

総合製品情報概要

遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤

コバールトリー[®] 静注用
250 500 1000 2000 3000

Kovaltry[®] for iv injection 〈オクトグ ベータ（遺伝子組換え）〉

薬価基準収載

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）

バイエル薬品株式会社



目次

1. 開発の経緯	3
2. 特徴	4
3. 製品情報(ドラッグ・インフォメーション)	5
組成・性状	5
効能又は効果	6
用法及び用量、用法及び用量に関連する注意	6
重要な基本的注意	6
特定の背景を有する患者に関する注意	6
副作用	7
適用上の注意	7
その他の注意	7
参考・溶解操作方法	8
4. 製造工程	9
5. 臨床成績	10
臨床試験の概要	10
海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(試験12954:LEOPOLD I・パートB、パートC)	11
海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の継続投与期間(試験12954:LEOPOLD I・パートB継続投与期間)	14
国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(試験14319:LEOPOLDⅡ)	17
海外第Ⅲ相臨床試験(試験13400:LEOPOLD Kids・パートA)	22
6. 薬物動態	26
血中濃度推移	26
分布	28
代謝・排泄	28
薬物動態学的薬物相互作用	28
7. 薬効薬理	29
作用機序	29
非臨床試験	29
8. 安全性薬理試験及び毒性試験	30
安全性薬理試験	30
毒性試験	30
9. 有効成分に関する理化学的知見	31
10. 製剤学的事項	31
製剤の安定性	31
溶解後の安定性	31
11. 取扱い上の注意	31
12. 包装	32
13. 関連情報	32
14. 主要文献	33
15. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	33

1. 開発の経緯

コバルトトリイ [一般名：オクトコグ ベータ (遺伝子組換え)] は、ドイツBayer 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) です。

コバルトトリイの起源は、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) に遡ります。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ました。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、日本においても2001年に承認されました。

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いました。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ますが、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りました。

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、コバルトトリイの製造工程では、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及びヒト由来の添加物が除去されました。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) も導入されています。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ます。

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、オクトコグ ベータとオクトコグ 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ませんでした。^{1)*}

コバルトトリイは、12~65歳の既治療の重症血友病 A 患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (試験12954: LEOPOLD I・パートB)²⁾ 及びパートBの継続投与期間³⁾、12~65歳の既治療の重症血友病 A 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (試験14319: LEOPOLDⅡ)⁴⁾ で週2回又は週3回投与による定期補充療法、また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: LEOPOLD Kids)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及び安全性が確認されました。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ました。

*: 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-WhitneyTest (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-WhitneyTest (non-parametric)]

2. 特徴

1. コバルトトリイは、オクトコグ アルファ (販売終了) 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) 製剤です。 **p.31 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又は動物由来タンパクを添加していない rFⅧ製剤です。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) を追加しました。 **p.9 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す。 **p.5、8、32 参照**
4. 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、コバルト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ました ($p < 0.0001$ 、ANOVA)。[国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (試験 14319: LEOPOLDⅡ^{*1})]。 **p.17~18 参照**
5. 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/年でした [海外第Ⅲ相臨床試験 (試験 13400: LEOPOLD Kids)]^{*2}。 **p.22~25 参照**
6. 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コバルトトリイの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)^{*3}、96.2% (282/293件)^{*1}、89.7% (87/97件)^{*2} でした。出血時補充療法群では、95.3% (1,147/1,204件)^{*1} でした。 **p.11~25 参照**
7. 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りますので、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、適切な処置を行ってください。
主な副作用 (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、リンパ節腫脹でした (電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照)。

*1: 日本人を含む国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (試験 14319: LEOPOLDⅡ)。臨床成績には承認用法・用量よりも低用量が使用された症例が含まれます。

*2: 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: LEOPOLD Kids)。臨床成績には承認用法・用量よりも高頻度で投与された症例が含まれます。

*3: 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (試験 12954: LEOPOLDⅠ・パートB) 及びパートBの継続投与期間。臨床成績には承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれます。

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。

3. 製品情報 (ドラッグ・インフォメーション)

「注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。

組成・性状

3. 組成・性状

3.1 組成

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		コバルトトリイ静注用 (1 バイアル中)				
		250	500	1000	2000	3000
有効成分	オクトコグ ペータ (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	216 μg			416 μg	
	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。

3.2 製剤の性状

販売名	コバルトトリイ静注用 (1 バイアル中)				
	250	500	1000	2000	3000
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。				
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

効能又は効果

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

用法及び用量

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。

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。

重要な基本的注意

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。

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。

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。

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

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

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。

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。

3. 製品情報(ドラッグ・インフォメーション)

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。

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。

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

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

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。

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)。

14.1.3 他剤と混合しないこと。

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。

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。

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。

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。

14.2.2 凍結した溶液は使用しないこと。

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管することが望ましいが、室温(30℃以下)で保管することもできる。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。

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。

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管すること。

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。

その他の注意

15. その他の注意

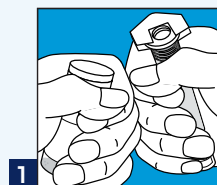
15.1 臨床使用に基づく情報

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

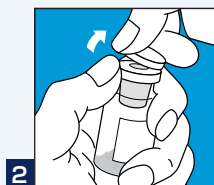
2024年3月改訂 電子添文(第2版)

参考. 溶解操作方法

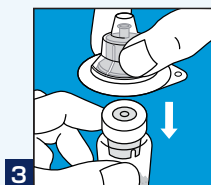
溶解操作の前に次の説明文を必ずご一読ください。



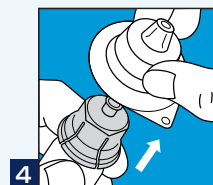
1 溶解する前に、未開封のバイアルと注射用水入シリンジを手で温める。



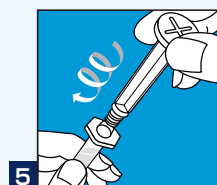
2 バイアルのキャップをはずす。ゴム栓をアルコール綿で消毒する。



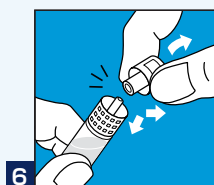
3 平らな場所にバイアルをおき、バイアルアダプターの保護シートをはがし、ケースに入れたまま、バイアルアダプターをバイアルに**しっかり**押し下げる。



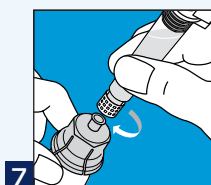
4 バイアルアダプターのケースをはずす。



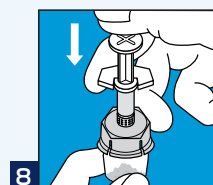
5 注射用水入シリンジの上部にあるゴム栓にプランジャーを時計回りに回しながら接続する。



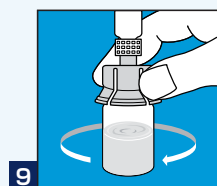
6 注射用水入シリンジのキャップをつなぎ目で**折るよう**にしてははずす。



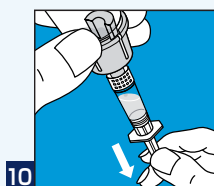
7 バイアルアダプターに注射用水入シリンジを時計回りに回しながら接続する。



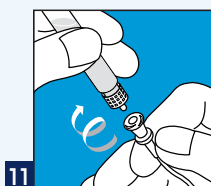
8 注射用水入シリンジのプランジャーを**ゆっくり**押し下げ、注射用水をバイアル内に入れる。



9 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 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。

参考. 使用時の留意点

- 輸注セットは1回限りの使用になっていますので再使用はしないでください。
- 万一包装等に破損や異物の付着等の異常が認められる場合は使用しないでください。
- 翼付針の針先及び翼付針とシリンジ接続部分、バイアルアダプター内の針、バイアルアダプターとシリンジ接続部分、シリンジの先端（翼付針との接続部分）、プランジャーの側面、プランジャー接続部分、絆創膏のパット部分には直接触れないでください。
- アルコール綿は粘膜、創傷面には使用しないでください。また、目に入らないように注意してください。
- 今までに薬や化粧品によるアレルギー症状（例えば、発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等）を起こしたことがある人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください。
- アルコール綿、絆創膏の使用後、発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等があらわれた場合は使用を中止し、主治医に相談してください。
- その他
 - ・清潔な場所で使用してください。
 - ・手を石鹸でよく洗ってから使用してください。
 - ・冷蔵庫内では食品等と区別して保管し、フリーザー（冷凍庫）の中には入れないでください。
 - ・原則として、本輸注セット以外の医療機器等は使用しないでください。

注意

- 注射用水入シリンジの包装パック内は滅菌されていませんので、シリンジの先端（翼付針との接続部分）等が触れないようご注意ください。
- ゴム栓の一部が削られバイアル中に落下してしまった場合には、注射しないでかかりつけの医療機関に返品してください。
- 添付の溶解液を使用してください。
- 輸注セットに入っている翼付針を使用してください。
- 本品使用後の注意
 - ・本品使用後は、かかりつけの医療機関の指導に従って廃棄してください。

4. 製造工程

産生細胞及び培養工程

コバールトリイは、オクトコグ アルファ（販売終了）のセルバンクに、ヒト熱ショックタンパク質 70 (HSP70) 遺伝子を導入することにより、新たに樹立したセルバンクから産生されます。連続培養では、オクトコグ アルファの産生培地に添加していたヒト血漿タンパク溶液を除去しており、培養工程以降においては、動物及びヒト血漿由来物質を添加していません。

また、ウイルス対策として、培養工程において、界面活性剤によるウイルス不活化処理を実施しています。

精製工程

コバールトリイの精製工程においては、アフィニティクロマトグラフィー（抗第Ⅷ因子マウスモノクローナル抗体ほか）及びイオン交換クロマトグラフィーにより精製を行っています。

また、ウイルス除去処理として、ポアサイズ 20nm のナノフィルトレーションを追加しました。これにより、直径の短い、非エンベロープウイルスに対する除去率の向上、潜在的リスクの低減を図っています。

産生細胞及び培養工程

(HSP70の遺伝子を導入した)
コバールトリイのセルバンク

連続培養
及び産生細胞 (BHK 細胞) の分離

第Ⅷ因子の単離

界面活性剤処理
(ウイルス不活化処理)

HSP: ヒト熱ショックタンパク質、BHK: ベビーハムスター腎

精製工程

アフィニティクロマトグラフィー

イオン交換クロマトグラフィー

ナノフィルトレーション (20nm)
(ウイルス除去処理)

限外ろ過・透析

凍結乾燥

5. 臨床成績

本剤は、以下の臨床試験に基づき承認されました。これらの臨床試験には、一部承認用法及び用量と異なる症例が含まれます (p.11、p.14、p.17、p.22が該当) が、承認時評価資料として紹介します。

臨床試験の概要

治療歴のある12歳以上の重症血友病A患者 (FⅧ活性:1%未満) を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (試験12954)^{2,3)} 及び日本人を含む国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (試験14319)⁴⁾、ならびに治療歴のある12歳以下の小児の重症血友病A患者 (FⅧ活性:1%未満) を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (試験13400)⁵⁾ を実施し、コバルトトリイの有効性及び安全性を評価しました。

試験	試験12954 LEOPOLD I				試験14319 LEOPOLD II 第Ⅱ/Ⅲ相	試験13400 LEOPOLD Kids 第Ⅲ相
	パートA 第Ⅰ相	パートB 第Ⅱ/Ⅲ相	パートC 第Ⅱ/Ⅲ相	パートB 継続投与期間		
目的	薬物動態、安全性	有効性、安全性	手術時の有効性、安全性	有効性、安全性	有効性、安全性、日本人データ	小児の有効性、安全性、薬物動態
対象	12~65歳の治療歴のある重症血友病A患者28例 [薬物動態解析対象集団:26例]	12~65歳の治療歴のある重症血友病A患者62例	12~65歳の治療歴のある重症血友病A患者5例 (大手術例)	パートBを終了し、コバルトトリイの継続投与を希望する患者55例	12~65歳の治療歴のある重症血友病A患者80例 (うち、日本人8例)	12歳以下 (小児) の治療歴のある重症血友病A患者51例
試験デザイン	無作為化、非盲検、クロスオーバー法	無作為化、非盲検、クロスオーバー法	非盲検		無作為化、非劣性及び優越性、非盲検、クロスオーバー法	非盲検、非対照
投与量	コバルトトリイ又はオクトコグアルファ (販売終了) を50IU/kg ^{*1}	20~50IU/kg・週2~3回投与 ^{*1}	オクトコグアルファの推奨用法・用量	パートBでの投与量に準じる (コバルトトリイ:20~50IU/kg ^{*1})	●定期補充療法 低用量群:20~30IU/kg・週2回投与 ^{*1} 高用量群:30~40IU/kg・週3回投与 ●出血時補充療法 オクトコグアルファの推奨用量	25~50IU/kg・週2回以上投与 ^{*1}
投与期間	3日以上の上休薬期間において各製剤をクロスオーバー法にて単回投与	CS/EP及びCS/ADJ評価期間各6か月間、計12か月間	手術前の入院から退院までの期間 (最長3週間)、各被験者が手術に伴って必要とする期間	12か月間	12か月間	曝露日数が50日以上となるまでの期間 (約6~8か月間)
主要評価項目	薬物動態	CS/EP及びCS/ADJ評価期間における全出血のABR	手術時投与の止血管理	総出血のABR	全出血のABR	投与後48時間以内に発現した全出血のABR
主なその他の有効性評価項目	生体内回収率	・出血の種類別のABR ・出血に対する治療内容 ・出血時の治療効果に関する患者の評価	—	・出血の種類別のABR ・出血に対する治療内容 ・出血時の治療効果に関する患者の評価	・出血の種類別のABR ・出血に対する治療内容 ・出血時の治療効果に関する患者の評価	副次評価項目 ・全出血のABR ・大手術及び小手術時投与の止血管理

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

総出血:全出血、その他の理由による投与 (最悪の事態に備える場合) の非出血時投与を出血とみなす

CS/EP:欧州薬局方に準じた合成基質法 (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

ABR:推定年間出血率

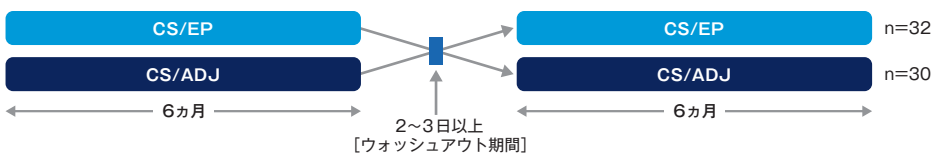
IU:国際単位

*1:コバルトトリイ静注用の国内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。

5. 臨床成績

海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (試験 12954:LEOPOLD I・パートB、パートC) (海外データ)²⁾

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]

目的	重症血友病A患者を対象として、定期補充療法下でのコバルトリイの有効性及び安全性を評価する。
対象	治療歴のある重症血友病A患者 パートB:62例、パートC:5例 ■主な患者登録基準 <ul style="list-style-type: none"> ・12~65歳の男性で、重症血友病A (FⅧ活性:1%未満) ・遺伝子組換え型FⅧ製剤又は血漿由来FⅧ製剤の曝露日数が合計150日以上 ・FⅧに対するインヒビター陰性 (Nijmegen 変法によるインヒビター力価 0.3BU/mL 未満)、かつFⅧ製剤の効果減弱を示唆する臨床徴候又は症状が認められない ・過去にインヒビター発生が認められていない (ベセスダ法によるインヒビター力価 0.6BU/mL 未満) ・(パートCのみ) 周期的にFⅧ製剤による処置が必要な大手術が、スクリーニング後6週間以内に予定されている
試験デザイン	パートB:無作為化、非盲検、クロスオーバー法 パートC:非盲検
試験方法	■パートB: コバルトリイによる定期補充療法 (20~50IU/kg [*] 、週2~3回、1~15分かけて静脈内投与) を1年間実施した。CS/EP及びCS/ADJの2種類の表示力価に基づく投与量を各6か月間投与し、クロスオーバー法により比較した。各評価期間の間に2~3日以上 [ウォッシュアウト期間] を置いた。 
	■パートC:大手術実施群 オクトコグ アルファ (販売終了) の大手術時における標準的な用法・用量に従って、CS/EPに基づく投与量を投与した。投与期間は、手術前から退院時又は最長3週間までとした。
評価項目	■有効性の評価項目 主要評価項目 (パートB): CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間における全出血に基づく推定年間出血率 その他の評価項目: <ul style="list-style-type: none"> ・出血の種類別の推定年間出血率 ・出血の特徴 (発現部位別、出血様式、程度) ・定期補充療法及び各出血に対するFⅧ使用量 ・出血に対する治療内容 (1回の出血エピソードの治療に要した投与回数、2回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合) ・出血時の治療効果に関する患者の評価 ・大手術及び小手術時投与の止血管理 (出血量、輸血量、止血関連術後合併症を含む) ・CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間におけるFⅧの生体内回収率及びトラフ濃度 ・QOL ・(パートCのみ) 手術時投与の止血管理 ■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	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) 別の解析を行うことが事前規定された。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。

*コバルトリイ静注用の国内の承認された用法及び用量は「定期的投与する場合、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。

CS/EP: 欧州薬局方に準じた合成基質法 (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

IU: 国際単位

BU: ベセスダ単位

HCP: 宿主由来タンパク質

主要評価項目：CS/EP及びCS/ADJ評価期間における全出血の推定年間出血率(ABR)

62例中46例に236件の出血が認められ、全出血に基づくABR(中央値)は1.03回/年でした。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/年でした。

		CS/EP (n=62)	CS/ADJ (n=61)	全体 (n=62)
推定年間出血率, 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

・6ヵ月ごとのABR

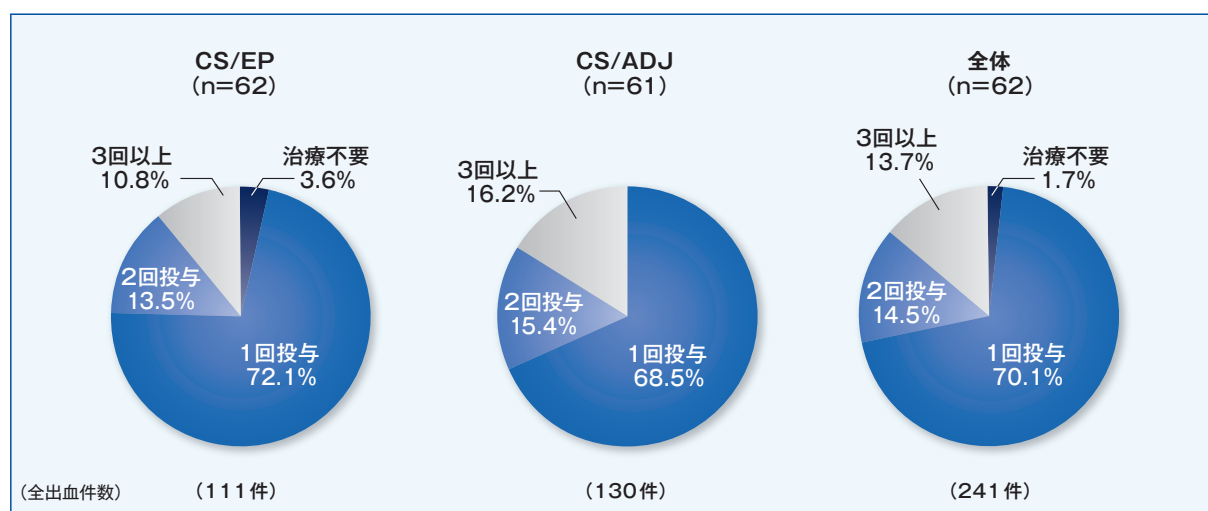
6ヵ月間の推定年間出血率 回/年		CS/EP	CS/ADJ	全体
前半	n 中央値(範囲)	30 2.01(0.0-17.4)	32 1.93(0.0-29.1)	62 1.98(0.0-29.1)
後半	n 中央値(範囲)	32 0.0(0.0-22.8)	29 0.0(0.0-20.1)	61 0.0(0.0-22.8)

その他の評価項目

■ 出血時の治療内容(止血に要した投与回数)

241件の出血に対してコバルトリーが484回投与されました。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%)でした。予定された定期補充療法以外の追加投与を必要としなかったのは4件(1.7%)であり、2回以下の投与により止血に至った出血は208件(86.3%)でした。

また、CS/EP評価期間及びCS/ADJ評価期間における2回以下の投与により止血できた出血の割合は各々89.2%、83.9%でした。



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。

5. 臨床成績

■ 出血時の治療効果に関する患者の評価

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」でした。

	CS/EP (n=62)	CS/ADJ (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)

安全性の評価項目

■ FⅧに対するインヒビターの発現

試験期間中にインヒビターの発現は認められませんでした。

■ 抗HSP70抗体、抗BHK/HCP抗体の産生

試験期間中に抗HSP70抗体が陽性となったのは1例でしたが、期間終了時まで基準値に回復し、当初より抗HSP70抗体陽性であった1例は陰性に転じました。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りました。

副作用

パートB：副作用の発現は、安全性評価対象62例中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)認められました。重篤な副作用、投与中止例、死亡例は報告されませんでした。

パートC：パートCの期間中、副作用の発現は認められませんでした。

8. 重要な基本的注意

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。

海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の継続投与期間

(試験12954:LEOPOLD I・パートB継続投与期間)(海外データ)³⁾

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]

目的	コバルトトリイの長期投与(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を評価する。
対象	治療歴のある重症血友病A患者で試験12954パートBを終了した55例(主な患者登録基準はp.11参照)
試験デザイン	非盲検
試験方法	コバルトトリイ 20~50IU/kg*を週2~3回、1~15分かけて静脈内投与した。CS/EPによる投与量に基づいて定期補充療法を行った。継続投与期間は1年間とした。
評価項目	<p>■有効性の評価項目</p> <p>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</p> <p>その他の評価項目: ・全出血に基づく推定年間出血率 以下、パートBと同じ(p.11参照)</p> <p>■安全性の評価項目 パートBと同じ(p.11参照)</p>
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。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(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。

*コバルトトリイ静注用の国内の承認された用法及び用量は「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。

CS/EP: 欧州薬局方に準じた合成基質法(CS)で測定した表示力価に基づく投与量
IU: 国際単位

主要評価項目: 総出血の推定年間出血率(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/年でした。パートB及び継続投与期間を完了した55例の全期間(2年間)におけるABR(中央値)は1.99回/年でした。

		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)
推定年間出血率, 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) 合計	2.0(1:6) 232	1.0(0:5) 154	4.0(1:11) 386

Q1: 第1四分位, Q3: 第3四分位

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。

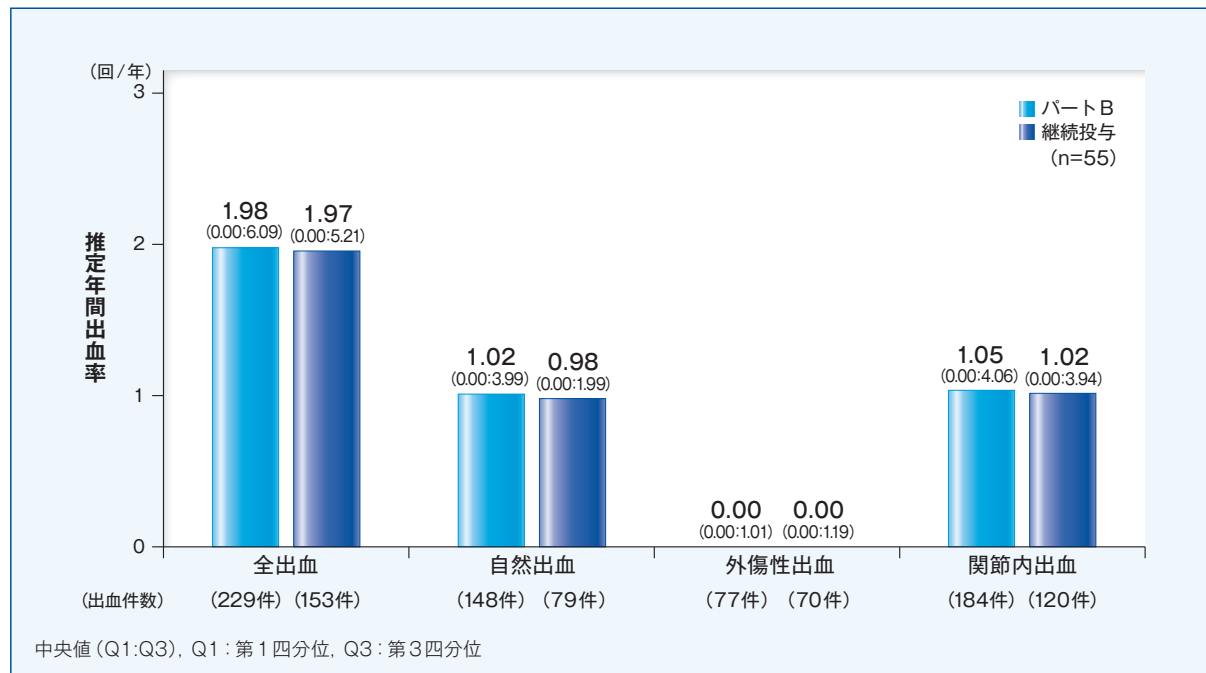
定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり20~40国際単位を週2回又は週3回投与し、12歳以下の小児に対しては、体重1kg当たり25~50国際単位を週2回、週3回又は隔日投与する。

5. 臨床成績

その他の評価項目

■ 全出血及び出血の種類別の推定年間出血率 (ABR)

パートBの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件に認められました。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/年でした。



安全性の評価項目

■ FⅧに対するインヒビターの発現

試験期間中にインヒビターの発現は認められませんでした。

■ 抗HSP70抗体、抗BHK/HCP抗体の産生

2例に抗HSP70抗体価の変動が認められました。開始時より陽性であった1例は、試験期間中に抗体価の上昇が認められましたが、期間終了時までに基準値に近い値に回復しました。もう1例は、パートBで陰性でしたが、継続投与期間中に陽性に転じました。いずれも炎症反応(感染症・関節痛)に伴うもので、臨床的な影響は認められませんでした。

パートB開始時に抗BHK/HCP抗体陽性であった2例は、いずれも継続投与期間終了時に陰性となりました。

副作用

副作用の発現は、55例中3例(5.5%)に4件(そう痒症2件、季節性アレルギー、急性心筋梗塞各1件)認められました。重篤な副作用として、急性心筋梗塞が1例に認められました。投与中止例は急性心筋梗塞が1例でした。死亡例は報告されませんでした。

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。

8. 重要な基本的注意

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。

試験 12954 : LEOPOLD I・パート B、パート C 及びパート B 継続投与期間 (海外データ)

■ 出血の種類及び止血管理

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ました。主な出血は軽度又は中等度の自然出血で、最も出血の多かった部位は関節でした。止血効果は評価可能な 383 件の出血のうち、296 件 (77.3%) が「非常に良好」又は「良好」で、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が可能でした。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/年でした⁶⁾。

	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%)

■ 大手術及び小手術時の止血管理

10 例に 12 件の大手術*1、及び 18 例に 26 件の小手術*2 が行われました。評価不能な 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」でした⁶⁾。

*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

大手術 (12 件) における止血管理

症例	手術名	手術時間	初回用量 (IU)	手術日投与量 (IU)	失血量 (mL) 術中/術後	輸血の有無	止血効果
1	コンパートメント症候群	40分	5,000	5,000	500/ND	無	良好
2	偽腫瘍切除	6時間56分	4,250	12,000	1,000/ND	有	良好
3	異物切除	2時間15分	4,065	15,447	500/80	無	良好
4	偽腫瘍摘出	9時間58分	4,065	11,382	1,000/ND	有	良好
5	鏡視下肘関節剥離術	1時間30分	4,000	7,000	100/140	無	良好
6	鏡視下足関節手術	報告なし	3,250	5,000	20/ND	無	良好
7	人工膝関節置換術	1時間15分	4,000	7,000	200/100	無	非常に良好
8	人工股関節置換術	1時間	4,000	10,000	300/420	無	良好
9	腹腔鏡視下胆嚢切除、肝生検	1時間30分	4,000	5,500	ND	無	良好
10	人工膝関節手術	2時間10分	5,000	11,000	2,200/ND	有	良好
11	肘の尺骨神経剥離術	報告なし	3,000	5,000	0/ND	無	非常に良好
12	人工膝関節置換術	1時間37分	3,500	7,500	350/150	無	良好

ND: データ記載なし

■ 副作用

安全性評価対象 62 例中 6 例 (9.7%) に副作用が認められました。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%) でした。重篤な副作用として、急性心筋梗塞が 1 例に認められました。投与中止例は急性心筋梗塞が 1 例でした。死亡例は報告されませんでした。

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)。

5. 臨床成績

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (試験14319:LEOPOLDⅡ)⁴⁾

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]

目的	重症血友病A患者を対象に、コバルト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を検証する。
対象	<p>治療歴のある重症血友病A患者80例 (うち、日本人8例)</p> <p>■ 主な患者登録基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 12~65歳の男性で、重症血友病A (FⅧ活性:1%未満) ・ 遺伝子組換え型FⅧ製剤又は血漿由来FⅧ製剤の曝露日数が合計150日以上 ・ FⅧに対するインヒビター陰性 (Nijmegen変法によるインヒビター力価0.3BU/mL未満) であり、かつ、製剤の効果減弱を示唆する臨床徴候又は症状が認められない ・ 過去にインヒビター発生が認められていない (ベセスダ法によるインヒビター力価0.6BU/mL未満)
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
試験方法	<p>定期補充療法では、低用量定期補充療法群は、コバルトトリイ 20~30IU/kg*を週2回、高用量定期補充療法群はコバルトトリイ 30~40IU/kgを週3回静脈内投与した。</p> <p>出血時補充療法及び定期補充療法中の破綻出血時のコバルトトリイの投与量は、出血の部位及び程度に応じて、各出血時に適切な標準治療に準拠して実施した。</p> <p>CS/EP及びCS/ADJの2種類の表示力価に基づく投与量を各6ヵ月間、クロスオーバー法にて計12ヵ月間投与した。</p> <p>*: 注射用量は規定範囲内で治験実施者が選択</p>
評価項目	<p>■ 有効性の評価項目</p> <p>主要評価項目: 全出血に基づく推定年間出血率 (検証的な解析項目)</p> <p>その他の評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血の種類別の推定年間出血率 ・ 出血の特徴 (発現部位別、出血様式、程度) ・ FⅧ使用量 (投与回数、定期補充療法としての投与回数、1回あたりの投与量) ・ 出血に対する治療内容 (1回の出血エピソードの治療に要した投与回数を含む) ・ 止血に要したコバルトトリイの投与回数が2回以下であった出血の全出血に対する割合 ・ 出血時の治療効果に関する患者の評価 ・ 大手術及び小手術時投与の止血管理 (出血量、輸血量、止血関連術後合併症を含む) ・ FⅧの生体内回収率及びトラフ濃度 ・ QOL <p>■ 安全性の評価項目</p> <p>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</p>
解析計画	<p>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。</p> <p>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。</p>

*コバルトトリイ静注用の国内の承認された用法及び用量は「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。

CS/EP: 欧州薬局方に準じた合成基質法 (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

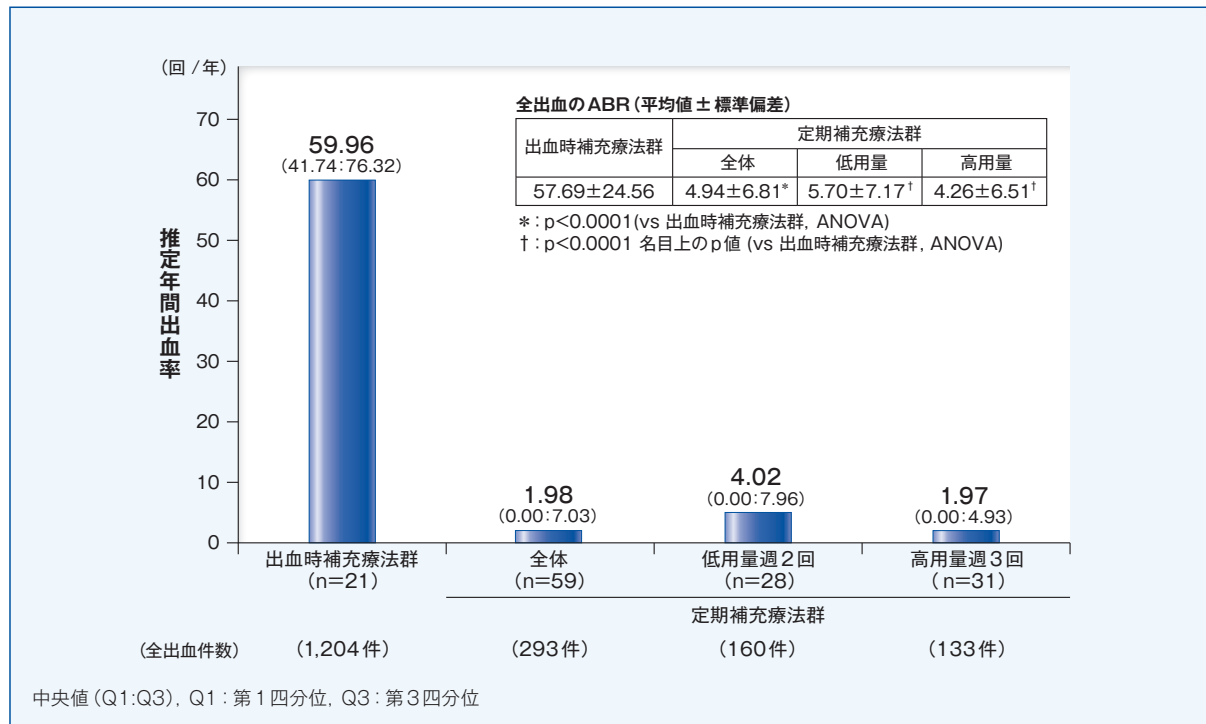
IU: 国際単位

BU: ベセスダ単位

主要評価項目：全出血の推定年間出血率（ABR）（検証的な解析結果）

定期補充療法群では 293 件、出血時補充療法群では 1,204 件の出血が認められました。全出血の ABR（中央値）は、定期補充療法群で 1.98 回/年、出血時補充療法群で 59.96 回/年でした。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ました ($p < 0.0001$ 、ANOVA)。

出血時補充療法群と比較した全出血の ABR（中央値）の減少率は、低用量定期補充療法群では 93.3%、高用量定期補充療法群では 96.7% でした。



その他の評価項目

■ 出血の種類別の推定年間出血率（ABR）

出血の種類別の ABR（中央値）は、出血時補充療法群では、自然出血 42.09 回/年、外傷性出血 8.11 回/年、関節内出血 38.76 回/年であり、定期補充療法群では、自然出血 0.99 回/年、外傷性出血 0 回/年、関節内出血 1.97 回/年でした。

出血の種類別の推定年間出血率 回/年	出血時補充療法群 (n=21)	定期補充療法群		
		全体 (n=59)	低用量週 2 回 (n=28)	高用量週 3 回 (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

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。

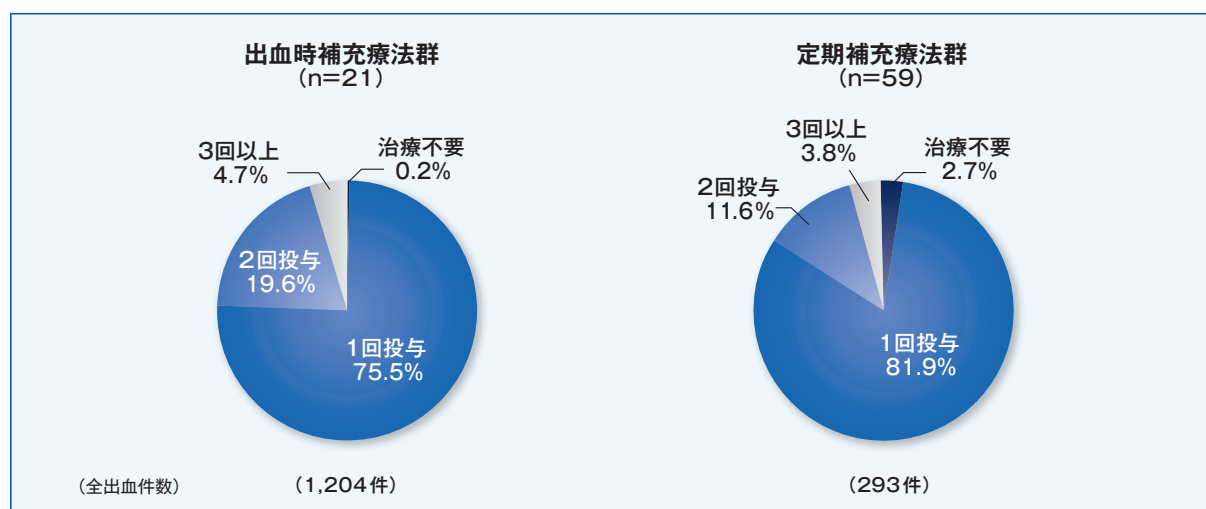
定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20~40 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与し、12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25~50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。

5. 臨床成績

■ 出血時の治療内容（止血に要した投与回数、1回あたりの投与量）

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）に対してコバルトトリイが1,607回投与されました。このうち、コバルトトリイの2回以下の投与により止血に至った出血は1,147件（95.3%）でした。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）に対してコバルトトリイが352回投与されました。このうち、コバルトトリイの2回以下の投与により止血に至った出血は282件（96.2%）でした。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回でした。

なお、定期補充療法中の破綻出血時の治療のために投与されたコバルトトリイの平均投与量は29.6IU/kg/回であり、出血時補充療法でのコバルトトリイの平均投与量は23.9IU/kg/回でした。



■ 出血時の治療効果に関する患者の評価

患者評価による止血効果が「非常に良好」又は「良好」であったのは、出血時補充療法群では評価可能であった1,196件のうち834件（69.7%）で、定期補充療法群では評価可能であった279件のうち172件（61.6%）でした。

		出血時補充療法群 (n=21)	定期補充療法群 (n=59)
総出血件数		1,204	293
止血効果評価可能件数		1,196	279
止血効果, n (%)	非常に良好	335 (28.0)	48 (17.2)
	良好	499 (41.7)	124 (44.4)
	やや良好	346 (28.9)	95 (34.1)
	不十分	16 (1.3)	12 (4.3)
	不明	8	14
	非常に良好又は良好	834 (69.7)	172 (61.6)

■ 大手術及び小手術時の止血管理

- 大手術は1例で1件、痔核切除のための待機的手術が実施されました。出血量は手術中50mL、手術後18mLと想定範囲内であり、輸血の必要はありませんでした。手術当日、コバルトトリイを2回（朝（手術前）に3,252IU、夕方（手術後）に3,252IU）投与し、手術中の止血管理は「非常に良好」と評価されました。
- 小手術は14例で20件実施されました（ほとんどは歯科治療）。手術中のコバルトトリイの投与量は1,500～4,878IUでした。手術中の最大出血量は30mLであり、手術後の出血、輸血を要した患者はいませんでした。手術中の止血管理は、評価を得られなかった1例を除いていずれも、「非常に良好」又は「良好」でした。止血関連の合併症の発現は認められませんでした。

安全性の評価項目

■ FⅧに対するインヒビターの発現

試験期間中にインヒビターの発現は認められませんでした。

■ 抗HSP70抗体、抗BHK/HCP抗体の産生

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例でしたが、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ました。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した。

副作用

副作用の発現は、安全性評価対象80例中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%))認められました。重篤な副作用、投与中止例、死亡例は報告されませんでした。

8. 重要な基本的注意

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。

5. 臨床成績

サブグループ解析：日本人集団の解析⁷⁾

7) 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の部分集団解析(日本人集団/外国人集団)]

■ 出血時補充療法群及び定期補充療法群における推定年間出血率(ABR)

日本人集団(8例)において、202件の出血が認められました。全出血のABR(中央値)は、出血時補充療法群で59.96回/年、定期補充療法群で1.97回/年でした。外国人集団における全出血のABR(中央値)は、出血時補充療法群で56.70回/年、定期補充療法群で1.98回/年でした。

治療方法	日本人集団		外国人集団	
	n	推定年間出血率 回/年	n	推定年間出血率 回/年
出血時補充療法群	3	59.96 (37.08 : 73.75)	18	56.70 (41.74 : 78.65)
定期補充療法群(全体)	5	1.97 (0.00 : 6.90)	54	1.98 (0.00 : 7.03)

中央値(Q1:Q3), Q1:第1四分位, Q3:第3四分位

■ 出血時の治療内容(止血に要した投与回数)

日本人集団では、出血治療のためのコバルトトリイ投与が、出血時補充療法群で171件の出血に対して263回、定期補充療法群で31件の出血に対して37回行われました。このうち、2回以下の投与により止血に至った出血は出血時補充療法群で155件(90.6%)、定期補充療法群で29件(93.6%)でした。

治療法	日本人集団		外国人集団	
	出血時補充療法群 (n=3)	定期補充療法群(全体) (n=5)	出血時補充療法群 (n=18)	定期補充療法群(全体) (n=54)
出血回数	171	31	1,033	262
出血エピソードあたりの投与回数				
中央値(範囲)	1.0 (1-20)	1.0 (1-3)	1.0 (0-5)	1.0 (0-7)
計	263	37	1,344	315
止血に要した投与回数別の出血件数(%)				
治療不要	0	0	2 (0.2)	8 (3.1)
1回投与	140 (81.9)	27 (87.1)	769 (74.4)	213 (81.3)
2回投与	15 (8.8)	2 (6.5)	221 (21.4)	32 (12.2)
2回以下	155 (90.6)	29 (93.6)	992 (96.0)	253 (96.6)

■ 薬物動態

日本人患者4例を対象とした50IU/kg単回投与時の各種薬物動態パラメータは、薬物動態の項(p.26)をご参照ください。

■ 免疫原性

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ませんでした。

抗HSP70抗体は、すべての評価時点において、個々の患者における抗体値の増加又は減少が認められましたが、出血時補充療法群及び定期補充療法群の中央値は12カ月の投与期間中に特記すべき変動は認められませんでした。また、抗BHK/HCP抗体陽性を示した患者は認められませんでした。

■ 副作用

安全性評価対象8例のうち、副作用(臨床検査値異常を含む)は認められませんでした。

8. 重要な基本的注意

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。

海外第Ⅲ相臨床試験 (試験13400:LEOPOLD Kids・パートA) (海外データ)⁵⁾

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]

目的	小児重症血友病A患者を対象に、コバルトトリイの定期補充療法下での安全性及び有効性を検討する。
対象	治療歴のある小児重症血友病A患者51例 (6歳未満:25例、6~12歳:26例) ■ 主な患者登録基準 ・12歳以下の男児で、重症血友病A (FⅧ活性:1%未満) ・いずれかのFⅧ製剤の曝露日数が50日以上 ・FⅧに対するインヒビター陰性 (FⅧ製剤の最終投与後2~3週間以内に実施したNijmegen変法によるインヒビター力価0.6BU/mL未満) であり、インヒビター発生の既往がない (ベセスダ法によるインヒビター力価1.0BU/mL以下の発生が1回のみであり、その後連続して3回以上0.6BU/mL未満の陰性であるものは可)
試験デザイン	非盲検、非対照
試験方法	コバルトトリイ25~50IU/kgを週2回以上*静脈内投与し、定期補充療法を実施。投与期間は曝露日数が50日以上となるまでの期間 (約6~8ヵ月間)
評価項目	■ 有効性の評価項目 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 主な副次評価項目: ・定期補充療法中の全出血の推定年間出血率 ・大手術及び小手術時投与の止血管理 (出血量、輸血量、止血関連術後合併症を含む) その他の評価項目: ・出血しなかった患者の割合 ・定期補充療法の各投与後48時間以内に発現した出血の種類別の推定年間出血率 ・出血の種類別の推定年間出血率 ・標的関節を有する患者における標的関節内出血率 ・止血に要した投与回数 ・すべての投与及び定期補充療法におけるFⅧ使用量 (投与回数、1回あたりの投与量等) ・出血時投与及び手術時投与におけるFⅧ使用量 ・出血の特徴 ・出血時の治療効果に関する患者の評価 ■ 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に対する抗体)、臨床検査値、バイタルサイン
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。

*コバルトトリイ静注用の国内の承認された用法及び用量は「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。

IU: 国際単位
BU: ベセスダ単位

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。

5. 臨床成績

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) (主要評価項目及びサブグループ解析)

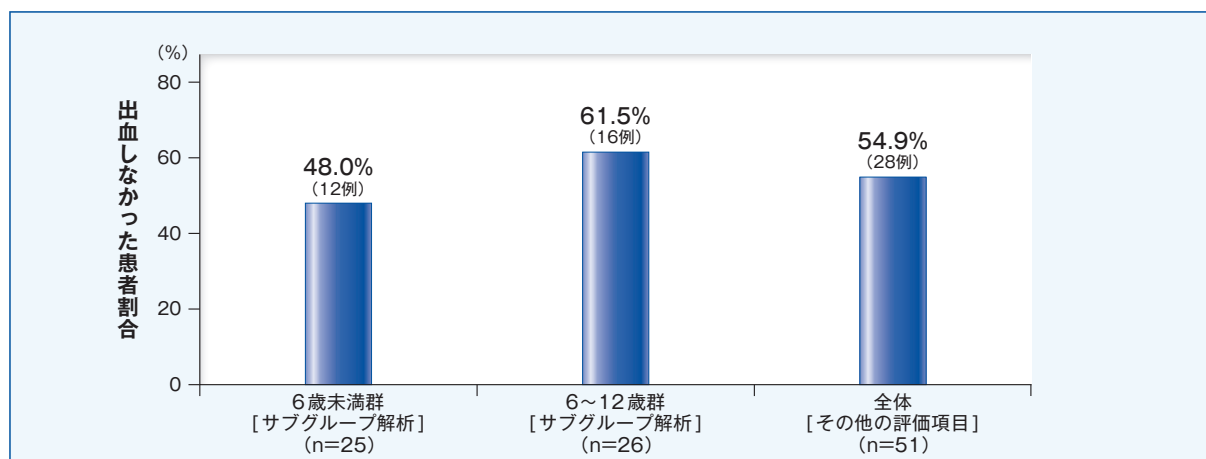
定期補充療法の各投与後48時間以内の出血は、23例53件報告されました。各患者に発現した定期補充療法の各投与後48時間以内の全出血のABR(中央値)は0回/年でした。年齢層別のABR(中央値)は、6~12歳群では0回/年、6歳未満群では1.88回/年でした。

定期補充療法の投与から48時間以内		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)	全体 [主要評価項目] (n=51)
全出血の推定年間出血率, 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)
全出血数, 件	中央値(Q1:Q3) 合計	1.00(0.00:2.00) 28	0.00(0.00:1.00) 25	0.00(0.00:2.00) 53

Q1: 第1四分位, Q3: 第3四分位

■ 出血しなかった患者の割合(その他の評価項目及びサブグループ解析)

定期補充療法の各投与後48時間以内に出血しなかった患者の割合は、全体では54.9%(28/51例)でした。年齢層別にみると、6~12歳群では61.5%、6歳未満群では48.0%でした。



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。

副次評価項目

■ 定期補充療法中の全出血の推定年間出血率 (ABR) (副次評価項目及びサブグループ解析)

定期補充療法の全出血は97件報告され、全出血のABR(中央値)は、1.90回/年でした。また、出血しなかった患者の割合は45.1%(23/51例)でした。

定期補充療法中		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)	全体 [副次評価項目] (n=51)
全出血の推定年間出血率, 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)
全出血数, 件	中央値(Q1:Q3) 合計	1.00(0.00:3.00) 52	0.50(0.00:3.00) 45	1.00(0.00:3.00) 97
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

■ 大手術及び小手術時の止血管理

1例(6歳)において1件の大手術が実施されました。麻酔下で12歯の抜歯が行われ、手術中の出血はなく、輸血の必要はありませんでした。手術当日、コバールトリイを2回、合計2,500IU(108.7IU/kg)投与し(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」と評価されました。

本試験期間中に小手術は報告されませんでした。

その他の評価項目

■ 定期補充療法の各投与後48時間以内に発現した出血の種類別の推定年間出血率 (ABR) (その他の評価項目及びサブグループ解析)

定期補充療法の各投与後48時間以内に発現した出血53件のうち、主な出血は、自然出血が9件、外傷性出血が32件で、関節内出血が17件でした。

自然出血及び関節内出血に基づくABR(中央値)は、6歳未満群と6~12歳群とも、0回/年でした。また、60.4%(32/53件)と最も多く認められた外傷性出血のABR(中央値)は、両年齢群とも0回/年でした。

出血の種類別の推定年間出血率 回/年	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)	全体 [その他の評価項目] (n=51)
全出血	1.88(0.00:3.97)	0.00(0.00:1.96)	0.00(0.00:3.95)
自然出血	0.00(0.00:0.00)	0.00(0.00:0.00)	0.00(0.00:0.00)
外傷性出血	0.00(0.00:2.03)	0.00(0.00:1.90)	0.00(0.00:1.94)
関節内出血	0.00(0.00:0.00)	0.00(0.00:0.00)	0.00(0.00:0.00)

中央値(Q1:Q3), Q1: 第1四分位, Q3: 第3四分位

■ 出血時の治療内容（止血に要した投与回数、1回あたりの投与量）

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、コバルトトリイが134回投与されました。このうち65件（67.0%）は1回投与、6件（6.2%）は2回投与で止血し、2回以下の投与により止血に至った出血は87件（89.7%）でした。また、16件（16.5%）の出血は本剤の投与を行うことなく、回復しました。

なお、定期補充療法中の破綻出血時の治療のために投与された本剤の平均投与量は38.6IU/kg/回でした。

■ 出血時の治療効果に関する患者（介護人）の評価（その他の評価項目及びサブグループ解析）

患者又は介護人评价による止血効果が「非常に良好」又は「良好」であったのは、6歳未満群では評価可能であった44件のうち43件（97.7%）で、6～12歳群では評価可能であった37件のうち30件（81.1%）でした。

		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)	全体 [その他の評価項目] (n=51)
総出血件数		52	45	97
止血効果評価可能件数		44	37	81
止血効果, n (%)	非常に良好	20 (45.5)	12 (32.4)	32 (39.5)
	良好	23 (52.3)	18 (48.6)	41 (50.6)
	中等度	0 (0.0)	7 (18.9)	7 (8.6)
	不十分	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.2)
	不明	8	8	16
	非常に良好又は良好	43 (97.7)	30 (81.1)	73 (90.1)

急性出血時の止血効果の評価基準

- ・非常に良好：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
- ・良好：明らかに疼痛又は出血の兆候は改善されたが、完全な消失にはさらに1回以上の投与が必要と思われた
- ・中等度：わずかに出血の兆候は改善されたが、完全な消失にはさらに1回以上の投与が必要であった
- ・不十分：疼痛又は出血の兆候の改善はなかった又は悪化した

安全性の評価項目

■ FⅧに対するインヒビターの発現

本試験期間中にインヒビターの発現は認められませんでした。

■ 抗HSP70抗体の産生

抗HSP70抗体に対して1回以上陽性を示した患者が1例認められました。本患者は、ベースライン時に陽性でしたが、最終来院時の検査結果は陰性でした。

副作用

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）が認められました。本試験において、重篤な副作用、投与中止例、死亡例は報告されませんでした。

8. 重要な基本的注意

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。

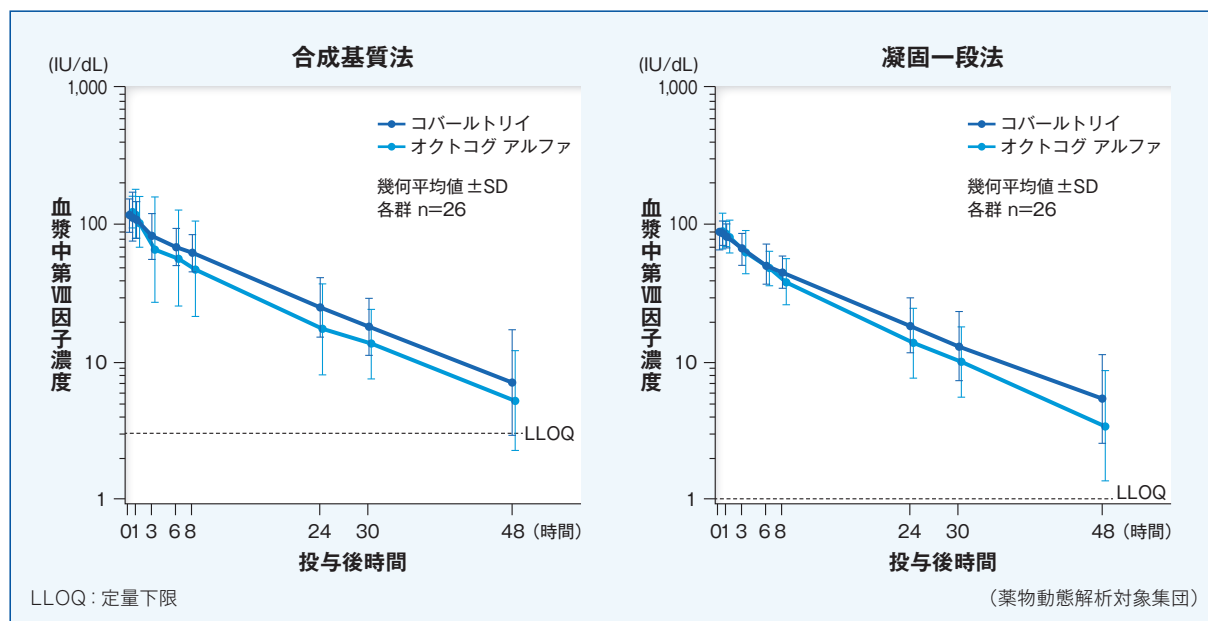
6. 薬物動態

血中濃度推移

単回投与 (外国人データ) [海外第 I 相臨床試験 (試験 12954 : LEOPOLD I・パートA)]²⁾

12~65 歳の治療歴のある重症血友病 A 患者 (FⅧ活性 : 1%未満) 26 例に、コバルトトリイ又はオクトコグアルファ (販売終了) 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 時間後の血漿中第Ⅷ因子濃度を合成基質法及び凝固一段法にて測定しました。コバルトトリイ及びオクトコグアルファの血漿中第Ⅷ因子濃度推移は、下図に示すとおりでした。2 剤の血漿中第Ⅷ因子濃度 (幾何平均値) は、いずれの測定法においても時間とともに低下し、48 時間後にはコバルトトリイでは 5.5IU/dL、オクトコグアルファでは 3.5IU/dL となりました (測定法 : 凝固一段法)。

血漿中第Ⅷ因子濃度推移



合成基質法で測定した薬物動態パラメータは、下表のとおりでした。AUC 及び C_{max} は、コバルトトリイとオクトコグアルファの比の 90%CI の下限値が事前に規定した非劣性の閾値 (0.8) を上回ったことから、コバルトトリイのオクトコグアルファに対する薬物動態の非劣性が示されました。また事前規定された探索的解析において、AUC、 $t_{1/2}$ 及び CL については、2 剤間で有意差が認められました (各々、 $p=0.0003$ 、 0.0016 、 0.0003 、名目上の p 値、ANOVA)。

薬物動態パラメータ (12歳以上)

パラメータ	コバルトトリイ群	オクトコグアルファ群	最小二乗平均比*1 [90%CI]	最小二乗平均比*1 [95%CI] (p 値*2)
AUC, IU・h/dL	1,890 (36.1%)	1,580 (39.9%)	1.19 [1.11;1.28]	1.19 [1.09;1.30](0.0003)
C_{max} , IU/dL	130 (23.0%)	136 (23.8%)	0.96 [0.86;1.06]	0.96 [0.85;1.08](0.4503)
$t_{1/2}$, h	13.8 (28.0%)	12.0 (28.2%)	NC	1.15 [1.06;1.24](0.0016)
Vss, dL/kg	0.511 (31.0%)	0.521 (32.0%)	NC	0.98 [0.89;1.08](0.6661)
CL, dL/h/kg	0.0265 (36.1%)	0.0316 (39.9%)	NC	0.84 [0.77;0.91](0.0003)

幾何学平均値 (変動係数)、合成基質法

NC : 算出せず、*1 : コバルトトリイ/オクトコグアルファ、*2 : ANOVA

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

IU : 国際単位

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。

6. 薬物動態

反復投与(外国人データ)[海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(試験12954:LEOPOLD I・パートB)]²⁾

12~65歳の重症血友病A患者(FⅧ活性:1%未満)19例に、コバルトトリイ20~50IU/kgを6ヵ月間定期補充療法により反復投与したとき、本剤50IU/kgの初回投与時と反復投与後に50IU/kgを投与した際の薬物動態パラメータは下表のとおりでした。

薬物動態パラメータ(12歳以上)

コバルトトリイ群 (n=19)	AUC,IU・h/dL	C _{max} ,IU/dL	CL,dL/h/kg	t _{1/2} ,h	V _{ss} ,dL/kg
反復投与	2,010(31.8%)	127(18.6%)	0.0248(30.5%)	13.2(28.8%)	0.467(15.8%)
単回投与	2,050(36.3%)	134(15.0%)	0.0243(36.3%)	13.8(28.6%)	0.468(21.2%)

幾何平均値(変動係数),合成基質法

単回投与(日本人データ)[国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(試験14319:LEOPOLDⅡ)]⁴⁾ (外国人データ)[海外第Ⅰ相臨床試験(試験12954:LEOPOLD I・パートA)]²⁾

12~65歳の重症血友病A患者(FⅧ活性:1%未満)を対象とした、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験における日本人患者4例及び海外第Ⅰ相試験・パートAの26例に、コバルトトリイ50IU/kgを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりでした。

薬物動態パラメータ(12歳以上)

	生体内回収率 ^a , kg/dL	AUC,IU・h/dL	C _{max} ,IU/dL	CL,dL/h/kg	t _{1/2} ,h	V _{ss} ,dL/kg
日本人集団 (n=4)	2.40±0.16* ¹	1,850(34.9%)	136(12.0%)	0.0297(30.7%)	12.8(23.0%)	0.527(8.39%)
外国人集団 (n=26)	2.03±0.51* ²	1,890(36.1%)	130(23.0%)	0.0265(36.1%)	13.8(28.0%)	0.511(31.0%)

幾何平均値(変動係数),a:算術平均値±SD,*¹:n=5,*²:n=54,合成基質法

小児における薬物動態(外国人データ) [海外第Ⅲ相臨床試験(試験13400:LEOPOLD Kids・パートA)]⁵⁾

治療歴のある12歳以下の重症血友病A患者(FⅧ活性:1%未満)15例に、コバルトトリイ50IU/kgを単回静脈内投与したときの年齢層別及び全体の薬物動態パラメータは下表のとおりでした。

薬物動態パラメータ(12歳以下)

	生体内回収率 ^a , kg/dL	AUC,IU・h/dL	C _{max} ,IU/dL	CL,dL/h/kg	t _{1/2} ,h	V _{ss} ,dL/kg
6歳未満群 (n=5)	1.63±0.31* ¹	1,330(29.4%)* ⁴	74.2(40.5%)	0.0368(25.1%)* ⁴	11.8(27.0%)* ⁴	0.636(20.6%)* ⁴
6~12歳群 (n=10)	1.76±0.42* ²	1,160(34.7%)	79.8(23.5%)	0.0432(34.8%)	11.9(16.6%)	0.761(28.6%)
全体 (n=15)	1.69±0.37* ³	1,200(32.8%)* ⁵	77.9(28.7%)	0.0413(32.2%)* ⁵	11.9(18.9%)* ⁵	0.723(27.1%)* ⁵

幾何平均値(変動係数),a:算術平均値±SD,*¹:n=24,*²:n=25,*³:n=49,*⁴:n=4,*⁵:n=14,合成基質法

$$\text{生体内回収率(kg/dL)} = [\text{投与後のFⅧ活性(IU/dL)} - \text{投与前のFⅧ活性(IU/dL)}] \times \text{体重(kg)} / \text{投与量(IU)}$$

IU:国際単位

分布 (外国人データ)²⁾

コバルトリイは完全長の遺伝子組換え型ヒトFⅧであり、静脈内投与された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ます。

治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (試験 12954 : LEOPOLD I) において、コバルトリイ 50IU/kg を単回投与したときの定常状態における V_{ss} は 0.511 dL/kg でした (合成基質法)。

代謝・排泄

コバルトリイは完全長の遺伝子組換え型ヒトFⅧ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、代謝試験及び排泄試験は実施しませんでした。

薬物動態学的薬物相互作用

オクトコグ アルファ (販売終了) 及び他の rFⅧ製剤において、薬物相互作用は認められていないため、非臨床薬物相互作用試験は実施しませんでした。

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. 薬効薬理

作用機序 1,8)

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。

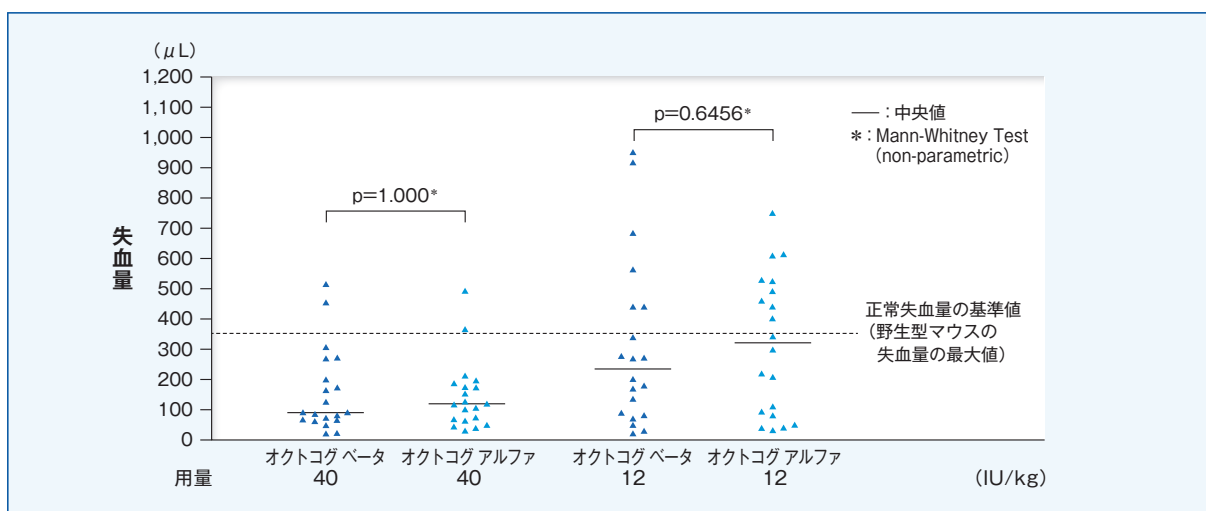
Giles AR, et al.: Blood. 1988; 72(1): 335-339
本試験は一部、米国 Cutter Laboratories の資金により行われた。

非臨床試験

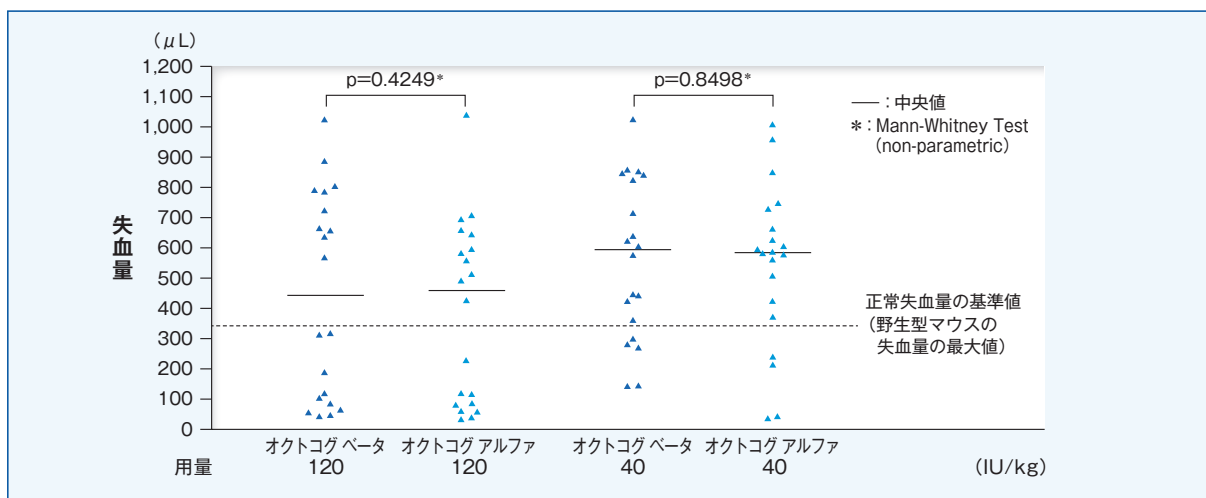
効力を裏付ける試験 (血友病 A マウス) 1)

出血時補充療法 (急性モデル) 及び定期補充療法 (予防投与モデル) の 2 種類の投与法を反映する雄性血友病 A マウス出血モデルで、オクトコグ ベータとオクトコグ アルファ (販売終了) の止血効果を比較したところ、下図のとおり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ませんでした。

急性モデルにおける失血量 (出血 5 分前投与)



予防投与モデルにおける失血量 (出血 24 時間前投与)



[試験方法]

急性モデル試験として、雄性血友病 A マウス (1 群 20 匹、8~12 週齢) にオクトコグ ベータ又はオクトコグ アルファ 12 及び 40IU/kg を尾切断 5 分前に頸静脈から投与した。また予防投与モデル試験として、雄性血友病 A マウス (1 群 20 匹、8~12 週齢) にオクトコグ ベータ又はオクトコグ アルファ 40 及び 120IU/kg を尾切断 24 時間前に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、血液をそれぞれ 15 分間採取し失血量を測定した。

IU: 国際単位

8. 安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験⁹⁾

中枢神経系に及ぼす影響

FⅧは血液脳関門を通過し難いことから、中枢神経系に関する安全性薬理試験は実施していません。

心血管系に及ぼす影響(イヌ)

麻酔下の雄性又は雌性のイヌ(ビーグル、1群4例、14ヵ月齢以上)にオクトコグ ベータ(0、120、400IU/kg)を単回静脈内投与し、収縮期血圧、拡張期血圧、左室動脈圧、中心静脈圧、心収縮力、心拍出量、心電図、血液ガス及び血漿中電解質(pH、ヘマトクリットを含む)、ならびに血漿中薬物濃度を投与後300分間継続的に測定しました。心血管系に及ぼす影響は認められませんでした。

呼吸器系に及ぼす影響(ラット)

雄性Sprague-Dawleyラット(1群8例、8~10週齢)に、オクトコグ ベータ(0、120、400IU/kg)を単回静脈内ポーラス投与し、全身プレチスモグラフィを用いて、呼吸数、一回換気量及び分時換気量を投与0.5、1、1.5、3及び5時間後に測定しました。低用量群(120IU/kg)では、呼吸器系パラメータに影響は認められませんでした。高用量群(400IU/kg)では、投与0.5時間後の呼吸数及び分時換気量について、対照群と比較して有意な上昇が認められました(呼吸数:157回/分(対照群129回/分)、分時換気量:214mL/分(対照群183mL/分)、 $p < 0.05$ (Dunnett's test))が、その影響は可逆的であり、投与1時間後までには消失しました。

毒性試験¹⁰⁾

単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験(ラット、ウサギ)

オクトコグ ベータを雄性ラット及び雄性ウサギに臨床用量の最大約80倍までの用量で単回投与したとき、また、臨床用量の最大約8倍の用量で連続5日間反復投与したときの忍容性は良好で、無毒性量は、単回投与毒性試験では4,000IU/kg(最高試験用量)、反復投与毒性試験では400IU/kg(最高試験用量)でした。

本剤投与による生存期間への影響はなく、一般症状の変化、臓器特異性は認められませんでした。

単回投与毒性試験(ラット、ウサギ)

動物種(系統、性別)	投与経路	投与量(IU/kg/日)	概略の致死量(IU/kg)
ラット(Sprague-Dawley、雄)	静脈内	400、4,000	>4,000
ウサギ(ニュージーランド白色、雄)	静脈内	400、4,000	>4,000

反復投与毒性試験(ラット、ウサギ)

動物種(系統、性別)	投与期間	投与経路	投与量(IU/kg/日)	無毒性量(IU/kg)
ラット(Sprague-Dawley、雄)	5日間	静脈内	0、40、120、400	400
ウサギ(ニュージーランド白色、雄)	5日間	静脈内	0、40、120、400	400

局所刺激性試験(ラット、ウサギ)

上記の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験において、臨床観察後又は病理組織学的検査で注射部位を評価したところ、局所刺激性を示す所見は認められませんでした。

抗原性試験(マウス、ウサギ)

血友病Aマウスに、週1回投与にて5週間にわたりオクトコグ ベータ又はオクトコグ アルファ(販売終了)を反復投与した場合のオクトコグ ベータ投与群の抗第Ⅷ因子抗体発現頻度は、オクトコグ アルファ投与群と同程度で、抗体価の平均値及び中央値も同程度でした。

上記のウサギにおける反復投与毒性試験において抗第Ⅷ因子抗体を評価したところ、試験6日目には抗体は検出されませんでした。試験12日目には結合抗体及び中和抗体が検出されました。

遺伝毒性試験(in vitro)

マウスリンフォーマL5178Y細胞を用いて、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ました。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)添加しました。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ました。このことから、オクトコグ ベータは哺乳類細胞において、変異原性又は染色体異常誘発性を示さないと考えられました。

IU: 国際単位

9. 有効成分に関する理化学的知見

一般名称：オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）

〔Octocog Beta (Genetical Recombination)〕

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、ペ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。

10. 製剤学的事項

製剤の安定性

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200 W・h/m ²	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

溶解後の安定性

溶解4時間後（室温）の安定性試験の結果、力価は規格内でした。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

11. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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）

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：30ヵ月

12. 包装



セット内容

- ・ 溶解操作方法説明書 1部
- ・ バイアルアダプター 1個 [フィルター付]
- ・ スワブ 2包 [消毒用アルコール綿]
- ・ セーフフィルターPSVセット(25G) 1個 [フィルター付翼付針]
- ・ 救急絆創膏 2枚
- ・ 廃棄用ポリエチレン袋 1枚

〈コバルトリー静注用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]

〈コバルトリー静注用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]

〈コバルトリー静注用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]

〈コバルトリー静注用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]

〈コバルトリー静注用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]

13. 関連情報

承認番号	250 国際単位: 22800AMX00392000 500 国際単位: 22800AMX00393000 1000 国際単位: 22800AMX00394000	2000 国際単位: 22800AMX00395000 3000 国際単位: 22800AMX00396000
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	
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。	
再審査期間満了年月	2024年3月(8年)	

14. 主要文献

- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 6) 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]
- 7) 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の部分集団解析(日本人集団/外国人集団)]
- 8) Giles AR, et al.: Blood. 1988; 72(1): 335-339
- 9) バイエル薬品社内資料(承認時評価資料)[安全性薬理試験]
- 10) バイエル薬品社内資料(承認時評価資料)[毒性試験]

15. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：バイエル薬品株式会社
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

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・コンタクトセンター

 **0120-106-398**

受付時間：9:00-17:30(土・日・祝日・弊社休日を除く)

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。

コバルトトリイ静注用
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.gs1.jp.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)