2.3 品質に関する概括資料の目次

2.3.S 原薬..... 2
2.3.P 製剤..... 6

2.3.S 原薬*

INN： damoctocog alfa pegol

JAN： （日本名）ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）

（英　名）Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)

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。

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.

CAS 登録番号：

1363853-26-2

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

H 鎖

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNPPVLK
RHQR

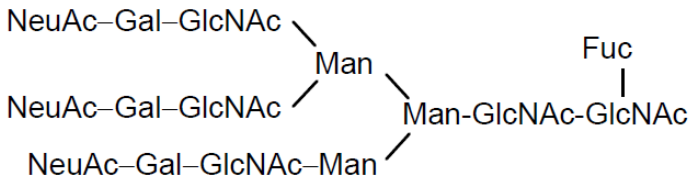
L 鎖

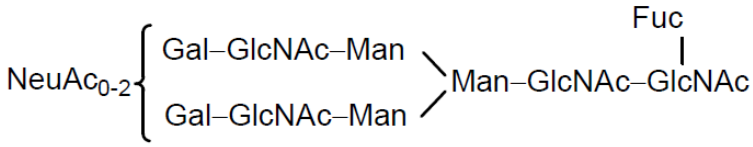
EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY
FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY
RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ
GAEPRCNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH
SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN
CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT 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

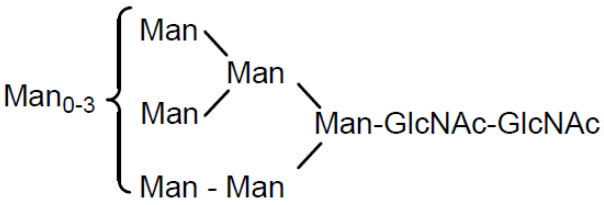
主な糖鎖の推定構造：

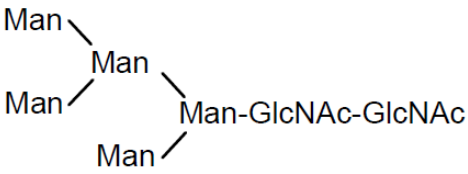
H 鎖 N41



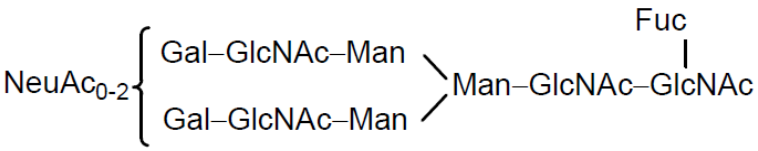


H 鎖 N239

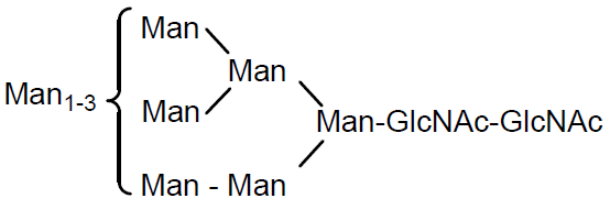




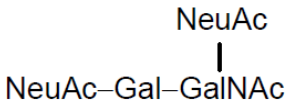
L 鎖 N162



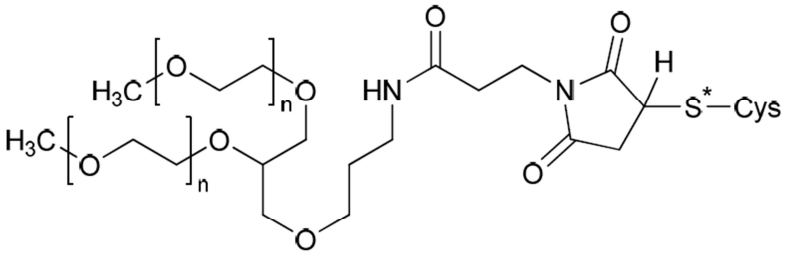
L 鎖 N470



O 結合型糖鎖



PEG の構造及び結合様式：



＊Cys残基のチオール基

分子式及び分子量：

$C_{7445}H_{11318}N_{1984}O_{2184}S_{69}$：165771.99（タンパク質部分、2 本鎖）

H 鎖 $C_{3895}H_{5927}N_{1029}O_{1152}S_{33}$：86658.08

L 鎖 $C_{3550}H_{5391}N_{955}O_{1032}S_{36}$：79113.91

安定性：

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

2.3.P 製剤*

組成・性状：

本品は薬剤バイアルと添付溶解液プレフィルドシリンジからなる。

販売名		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	1000 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位
添加剤	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 調節剤	適量				
色・性状		白色～淡黄色の凍結乾燥製剤である。注射用水に溶かすとき、無色澄明の液となる。				
pH 注 1)		6.6～7.0				
添付溶解液プレフィルドシリンジ（1シリンジ）		日局　注射用水（容器入り）2.5mL				

注 1）注射用水で溶解したとき

安定性：

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	ゴム栓及びガラス製バイアル	18 ヵ月（継続中）	安定
加速試験	30℃	ゴム栓及びガラス製バイアル	6 ヵ月	安定
苛酷試験（温度）	40℃	ゴム栓及びガラス製バイアル	6 ヵ月	品質変化の傾向
苛酷試験（光）	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	ゴム栓及びガラス製バイアル	120 万 lx･hr 及び 200W･h/m^2	品質の変化を認めた

＊　新薬承認情報提供時に置き換え