対照第Ⅲ相試験である。本試験は、異なる投与頻度及び用量を用いた出血の抑制、及び出血時の治療における本剤の薬物動態、有効性及び安全性について評価を行う主試験、及び治療歴のある 6 歳未満の患者 12 例を更に組み入れ、この年齢群における本剤の免疫原性の可能性に焦点を当てて安全性評価を実施したパート 2 で構成される。

主試験の結果、定期補充療法のいずれのレジメンも出血の抑制に有効であると考えられた。また、急性出血時の治療に対しても有効性を示した。AUC の平均値は、6～12 歳未満群に比べて 6 歳未満群で低かった。FⅧインヒビターの発生が認められた被験者はいなかった。また、PEG の蓄積を示す臨床検査値が認められた被験者はいなかった。一方、有害事象により 7 例（過敏症反応：3 例、有効性の欠如：4 例）が投与を中止した。抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体が検出されており、本剤に対する過敏症反応又は有効性の欠如（以下、注目すべき有害事象）と関連している可能性が示唆されたため、注目すべき有害事象及びその発現機序を詳細に検討するため、パート 2 を実施した。

パート 2 の結果、注目すべき有害事象の発現時期及び発現割合は、主試験と同様であった。また、パート 2 においても、主試験と同様、FⅧインヒビターの発生は認められなかった。しかしながら、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体の産生（特に抗 PEG IgM 抗体）が認められ、これらの抗体と過敏症反応又は有効性の欠如との関連が示唆された。注目すべき有害事象の発現に伴い一過性の抗 PEG IgM 抗体の産生が認められたことは、当該事象が T 細胞非依存的な B 細胞による免疫応答によるという仮説を支持するものの、本試験では当該事象の予測可能な因子を特定することはできなかった。なお、注目すべき有害事象が認められた被験者は、本剤の投与中止及び他の FⅧ製剤への切り替えによって、主試験と同様に適切に出血の管理が可能であった。

## 1.5.4 本剤の特徴及び有用性

参照項目：2.5.6

本剤は、1 分子の PEG を部位特異的に付加させた BDD-rFⅧである。非臨床試験の結果より、本剤は完全長の rFⅧと同様の活性を示し、長い半減期を有することが示された。また、本剤を用いて実施された臨床試験の結果から、以下の特徴が確認された。

- 全年齢群において、非修飾型 FⅧと比較して消失半減期が延長された。また、6 歳未満を除く全年齢群において、AUC の増加が認められた。
- 全年齢群において、定期補充療法による出血抑制効果が認められた。
- 全年齢群において、標準的治療と比べて少ない投与回数及び年間使用量で出血抑制効果が認められた。
- 推定年間出血率は、すべての定期補充療法群において同程度であった。
- 7 日ごと投与群に割付けられ、かつ投与頻度が変更されなかった被験者の大部分で、非常に良好な止血効果が得られた。
- 出血イベントの 90%以上が 1 回又は 2 回の投与で止血された。
- 大手術及び小手術時の止血効果は「良好（Good）」又は「非常に良好（Excellent）」と評価され、本剤の手術時において良好な止血管理が可能であることが示された。
- 本剤の臨床試験において投与を受けた 2 歳から 62 歳までの治療歴のある患者 200 例以上のデータより、FⅧ製剤に共通して予想される副作用のリスクは、本剤とその他の FⅧ製剤で大きな違いはなかった。本剤の投与を受けた既治療例において新たに確認された FⅧインヒビターはなく、アナフィラキシーの報告もなかった。また、重篤な心血管イベントを発症した例も見られなかった。

一方、臨床試験の結果から得られた本剤の有効性及び安全性に関する評価結果は以下のとおりである。

- 12 歳以上の小児及び成人患者では、大部分の被験者において 5 日ごと又は 7 日ごとの投与頻度で定期補充療法の効果が認められた。
- 6 歳以上 12 歳未満の患者集団のうち、7 日ごとの投与頻度で定期補充療法を受けたのは少数であったことから、本年齢群における 7 日ごとの投与頻度での有効性については、十分に確立されていない。
- 安全性について、6 歳未満の小児患者においては、PEG に対する免疫反応の発現割合が高かったことから、当該集団において良好なベネフィット・リスクのプロファイルを確立することは難しい。また、6 歳以上 12 歳未満の患者集団において、12 歳以上の患者集団と同程度の安全性プロファイルが示されているが、PEG に対する免疫反応のリスクが十分に低減される又はリスクがなくなる年齢については明確ではない。

本剤の利点は、消失半減期の延長及び AUC の増加により、望ましい閾値の FⅧ活性レベルを、より長い期間にわたって維持できることから、7 日ごと又は 5 日ごとの投与頻度の選択肢の提供が可能になることである。

以上より本剤は、12 歳以上の血友病 A 患者に対して、従来製剤に比べて投与頻度の低下が期待できることから、半減期延長製剤の治療の選択肢として、特に頻回の静脈内投与が困難な患者やアドヒアランスが低い患者に対して、広く用いられると考える。

### 1.5.5 医薬品製造販売承認申請

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、有用性が示されたことから、表 1.5-1 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を添付している。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、250、500、1000、2000 及び 3000IU の製品とした。

**表 1.5-1　製造販売承認申請の概略**

| | |
|---|---|
| 申請区分 | 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品 |
| 販売名 | ジビイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、<br>同静注用 3000 |
| 一般名 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え） |
| 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 2.5mL を超える注射速度は避けること。<br>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。<br>定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与するが、患者の状態に応じて、投与量及び投与間隔を体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回、又は体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回の範囲で適宜調節する。 |

| 試験 | 項目 | 実施 |
|---|---|---|
| 品質 | 物理化学的性質 | 国外 |
| | 規格及び試験方法 | 国外 |
| 安定性 | 原　薬 | 国外 |
| | 製　剤 | 国外 |
| 薬理 | 効力薬理 | 国外 |
| 薬物動態 | 分析方法 | 国外 |
| | 吸収 | 国外 |
| | その他 | 国外 |
| 毒性 | 単回投与毒性 | 国外 |
| | 反復投与毒性 | 国外 |
| | その他<br>（免疫毒性試験等） | 国外 |
| 臨床試験 | 第Ⅰ相 | 国外 |
| | 第Ⅱ/Ⅲ相 | 国際共同 |
| | 第Ⅲ相 | 国外 |

[redacted]

**図 1.5-1　開発の経緯図**

## 1.5.6 参考文献

1) 公益財団法人エイズ予防財団、厚生労働省委託事業 平成 28 年度（2016 年度）血液凝固異常症全国調査報告書 2017:3（5.4.4）

2) 藤井輝久ら、血栓止血誌 2013:24:619-639（5.4.6）

3) 厚生労働省、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（5.4.18）

# 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

ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）は、米国で 2017 年 8 月 30 日、欧州連合（EU）で 2017 年 9 月 6 日に、血液凝固第Ⅷ因子欠乏（血友病 A）患者における出血時の治療及び出血の抑制に関する承認申請が行われている。

## 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
# Jivi
# (BAY 94-9027)

## damoctocog alfa pegol

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

Version [redacted]

Based on GLC decision dated: [redacted]

* examples for national product trade names (PTN):

## 1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）の申請効能・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」と同じ効能・効果を有する半減期延長型遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤を表 1.7- 1 に示す。

**表 1.7- 1　同種同効品一覧表**

| 一般的名称 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | ルリオクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)<br>[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)] |
|---|---|---|---|
| 販売名 | ジビイ静注用 250<br>ジビイ静注用 500<br>ジビイ静注用 1000<br>ジビイ静注用 2000<br>ジビイ静注用 3000 | アディノベイト静注用 500<br>アディノベイト静注用 1000<br>アディノベイト静注用 2000 | イロクテイト®静注用 250<br>イロクテイト®静注用 500<br>イロクテイト®静注用 750<br>イロクテイト®静注用 1000<br>イロクテイト®静注用 1500<br>イロクテイト®静注用 2000<br>イロクテイト®静注用 3000 |
| 会社名 | バイエル薬品株式会社 | シャイアー・ジャパン株式会社 | バイオベラティブ・ジャパン株式会社 |
| 承認年月日 | ― | 2016 年 3 月 28 日 | 2014 年 12 月 26 日 |
| 再評価年月<br>再審査年月 | ― | ― | ― |
| 規制区分 | 生物由来製品、処方箋医薬品 | 生物由来製品、処方箋医薬品 | 生物由来製品、処方箋医薬品 |
| 化学構造式等 | 本質：ダモクトコグ　アルファ　ペゴルは，遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子類縁体（分子量：約 234,000）であり，タンパク質部分は，ヒト血液凝固第Ⅷ因子の 1～754 番目及び 1649～2332 番目のアミノ酸に相当する．ダモクトコグ　アルファ　ペゴルは，754 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，Cys に置換された L 鎖の 156 番目のアミノ酸残基に，ポリエチレングリコール鎖（平均分子量：約 60,000）がリンカーを介して結合している．糖タンパク質部分は，1438 個のアミノ酸残基からなり，ベビーハムスター腎細胞から産生される． | 本質：ルリオクトコグ　アルファ　ペゴルは、2 本のポリエチレングリコール鎖（合計の平均分子量：約 20,000）がルリオクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）の 2 または 3 個の Lys にリンカーを介して結合した修飾糖タンパク質（分子量：約 330,000）である。 | 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- 1　同種同効品一覧表（続き）

| 一般的名称 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | ルリオクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)<br>[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)] |
|---|---|---|---|
| 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.<br><br>販売名：ジビイ静注用（1バイアル中）<br>250 / 500 / 1000 / 2000 / 3000<br><br>有効成分：ダモクトコグ アルファ ペゴル（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<br><br>添加物：<br>精製白糖：27mg<br>L-ヒスチジン：8.4mg<br>グリシン：59mg<br>塩化ナトリウム：4.7mg<br>塩化カルシウム水和物：1.0mg<br>ポリソルベート 80：216μg<br>pH 調整剤：適量<br><br>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.<br><br>浸透圧比（生理食塩液に対する比）注1)：1.3～1.5<br><br>pH 注1)：6.6～7.0<br><br>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<br><br>注 1）添付溶解液で溶解したとき<br><br>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．また，精製工程において，マウス由来ハイブリドーマ細胞を用いて製造されたモノクローナル抗体を使用している. | **1バイアル中**<br><br>成分名：ｱﾃﾞｨﾉﾍﾞｲﾄ静注用500 / ｱﾃﾞｨﾉﾍﾞｲﾄ静注用1000 / ｱﾃﾞｨﾉﾍﾞｲﾄ静注用2000<br><br>有効成分(国際単位)：ﾙﾘｵｸﾄｺｸﾞ ｱﾙﾌｧ ﾍﾟｺﾞﾙ（遺伝子組換え）：500 / 1000 / 2000<br><br>添加物：<br>D-マンニトール：160mg<br>塩化ナトリウム：26.3mg<br>トレハロース水和物：40mg<br>L-ヒスチジン：7.8mg<br>トロメタモール：6.1mg<br>塩化カルシウム水和物：1.2mg<br>ポリソルベート 80：0.5mg<br>グルタチオン：0.4mg<br>塩酸：適量<br>水酸化ナトリウム：適量<br><br>添付溶解液：日局 注射用水：5mL / 5mL / 5mL<br><br>色・性状：本剤は白色の粉末であり、溶解液を加えて溶かすと無色澄明の液となる。<br>pH：6.7～7.3<br>浸透圧比：1.2～1.6（生理食塩液に対する比）<br><br>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及び溶解液（注射用水プレフィルドシリンジ）からなる。<br><br>製品名：イロクテイト®静注用<br>250 / 500 / 750 / 1000 / 1500 / 2000 / 3000<br><br>有効成分（1バイアル中、国際単位）<br>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<br><br>添加物（1バイアル中）<br>精製白糖：40mg<br>塩化ナトリウム：36mg<br>L-ヒスチジン：3.1mg<br>塩化カルシウム水和物：2.4mg<br>ポリソルベート 20：0.4mg<br><br>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～微黄色を呈する、澄明～微乳白色の液となる。<br><br>pH：6.5～7.5（添付の溶解液で溶解時）<br><br>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）<br><br>添付溶解液：1シリンジ中　日局　注射用水 3mL を含む。<br><br>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。 |
| 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 |

**表 1.7- 1　同種同効品一覧表（続き）**

| 一般的名称 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | ルリオクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)<br>[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)] |
|---|---|---|---|
| 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 2.5mL を超える注射速度は避けること．<br>通常，12 歳以上の患者には，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．<br>定期的に投与する場合，通常，12 歳以上の患者には，体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが，患者の状態に応じて，体重 1kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与，又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる．<br><br>**用法・用量に関連する使用上の注意**<br>1. 体重 1kg 当たり 1 国際単位（IU）の本剤を投与することにより，血漿中の血液凝固第Ⅷ因子レベルが 2%（2IU/dL）上昇することが見込まれる．必要量は以下の計算式に基づいて算出すること．<br>必要量[IU] ＝ 体重[kg] × 血液凝固第Ⅷ因子の目標上昇値（%又は IU/dL） × 0.5[(IU/kg)/(IU/dL)]<br>2. 出血時に使用する場合は，下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に，投与量及び投与間隔を調節すること． | 本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。<br>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。<br>定期的に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回体重 1kg 当たり 40～50 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1kg 当たり 60 国際単位に増量できる。12 歳未満の小児には、1 回体重 1kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて 1 回体重 1kg 当たり 80 国際単位を超えない範囲で増量できる。<br><br>**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**<br>(1) 体重 1kg 当たり 1 国際単位（IU）の本剤を投与することにより、血漿中の第Ⅷ因子レベルが 2%（2IU/dL）上昇することが見込まれる。必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。<br>必要量[IU] ＝ 体重[kg] × 第Ⅷ因子の目標上昇値[%又は IU/dL] × 0.5[(IU/kg)/(IU/dL)]<br>(2) 出血時に使用する場合は、出血の程度に応じて下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に、個々の症例において投与量及び投与頻度を調整すること。 | 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。<br>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。<br>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。<br><br>**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**<br>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。<br>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。<br>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）] |

**表 1.7- 1　同種同効品一覧表（続き）**

| 一般的名称 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | ルリオクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)<br>[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)] |
|---|---|---|---|

**ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)]**

出血時における投与量及び投与間隔の目安

| 出血の程度 | 必要な第Ⅷ因子レベル (%又は IU/dL) | 投与間隔 (時間) | 投与期間 |
|---|---|---|---|
| 軽度：<br>初期の関節内出血，軽度の筋肉内出血，軽度の口腔内出血等 | 20-40 | 24-48<br>時間毎 | 出血症状消失まで |
| 中等度：<br>より広範な関節内出血，筋肉内出血，血腫等 | 30-60 | 24-48<br>時間毎 | 出血症状消失まで |
| 重度：<br>頭蓋内出血，腹腔内出血，胸腔内出血，消化管出血，中枢神経系の出血，咽頭後隙/後腹膜又は腸腰筋鞘の出血，生命を脅かす出血等 | 60-100 | 8-24<br>時間毎 | 出血症状消失まで |

3.　周術期に使用する場合は，下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に，投与量及び投与間隔を調節すること.

**ルリオクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）[Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)]**

出血時における投与量及び投与頻度の目安

| 出血の程度 | 目標第Ⅷ因子レベル (%又は IU/dL) | 投与量 (IU/kg) | 投与頻度 |
|---|---|---|---|
| 軽度<br>初期の関節内出血、軽度の筋肉内出血、軽度の口腔内出血 | 20-40 | 10-20 | 12-24 時間おきに出血症状消失まで |
| 中等度<br>中等度の筋肉内出血、口腔内出血、著明な/より広範な関節内出血、及び既知の外傷 | 30-60 | 15-30 | 12-24 時間おきに出血症状消失まで |
| 重度<br>消化管出血、頭蓋内出血、腹腔内出血、胸郭内出血、中枢神経系の出血、咽頭後隙/後腹膜腔又は腸腰筋鞘内の出血、骨折、頭部外傷 | 60-100 | 30-60 注2) | 8-12 時間おきに出血症状消失まで |

注2)通常、50IU/kg 投与で 100%（IU/dL）の第Ⅷ因子レベル上昇が見込まれる。

(3)　周術期に使用する場合は、手術・処置に応じて必要な第Ⅷ因子レベル以上を保つように投与量及び投与頻度を調整

**エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]**

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］**

| 出血の程度 | 必要な血液凝固第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） |
|---|---|---|
| 軽度及び中等度<br>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 | 40～60 | 20～30 国際単位/kg<br>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。 |
| 重度<br>例：生命を脅かす出血 | 80～100 | 40～50 国際単位/kg<br>出血所見が認められる場合、12～24 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（% | 投与量（国際単位/kg）及び投与頻度（時間） |
|---|---|---|

**表 1.7- 1　同種同効品一覧表（続き）**

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)]</th><th>ルリオクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)]</th><th>エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)<br>[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)]</th></tr>
<tr><td></td><td>周術期における投与量及び投与間隔の目安
<table>
<tr><th>手術の種類</th><th>必要な第Ⅷ因子レベル(%又は IU/dL)</th><th>投与間隔(時間)</th><th>投与期間</th></tr>
<tr><td>小手術：<br>抜歯等</td><td>30-60<br>（術前術後）</td><td>24 時間毎</td><td>最低 1 日，必要に応じ治癒するまで</td></tr>
<tr><td>大手術：<br>頭蓋内手術，腹腔内手術，胸腔内手術，人工関節置換術等</td><td>80-100<br>（術前術後）</td><td>12-24 時間毎</td><td>十分な創傷治癒まで，その後，少なくともさらに 7 日間，第Ⅷ因子レベルを 30-60%(IU/dL)に維持する</td></tr>
</table>
4.　定期的な投与の用法・用量は，直近の出血状況等，患者の状態を考慮して選択すること．［「臨床成績」の項参照］</td><td>すること。
<table>
<tr><th>周術期における投与量及び投与頻度の目安手術の種類</th><th>必要な第Ⅷ因子レベル(%又は IU/dL)</th><th>投与量(IU/kg)</th><th>投与頻度</th></tr>
<tr><td>小手術<br>抜歯を含む</td><td>30-60</td><td>15-30</td><td>8-24 時間おきに出血消失まで</td></tr>
<tr><td>大手術<br>頭蓋内、腹腔内、胸腔内の手術、関節置換術等</td><td>80-100</td><td>40-50</td><td>8-24 時間おきに創傷治癒まで</td></tr>
</table></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>又は国際単位/dL)</th><th></th></tr>
<tr><td>小手術<br>（合併症のない抜歯を含む）</td><td>50～80</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>大手術<br>（腹腔内手術、人工関節置換術を含む）</td><td>80～120</td><td>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。</td></tr>
</table>
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］</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(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<br>(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<br>2.　重要な基本的注意<br>(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．<br>(2)　本剤の投与によりアナフィラキシーを</td><td>1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(1)　本剤の成分、マウス又はハムスタータンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者<br>(2)　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<br>2.　重要な基本的注意<br>(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。<br>(2)　本剤の投与によりアナフィラキシーを</td><td>1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(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<br>2.　重要な基本的注意<br>(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。<br>(2)　本剤の投与によりアナフィラキシーを</td></tr>
</table>

**表 1.7- 1　同種同効品一覧表（続き）**

| 一般的名称 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | ルリオクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)<br>[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)] |
|---|---|---|---|
| | 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．<br>(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．<br>(4) 目標とする血液凝固第Ⅷ因子レベルに達していることを確認するため，必要に応じ血液凝固第Ⅷ因子レベルをモニタリングすること．本剤投与後に血液凝固第Ⅷ因子活性を測定する場合は，最新の情報を参照し，適切な試薬を用いて測定を行うこと．［測定試薬の種類により，測定結果が見かけ上，高値又は低値を示すことがある．］<br>(5) 本剤の臨床試験において，抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体との関連が疑われる過敏症又は有効性の欠如が報告されている．いずれも本剤投与開始 | 含むアレルギー反応があらわれる可能性があるので、観察を十分に行うこと。<br>(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。<br>(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。<br>(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 | 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。<br>(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。<br>(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。<br>(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 |

**表 1.7- 1　同種同効品一覧表（続き）**

| 一般的名称 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | ルリオクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)<br>[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)] |
|---|---|---|---|
| | 初期に認められていることから，本剤投与開始初期には観察を十分に行うこと．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，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，有効性の欠如が疑われたときには，過去の治療で有効であった血液凝固第Ⅷ因子製剤に切り替えるなど，適切な処置を行うこと．<br>(6) 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． | 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、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。 | 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- 1　同種同効品一覧表（続き）**

| 一般的名称 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | ルリオクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)<br>[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)] |
|---|---|---|---|
| | **3.　副作用**<br>治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳以上の小児・成人）を対象とした国際共同試験において，安全性評価対象 134 例（日本人 11 例を含む）中 15 例（11.2%）に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛 2 例（1.5%），関節痛 2 例（1.5%）及び ALT（GPT）上昇 2 例（1.5%）であった．（申請時）<br><br>**(1) 重大な副作用**<br>**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． | **3.　副作用**<br>治療歴のある 12 歳以上の重症型血友病 A 患者を対象とした国際共同臨床試験において、156 例中 10 例（6.4%）に 12 件の副作用が認められた。主な副作用は頭痛 3 例（1.9%）であった。（承認時）<br>治療歴のある 12 歳未満の重症型血友病 A 患者を対象とした海外臨床試験において、66 例中 1 例に蕁麻疹（1.5%）が認められた。手術患者を対象とした海外臨床試験において、17 例中 1 例に ALT 上昇（5.9%）が認められた。（用法・用量追加時）<br>**(1) 重大な副作用（類薬）**<br>**ショック、アナフィラキシー（頻度不明）**<br>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、悪心、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］ | **3.　副作用**<br>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）<br><br>**(1) 重大な副作用（類薬）**<br>**1) ショック、アナフィラキシー**<br>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］ |

**表 1.7- 1　同種同効品一覧表（続き）**

| 一般的名称 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | ルリオクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)<br>[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)] |
|---|---|---|---|

### (2) その他の副作用

| | 5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|
| 胃腸障害 | 腹痛 | 悪心，嘔吐 |
| 一般・全身障害 | | 発熱 |
| 注射部位反応 | そう痒感 | |
| 過敏症 | 知覚異常，潮紅，発疹，息切れ | |
| 神経系障害 | 頭痛，浮動性めまい | 味覚異常 |
| 精神障害 | 不眠症 | |
| 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 | 多形紅斑，そう痒症 | 紅斑，発疹，丘疹性皮疹 |
| その他 | | インヒビターの発現 |

### 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.］

### (2) その他の副作用

| | 1%以上 | 1%未満 |
|---|---|---|
| 過敏症 | | 蕁麻疹 |
| 胃腸障害 | | 下痢、悪心 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 注射部位疼痛 |
| 肝胆道系障害 | | 高ビリルビン血症 |
| 臨床検査 | | AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 関節痛 |
| 神経系障害 | 頭痛 | |
| 血管障害 | | 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

(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性は確立していない。なお、生殖発生

### (2) その他の副作用[注1)]

| 器官別大分類 | 頻度<br>1%未満 |
|---|---|
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | けん怠感、胸痛、冷感、熱感 |
| **神　経　系　障　害** | 頭痛、浮動性めまい、味覚異常 |
| **筋骨格系および結合組織障害** | 関節痛、背部痛、筋肉痛、関節腫脹 |
| **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)　治療歴のある患者を対象とした臨床試験（終了した 2 試験および継続中の 1 試験）における安全性評価対象 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性は確立していない。なお、生殖発生

**表 1.7- 1　同種同効品一覧表（続き）**

| 一般的名称 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | ルリオクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)<br>[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)] |
|---|---|---|---|
| | | 毒性試験は実施していない。]<br>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。［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。］ | 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。また、動物実験（マウス）において胎盤通過が認められている。］<br>(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**<br>治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者 73 例を対象とした臨床試験において，10 例で本剤投与開始初期（4 曝露日以内）に抗 PEG 抗体との関連が疑われる過敏症又は有効性の欠如が報告されている. | | **6.　小児等への投与**<br>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］ |
| | **7.　適用上の注意**<br>**(1)　調製時**<br>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.<br>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）.<br>3)　他剤と混合しないこと. | **6.　適用上の注意**<br>**(1)　調製時**<br>1)　調製前に、本剤及び添付溶解液を室温に戻しておくこと。<br>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、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）<br>3)　他の製剤と混合しないこと。<br>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。 | **7.　適用上の注意**<br>(1)　**調製時**：<br>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。<br>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）。<br>3)　他の製剤と混合しないこと。<br>4)　溶解した液を注射器に移す場合、添付 |

**表 1.7- 1　同種同効品一覧表（続き）**

| 一般的名称 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | ルリオクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)<br>[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)] |
|---|---|---|---|
| | 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．]<br>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．<br>**(2) 投与時**<br>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．<br>2) 一度溶解したものは室温で 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．<br>3) 凍結した溶液は使用しないこと．<br>**(3) 在宅自己注射**<br>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 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．<br>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．<br>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．<br>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． | 5) 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。<br>**(2) 投与時**<br>1) 溶解した液は、無色澄明である。沈殿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。<br>2) 溶解後は冷蔵せず、室温（30℃以下）にて 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。<br>**(3) 在宅自己注射**<br>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 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。<br>2) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管には十分注意すること。<br>3) 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。 | のフィルター付バイアルアダプターを用いること。<br>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。<br>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。<br>(2) **投与時**：<br>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。<br>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。<br>(3) **在宅自己注射**：<br>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。<br>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。<br>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。<br>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- 1　同種同効品一覧表（続き）**

| 一般的名称 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | ルリオクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>[Rurioctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] | エフラロクトコグ　アルファ(遺伝子組換え)<br>[Efraloctocog Alfa (Genetical Recombination)] |
|---|---|---|---|
| | **8.　その他の注意**<br>本剤は von Willebrand 因子を含んでいない. | **7.　その他の注意**<br>本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。 | **8.　その他の注意**<br>本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。 |
| 添付文書の作成年月 | — | 2018 年 2 月 | 2017 年 2 月 |

# 最新の添付文書を参照する。

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
使用期限：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)

ペグ化遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤

# ジビイ静注用 250
# ジビイ静注用 500
# ジビイ静注用 1000
# ジビイ静注用 2000
# ジビイ静注用 3000

**ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）**

（案）

| 日本標準商品分類番号　876349 | |
|---|---|
| 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 | |

Jivi for iv injection

DX

## ■ 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 | | ジビイ静注用（1バイアル中） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 250 | 500 | 1000 | 2000 | 3000 |
| 有効成分 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（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 | | | | |
| | L-ヒスチジン | 8.4mg | | | | |
| | グリシン | 59mg | | | | |
| | 塩化ナトリウム | 4.7mg | | | | |
| | 塩化カルシウム水和物 | 1.0mg | | | | |
| | ポリソルベート 80 | 216μg | | | | |
| | pH 調整剤 | 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) | | 1.3～1.5 | | | | |
| 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 | | | | |

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．また，精製工程において，マウス由来ハイブリドーマ細胞を用いて製造された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 2.5mL を超える注射速度は避けること．
通常，12 歳以上の患者には，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，12 歳以上の患者には，体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが，患者の状態に応じて，体重 1kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与，又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる．

**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（IU）の本剤を投与することにより，血漿中の血液凝固第Ⅷ因子レベルが 2%（2IU/dL）上昇することが見込まれる．必要量は以下の計算式に基づいて算出すること．

$$\text{必要量（IU）} = \text{体重（kg）} \times \text{血液凝固第Ⅷ因子の目標上昇値（\%又は IU/dL）} \times 0.5\ [\text{（IU/kg）} / \text{（IU/dL）}]$$

2. 出血時に使用する場合は，下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に，投与量及び投与間隔を調節すること．

出血時における投与量及び投与間隔の目安

| 出血の程度 | 必要な第Ⅷ因子レベル（%又は IU/dL） | 投与間隔（時間） | 投与期間 |
|---|---|---|---|
| 軽度：初期の関節内出血，軽度の筋肉内出血，軽度の口腔内出血等 | 20-40 | 24-48 時間毎 | 出血症状消失まで |
| 中等度：より広範な関節内出血，筋肉内出血，血腫等 | 30-60 | 24-48 時間毎 | 出血症状消失まで |
| 重度：頭蓋内出血，腹腔内出血，胸腔内出血，消化管出血，中枢神経系の出血，咽頭後隙/後腹膜又は腸腰筋鞘の出血，生命を脅かす出血等 | 60-100 | 8-24 時間毎 | 出血症状消失まで |

3. 周術期に使用する場合は，下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に，投与量及び投与間隔を調節すること．

周術期における投与量及び投与間隔の目安

| 手術の種類 | 必要な第Ⅷ因子レベル（%又は IU/dL） | 投与間隔（時間） | 投与期間 |
|---|---|---|---|
| 小手術：抜歯等 | 30-60（術前術後） | 24 時間毎 | 最低 1 日，必要に応じ治癒するまで |
| 大手術：頭蓋内手術，腹腔内手術，胸腔内手術，人工関節置換術等 | 80-100（術前術後） | 12-24 時間毎 | 十分な創傷治癒まで，その後，少なくともさらに 7 日間，第Ⅷ因子レベルを 30-60%（IU/dL）に維持する |

4. 定期的な投与の用法・用量は，直近の出血状況等，患者の状態を考慮して選択すること．［「臨床成績」の項参照］

## ■ 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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

## 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) 目標とする血液凝固第Ⅷ因子レベルに達していることを確認するため，必要に応じ血液凝固第Ⅷ因子レベルをモニタリングすること．本剤投与後に血液凝固第Ⅷ因子活性を測定する場合は，最新の情報を参照し，適切な試薬を用いて測定を行うこと．［測定試薬の種類により，測定結果が見かけ上，高値又は低値を示すことがある．］

(5) 本剤の臨床試験において，抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体との関連が疑われる過敏症又は有効性の欠如が報告されている．いずれも本剤投与開始初期に認められていることから，本剤投与開始初期には観察を十分に行うこと．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，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，有効性の欠如が疑われたときには，過去の治療で有効であった血液凝固第Ⅷ因子製剤に切り替えるなど，適切な処置を行うこと．

(6) 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（12 歳以上の小児・成人）を対象とした国際共同試験において，安全性評価対象 134 例（日本人 11 例を含む）中 15 例（11.2%）に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛 2 例（1.5%），関節痛 2 例（1.5%）及び ALT（GPT）上昇 2 例（1.5%）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

| | 5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|
| 胃腸障害 | 腹痛 | 悪心，嘔吐 |
| 一般・全身障害 | | 発熱 |
| 注射部位反応 | そう痒感 | |
| 過敏症 | 知覚異常，潮紅，発疹，息切れ | |
| 神経系障害 | 頭痛，浮動性めまい | 味覚異常 |
| 精神障害 | 不眠症 | |
| 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 | 多形紅斑，そう痒症 | 紅斑，発疹，丘疹性皮疹 |
| その他 | | インヒビターの発現 |

## 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. 小児等への投与

治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者 73 例を対象とした臨床試験において，10 例で本剤投与開始初期（4 曝露日以内）に抗 PEG 抗体との関連が疑われる過敏症又は有効性の欠如が報告されている．

## 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 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．

## 8. その他の注意

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない．

## ■ 薬物動態

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（60IU/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった．

| | 日本人<br>(N=4) | 全体<br>(N=22) |
|---|---|---|
| 生体内回収率(kg/dL)※1<br>算術平均±SD（範囲） | 2.80±0.24※2<br>(2.30 - 3.16) | 2.67±0.54※2<br>(1.32 - 4.48) |
| AUC(IU・h/dL)<br>幾何平均/%CV（範囲） | 3210/17.4<br>(2660 - 3960) | 3710/33.8<br>(2060 - 6540) |
| $t_{1/2}$(h)<br>幾何平均/%CV（範囲） | 16.3/18.3<br>(14.6 - 21.4) | 17.1/27.1<br>(9.44 - 24.3) |
| Vss(dL/kg)<br>幾何平均/%CV（範囲） | 0.424/8.1<br>(0.394 - 0.463) | 0.391/16.3<br>(0.281 - 0.546) |
| CL(dL/h/kg)<br>幾何平均/%CV（範囲） | 0.0183/17.2<br>(0.0145 - 0.0208) | 0.0160/33.7<br>(0.0091 - 0.0283) |

ノンコンパートメント解析，合成基質法，※1： 生体内回収率（kg/dL）＝［投与後の FⅧ活性(IU/dL) － 投与前の FⅧ活性(IU/dL)］× 体重(kg)/投与量(IU)，※2：反復投与後の結果も含む(日本人：N＝11，全体：N＝131)

注）本剤の申請 1 回用量は通常 10～30IU/kg，定期的に投与する場合 30～60IU/kg である．

## ■ 臨床成績

治療歴のある 12～65 歳の重症血友病 A 患者（FⅧ活性が 1%未満）を対象に，定期的な投与時の有効性，急性出血時及び周術期の止血効果を検討する国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施した．

### 1. 定期的な投与（定期補充療法）

定期的に本剤を投与する群では，投与頻度の低い投与群への無作為割付けに適合する出血傾向が低い被験者を選択するため，25IU/kg 注) の週 2 回投与を行う 10 週間の導入期が設定された．導入期において，0 又は 1 回の出血がみられた場合には 45～60IU/kg の 5 日ごと投与又は 60IU/kg の 7 日ごと投与に無作為割付けされ，2 回以上の出血がみられた場合には 30～40IU/kg の週 2 回投与を行うこととした（コントロール不良群）．また，5 日ごと及び 7 日ごと投与の割付例数達成後に 10 週投与を完了した場合は 30～40IU/kgの週 2 回投与とした（強制群）．
それぞれの投与群における推定年間出血率及び試験期間中の出血回数が 0 であった被験者の割合は以下のとおりであった．

| 10～36 週 | 週 2 回投与 | | 5 日ごと投与 | 7 日ごと投与 |
|---|---|---|---|---|
| | コントロール不良群※1 | 強制群※2 | | |
| | 13 例 | 11 例 | 43 例 | 43 例 |
| 推定年間出血率（中央値［範囲］） | 4.1<br>[0.0, 26.1] | 1.9<br>[0.0, 7.7] | 1.9<br>[0.0, 16.1] | 3.9<br>[0.0, 53.1] |
| 出血回数 0 の割合（%（例数）） | 15.4<br>(2/13 例) | 45.5<br>(5/11 例) | 44.2<br>(19/43 例) | 37.2<br>(16/43 例) |

※1　投与開始後 10 週までに 2 回以上の出血がみられた被験者
※2　5 日ごと及び 7 日ごと投与の割付例数達成後に 10 週投与を完了した被験者
注）本剤を定期的に投与する場合の申請 1 回用量は 30～60IU/kg である．

### 2. 急性出血時の止血効果

止血治療が行われた 702 件の出血のうち，636 件（90.6%）が本剤 1 回又は 2 回の投与により止血した．また，本剤の初回投与での止血効果は，評価可能であった 693 件の出血のうち，508 件（73.3%）が「非常に良好」又は「良好」であった．

### 3. 周術期の止血効果

14 例の患者において，17 件の大手術が実施された．術中の止血管理はいずれも「非常に良好」又は「良好」であり，また，術後の止血管理は，評価可能であった 16 件中 13 件（81.3%）が「非常に良好」又は「良好」であった．
10 例の患者において，14 件の小手術が実施された．評価可能であった小手術における術中及び術後の止血管理は，いずれも「非常に良好」又は「良好」であった．

## ■ 薬効薬理

### 1. 作用機序

本剤は，血液凝固第Ⅷ因子欠乏を一時的に補い，出血傾向を改善する．また部位特異的 PEG 化により，クリアランスが減少し，血液凝固第Ⅷ因子活性が長時間持続する．

### 2. 止血効果

血友病 A マウス及び血友病 A イヌを用いた出血モデルにおいて，本剤静脈内投与により止血効果が認められ，オクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）と比較し，長時間効果が持続した．

## ■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
〔Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)〕JAN
本　質：ダモクトコグ アルファ ペゴルは，遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子類縁体（分子量：約 234,000）であり，タンパク質部分は，ヒト血液凝固第Ⅷ因子の 1～754 番目及び 1649～2332 番目のアミノ酸に相当する．ダモクトコグ アルファ ペゴルは，754 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，Cys に置換された L 鎖の 156 番目のアミノ酸残基に，ポリエチレングリコール鎖（平均分子量：約 60,000）がリンカーを介して結合している．糖タンパク質部分は，1438 個のアミノ酸残基からなり，ベビーハムスター腎細胞から産生される．

## ■ 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 2.5mL)×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 2.5mL)×1 シリンジ付き〕

## ■ 文献請求先

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..... 5
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 8

## 1.8.1.1　効能・効果及びその設定根拠

### 1.8.1.1.1　効能・効果（案）

| | |
|---|---|
| **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 |

### 1.8.1.1.2　設定根拠

参照項目：2.5.4.1、2.5.4.2、2.5.4.3、2.5.5.1、2.5.5.3、2.5.6.3、2.5.6.4、2.7.3.3.2、2.7.3.6.2.2

治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験 13024、主試験及び継続投与期間）及び治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 15912、主試験）において、本剤の有効性を評価した。

**出血時の治療**

試験 13024 のパート A（主試験及び継続投与期間）において、主試験では 702 件、継続投与期間では 942 件の出血が報告された。試験 13024 のパート A（主試験及び継続投与期間）の全体集団のいずれにおいても、90%を超える出血は本剤 1 回又は 2 回での投与で止血され、80%を超える出血は本剤 1 回の投与で止血された。止血回数について、出血時補充療法群と定期補充療法群の間で差はなかった。本剤 1 回の投与で止血された割合は、主試験及び継続投与期間中、それぞれ 81.1%（569/702 件）及び 83.0%（782/942 件）であり、初回の追加投与までの期間の中央値は、主試験及び継続投与期間のいずれにおいても 1 日であった。日本人集団においても、出血の約 70%は本剤 1 回又は 2 回で止血された。出血時補充療法群では 3 回以上の投与が必要であった出血の割合が 52.0%（13/25 件）となったが、1 例のみの結果であるため解釈が難しい。定期補充療法群では、全体集団と同様の結果であった。日本人集団においても、初回の追加投与までの期間の中央値は、主試験及び継続投与期間のいずれも 1 日であった。

試験 13024 の主試験の全体集団において、出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血の割合は、全治療群で 73.3%（508/693 件）、出血時補充療法群で 65.8%（252/383 件）、定期補充療法群で 82.6%（256/310 件）であった。継続投与期間の全体集団では、出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血の割合は主試験よりもわずかに上昇し、全治療群で 77.7%（728/937 件）、出血時補充療法群で 70.4%（362/514 件）、定期補充療法群で 86.5%（366/423 件）であった。主試験の日本人集団では、出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血の割合は、全治療群で 38.0%（19/50 件）、出血時補充療法群で 4.0%（1/25 件）、定期補充療法群で 72.0%（18/25 件）であった。継続投与期間の日本人集団では、出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血の割合は、全治療群で 28.1%（18/64 件）、出血時補充療法群で 2.3%（1/43 件）、定期補充療法群で 81.0%（17/21 件）であった。

試験 15912 においても、試験 13024 の結果と同様、90%を超える出血は本剤 1 回又は 2 回の投与で止血され、80%を超える出血は本剤 1 回の投与で止血された。初回の追加投与までの期間の中央値は 1.09 日であった。また、出血時の治療に対する被験者又は介護者の評価についても、

試験 13024 の結果と同様、80%以上の出血で「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された。

**出血の抑制**

試験 13024 の主試験パート A において、112 例が導入期（第 0 週～第 10 週）に定期補充療法を受け、110 例が導入期を完了し、有効性主要評価期間（第 10 週～第 36 週）に移行した。有効性主要評価期間において、定期補充療法群全体で推定年間出血率の中央値は 2.1 回／年であった。投与頻度別の推定年間出血率は、週 2 回投与（failed）群で 4.1 回／年、週 2 回投与（forced）群で 1.9 回／年、5 日ごと投与群で 1.9 回／年、7 日ごと投与群で 3.9 回／年であり、いずれの投与頻度群においても同様の推定年間出血率であった。定期補充療法群のうち 38.2%（42/110 例）は、26 週間出血しなかった。10 週間の導入期の後、88.2%（97/110 例）がより投与頻度の少ない群（5 日ごと投与群又は 7 日ごと投与群）への無作為割付けが可能であった。投与初期と比べ、選択した投与頻度群の安定期と考えられる定期補充療法の最後の 90 日間では、いずれの投与頻度群においても、推定年間出血率が改善され、定期補充療法群全体の推定年間出血率の中央値は 0 回／年であった。継続投与期間においても、主試験パート A と同様の推定年間出血率が示された。

試験 13024 の主試験パート A の日本人集団において、有効性主要評価期間の推定年間出血率の中央値は 5.2 回／年であった。投与頻度別の推定年間出血率は、週 2 回投与（forced）群で 0.0 回／年、5 日ごと投与群で 6.0 回／年、7 日ごと投与群で 6.3 回／年であった。試験 13024 の主試験パート A において、日本人集団では全体集団と比べて推定年間出血率が高い傾向がみられたが、多くの被験者では投与開始前よりも出血回数が減少している。また、継続投与期間における推定年間出血率は、定期補充療法群全体で 1.6 回／年であり、週 2 回投与群で 3.2 回／年、5 日ごと投与群で 0.0 回／年、7 日ごと投与群で 0.0 回／年、投与頻度変更群で 13.6 回／年であった。したがって、日本人集団においても、本剤を継続的に投与することにより、全体集団と同様の出血の抑制効果が期待できる。なお、出血時補充療法に組み入れられた日本人被験者は 1 例のみであり、かつ高頻度で高度の出血傾向を有していたため、出血時補充療法群の治療効果を全体集団と比べて検討することは困難であるが、定期補充療法の被験者における急性出血に対する止血効果については、全体集団及び日本人集団で同程度であると考えられた。

試験 15912 では、主試験において 50 曝露日（ED）以上の投与を完了した 53 例（投与完了例）が有効性評価の対象となった（6 歳未満群：25 例、6～12 歳未満群：28 例）。主要評価項目である推定年間出血率の中央値は、年齢群別では 6 歳未満群で 2.5 回／年、6～12 歳未満群で 2.9 回／年であった。定期補充療法の投与頻度別では、推定年間出血率の中央値は、6 歳未満群では、週 2 回投与群で 1.9 回／年、5 日ごと投与群で 3.0 回／年、7 日ごと投与群で 1.4 回／年、投与頻度変更群で 5.7 回／年であり、6～12 歳未満群では、週 2 回投与群で 1.0 回／年、5 日ごと投与群で 3.0 回／年、7 日ごと投与群で 2.2 回／年、投与頻度変更群の 10.6 回／年であった。しかしながら、6～12 歳未満群において、7 日ごとの定期補充療法を受けて被験者が 1 例であったことから、この年齢集団における 7 日ごと投与の有効性について一定の評価はできないと考えられた。

**手術時の止血管理**

試験 13024 パート B（主試験及び継続組入期間）において、合計 17 例で 20 件の大手術が本剤による止血管理のもとで施行された。試験 15912 で、大手術を受けた被験者はいなかった。大手術中の本剤による止血管理は、全ての被験者で「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された。失血量は予想される範囲内であったが、4 例 5 件で輸血が行わ

れた。術後の止血管理について、80.0％（16/20 件）で「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された。

試験 13024 パート A（主試験及び継続投与期間）において、合計 19 例の被験者で 34 件の小手術が実施された。術中及び術後の止血管理は、評価不明の 1 例を除き、全ての被験者で「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。

以上の結果より、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。しかしながら、6～12 歳未満の小児患者集団では、7 日ごとの定期補充療法を受けた被験者が少数であったことから、本年齢群における 7 日ごとの有効性については、十分に確立されなかった。

**安全性**

治療歴のある 18 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 13401）、試験 13024、試験 15912 及びその併合解析に基づき、本剤の安全性を評価した。

3 つの臨床試験において得られた結果より、本剤の安全性が確認された。既承認の FⅧ製剤と異なる副作用のリスクを示唆する結果は認められなかった。本剤の投与を受けた既治療例において、新たに FⅧインヒビターは確認されず、アナフィラキシーの報告もなかった。重篤な心血管イベントを発現した症例も見られなかった。また、日本人集団においても、本剤の安全性プロファイルは、全体集団と同様に良好であった。

評価した 3 つの臨床試験において、本剤の投与開始前に合計 21 例の被験者から抗薬物抗体が検出された。検出された抗体は、主に PEG に関連するものであり、そのほとんどが抗ポリエチレングリコール抗免疫グロブリン M（PEG IgM）抗体であった。本剤の投与開始前に抗 PEG 抗体を有した被験者では、投与中止に至る過敏症反応のリスクが高い傾向が認められたことから、投与開始前から産生されている抗 PEG 抗体が、過敏症や有効性の欠如といった免疫反応に関与するものと考えられた。

また、治験薬投与前の抗 PEG 抗体の保有率及び抗 PEG 免疫反応の発現割合については、明らかな年齢差が示されており、試験 13024 において抗 PEG 抗体の産生が認められた割合は低かったが、試験 15912 において、6 歳未満の被験者で約 25％、6 歳以上の被験者で 1％未満に抗 PEG 免疫反応との関連が疑われる過敏症反応又は有効性の欠如が認められた。免疫反応は、本剤の活性を中和する抗 PEG IgM が産生されることにより、薬剤の有効性が失われ、投与後の本剤の活性が低下し、場合によっては過敏症反応を伴っていた。6 歳未満の被験者では有効性の欠如が 11/44 例（このうち 10 例は抗薬物抗体と関連あり）に報告されたが、6 歳以上の被験者での報告はなかったことから、6 歳以上の年齢群では PEG に対する免疫反応のリスクが低いと考えられた。過敏症反応又は有効性の欠如として現れる抗 PEG 免疫反応のリスクが認められたのは 4ED までで、それ以降 100ED に至るまでの期間のいずれの時点においても報告はなかった。本剤に対する免疫反応により、重大な合併症又は生命を脅かす有害事象が発現した被験者はいなかった。ほとんどの被験者において、抗 PEG 抗体は 4～8 週間で消失したことから、抗 PEG 抗体の免疫反応は長く持続しないと考えられる。

報告された免疫反応の原因又はリスク因子は明確には特定できず、治験薬投与前の抗 PEG IgM 抗体検査も十分な予測因子ではなかった。このリスクが年齢とともに大きく減少する理由は不明であるが、発達段階での免疫の変化に関連すると考えらえる。

以上の結果より、本剤の安全性プロファイルは良好であるが、6 歳未満の小児患者集団では、PEG に対する免疫反応の発現割合が高かったことから、本年齢集団において良好なベネフィッ

ト・リスクのプロファイルを確立することはできない。また、6～12 歳未満の患者集団について、12 歳以上の患者集団と同程度の安全性プロファイルが示されているが、PEG に対する免疫反応のリスクが十分に低減される又はリスクがなくなる年齢は明確ではない。

更に、周知の FⅧインヒビター発生のリスクに加え、主に小児で生じる抗 PEG 抗体による免疫反応が未治療例でも起こると予想される。FⅧ及び PEG 部分に対する免疫反応のリスクを合わせると、未治療例の 50～60%において本剤による治療ができないことになる。したがって、未治療例を対象とした臨床試験は不可能であると考えられる。

以上を踏まえ、本剤の申請効能・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

#### 1.8.1.2.1　用法・用量（案）

| | |
|---|---|
| **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 2.5mL を超える注射速度は避けること．<br>通常，12 歳以上の患者には，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．<br>定期的に投与する場合，通常，12 歳以上の患者には，体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが，患者の状態に応じて，体重 1kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与，又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる． |

#### 1.8.1.2.2　設定根拠

参照項目：2.5.4.3、2.5.4.4、2.7.3.3.2、2.7.3.4、2.7.3.5、2.7.6.2.2.2.3.5、2.7.6.2.2.2.3.6、2.7.6.4.2.2.3.5

18 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 13401）及び治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験 13024、主試験及び継続投与期間）の結果に基づき、本剤の用法・用量を設定した。

**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**

試験 13024 において、出血時補充療法群では、急性出血の治療に対し、出血部位及び出血の重症度に応じて本剤が投与され、必要に応じて本剤の追加投与を行った。出血治療に用いる用量は、36 週間の試験期間中に個々の被験者で見られた止血効果に応じ、出血の重症度、被験者自身のこれまでの治療経験及び医師の指示によって、被験者ごとに決定した。また、定期補充療法群では、定期補充療法を受けている間に起った破綻出血の治療に対して本剤を用いた。出血時補充療法群及び定期補充療法群ともに、出血のリスクが増える活動又は行事の前に予防的に本剤の投与を行うことは可能とした。出血時には、その重症度及び部位に応じて治験責任（分担）医師の判断で用量を決定したが、60IU/kg を超えないこととした。投与量及び繰り返し投与のタイミングについては、試験 13401 の薬物動態（PK）データに基づき推奨される投与間隔及びコージネイト FS での使用経験に基づき指針を策定し、本剤を用いて出血の治療を行う際の治験責任（分担）医師の参考とした。手術時の投与量及び投与間隔についても同様に、指針を策定した。

試験 13024 のパート A（主試験及び継続投与期間）において、主試験では 702 件、継続投与期間では 942 件の出血が報告された。全体集団では、主試験及び継続投与期間のいずれにおいても、90%を超える出血は本剤 1 回又は 2 回の投与で止血され、80%を超える出血は本剤 1 回の投与で止血された。出血時補充療法群と定期補充療法群の間で差はなかった。初回投与後、追加投与までの期間の中央値は、主試験及び継続投与期間のいずれにおいても 1 日であった。日本人集団においても、主試験及び継続投与期間で認められた出血の 68.0%及び 56.3%が、本剤 1 回又は 2 回で止血された。出血時補充療法群では 3 回以上の投与が必要であった出血が 52.0%となったが、1 例のみの結果であるため解釈は難しい。定期補充療法群では、全体集団と同様の結果であった。日本人集団においても、初回投与後、追加投与までの期間の中央値は、主試験及び継続投与期間のいずれも 1 日であった。

試験 13024 主試験の全体集団において、出血時の治療効果に関する被験者の評価が「非常に良好（excellent）」又は「良好（good）」であった出血の割合は、全治療群で 73.3%であった。試験 13024 継続投与期間の全体集団では、出血時の治療効果に関する被験者の評価が「非常に良好（excellent）」又は「良好（good）」であった出血の割合は主試験よりもわずかに上昇し、全治療群で 77.7%であった。日本人集団において、出血時の治療効果に関する被験者の評価が「非常に良好（excellent）」又は「良好（good）」であった出血の割合は、主試験では全治療群で 38.0%、継続投与期間では全治療群で 28.1%であった。

また、試験 13024 主試験の全体集団で、第 0 週～第 36 週における出血治療のための被験者あたりの投与回数の中央値は、出血時補充療法群で 19 回、定期補充療法群で 4 回であった。投与 1 回あたりの投与量の中央値は、出血時補充療法群で 31.1IU/kg/回、定期補充療法群で 32.0IU/kg/回であった。試験 13024 継続投与期間の全体集団で、出血治療のための被験者あたりの投与回数の中央値は出血時補充療法群で 40 回、定期補充療法群で 5 回であった。投与 1 回あたりの投与量の中央値は、出血時補充療法群で 30.9IU/kg/回、定期補充療法群で 38.6IU/kg/回であった。試験 13024 主試験の日本人集団で、第 0 週～第 36 週における出血治療のための被験者あたりの投与回数の中央値は出血時補充療法群で 70 回、定期補充療法群で 5.5 回であった。投与 1 回あたりの投与量の中央値は、出血時補充療法群で 32.2IU/kg/回、定期補充療法群で 32.0IU/kg/回であった。試験 13024 継続投与期間の日本人集団で、出血治療のための被験者あたりの投与回数の中央値は出血時補充療法群で 117 回、定期補充療法群で 4 回であった。投与 1 回あたりの投与量の中央値は、出血時補充療法群で 30.6IU/kg/回、定期補充療法群で 30.2IU/kg/回であった。

試験 13024 主試験及び継続組入期間において、大手術が 17 例で 20 件、小手術が 19 例で 34 件実施された。大手術に関連のある本剤の初回投与量は、主試験において 2,500～5,000IU、継続組入期間において 4,000～5,000IU であった。また、小手術での術前の本剤の投与量は、主試験において 1,000～3,000IU であり、継続投与期間において 0～3,500IU であった。術中及び術後の本剤の止血管理は、ほとんどの被験者で「非常に良好（excellent）」又は「良好（good）」であった。

以上より、試験 13024 において 1 回当たりの投与量の中央値が主試験で 31.7IU/kg/回、継続投与期間で 37.3IU/kg/回であり、1 回当たりの投与量の範囲が主試験で 14～62IU/kg/回、継続投与期間で 18～66IU/kg/回であったこと、出血時の治療には出血の重症度及び部位に応じて投与量を決定する必要があること、及び既承認の遺伝子組換え FⅧ製剤における用法・用量の記載を考慮して、「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．」と設定した。なお、本剤の必要量の算出方法、出血時及び周術期に使用する場合の目安については、「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載する。

**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 13024 主試験において、投与頻度の低い投与群への無作為割付けに適合する出血傾向が低い患者を選択できるよう、出血傾向の高い被験者を同定するために、導入期は低用量（25IU/kg）による週 2 回投与を行った。導入期間中に 2 回以上の自然出血を経験した被験者は、出血リスクが高いと判断し、週 2 回投与を継続した。これらの被験者では出血をコントロールするために投与量を 30～40IU/kg に増量した。破綻出血が 1 回以下の場合は、1：1 の割合で被験者を投与頻度が少ない投与群（5 日ごと又は 7 日ごと投与）に無作為割付けした。5 日ごと投与群に割り付けられた被験者には 1 回 45IU/kg（最大 60IU/kg まで増量可）を 5 日ごとに投与し、7 日ごと投与群に割り付けられた被験者には 1 回 60IU/kg（最大 1 回投与量 6,000IU）を投与した。割付け例数が上限に達したために無作為割付けされなかった被験者は、週 2 回（forced）群として週 2 回投与を継続した。第 10 週の臨床評価後、すべての被験者は割付けに従い、更に 26 週間（第 10 週～第 36 週）の投与を受けた。なお、出血回数が著しく増加した場合、あらかじめ定めた規定に従って、同一投与頻度での用量増量又は投与頻度の高い投与群への変更を可能とした。ただし、7 日ごと投与群での用量変更は、治験実施計画書で許容されていない。

主試験を終了した被験者は、主試験終了後、任意で継続投与期間に移行することができた。継続投与期間に移行した被験者は、主試験終了時の投与頻度のまま本剤の投与を継続した。出血時補充療法群の被験者は、定期補充療法のいずれかの投与頻度に変更することができた。継続投与期間で定期補充療法を受ける被験者は、主試験の投与頻度に規定された範囲の用法・用量で投与を受けた。また、継続投与期間の開始時並びに継続投与期間中いつでも、別の投与頻度群に変更可能とした。

試験 13024 主試験の全体集団において、出血時補充療法群に比べて定期補充療法群ではいずれの投与頻度においても、推定年間出血率は著しく低かった。有効性主要評価期間では、定期補充療法群全体で推定年間出血率の中央値は 2.1 回／年であった。投与頻度ごとの年間出血率は、週 2 回投与（failed）群で 4.1 回／年、週 2 回投与（forced）群で 1.9 回／年、5 日ごと投与群で 1.9 回／年、7 日ごと投与群で 3.9 回／年であった。日本人集団では、有効性主要評価期間における推定年間出血率の中央値は 5.2 回であった。投与頻度別の推定年間出血率は、週 2 回投与（forced）群で 0.0 回／年、5 日ごと投与群で 6.0 回／年、7 日ごと投与群で 6.3 回／年であった。

主試験の全体集団では、定期補充療法群の被験者のうち 91.8%（101/110 例）が有効性主要評価期間中に本剤の用量変更を必要としなかったが、5 日ごと投与群で 16.3%の被験者が増量を要した。また、全体集団において、ほとんどの被験者が投与頻度を変更しなかった。有効性主要評価期間では、週 2 回投与群及び 5 日ごと投与群のすべての被験者が、割り付けられた投与頻度を第 36 週まで継続した。7 日ごと投与群では被験者の 74.4%が投与頻度を変更せず、有効性主要評価期間の推定年間出血率が 1.0 回／年という出血抑制効果を示した。投与頻度を変更した 11 例のうち、3 例が週 2 回投与群に、8 例が 5 日ごと投与群にそれぞれ移行した。日本人集団では、定期補充療法群の 90%（9/10 例）が有効性主要評価期間中に本剤の用量変更を必要としなかったが、5 日ごと投与群で 25.0%の被験者が増量した。有効性主要評価期間において、週 2 回投与群及び 5 日ごと投与群のすべての被験者が、割り付けられた投与頻度を変更しなかった。7 日ごと投与群では 80%が投与頻度を変更せず、有効性主要評価期間の推定年間出血率の中央値は 3.2 回／年であった。投与頻度を変更したのは 1 例のみで、5 日ごと投与群に移行した。

継続投与期間の全体集団では、定期補充療法群の 87.8%（79/90 例）は本剤の用量変更を必要としなかったが、5 日ごと投与群の 13.5%の被験者が増量を要した。また、全体集団において、ほとんどの被験者が主試験と同じ頻度で投与を継続した。継続投与開始時に週 2 回投与群であった被験者のうち、投与頻度を変更した被験者はいなかった。5 日ごと投与群の 4 例及び 7 日ごと

投与群の 7 例は投与頻度を増やした（週 2 回投与群への移行が 3 例、5 日ごと投与群への移行が 4 例）。5 日ごと投与群の 5 例は、投与頻度を減らして 7 日ごと投与群に変更した。日本人集団では、定期補充療法群の 88.9%（8/9 例）は用量の変更を必要としなかった。増量を要した被験者は週 2 回投与群の 1 例のみであった。日本人集団においても、ほとんどの被験者が主試験と同じ頻度で投与を継続した。週 2 回投与群及び 5 日ごと投与群のすべての被験者は、主試験と同じ頻度で投与を継続した。7 日ごと投与群の 1 例は投与頻度を増やし、週 2 回投与群へ移行した。週 2 回投与群及び 5 日ごと投与群から、投与頻度を減らして 7 日ごと投与群に移行した日本人被験者はいなかった。定期補充療法において、投与初期より安定していると考えられる最後の 90 日から推定年間出血率を算出したところ、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、他の投与頻度への移行後に安定した出血率の低下が認められた。

試験 13024 の全体集団において、主試験で 7 日ごと投与を受けた被験者のほとんどが、継続投与期間でも安定した推定年間出血率で 7 日ごと投与を継続した。継続投与期間で 7 日ごと投与を受けた 29 例の推定年間出血率の中央値は 0.5 回／年であった。日本人集団では、3 例が 7 日ごと投与を継続した。継続投与期間で 7 日ごと投与を受けた日本人 3 例における推定年間出血率の中央値は 0.0 回／年であった。

負の二項回帰モデルを用いた事後解析において、出血時補充療法（第 0 週～第 36 週）を各定期補充療法群（第 10 週～第 36 週）間の推定年間出血率を比較した。本モデル解析により、推定年間出血率は出血時補充療法群と比較して、定期補充療法群で有意に低下することが示された。また、負の二項回帰モデルにより、5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群（投与完了群）の推定年間出血率を週 2 回投与（forced）群と比較した。本剤の週 2 回投与（25IU/kg）による定期補充療法で良好な出血コントロールが可能であり投与を完了した被験者集団では、投与間隔を 5 日ごと（45～60IU/kg）又は 7 日ごと（60IU/kg）を延長した場合でも、推定年間出血率は同様に良好であった。

本剤の有効性の持続性については、約 3 年までの継続投与期間で確認されており、経時的な効果の減弱は認められていない。

これらの成績に加えて、試験 13024 では週 2 回投与の導入期における出血頻度に応じて用法・用量を選択するという設定であったことを考慮し、定期補充療法での用法・用量を、通常 30～40IU/kg の週 2 回投与と設定した。また、出血傾向及び活動量等の患者の状態に応じて、45～60IU/kg の 5 日ごと投与、又は 60IU/kg の 7 日ごと投与することも可能とした。

また、本剤のベネフィット・リスクを年齢集団ごとに評価した結果、投与対象を 12 歳以上の患者集団に限定することが適切であると考え、用法・用量に「12 歳以上の患者」を投与対象とすることを明記することとした。

以上より、12 歳以上の患者を投与対象として、本剤の用法・用量を「定期的に投与する場合，通常，12 歳以上の患者には，体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが，患者の状態に応じて，体重 1kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与，又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる．」と設定した。

### 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。

<table>
<tr><th>添付文書（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td colspan="2">＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</td></tr>
<tr><td>1.　体重 1kg 当たり 1 国際単位（IU）の本剤を投与することにより，血漿中の血液凝固第Ⅷ因子レベルが 2%（2IU/dL）上昇することが見込まれる．必要量は以下の計算式に基づいて算出すること．<br><br>必要量（IU）＝体重（kg）× 血液凝固第Ⅷ因子の目標上昇値（%又は IU/dL）× 0.5［（IU/kg）/（IU/dL）］</td><td>FⅧ製剤を体重 1kg あたり 1IU 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設定した。</td></tr>
<tr><td>2.　出血時に使用する場合は，下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に，投与量及び投与間隔を調節すること．
<table>
<tr><th colspan="4">出血時における投与量及び投与間隔の目安</th></tr>
<tr><th>出血の程度</th><th>必要な第Ⅷ因子レベル（%又は IU/dL）</th><th>投与間隔（時間）</th><th>投与期間</th></tr>
<tr><td>軽度：<br>初期の関節内出血，軽度の筋肉内出血，軽度の口腔内出血等</td><td>20-40</td><td>24-48 時間毎</td><td>出血症状消失まで</td></tr>
<tr><td>中等度：<br>より広範な関節内出血，筋肉内出血，血腫等</td><td>30-60</td><td>24-48 時間毎</td><td>出血症状消失まで</td></tr>
<tr><td>重度：<br>頭蓋内出血，腹腔内出血，胸腔内出血，消化管出血，中枢神経系の出血，咽頭後隙/後腹膜又は腸腰筋鞘の出血，生命を脅かす出血等</td><td>60-100</td><td>8-24 時間毎</td><td>出血症状消失まで</td></tr>
</table></td><td>コージネイト FS での使用経験及び本剤の臨床試験に基づき本剤の CCDS を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>3.　周術期に使用する場合は，下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に，投与量及び投与間隔を調節すること．
<table>
<tr><th colspan="4">周術期における投与量及び投与間隔の目安</th></tr>
<tr><th>手術の種類</th><th>必要な第Ⅷ因子レベル（%又は IU/dL）</th><th>投与間隔（時間）</th><th>投与期間</th></tr>
<tr><td>小手術：<br>抜歯等</td><td>30-60<br>（術前術後）</td><td>24 時間毎</td><td>最低 1 日，必要に応じ治癒するまで</td></tr>
<tr><td>大手術：<br>頭蓋内手術，腹腔内手術，胸腔内手術，人工関節置換術等</td><td>80-100<br>（術前術後）</td><td>12-24 時間毎</td><td>十分な創傷治癒まで，その後，少なくともさらに 7 日間，第Ⅷ因子レベルを 30-60%（IU/dL）に維持する</td></tr>
</table></td><td>コージネイト FS での使用経験及び本剤の臨床試験に基づき本剤の CCDS を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>4.　定期的な投与の用法・用量は，直近の出血状況等，患者の状態を考慮して選択すること．［「臨床成績」の項参照］</td><td>本剤で定期的な投与（定期補充療法）を行う場合、患者における直近の出血傾向のほか、活動量等を考慮して用法・用量の選択を行うことが適切と考えたことから設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">＜使用上の注意＞</td></tr>
<tr><td colspan="2">使用上の注意<br>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</td></tr>
<tr><td>(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</td><td>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設定した。</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| (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因子であるため、第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者では、過敏症を起こす可能性があると考えられることから、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. 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. | 本剤の CCDS 及び他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の添付文書の記載を参考に設定した。 |
| (2) 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. | 臨床試験における報告はない（2.7.6.2.2.4.3）が、発現の可能性は否定できないことから設定した。 |
| (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 12 歳以上の重症型血友病 A 患者（FⅧ活性が 1%未満）を対象とした試験 13024 において、大手術時に 2 例でインヒビターの発生が認められていることから（2.7.6.2.2.4.6）設定した。 |
| (4) 目標とする血液凝固第Ⅷ因子レベルに達していることを確認するため，必要に応じ血液凝固第Ⅷ因子レベルをモニタリングすること．本剤投与後に血液凝固第Ⅷ因子活性を測定する場合は，最新の情報を参照し，適切な試薬を用いて測定を行うこと．［測定試薬の種類により，測定結果が見かけ上，高値又は低値を示すことがある．］ | 本剤の CCDS 及び他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の添付文書の記載を参考に設定した。 |
| (5)本剤の臨床試験において，抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体との関連が疑われる過敏症又は有効性の欠如が報告されている．いずれも本剤投与開始初期に認められていることから，本剤投与開始初期には観察を十分に行うこと．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，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，有効性の欠如が疑われたときには，過去の治療で有効であった血液凝固第Ⅷ因子製剤に切り替えるなど，適切な処置を行うこと. | 治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者（FⅧ活性が 1%未満）を対象とした試験 15912 において、6 歳未満の患者 44 例中 10 例で投与初期に抗 PEG 抗体産生を伴った有効性の欠如が報告された。12 歳以上の患者を対象とした試験 13024 では有効性欠如の報告はなかったが、発現する可能性を完全に否定できないことから設定した。 |
| (6) 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。 |

<table>
<tr><td colspan="2">3. 副作用</td></tr>
<tr><td>治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳以上の小児・成人）を対象とした国際共同試験において，安全性評価対象 134 例（日本人 11 例を含む）中 15 例（11.2%）に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛 2 例（1.5%），関節痛 2 例（1.5%）及び ALT（GPT）上昇 2 例（1.5%）であった．（申請時）</td><td>治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者（FⅧ活性が 1%未満）を対象に実施した試験 13024 における主な副作用（主試験及び継続投与期間の併合解析）の発現率を記載した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">(1)重大な副作用</td></tr>
<tr><td>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．</td><td>治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者（FⅧ活性が 1%未満）を対象に実施した試験 13024 では、「重大な副作用」に相当する副作用は報告されていないが、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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">(2)その他の副作用</td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>腹痛</td><td>悪心，嘔吐</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害</td><td></td><td>発熱</td></tr>
<tr><td>注射部位反応</td><td>そう痒感</td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>知覚異常，潮紅，発疹，息切れ</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛，浮動性めまい</td><td>味覚異常</td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td>不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭および縦隔障害</td><td></td><td>咳嗽</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>多形紅斑，そう痒症</td><td>紅斑，発疹，丘疹性皮疹</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>インヒビターの発現</td></tr>
</table>
</td><td>治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者（FⅧ活性が 1%未満）を対象に実施した試験 13024 において発現した副作用（主試験及び継続投与期間の併合解析）のうち、CCDS に記載がある症状をその発現頻度に基づいて分類記載した。なお、「穿刺部位そう痒感」については、注射部位反応の症状として「そう痒感」とした。「過敏症」については、報告された 2 例の副作用の経過で記述されている症状のうち、一般的な事象として報告されることが多いと考えられる症状を除いて過敏症の症状として記載した。また、CCDS に記載があるもののうち、本試験では報告されていない事象を頻度不明として記載した。「インヒビターの発現」についても試験 13024 のパート B で報告されていることから、頻度不明として記載した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">4. 高齢者への投与</td></tr>
<tr><td>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．</td><td>一般的な注意として、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。</td></tr>
<tr><td colspan="2">5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</td></tr>
<tr><td>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．］</td><td>本剤の CCDS 及び他の血液凝固第Ⅷ因子製剤の添付文書の記載を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">6. 小児等への投与</td></tr>
<tr><td>治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者 73 例を対象とした臨床試験において，10 例で本剤投与開始初期（4 曝露日以内）に抗 PEG 抗体との関連が疑われる過敏症又は有効性の欠如が報告されている．</td><td>12 歳未満の小児は申請効能・効果外であることから設定した。<br>治療歴のある 12 歳未満の重症型血友病 A 患者を対象とした試験 15912 において、6 歳未満の患者で投与初期に抗 PEG 抗体との関連が疑われる有効性の欠如が 10 例に認められ、そのうち 3 例で過敏症反応の発現も認められたことから設定した。</td></tr>
</table>

| 7. 適用上の注意 | |
|---|---|
| **(1) 調製時**<br>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．<br>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）．<br>3) 他剤と混合しないこと．<br>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．]<br>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)<br>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因子製剤の添付文書の記載を参考に設定した。 |
| **(2) 投与時**<br>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．<br>2) 一度溶解したものは室温で 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．<br>3) 凍結した溶液は使用しないこと． | (2) 1) ～3)<br>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因子製剤の添付文書の記載を参考に設定した。 |
| **(3) 在宅自己注射**<br>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 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．<br>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．<br>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．<br>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． | (3) 1) ～4)<br>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因子製剤の添付文書の記載を参考に設定した。 |
| **8. 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。 |

**表 1.8- 1 第Ⅱ/Ⅲ相試験（13024 試験、パート A の主試験及び継続投与期間の併合解析）で報告された副作用の一覧（安全性解析対象集団 134 例）**

| SOC | 副作用の種類 | 発現例数（%） |
|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | 血小板減少症 | 1(0.7%) |
| 心臓障害 | 動悸 | 1(0.7%) |
| 胃腸障害 | 腹痛 | 1(0.7%) |
| | 口内乾燥 | 1(0.7%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 血管穿刺部位そう痒感 | 1(0.7%) |
| 肝胆道系障害 | 脂肪肝 | 1(0.7%) |
| 免疫系障害 | 薬剤過敏症 | 1(0.7%) |
| | 過敏症 | 1(0.7%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 過量投与 | 1(0.7%) |
| 臨床検査 | ALT（GPT）上昇 | 2(1.5%) |
| | 肝機能検査値上昇 | 1(0.7%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 関節痛 | 2(1.5%) |
| | 背部痛 | 1(0.7%) |
| | 筋骨格不快感 | 1(0.7%) |
| 神経系障害 | 浮動性めまい | 1(0.7%) |
| | 頭痛 | 2(1.5%) |
| | 感覚障害 | 1(0.7%) |
| 精神障害 | 不眠症 | 1(0.7%) |
| | 思考異常 | 1(0.7%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 呼吸困難 | 1(0.7%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 多形紅斑 | 1(0.7%) |
| | そう痒症 | 1(0.7%) |

（MedDRA version 19.0）

## 1.9　一般的名称に係る文書

### (1) 一般的名称（JAN）

平成 27 年 7 月 21 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 27 年 12 月 8 日付薬生審査発 1208 第 1 号により通知された。

**表 1.9- 1　JAN 及び化学名又は本質記載**

| | |
|---|---|
| JAN | ［日本名］ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>［英　名］Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination) |
| 化学名又は本質記載 | ［日本語］<br>ダモクトコグ　アルファ　ペゴルは，遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子類縁体（分子量：約 234,000）であり，タンパク質部分は，ヒト血液凝固第 VIII 因子の 1～754 番目及び 1649～2332 番目のアミノ酸に相当する．ダモクトコグ　アルファ　ペゴルは，754 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，Cys に置換された L 鎖の 156 番目のアミノ酸残基に，ポリエチレングリコール鎖（平均分子量：約 60,000）がリンカーを介して結合している．糖タンパク質部分は，1438 個のアミノ酸残基からなり，ベビーハムスター腎細胞から産生される．<br>［英　語］<br>Damoctocog Alfa Pegol is a recombinant human blood coagulation factor VIII analogue (molecular weight: ca. 234,000) whose protein moiety corresponds to amino acids 1 - 754 and 1649 - 2332 of human blood coagulation factor VIII. Damoctocog Alfa Pegol is composed of an H chain consisting of 754 amino acid residues and an L chain consisting of 684 amino acid residues, and a polyethylene glycol polymer (average molecular weight: ca. 60,000) is attached to amino acid residue of the L chain at position 156 which was substituted by Cys via linker. The glycoprotein is composed of 1438 amino acid residues and produced in Baby hamster kidney cells. |

### (2) 国際一般名称（INN）

INN を表 1.9- 2に示した。
〔Recommended INN: List 71, WHO Drug Information 2014:28(1)〕

**表 1.9- 2　INN 及び化学名又は本質記載**

| | |
|---|---|
| INN | damoctocog alfa pegol |
| 化学名又は本質記載 | recombinant DNA derived pegylated B domain deleted human blood coagulation factor VIII (single protein chain) analogue, produced in BHK21 cells (glycoform alfa):<br>des-(743-1636)-[1804-[S-(1-{3-[(3-{2,3-bis[ω-methoxypoly(oxyethylene)]propoxy}propyl)amino]-3-oxopropyl}-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)-L-cysteine](K>C)]human coagulation factor VIII |

**添付資料**

1)　医薬品の一般的名称について、薬生審査発 1208 第 1 号（平成 27 年 12 月 8 日）
2)　Recommended INN: List 71, WHO Drug Information 2014:28(1)

薬生審査発 1208 第 1 号
平 成 27 年 12 月 8 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。）

登録番号　26-3-B1

JAN（日本名）：ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Damoctocog Alfa Pegol (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 SFSQNPPVLK
RHQR

L鎖

EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY
FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY
RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ
GAEPRCNFVK 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，N239；L鎖 N162，N470：糖鎖結合

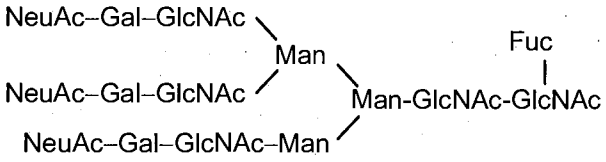
H鎖 Y346，Y718，Y719，Y723；L鎖 Y16，Y32：硫酸化

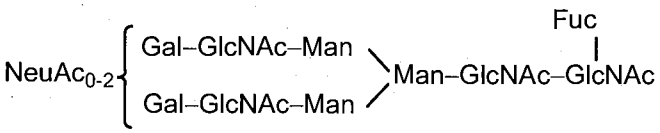
H鎖 Y395：部分的硫酸化

L鎖 C156：主な PEG 化部位

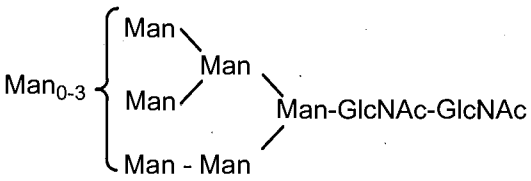
主な糖鎖の推定構造：

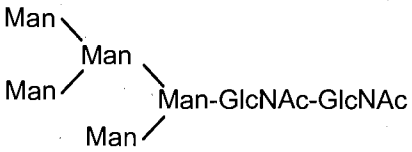
H鎖　N41



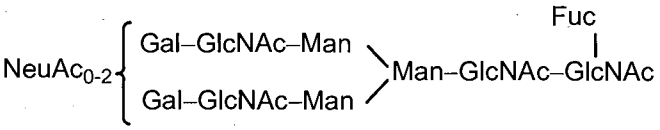




H鎖　N239

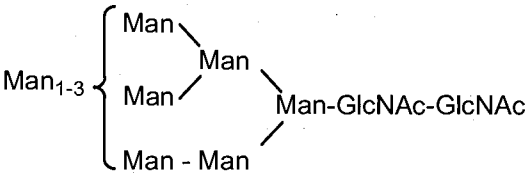


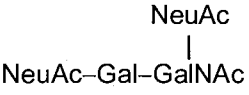

L鎖　N162



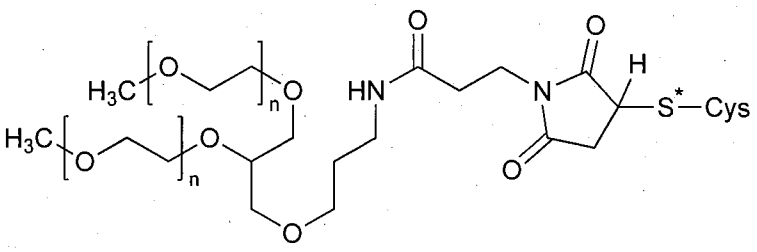

L鎖　N470




O結合型糖鎖



ポリエチレングリコールの結合様式：




＊Cys残基のチオール基

$C_{7445}H_{11318}N_{1984}O_{2184}S_{69}$（タンパク質部分，2本鎖）

H鎖：$C_{3895}H_{5927}N_{1029}O_{1152}S_{33}$

L鎖：$C_{3550}H_{5391}N_{955}O_{1032}S_{36}$

ダモクトコグ　アルファ　ペゴルは，遺伝子組換えヒト血液凝固第VIII因子類縁体（分子量：約234,000）であり，タンパク質部分は，ヒト血液凝固第VIII因子の1～754番目及び1649～2332番目のアミノ酸に相当する．ダモクトコグ　アルファ　ペゴルは，754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，Cysに置換されたL鎖の156番目のアミノ酸残基に，ポリエチレングリコール鎖（平均分子量：約60,000）がリンカーを介して結合している．糖タンパク質部分は，1438個のアミノ酸残基からなり，ベビーハムスター腎細胞から産生される．

Damoctocog Alfa Pegol is a recombinant human blood coagulation factor VIII analogue (molecular weight: ca. 234,000) whose protein moiety corresponds to amino acids 1 - 754 and 1649 - 2332 of human blood coagulation factor VIII. Damoctocog Alfa Pegol is composed of an H chain consisting of 754 amino acid residues and an L chain consisting of 684 amino acid residues, and a polyethylene glycol polymer (average molecular weight: ca. 60,000) is attached to amino acid residue of the L chain at position 156 which was substituted by Cys via linker. The glycoprotein is composed of 1438 amino acid residues and produced in Baby hamster kidney cells.

# International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

## RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 71

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); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], 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 (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

# Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

## Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 71

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); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées 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 (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

# Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

## Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 71

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); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], 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 (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

**damoctocogum alfa pegolum #**

damoctocog alfa pegol

recombinant DNA derived pegylated B domain deleted human blood coagulation factor VIII (single protein chain) analogue, produced in BHK21 cells (glycoform alfa):
des-(743-1636)-[1804-[*S*-(1-{3-[(3-{2,3-bis[ω-methoxypoly(oxyethylene)]propoxy}propyl)amino]-3-oxopropyl}-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)-L-cysteine](K>C)]human coagulation factor VIII

damoctocog alfa pégol

analogue du facteur de coagulation sanguine VIII humain amputé du domaine B (une seule chaîne protéique), produit par des cellules BHK21 à partir d'ADN recombinant (glycoforme alfa) :
dès-(743-1636)-[1804-[*S*-(1-{3-[(3-{2,3-bis[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]propoxy}propyl)amino]-3-oxopropyl}-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)-L-cystéine](K>C)]facteur VIII de coagulation humain

damoctocog alfa pegol

análogo del factor VIII de coagulación humano privado del domanio B (una sola cadena proteica), producido por células BHK21 a partir de ADN recombinante (glicoforma alfa) :
des-(743-1636)-[1804-[*S*-(1-{3-[(3-{2,3-bis[ω-metoxipoli(oxietileno)]propoxi}propil)amino]-3-oxopropil}-2,5-dioxopirrolidin-3-il)-L-cisteina](K>C)]factor VIII de coagulación humano

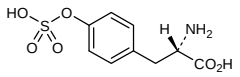
Single chain protein / Protéine monocaténaire / Proteína monocatenaria (1438 AA)

```
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL 50
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA 100
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA 200
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR 250
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL 350
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL 400
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG 450
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD 500
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP 550
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS 650
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR 700
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SF          742
                                    SQNP PVLKRHQREI 1650
TRTTLQSDQE EIDYDDTISV EMKKEDFDIY DEDENQSPRS FQKKTRHYFI 1700
AAVERLWDYG MSSSPHVLRN RAQSGSVPQF KKVVFQEFTD GSFTQPLYRG 1750
ELNEHLGLLG PYIRAEVEDN IMVTFRNQAS RPYSFYSSLI SYEEDQRQGA 1800
EPRCNFVKPN ETKTYFWKVQ HHMAPTKDEF DCKAWAYFSD VDLEKDVHSG 1850
LIGPLLVCHT NTLNPAHGRQ VTVQEFALFF TIFDETKSWY FTENMERNCR 1900
APCNIQMEDP TFKENYRFHA INGYIMDTLP GLVMAQDQRI RWYLLSMGSN 1950
ENIHSIHFSG HVFTVRKKEE YKMALYNLYP GVFETVEMLP SKAGIWRVEC 2000
LIGEHLHAGM STLFLVYSNK CQTPLGMASG HIRDFQITAS GQYGQWAPKL 2050
ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGIKTQGAR QKFSSLYISQ 2100
FIIMYSLDGK KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGIKHNIF NPPIIARYIR 2150
LHPTHYSIRS TLRMELMGCD LNSCSMPLGM ESKAISDAQI TASSYFTNMF 2200
ATWSPSKARL HLQGRSNAWR PQVNNPKEWL QVDFQKTMKV TGVTTQGVKS 2250
LLTSMYVKEF LISSSQDGHQ WTLFFQNGKV KVFQGNQDSF TPVVNSLDPP 2300
LLTRYLRIHP QSWVHQIALR MEVLGCEAQD LY                    2332
```

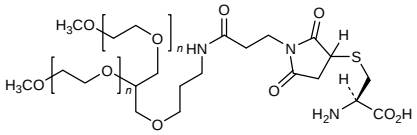
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
153-179 248-329 528-554 630-711 1832-1858 1899-1903 2021-2169 2174-2326

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

Y
346 , 718 , 719 , 723 , 1664 , 1680
*O*-sulfoTyr



C
1804
*S*-(pegol)Cys



Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
Asn-41 Asn-239 Asn-1810 Asn-2118

# 1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

## 1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| | |
|---|---|
| 化学名・別名 | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）及びその製剤 |
| 構造式 | 図 1.10- 1、図 1.10- 2及び図 1.10- 3参照 |
| 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 2.5mL を超える注射速度は避けること。<br>通常、12 歳以上の患者には、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。<br>定期的に投与する場合、通常、12 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与、又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。 |
| 劇薬等の指定 | |
| 市販名及び<br>有効成分・分量 | 原体：ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）<br>製剤：ジビイ静注用 250（1 バイアル中 250 国際単位含有）<br>ジビイ静注用 500（1 バイアル中 500 国際単位含有）<br>ジビイ静注用 1000（1 バイアル中 1000 国際単位含有）<br>ジビイ静注用 2000（1 バイアル中 2000 国際単位含有）<br>ジビイ静注用 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：NZW） | ♂ | 静注 | >4000 |

亜急性

| 動物種 | 性 | 投与期間（投与頻度） | 投与経路 | 投与量（IU/kg） | 無毒性量（IU/kg） | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット（SD） | ♂♀ | 2 週間（2 日に 1 回） | 静注 | 0, 75, 750, 2250 | 2250 | 毒性所見なし |
| ウサギ（NZW） | ♂ | 2 週間（2 日に 1 回） | 静注 | 0, 75, 750, 2250 | 2250 | 毒性所見なし |

慢性
実施せず

| | |
|---|---|
| 副作用 | 治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳以上の小児・成人）を対象とした国際共同試験において、134 例中 15 例（11.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。 |

副作用発現割合（臨床検査値異常を含む）　15/134＝11.2%

| 副作用の種類 | 例数 | 発現割合（%） |
|---|---|---|
| 頭痛 | 2 | 1.5 |
| 関節痛 | 2 | 1.5 |
| ALT（GPT）上昇 | 2 | 1.5 |
| | | 等 |

| | |
|---|---|
| 会社 | バイエル薬品株式会社　製剤：輸入 |

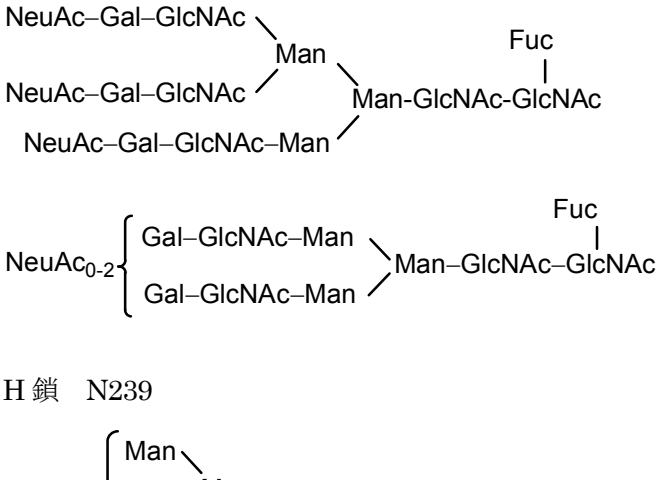
H 鎖
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF 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 SFSQNPPVLK
RHQR

L 鎖
EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY
FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY
RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ
GAEPRCNFVK 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

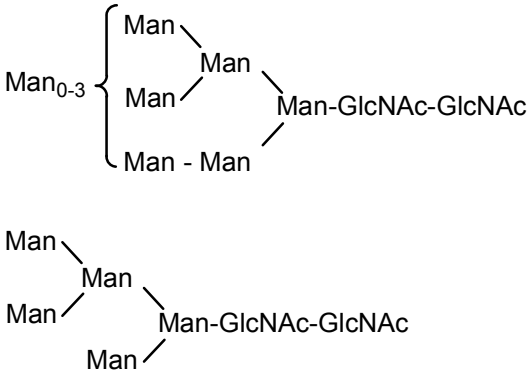
H 鎖 N41，N239；L 鎖 N162，N470：糖鎖結合
H 鎖 Y346，Y718，Y719，Y723；L 鎖 Y16，Y32：硫酸化
H 鎖 Y395：部分的硫酸化
L 鎖 C156：主な PEG 化部位

**図 1.10- 1　アミノ酸配列及びジスルフィド結合**

H 鎖　N41



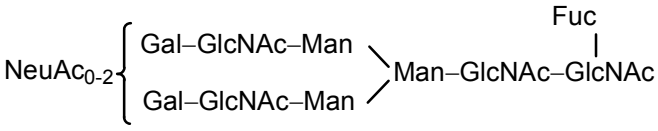

H 鎖　N239



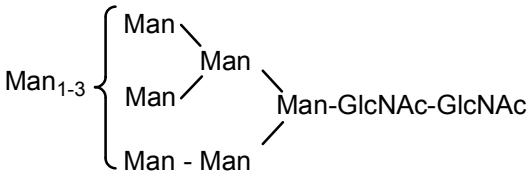




L 鎖　N162




L 鎖　N470




O 結合型糖鎖

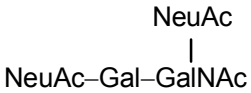
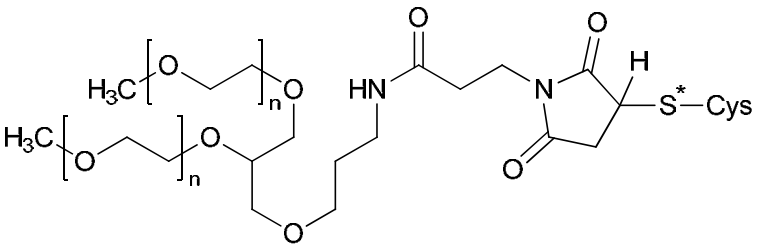



図 1.10- 2　主な糖鎖の推定構造




＊Cys残基のチオール基

図 1.10- 3　ポリエチレングリコールの結合様式

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： | ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え） |
| 販売名： | ジビイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000 |
| 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 2.5mL を超える注射速度は避けること。<br>通常、12 歳以上の患者には、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。<br>定期的に投与する場合、通常、12 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与、又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。 |
| 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<br>☐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）<br>原材料名；ベビーハムスター腎細胞、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： | 「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）に従い実施（別紙 1 参照）。 |
| 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 参照 |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要： | 別紙 3 参照 |
| 製造工程の概要（フローチャート）：<br>（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 2 参照 |

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、<br>□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、<br>□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１参照 |
| 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２参照 |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）] | 別紙３参照 |

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、<br>□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、<br>☒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４参照 |
| 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５参照 |
| 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（別紙２参照） |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）] | 別紙６参照 |

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（バッチ番号[redacted]）**

| 試験項目 | 試験 | 結果 |
|---|---|---|
| マイコプラズマ | 培養法 | 陰性 |
| | PCR 法 | 陰性 |
| 無菌性 | 無菌試験（[redacted]） | 発育を認めなかった |
| | 無菌試験（直接法） | 細菌及び真菌の混入を認めなかった |
| In vitro 外来感染性因子 | ヒト及び動物細胞を用いた外来性ウイルス試験 [a] | 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 [b] | 陰性 |
| | マウス抗体産生試験 [c] | 陰性 |
| | 外来性ウシウイルス試験 [d] | 陰性 |
| | 外来性ブタウイルス試験 [e] | 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 | 観察した[redacted]個の細胞中、[redacted]個の出芽型 C 型レトロウイルス様粒子を認めた以外は、ウイルス様粒子を認めなかった |
| | 逆転写酵素活性 | 陽性 [f] |
| | Mus Dunni 細胞との共培養、逆転写酵素によるレトロウイルスの検出及び $S^+L^-$ アッセイ | 陰性 |
| | RD 細胞との共培養、逆転写酵素によるレトロウイルスの検出及び $S^+L^-$ アッセイ | 陰性 |

a [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を用いた。

b [redacted]を検出対象とした。

c [redacted]を検出対象とした。

d [redacted]を検出対象とした。

e [redacted]を検出対象とした。

f　BHK 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。WCB 調製時及び培養期間の上限（[redacted] 日）まで培養した製造終了時の細胞（以下、EOP）の純度試験結果を表 1- 2 に示す。

**表 1- 2　WCB 調製時及び EOP の純度試験結果（バッチ番号 [redacted]）**

| 試験項目 | 試験 | 結果 | |
|---|---|---|---|
| | | WCB | EOP |
| マイコプラズマ | 培養法 | 陰性 | 陰性 |
| | PCR 法 | 陰性 | - |
| 無菌性 | 無菌試験（[redacted]） | 発育を認めなかった | - |
| | 無菌試験（直接法） | 細菌及び真菌の混入を認めなかった | 発育を認めなかった |
| In vitro 外来感染性因子 | ヒト及び動物細胞を用いた外来性ウイルス試験 [a] | 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 [b] | - | 陰性 |
| | マウス抗体産生試験 [c] | - | 陰性 |
| | 外来性ウシウイルス試験 [d] | - | 陰性 |
| | 外来性ブタウイルス試験 [e] | - | 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 | - | ウイルス様粒子を認めなかった |
| | 逆転写酵素活性 | - | 陽性 [f] |
| | [redacted] 細胞との共培養、逆転写酵素によるレトロウイルスの検出及び $S^+L^-$ アッセイ | - | 陰性 |
| | [redacted] 細胞との共培養、逆転写酵素によるレトロウイルスの検出及び $S^+L^-$ アッセイ | - | 陰性 |

a　WCB は [redacted]、EOP は [redacted] を用いた。

b　[redacted] を検出対象とした。

c　[redacted] を検出対象とした。

d　[redacted] スを検出対象とした。

e　[redacted] を検出対象とした。

f　BHK 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。

-：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）

ダモクトコグ　アルファ　ペゴル原薬の製造工程流れ図

細胞培養工程

Step 1　細胞増殖

Step 2　[redacted]L バイオリアクター

Step 3　[redacted]L バイオリアクター

ハーベスト・単離工程

Step 4　ハーベスト
[redacted]／[redacted]添加

Step 5　単離
[redacted]クロマトグラフィー[redacted]

Step 6　[redacted]によるウイルス不活化
[redacted]℃、[redacted]分以上（[redacted]w/v%[redacted]存在下）

Step 7　[redacted]凍結、保管

精製工程

Step 8　解凍、ろ過及び希釈

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]g/kg[redacted]）

Step 10　[redacted]クロマトグラフィー
（溶出：[redacted]mol/L[redacted]、[redacted]mol/L[redacted]、0.45mol/L[redacted]、[redacted]w/v%[redacted]、[redacted]g/kg[redacted]）

Step 11　[redacted]及びウイルス除去ろ過
吸着：[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 12　[redacted]及びPEG化
濃縮・透析ろ過：[redacted]システム

Step 13　[redacted]クロマトグラフィー

Step 14　最終処方化
濃縮・バッファー交換：[redacted]システム
ろ過：フィルター

原薬

Step 15　試験

Step 16　充填

Step 17　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

ダモクトコグ アルファ ペゴル原薬製造工程のウイルスクリアランス試験結果

## (1) ウイルスクリアランス試験結果

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（以下、X-MuLV）、レオウイルス 3 型（以下、Reo 3）、仮性狂犬病ウイルス（以下、PRV）及びブタパルボウイルス（以下、PPV）を選択した。ウイルスクリアランス試験結果を表 3- 1 に示す。

**表 3- 1 ダモクトコグ アルファ ペゴル原薬の製造工程におけるウイルスクリアランス試験結果**

| BAY 94-9027 の製造工程 | [redacted] | モデルウイルスのウイルスクリアランス指数（ワーストケース、LRF±95% CL） | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | X-MuLV | PRV | PPV | Reo 3 |
| Step 6：ウイルス不活化（[redacted]による不活化） | [redacted] | [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 | [redacted] | [redacted] | [redacted][a] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted][a] | [redacted] | [redacted][a] | [redacted][a] |
| Step 10：[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted][a] | [redacted][a] | [redacted][a] |
| [redacted]クロマトグラフィー | [redacted] | [redacted][a] | [redacted] | [redacted][a] | ND |
| Step 11：ウイルス除去ろ過 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 総クリアランス指数[b] | [redacted] | ≥13.50[redacted] | ≥14.94[redacted] | ≥9.48[redacted] | ≥8.57[redacted] |

95% CL：95%信頼限界（confidence limits）
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。
b [redacted]のワーストケースの結果を用いて算出。

別紙 4
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 4- 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 4- 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 |
|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 無菌試験（[redacted]） | 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 5
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[redacted]クロマトグラフィーにより濃縮した後、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー及び[redacted]クロマトグラフィーにより精製し、[redacted] 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。

・[redacted]クロマトグラフィー

・[redacted]クロマトグラフィー

・[redacted]クロマトグラフィー

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

・[redacted] カラム製造工程（[redacted]への固定化）

別紙 6
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 6-1）。モデルウイルスとして、エンベロープ型ウイルスである X-MuLV 及び PRV、並びに非エンベロープ型ウイルスである Reo 3 及びマウス微小ウイルス（以下、MMV）を用いた。

・[redacted]クロマトグラフィー

・[redacted]クロマトグラフィー

・[redacted]クロマトグラフィー

・[redacted]ウイルス不活化（pH [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、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]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 6- 1 [redacted] 抗体（[redacted] カラム）のウイルスクリアランス試験結果（Log）

| | X-MuLV | | Reo 3 | | PRV | | MMV | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Step/Virus | **Run 1** | **Run 2** | **Run 1** | **Run 2** | **Run 1** | **Run 2** | **Run 1** | **Run 2** |
| [redacted]クロマトグラフィー | [redacted]a | [redacted]a | [redacted]a | [redacted] | [redacted]b | [redacted] | [redacted]a | [redacted]a |
| [redacted]クロマトグラフィー | [redacted]b | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]b | [redacted]b | [redacted] | [redacted]b |
| [redacted]クロマトグラフィー | ND | ND | [redacted] | [redacted]b | ND | ND | [redacted]a | [redacted] |
| [redacted] ウイルス不活化（pH [redacted], [redacted]h） | [redacted] | [redacted]b | ND | ND | [redacted] | [redacted]b | ND | ND |
| [redacted] カラム製造工程（固定化） | [redacted]b | [redacted] | [redacted] | [redacted]b | [redacted] | [redacted]b | [redacted]b | [redacted] |
| 総クリアランス指数 | [redacted] | | [redacted] | | [redacted] | | [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：未実施

| 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 | 変更なし | General Information - Nomenclature / Damoctocog alfa pegol drug substance | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.1.2.1 | 変更なし | General Information - Structure / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.1.3.2 | 改訂 | Physicochemical and Biological Properties of the Drug Product / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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) / Damoctocog alfa pegol drug substance | [redacted] | [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 [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.2.4 | 変更なし | Manufacturing Process - Process Controls for [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.2.5 | 改訂 | Manufacturing Process - Process Controls for [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 - Process Controls for [redacted] Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 | Test Procedure for [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [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.2.2.8 | 変更なし | Test Procedure for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [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 | Test Procedure for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [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 | Test Procedure - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.2.11 | 変更なし | Validation of [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.2.12 | 変更なし | Validation of [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.2.13 | 変更なし | Validation of [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.2.14 | 変更なし | Validation of Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.2.15 | 変更なし | Manufacturing Process - Flow Diagram for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.2.16 | 変更なし | Manufacturing Process - Flow Diagram for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.2.17 | 変更なし | Manufacturing Process - Flow Diagram for [redacted]Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.2.18 | 変更なし | Manufacturing Process - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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 Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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 Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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 Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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 Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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 Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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 Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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 Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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 Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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 Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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 Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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.2.3.15 | 変更なし | Raw Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.3.16 | 変更なし | Raw Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.3.21 | 変更なし | Raw Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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 Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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.2.3.28 | 変更なし | Raw Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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 / [redacted] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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]% | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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.2.3.40 | 変更なし | Raw Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.3.44 | 変更なし | Raw Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.3.45 | 変更なし | Raw Material - Specification / [redacted] | [redacted] | [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 - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.3.47 | 改訂 | Cell Banking System, Characterization and Testing - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.3.48 | 変更なし | Control of Source and Starting Materials of Biological Origin - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 | Source, History and Generation of Cell Substrate / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 | Cell Bank - [redacted] / Damoctocog Alfa Pegol Solution Testing Reports for [redacted] | [redacted] | [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.2.3.51 | 変更なし | Cell Bank - Virological Safety / Damoctocog Alfa Pegol solution Testing Reports for [redacted] | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 | In-Process Control of Critical Steps - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 | In-Process Control of Critical Steps - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4.4 | 変更なし | In-Process Control of Critical Steps - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4.5 | 改訂 | Control of Intermediates - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 | Test Procedure for [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method Process Intermediate Testing - [redacted] | [redacted] | [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 | Test Procedure - [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method Process Intermediate Testing - [redacted] | [redacted] | [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 | Test Procedure - [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method Process Intermediate Testing - [redacted] | [redacted] | [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 | Test Procedure - [redacted] / Test Procedure - Other Methods / Damoctocog alfa pegol Method Process Intermediate Testing - [redacted] | [redacted] | [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.2.4.10 | 変更なし | Test Procedure for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [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 | Test Procedure for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4.12 | 変更なし | Test Procedure for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method | [redacted] | [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 | Validation of Test for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method Process Intermediate Testing - [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4.14 | 変更なし | Validation of Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method Process Intermediate Testing - [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4.15 | 変更なし | Validation of Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method Process Intermediate Testing - [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4.16 | 変更なし | Validation of Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method Process Intermediate Testing - [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4.17 | 変更なし | Validation of Chromatography Assays / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4.18 | 変更なし | Validation of Test for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method - [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4.19 | 変更なし | Validation of Test for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.4.20 | 変更なし | Batch Analyses for [redacted]- [redacted]/ Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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.2.4.21 | 変更なし | Control of Intermediates - [redacted]for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.5.4 | 改訂 | Process Validation - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.6.1 | 改訂 | Manufacturing Process Development / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 - [redacted]Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.6.3 | 変更なし | Manufacturing Process Development - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 | Process Evaluation / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.2.6.6 | 新規追加 | Manufacturing Process Development / Damoctocog alfa pegol solution Leachables Extractables RA | [redacted] | [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 - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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.3.1.2 | 改訂 | Structure Elucidation Primary Structure / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 | Process Evaluation / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.3.2.1 | 改訂 | Potential Impurities - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.3.2.2 | 改訂 | Potential Impurities - [redacted] / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.3.2.3 | 変更なし | Potential Impurities - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.3.2.7 | 改訂 | Impurities - Related Substances - [redacted] / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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.3.2.8 | 新規追加 | Physicochemical and Biological Properties of the Drug Product / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.1.1 | 変更なし | Specification / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 - [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.2.2 | 改訂 | Test Procedure for [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.2.3 | 変更なし | Test Procedure - [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.2.4 | 変更なし | Test Procedure - [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [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 [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.2.6 | 改訂 | Test Procedure for [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.2.7 | 改訂 | Test Procedure for [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.2.8 | 変更なし | Test Procedure for [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.2.9 | 変更なし | Test Procedure for [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method | [redacted] | [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.4.2.10 | 変更なし | Test Procedures for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method | [redacted] | [redacted] | [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 Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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 [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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 Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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 - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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 | Test Procedure for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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 [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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 | Test Procedure for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]－[redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.8 | 変更なし | Validation of [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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 | Validation of [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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.4.3.10 | 変更なし | Validation of Test for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method | [redacted] | [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 | Validation of Test for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method | [redacted] | [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 | Validation of [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method | [redacted] | [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 of Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.14 | 変更なし | Method Development for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.15 | 変更なし | Method Development of Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method - [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.16 | 変更なし | Method Development of Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.17 | 変更なし | Method Development for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.18 | 変更なし | Method Development for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.3.19 | 変更なし | Method Development for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [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.4.3.20 | 変更なし | Method Development for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.5.2 | 変更なし | Validation of [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for Oligosaccharide Map | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.5.3 | 新規追加 | Method Development for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.4.5.4 | 新規追加 | Structure Elucidation - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.5.1 | 変更なし | Reference Standard / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.5.2 | 改訂 | Reference Standard - Additional Information / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 bag packaging - [redacted] | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.7.1.2 | 変更なし | Stability Data / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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.7.1.3 | 改訂 | Retest Period / Damoctocog alfa pegol drug substance | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.S.7.3.2 | 変更なし | Stability Data / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 | Stability Data / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.1.1 | 変更なし | Description of the Drug Product / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.1.3 | 変更なし | Shelf Life Specification / Diluent prefilled syringe 2.5 mL [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.1.4 | 変更なし | Shelf Life Specification / Diluent prefilled syringe 2.5 mL [redacted] | [redacted] | [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 - Drug Product / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol excipient | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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.2.2.3.1 | 改訂 | Physicochemical and Biological Properties of the Drug Product / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.3.1 | 改訂 | Pharmaceutical Development - Manufacturing Process - [redacted]/[redacted]/ Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 | Extraction Studies / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.4.3 | 改訂 | Packaging Materials / Diluent prefilled syringe 2.5 mL [redacted] | [redacted] | [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 | Description of Packaging Material / Diluent prefilled syringe 2.5 mL [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.4.5 | 改訂 | Packaging Materials / Diluent prefilled syringe 2.5, 5 mL Supply [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.4.6 | 変更なし | Drawings of Packaging Materials (Primary Container / Functional Secondary Container) / Diluent prefilled syringe 2.5 mL, 5 mL [redacted] | [redacted] | [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 | Extraction Studies / Diluent prefilled syringe 2.5 mL [redacted] | [redacted] | [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 | Extraction Studies / Diluent prefilled syringe 2.5 mL [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.2.5.1 | 改訂 | Container Closure Integrity / Damoctocog alfa pegol lyophilisate - Alum Cap | [redacted] | [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.2.6.1 | 変更なし | Compatibility of Drug Product with Packaging Materials / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 - [redacted] / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.1.2 | 変更なし | Manufacturing Sites / Diluent prefilled syringe 2.5 mL [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.1.3 | 変更なし | Manufacturing Sites / Diluent prefilled syringe [redacted] | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.3.1 | 改訂 | Manufacturing Process - [redacted] / [redacted] / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 - [redacted] / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.3.3 | 変更なし | Manufacturing Process - [redacted] / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 / Diluent prefilled syringe 2.5 mL [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.3.5 | 改訂 | Manufacturing Process / Diluent prefilled syringe 2.5 mL [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.3.4.1 | 改訂 | Control of Critical Steps - [redacted] / [redacted] / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 - [redacted] / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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.3.4.3 | 改訂 | Control of Critical Steps - [redacted]/[redacted]/ Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 - [redacted]/[redacted]/ Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 - [redacted] / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 / [redacted]excipient | [redacted] | [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 / [redacted]excipient | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.4.1.3 | 変更なし | Quality Reference / [redacted]excipient | [redacted] | [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 / [redacted]excipient | [redacted] | [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 / [redacted] excipient | [redacted] | [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 / [redacted]excipient [redacted] | [redacted] | [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 | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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.5.1.1 | 変更なし | Shelf Life Specification / Damoctocog alfa pegol lyophilisate 250 I_U | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.1.2 | 変更なし | Shelf Life Specification / Damoctocog alfa pegol lyophilisate 500 I_U | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.1.3 | 変更なし | Shelf Life Specification / Damoctocog alfa pegol lyophilisate 1000 I_U | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.1.4 | 変更なし | Shelf Life Specification / Damoctocog alfa pegol lyophilisate 2000 I_U | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.1.5 | 変更なし | Shelf Life Specification / Damoctocog alfa pegol lyophilisate 3000 I_U | [redacted] | [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 - [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [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 - [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.3 | 変更なし | Test Procedure - [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.4 | 変更なし | Test Procedure - [redacted] / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.5 | 改訂 | Test Procedure for Chromatography Assays / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.6 | 改訂 | Test Procedure for Chromatography Assays / Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [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.5.2.7 | 変更なし | Test Procedure - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.8 | 変更なし | Test Procedure for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.9 | 変更なし | Test Procedure - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.10 | 変更なし | Test Procedure - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.11 | 変更なし | Test Procedure for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.2.12 | 変更なし | Test Procedure for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method | [redacted] | [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 - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [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 Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [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 Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.4 | 変更なし | Validation of Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [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 [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [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.5.3.6 | 変更なし | Validation of [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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 | Validation of Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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 | Validation of Test for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method - [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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 | Validation of Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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 | Validation of Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]－[redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.11 | 変更なし | Validation of Test for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method - [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]－[redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.12 | 変更なし | Validation of [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]－[redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.13 | 変更なし | Method Development - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]－[redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.14 | 変更なし | Method Development - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]－[redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.15 | 変更なし | Method Development of Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method - [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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.5.3.16 | 変更なし | Method Development of Test Methods - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.17 | 変更なし | Method Development for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.18 | 変更なし | Method Development for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.19 | 変更なし | Method Development - [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method for [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.3.20 | 変更なし | Method Development for [redacted]/ Damoctocog alfa pegol Method | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.5.4.3 | 新規追加 | Batch Analyses / Damoctocog alfa pegol lyophilisate 2000 I_U | [redacted] | [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 | Risk Assessment of [redacted]/ Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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.6.2 | 改訂 | Reference Standard - Additional Information / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate with [redacted] | [redacted] | [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 | Description of Packaging Material / Glass vial 10 mL colorless glass [redacted] | [redacted] | [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 / Stopper [redacted] | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 | Packaging - Specification and Test Procedure / Glass vial 10 mL colorless glass [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.7.6 | 変更なし | Packaging - Specification and Test Procedure / Stopper [redacted] | [redacted] | [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 | Drawings of Packaging Materials (Primary Container / Functional Secondary Container) / Glass vial 10 mL colorless glass [redacted] | [redacted] | [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 | Drawings of Packaging Materials (Primary Container / Functional Secondary Container) / Stopper [redacted] | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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.8.2.1 | 変更なし | Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.1 | 変更なし | Stability Data / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 Summary / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.P.8.3.3 | 変更なし | Stability Test Procedure / Damoctocog alfa pegol lyophilisate - [redacted] | [redacted] | [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 | Stability Data / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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] | [redacted] | [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] | [redacted] | [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 / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.A.2.2 | 改訂 | TSE Assessment - Raw Materials / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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 | Virological Safety / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.A.2.4 | 改訂 | Clearance Testing - Purification Process Clearance Testing / [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.A.2.5 | 改訂 | Clearance Testing - Purification Process Clearance Testing / Damoctocog alfa pegol lyophilisate | [redacted] | [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 | Study Reports of Virus Clearance Validation / Damoctocog alfa pegol solution | [redacted] | [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.2.7 | 変更なし | Study Reports of Virus Clearance Validation / [redacted] | [redacted] | [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 | Study Reports of Virus Clearance Validation / [redacted] | [redacted] | [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 / [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.A.2.10 | 変更なし | Study Reports of Virus Clearance Validation / [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.A.2.11 | 変更なし | Study Reports of Virus Clearance Validation / [redacted] | [redacted] | [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.2.12 | 変更なし | Study Reports of Virus Clearance Validation / [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]－[redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.A.2.13 | 変更なし | Study Reports of Virus Clearance Validation / [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]－[redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.A.2.14 | 変更なし | Study Reports of Virus Clearance Validation / [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]－[redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.A.2.15 | 変更なし | Study Reports of Virus Clearance Validation / [redacted] | [redacted] | [redacted] | [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.2.16 | 変更なし | Study Reports of Virus Clearance Validation / [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.A.2.17 | 変更なし | Study Reports of Virus Clearance Validation / [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | Bayer HealthCare 社 | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 3.2.A.2.18 | 変更なし | Study Reports of Virus Clearance Validation / [redacted] | [redacted] | [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 | Cell Banking System, Characterization and Testing - Master Cell Bank / [redacted] | [redacted] | [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 | Shen BW et al., 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 | Ngo JCK et al., 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 | 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 |

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.3.4 | 変更なし | USP Ad Hoc Advisory Panel on Inorganic Impurities and Heavy Metals and USP staff<br>General Chapter on Inorganic Impurities: Heavy Metals | USP, Pharmacopeial Forum 34(5): 1345-1348 | USP | - | - | 海外 | Pharmacopeial Forum 34(5): 1345-1348 | 参考資料 |
| 3.3.5 | 新規追加 | Elevated susceptibility of newborn as compared with young rats to 2-tert-butylphenol and 2,4-di-tert-butylphenol toxicity | Hirata-Koizumi M et al., Congenit Anom 2005:45(4):146-153 | Hirata-Koizumi M | - | - | 海外 | Congenit Anom 2005:45(4):146-153 | 参考資料 |
| 3.3.6 | 新規追加 | National Library of Medicine, TOXNET Database <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+1444> (Accessed 2018 Jul 30) | National Library of Medicine, TOXNET Database | National Library of Medicine | - | - | 海外 | - | 参考資料 |
| 3.3.7 | 新規追加 | Structural and Functional Characteristics of the B-domain-deleted Recombinant Factor VIII Protein, r-VIII SQ | Sandberg H et al., Thromb Haemost 2001:85:93-100 | Sandberg H | - | - | 海外 | Thromb Haemost 2001:85:93-100 | 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 | ASSESSMENT OF EFFECTS OF BAY 94-9027 ON CLOTTING IN DILUTED NORMAL PLASMA OF DOG, RABBIT AND HUMAN USING THE APTT ASSAY | CB-2011-07 | [redacted] | [redacted] | Bayer US<br>San Francisco, CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.2 | 変更なし | Pharmacokinetics of BAY 94-9027 (KG-N) in a Hemophilia Mice | CB-2010-10 | [redacted] | [redacted] | Bayer US<br>Richmond, CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.3 | 変更なし | Efficacy Evaluation of KGN Lot 949027T070209 in the Tail Clip Bleeding Model of Hemophilia A Mice | CB-2010-11 | [redacted] | [redacted] | Bayer US<br>Richmond, CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.4 | 変更なし | Efficacy Evaluation of KGN Lot 949027T070209 in the Tail Vein Transection (TVT) Model of Hemophilia A Mice | CB-2010-12 | [redacted] | [redacted] | Bayer US<br>Richmond, CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.5 | 変更なし | Site-specific PEGylation of Factor VIII Preserves Full Activity and Extends Therapeutic Efficacy in Hemophilic Dogs | CB-2009-29 | [redacted] | [redacted] | Bayer US<br>Richmond, CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.6 | 変更なし | Pharmacodynamic Evaluation of BAY 94-9027 in Hemophilia A Dogs | CB-2012-10 | [redacted] | [redacted] | Bayer US<br>San Francisco, CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.7 | 変更なし | Characterizing Anti-PEG Antibody Responses to BAY 94-9027 in Mouse | PH-39382 | [redacted] | [redacted] | Bayer US<br>San Francisco, CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.8 | 変更なし | Exploratory Bay 94-9027 (KGN) Single Dose Mini Pig Study | PH-39379 | [redacted] | [redacted] | Bayer US<br>San Francisco, CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.9 | 変更なし | Mechanistic Studies on Reduced Immunogenicity of PEGylated FVIII BAY 94-9027 | PH-39381 | [redacted] | [redacted] | Bayer US<br>San Francisco, CA, US | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.1 | 変更なし | Full Method Validation for Quantification of BAY 94-9027 in Rat (Sprague Dawley, Wistar), Rabbit (New Zealand White) and Dog (Beagle) Plasma using a chromogenic method with an FVIII capture step (R8B12) MB5046 V01 - V04 | PH-38566 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG,<br>Berlin Germany | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.1.2 | 変更なし | Full Method Validation for Quantification of BAY 94- 9027 in Rat (Sprague Dawley) and Rabbit (New Zealand White) Plasma using a chromogenic method with an anti-PEG capture step | PH-38430 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.3 | 変更なし | Validation of long-term stability of anti-BAY 94-9027 antibodies in rat serum by ELISA method / Validation of an ELISA assay for detection of anti-BAY 94-9027 antibodies in rat serum | R-9341 | [redacted] | [redacted] | [redacted] Switzerland | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.4 | 変更なし | Quantitation of anti-recombinant human FVIII binding antibodies in rats treated with BAY 94-9027 (KG-N) or BAY 14-2222 (KG-FS), method development and validation | A47603 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.5 | 変更なし | Quantitation of anti-recombinant human FVIII binding antibodies in rabbits treated with BAY 94-9027 (KG-N) or BAY 14-2222 (KG-FS), method development and validation | A47898 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.6 | 変更なし | Validation of a Factor VIII activity assay for the detection of neutralizing anti-BAY 94-9027 antibodies in rat serum. | R-9360 | [redacted] | [redacted] | [redacted] Switzerland | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.7 | 変更なし | Quantitation of anti-recombinant human FVIII neutralizing antibodies in rats treated with BAY 94-9027 (KG-N) or BAY 14-2222 (KG-FS); method development and validation | A47606 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.8 | 変更なし | Quantitation of anti-recombinant human FVIII neutralizing antibodies in rabbits treated with BAY 94-9027 (KG-N) or BAY 14-2222 (KG-FS); method development and validation | A47899 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.1.9 | 変更なし | Method Validation for Quantification of BAY 14-2222 in rat and rabbit plasma | PH-39535 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.2.1 | 変更なし | Pharmacokinetics of BAY 94-9027 after single i.v. bolus administration to rats (V. jugularis/ V. cava) | A47788 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Berlin Germany | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.2.2 | 変更なし | Plasma Pharmacokinetics of BAY 94-9027 in Male and Female Sprague Dawley Rats of Different Providers After Single Intravenous Administration of BAY 94-9027 | PH-39789 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Wuppertal Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.2.3 | 改訂 | Pharmacokinetics of BAY 94-9027 after single i.v. bolus administration to rabbits | A47769 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.1 | 変更なし | BAY 94-9027: Radiosynthesis of [$^{14}$C]BAY 1025662 | PH-37945 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Wuppertal Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.2 | 変更なし | BAY 94-9027: Radiosynthesis of [prop-$^{14}$C]BAY 1025662 | PH-39307 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Wuppertal Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.3 | 変更なし | Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of BAY1025662 (PEG-Maleimide-Cysteine) in Rabbit Plasma | R-8951 | [redacted] | [redacted] | [redacted], Austria | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.4 | 変更なし | Abbreviated Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of BAY1025662 in Rat Plasma | R-9389 | [redacted] | [redacted] | [redacted], Austria | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.5 | 変更なし | Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of BAY1025662 in Rat Urine | R-9390 | [redacted] | [redacted] | [redacted], Austria | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.6 | 変更なし | Re-Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of PEG-60kDa-Cysteine (BAY1025662) in Rat Plasma after Introduction of a Deuterated Internal Standard and Optimisation of HPLC Conditions | R-9573 | [redacted] | [redacted] | [redacted], Austria | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.7 | 変更なし | Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of BAY1025662 in Tween Stabilised Rat Urine Using a Deuterated Internal Standard | R-9570 | [redacted] | [redacted] | [redacted], Austria | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.8 | 変更なし | Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of PEG-60kDa-Cysteine (BAY 1025662) in Rat Plasma | A49540 | [redacted] | [redacted] | [redacted], Austria | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.7.9 | 変更なし | BAY 94-9027: Pharmacokinetics and Renal Excretion of BAY 1025662 in Male Wistar Rats After Single Administration of BAY 1025662 (Cystein-Linker-PEG 60 kD). | PH-38878 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Wuppertal Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.10 | 変更なし | Pharmacokinetics, Excretion and Residues of the Radioactivity in Male Wistar Rats after Single Administration of [$^{14}$C]BAY 1025662 ([$^{14}$C] Cystein-Linker-PEG60 kD) | PH-37841 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Wuppertal Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.11 | 変更なし | Pharmacokinetics, Excretion and Residues of the Radioactivity in Male Wistar Rats after Single Administration of [$^{14}$C]BAY 1025662 ([$^{14}$C] Cystein-Linker-PEG60 kD) | PH-39637 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Wuppertal Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.12 | 変更なし | BAY 94-9027: Quantitative Whole-body Autoradiography. Distribution of Radioactivity and Elimination from Blood, Organs and Tissues after Single Intravenous Administration of [prop-$^{14}$C]BAY 1025665 to Rats. | PH-39641 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Wuppertal Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.13 | 変更なし | BAY 94-9027: Simulations of PK-data of PEG (60 kDa) in Human based on Animal Experiments in rats | PH-39907 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Wuppertal Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.1.1 | 変更なし | BAY 94-9027, BAY 14-2222. Comparative systemic toxicity study in male rats with single intravenous administration followed by an observation period of up to 2 weeks | A47966 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.1.2 | 変更なし | Single Dose Systemic Toxicity Study in Male New Zealand White Rabbits (Single Intravenous Administration Followed by a 2-Weeks Recovery Period) | PH-36203, PH-36203A | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Wuppertal Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.1 | 変更なし | BAY 94-9027, BAY 14-2222. Comparative toxicity study in male rats after intravenous administration every other day over 2 weeks followed by a recovery period of 4 weeks | A48103 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Berlin Germany | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.2.2 | 変更なし | BAY 94-9027 Systemic toxicity study in female rats after intravenous administration every other day over 2 weeks followed by a 4 week post treatment period | PH-39043 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG,<br>Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.3 | 変更なし | Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Male New Zealand White Rabbits (2-Weeks Intravenous Administration Followed by a 4-Weeks Recovery Period) | PH-36207,<br>PH-36207A | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Wuppertal<br>Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.5.4.1 | 変更なし | Repeated Dose Toxicity Study in Neonatal Wistar Rats after Intravenous Administration Two Times per Week | PH-37672 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Wuppertal<br>Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.2.1 | 変更なし | Exploratory assessment of the antigenicity of BAY 94-9027 in hemophilia A mice following five weekly intravenous injections | CB-2010-29 | [redacted] | [redacted] | Bayer US<br>Richmond, CA, US | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.3.7.2.2 | 変更なし | Testing for complement activation in human serum in vitro | PH-39028 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG,<br>Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 |
| 4.2.3.7.2.3 | 変更なし | Tissue cross-reactivity of BAY 94-9027 with selected human tissues in vitro | R-9391 | [redacted] | [redacted] | [redacted]<br>USA | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.7.1 | 変更なし | BAY 1025662 (PEG-Maleimide-Cysteine) Systemic toxicity study in male rats with single intravenous administration followed by an observation period of 2 weeks | A48160 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG,<br>Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.7.2 | 変更なし | Systemic toxicity study in rabbits (M) after single intravenous administration followed by a 2 week observation period | PH-38065 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG,<br>Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.7.3 | 変更なし | BAY 1025662 (PEG-Maleimide-Cysteine) Systemic toxicity study in rats after intravenous administration every second day for 4 weeks followed by a recovery period of 4 weeks | A50211 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG,<br>Berlin Germany | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.7.7.4 | 変更なし | BAY 1025662: Systemic toxicity study in male rabbits after twice weekly intravenous administration over approximately 4 weeks followed by a 13 week recovery period | PH-38066 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.7.5 | 変更なし | Evaluation of BAY 1025662 in a bacterial reverse mutation study using Salmonella typhimurium (Ames-Test) | A51161 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.7.6 | 変更なし | Forward cell mutation assay with BAY 1025662 (PEG-Maleimide-Cycteine) at the thymidine kinase locus (TK+/-) in mouse lymphoma L5178Y cells | A50973 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Berlin Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.7.7 | 変更なし | Repeated Dose Toxicity Study in Neonatal Wistar Rats after Intravenous Administration Two Times per Week for 30 Days | PH-37891 | [redacted] | [redacted] | Bayer AG, Wuppertal Germany | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 |
| 4.3.1 | 変更なし | PEGylated Proteins: Evaluation of Their Safety in the Absence of Definitive Metabolism Studies | Webster R et al., D | Webster R | － | － | － | Drug Metab Dispos 2007:35:9-16 | － |
| 4.3.2 | 変更なし | Summary Pharmacology/Toxicology Review of PEGASYS for hepatitis C, 2001, | http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm094465.pdf, Accessed 2017 Jun | FDA | － | － | － | http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm094465.pdf, Accessed 2017 Jun | － |
| 4.3.3 | 変更なし | Pharmacology/Toxicology Review and Evaluation, product Mircera, 2007 | http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/125164s000_PharmR_P1.pdf, Accessed 2017 Jun | FDA | － | － | － | http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/125164s000_PharmR_P1.pdf, Accessed 2017 Jun | － |

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3.4 | 変更なし | Effects of Pegylated Interferon Alfa-2b on the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Methadone:<br>A Prospective, Nonrandomized, Crossover Study in Patients Coinfected with Hepatitis C and HIV Receiving Methadone Maintenance Treatment | Berk SI et al., Clin Ther 2007:29:131-138 | Berk SI | － | － | － | Clin Ther 2007:29:131-138 | － |
| 4.3.5 | 変更なし | The Effect of Multiple Doses of Peginterferon alfa-2b on the Steady-State Pharmacokinetics of Methadone in Patients With Chronic Hepatitis C Undergoing Methadone Maintenance Therapy | Gupta SK et al., J Clin Pharmacol:2007:47:604-612 | Gupta SK | － | － | － | J Clin Pharmacol:2007:47:604-612 | － |
| 4.3.6 | 変更なし | Peginterferon alfa-2a does not alter the pharmacokinetics of methadone in patients with chronic hepatitis C undergoing methadone maintenance therapy | Sulkowski M et al., Clin Pharmacol Ther; 2005:77:214-224 | Sulkowski M | － | － | － | Clin Pharmacol Ther; 2005:77:214-224 | － |
| 4.3.7 | 変更なし | The Influence of Polyethylene Glycol Solution on the Dissolution Rate of Sustained Release Morphine | Hodgman M et al., J Med Toxicol 2016:12:391-395 | Hodgman M | － | － | － | J Med Toxicol 2016:12:391-395 | － |
| 4.3.8 | 変更なし | Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001 | FDA. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001. | FDA | － | － | － | U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) May 2001 | － |

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3.9 | 変更なし | Guideline on bioanalytical method validation | EMA. European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. 2011. | EMA | － | － | － | 21 July 2011 EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) | － |
| 4.3.10 | 変更なし | Pegylation: Engineering Improved Biopharmaceuticals for Oncology | Molineux G, Pharmacotherapy 2003:23:3S-8S. | Molineux G | － | － | － | Pharmacotherapy 2003:23:3S-8S. | － |
| 4.3.11 | 変更なし | Pegylation: engineering im1proved pharmaceuticals for enhanced therapy | Molineux G, Cancer Treat Rev 2002:28 Suppl A:13-16. | Molineux G | － | － | － | Cancer Treat Rev 2002:28 Suppl A:13-16. | － |
| 4.3.12 | 変更なし | PEGylation, successful approach to drug delivery | Veronese FM et al., Drug Discov Today 2005:10:1451-1458 | Veronese FM | － | － | － | Drug Discov Today 2005:10:1451-1458 | － |
| 4.3.13 | 変更なし | Pharmacokinetics, metabolism and distribution of PEGs and PEGylated proteins: quo vadis? | Baumann A et al., Drug Discov Today 2014:19:1623-1631 | Baumann A | － | － | － | Drug Discov Today 2014:19:1623-1631 | － |
| 4.3.14 | 変更なし | Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of 40 kDa PEG and PEGylated rFVIII (N8-GP) in rats | Bjørnsdottir I et al., Eur J Pharm Sci 2016:87:58-68 | Bjørnsdottir I | － | － | － | Eur J Pharm Sci 2016:87:58-68 | － |
| 4.3.15 | 変更なし | Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Transport and Metabolism Biodistribution and Excretion of Radiolabeled 40 kDa Polyethylene Glycol Following Intravenous Administration in Mice | Longley CB et al., J Pharm Sci 2013:102:2362-2370 | Longley CB | － | － | － | J Pharm Sci 2013:102:2362-2370 | － |
| 4.3.16 | 変更なし | Distribution and Tissue Uptake of Poly(ethylene glycol) with Different Molecular Weights after Intravenous Administration to Mice | Yamaoka T et al., J Pharm Sci 1994:83:601-606 | Yamaoka T | － | － | － | J Pharm Sci 1994:83:601-606 | － |
| 4.3.17 | 変更なし | A Good Practice Guide to the Administration of Substances and Removal of Blood, Including Routes and Volumes | Diehl KH et al., J Appl Toxicol 2001:21:15-23 | Diehl KH | － | － | － | J Appl Toxicol 2001:21:15-23 | － |

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3.18 | 変更なし | Evidence for Metabolic Cleavage of a PEGylated Protein in Vivo Using Multiple Analytical Methodologies | Elliot VL et al., Mol Pharm 2012:9:1291-1301 | Elliot VL | － | － | － | Mol Pharm 2012:9:1291-1301 | － |
| 4.3.19 | 変更なし | Elevated plasma factor VIII in a mouse model of low-density lipoprotein receptor-related protein deficiency | Bovenschen N et al., Blood 2003:101:3933-3939 | Bovenschen N | － | － | － | Blood 2003:101:3933-3939 | － |
| 4.3.20 | 変更なし | Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates | Stidl R et al., Haemophilia 2016:22:54-64 | Stidl R | － | － | － | Haemophilia 2016:22:54-64 | － |
| 4.3.21 | 変更なし | Evaluation of Nonacog Beta Pegol Long-term Safety in the Immune-deficient Rowett Nude Rat (Crl:NIH-Foxn1rnu) | Rasmussen CE et al., Toxicol Pathol 2016:44:726-737 | Rasmussen CE | － | － | － | Toxicol Pathol 2016:44:726-737 | － |
| 4.3.22 | 変更なし | Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethyleneglycol)-protein conjugates | Caliceti P et al., Adv Drug Deliv Rev 2003:55:1261-1277 | Caliceti P | － | － | － | Adv Drug Deliv Rev 2003:55:1261-1277 | － |
| 4.3.23 | 変更なし | Interspecies scaling and prediction of human clearance: comparison of small- and macro-molecule drugs | Huh Y et al., Xenobiotica 2011:41:972-987 | Huh Y | － | － | － | Xenobiotica 2011:41:972-987 | － |
| 4.3.24 | 変更なし | Interspecies Scaling of Therapeutic Monoclonal Antibodies: Initial Look | Ling J et al., J Clin Pharmacol 2009:49:1382-1402 | Ling J | － | － | － | J Clin Pharmacol 2009:49:1382-1402 | － |
| 4.3.25 | 変更なし | Drug Transporters: Molecular Characterization and Role in Drug Disposition | You G et al., Drug Transporters: Molecular Characterization and Role in Drug Disposition, John Wiley & Sons, Inc. 2007: 75-104 | You G | － | － | － | Drug Transporters: Molecular Characterization and Role in Drug Disposition, John Wiley & Sons, Inc. 2007: 75-104 | － |

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3.26 | 変更なし | Multidrug Resistance Protein (P-Glycoprotein; MDR1) | Sharom FJ, Multidrug Resistance Protein (P-Glycoprotein; MDR1) <http://tfcbio.com/pdf/p-glycoprotein-multidrug-resistance-protein.pdf> (Accessed 2017 Sep 08) | Sharom FJ | － | － | － | http://tfcbio.com/pdf/p-glycoprotein-multidrug-resistance-protein.pdf | － |
| 4.3.27 | 変更なし | The effect of polyoxyethylene polymers on the transport of ranitidine in Caco-2 cell monolayers | Ashiru-Oredope DA et al., Int J Pharm 2011:409:164-168 | Ashiru-Oredope DA | － | － | － | Int J Pharm 2011:409:164-168 | － |
| 4.3.28 | 変更なし | IN VITRO P-GLYCOPROTEIN INHIBITION ASSAYS FOR ASSESSMENT OF CLINICAL DRUG INTERACTION POTENTIAL OF NEW DRUG CANDIDATES: A RECOMMENDATION FOR PROBE SUBSTRATES | Rautio J et al., Drug Metab Dispos 2006:34:786-792 | Rautio J | － | － | － | Drug Metab Dispos 2006:34:786-792 | － |
| 4.3.29 | 変更なし | Substrate-dependent bidirectional modulation of P-glycoprotein-mediated drug resistance by erlotinib | Noguchi K et al., Cancer Sci 2009:100:1701-1707 | Noguchi K | － | － | － | Cancer Sci 2009:100:1701-1707 | － |
| 4.3.30 | 変更なし | Long-Term Safety of PEGylated Coagulation Factor VIII in the Immune-Deficient Rowett Nude Rat | Rasmussen CE et al., J Toxicol. 2017:ID 8496246 | Rasmussen CE | － | － | － | J Toxicol. 2017:ID 8496246 | － |
| 4.3.31 | 変更なし | Final Report on the Safety Assessment of Polyethylene Glycols (PEGs) -6, -8, -32 -75 -150 -14M -20M | Liebert MA, J Am.Col.Toxicol. 1993:12(5): 429-457 | Liebert MA | － | － | － | J Am.Col.Toxicol. 1993:12: 429-457 | － |

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3.32 | 変更なし | Guidance for Industry Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products | FDA, Guidance for Industry, Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products: February 2006 | FDA | － | － | － | Guidance for Industry, Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products: February 2006 | － |
| 4.3.33 | 変更なし | Guidance for Industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products | FDA, Guidance for industry, Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products:August 2014 | FDA | － | － | － | Guidance for industry, Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products:August 2014 | － |
| 4.3.34 | 変更なし | CHMP Safety Working Party’s response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population | EMA, CHMP Safety Working Party’s response to the Paediatric Committee(PDCO): November 2012 | EMA | － | － | － | CHMP Safety Working Party’s response to the Paediatric Committee(PDCO): November 2012 | － |
| 4.3.35 | 変更なし | PEGylated Biopharmaceuticals: Current Experience and Considerations for Nonclinical Development | Ivens IA et al., Toxicol.Pathol. 2015:43(7):959-983 | Ivens IA | － | － | － | Toxicol.Pathol. 2015:43:959-983 | － |
| 4.3.36 | 変更なし | PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers | Ivens IA et al., Haemophilia 2013:19:11-20 | Ivens IA | － | － | － | Haemophilia 2013:19:11-20 | － |
| 4.3.37 | 変更なし | PEGylation of Biopharmaceuticals: A Review of Chemistry and Nonclinical Safety Information of Approved Drugs | Turecek PL et al., J Pharmaceutical Sciences 2016:105:460-475 | Turecek PL | － | － | － | J Pharmaceutical Sciences 2016:105:460-475 | － |

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3.38 | 変更なし | High Molecular Weight Polyethylene Glycol Cellular Distribution and PEG-associated Cytoplasmic Vacuolation Is Molecular Weight Dependent and Does Not Require Conjugation to Proteins | Rudmann DG et al., Toxicol Pathol 2013:41:970-983 | Rudmann DG | － | － | － | Toxicol Pathol 2013:41:970-983 | － |
| 4.3.39 | 変更なし | Short Communication: Renal Tubular Vacuolation in Animals Treated with Polyethylene-Glycol-Conjugated Proteins | Bendele A et al., Toxicol Sci 1998:42:152-157 | Bendele A | － | － | － | Toxicol Sci 1998:42:152-157 | － |
| 4.3.40 | 変更なし | The Light Chain of Factor VIII Comprises a Binding Site for Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein | Lenting PJ et al., J Biol Chem. 1999:274(34):23734-23739 | Lenting PJ | － | － | － | J Biol Chem. 1999:274:23734-23739 | － |
| 4.3.41 | 変更なし | Role of the Low Density Lipoprotein-related Protein Receptor in Mediation of Factor VIII Catabolism | Saenko EL et al., J Biol Chem. 1999:274(53):37685-37692 | Saenko EL | － | － | － | J Biol Chem. 1999:274:37685-37692 | － |
| 4.3.42 | 変更なし | Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein and Factor IXa Share Structural Requirements for Binding to the A3 Domain of Coagulation Factor VIII | Bovenschen N et al., J Biol Chem. 2003:278(11):9370-9377 | Bovenschen N | － | － | － | J Biol Chem. 2003:278:9370-9377 | － |
| 4.3.43 | 変更なし | LDL receptor cooperates with LDL receptor-related protein in regulating plasma levels of coagulation factor VIII in vivo | Bovenschen N et al., Blood 2005:106(3):906-912 | Bovenschen N | － | － | － | Blood 2005:106:906-912 | － |
| 4.3.44 | 変更なし | Cell Surface Heparan Sulfate Proteoglycans Participate in Factor VIII Catabolism Mediated by Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein | Sarafanov AG et al., J Biol Chem. 2001:276(15):11970-11979 | Sarafanov AG | － | － | － | J Biol Chem. 2001:276:11970-11979 | － |
| 4.3.45 | 変更なし | Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment | Mei B et al., Blood 2010:116:270-279 | Mei B | － | － | － | Blood 2010:116:270-279 | － |

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3.46 | 変更なし | Novel Approach to Study Biodistribution and Accumulation of Pegylated Recombinant Factor VIII in Haemophilia A Mice | Hong VP et al., ASH 57th Annual Meeting & Exposition 2015:Poster 3517 | Hong VP | － | － | － | ASH 57th Annual Meeting & Exposition 2015:Poster 3517 | － |
| 4.3.47 | 変更なし | Drug and bile acid transporters in rosuvastatin hepatic uptake: function, expression, and pharmacogenetics | Ho RH et al., Gastroenterology 2006:130:1793-1806 | Ho RH | － | － | － | Gastroenterology 2006:130:1793-1806 | － |

| 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 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.1.4.1 | Full Method Validation for Quantification of BAY 94-9027 and BAY 14-2222 in Human Plasma | PH-38312 | [redacted] | 2010.11 - 2014.12 | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.1.4.2 | Full Method Validation for Quantification of BAY 94-9027 in Human Plasma using a Chromogenic Method | PH-38206 | [redacted] | 2010.04 - 2014.12 | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.1.4.3 | Full Method Validation for Quantification of BAY 94-9027 in Human Plasma using a chromogenic method with an anti-PEG capture step | PH-38207 | [redacted] | 2010.12 - 2017.01 | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.1.4.4 | Full method validation for detection of anti-drug antibodies (ADA) against BAY 94-9027 and BAY 1025662 in human plasma | PH-39302 | [redacted] | 2010.11 - 2011.06 | Bayer HealthCare AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.1.4.5 | Full method validation for detection of anti-PEG (BAY 1025662) IgM antibodies in human plasma | PH-39587 | [redacted] | 2014.07 - 2014.09 | Bayer HealthCare AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.1.4.6 | Development and validation of Bay 94-9027 (factor VIII like) activity assay in plasma with one-stage methodology, Development and validation of Bay 94-9027 inhibitor assay | A50777 | [redacted] | - | HEMOSTAD® | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.1.4.7 | Summary on Clinical Monitoring Assays for BAY 94-9027 | Monitoring Assays | - | - | - | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.3.2.1 | An open-label Phase I trial to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of BAY 94-9027 following single and multiple dose administration in two cohorts of previously treated male subjects with severe hemophilia A. | PH-36909 | [redacted] | 2010.10 - 2011.10 | Bayer HealthCare AG | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出なし |
| 5.3.3.2.2 | PH-36909_add | PH-36909_add | - | - | Bayer HealthCare AG | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出なし |

| 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 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.5.1 | Population Pharmacokinetic analysis of BAY 94-9027 after intravenous administration in trials 13024, 13401 and 15912 | R-11902 | [redacted] | - | - | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出あり |
| 5.3.5.2.1 | A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A | PH-37583 | [redacted] | 2012.04 - 2014.6 | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出あり |
| 5.3.5.2.2 | PH-37583_ADD | PH-37583_ADD | - | - | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出あり |
| 5.3.5.2.3 | A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A | PH-38453 | [redacted] | 2012.04 - 2015.01 | Bayer HealthCare AG | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出あり |
| 5.3.5.2.4 | PH-38453_ADD | PH-38453_ADD | - | - | Bayer HealthCare AG | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出あり |
| 5.3.5.2.5 | A multi-center, phase III, non-controlled, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics,<br>safety, and efficacy of BAY 94-9027 for prophylaxis and treatment of bleeding in previously treated children (age <12 years) with severe hemophilia A | PH-38440 | [redacted] | 2013.05 - 2015.03 | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出あり |
| 5.3.5.2.6 | PH-38440_ADD | PH-38440_ADD | - | - | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出あり |

| 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 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.2.7 | A multi-center, phase III, non-controlled, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of BAY 94 9027 for prophylaxis and treatment of bleeding in previously treated children (age <12 years) with severe hemophilia A (expansion phase, Part 2) | PH-39020 | [redacted] | 2015.10 - 2016.08 | Bayer HealthCare AG | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出なし |
| 5.3.5.3.1 | IA_Adult | IA_Adult | - | - | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 評価資料 | 提出なし |
| 5.3.5.3.2 | IA_15912 | IA_15912 | - | - | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 評価資料（15912_add1）／参考資料（15912_add2） | 提出なし |
| 5.3.5.3.3 | G-CTD 2.7.3.6 Appendix B | GCTD2.7.3.6B | - | - | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.3.4 | G-CTD 2.7.4.7 Appendix B | GCTD2.7.4.7B | - | - | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.3.5 | G-CTD 2.7.4.7 Appendix C | GCTD2.7.4.7C | - | - | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.3.6 | BAY 94-9027 PK data for sections 2.7.1 and 2.7.2 | IA_13024 partA/13401/15912 | - | - | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.3.7 | G-CTD 5.3.5.3 Summary of the Immunogenicity Program | Immunogenicity program | - | - | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.4.1 | PROTECT_FVIII_13024_safety_update_15feb2017 | 13024_cutoff | - | - | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.3.5.4.2 | PROTECT_Kids_15912_safety_update_15feb2017 | 15912_cutoff | - | - | Bayer AG | 海外 | 社内報告書 | 参考資料 | 提出なし |
| 5.4.1 | Report on the Annual Global Survey 2015 | World Federation of Hemophilia, Report on the Annual Global Survey 2015 2016:7 | World Federation of Hemophilia | - | - | 海外 | Report on the Annual Global Survey 2015 2016:7 | - | - |

| 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 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.2 | The hemophilias: Progress and problems | Mannucci PM et al., Semin Hematol 1999:36(Suppl 7):104-117 | Mannucci PM et al. | - | - | 海外 | Semin Hematol 1999:36(Suppl 7):104-117 | - | - |
| 5.4.3 | The hemophilias - from royal genes to gene therapy | Mannucci PM et al., N Engl J Med 2001:344:1773-1779 | Mannucci PM et al. | - | - | 海外 | N Engl J Med 2001:344:1773-1779 | - | - |
| 5.4.4 | 血液凝固異常症全国調査 平成28年度報告書 | 公益財団法人エイズ予防財団、厚生労働省委託事業 平成28年度(2016年度)血液凝固異常症全国調査報告書 2017:3 | 公益財団法人エイズ予防財団 | - | - | 国内 | 厚生労働省委託事業 平成28年度(2016年度)血液凝固異常症全国調査報告書 2017:3 | - | - |
| 5.4.5 | Guidelines for the management of hemophilia | Srivastava A et al., Haemophilia 2013:19:e1-e47 | Srivastava A et al. | - | - | 海外 | Haemophilia 2013:19-e1-e47 | - | - |
| 5.4.6 | 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 2013:24:619-639 | 藤井輝久ら | - | - | 国内 | 血栓止血誌 2013:24:619-639 | - | - |
| 5.4.7 | A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs | Aledort LM et al., J Intern Med 1994:236:391-399 | Aledort LM et al. | - | - | 海外 | J Intern Med 1994:236:391-399 | - | - |
| 5.4.8 | Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy | Petrini P et al., Am J Pediatr Hematol Oncol 1991:13:280-287 | Petrini P et al. | - | - | 海外 | Am J Pediatr Hematol Oncol 1991:13:280-287 | - | - |

| 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 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.9 | Arthropathy in patients with moderate hemophilia A: A systematic review of the literature | Di Minno MND et al., Semin Thromb Hemost 2013:39:723-731 | Di Minno MND et al. | - | - | 海外 | Semin Thromb Hemost 2013:39:723-731 | - | - |
| 5.4.10 | Prophylactic treatment in Sweden - overtreatment or optimal model? | Ljung RCR, Haemophilia 1998:4:409-412 | Ljung RCR | - | - | 海外 | Haemophilia 1998:4:409-412 | - | - |
| 5.4.11 | Haemophilia prophylaxis in young patients - a long-term follow-up | Löfqvist T et al., J Intern Med 1997:241:395-400 | Löfqvist T et al. | - | - | 海外 | J Intern Med 1997:241:395-400 | - | - |
| 5.4.12 | Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B | Nilsson IM et al., J Intern Med 1992:232:25-32 | Nilsson IM et al. | - | - | 海外 | J Intern Med 1992:232:25-32 | - | - |
| 5.4.13 | Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia | Manco-Johnson MJ et al. N Engl J Med 2007:357:535-544 | Manco-Johnson MJ et al. | - | - | 海外 | N Engl J Med 2007:357:535-544 | - | - |
| 5.4.14 | The randomized SPINART study: Improved joint physical examination and patient-reported outcomes but no improvement in joint structure at 3 years | Manco-Johnson MJ et al. J Thromb Haemost 2017(Epub ahead of print) | Manco-Johnson MJ et al. | - | - | 海外 | J Thromb Haemost 2017(Epub ahead of print) | - | - |
| 5.4.15 | Individually tailored prophylaxis in patients with severe hemophilia | Dargaud Y et al. J Coag Disord 2010:2:11-17 | Dargaud Y et al. | - | - | 海外 | J Coag Disord 2010:2:11-17 | - | - |

| 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 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.16 | Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia | van den Berg HM et al., Haemophilia 2003:9(Suppl 1):27-31 | van den Berg HM et al. | - | - | 海外 | Haemophilia 2003:9(Suppl 1):27-31 | - | - |
| 5.4.17 | Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products | EMA, EMA/CHMP/BPWP/144533/2009, 2011 | EMA | - | - | 海外 | EMA/CHMP/BPWP/144533/2009, 2011 | - | - |
| 5.4.18 | 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、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 | - | - | 国内 | 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 | - | - |
| 5.4.19 | Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II) | Kavakli K et al., J Thromb Haemost 2015:13:360-369 | Kavakli K et al. | - | - | 海外 | J Thromb Haemost 2015:13:360-369 | - | - |
| 5.4.20 | Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products | EMA, EMA/CHMP/BPWP/1619/1999 rev. 2, 2016 | EMA | - | - | 海外 | EMA/CHMP/BPWP/1619/1999 rev. 2 | - | - |
| 5.4.21 | Genetic background and inhibitors in previously untreated or minimally treated young patients with severe haemophilia A treated with sucrose-formulated recombinant factor VIII | Oldenburg J et al., Thromb Haemost 2006:95:903-905 | Oldenburg J et al. | - | - | 海外 | Thromb Haemost 2006:95:903-905 | - | - |
| 5.4.22 | Influence of the type of F8 gene mutation on inhibitor development in a single centre cohort of severe haemophilia A patients | Gouw SC et al., Haemophilia 2011:17:275-281 | Gouw SC et al. | - | - | 海外 | Haemophilia 2011:17:275-281 | - | - |

| 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 | 申請電子データの提出有無 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4.23 | Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial | Saxena K et al., Haemophilia 2016:22:706-712 | Saxena K et al. | - | - | 海外 | Haemophilia 2016:22:706-712 | - | - |
| 5.4.24 | Results from a large multinational clinical trial (guardianTM1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy | Lentz SR et al., Haemophilia 2013:19:691-697 | Lentz SR et al. | - | - | 海外 | Haemophilia 2013:19:691-697 | - | - |
| 5.4.25 | Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A | Mahlangu J et al., Blood 2014:123:317-325 | Mahlangu J et al. | - | - | 海外 | Blood 2014:123:317-325 | - | - |
| 5.4.26 | Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A | Konkle BA et al., Blood 2015:126:1078-1085 | Konkle BA et al. | - | - | 海外 | Blood 2015:126:1078-1085 | - | - |