

再審査報告書

令和 7 年 8 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名 ^{※1}	コバルトトリイ静注用 250 コバルトトリイ静注用 500 コバルトトリイ静注用 1000 コバルトトリイ静注用 2000 コバルトトリイ静注用 3000
有 効 成 分 名	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制
承 認 の 用 法 ・ 用 量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 5 mL を超える注射速度は避けること。 通常、1 回体重 1 kg 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 1 kg 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 1 kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。
承 認 年 月 日	平成 28 年 3 月 28 日
再 審 査 期 間	8 年
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。
備 考	^{※1} ：コバルトトリイ静注用キット 250、同静注用キット 500、同静注用キット 1000、同静注用キット 2000、同静注用キット 3000 は平成 30 年 9 月 27 日付で承認整理された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

コバルトトリイ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000 及び同静注用 3000 (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・インヒビターの発生	・ショック、アナフィラキシー	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査	・該当なし	・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	コバルトトリイの製造販売後において、以下の事項を確認する。 (1) 未知の副作用等 (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) 安全性または有効性等に影響を与えられ得る要因
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
調査方法	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
実施期間	平成 28 年 6 月～令和 4 年 3 月
目標症例数	200 例 (うち、12 歳以下の小児の目標症例数 50 例)
観察期間	2 年
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。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表4のとおりであった。

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日未満かつ本剤の総投与回数も5回と少なく、補充療法開始後早期にインヒビターが発現したと考えられる。本剤の「使用上の注意」においては、前治療薬及び本剤の区別なく、「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」等におけるインヒビターの発生について一定の注意喚起を行っており、製造販売後の副作用の発現状況等を踏まえ、その他の副作用にインヒビターの発現を追記する予定である。また、「ショック、アナフィラキシー」についても既に「使用上の注意」において注意喚起を行っている。以上のとおり、これらのリスクについては安全対策措置を適時実施しており、今後も情報収集に努める。

表4 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	226	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
インヒビターの発生 ^{*1}	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 ^{*2}	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。

^{*1}：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、治療ノンレスポンス

^{*2}：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）

使用成績調査における副作用発現割合は1.3% (3/226例)であり、発現した副作用は出血性関節症、発熱、抗第VIII因子抗体陽性各0.4% (1/226例)であった。承認時までの臨床試験¹⁾における副作用発現状況 (副作用発現割合5.2% (10/193例))と比較して、使用成績調査における副作用発現割合は高くなく、現時点で追加の安全対策は不要と判断した。また、12歳以下の小児に発現した副作用は抗第VIII因子抗体陽性1例1件 (2.0% (1/51例))であり、「使用上の注意」において注意喚起されている事象以外の発現はなく、小児において特有の副作用が発現する傾向は認められなかった。

4.2 副作用及び感染症

¹⁾ 海外第II/III相臨床試験 (試験12954パートB及びパートBの継続投与試験)、国際共同第II/III相臨床試験 (試験14319) 及び海外第III相臨床試験 (試験13400パートA)

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は重篤 16 例 19 件、非重篤 8 例 9 件、予測できる重篤な副作用は 16 例 17 件であり、主な副作用（基本語別で総数 2 例以上）は表 5 のとおりであった。なお、感染症報告²⁾はなかった。

「使用上の注意」から予測できない副作用について、本剤との因果関係、原疾患等の患者背景等を考慮した結果、本剤との関連性が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	23	28	16	19	8	9
神経系障害	5	5	5	5	0	0
脳出血	2	2	2	2	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10	13	7	9	3	4
出血性関節症	4	5	3	3	1	2
筋肉内出血	3	4	3	4	0	0
血友病性関節症	2	2	2	2	0	0

MedDRA/J version (26.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査における有効性は、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、それぞれ検討した。

定期補充療法における有効性について、年換算出血率の結果は表 6 のとおりであり、承認時までの臨床試験における結果（12954 試験パート B：3.79±5.21 回/人年及び 14319 試験：4.94±6.81 回/人年）と比較して高くなく、有効性に懸念は認められなかった。

表 6 定期補充療法における有効性（年換算出血率）（有効性評価対象症例）

有効性評価対象症例数	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 ^{a)}	平均値±標準偏差（回/人年）	1.23±3.30
	中央値〔範囲〕（回/人年）	0.00〔0.0-33.2〕

a) 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³⁾で評価した。その結果は

²⁾ 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 68 条の 10 第 1 項に基づき本品目の使用によるものと疑われるものとして報告された感染症

³⁾ 有効性の判定基準は以下のとおり。

	手術以外の出血時補充療法の有効性判定基準	手術時の有効性判定基準
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	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7及び表8のとおりであり、「非常に良好」及び「良好」を有効とした場合の有効割合は手術以外の出血時補充療法で93.5%（742/794回）、手術時で100.0%（26/26回）であった。

表7 手術以外の出血時補充療法における有効性（有効性評価対象症例）

有効性評価対象症例数	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）

表8 手術時における有効性（有効性評価対象症例）

有効性評価対象症例数	224
手術時に本剤が投与された症例数	21
手術時に本剤が投与された症例の手術回数	26
治療効果	回数（割合%）
非常に良好	22（84.6）
良好	4（15.4）
中等度	0
不十分	0

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は1件であり、研究報告はなかった（表9）。情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	重症型血友病 A 患者（未治療又は第 VIII 因子製剤の実投与日が 3 日未満の患者）を対象とした海外第 III 相臨床試験におけるインヒビターの発生に関する報告（平成 28 年 12 月）
研究報告	該当なし
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対

良好	明らかに疼痛又は出血の兆候は改善されたが、完全な消失には更に1回以上の投与が必要と思われた	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、予想どおりの失血量
中等度	わずかに出血の兆候は改善されたが、完全な消失には更に1回以上の投与が必要であった	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、予想以上の失血量
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	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、コントロール不能な出血

応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上