2025年12月改訂（第10版）

日本標準商品分類番号
876349

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤

コバールトリイ®静注用

250 500 1000 2000 3000

Kovaltry® for iv injection

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	**コバールトリイ静注用250**： 1バイアル中オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）250国際単位含有（添付溶解液 2.5mL） **コバールトリイ静注用500**： 1バイアル中オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）500国際単位含有（添付溶解液 2.5mL） **コバールトリイ静注用1000**： 1バイアル中オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）1000国際単位含有（添付溶解液 2.5mL） **コバールトリイ静注用2000**： 1バイアル中オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）2000国際単位含有（添付溶解液 5mL） **コバールトリイ静注用3000**： 1バイアル中オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）3000国際単位含有（添付溶解液 5mL）
一般名	**和名**：オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）（JAN） **洋名**：Octocog Beta（Genetical Recombination）（JAN） octocog alfa（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	**製造販売承認年月日**：2016年3月28日 **薬価基準収載年月日**：2016年5月25日 **販売開始年月日**：2016年6月29日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売元**：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは2025年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
1．開発の経緯 01
2．製品の治療学的特性 02
3．製品の製剤学的特性 03
4．適正使用に関して周知すべき特性 03
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 03
(1)承認条件 03
(2)流通・使用上の制限事項 03
6．ＲＭＰの概要 03

Ⅱ．名称に関する項目
1．販売名 04
(1)和名 04
(2)洋名 04
(3)名称の由来 04
2．一般名 04
(1)和名（命名法） 04
(2)洋名（命名法） 04
(3)ステム 04
3．構造式又は示性式 05
4．分子式及び分子量 06
5．化学名（命名法）又は本質 06
6．慣用名、別名、略号、記号番号 06

Ⅲ．有効成分に関する項目
1．物理化学的性質 07
(1)外観・性状 07
(2)溶解性 07
(3)吸湿性 07
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点 07
(5)酸塩基解離定数 07
(6)分配係数 07
(7)その他の主な示性値 07
2．有効成分の各種条件下における安定性 07
3．有効成分の確認試験法、定量法 07

Ⅳ．製剤に関する項目
1．剤形 08
(1)剤形の区別 08
(2)製剤の外観及び性状 08
(3)識別コード 08
(4)製剤の物性 08
(5)その他 08
2．製剤の組成 09
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 09
(2)電解質等の濃度 09
(3)熱量 09
3．添付溶解液の組成及び容量 09
4．力価 09
5．混入する可能性のある夾雑物 09
6．製剤の各種条件下における安定性 09
7．調製法及び溶解後の安定性 10
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9．溶出性 11
10．容器・包装 11
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 11
(2)包装 11
(3)予備容量 11
(4)容器の材質 11
11．別途提供される資材類 11
12．その他 11

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果 12
2．効能又は効果に関連する注意 12
3．用法及び用量 12
(1)用法及び用量の解説 12
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 12
4．用法及び用量に関連する注意 13
5．臨床成績 13
(1)臨床データパッケージ 13
(2)臨床薬理試験 14
(3)用量反応探索試験 14
(4)検証的試験 15
1)有効性検証試験 15
2)安全性試験 23
(5)患者・病態別試験 23
(6)治療的使用 23
1)使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 23
2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 26
(7)その他 26

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 27
2．薬理作用 27
(1)作用部位・作用機序 27
(2)薬効を裏付ける試験成績 27
(3)作用発現時間・持続時間 29

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移 30
(1)治療上有効な血中濃度 30
(2)臨床試験で確認された血中濃度 33
(3)中毒域 35
(4)食事・併用薬の影響 35
2．薬物速度論的パラメータ 35
(1)解析方法 35

目　次

(2)吸収速度定数 35
(3)消失速度定数 35
(4)クリアランス 35
(5)分布容積 36
(6)その他 36
3．母集団（ポピュレーション）解析 36
(1)解析方法 36
(2)パラメータ変動要因..... 36
4．吸収 37
5．分布 37
(1)血液－脳関門通過性..... 37
(2)血液－胎盤関門通過性..... 37
(3)乳汁への移行性 37
(4)髄液への移行性 37
(5)その他の組織への移行性..... 37
(6)血漿蛋白結合率..... 37
6．代謝 38
(1)代謝部位及び代謝経路..... 38
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 38
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 38
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 38
7．排泄 38
8．トランスポーターに関する情報 38
9．透析等による除去率 38
10．特定の背景を有する患者..... 38
11．その他 38

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目
1．警告内容とその理由 39
2．禁忌内容とその理由 39
3．効能又は効果に関連する注意とその理由... 39
4．用法及び用量に関連する注意とその理由... 39
5．重要な基本的注意とその理由..... 39
6．特定の背景を有する患者に関する注意..... 40
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 40
(2)腎機能障害患者..... 40
(3)肝機能障害患者..... 40
(4)生殖能を有する者..... 40
(5)妊婦 40
(6)授乳婦..... 40
(7)小児等..... 40
(8)高齢者..... 41
7．相互作用 41
(1)併用禁忌とその理由..... 41
(2)併用注意とその理由..... 41
8．副作用 41
(1)重大な副作用と初期症状..... 41
(2)その他の副作用..... 41
9．臨床検査結果に及ぼす影響..... 43
10．過量投与 43
11．適用上の注意 43
12．その他の注意 45
(1)臨床使用に基づく情報..... 45
(2)非臨床試験に基づく情報..... 45

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 46
(1)薬効薬理試験 46
(2)安全性薬理試験 46
(3)その他の薬理試験 46
2．毒性試験 46
(1)単回投与毒性試験..... 46
(2)反復投与毒性試験..... 47
(3)遺伝毒性試験 47
(4)がん原性試験 47
(5)生殖発生毒性試験..... 47
(6)局所刺激性試験..... 48
(7)その他の特殊毒性..... 48

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 49
2．有効期間 49
3．包装状態での貯法 49
4．取扱い上の注意 49
5．患者向け資材 49
6．同一成分・同効薬 49
7．国際誕生年月日 49
8．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日..... 49
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容 49
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 50
11．再審査期間 50
12．投薬期間制限に関する情報..... 50
13．各種コード 50
14．保険給付上の注意 50

ⅩⅠ．文献
1．引用文献 51
2．その他の参考文献 51

ⅩⅡ．参考資料
1．主な外国での発売状況 52
2．海外における臨床支援情報 54

ⅩⅢ．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 57
(1)粉砕 57
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 . 57
2．その他の関連資料 57

略語表

略語	略語内容（英語名称）	略語内容（日本語名称）
ABR	annualized bleeding rate	推定年間出血率
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the plasma concentration vs time curve (from zero to infinity)	（投与0時間から無限大時間までの）血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24hr}		24時間までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{norm}	AUC normalized by dose per kg body weight	体重（kg）あたりの投与量（IU/kg）で補正したAUC
BHK	baby hamster kidney	ベビーハムスター腎
BU	Bethesda units	ベセスダ単位
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CD4	cluster of differentiation 4	
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration in plasma	最高血漿中濃度
$C_{max,norm}$	C_{max} normalized by dose per kg body weight	体重（kg）あたりの投与量（IU/kg）で補正したC_{max}
C_{max}/D		単位体重あたりの投与量で補正したC_{max}
CS/ADJ	chromogenic substrate assay adjusted to one-stage potency by pre-defined factor	合成基質法（CS）で測定した力価を凝固一段法（OS）で測定した値に換算した表示力価に基づく投与量
CS/EP	chromogenic substrate assay according to European Pharmacopoeia	欧州薬局方（EP）に準拠した合成基質法（CS）で測定した表示力価に基づく投与量
CV	coefficient of variation	変動係数
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECG	electrocardiogram	心電図
EU	European Union	欧州連合
FⅧ	coagulation factor Ⅷ	血液凝固第Ⅷ因子
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HCP	host cell protein	宿主由来タンパク質
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HSP70	heat shock protein 70	ヒト熱ショックタンパク質70
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米EU医薬品規制調和国際会議
ITT	intent-to-treat	
IU	international units	国際単位
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MOPS	3-(N-morpholino)propanesulfonic acid	3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸
MRT	Mean Residence Time	平均滞留時間
n	number	例数
PD	pharmacodynamics	薬力学的作用
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PQ		心電図におけるＰ波（心房の興奮）開始からQRS波（心室の興奮）開始までの間隔

略語表

略語	略語内容（英語名称）	略語内容（日本語名称）
QRS		心電図における心室の脱分極（興奮）の総和
QT/QT_c	QT interval/ corrected QT interval	心電図におけるQRS波（心室の脱分極）からT波（再分極）までの時間（活動電位の持続時間）
rFⅧ	recombinant human coagulation factor eight	遺伝子組換え型ヒト血液凝固第Ⅷ因子
SD	standard deviation	標準偏差
SDS	sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウム
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	消失半減期
v/v	volume/volume	容量/容量
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z		見かけの分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

コバールトリイ［一般名：オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）］は、ドイツ・Bayer HealthCare社によって開発された非修飾、完全長の遺伝子組換え型ヒト血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）製剤で、血友病A治療薬として使用されたrFⅧ製剤コージネイトFS［一般名：オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）］［販売終了］と同じ2332個のアミノ酸配列を有する糖タンパク質（分子量：約350,000）である。

コバールトリイの起源は、1980年代から開発が開始されたrFⅧ製剤コージネイト［一般名：オクトコグ アルファ（遺伝子組換え）］［販売終了］に遡る。コージネイトは、1988年より臨床試験が開始され、米国及び欧州で、それぞれ1993年及び1994年に承認、日本においても1993年に承認され、初めてのrFⅧ製剤として広く使用されてきた。また、第Ⅷ因子の安定化剤として、ショ糖を用いヒト血清アルブミンを含まないコージネイトFSは、米国及び欧州で2000年に承認され、日本においても2001年に承認された。

しかしながら、コージネイトFSの培養工程では、ヒト血漿タンパク溶液が産生培地に用いられてきた。ヒト血漿タンパク溶液は、長年にわたり臨床使用されており、ウイルス等の伝播報告はなく、その安全性は十分に確立されていると考えられているが、将来における未知の感染性因子の潜在的な混入リスクを完全には否定できないという課題があった。

この課題を解決すべく、コージネイトFSからの改良点として、本剤の製造工程では、新たに樹立したセルバンクが用いられ、培養工程及び精製工程からすべての動物とヒト由来の添加物が除去された。また、非エンベロープウイルスの除去率を高めるためのウイルスろ過膜（ナノフィルトレーション）も導入されている。これらの変更により、ヒト血液に起因する感染症の潜在的なリスクを排除することが期待できる。

なお、出血時補充療法及び定期補充療法の2種類の臨床での投与法をそれぞれ反映する血友病Aマウス出血モデルを用いて、本剤とオクトコグ アルファの止血効果を比較した結果、いずれのモデルにおいても、2剤間の失血量に統計学的有意差は認められなかった[1)] *。

本剤は、治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験12954：パートB）[2)]、治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験12954：パートB）の継続投与期間[3)]、治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験14319）[4)]で週2回又は週3回投与による定期補充療法、また治療歴のある12歳以下の小児重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験13400）[5)]で週2回、週3回又は隔日投与による定期補充療法の有効性・安全性が確認された。日本においては、2015年6月に製造販売承認申請を行い、2016年3月に「血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の効能又は効果で承認された。

230例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2025年9月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

＊：血友病Aマウスによる急性モデル試験（出血5分前投与）：オクトコグ ベータ又はオクトコグ ア

ルファ12及び40IU/kg投与における失血量の比較［それぞれp＝0.6456、p＝1.000、Mann-Whitney Test（non-parametric）］、血友病Aマウスによる予防投与モデル試験（出血24時間前投与）：オクトコグ ベータ又はオクトコグ アルファ40及び120IU/kg投与における失血量の比較［それぞれp=0.8498、p=0.4249、Mann-Whitney Test（non-parametric）］

２．製品の治療学的特性

① 治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者における全出血の推定年間出血率（ABR）において、コバールトリイの定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性が検証された（p＜0.0001、ANOVA）［国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験14319）］。

（19～20ページ参照）

② 治療歴のある12歳以下の小児重症血友病A患者において、定期補充療法の各投与後48時間以内の全出血のABR（中央値）は0回/年であった［海外第Ⅲ相臨床試験（試験13400）］。

（21～23ページ参照）

③ 治療歴のある重症血友病A患者（小児・成人）を対象とした臨床試験において、定期補充療法群の出血時治療として本剤の2回以下の投与で止血が可能であった割合は、87.1％（343/394件）*1、96.2％（282/293件）*2、89.7％（87/97件）*3であった。出血時補充療法群では、95.3％（1147/1204件）*2であった。

（15～23、26ページ参照）

④ 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー（頻度不明）を起こすおそれがあるため、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。
その他の副作用（発現頻度0.1～5％未満）は、そう痒、潮紅、アレルギー性皮膚炎、頭痛、味覚異常、注射部位疼痛、注射部位そう痒、リンパ節腫脹であった。（詳細については本剤電子添文及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。）

（41～43ページ参照）

＊1：海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験12954：パートB、継続投与期間を含む）
＊2：日本人を含む国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験14319）
＊3：12歳以下の小児患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験13400）

Ⅰ．概要に関する項目

３．製品の製剤学的特性

① 本剤は、オクトコグ アルファと同じアミノ酸配列を有する非修飾、完全長の遺伝子組換え型ヒト血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）製剤である。

（4～6ページ参照）

② ヒト熱ショックタンパク質70（HSP70）遺伝子を導入して新たに樹立したセルバンクから産生され、培養工程、精製工程、製剤化工程においてヒト由来又は動物由来タンパクを添加していないrFⅧ製剤である。
また、精製工程において、20nmのナノフィルトレーション（ウイルスろ過膜）を実施している。

（1ページ参照）

③ 250、500、1000、2000、3000国際単位の規格があり、プレフィルドシリンジで溶解操作が簡便である。

（8～11ページ参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

コバールトリイ静注用250、コバールトリイ静注用500、コバールトリイ静注用1000、
コバールトリイ静注用2000、コバールトリイ静注用3000

(2) 洋名

Kovaltry for iv injection 250、Kovaltry for iv injection 500、Kovaltry for iv injection 1000、
Kovaltry for iv injection 2000、Kovaltry for iv injection 3000

(3) 名称の由来

特になし

２．一般名

(1) 和名（命名法）

オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Octocog Beta（Genetical Recombination）（JAN）
octocog alfa（INN）

(3) ステム

血液凝固因子：-cog

Ⅱ．名称に関する項目

３．構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

H鎖

```
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS
TRQKQFNATT IPENDIEKTD PWFAHRTPMP KIQNVSSSDL LMLLRQSPTP
HGLSLSDLQE AKYETFSDDP SPGAIDSNNS LSEMTHFRPQ LHHSGDMVFT
PESGLQLRLN EKLGTTAATE LKKLDFKVSS TSNNLISTIP SDNLAAGTDN
TSSLGPPSMP VHYDSQLDTT LFGKKSSPLT ESGGPLSLSE ENNDSKLLES
GLMNSQESSW GKNVSSTESG RLFKGKRAHG PALLTKDNAL FKVSISLLKT
NKTSNNSATN RKTHIDGPSL LIENSPSVWQ NILESDTEFK KVTPLIHDRM
LMDKNATALR LNHMSNKTTS SKNMEMVQQK KEGPIPPDAQ NPDMSFFKML
FLPESARWIQ RTHGKNSLNS GQGPSPKQLV SLGPEKSVEG QNFLSEKNKV
VVGKGEFTKD VGLKEMVFPS SRNLFLTNLD NLHENNTHNQ EKKIQEEIEK
KETLIQENVV LPQIHTVTGT KNFMKNLFLL STRQNVEGSY DGAYAPVLQD
FRSLNDSTNR TKKHTAHFSK KGEEENLEGL GNQTKQIVEK YACTTRISPN
TSQQNFVTQR SKRALKQFRL PLEETELEKR IIVDDTSTQW SKNMKHLTPS
TLTQIDYNEK EKGAITQSPL SDCLTRSHSI PQANRSPLPI AKVSSFPSIR
PIYLTRVLFQ DNSSHLPAAS YRKKDSGVQE SSHFLQGAKK NNLSLAILTL
EMTGDQREVG SLGTSATNSV TYKKVENTVL PKPDLPKTSG KVELLPKVHI
YQKDLFPTET SNGSPGHLDL VEGSLLQGTE GAIKWNEANR PGKVPFLRVA
TESSAKTPSK LLDPLAWDNH YGTQIPKEEW KSQEKSPEKT AFKKKDTILS
LNACESNHAI AAINEGQNKP EIEVTWAKQG RTERLCSQNP PVLKRHQR
```

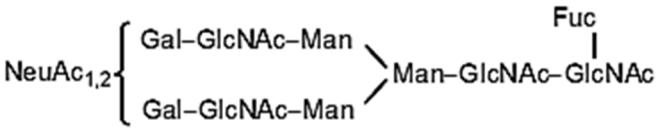
L鎖

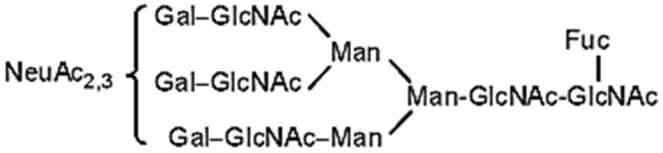
```
EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY
FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY
RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ
GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH
SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN
CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG
SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV
ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYGQWAP
KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGIKTQG ARQKFSSLYI
SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN IFNPPIIARY
IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN
MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV
KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD
PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY
```

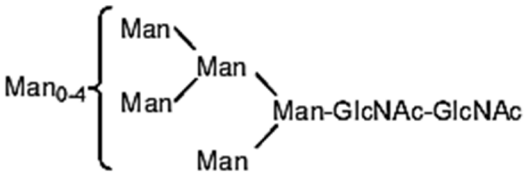
糖鎖結合：H鎖N41、N757、N784、N963、N1005、N1055、N1066、N1185、N1255、N1259、N1442；L鎖N470
部分的糖鎖結合：H鎖N239、N1282、N1300、N1412；L鎖N162
硫酸化：H鎖Y346、Y718、Y719、Y723；L鎖Y16、Y32
部分的硫酸化：H鎖Y395

Ⅱ．名称に関する項目

主な糖鎖の推定構造：
N結合型糖鎖







O結合型糖鎖（コア構造）

Gal–GalNAc

４．分子式及び分子量

$C_{11794}H_{18294}N_{3220}O_{3572}S_{89}$（タンパク質部分、2本鎖）
H鎖：$C_{8241}H_{12896}N_{2264}O_{2540}S_{54}$
L鎖：$C_{3553}H_{5398}N_{956}O_{1032}S_{35}$
分子量：約350,000

５．化学名（命名法）又は本質

化学名（命名法）：blood-coagulation factor Ⅷ (human), glycoform α　（INN）
本質：オクトコグ ベータは遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子であり、ベビーハムスター腎細胞で産生される。オクトコグ ベータは、1648個のアミノ酸残基からなるH鎖及び684個のアミノ酸残基からなるL鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約350,000）である。

６．慣用名、別名、略号、記号番号

略号：rFⅧ
開発番号：BAY 81-8973

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

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

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法

定量法：合成基質法、液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

剤形：薬剤（凍結乾燥製剤）バイアルと添付溶解液プレフィルドシリンジ（日本薬局方 注射用水）からなる静脈注射剤（コンビネーション製品）

規格（溶解液量）：1バイアル中　250国際単位（2.5mL）、500国際単位（2.5mL）、1000国際単位（2.5mL）、2000国際単位（5mL）、3000国際単位（5mL）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		コバールトリイ静注用				
		250	500	1000	2000	3000
外観	薬剤バイアル（帯色）	（橙）	（赤）	（青）	（緑）	（紺）
	プレフィルドシリンジ	注射用水2.5mL入り			注射用水5mL入り	
	バイアルアダプター	フィルター付				
	セーフィルターPSVセット	フィルター付翼付針				
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。				

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.6～7.0※

浸透圧比：1.3～1.6※（生理食塩液に対する比）

※：添付溶解液で溶解したとき

(5) その他

バイアル内に気体置換はなく、陰圧である。

Ⅳ．製剤に関する項目

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		コバールトリイ静注用　(1 バイアル中)				
		250	500	1000	2000	3000
成分 有効	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）	250 国際単位	500 国際単位	1000 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位
添加剤	精製白糖	27mg			52mg	
	L－ヒスチジン	8.4mg			16.1mg	
	グリシン	59mg			114mg	
	塩化ナトリウム	4.7mg			9.1mg	
	塩化カルシウム水和物	1.0mg			1.9mg	
	ポリソルベート80	216μg			416μg	
	pH調整剤	適量			適量	
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			1シリンジ中 日本薬局方 注射用水 5mL	

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。

マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの凍結培地の一部にヒト血漿タンパク溶液を使用しているが、本剤の培養工程以降では使用していない。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

上記「2．製剤の組成　(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の表を参照

４．力価

本品は、合成基質法により測定した、血液凝固第Ⅷ因子としての凝固活性（国際単位）で表示される。

５．混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物：宿主由来タンパク質、抗FⅧモノクローナル抗体など

目的物質由来不純物：凝集体、その他類縁物質など

６．製剤の各種条件下における安定性

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	30 ヵ月	規格内
加速試験	30℃	ゴム栓及び ガラス製バイアル	12 ヵ月	規格内
苛酷試験（温度）	40℃	ゴム栓及び ガラス製バイアル	6 ヵ月	規格内
苛酷試験（光）	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	一次包装品（ゴム栓及びガラス製バイアル） 二次包装品（紙箱）	120 万 lx･h 及び 200W･h/m²	一次包装品：規格外（品質の変化を認めた） 二次包装品：規格内

Ⅳ．製剤に関する項目

７．調製法及び溶解後の安定性

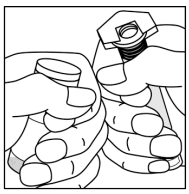
薬剤調製時の注意は、「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　11．適用上の注意」の項参照。

250/500/1000国際単位製剤は添付の日本薬局方 注射用水2.5mLに、2000/3000国際単位製剤は添付の日本薬局方 注射用水5mLに溶解する。

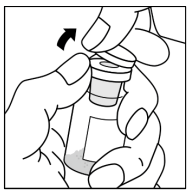
用時調製し、溶解後は3時間以内に使用すること。

溶解4時間後（室温）の安定性試験の結果、力価は規格内であった。

①



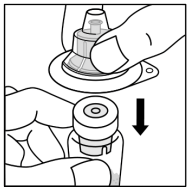
②



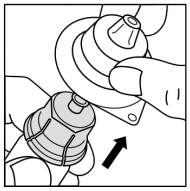
① 溶解する前に、未開封のバイアルと注射用水入シリンジを手で温める。

② バイアルのキャップをはずす。ゴム栓をアルコール綿で消毒する。

③



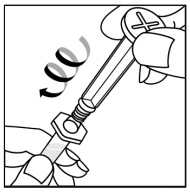
④



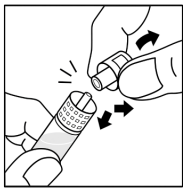
③ 平らな場所にバイアルをおき、バイアルアダプターの保護シートをはがし、ケースに入れたまま、バイアルアダプターをバイアルにしっかり押し下げる。

④ バイアルアダプターのケースをはずす。

⑤



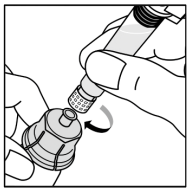
⑥



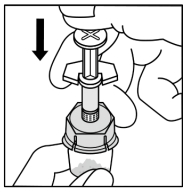
⑤ 注射用水入シリンジの上部にあるゴム栓にプランジャー（押し子）を時計回りに回しながら接続する。

⑥ 注射用水入シリンジのキャップをつなぎ目で折るようにしてはずす。

⑦



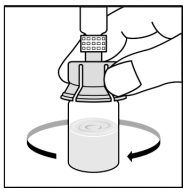
⑧



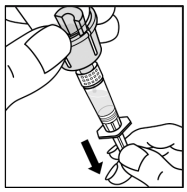
⑦ バイアルアダプターに注射用水入シリンジを時計回りに回しながら接続する。

⑧ 注射用水入シリンジのプランジャーをゆっくり押し下げ、注射用水をバイアル内に入れる。

⑨



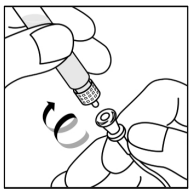
⑩



⑨ バイアルを静かに円を描くように回し完全に溶かす。

⑩ バイアルを逆さにして、プランジャーをゆっくり引き、バイアルから注射液をシリンジに移行させる。

⑪



⑪ シリンジをバイアルアダプターからはずし、添付の翼付針のシリンジ接続側のキャップをはずし、シリンジの先端に回して接続する。

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

該当しない

10．容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリングを避けるため、平らな場所にバイアルをおき、バイアルアダプターをバイアルにしっかり押し下げる。溶解した液を使用する際には、フィルターのあるセットを用いること。

（「Ⅳ．製剤に関する項目　7．調製法及び溶解後の安定性」の項より③及び⑪を参照）

(2)包装

〈コバールトリイ静注用250〉

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］

〈コバールトリイ静注用500〉

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］

〈コバールトリイ静注用1000〉

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］

〈コバールトリイ静注用2000〉

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5mL）×1シリンジ付き］

〈コバールトリイ静注用3000〉

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5mL）×1シリンジ付き］

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

薬剤バイアル：ガラス製

プレフィルドシリンジ：ガラス製

11．別途提供される資材類

該当資料なし

12．その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

【解説】

本剤は、完全長の遺伝子組換え型ヒト血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）製剤で、成人及び小児の先天性の重症血友病A患者を対象に検討された臨床試験において、静脈内投与により、出血時の止血効果、出血の抑制効果、手術時の止血管理の有効性が認められている。（「Ⅴ．治療に関する項目　5. 臨床成績　(1)臨床データパッケージ」の項参照）

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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5mLを超える注射速度は避けること。

通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、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、体重1kg当たり20～40国際単位を週2回又は週3回投与し、12歳以下の小児に対しては、体重1kg当たり25～50国際単位を週2回、週3回又は隔日投与する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

①出血時の治療（手術時の止血管理を含む）に関する用法及び用量

本剤の臨床試験では、出血に対して本剤を投与する際、血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）製剤を体重1kg当たり1国際単位（IU）投与することで血漿中FⅧ活性が約2IU/dL上昇するという経験的知見に基づき、FⅧの必要投与量を以下の式により算出した。

必要投与量（IU）＝体重（kg）×目標とするFⅧレベル（%又はIU/dL）×測定された生体内回収率の逆数（dL/kg）[a]

a：測定された生体内回収率が2kg/dLであれば、測定された生体内回収率の逆数は0.5（IU/kg）/（IU/dL）となる。

この計算式に基づき、軽度、中等度及び重度の出血に対してそれぞれ10～20IU/kg、15～30IU/kg及び30～50IU/kg、小手術及び大手術に対してそれぞれ15～30IU/kg及び40～50IU/kgとなることを考慮し、既承認のFⅧ製剤と同様に、「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。」とした。

（「Ⅶ．薬物動態に関する項目　1．血中濃度の推移　(1)治療上有効な血中濃度、参考：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・2015年補遺版」の項参照）

②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及び用量

国内外の臨床試験の結果から、本剤の1回投与量として20～40IU/kg、投与頻度として週2～3回の範囲内で患者ごとに調節すると、1回投与量及び投与頻度に依存しない同程度の有効性及び安全性が得られると考えられたことから設定した[2-4]。

③12歳以下の小児における定期補充療法に関する用法及び用量

海外臨床試験の結果から、本剤の1回投与量として25～50IU/kg、投与頻度として週2回及び週3回以上の投与頻度により同程度の有効性及び安全性が得られたことから設定した[5]。

4．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1分間に5mLを超えない速度でゆっくり注入すること。

【解説】

すべての臨床試験において、投与速度は「オクトコグ アルファ（販売終了）の使用経験から、通常1～15分かけて1回量を投与する」ことを規定しており、その結果、安全性に特段の問題はなく投与されたことから、オクトコグ アルファと同様に設定した。

5．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージの概要（すべて評価資料）

試験番号	相	試験デザイン	目的	投与量・スケジュール	対象被験者
12954[2,3] ※	海外パートAⅠ	無作為化、非盲検、クロスオーバー法	薬物動態、安全性	本剤又はオクトコグアルファ（販売終了）：50IU/kg 3日以上の休薬期間をおいて単回静注を2回	重症血友病A患者既治療例（12～65歳）、男性 28例 ［薬物動態解析対象集団：26例］
	海外パートBⅡ/Ⅲ	無作為化、非盲検、クロスオーバー法	有効性、安全性	本剤：20～50IU/kg（CS/EP及びCS/ADJ） 週2～3回投与をCS/EP、CS/ADJ評価期間各6ヵ月間、計12ヵ月間	重症血友病A患者既治療例（12～65歳）、男性 62例 （CS/EP→CS/ADJ：30例、CS/ADJ→CS/EP：32例）
	海外パートCⅡ/Ⅲ	非盲検	有効性、安全性（手術時）	オクトコグ アルファ（販売終了）の推奨用法及び用量に従う。 手術前の入院から退院までの期間（最長3週間）で、被験者が手術に伴い必要とする期間	重症血友病A患者既治療例（12～65歳）、男性 大手術を必要とするもの 5例
	海外継続投与	非盲検	有効性、安全性	パートBの投与量（20～50IU/kg）に準じる 12ヵ月間	パートBを終了し、本剤の継続投与を希望するもの ITT：55例
14319[4] ※	国際共同Ⅱ/Ⅲ	無作為化、非劣性及び優越性、非盲検、クロスオーバー法	有効性、安全性	**定期補充療法** 低用量：20～30IU/kg（週2回投与） 高用量：30～40IU/kg（週3回投与） **出血時補充療法** オクトコグ アルファ（販売終了）の推奨用	重症血友病A患者既治療例（12～65歳）、男性 80例（日本人8例を含む） **定期補充療法** 低用量：28例 高用量：31例

				法及び用量に従う 12ヵ月間	出血時補充療法 21例
13400 [5] ※	海外 パートA Ⅲ	非盲検、 非対照	有効性、 安全性、 薬物動態 （小児）	25～50IU/kg （CS/EP） 週2回以上投与、約6ヵ月間で曝露日数50日以上	小児重症血友病A患者既治療例（12歳以下）、男児 51例 6歳未満：25例 6～12歳：26例 現在までのPK解析対象集団 6歳未満：5例 6～12歳：10例

CS/EP：欧州薬局方（EP）に準拠した合成基質法（CS）で測定した表示力価に基づく投与量
CS/ADJ：合成基質法（CS）で測定した力価を凝固一段法（OS）で測定した値に換算した表示力価に基づく投与量
※国内での承認用法及び用量は、「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。定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり20～40国際単位を週2回又は週3回投与し、12歳以下の小児に対しては、体重1kg当たり25～50国際単位を週2回、週3回又は隔日投与する。」である。

(2) 臨床薬理試験

①忍容性試験（単回投与）

海外第Ⅰ相臨床試験（試験12954・パートA）において、12～65歳の治療歴のある重症血友病A患者28例に対して本剤50IU/kgを単回投与した結果、本剤に起因する有害事象は認められなかった[2]。薬物動態（26例）の結果については、「Ⅶ．薬物動態に関する項目　1．血中濃度の推移　(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

②QT/QTc評価試験

該当資料なし
薬力学的試験及びQT/QTc評価試験は実施していない。（高分子の生物学的製剤がhERGチャネルの細胞外又は細胞内ドメインと相互作用する可能性はほとんどなく、またFⅧが細胞内のhERGチャネルへ到達してチャネル孔を遮断する可能性は低い[6]。）

参考：イヌ[7]
イヌの安全性薬理試験では、本剤のQT間隔に対する影響は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ：試験12954パートB） [2)]

試験デザイン	無作為化、非盲検、クロスオーバー法
試験目的	定期補充療法及び出血時の治療における有効性及び安全性プロファイルの評価
対象	既治療の重症血友病A患者62例
主な選択基準	・12～65歳の男性で、血漿中ヒトFⅧ活性が1%未満の重症血友病A患者 ・FⅧ製剤の曝露日数が合計150日以上のもの ・FⅧ製剤の出血時補充療法又は定期補充療法を現在受けているもの ・FⅧに対するインヒビターが陰性のもの
主な除外基準	・血友病A以外の出血性疾患が認められるもの ・血小板減少症（血小板数100,000/mm^{3}未満）であるもの ・CD4リンパ球数が250個/μL未満のもの
投与方法	定期補充療法（20～50IU/kg※、週2～3回、1～15分かけて単回静脈内投与）を2種類の表示力価（CS/EP又はCS/ADJ）で6ヵ月間投与し、2～3日間のウォッシュアウト後、クロスオーバーして更に6ヵ月間投与した。
評価項目	・主要評価項目：CS/EP及びCS/ADJ評価期間における全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血）の推定年間出血率（ABR） ・その他の有効性評価項目：出血の種類別のABR、出血の特徴、FⅧ使用量、出血に対する治療内容　など ・安全性評価項目：有害事象、免疫原性（FⅧに対するインヒビター、HSP70及びBHK/HCPに対する抗体）　など
解析計画	有効性の主要評価項目及びその他の出血関連評価項目について、評価期間（CS/EP評価期間及びCS/ADJ評価期間）別及びパートB全体の要約統計量［算術平均、標準偏差（SD）、中央値、四分位範囲、最小値、最大値、評価例数など］を求めた。 統計学的検定は実施していない。 安全性評価項目について、要約統計量を求めた。
結果	**・主要評価項目：CS/EP及びCS/ADJ評価期間における全出血のABR** 62例中46例に出血が認められ、全出血の出血数は236件、全出血に基づくABR（中央値）は1.03回/年であった。CS/EP評価期間及びCS/ADJ評価期間の出血数を1年間に外挿した場合のABR（中央値）は、1.91回/年及び1.88回/年であった。 **推定年間出血率（ABR）及び全出血数**

		CS/EP群 （n＝62）	CS/ADJ群 （n＝61）	全体 （n＝62）
ABR、 回/年	中央値 ［Q1、Q3］	1.91 ［0.00、4.37］	1.88 ［0.00、7.34］	1.03 ［0.00、5.09］
全出血数、 件	中央値 ［Q1、Q3］ 合計	1.0 ［0.0、2.0］ 108	1.0 ［0.0、4.0］ 128	1.0 ［0.0、5.0］ 236

Q1：第1四分位、Q3：第3四分位

結果（続き）

・その他の有効性評価項目：CS/EP及びCS/ADJ評価期間における出血時の治療効果に対する患者の評価

患者評価による止血効果は、評価可能であった235件のうち190件（80.9%）で、「非常に良好」又は「良好」であった。

出血時の治療効果に対する患者の評価

		CS/EP群（n＝62）	CS/ADJ群（n＝61）	全体（n＝62）
総出血件数		111	130	241
止血効果評価可能件数		106	129	235
止血効果、n（%）	非常に良好	31（29.2）	23（17.8）	54（23.0）
	良好	64（60.4）	72（55.8）	136（57.9）
	やや良好	9（8.5）	29（22.5）	38（16.2）
	不十分	2（1.9）	5（3.9）	7（3.0）
	不明	5	1	6
	非常に良好又は良好	95（89.6）	95（73.6）	190（80.9）

・その他の有効性評価項目：出血時の治療内容

試験期間中の241件の出血に対して本剤が484回投与された。止血に要した投与回数は1回が169件（70.1%）、2回が35件（14.5%）であり、治療不要であった4件（1.7%）も含め、86.3%の出血は本剤の2回以下の投与で止血した。

・安全性評価項目：副作用発現率、FⅧに対するインヒビターの発現、HSP70及びBHK/HCPに対する抗体の産生

安全性解析対象例62例のうち、副作用（臨床検査値異常を含む）は4例（6.5%）に9件（潮紅2件、悪心、注入部位疼痛、筋肉痛、味覚異常、頭痛、鼻閉、鼻漏各1件味覚異常、潮紅、頭痛、注射部位疼痛、筋肉痛、鼻閉、悪心、鼻漏）認められた。重篤な副作用、投与中止例、死亡例は報告されなかった。重篤な副作用は認められなかった。

試験期間中にインヒビターの発現は認められなかった。

試験期間中に抗HSP70抗体が陽性となったのは1例であったが、期間終了時までに基準値に回復し、当初より抗HSP70抗体陽性であった1例は陰性に転じた。また、試験開始時に抗BHK/HCP抗体陽性であった2例のうち、1例は試験期間中に陰性となった。

CS/EP：欧州薬局方（EP）に準拠した合成基質法（CS）で測定した表示力価に基づく投与量

CS/ADJ：合成基質法（CS）で測定した力価を凝固一段法（OS）で測定した値に換算した表示力価に基づく投与量

※国内での承認用法及び用量は、「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。定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり20～40国際単位を週2回又は週3回投与し、12歳以下の小児に対しては、体重1kg当たり25～50国際単位を週2回、週3回又は隔日投与する。」である。

②重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の継続投与期間（海外データ：試験12954パートBの継続投与期間）[3)]

試験デザイン	非盲検、試験12954のパートB（無作為化、非盲検、クロスオーバー法）の継続投与期間
試験目的	長期投与時（試験12954パートB及び継続投与期間を併せて最長2年間）における安全性及び有効性プロファイルの評価
対象	既治療の重症血友病A患者55例
主な選択基準	「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績　(4)検証的試験　1)有効性検証試験　①重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ：試験12954パートB）」の項参照
主な除外基準	「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績　(4)検証的試験　1)有効性検証試験　①重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ：試験12954パートB）」の項参照
投与方法	試験12954パートB［定期補充療法（20～50IU/kg※、週2～3回、1～15分かけて単回静脈内投与）の1年間を終了後、任意で1年間の継続投与をした。継続投与期間中は、CS/EPによる投与量に基づいて定期補充療法を継続した。
評価項目	・主要評価項目：総出血［自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血、及びその他の理由（最悪の事態に備える場合）による非出血時投与を出血とみなす］に基づく推定年間出血率（ABR） ・その他の有効性評価項目：全出血に基づくABR 以下、パートBと同じ ・安全性評価項目：パートBと同じ （「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績　(4)検証的試験　1)有効性検証試験　①重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ：試験12954パートB）」の項参照）
解析計画	試験12954パートBを終了した患者につき、さらに1年間の継続投与を行うことが事前規定された。 主要評価項目及びその他の有効性評価項目について、評価期間（パートB及び継続投与期間）別及び両期間全体の要約統計量［算術平均、標準偏差（SD）、中央値、四分位範囲、最小値、最大値、評価例数など］を求めた。 統計学的検定は実施していない。 安全性評価項目について、要約統計量を求めた。パートBの継続投与期間の安全性データはパートBとは別に要約した。
結果	**・主要評価項目：総出血に基づくABR** 継続投与期間における総出血数は154件で、ABR（中央値）は1.97回/年であった。パートBとその継続投与期間を完遂した55例における各期間のABR（中央値）は次表のとおりであった。

結果（続き）

推定年間出血率（ABR）及び総出血数

		パートB（1年目）（n＝55）	継続投与期間（2年目）（n＝55）	全期間（n＝55）
ABR、回/年	中央値［Q1、Q3］	2.01［0.98、6.09］	1.97［0.00、5.21］	1.99［0.50、5.48］
総出血数、件	中央値［Q1、Q3］	2.0［1、6］	1.0［0、5］	4.0［1、11］
	合計	232	154	386

Q1：第1四分位、Q3：第3四分位

・その他の有効性評価項目：全出血及び出血の種類別のABR

継続投与期間における全出血は153件、自然出血は79件、外傷性出血は70件、関節内出血は120件に認められた。出血の種類別のABR（中央値）は、全出血1.97回/年、自然出血0.98回/年、外傷性出血0回/年、関節内出血1.02回/年であった。

・有害事象及び重篤な有害事象

副作用は55例中3例（5.5%）に4件（高度の急性心筋梗塞1件、軽度の季節性アレルギー1件、同一被験者における軽度及び中等度のそう痒症が各1件）に発現し、いずれも観察期間中に消失した。試験中止に至った有害事象は重篤な副作用の心筋梗塞1例*で、死亡例はなかった。
また、臨床検査値及びバイタルサインに関する安全性に対して、本剤の投与による影響は認められなかった。

＊参考：急性心筋梗塞は、治験薬との因果関係を否定できず、治験責任（分担）医師は、治験薬の投与を中止した。2週間の薬物療法の後、本事象は回復した。本事象は、予期せぬ重篤な有害反応の疑いとして報告されたが、当該被験者（62歳、男性、血友病）は心血管事象に対する危険因子を複数（高血圧、高脂血症、肥満、喫煙歴）有していた。
また、血管造影検査において左前下行枝にも別のプラーク形成を認めたことから、アテローム性動脈硬化が進行しているものと推察された。治験責任医師は、当該事象について「本剤投与との因果関係を否定できない」と判断した。同様に、治験依頼者も「当該事象の発現において本剤の関連は否定できない（治験薬投与によりFⅧ活性が上昇し、動脈中での血栓形成を亢進させた）」と判断した。

・免疫原性

試験期間中にFⅧに対するインヒビター又は抗BHK/HCP抗体を発現した患者は認められなかった。
抗HSP70抗体陽性例は、2例が継続投与期間終了時に陽性判定の閾値をわずかに上回った。しかし、これは両事象共に炎症反応を伴う有害事象（感染症及び関節痛）に関連するものであった。
定期補充療法の長期投与（2年間）においても、全般的に本剤の安全性は高く、忍容性は良好であることが示された。

CS/EP：欧州薬局方（EP）に準拠した合成基質法（CS）で測定した表示力価に基づく投与量
※国内での承認用法及び用量は、「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。定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり20～40国際単位を週2回又は週3回投与し、12歳以下の小児に対しては、体重1kg当たり25～50国際単位を週2回、週3回又は隔日投与する。」である。

③重症血友病A患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験［試験14319］[4)]

試験デザイン	無作為化、非劣性及び優越性、非盲検、クロスオーバー法
試験目的	重症血友病A患者における定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性の検証
対象	既治療の重症血友病A患者80例
主な選択基準	・12～65歳の男性で、血漿中ヒトFⅧ活性が1%未満の重症血友病A患者 ・FⅧ製剤の曝露日数が合計150日以上のもの ・FⅧ製剤の非定期的投与を受けており、かつ過去5年間に連続した6ヵ月を超える期間にわたる定期補充療法を受けていないもの ・FⅧに対するインヒビターが陰性のもの
主な除外基準	・血友病A以外の出血性疾患が認められるもの ・血小板減少症（血小板数100,000/mm^{3}未満）であるもの ・CD4リンパ球数が250個/μL未満のもの
投与方法	被験者を無作為に出血時補充療法群、定期補充療法群、さらに定期補充療法群を低用量群と高用量群に割付けた。 ・出血時補充療法群：21例 ・定期補充療法群：59例　低用量群（20～30IU/kgを週2回投与※）：28例 高用量群（30～40IU/kgを週3回投与）：31例 出血時補充療法及び定期補充療法中の破綻出血時の本剤の投与量は、出血の部位及び程度に応じて適切な標準治療に準拠して実施した。 ・試験期間：12ヵ月間
評価項目	・主要評価項目：全出血に基づく推定年間出血率（ABR）（検証的な解析項目） ・その他の有効性評価項目：出血の種類別のABR、出血の特徴、FⅧ使用量、出血に対する治療内容　など ・安全性の評価項目：有害事象、免疫原性（FⅧに対するインヒビター、HSP70及びBHK/HCPに対する抗体）、バイタルサイン、臨床検査値
解析計画	日本人を対象としたサブグループ解析を行うことが事前規定された。 定期補充療法群の被験者においては、投与後48時間以内に発現した全出血、すべての投与群において関節内出血、自然出血、外傷性出血の推定年間出血率について要約した。 推定年間出血率に関する定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性は、投与群を要因とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて検証した。 安全性評価項目は、出血時補充療法群、定期補充療法群及びそれらの合計について要約した。
結果	**・主要評価項目：全出血のABR（中央値）** 定期補充療法・全体群（59例）で1.98回/年、定期補充療法・低用量群（28例）で4.02回/年、定期補充療法・高用量群（31例）で1.97回/年、出血時補充療法群（21例）で59.96回であった。全出血のABRにおいて、本剤の定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性が検証された（$p<0.0001$、ANOVA）。

結果（続き）

・その他の有効性評価項目：出血の種類別ABR

各投与群における出血の種類別ABR（中央値）は次表のとおりであった。

推定年間出血率（ABR）の要約

出血の種類別ABR、回/年	出血時補充療法群（n＝21）	定期補充療法群		
		全体（n=59）	低用量群（n＝28）	高用量群（n＝31）
自然出血	42.09［24.3、61.3］	0.99［0.0、4.0］	2.01［0.0、6.5］	0.00［0.0、2.99］
外傷性出血	8.11［1.0、15.0］	0.00［0.0、2.0］	0.00［0.0、1.0］	0.98［0.0、2.0］
関節内出血	38.76［24.3、60.0］	1.97［0.0、6.0］	2.52［0.0、7.5］	1.01［0.0、4.0］

中央値［Q1、Q3］、Q1：第1四分位、Q3：第3四分位

低用量群：20～30IU/kg×週2回投与、高用量群：30～40IU/kg×週3回投与

・その他の有効性評価項目：出血時の治療内容

試験期間中、出血時補充療法群では、1,204件の出血（主な出血は軽度又は中等度の自然出血であり、最も出血の多かった部位は関節）に対して本剤が1,607回投与され、1,147件（95.3%）の出血は本剤の2回以下の投与で止血した。定期補充療法群では293件の出血（主な出血は軽度又は中等度の自然出血であり、最も出血の多かった部位は関節）に対して本剤が352回投与され、282件（96.2%）の出血は本剤の2回以下の投与で止血した。いずれの投与群においても1件の出血に対する本剤の投与回数の中央値は1.0回であり、投与回数の範囲は出血時補充療法群で0～20回、定期補充療法で0～7回であった。

・安全性評価項目：有害事象、免疫原性（FⅧに対するインヒビター、HSP70及びBHK/HCPに対する抗体）、バイタルサイン、臨床検査値

試験期間中にインヒビターの発現は認められなかった。

抗HSP70抗体陽性例は、ベースライン時より陽性の2例を含め、10例であったが、薬剤特有のものではなく、炎症反応や感染症に起因するものと考えられた。また、抗BHK/HCP抗体陽性例は2例で、いずれもベースライン時から陽性であった。

安全性評価対象80例のうち、副作用（臨床検査値異常を含む）は3例（3.8%）に7件（リンパ節症5件、アレルギー性皮膚炎、注入部位そう痒感各1件、以上各1例（1.3%））認められ、いずれも症状は軽度と判定された。重篤な副作用、投与中止例、死亡例は報告されなかった。

※国内での承認用法及び用量は、「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。定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり20～40国際単位を週2回又は週3回投与し、12歳以下の小児に対しては、体重1kg当たり25～50国際単位を週2回、週3回又は隔日投与する。」である。

④小児重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ：試験13400パートA）[5)]

試験デザイン	非対照、非盲検
試験目的	小児重症血友病A患者における定期補充療法下の安全性及び有効性の検討
対象	小児重症血友病A患者51例（6歳未満：25例、6歳～12歳：26例）
主な選択基準	・12歳以下の男児で、血漿中ヒトFⅧ活性が1%未満の重症血友病A患者 ・FⅧ製剤の曝露日数が50日以上のもの ・FⅧに対するインヒビターが陰性のもの
主な除外基準	・血友病A以外の出血性疾患が認められるもの ・血小板減少症（血小板数100,000/mm³未満）であるもの
投与方法	本剤25～50IU/kgを週2回以上投与※する定期補充療法を実施した。試験期間（スクリーニング期間を含む）は約6～8ヵ月間とし、曝露日数が50日以上となるまでの期間とした。 （また、曝露日数が100日以上となるまで更に6～12ヵ月間、又は製造販売承認が得られるまで継続投与期間への参加を可能とした。）
評価項目	・主要評価項目：定期補充療法の各投与後48時間以内に発現した全出血の推定年間出血率（ABR） ・副次評価項目：定期補充療法中の全出血のABR、大手術及び小手術時投与の止血管理、FⅧの生体内回収率及びトラフ濃度 ・その他の評価項目：出血時の治療　など ・安全性評価項目：有害事象、免疫原性（FⅧに対するインヒビター、HSP70に対する抗体）　など
解析計画	まず6～12歳の患者を登録、後に6歳未満の患者を登録し、年齢層別の評価を行うことが事前規定された。 すべての出血に関する有効性の評価項目について、要約統計量を示した。
結果	**・主要評価項目：定期補充療法の各投与後48時間以内に発現した全出血のABR** 定期補充療法の投与から48時間以内に発現した全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、その他の理由による投与）は、51例中23例（45.1%）に合計53件報告された。出血回数（中央値）は0.00回、ABR（中央値）は0.00回/年であった。出血回数及びABRは、いずれも6～12歳群と比べて6歳未満群でやや高かった。 **定期補充療法の各投与後48時間以内に発現した出血状況**

	6歳未満群 ［サブグループ解析］ （n＝25）	6～12歳群 ［サブグループ解析］ （n＝26）	合計 ［主要評価項目］ （n＝51）
ABR、回/年 中央値 ［Q1、Q3］	1.88 ［0.00、3.97］	0.00 ［0.00、1.96］	0.00 ［0.00、3.95］
出血回数 中央値 ［Q1、Q3］ 合計	1.00 ［0.00、2.00］ 28.00	0.00 ［0.00、1.00］ 25.00	0.00 ［0.00、2.00］ 53.00
出血しなかった患者数、n（%）	12（48.0）	16（61.5）	28（54.9）

Q1：第1四分位、Q3：第3四分位

結果（続き）

・副次評価項目：定期補充療法中の全出血のABR

試験期間中に97件の出血が報告され、全出血のABR（中央値）は1.90回/年であった。また、出血しなかった患者の割合は45.1%であった。

定期補充療法中に発現した出血状況

	6歳未満群 ［サブグループ解析］ （n＝25）	6～12歳群 ［サブグループ解析］ （n＝26）	合計 ［副次評価項目］ （n＝51）
ABR、回/年 中央値 ［Q1、Q3］	2.03 ［0.00、6.02］	0.93 ［0.00、5.77］	1.90 ［0.00、6.02］
出血回数 中央値 ［Q1、Q3］ 合計	1.00 ［0.00、3.00］ 52.00	0.50 ［0.00、3.00］ 45.00	1.00 ［0.00、3.00］ 97.00
出血しなかった患者数、n（%）	10（40.0）	13（50.0）	23（45.1）

Q1：第1四分位、Q3：第3四分位

・副次評価項目：大手術及び小手術時の止血管理

試験期間中に報告された手術は、1件の大手術（6歳）のみであった。麻酔下で12歯の抜歯が行われ、手術中の出血はなく、輸血の必要はなかった。手術当日、本剤が2回、合計2,500IU（108.7IU/kg）投与された〔朝（手術前）に1,000IU、夕方（手術後）に1,500IU〕。手術中の止血管理は「良好」と評価された。手術時間は44分であった。

・副次評価項目：生体内回収率及びFⅧトラフ濃度

生体内回収率（試験期間中の4回の測定の平均値）は、6歳未満群で1.63±0.31kg/dL（中央値：1.62kg/dL）、6～12歳群で1.76±0.42kg/dL（中央値：1.80kg/dL）であり、試験期間中に大きな変化はなかった。（詳細は「Ⅶ．薬物動態に関する項目　1．血中濃度の推移　(2)臨床試験で確認された血中濃度　②反復投与試験」の項参照）

投与後42～54時間にFⅧトラフ濃度を測定した14例において、2IU/dL以上のFⅧ濃度を維持していた被験者の割合は、6歳未満群で71.4%（5/7例）、6～12歳群で100.0%（7/7例）であった。また、3IU/dL以上のFⅧ濃度を維持していた被験者の割合は、6歳未満群で42.9%（3/7例）、6～12歳群で85.7%（6/7例）であった。

・その他の評価項目：出血時の治療

試験期間中の97件の出血（主な出血は軽度又は中等度の外傷性出血であり、最も出血の多かった部位は皮膚/粘膜）に対して本剤が134回投与された。止血に要した投与回数は1回が65件（67.0%）、2回が6件（6.2%）で、87件（89.7%）の出血は本剤の2回以下の投与で止血した。また、16件（16.5%）の出血は本剤の投与を行うことなく回復した。

・安全性

副作用は、安全性評価対象51例中、6歳未満群の1例（2.0%）に1件（そう痒症）が認められた。本試験において、重篤な副作用、投与中止例、死亡

結果（続き）	例は報告されなかった。試験期間中にFⅧに対するインヒビターの発現は認められなかった。抗HSP70抗体は、1例でベースライン時の陽性から試験期間中に陰性となった。

※国内での承認用法及び用量は、「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。定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり20～40国際単位を週2回又は週3回投与し、12歳以下の小児に対しては、体重1kg当たり25～50国際単位を週2回、週3回又は隔日投与する。」である。

2) 安全性試験

「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績　(4) 検証的試験　1) 有効性検証試験」の安全性に関する項目を参照

(5) 患者・病態別試験

小児を対象とした有効性検証試験を実施した（海外データ）。試験結果は「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績　(4) 検証的試験　1) 有効性検証試験　④」の項参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査[8)]

目的	本剤の製造販売後において、以下の事項を確認する。 （1）未知の副作用など （2）医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握 （3）安全性又は有効性などに影響を与えると考えられる要因
安全性検討事項	インヒビターの発生、ショック、アナフィラキシー
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方式	中央登録方式
対象患者	血液凝固第Ⅷ因子欠乏（以下、「血友病A」）患者
調査期間	2016年6月～2022年3月
観察期間	2年
目標症例数	200例（うち、12歳以下の小児の目標症例数50例）
実施施設数	39施設
収集症例数	230例※1（うち、12歳以下の小児51例）
安全性解析対象症例数	226例※2
有効性解析対象症例数	224例※3
備考	※1：転院症例1例は、転院元の症例にまとめて集計した。 ※2：収集症例のうち、本剤が未投与であった4例を除外した。 ※3：安全性解析対象症例のうち、同種同効薬の併用1例並びに本剤の投与状況及び出血状況不明1例を除外した。

主な結果

安全性

安全性解析対象症例226例において、副作用は3例（1.3%）に発現した。内訳は出血性関節症、発熱、抗第Ⅷ因子抗体陽性が各1例（0.4%）であり、出血性関節症及び発熱は非重篤、抗第Ⅷ因子抗体陽性は重篤な副作用であった。

また、12歳以下の小児51例における副作用は抗第Ⅷ因子抗体陽性が1例（2.0%）であり、上記のとおり重篤な副作用であった。

本剤の重要な特定されたリスクであるインヒビターの発生、及び重要な潜在的リスクであるショック及びアナフィラキシーの発現状況は表1のとおりであった。

表1：安全性検討事項の副作用発現状況

安全性解析対象症例数	226	
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	
	重篤	非重篤
重篤な特定されたリスク		
インヒビターの発生※4	1（0.4）	0
重要な潜在的リスク		
ショック、アナフィラキシー※5	0	0

MedDRA/J version（26.0）

例：下記リスクの定義において、MedDRAの標準検索式をSMQ、基本語をPTとする。

※4：PT：抗第Ⅷ因子抗体増加、抗第Ⅷ因子抗体陽性、抗第Ⅷ因子抗体検査、凝固第Ⅷ因子量、凝固第Ⅷ因子量異常、凝固第Ⅷ因子量減少、凝固因子減少、第Ⅷ因子活性異常、第Ⅷ因子活性低下、第Ⅷ因子抑制、抗体検査異常、抗体検査陽性、抗凝固薬濃度治療量以下、治療用製品効果減弱、治療用製品効果不十分、薬効欠如、薬物濃度減少、薬物濃度治療量以下、薬物特異性抗体、薬物特異性抗体陽性、抑制抗体、抑制抗体陽性、中和抗体、中和抗体陽性、治療反応性の消失、治療ノンレスポンダー

※5：SMQ：アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（狭域）

重篤なインヒビターの発生が認められた1例は、第Ⅷ因子製剤による前治療歴を有するものの、前治療薬の実投与日数は20日未満かつ本剤の投与総回数も5回と少なく、補充療法開始後早期にインヒビターが発生したと考えらえる。製造販売後の副作用の発現状況などを踏まえ、本剤の使用上の注意において「その他の副作用」にインヒビターの発生を追記した（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　8．副作用　（2）その他の副作用」の項参照）。

有効性

有効性解析対象症例224例において定期補充療法、手術以外の出血時補充療法及び手術時の治療効果について検討した。

定期補充療法の年換算出血率は表2のとおりであった。

主な結果
（続き）

表2：定期補充療法における有効性

有効性解析対象症例数		224
定期補充療法を実施した症例数		206
総出血回数が判明している症例数		169
年換算出血率※6（回/人年）	平均値±標準偏差	1.23±3.30
	中央値［範囲］	0.00［0.0-33.2］

※6：定期補充療法実施症例のうち、手術時以外の補充療法が実施された場合の出血回数から算出した。また、手術時以外に出血がなかった定期補充療法症例は出血回数を0回として算出・集計した。

手術以外の出血時補充療法及び手術時における有効性は、出血ごと又は手術ごとに、調査担当医師により「非常に良好」、「良好」、「中等度」及び「不十分」の4段階※7で評価した。その結果は表3及び表4のとおりであった。

表3：手術以外の出血時補充療法における有効性

有効性解析対象症例数	224
手術以外の出血時補充療法を実施した症例数	113
手術以外の出血時補充療法を実施した回数	794
治療効果	回数（割合%）
非常に良好	559（70.4）
良好	183（23.0）
中等度	50（6.3）
不十分	1（0.1）
不明	1（0.1）

※7：有効性の判定基準は以下のとおり。

出血時補充療法の有効性判定基準	「非常に良好」
手術以外	疼痛又は出血の兆候が即座に消えて、追加投与が必要なかった
手術時	同一の手術を受けた非血友病患者での経験から推定される失血量と比較して、予想以下の失血量

表4：手術以外の出血時補充療法における有効性

有効性解析対象症例数	224
手術以外の出血時補充療法を実施した症例数	113
手術以外の出血時補充療法を実施した回数	794
治療効果	回数（割合%）
非常に良好	559（70.4）
良好	183（23.0）
中等度	50（6.3）
不十分	1（0.1）
不明	1（0.1）

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

試験12954パートB、パートC及びパートBの継続投与期間の両期間全体における評価

・有効性：パートB及びパートB継続投与期間に定期補充療法が行われた62例に394件の出血が認められた。主な出血は軽度又は中等度の自然出血であり、最も出血の多かった部位は関節であった。止血効果は評価可能であった383件の出血のうち、296件（77.3%）が「非常に良好」又は「良好」であり、また、394件の出血のうち343件（87.1%）は本剤の2回以下の投与で止血した。定期投与における一人あたりの推定年間出血率の中央値は1.98回/年であった[9]。

	総出血件数	止血効果評価可能件数	止血効果			
			非常に良好	良好	やや良好	不十分
定期投与（62例）	394	383	91（23.8%）	205（53.5%）	72（18.8%）	15（3.9%）

10例に12件の大手術*1、及び18例に26件の小手術*2が行われた。評価不能であった2件の小手術を除くすべての手術において止血管理に対する評価は「非常に良好」又は「良好」であった[9]。

・安全性：安全性評価対象62例中6例（9.7%）に副作用が認められた。発現した副作用は、急性心筋梗塞、悪心、注入部位疼痛、季節性アレルギー、筋肉痛、味覚異常、頭痛、鼻閉、鼻漏、そう痒症及び潮紅が各1例（1.6%）であった。重篤な副作用として、急性心筋梗塞が1例に認められた。投与中止例は急性心筋梗塞が1例であった。死亡例は報告されなかった。

＊1：パートC・パートB継続投与期間
＊2：パートB・パートC・パートB継続投与期間

手術の定義

・大手術の定義：全身麻酔及び／又は呼吸補助を要する外科的手技（待機手術又は緊急手術）で、主要体腔の貫通及び露出を伴うか、身体的又は生理学的機能の著明な低下が生じるもの（開腹術、開胸術、開頭術、関節置換術又は四肢切断など）。
・小手術の定義：全身麻酔及び／又は呼吸補助を要しない外科的手技（待機手術又は緊急手術）（軽微な抜歯、膿瘍の切開排膿又は単純切除）。

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子、オクトコグ アルファ（遺伝子組換え、販売終了）、ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）、ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）、ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）、シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）、エフアネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：出血部位

作用機序：血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補うことにより、出血傾向を改善する[1, 10]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①*in vitro* 試験

本剤の活性（力価）を合成基質法又は凝固一段法によりロットごとに測定した結果、本剤の *in vitro* における凝固活性が確認されている[1]。

②*in vivo* 試験

雄性血友病Aマウスにおける本剤とオクトコグ アルファ（販売終了）の有効性の比較[1]

止血効果の比較

出血時補充療法の出血モデルである急性モデルと定期補充療法の出血モデルである予防投与モデルにおいて、止血効果をオクトコグ アルファと比較した。

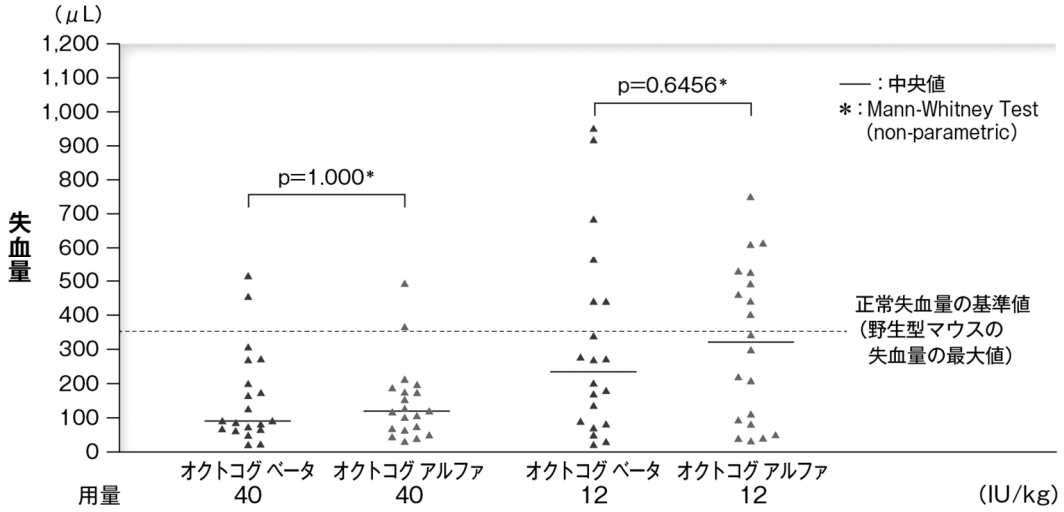
方法：雄性血友病Aマウス（1群20匹、8～12週齢）に本剤又はオクトコグ アルファを、急性モデル試験では尾切断5分前に12及び40IU/kgを頸静脈から投与、予防投与モデル試験では尾切断24時間前に40及び120IU/kgを尾静脈から投与した。投与5分後又は24時間後にマウスの尾を先端から20mmの位置で切断して、血液を15分間採取して失血量を測定した。

結果：急性モデルのいずれの用量においても、本剤群及びオクトコグ アルファ群の失血量の中央値（図中に横棒で示す）はほぼ同程度であり、両群の失血量に統計学的な有意差は認められなかった。

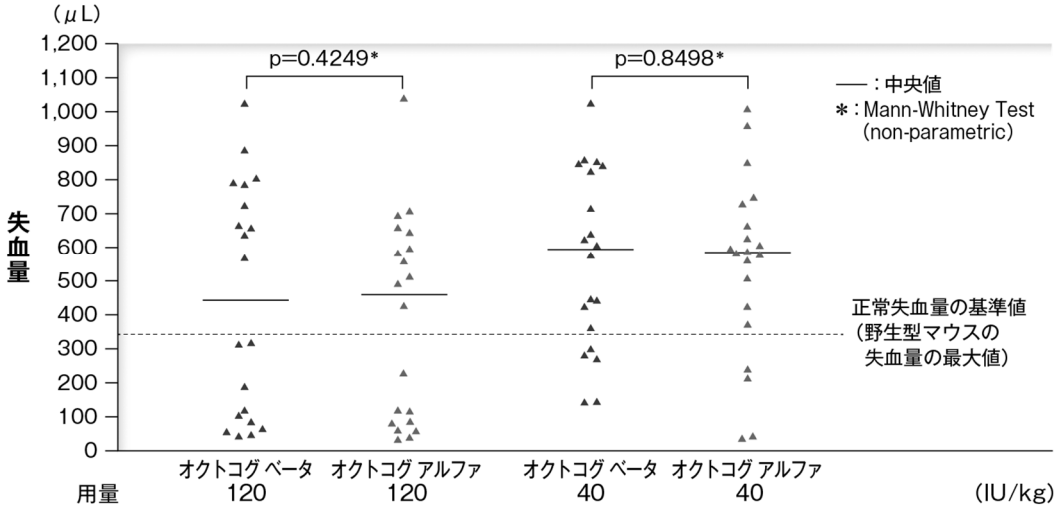
また、予防投与モデルのいずれの用量でも、本剤群及びオクトコグ アルファ群の失血量に統計学的な有意差は認められなかった。

120IU/kg群の失血量の中央値は、40IU/kg群に比しわずかに低値を示し、止血効果が認められたとみなされる動物数（失血量が点線以下であった動物数）は、高用量群で多かった。

急性モデル（出血時補充療法モデル）における本剤又はオクトコグ アルファの失血量



予防投与モデルにおける本剤又はオクトコグ アルファの失血量



<u>薬物動態の比較</u>

雄性血友病Aマウス（各時点1群5匹、8～12週齢）に本剤又はオクトコグ アルファ 40及び120IU/kgを静脈内投与し、薬物動態を評価した。血漿中第Ⅷ因子濃度は合成基質法により測定した。

その結果、本剤のAUC_{24hr}/D（単位体重あたりの投与量で補正したAUC_{24hr}）は、オクトコグ アルファに比べて、低用量群で20%高く、高用量群で5%低いのみであり、消失半減期（$t_{1/2}$）及び平均滞留時間（MRT）もデータのばらつきを勘案すると、ほぼ同程度であることから、血友病Aマウスにおいて本剤とオクトコグ アルファは同程度のrFⅧ総曝露量をもたらすことが示された。血友病Aマウスにおける血漿中rFⅧ濃度は、モデル試験での止血効果（失血量中央値）とおおむね相関していた（PK/PD相関）。

本剤又はオクトコグ アルファ 40及び120IU/kg単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 40IU/kg	オクトコグ アルファ 40IU/kg	本剤 120IU/kg	オクトコグ アルファ 120IU/kg
投与量（mIU/kg）	46,713	40,740	139,687	113,383
$t_{1/2}$（hr）	7.67	7.62	8.51	7.12
C_{max}±SE（IU/L）	1,234±30	1,092±60	2,929±296	3,212±268
C_{max}/D（kg/mL）	0.0264	0.0268	0.0210	0.0283
AUC_{24hr}/±SE（IU･h/L）	10,667±307	7,770±211	28,082±656	23,949±527
AUC_{24hr}/D（kg･h/mL）	0.2283	0.1907	0.2010	0.2112
V_z（L/kg）	0.04229	0.04938	0.05272	0.04377
CL（L/kg･h）	0.00382	0.00449	0.00430	0.00426
MRT_{24hr}（h）	7.43	7.36	8.14	7.44
V_{ss}（L/kg）	0.04185	0.05089	0.05146	0.04311

各群/各時間：n＝5

$t_{1/2}$：消失半減期、C_{max}：最高血中濃度、C_{max}/D：単位体重あたりの投与量で補正したC_{max}、AUC_{24hr}：24時間までの血中濃度－時間曲線下面積、AUC_{24hr}/D：単位体重あたりの投与量で補正したAUC_{24hr}、V_z：見かけの分布容積、CL：クリアランス、MRT_{24hr}：24時間までの平均滞留時間、V_{ss}：定常状態における分布容積

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

参考：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[11] 及び2015年補遺版[12]

第Ⅷ因子：必要輸注量（単位）＝体重（kg）×目標ピーク因子レベル（%）×0.5

表1　急性出血の補充療法

出血部位	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
1）関節内出血 軽度 重度	 20～40% 40～80%	原則初回のみ（B、Ⅲ）。 ピーク因子レベルを40%以上にするよう12～24時間毎に出血症状消失まで（B、Ⅲ）。	急性期は局所の安静保持を心掛ける。外傷性の関節内出血もこの投与法に準じて行う。なお、急性期に関節穿刺を行う場合には「各種処置・小手術」の項に従って補充療法を行う。
2）筋肉内出血 （腸腰筋以外）	関節内出血に準ずる（C、Ⅳ）。		急性期は局所の安静保持を心掛ける。
3）腸腰筋出血	80%以上	以後トラフ因子レベルを30%以上に保つように出血症状消失まで（C、Ⅳ）。	原則入院治療として安静を保つ（B、Ⅲ）。関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい（C、Ⅳ）。
4）口腔内出血 舌や舌小体、口唇小体、口蓋裂傷	20～40% 40～60%	原則1回のみ。止血困難であれば、ピーク因子レベルを20%以上にするよう12～24時間おきに出血症状消失まで（C、Ⅳ）。 ピーク因子レベルを40%以上にするよう12～24時間おきに3～7日間（C、Ⅳ）。	トラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回10mg/kgを1日3～4回の静注を併用してもよい（C、Ⅳ）。なお、舌や舌小体、口唇小体、口蓋裂傷では流動食などの柔らかい食事を心掛け、入院加療を考慮する（C、Ⅳ）。
5）消化管出血*	80%以上	トラフ因子レベルを40%以上に保つように12～24時間おきに。止血しても3～7日間継続（C、Ⅳ）。	消化管壁内出血に対してもこの方法に準じる。関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい（C、Ⅳ）。入院にて行い、原因の検索を行う。
6）閉塞のおそれのある気道出血*	消化管出血に準じて行う（C、Ⅳ）。		入院にて行う（C、Ⅳ）。
7）皮下出血 ※大きな血腫や頸部、顔面	原則不要 20～40%	症状に応じて12～24時間おきに1～3日間（C、Ⅳ）。	気道圧迫の恐れがある場合は気道出血の補充療法に準じ、入院加療を考慮する。
8）鼻出血 ※止血困難時	原則不要 20～40%	症状に応じて12～24時間おきに1～3日間（C、Ⅳ）。	局所処置とトラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回10mg/kgを1日3～4回の静注を優先する（C、Ⅳ）。
9）肉眼的血尿 ※止血困難時	原則不要 40～60%	症状に応じて12～24時間おきに1～3日間（C、Ⅳ）。	安静臥床と多めの水分摂取（あるいは補液）を行い、原因検索を行う。トラネキサム酸の使用は禁忌（C、Ⅳ）。
10）頭蓋内出血*	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上保つように少なくとも7日間続ける（C、Ⅳ）。	入院治療とする。持続輸注が望ましい（C、Ⅳ）。
11）乳幼児の頭部打撲	50～100%	速やかに1回輸注し、必要に応じてCTスキャンを行う（C、Ⅳ）。	CTスキャン検査で頭蓋内出血が否定された場合でも2日間は注意深く観察を行う（C、Ⅳ）。乳幼児の頭蓋内出血の初期は典型的な症状を呈することが少ないので注意を要する。

12）骨折*	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上保つように少なくとも7日間続ける（C、Ⅳ）。	関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい（C、Ⅳ）。上下肢の骨折では血腫によるコンパートメント症候群の発症に留意する。
13）外傷：ごく軽微な切創 ※それ以外*	口腔内出血、皮下出血、鼻出血の補充療法に準じる。 骨折の補充療法に準じる（C、Ⅳ）。		軽微な外傷以外は入院治療とする（C、Ⅳ）。
14）コンパートメント症候群*	関節内出血（重度）に準じて行う。		整形外科紹介が必要（C、Ⅳ）。

＊専門医のいる施設、または専門医に相談の上で対応できる施設への入院が望ましい。

表2　手術・処置における補充療法

手術・処置	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
1）歯科治療 抜歯や切開を伴わない場合 抜歯、または切開を伴う場合	原則不要。止血困難であれば20～40% 50～80%	止血困難であれば、12～24時間おきに出血症状消失まで（C、Ⅳ）。 処置直前に1回のみ。経過に応じてピーク因子レベルを20～30%以上になるよう1～3日間（B、Ⅲ）。	トラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回20mg/kgを1日3～4回の静注のみ5～10日間、または補充療法に併用する（B、Ⅲ）。局所または全身的な抗線溶療法は推奨される（A、I）。
2）理学療法前	20～40%	実施前に1回のみ。定期補充療法を行っている場合には、輸注日を理学療法の日になるべく合わせる（C、Ⅲ）。	関節手術後の場合は、原則的に連日となる。
3）各種処置・小手術	表3に従う。		内視鏡的硬化療法の場合は、手術に準ずる。
4）関節手術	100%以上	トラフ因子レベルを80%以上に保つように5～10日間（B、Ⅲ）。その後は2）理学療法前に準ずる。	持続輸注を原則とする（C、Ⅳ）。
5）開腹・開胸（心血管以外）・開頭などの全身麻酔下手術	100%以上	トラフ因子レベルを80%以上に保つように5～10日間。以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つよう3～5日間または全抜糸まで（C、Ⅳ）。	持続輸注を原則とする（C、Ⅳ）。
6）開心・大動脈などの手術	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上に保つように5～10日間。以後はトラフ因子レベルを30%以上に保つよう3～5日間または全抜糸まで（B、Ⅲ）。	人工心肺使用時は必ず術中にモニタリングを行い、必要に応じてボーラスで追加輸注を行う（C、Ⅳ）*。

＊文献によるとボーラス輸注でのエビデンスレベルが高い（Ⅱb）が、最近持続輸注でのエビデンスも蓄積されており、どちらを選択してもよい。トラネキサム酸の使用は不溶性の血腫を形成する可能性があるため胸部外科手術のときには禁忌としている論文もあれば、有害事象なく使用できた例もある。

表3　各種処置・小手術における補充療法

	施行前の目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方
1）関節穿刺	20～40%	必要に応じて1回（C、Ⅳ）。
2）腰椎穿刺	50～80%	12～24時間おきに1～4日間（C、Ⅳ）。
3）上部・下部消化管内視鏡検査と生検	50～80%	生検など、観血的処置を行った場合は必要に応じて12～24時間おきに1～4日間（C、Ⅳ）。
4）肝生検	60～80%	必要に応じてトラフ因子レベルを30～40%以上に保つよう1～4日間。持続輸注を行ってもよい（B、Ⅲ）。

5）動脈血ガス測定目的の動脈穿刺、中心静脈カテーテル挿入	20～40%	必要に応じて1回（C、Ⅳ）。
6）ポート設置	80%以上	必要に応じてトラフ因子レベルを80%以上に保つよう3～5日間（B、Ⅲ）。
7）心臓カテーテル、TACE、血管造影など	60～80%	必要に応じて12～24時間おきに3～7日間。処置後持続輸注を行ってもよい（C、Ⅳ）。
8）扁桃腺切除術	80%以上	トラフ因子レベルを40～50%に保つよう5～7日間。また、トラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回10mg/kgを1日3～4回の静注を補充療法に併用してもよい（B、Ⅲ）。
9）結石超音波破砕術	60～80%	症状に応じて12～24時間おきに1～2日間（C、Ⅳ）。
10）血液透析	20～40%	実施直後（抜針前）に1回のみ。定期補充療法を行っている場合には、透析日と輸注日をなるべく合わせる（B、Ⅲ）。**

＊＊備考：重症患者の場合は、ヘパリン化は不要（B、Ⅲ）。軽症～中等症の患者の場合は、少量のヘパリン又はメシル酸ナファモスタットを使用する（B、Ⅲ）。腹膜透析におけるバッグ交換時には、輸注は不要（C、Ⅳ）。

エビデンスレベル及びそれに基づいた勧告のグレード

勧告のグレード	エビデンスレベル	研究デザイン	勧告のグレード	エビデンスレベル	研究デザイン
A	Ⅰa	複数の無作為化比較研究のメタアナリシス	B	Ⅱb	少なくとも一つの準実験的研究
	Ⅰb	少なくとも一つの無作為化比較研究		Ⅲ	非実験的記述研究（比較・相関・症例研究）
B	Ⅱa	少なくとも一つの非無作為化比較研究	C	Ⅳ	専門家の報告・意見・臨床経験

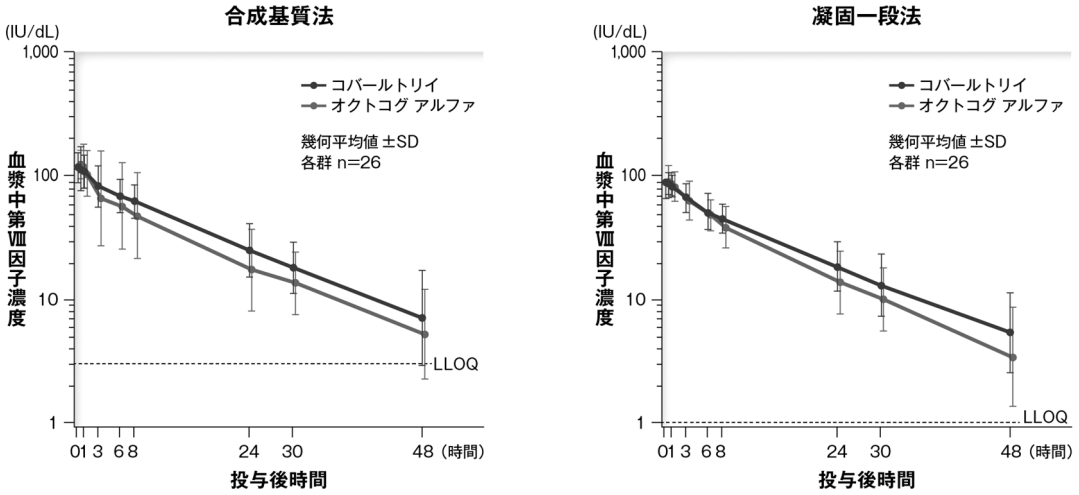
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

①単回投与試験

外国人における本剤とオクトコグ アルファ（販売終了）の単回投与時の薬物動態の比較

12～65歳の治療歴のある外国人重症血友病A患者（FⅧ活性：1%未満）26例に、本剤及びオクトコグ アルファ50IU/kg（CS/EP*に基づく投与量）を単回静脈内投与し、投与前、0.25、0.5、1、3、6、8、24、30、48時間後の血漿中FⅧ濃度を合成基質法及び凝固一段法にて測定した。両剤の投与間に3日以上の休薬期間を置いた。本剤の血漿中FⅧ濃度推移は、合成基質法（左図）、凝固一段法（右図）のいずれの測定法においてもオクトコグ アルファに比べてやや高い結果となった[2]。

最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は、本剤及びオクトコグ アルファ共に凝固一段法で測定した場合は0.42時間（25分）、合成基質法で測定した場合は0.67時間（40分）であった。



LLOQ：定量下限

＊CS/EP：欧州薬局方（EP）に準拠した合成基質法（CS）で測定した表示力価に基づく投与量

日本人重症血友病A患者における血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）の血漿中濃度と薬物動態パラメータ

国際共同試験における日本人の成人重症血友病A患者（FⅧ活性：1%未満）で定期補充療法に組み入れられた5例のうち、薬物動態が評価された4例における本剤50IU/kg（実際の投与量：51.1～65.8IU/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、外国人患者と比較して大きな違いはみられなかった[4]。

日本人及び外国人重症血友病A患者における単回投与後の血漿中FⅧ濃度の薬物動態パラメータ（外国人患者のデータは上記「外国人における薬物動態の比較」の項参照）

パラメータ（単位）	日本人（n＝4）	外国人（n＝26）	
		本剤	オクトコグ アルファ
AUC（IU・h/dL）	1,850（34.9）	1,890（36.1）	1,580（39.9）
C_{max}（IU/dL）	136（12.0）	130（23.0）	136（23.8）
$t_{1/2}$（h）	12.8（23.0）	13.8（28.0）	12.0（28.2）
V_{ss}（dL/kg）	0.527（8.39）	0.511（31.0）	0.521（32.0）
CL（dL/h/kg）	0.0297（30.7）	0.0265（36.1）	0.0316（39.9）

幾何平均値（%CV）、合成基質法

12歳以下の外国人重症血友病A患者における血漿中FⅧ濃度の薬物動態パラメータ

FⅧ活性が1%未満の外国人小児重症血友病A患者15例（6歳未満が5例、6～12歳が10例）に本剤50IU/kgを1～10分間にわたって静脈内投与した際の血漿中FⅧ濃度から算出した薬物動態パラメータは、年齢群間で同程度であった[5]。

単回投与後の血漿中FⅧ濃度の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	6歳未満（n＝5）	6～12歳（n＝10）	全体（n＝15）
AUC（IU・h/dL）	1,330（29.4）＊	1,160（34.7）	1,200（32.8）＊＊
C_{max}（IU/dL）	74.2（40.5）	79.8（23.5）	77.9（28.7）
$t_{1/2}$（h）	11.8（27.0）＊	11.9（16.6）	11.9（18.9）＊＊
V_{ss}（dL/kg）	0.636（20.6）＊	0.761（28.6）	0.723（27.1）＊＊
CL（dL/h/kg）	0.0368（25.1）＊	0.0432（34.8）	0.0413（32.2）＊＊

幾何平均値（%CV）、＊n＝4、＊＊n＝14、合成基質法

②反復投与試験（参考：外国人重症血友病A患者）

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移　(2)臨床試験で確認された血中濃度　①単回投与試験　外国人における本剤とオクトコグ アルファ（販売終了）の単回投与時の薬物動態の比較」に参加した患者26例のうち、19例が6ヵ月以上の反復投与（20～50IU/kgを週2～3回投与の定期補充療法）を終了した。本剤50IU/kgの初回投与時と6ヵ月以上反復投与後に50IU/kgを投与した際の薬物動態はおおむね同様であり、血漿中FⅧ濃度に6ヵ月間の反復投与の影響は認められなかった[2]。

12歳以上の外国人重症血友病A患者（19例）における単回及び反復投与後の血漿中FⅧ濃度の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	反復投与	単回投与
AUC（IU・h/dL）	2,010（31.8）	2,050（36.3）
C_{max}（IU/dL）	127（18.6）	134（15.0）
$t_{1/2}$（h）	13.2（28.8）	13.8（28.6）
V_{ss}（dL/kg）	0.467（15.8）	0.468（21.2）
CL（dL/h/kg）	0.0248（30.5）	0.0243（36.3）

幾何平均値（%CV）、合成基質法

＜参考：生体内回収率［試験12954（海外データ）、試験14319（国際共同試験）、試験13400（海外データ）］＞

本剤の生体内回収率（合成基質法で測定）について、重症血友病A患者62例を対象に検討した海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験12954・パートB）では、平均値が試験開始時に2.42kg/dL、中間時及び治療終了時に2.40kg/dLであり、評価期間の開始時から終了時まで大きな変化はみられなかった[2]。国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験14319）では、平均値が試験開始時に2.07kg/dL及び試験終了時に2.16kg/dLであった[4]。さらに、試験12954・パートB及び試験14319の併合解析における生体内回収率の平均値は次表のとおりで、試験開始時に2.25kg/dL、試験終了時に2.26kg/dLであり[9]、いずれも評価期間の開始時から終了時まで大きな変化はみられなかった。なお、合成基質法で測定した場合と凝固一段法で測定した場合は同様の結果であった。また、既治療の重症小児血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験13400）における生体内回収率（合成基質法で測定）は次表のとおり、全評価期間の平均値が1.69kg/dLであり、6歳未

満群では1.63kg/dL、6～12歳群では1.76kg/dLであった[5]。
（方法等の詳細は「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績　(4)検証的試験　1)有効性検証試験」の項参照）

定期補充療法における生体内回収率

	12歳以上の小児及び成人（n＝121）		12歳以下の小児（4回測定の平均）（n＝50）		
	開始時	終了時	6歳未満	6～12歳	合計
症例数	115	95	25	25	50
生体内回収率、kg/dL					
平均値±SD	2.25±0.62	2.26±0.76	1.63±0.31	1.76±0.42	1.69±0.37
中央値	2.25	2.22	1.62	1.80	1.73
範囲	0.2-4.6	0.5-5.6	0.84-2.25	1.01-2.62	0.84-2.62

なお、FⅧの生体内回収率は以下のように算出した。
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）

(3)中毒域
該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響
該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ
(1)解析方法
薬物動態パラメータは、薬物動態解析ソフトウェアWinNonlin（Version 4.1a: Pharsight Corporation）及びAutomation Extension（Bayer社）を用いてノンコンパートメントモデル解析により算出した。

(2)吸収速度定数
該当資料なし

(3)消失速度定数
該当資料なし

(4)クリアランス
12～65歳の治療歴のある外国人重症血友病A患者（FⅧ活性：1%未満）26例に、本剤50IU/kgを単回投与した際のクリアランス（CL）の幾何平均値（%CV）は、0.0265（36.1）dL/h/kgであった[2]。
日本人の成人重症血友病A患者（FⅧ活性：1%未満）4例に本剤50IU/kgを単回投与した際のCLの幾何平均値（%CV）は、0.0297（30.7）dL/h/kgであった[4]。（血漿中FⅧ濃度を合成基質法で測定）
（「Ⅶ．薬物動態に関する項目　1．血中濃度の推移　(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(5) 分布容積

12～65歳の治療歴のある外国人重症血友病A患者（FⅧ活性：1%未満）26例に、本剤50IU/kgを単回投与した際の定常状態における分布容積（V_{ss}）の幾何平均値（%CV）は、0.511（31.0）dL/kgであった[2)]。

日本人の成人重症血友病A患者（FⅧ活性：1%未満）4例に本剤50IU/kgを単回投与した際のV_{ss}の幾何平均値（%CV）は、0.527（8.39）dL/kgであった[4)]。（血漿中FⅧ濃度を合成基質法で測定）

（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移　(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

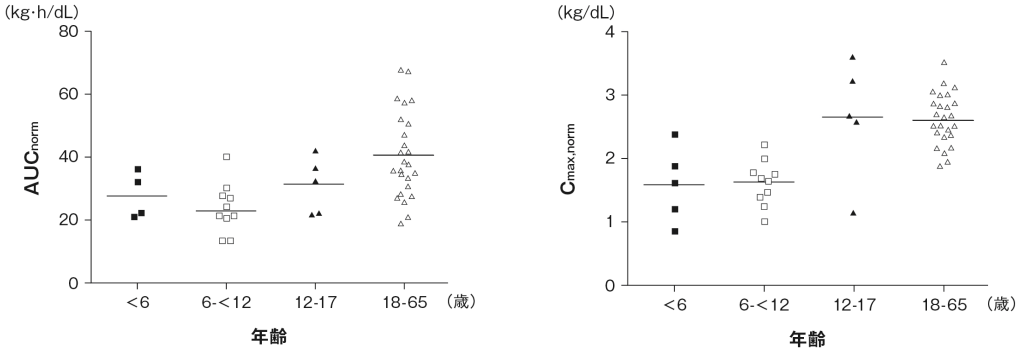
＜参考：内因性要因による影響：年齢及び体重＞

国内外臨床試験3試験（試験12954、試験14319及び試験13400）183例の男性被験者（1～61歳）による母集団解析において、民族差の影響は認められなかった[2,4,5)]。また、年齢に関しては、12～17歳の小児被験者の体重あたりの投与量で補正したAUC（AUC_{norm}）及びC_{max}（$C_{max,norm}$）は成人被験者（18～65歳）と同程度であったが、6歳未満及び6～12歳未満の小児被験者のC_{max}及びAUCは低値を示しており、成長段階における代謝や分布容積の発達が影響すると考えられた。

さらに、本剤のクリアランス及び分布容積は体格（体重）によって影響を受けることが示された。これは、体格（体重）に基づいた投与量設定により個体間の曝露量の変動は縮小されると考えられる。

なお、本剤は天然型FⅧの遺伝子組換えタンパクであり、肝機能及び腎機能の影響を受けないと考えられるため、肝障害患者又は腎障害患者に対する薬物動態評価は実施しなかった。

年齢群別のAUC及びC_{max}（個別値及び平均値）



４．吸収

該当資料なし（本剤は静脈内注射のため血液中に移行する）

５．分布

該当資料なし

本剤はヒト血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）の遺伝子組換え型（rFⅧ）であり、静脈内投与される高分子タンパク質であるため、分布試験は実施しなかった。なお、FⅧは、主として血液コンパートメントに分布することが知られている。

＜参考：オクトコグ アルファ（販売終了）動物試験データ（ウサギ）＞

雄性ウサギに^{125}I－rFⅧ 0.8μg/kg（0.29U/kg）を単回静脈内投与した際の組織内放射能濃度を測定した結果、遊離^{125}I又は^{131}Iの取込みが推定される甲状腺を除き、いずれの測定時点においても血液中に最も高い放射能が認められた。

組織	濃度（ng eq. of FⅧ／g or mL）		
	1hr（2）※	24hr（2）	72hr（4）
血液	4.45	0.47	0.11±0.01
肺	0.51	0.07	0.03±0.00
肝臓	1.69	0.34	0.11±0.00
腎臓	2.02	0.30	0.09±0.01
脾臓	3.70	0.36	0.07±0.01
心臓	0.35	0.06	0.02±0.00
脳	0.11	0.01	0.01±0.00
筋肉	0.28	0.02	0.01±0.00
脂肪組織（後腹膜）	0.14	0.03	0.02±0.00
胸腺	0.31	0.04	0.01±0.00
甲状腺	39.60	267.38	196.14±43.89

※（ ）内は使用動物数

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

該当資料なし

本剤はヒト血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）の遺伝子組換え型（rFⅧ）であり、内因性のヒトFⅧと同様に異化されるタンパク質であるため、排泄試験は実施しなかった。

＜参考：オクトコグ アルファ（販売終了）動物試験データ（ウサギ）＞

雄性ウサギに^{125}I－rFⅧ 0.8μg/kg（0.29U/kg）を単回静脈内投与した際、投与後72時間で65.38±11.09%が尿中に排泄され、その大部分が投与後24時間以内に排泄された。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

①小児等における薬物動態

12歳以下の小児に関しては、「Ⅶ．薬物動態に関する項目　1．血中濃度の推移　(2) 臨床試験で確認された血中濃度　①単回投与試験　12歳以下の外国人重症血友病A患者における血漿中FⅧ濃度の薬物動態パラメータ」の項参照

②腎機能障害を伴う患者、肝機能障害を伴う患者、高齢者等における薬物動態

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

設定されていない

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

【解説】

一般的な注意事項として記載した。

8.2 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。

【解説】

治療歴のある重症血友病A患者を対象とした臨床試験におけるインヒビター発現の報告はなかったが、発現の可能性は否定できないことから、注意喚起を設定した。なお、治療歴のない6歳未満の小児重症血友病A患者を対象として実施中の臨床試験において、インヒビターの発現が4例報告された（2014年12月31日のデータカットオフ時点）。

8.3 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。

【解説】

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。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

【解説】

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、これらに対する過敏症の既往歴のある患者について注意喚起を設定した。

9.1.2 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

【解説】

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、他の第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注意喚起を設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

【解説】

国内外で実施された本剤の開発臨床試験において、投与された経験がなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

【解説】
高齢者における一般的な注意として設定した。

７．相互作用

設定されていない

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

８．副作用

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
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。

【解説】
国内外で実施した臨床試験では「重大な副作用」に相当する副作用の発現は認められていないが、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因子製剤の電子添文の記載を参考に設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	そう痒、潮紅、アレルギー性皮膚炎	じん麻疹、発疹[注1)]
精神神経系	頭痛、味覚異常	めまい、不眠
循環器		動悸、洞性頻脈
消化器		腹痛、腹部不快感、消化不良
投与部位	注射部位疼痛、注射部位そう痒	注射部位反応[注2)]
その他	リンパ節腫脹	発熱、胸部不快感、インヒビターの発現

注1）発疹、紅斑性発疹、そう痒性発疹等
注2）血管外漏出、注射部位の血腫、腫脹等

【解説】
Company Core Data Sheet（CCDS）に記載のある事象を、国内外で実施した臨床試験における副作用の発現頻度を用いて記載した。当該臨床試験で報告されていない事象は頻度不明として記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用頻度一覧表等

承認時までの臨床試験における副作用発現頻度

治療歴のある重症血友病A患者（小児・成人）を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験（試験12954、試験14319、試験13400）において、安全性評価対象193例（日本人8例を含む）中10例（5.2%）に副作用が認められた。主な副作用はそう痒2例（1.0%）であった。（承認時）

	発現例数（%）			
	試験12954（パートB及び継続投与期間）	試験14319	試験13400（パートA）	合計
解析対象例数	62	80	51	193
全副作用発現例数（%）	6（9.7）	3（3.8）	1（2.0）	10（5.2）
副作用の種類				
血液およびリンパ系障害	0（0）	1（1.3）	0（0）	1（0.5）
リンパ節症	0（0）	1（1.3）	0（0）	1（0.5）
心臓障害	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
急性心筋梗塞	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
胃腸障害	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
悪心	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
一般・全身障害および投与部位の状態	1（1.6）	1（1.3）	0（0）	2（1.0）
注入部位疼痛	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
注入部位そう痒感	0（0）	1（1.3）	0（0）	1（0.5）
免疫系障害	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
季節性アレルギー	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
筋骨格系および結合組織障害	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
筋肉痛	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
神経系障害	2（3.2）	0（0）	0（0）	2（1.0）
味覚異常	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
頭痛	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
鼻閉	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
鼻漏	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
皮膚および皮下組織障害	1（1.6）	1（1.3）	1（2.0）	3（1.6）
アレルギー性皮膚炎	0（0）	1（1.3）	0（0）	1（0.5）
そう痒症	1（1.6）	0（0）	1（2.0）	2（1.0）
血管障害	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）
潮紅	1（1.6）	0（0）	0（0）	1（0.5）

MedDRA J/Ver. 15.1にて集計

FⅧに対するインヒビターの発現

治療歴のある重症血友病A患者を対象とした国内外の臨床試験3試験（試験12954、試験14319及び試験13400・パートA）において、ベセスダ法のNijmegen変法による検査でインヒビター発現の有無を検討した結果、試験中にインヒビター陽性値（0.6BU/mL以上）を示した症例は認められなかった[2-5]。

抗HSP70抗体及び抗BHK/HCP抗体の産生

本剤の製造工程においてHSP70をBHK細胞株で発現させることから、HSP70に対する抗体産生を評価した。抗体産生の変動に特異的なパターンは認められず、抗HSP70抗体濃度の上昇に関連する臨床症状を示した症例は認められなかった。国内外で実施された臨床試験2試験（試験12954及び試験14319）において、ベースライン時及び試験期間を通して、抗HSP70抗体は97.9%、抗BHK/HCP抗体は96.5%で陰性であった[2,4]。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

【解説】

臨床検査値の評価として、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固パラメータの検査、尿検査を行った結果、本剤による臨床検査値への影響はみられなかった。

10. 過量投与

設定されていない

【解説】

本剤の過量投与の症例は報告されていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

【解説】

溶解液が低温のまま調製し、注射した場合、注射部位の疼痛、血管痛などの事象を起こしやすいことから、これらを回避するための注意事項として設定した。

14.1.2 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）。

【解説】

本剤は用時調製の静脈注射剤であり、医療過誤を避けるため、添付の溶解液全量で溶解すること。本剤は静かに円を描くようにバイアルを回すことで溶解が可能であり、激しく振とうすると、タンパク製剤であるため泡立つ可能性がある。

14.1.3 他剤と混合しないこと。

【解説】

添付の溶解液（注射用水）以外で溶解又は他剤と混合した場合の配合変化のデータはない。

14.1.4 溶解した液を使用する際には、フィルターのあるセットを用いること。

【解説】

溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこととしているが、万が一これに気づかずに使用してしまった場合に備えて、フィルターのあるセットを用いること。

なお、本剤に添付のバイアルアダプター、翼付針にはフィルターが付いている。

14.1.5 一度溶解したものは室温（30℃以下）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。

【解説】

本剤は溶解4時間後（室温）の安定性試験の結果、力価は規格内であったが、保存剤が含有されていないことから、汚染の可能性などを考慮し、3時間以内に使用することとした。

14.1.6 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。

【解説】

使用後の残液は溶解後長期間保管された場合、細菌増殖による汚染の可能性があるため、使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

【解説】

本剤の溶解後の液は無色澄明である。完全に溶けなかった場合や浮遊物がある又は変色している場合は使用しないこと。また、溶解後に凍結した場合、凍結により成分が変化している可能性があるので使用しないこと。

14.2.2 凍結した溶液は使用しないこと。

【解説】

凍結により、溶液の膨張、容器の変形などが起こり、解凍後に容器の隙間などから溶液の汚染が起こる可能性があるため設定した。溶解前の製剤（バイアル）、溶解液（プレフィルドシリンジ）についても同様の理由から、一度凍結したものは使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 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。

【解説】

本剤は在宅自己注射されることが予想されるため設定した。本剤の貯法は「凍結を避け、2～8℃で保存」であるが、本剤を室温で保存した結果、6ヵ月間安定であることが確認されているため、家庭で保存する場合は、室温で保存することが可能と記載した。また、温度の変化が安定性に影響を与える可能性があるので、室温保存後に再び冷蔵庫に戻さないよう記載した。

（「Ⅳ. 製剤に関する項目　6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

14.3.2 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。

【解説】

家庭での保管に際して、当該患者及び保護者以外の家族に誤用されないよう、十分注意を促す必要がある。

14.3.3 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。

【解説】

本剤は光により成分が変化する可能性があるため設定した。

（「Ⅳ. 製剤に関する項目　6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

14.3.4 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。

【解説】

本剤には注射剤の調製や静脈内注射に必要な医療機器等（バイアルアダプター、翼付針等）が添付されており、これらの適切な廃棄方法を患者に指導する必要がある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床試験に基づく情報

本剤はvon Willebrand因子を含んでいない。

【解説】

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目　2．薬理作用　(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照

(2) 安全性薬理試験

オクトコグ ベータは、オクトコグ アルファ（販売終了）（又は前承認品目コージネイト）において、既に広範な非臨床試験成績が集積されていることから、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインS6（R1）「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」を踏まえ、安全性薬理試験として、麻酔下のビーグル犬を用いた心血管機能（ECGを含む）試験、並びに無拘束下の覚醒ラットを用いた呼吸機能試験を実施し[7]、オクトコグ ベータの単回投与による影響を評価した。試験はICHガイドラインS7A「安全性薬理試験ガイドライン」に従い、GLPに準拠して実施した。

①麻酔下のビーグル犬を用いた心血管機能試験[7]

全身麻酔及び人工呼吸下の雄性又は雌性のビーグル犬（1群4匹、14ヵ月齢以上）に、オクトコグ ベータの0（溶媒対照）、120、400IU/kgを単回静脈内投与した結果、収縮期/拡張期血圧、左室動脈圧、中心静脈圧、心収縮力、心拍出量、ECG（PQ間隔、QT/QTc間隔及びQRS群等）、血液ガス及び血漿中電解質（pH、ヘマトクリットを含む）に対するオクトコグ ベータの影響は認められなかった。

②無拘束下の覚醒ラットを用いた呼吸機能試験[7]

雄性Sprague-Dawleyラット（1群8匹、8～10週齢）に、オクトコグ ベータの0（溶媒対照）、120、400IU/kgを単回静脈内ボーラス投与した結果、低用量群（120IU/kg）では呼吸パラメータに影響は認められず、高用量群（400IU/kg）では呼吸数及び分時換気量が対照群に比し有意に上昇した〔投与0.5時間後の呼吸数：157回/分（対照群129回/分）、分時換気量：214mL/分（対照群183mL/分）、いずれも$p<0.05$（Dunnett's test）〕が、いずれも可逆的であり、投与1時間後までにはその影響は消失した。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[13]

動物種	性	投与量	投与経路	概略の致死量
ラット Sprague-Dawley 9～11週齢	雄	0、400、4,000IU/kg	静脈内	＞4,000IU/kg
ウサギ ニュージーランド 白色 6～7ヵ月齢	雄	0、400、4,000IU/kg	静脈内	＞4,000IU/kg

オクトコグ　ベータを臨床用量の約80倍までラット又はウサギに単回ボーラス注射したとき、投与後24時間（主群）又は2週間（回復群）にオクトコグ　ベータ投与と関連のある影響は認められなかった。無毒性量は4,000IU/kgであった。

(2) 反復投与毒性試験[13)]

動物種	性	投与量	投与期間	投与経路	無毒性量
ラット Sprague-Dawley 9～11週齢	雄	0、40、120、 400IU/kg	5日間	静脈内	400IU/kg
ウサギ ニュージーランド 白色 6～7ヵ月齢	雄	0、40、120、 400IU/kg	5日間	静脈内	400IU/kg

オクトコグ　ベータを臨床用量の約8倍までラット又はウサギに5日間連日静脈内投与したとき、最終投与約24時間後（主群）又は4週間後（回復群）にオクトコグ　ベータ投与と関連のある影響は認められなかった。無毒性量は400IU/kgであった。

他の遺伝子組換えヒトFⅧ（rFⅧ）製剤の試験において、初回投与の6～10日後までに中和抗体が血漿中の活性を低減あるいは無効にすることが知られているため、5日間を超える試験は実施しなかった。

オクトコグ ベータの反復投与毒性試験において、初回投与から最終投与日まで、トキシコキネティクスパラメータに変化はみられなかったことから、トキシコキネティクスは抗FⅧ抗体が産生されても変化しないことが示唆された。

(3) 遺伝毒性試験（*in vitro*）[13)]

マウスリンフォーマL5178Y細胞を用いて*in vitro*で、チミジンキナーゼ（*tk*）遺伝子座におけるオクトコグ ベータの変異原性及び染色体異常誘発性を検討した。溶解したオクトコグ ベータを細胞培養液中に最大25%（v/v、パルス処理、3時間）又は最大4%（v/v、継続処理、24時間）添加した。その結果、対照群と比較して突然変異コロニーは増加しないことが観察された。このことから、オクトコグ ベータは*in vitro*での哺乳類細胞における変異原性又は染色体異常誘発性を示さないと考えられた。

(4) がん原性試験[13)]

該当資料なし

FⅧは内因性ヒト血液凝固タンパク質であるため、オクトコグ ベータのがん原性試験は実施しなかった。オクトコグ ベータに変異原性はなかったが、これは他のrFⅧ製剤に遺伝毒性がないという所見と一致している。このタンパク質にはDNA損傷又は細胞増殖を引き起こす作用はなく、また、免疫調節作用も認められていない。rFⅧを用いた臨床経験により、このタンパク質にはがん原性がないことが示されている。

(5) 生殖発生毒性試験[13)]

該当資料なし

以下の理由から生殖発生毒性試験は実施しなかった。

① 血友病A患者集団のほぼ大部分（99%超）が男性

② 既存のrFⅧ製剤の臨床経験により、発生、受胎能又は生殖に対するrFⅧの影響はないことが示されている。

③ オクトコグ ベータの毒性試験において、生殖器官又は内分泌器官に毒性は認められなかった。

④ 以前に実施した既存のrFⅧ製剤の毒性試験でも、rFⅧに関連のある雄性生殖器への影響は認められなかった。

また、オクトコグ ベータはオクトコグ アルファ（販売終了）と類似しており、小児患者におけるオクトコグ アルファの臨床での安全性が知られているため、新生児又は幼若動物における試験は必要ではないと考えられる。

(6) 局所刺激性試験（ラット及びウサギ）[13)]

局所刺激性は、ラット及びウサギにおける単回投与毒性試験と反復投与毒性試験の一環として、試験中の注射部位の臨床観察後、注射部位の病理組織学的検査を実施した結果、局所忍容性は最高試験用量4,000IU/kgまで良好であった。
オクトコグ ベータの組成はオクトコグ アルファとほぼ同じであり、オクトコグ アルファは臨床で良好な局所忍容性が示されている。

(7) その他の特殊毒性[13)]

①血友病Aマウスにおけるオクトコグ ベータ及びオクトコグ アルファの抗原性

血友病Aマウス（雄性、各群10匹）を用いて、オクトコグ ベータ又はオクトコグ アルファ（非臨床試験用ロット）40IU/kg又は200IU/kgを尾静脈に5週間（週1回）静脈内投与し、抗FⅧ抗体産生を比較した結果、抗FⅧの抗体価及び中和抗体価にはオクトコグ ベータとオクトコグ アルファとの間で統計学的有意差は認められなかった（抗体価の平均値及び中央値も同等）。

②プロセスバッファーの毒性試験

不純物の評価を裏付けるため、ネズミチフス菌試験株及び大腸菌試験株を用いて、細胞培養工程用培地のバッファー成分であるモルホリノプロパンスルホン酸（MOPS）の変異原性試験（Ames試験）を実施した結果、MOPSは本アッセイにおいて変異原性を示さなかった。

参考：コージネイト及びオクトコグ アルファのその他の毒性試験
コージネイトの抗原性試験、BHK DNAの形質転換誘発作用、変異原性試験、局所刺激性試験、及びオクトコグ アルファの抗原性試験において、毒性を示す所見は認められなかった。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

注）注意−医師等の処方箋により使用すること

有効成分：オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）JAN：生物由来成分

２．有効期間

30ヵ月

３．包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

４．取扱い上の注意

20．取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。

「Ⅳ．製剤に関する項目　6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照

５．患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：コバールトリイ®静注用をご使用になる患者さんとご家族へ
（バイエル薬品株式会社　患者向けホームページ
ヘモフィリア・ヴィレッジ　https://www.hemophilia.jp/　参照）

６．同一成分・同効薬

該当なし

７．国際誕生年月日

2016年1月27日（カナダ）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
コバールトリイ静注用250	2016年3月28日	22800AMX00392000
コバールトリイ静注用500		22800AMX00393000
コバールトリイ静注用1000		22800AMX00394000
コバールトリイ静注用2000		22800AMX00395000
コバールトリイ静注用3000		22800AMX00396000

薬価基準収載年月日：2016年5月25日

販売開始年月日：2016年6月29日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X．管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2025年9月16日

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年（2016年3月28日～2024年3月27日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT（13 桁） 番号	レセプト 電算コード
コバールトリイ 静注用 250	6343447D1025	6343447D1025	1248937010101	622489301
コバールトリイ 静注用 500	6343447D2021	6343447D2021	1248944010101	622489401
コバールトリイ 静注用 1000	6343447D3028	6343447D3028	1248951010101	622489501
コバールトリイ 静注用 2000	6343447D4024	6343447D4024	1248968010101	622489601
コバールトリイ 静注用 3000	6343447D5020	6343447D5020	1248975010101	622489701

14. 保険給付上の注意

電子添文に「**25. 保険給付上の注意**」は設定されていない。

（平成28年5月24日 保医発0524第1号　3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について）

① 本製剤は遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

② 本製剤は針及び注入器付きの製品であるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

血友病治療に伴う医療費については、通常の医療保険に加えて、国や自治体の定める「特定疾病療養受療証」、「小児慢性特定疾病医療費助成制度（20歳未満）」「先天性血液凝固因子障害等治療研究事業（20歳以上）」が利用できる。

XI．文　献

１．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
1)	バイエル薬品社内資料（承認時評価資料）［マウスにおける止血効果］（CTD2.6.2.2*）	—	B106860
2)	バイエル薬品社内資料（承認時評価資料）［治療歴のある12歳以上の小児及び成人の重症血友病A患者を対象とした海外臨床試験］（CTD2.7.6.1*）	—	B135430
3)	バイエル薬品社内資料（承認時評価資料）［治療歴のある12歳以上の小児及び成人の重症血友病A患者を対象とした海外臨床試験の継続投与期間］（CTD2.7.6.2*）	—	B135431
4)	バイエル薬品社内資料（承認時評価資料）［日本人を含む治療歴のある12歳以上の小児及び成人の重症血友病A患者を対象とした国際共同試験］（CTD2.7.6.4*）	—	B135432
5)	バイエル薬品社内資料（承認時評価資料）［治療歴のある12歳以下の小児の重症血友病A患者を対象とした海外臨床試験］（2.7.6.6*）	—	B106865
6)	Vargas HM, et al.: J Pharmacol Toxicol Methods. 2008; 58(2): 72-76	18508287	B106774
7)	バイエル薬品社内資料（承認時評価資料）［安全性薬理試験］（CTD2.6.2.4*）	—	B106861
8)	コバールトリイ再審査報告書（令和7年8月7日）（ https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2025/P20250917001/630004000_22800AMX00392_A100_1.pdf)	—	—
9)	バイエル薬品社内資料（承認時評価資料）［治療歴のある12歳以上の小児及び成人の重症血友病A患者を対象とした海外臨床試験及び日本人を含む国際共同試験の併合解析］（CTD2.7.6.3*）	—	B106864
10)	Giles AR, et al.: Blood. 1988; 72(1): 335-339	3134068	B062457
11)	藤井輝久他: 血栓止血学会誌. 2013; 24(6): 619-639（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　https://www.jsth.org/guideline/)	—	B088395
12)	藤井輝久他: 血栓止血学会誌. 2016; 27(1): 107-114（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：2015年補遺版　https://www.jsth.org/guideline/)	—	B106413
13)	バイエル薬品社内資料（承認時評価資料）［毒性試験］（CTD2.6.6.2～8*）	—	B106867

＊：2016年3月28日承認

２．その他の参考文献

特になし

XⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本剤はドイツで2016年2月に発売されて以来、米国、デンマーク、オーストリア、カナダ等世界37ヵ国で販売されている。（2025年8月時点）

米国における添付文書の概要（2025年12月時点）

販売名	KOVALTRY
会社名	Bayer HealthCare LLC
承認年月日	2016年3月
剤形・含量	**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS** KOVALTRY is available as lyophilized powder in single-dose vials containing nominally 250, 500, 1000, 2000, or 3000 IU. Each vial of KOVALTRY contains the labeled amount of recombinant Factor VIII in IU (3).
効能又は効果	**INDICATIONS AND USAGE** KOVALTRY®, Antihemophilic Factor (Recombinant), is a recombinant, human DNA sequence derived, full length Factor VIII concentrate indicated for use in adults and children with hemophilia A (congenital Factor VIII deficiency) for: ・On-demand treatment and control of bleeding episodes ・Perioperative management of bleeding ・Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes KOVALTRY is not indicated for the treatment of von Willebrand disease (1).
用法及び用量（抜粋）	**DOSAGE AND ADMINISTRATION** **For intravenous use after reconstitution only.** <u>Control of bleeding episodes and perioperative management (2.1)</u> ・Required dose (IU) = body weight (kg) x desired Factor VIII rise (% of normal or IU/dL) x reciprocal of expected/observed recovery (e.g., 0.5 for a recovery of 2 IU/dL per IU/kg). ・Estimated Increment of Factor VIII (IU/dL or % of normal) = [Total Dose (IU)/body weight (kg)] x 2 (IU/dL per IU/kg). <u>Routine prophylaxis (2.1)</u> ・Adults and adolescents: 20–40 IU/kg 2 or 3 times per week. ・Children ≤12 years old: 25–50 IU/kg 2 times per week, 3 times per week or every other day.

EUにおける添付文書の概要（2025年12月時点）

販売名	Kovaltry
会社名	Bayer AG
承認年月日	2016年2月
剤形・含量	Kovaltry 250 IU powder and solvent for solution for injection Kovaltry 500 IU powder and solvent for solution for injection Kovaltry 1000 IU powder and solvent for solution for injection Kovaltry 2000 IU powder and solvent for solution for injection Kovaltry 3000 IU powder and solvent for solution for injection
効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency). Kovaltry can be used for all age groups.
用法及び用量（抜粋）	**4.2 Posology and method of administration** *On demand treatment* The calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor VIII per kg body weight raises

用法及び用量 （ 抜 粋 ） （続き）	the plasma factor VIII activity by 1.5% to 2.5% of normal activity. The required dose is determined using the following formula: Required units = body weight (kg) x desired factor VIII rise (% or IU/dL) x reciprocal of observed recovery (i.e. 0.5 for recovery of 2.0%). The amount to be administered and the frequency of administration should always be targeted to the clinical effectiveness required in the individual case. In the case of the following haemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given level (in % of normal) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery: （Table 1省略） *Prophylaxis* For long term prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia A, the usual doses for adolescents (≥ 12 years age) and adult patients are 20 to 40 IU of Kovaltry per kg body weight two to three times per week. In some cases, especially in younger patients, shorter dose intervals or higher doses may be necessary. *Paediatric population* A safety and efficacy study has been performed in children of 0-12 years (see section 5.1). The recommended prophylaxis doses are 20-50 IU/kg twice weekly, three times weekly or every other day according to individual requirements. For paediatric patients above the age of 12, the dose recommendations are the same as for adults. <u>Method of administration</u> Intravenous use. Kovaltry should be injected intravenously over 2 to 5 minutes depending on the total volume. The rate of administration should be determined by the patient's comfort level (maximal rate of infusion: 2 mL/min). For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6 and the package leaflet.

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果 血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制 6. 用法及び用量 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5mLを超える注射速度は避けること。 通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、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、体重1kg当たり20～40国際単位を週2回又は週3回投与

し、12歳以下の小児に対しては、体重1kg当たり25～50国際単位を週2回、週3回又は隔日投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1分間に5mLを超えない速度でゆっくり注入すること。

２．海外における臨床支援情報

＜妊婦への投与に関する情報＞

日本の電子添文の「9.5 妊婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、EUの添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.5 妊婦
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にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

米国の添付文書上の記載（2025年12月時点）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
Risk Summary
There are no data with KOVALTRY use in pregnant women to inform on drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted using KOVALTRY. It is not known whether KOVALTRY can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

EUの添付文書上の記載（2025年12月時点）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation
Pregnancy
Animal reproduction studies have not been conducted with factor VIII. Based on the rare occurrence of haemophilia A in women, experience regarding the use of factor VIII during pregnancy is not available.
Therefore, factor VIII should be used during pregnancy only if clearly indicated.

＜授乳婦への投与に関する情報＞

日本の電子添文に「9. 特定の背景を有する患者に関する注意　9.6 授乳婦」は設定されていない。米国添付文書、EU添付文書とは異なる。

米国の添付文書上の記載（2025年12月時点）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.2 Lactation
Risk Summary
There is no information regarding the presence of KOVALTRY in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KOVALTRY and any potential adverse effects on the breastfed infant from KOVALTRY or from the underlying maternal condition.

EUの添付文書上の記載（2025年12月時点）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation
Breast-feeding
It is unknown whether Kovaltry is excreted in human milk. The excretion in animals has not been studied. Therefore, factor VIII should be used during breast-feeding only if clearly indicated.

＜小児等への投与に関する情報＞

本剤に関して、日本の電子添文には小児への投与に関する使用上の注意の記載はない。米国の添付文書、EUの添付文書とは異なる。

米国の添付文書上の記載（2025年12月時点）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.4 Pediatric Use
Safety and efficacy studies with KOVALTRY have been performed in 51 pediatric PTPs ≤12 years of age and 43 pediatric PUPs/MTPs <6 years of age *[see Clinical Studies (14)]*.

Body weight adjusted clearance of Factor VIII in children ≤12 years of age is higher than in adults and adolescents. Consider higher or more frequent dosing in children to account for this difference in clearance *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

EUの添付文書上の記載（2025年12月時点）

4.4 Special warnings and precautions for use
Paediatric population
The listed warnings and precautions apply both to adults and children.

4.8 Undesirable effects
Description of selected adverse reactions
Paediatric population
In the clinical studies no age-specific differences in ADR were observed except for FVIII inhibitor in PUPs/MTPs.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
5.1 Pharmacodynamic properties
Paediatric population <12 years
Part A: The paediatric trial enrolled 51 PTPs with severe haemophilia A, 26 subjects in the age group 6-12 years and 25 subjects in the age group <6 years having accumulated a median number of 73 EDs (range: 37 to 103 EDs). Subjects were treated with 2 or 3 injections per week or up to every other day at a dose of 25 to 50 IU/kg. Consumption for prophylaxis and treatment of bleeds, annualised bleed rates and success rate for bleed treatment are presented in Table 3.

Part B: A total of 43 PUPs/MTPs were enrolled and accumulated a median of 46 EDs (range 1 to 55 EDs). The median dose for treatment of bleeds in all PUPs/MTPs was 40.5 IU/kg and 78.1% of the bleeds were successfully treated with ≤ 2 infusions.
The most frequently reported adverse reaction in PUPs/MTPs was Factor VIII inhibitor (see section 4.8). FVIII inhibitors were detected in 23 of 42 patients with a median (range) of 9 (4 – 42) EDs at the time of the first positive inhibitor test. Of these, 6 patients had low-titre inhibitors (≤ 5.0 BU) and 17 patients had high-titre inhibitors.

Extension: Of the 94 treated subjects, 82 subjects entered the Leopold Kids extension

study, 79 patients received treatment with Kovaltry and 67 patients received Kovaltry as prophylaxis treatment. The median time in the extension study was 3.1 years (range 0.3 to 6.4 years), the median total time in entire study (main plus extension study) was 3.8 years (range 0.8 to 6.7 years).
During the extension study, 67 of 82 subjects received Kovaltry as prophylaxis treatment. Amongst the 67 subjects, a total of 472 bleeds were treated with Kovaltry, requiring 1-2 infusions for the majority of bleeds (83.5%), and response to treatment was good or excellent in most (87.9%) of the cases.

（Table 3省略）

XⅢ．備　考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

２．その他の関連資料

コバールトリイ®静注用をご使用になる患者さんとご家族へ
（バイエル薬品株式会社　患者向けホームページ　ヘモフィリア・ヴィレッジ　より https://www.hemophilia.jp/home/patient/product-info/kovaltry　のページ参照）

本剤関連資料を掲載しているインターネットサイト

・バイエル薬品株式会社　医療関係者向けホームページ
　Hemophilia View　　https://www.hemophilia-view.jp/

・バイエル薬品株式会社　患者向けホームページ
　ヘモフィリア・ヴィレッジ　　https://www.hemophilia.jp/

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

コバールトリイ静注用
電子添文

(01)14987341110786

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

---

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
［コンタクトセンター］
0120-106-398
＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

(202601) KOV-0.2(MX/HH)
PP-KOV-JP-0295-28-11

(2025年12月改訂)
資材記号 KOV252801