



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration

Center for Biologics Evaluation and Research
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852-1448

Certificate No. CT1008-2

CERTIFICATE TO FOREIGN GOVERNMENT

In order to allow the importation of United States products into foreign countries, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) certifies the following information concerning the product(s) to be exported listed below:


Bayer Corporation, Pharmaceutical Division located at 800 Dwight Way, P.O. Box 1986, Berkeley, CA 94701-1986 manufactured the following product(s)

**Kogenate® FS
Antihemophilic Factor (Recombinant), Formulated with Sucrose-250 IU**

Country destination: Japan

The product(s) described above and the plant(s) where it is produced are subject to the jurisdiction of the FDA under the Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

It is certified that the above listed product(s) may be marketed in, and legally exported from, the United States of America at this time. The manufacturing plant(s) in which the product(s) is produced is subject to periodic inspections. The last such inspection showed that the plant(s), at that time, appeared to be in substantial compliance with current good manufacturing practice requirements for the product(s) listed above.

Signature 
Mary Malarkey
Director
Division of Case Management
Office of Compliance and Biologics Quality
Center for Biologics Evaluation and Research

(This Certificate expires 24 months from the date notarized)

State of Maryland

County of Montgomery

Subscribed and sworn before me this 15th day of September 2002

Notary Public Carolyn D. McMillin

My Commission Expires July 1, 2004





DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration

Center for Biologics Evaluation and Research
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852-1448

Certificate No. CT1009-2

CERTIFICATE TO FOREIGN GOVERNMENT

In order to allow the importation of United States products into foreign countries, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) certifies the following information concerning the product(s) to be exported listed below:

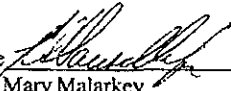
Bayer Corporation, Pharmaceutical Division located at 800 Dwight Way, P.O. Box 1986, Berkeley, CA 94701-1986 manufactured the following product(s)

**Kogenate® FS
Antihemophilic Factor (Recombinant), Formulated with Sucrose-500 IU**

Country destination: Japan

The product(s) described above and the plant(s) where it is produced are subject to the jurisdiction of the FDA under the Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

It is certified that the above listed product(s) may be marketed in, and legally exported from, the United States of America at this time. The manufacturing plant(s) in which the product(s) is produced is subject to periodic inspections. The last such inspection showed that the plant(s), at that time, appeared to be in substantial compliance with current good manufacturing practice requirements for the product(s) listed above.

Signature 
Mary Malarkey
Director
Division of Case Management
Office of Compliance and Biologics Quality
Center for Biologics Evaluation and Research

(This Certificate expires 24 months from the date notarized)

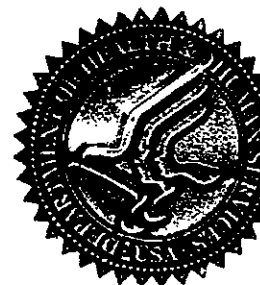
State of Maryland

County of Montgomery

Subscribed and sworn before me this 13th day of September 2002

Notary Public Carolyn D. Smith

My Commission Expires July 1, 2004





DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration

Center for Biologics Evaluation and Research
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852-1448

Certificate No. CT1010-2

CERTIFICATE TO FOREIGN GOVERNMENT

In order to allow the importation of United States products into foreign countries, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) certifies the following information concerning the product(s) to be exported listed below:

Bayer Corporation, Pharmaceutical Division located at 800 Dwight Way, P.O. Box 1986, Berkeley, CA 94701-1986 manufactured the following product(s)

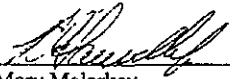
**Kogenate® FS
Antihemophilic Factor (Recombinant), Formulated with Sucrose-1000 IU**

Country destination: Japan

The product(s) described above and the plant(s) where it is produced are subject to the jurisdiction of the FDA under the Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

It is certified that the above listed product(s) may be marketed in, and legally exported from, the United States of America at this time. The manufacturing plant(s) in which the product(s) is produced is subject to periodic inspections. The last such inspection showed that the plant(s), at that time, appeared to be in substantial compliance with current good manufacturing practice requirements for the product(s) listed above.

Signature


Mary Malarkcy
Director
Division of Case Management
Office of Compliance and Biologics Quality
Center for Biologics Evaluation and Research

(This Certificate expires 24 months from the date notarized)

State of Maryland

County of Montgomery

Subscribed and sworn before me this 13th day of September 2002

Notary Public Carolyn D. Smith

My Commission Expires July 1, 2004



証明書番号：CT1008-2

外国政府宛証明書

米国医薬食品局（FDA）は諸外国が輸入する下記製品について、以下の内容が正しいことを保証します。

バイエルコーポレーション医薬部門（所在：〒94701-1986 カリフォルニア州バークレー
ドワイトウェイ 800 私書箱 1986）が以下の製品を製造。

コージネイト®FS

ショ糖安定化、抗血友病因子（遺伝子組換え） - 250IU

輸出先国名：日本

上記製品及び製品の製造工場は、連邦医薬食品化粧品法の下、FDAの管轄の対象となっています。

現時点で上記製品は、米国内市場で販売、また米国から合法的に輸出出来るものとして認定されています。この製品の製造工場では定期的に査察が行われることとなっています。直近の査察では、その査察時点で、上記製品のための適正製造基準（GMP）に沿っていることが示されました。

マリー・マラーキー

ディレクター

2002年9月13日

（この証明書は発行日より24ヶ月間有効）

訳文

証明書番号：CT1009-2

外国政府宛証明書

米国医薬食品局（FDA）は諸外国が輸入する下記製品について、以下の内容が正しいことを保証します。

バイエルコーポレーション医薬部門（所在：〒94701-1986 カリフォルニア州バークレー
ドワイトウェイ 800 私書箱 1986）が以下の製品を製造。

コージネイト®FS

シヨ糖安定化，抗血友病因子（遺伝子組換え） - 500IU

輸出先国名：日本

上記製品及び製品の製造工場は、連邦医薬食品化粧品法の下、FDAの管轄の対象となっています。

現時点で上記製品は、米国内市場で販売、また米国から合法的に輸出出来るものとして認定されています。この製品の製造工場では定期的に査察が行われることとなっています。直近の査察では、その査察時点で、上記製品のための適正製造基準（GMP）に沿っていることが示されました。

マリー・マラーキー

ディレクター

2002年9月13日

（この証明書は発行日より24ヶ月間有効）

訳文

証明書番号：CT1010-2

外国政府宛証明書

米国医薬食品局（FDA）は諸外国が輸入する下記製品について、以下の内容が正しいことを保証します。

バイエルコーポレーション医薬部門（所在：〒94701-1986 カリフォルニア州バークレー
ドワイトウェイ 800 私書箱 1986）が以下の製品を製造。

コージネイト®FS

シヨ糖安定化，抗血友病因子（遺伝子組換え） - 1000IU

輸出先国名：日本

上記製品及び製品の製造工場は、連邦医薬食品化粧品法の下、FDAの管轄の対象となっています。

現時点で上記製品は、米国内市場で販売、また米国から合法的に輸出出来るものとして認定されています。この製品の製造工場では定期的に査察が行われることとなっています。直近の査察では、その査察時点で、上記製品のための適正製造基準（GMP）に沿っていることが示されました。

マリー・マラーキー

ディレクター

2002年9月13日

（この証明書は発行日より24ヶ月間有効）



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration

Center for Biologics Evaluation and Research
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852-1448

Certificate No. CT 1832-5

CERTIFICATE TO FOREIGN GOVERNMENT

In order to allow the importation of United States products into foreign countries, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) certifies the following information concerning the product(s) to be exported listed below:

Bayer HealthCare LLC, located at 800 Dwight Way, Berkeley, CA 94701 manufactured the following product(s)

**Kogenate® - FS
Antihemophilic Factor (Recombinant), Formulated with Sucrose
Sizes: 250 IU, 500 IU, 1000 IU**

Country destination: Japan

The product(s) described above and the plant(s) where it is produced are subject to the jurisdiction of the FDA under the Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

It is certified that the above listed product(s) may be marketed in, and legally exported from, the United States of America at this time. The manufacturing plant(s) in which the product(s) is produced is subject to periodic inspections. The last such inspection showed that the plant(s), at that time, appeared to be in substantial compliance with current good manufacturing practice requirements for the product(s) listed above.

Signature *Robert A. Sausville*
Robert A. Sausville
Director
Division of Case Management
Office of Compliance and Biologics Quality
Center for Biologics Evaluation and Research

(This Certificate expires 24 months from the date notarized)

State of Maryland
County of Montgomery
Subscribed and sworn before me this 20th day of September 2005
Notary Public Roya Homaytabar
My Commission Expires May 14, 2007



訳文

証明書番号：CT1832-5

外国政府宛証明書

米国医薬食品局（FDA）は諸外国が輸入する下記製品について、以下の内容が正しいことを保証します。

バイエルコーポレーション医薬部門（所在：〒94701-1986 カリフォルニア州バークレー
ドワイトウェイ 800 私書箱 1986）が以下の製品を製造。

コージネイト®FS

シヨ糖安定化，抗血友病因子（遺伝子組換え）

サイズ：250IU、500IU、1000IU

輸出先国名：日本

上記製品及び製品の製造工場は、連邦医薬食品化粧品法の下、FDAの管轄の対象となっています。

現時点で上記製品は、米国内市場で販売、また米国から合法的に輸出出来るものとして認定されています。この製品の製造工場では定期的に査察が行われることとなっています。直近の査察では、その査察時点で、上記製品のための適正製造基準（GMP）に沿っていることが示されました。

ロバート・ソースビル

ディレクター

2005年9月20日

（この証明書は発行日より24ヶ月間有効）

コージネイト FS の力価安定性に関して

バイエル薬品株式会社

コージネイト FS は 2001 年 3 月 15 日付けで医薬品の輸入承認を取得致しましたが、米国バイエル社・パークレー工場において実生産スケールにて製造されたコージネイト FS 250IU 製剤の力価安定性が、同 500IU 及び 1000IU 製剤に比較して低いことが判明致しました。米国・バイエル社は、力価低下の原因究明と対策を検討し、力価安定性の向上策として、①凍結乾燥条件の変更、②最終バルクへの窒素ガスの充填、③最終バルクへのポリソルベート 80 添加の措置を行いました。日本においてもこれらの検討結果を踏まえ、2003 年 8 月 5 日付けでコージネイト FS の製造方法に関する承認事項一部変更申請を行い、2005 年 1 月 13 日付けで製造方法の変更が承認され、現在、力価の安定化が図られた製剤を供給しております。

図 1～3 に、コージネイト FS250IU 製剤の製造方法変更前後における各種保存条件下（5℃、25℃、40℃）での力価の経時変化を示しましたが、製造方法の一部変更を行うことにより、力価の安定化が図れたことを示しています。

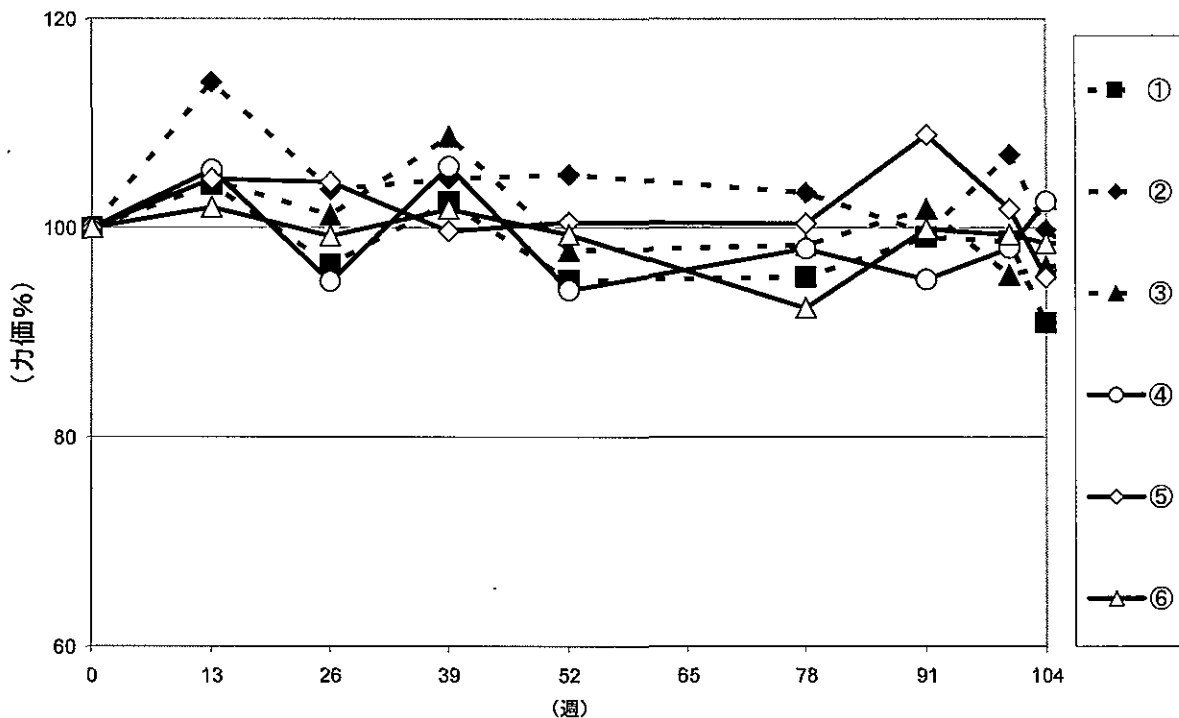


図 1 ポリソルベート 80 添加等による安定性改善効果（5℃保存）
 点線：製造方法の変更前（①～③）、実線：製造方法の変更後（④～⑥）

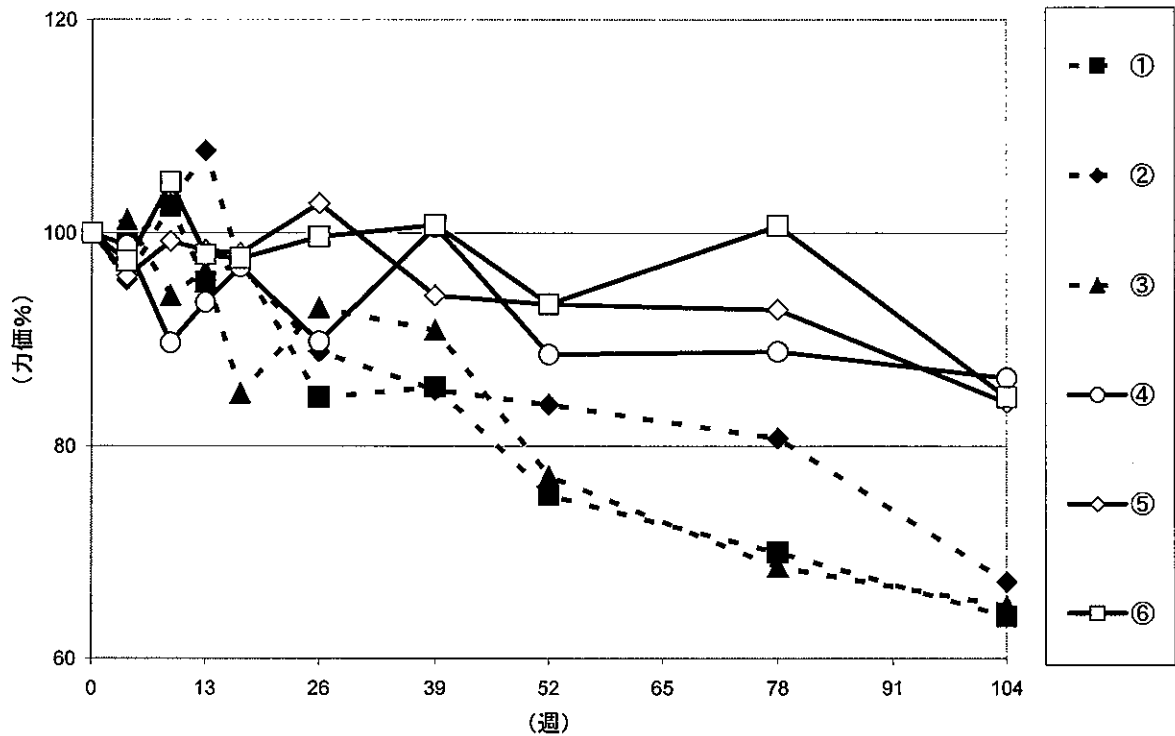


図2 ポリソルベート 80 添加等による安定性改善効果 (25°C保存)
 点線：製造方法の変更前 (①~③)、実線：製造方法の変更後 (④~⑥)

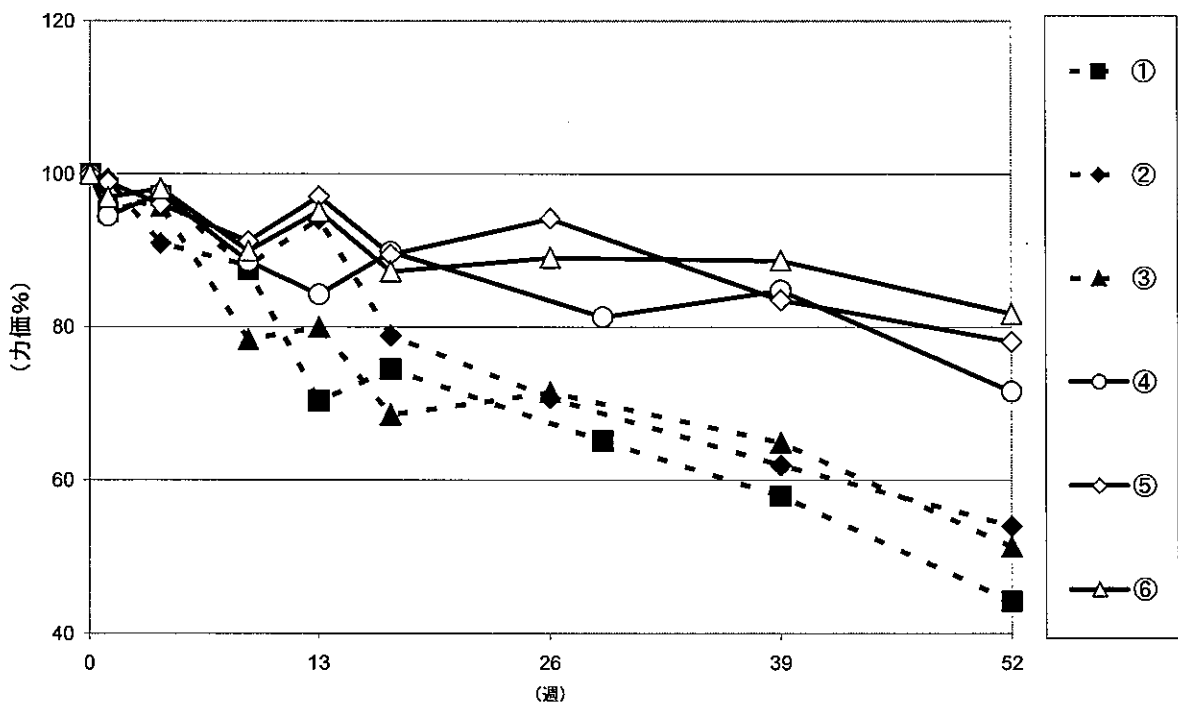


図3 ポリソルベート 80 添加等による安定性改善効果 (40°C保存)
 点線：製造方法の変更前 (①~③)、実線：製造方法の変更後 (④~⑥)