

バイクロット[®]配合静注用 使用成績調査

実 施 報 告 書

作成日：2025年10月17日

KMバイオロジクス株式会社

目次

1. 概要.....	- 3 -
2. 収集結果	- 7 -
2.1 調査施設数及び症例構成	- 7 -
2.2 安全性又は有効性解析除外.....	- 8 -
3. 患者背景及び本剤投与状況.....	- 9 -
3.1 患者背景	- 9 -
(1) 投与目的の内訳	- 10 -
3.2 本剤投与状況	- 11 -
(1) 投与目的別投与状況	- 11 -
(2) 先天性血友病患者の投与状況	- 13 -
(3) 後天性血友病患者の投与状況	- 14 -
3.3 止血薬・抗線溶薬投与状況.....	- 15 -
(1) 本剤投与前後に使用された止血薬・抗線溶薬の内訳	- 15 -
(2) 本剤と他の止血薬・抗線溶薬との投与間隔	- 16 -
4. 安全性に関する調査結果	- 18 -
4.1 副作用・感染症の発現状況.....	- 18 -
(1) 副作用・感染症の発現状況	- 18 -
(2) 重篤な有害事象・副作用の発現状況	- 22 -
(3) 未知の副作用の発現状況	- 27 -
(4) 最終投与から副作用の発現までの日数の要約統計量	- 28 -
(5) 回復又は軽快した副作用の持続日数の要約統計量	- 29 -
(6) 死亡症例	- 30 -
(7) 安全性解析除外症例における副作用の発現状況	- 31 -
4.2 副作用発現に影響を及ぼす要因	- 32 -
(1) 患者背景因子別副作用発現割合	- 32 -
4.3 本剤投与による安全性への影響	- 34 -
5. 有効性に関する調査結果	- 35 -
5.1 投与目的別有効性.....	- 36 -
(1) 出血（手術以外）における有効性.....	- 36 -
(2) 手術時投与における有効性	- 45 -
(3) 事前投与における有効性.....	- 47 -
6. 特定の背景を有する患者等に関する調査結果	- 49 -
6.1 後天性血友病患者	- 49 -
(1) 後天性血友病患者における安全性.....	- 49 -
(2) 後天性血友病患者における有効性.....	- 49 -

6.2 小児（12 歳未満）	- 59 -
(1) 12 歳未満の小児における安全性	- 59 -
(2) 12 歳未満の小児における有効性	- 59 -
6.3 長期複数回投与	- 63 -
(1) 事前投与における長期複数回投与の安全性	- 63 -
(2) 全投与目的における長期複数回投与の安全性	- 64 -
6.4 高齢者	- 65 -
(1) 高齢者における安全性	- 65 -
(2) 高齢者における有効性	- 65 -
6.5 小児（15 歳未満）	- 74 -
(1) 15 歳未満の小児における安全性	- 74 -
(2) 15 歳未満の小児における有効性	- 74 -
6.6 妊産婦	- 78 -
6.7 肝機能障害	- 78 -
(1) 肝機能障害を有する患者における安全性	- 78 -
(2) 肝機能障害を有する患者における有効性	- 78 -
6.8 腎機能障害	- 79 -
(1) 腎機能障害を有する患者における安全性	- 79 -
(2) 腎機能障害を有する患者における有効性	- 79 -
7. 使用成績調査に関するまとめ	- 80 -
7.1 調査の概要	- 80 -
7.2 安全性	- 80 -
7.3 有効性	- 81 -
7.4 特定の背景を有する患者	- 81 -
7.5 調査結果に基づく結論	- 82 -

1. 概要

バイクロット[®]配合静注用に関して使用成績調査を実施した。その概要を表 1-1 に示した。

表 1-1 本調査の概要

調査の名称	バイクロット使用成績調査
調査目的	使用実態下において、本剤の安全性及び有効性を把握すること
調査体制	<p>(1)本調査は、KMバイオロジクス株式会社を主管とし、[]部内に本調査の製造販売後調査等管理部門を置き、その管理責任者として製造販売後調査等管理責任者を置く。また、[]部内に本調査の製造販売後調査等実施部門を置き、その実施責任者として製造販売後調査等実施責任者を置く。</p> <p>(2)製造販売後調査等業務の一部を[]、[]、[]に委託する。各社は、本調査で作成する手順書および自社の手順に基づいて本調査を実施する。</p> <p>(3)本調査は、製造販売後調査等管理部門が中心となり GPSP 省令を遵守して行う。</p> <p>(4)調査の依頼、契約、調査票等の回収、再調査、進捗管理、調査票の評価・分析は次の要領で行う。</p> <p>1)医療機関への調査の依頼、契約、調査票等の回収、再調査、進捗管理、及び有害事象の収集は、当社の管理部門又は実施部門、及び[]が行う。</p> <p>2)調査票の評価・分析は、当社の製造販売後調査等管理部門が行う。</p> <p>3)EDC のシステム開発及び運用は、[]が行う。</p> <p>4)登録センター業務、データマネジメント、集計・解析は[]が行う。</p>
調査対象患者	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する患者（非出血時において、出血頻度の低減を目的とした定期的な投与に本剤を使用する患者を除く）
調査予定症例数	全投与例（出血時投与）
調査方法	<p>(1)本調査の目的、実施要綱を十分説明の上、調査を依頼し、文書で契約を締結し、調査を実施する。なお、契約締結日以前に本剤が投与された症例についても、可能な限り遡って情報を収集する。</p> <p>(2)本調査は、中央登録方式による全例調査により次の要領で実施する。</p> <p>1)調査は、原則として EDC（Electronic Data Capture：電子的情報収集システム）により行うが、紙調査票を使用することも可能とする。</p> <p>2)調査担当医師は、必要に応じて患者本人又は保護者等に「投与記録ノート」を交付し、本剤投与開始時から最終投与 7 日後（最終投与当日を 0 日目とし 7 日目）までの有害事象等を記入し、返送又は提出するように依頼する。</p> <p>3)調査担当医師は、「投与記録ノート」等を確認し、調査票を起票する。紙調査票を使用する場合は、記入した紙調査票を調査依頼者に提出する。</p> <p>(3)調査依頼者は、起票された調査票の情報を集積し、解析する。</p>
実施期間	<p>調査期間：2014 年 11 月～2023 年 12 月</p> <p>登録期間：2014 年 11 月～2023 年 6 月</p>
観察期間	観察期間は、本剤投与開始時から最終投与 7 日後（最終投与当日を 0 日目とし 7 日目）までとする。ただし、観察期間終了後も症状が続く場合は、症状の転帰が確認できるまで継続する。
本剤の投与期間及び観察項目	<p>投与期間は設定していない。</p> <p>観察項目は表 1-2 のとおり。</p> <p>なお、調査実施中の観察項目の変更はなかった。</p>
有効性評価基準	<p>(1) 出血（手術以外）の有効性判定</p> <p>①有効性の判定時期</p> <p>本剤を投与してから 8 時間を目安に、出血に対する有効性判定を行い、追加投与した場合は、投与 1 回目と追加投与のそれぞれで有効性判定を行う。有効性が認められない場合も、判定を行う。</p>

なお、8時間後に判定できなかつた場合は、8時間後に最も近い時間に有効性判定を行う。
また1つのエピソードが終わる前（観察期間中）に、他の出血がおこつた場合（新たな出血に対して本剤を投与した場合）、以下のとおりとする。

- ・新たな出血の情報は別の新たなエピソードと取り扱う。
- ・観察期間中のエピソードは、新たな出血が起こつた時点で有効性評価を行い、その時点で観察終了とする。

②有効性判定基準

本剤単独投与での有効性評価基準は以下のとおりである。

判定	閉鎖性出血 ^[a]	開放性出血 ^[b]
著効	疼痛の消失及び出血の客観的徴候 ^[c] （腫脹又は関節可動性）の明らかな改善が得られた。	ほとんどまたは完全に止血した。
有効	以下のいずれかの効果が得られた。 1. 疼痛の改善及び出血の客観的徴候の改善 2. 疼痛の改善及び出血の客観的徴候の軽度改善 3. 疼痛の軽度改善及び出血の客観的徴候の改善 4. 疼痛の消失又は改善はみられたが、出血の客観的徴候は投与前と変わらなかった。	出血は明らかに減少した。
やや有効	疼痛及び出血の客観的徴候の軽度改善が得られた。	出血はわずかに減少した。
無効	疼痛及び出血の客観的徴候の症状は投与前と変わらなかった、又はそれらが悪化した。	不変又は悪化した。

[a] 関節内出血（肩、肘、手、股、膝、足）、筋肉内出血（上腕、前腕、腸腰筋、大腿、下腿）、皮下出血等

[b] 外傷後出血、粘膜出血（口腔内、抜歯、鼻出血等）、内臓出血（血尿、下血等）

[c] 筋肉内出血及び皮下出血の客観的徴候は、腫脹で判定。

頭蓋内出血、消化管出血等、上記判定基準に当てはまらない場合は、総合的に有効性を判定。

③有効性判定の採否

同一出血エピソードかつ同一出血種類で複数の有効性判定を有する場合、最後の有効性判定（不明の場合はその前の判定）を用い、かつ、本剤投与後他の凝固因子製剤等を使用された場合は他の凝固因子製剤等が使用される直前の判定を用いる。

(2)手術時の有効性判定

①有効性の判定時期

「手術終了まで」、「手術終了からドレーン抜去まで」、「ドレーン抜去から抜糸終了まで」、「手術終了後」の4つの区分に分類される。「手術終了後」は、「手術終了からドレーン抜去まで」、「ドレーン抜去から抜糸終了まで」を選択不可の場合選択する。

②有効性判定基準

判定	判定基準
著効	出血量や輸血量が少なかった、あるいは同等だった。
有効	出血量や輸血量がやや多かった。
やや有効	出血量や輸血量が多かった。
無効	出血量や輸血量が非常に多かった。

③有効性判定の採否

「手術終了まで」→「手術終了からドレーン抜去まで」→「ドレーン抜去から抜糸終了まで」→「手術終了後」の優先順位で有効性判定を採用する。

(3)リハビリまたは運動時の出血抑制（事前投与）

①有効性の判定時期

本剤が投与された期間において、総合的に判定。

②有効判定基準

複数回投与された場合は、各投与回の効果及び経過から総合的に判定。

	判定	判定基準								
	著効	滞りなく、実施（参加）に起因する出血症状が認められなかった。								
	有効	出血を疑わせる違和感はあったが、最後まで実施（参加）することができ経過も良好であった。								
	やや有効	出血を疑わせる違和感があり、実施（参加）を中止した。								
	無効	明らかな出血症状が認められ、実施（参加）を中止した。								
安全性検討事項	<p>(1)重要な特定されたリスク なし</p> <p>(2)重要な潜在的リスク</p> <p>1)血栓塞栓症 【設定理由】 本剤の臨床試験においては認められていないが、本剤の薬理作用より血栓塞栓症を惹起する可能性を否定できないため。また、類薬の添付文書で重大な副作用として注意喚起されているため。</p> <p>2)播種性血管内凝固症候群（DIC） 【設定理由】 本剤の臨床試験においては認められていないが、本剤の薬理作用より過凝固状態を惹起する可能性を否定できないため。また、類薬の添付文書で重大な副作用として注意喚起されているため。</p> <p>3)ショック、アナフィラキシー 【設定理由】 本剤の臨床試験においては認められていないが、たん白製剤に対する免疫反応を起こす可能性を否定できないため。また、類薬の添付文書で重大な副作用として注意喚起されているため。</p> <p>4)原材料に由来する感染症伝播 【設定理由】 ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全には排除することができないため。 なお、「薬物相互作用（本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）との併用）」も安全性検討事項の1つであるが、確実な情報収集が見込めないことから本調査の安全性検討事項としていない。</p> <p>(3)重要な不足情報 なし</p>									
実施計画書での重点調査項目	なし									
備考	<p>(1)エピソードについて 本剤は、同一患者において複数の異なる事象に対して繰り返して投与されることがあるため、患者単位で集計する場合を「例」、1事象の治療単位で集計する場合を「エピソード」とし、投与目的別のエピソードの対象期間は、次のように定義した。 エピソードは投与目的別に以下のとおり定義した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与目的</th> <th>エピソードの定義</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>出血（手術以外）</td> <td>出血から止血まで（1出血エピソード）。 複数の部位で同時に出血した場合も1エピソードとした。</td> </tr> <tr> <td>手術</td> <td>本剤の投与開始（又は手術開始）から抜糸終了まで</td> </tr> <tr> <td>事前投与（リハビリ、運動時）</td> <td>本剤の投与開始からイベント（リハビリや運動等）終了まで。なお、イベントが長期に亘る場合は、複数回の投与をまとめて1エピソードとした。</td> </tr> </tbody> </table>		投与目的	エピソードの定義	出血（手術以外）	出血から止血まで（1出血エピソード）。 複数の部位で同時に出血した場合も1エピソードとした。	手術	本剤の投与開始（又は手術開始）から抜糸終了まで	事前投与（リハビリ、運動時）	本剤の投与開始からイベント（リハビリや運動等）終了まで。なお、イベントが長期に亘る場合は、複数回の投与をまとめて1エピソードとした。
投与目的	エピソードの定義									
出血（手術以外）	出血から止血まで（1出血エピソード）。 複数の部位で同時に出血した場合も1エピソードとした。									
手術	本剤の投与開始（又は手術開始）から抜糸終了まで									
事前投与（リハビリ、運動時）	本剤の投与開始からイベント（リハビリや運動等）終了まで。なお、イベントが長期に亘る場合は、複数回の投与をまとめて1エピソードとした。									

	<p>(2)解析方法</p> <p>副作用等の種類の用語は、ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) バージョン 26.1 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用い、ともに症例数で記載した。</p> <p>解析には SAS System 9.2 以降を使用した。検定の有意水準は両側 5%とし、区間推定の際の信頼係数は両側 95%とした。なお、多重性の調整は行っていない。</p> <p>要因 2 区分については Fisher 直接確率計算、要因 3 区分以上については $2 \times n$ の χ^2 検定を行い、傾向性の検定は Cochran-Armitage の傾向検定を行った。</p> <p>(3)副作用の取扱い</p> <p>同一症例に同一副作用 (MedDRA/JPT) が複数回発現した場合の件数は 1 件として計算した。エピソード数 (延べ症例数) について論述する時は、同一エピソードにおいて同一の副作用・感染症が複数回発現した場合の件数は 1 件として計算した。なお、副作用発現までの時間、副作用の転帰、回復・軽快までの日数などの集計は発現したすべての副作用を対象とした。</p>
--	--

表 1-2 観察項目

項目	内容
患者背景	識別番号、登録区分、患者イニシャル、性別、生年月日、初回投与日時、妊娠の有無、病型、体重、直近のインヒビター力価、インヒビタータイプ、ヒストリカルピーク、基礎疾患・合併症、重大な既往歴、アレルギー歴、医薬品の副作用歴
今回の出血	出血：出血日時、出血の種類、重症度、出血部位・出血内容、標的関節の出血の有無 手術：開始日時、終了日時、名称、部位、評価期間、有効性判定、出血量 リハビリまたは運動時の出血抑制：開始日時、終了日時、有効性判定、投与目的
止血治療歴 (本剤投与前)	本剤投与 5 日前から本剤投与直前までに投与された止血薬・抗線溶薬の有無、薬剤名、投与日時、投与量
今回の投与状況と 有効性評価	投与日時、投与量、治療区分、製造番号、出血の種類、本剤投与 8±1 時間後 (原則) の症状の変化および有効性判定、有効性判定時期、止血日時
止血治療 (本剤投 与開始以降)	本剤投与開始から今回の出血が止血するまでに投与された本剤以外の止血薬・抗線溶薬の有無、薬剤名、投与日時、投与量、止血の有無、止血確認日時
併用薬剤 (止血薬・抗線溶 薬を除く)	本剤投与開始日から投与終了後 7 日間に投与された薬剤 (止血薬・抗線溶薬を除く) の有無、薬剤名、1 日投与量、投与期間、投与理由、本剤投与後 48 時間以内の投与の有無
有害事象	本剤投与中又は投与後の有害事象 (臨床検査値異常を含む) の有無、有害事象名、発現日、重篤性、処置・治療、転帰、転帰日、本剤との因果関係、本剤以外の要因
臨床検査値 (検査が実施され た場合のみ)	臨床検査項目名、検査日時、検査値 (本剤投与前、投与後)

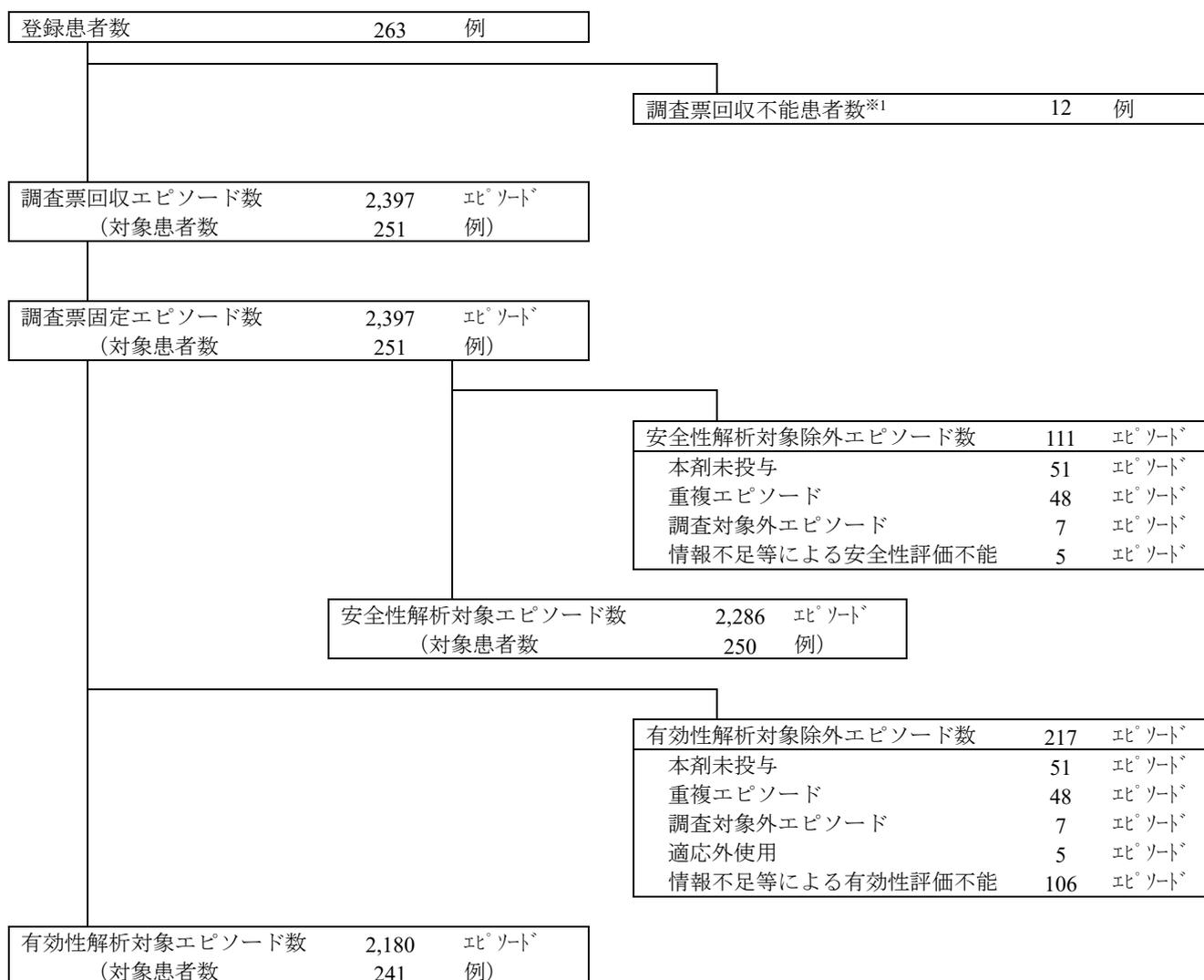
2. 収集結果

2.1 調査施設数及び症例構成

本調査における症例構成を図 2-1-1 に示した。本調査は、調査開始から調査期間終了（2014 年 11 月～2023 年 12 月）までに 140 施設（診療科）と契約し 263 例が登録された。そのうち 12 例の調査票を回収できなかつたため、合計で 251 例の調査票を回収、固定した。

調査票を固定した 251 例 2,397 エピソードのうち、本剤未投与及び重複エピソード等の 111 エピソードを除いた 250 例 2,286 エピソードを安全性解析対象とし、情報不足等による有効性評価不能及び本剤未投与等の 217 エピソードを除いた 241 例 2,180 エピソードを有効性解析対象とした。

未回収調査票についての未回収理由を一覧を表 2-1-1 に示した。調査票を回収できなかつた主な理由は、「調査の担当医師多忙」4 例、「医師が非協力」4 例であった。



患者 1 人を 1 例としてカウントし、1 調査票を 1 エピソードとして集計した。

※1 調査票が一冊も回収されていない患者

図 2-1-1 症例構成

表 2-1-1 未回収理由別一覧

No.	調査票未回収の理由	症例数
1	調査の担当医師多忙	4
2	医師が非協力	4
3	登録のみで調査票回収期間終了	3
4	調査票記載医師不在（担当医師異動）	1
合計		12

2.2 安全性又は有効性解析除外

安全性又は有効性解析除外エピソード一覧を表 2-2-1 に示した。

回収した調査票の中で最も多かった安全性解析除外理由、有効性解析除外理由はいずれも本剤未投与であり、臨床試験/被験薬が投与されている可能性があるためであった。

「本剤未投与」「重複エピソード」「調査対象外エピソード」については、安全性解析及び有効性解析の両方から除外した。

表 2-2-1 安全性又は有効性解析除外エピソード一覧

除外基準の種類	理由	エピソード数
本剤未投与	臨床試験/被験薬が投与されている可能性	51
重複エピソード	同一エピソードの重複入手	48
調査対象外エピソード	調査対象期間外の入手調査票	4
	調査対象期間外の本剤投与開始	2
	登録期間外の症例登録	1
適応外使用	非血友病患者	2
	急性リンパ性白血病末期患者	1
	第V因子インヒビター患者	1
	ループスアンチコアグラント関連凝固異常症疑い	1
情報不足等による安全性評価不能	本剤投与日時、観察期間不明	3
	有害事象の有無が不明	1
	医師の捺印がない	1
情報不足等による有効性評価不能	他の止血薬追加投与前の判定がない	59
	有効性判定が不明	41
	他の止血薬追加投与前の判定か不明	5
	医師の捺印がない	1

3. 患者背景及び本剤投与状況

安全性解析対象症例の患者背景、本剤投与状況、止血薬・抗線溶薬投与状況を以下に示した。

3.1 患者背景

患者背景別の頻度分布を表 3-1-1 に示した。

本調査での安全性解析対象症例 250 例のうち、インヒビターを保有する血友病 A（以下、「血友病 A」という）213 例 874 エピソード、インヒビターを保有する血友病 B（以下、「血友病 B」という）33 例 1,407 エピソード、その他 4 例 5 エピソードを収集した。

また、臨床試験では得られていない情報として 12 歳未満の小児 32 例 604 エピソード、後天性血友病患者 150 例 237 エピソード、手術時の投与 48 例 86 エピソードを収集した。

表 3-1-1 患者背景別の頻度分布

背景因子		安全性解析対象症例*	安全性解析対象エピソード
全体		250	2,286
性別	男	187 (74.8)	2,180 (95.4)
	女	63 (25.2)	106 (4.6)
年齢(歳)	<15	38 (15.2)	740 (32.4)
	15 ≤ <65	77 (30.8)	1,280 (56.0)
	65 ≤	135 (54.0)	266 (11.6)
	(<12)	32 (12.8)	604 (26.4)
病型 (インヒビター保有)	インヒビターを保有する血友病 A	213 (85.2)	874 (38.2)
	インヒビターを保有する血友病 B	33 (13.2)	1,407 (61.5)
	その他	4 (1.6)	5 (0.2)
インヒビターを保有する血友病 A	先天性	63 (29.6)	637 (72.9)
	後天性	150 (70.4)	237 (27.1)
インヒビターを保有する血友病 B	先天性	33 (100.0)	1,407 (100.0)
	後天性	0 (0.0)	0 (0.0)
投与目的	出血 (手術以外)	229 (91.6)	1,731 (75.7)
	手術	48 (19.2)	86 (3.8)
	事前投与	52 (20.8)	469 (20.5)

* 患者 1 例について複数の調査票 (エピソード) がある場合、本剤初回投与エピソードの情報を基に集計。
ただし、「投与目的」については、該当する投与目的の調査票を 1 つ以上入手した場合、1 例と集計。
重複があるため全体の合計と一致しない。

(1) 投与目的の内訳

本調査で得られた手術、事前投与エピソードの主な内訳を表 3-1-2、表 3-1-3 に示した。なお、出血（手術以外）エピソードについては、表 3-2-1 で示した。

手術の主な内訳では、「CV ポート挿入、抜去、入替」が 9 エピソードと最も多く、事前投与の主な内訳では、「リハビリ」が 3,770 回と最も多かった。

投与目的については医師が判断しており、非観血的手術と考えられる「上部消化管内視鏡検査」2 エピソード、「食道静脈瘤観察」1 エピソードなどが手術と判断されていた。上記非観血的手術について、調査票によっては事前投与を選択しているエピソードもあるが、当時の医師の判断を優先し解析した。

表 3-1-2 手術の主な内訳（2 エピソード以上）

手術名称	エピソード数
CV ポート挿入、抜去、入替	9
抜歯	7
滑膜切除	7
人工関節置換術	5
減張切開術	5
透析シャント作成術	4
食道静脈瘤硬化療法	3
経皮的血管拡張術（透析シャント）	3
水晶体再建術	2
抜釘	2
アキレス腱延長術	2
上部消化管内視鏡検査	2
経尿道的膀胱腫瘍切除術	2
腸瘻造設術	2
皮膚悪性腫瘍切除術	2

表 3-1-3 事前投与の主な内訳（50 回以上）

事前投与名称	投与回数
リハビリ	3,770
運動（スポーツ）	1,160
通勤	57

3.2 本剤投与状況

(1) 投与目的別投与状況

投与目的別の1エピソードにおける投与回数、1回平均投与量及び総投与量の投与状況（要約統計量）を表3-2-1に示した。

出血（手術以外）の投与においてそれぞれの中央値（最小値～最大値）は、投与回数：1.0（1～26）回、1回平均投与量：94.34（29.4～166.7） $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、総投与量：125.00（29.4～2,110.4） $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。出血部位は関節内出血が最も多く781エピソードであり、筋肉内出血439エピソード、皮下出血341エピソードであった。

手術時の投与においてそれぞれの中央値（最小値～最大値）は、投与回数：2.0（1～14）回、1回平均投与量：97.00（47.9～155.0） $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、総投与量：252.00（57.7～1,080.0） $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

また、事前投与において中央値（最小値～最大値）は、投与回数：2.0（1～50）回、1回平均投与量：98.68（15.9～150.0） $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

表 3-2-1 投与目的別投与状況

投与目的	エピソード数	項目	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
出血（手術以外）*	1,731	投与回数	1.9	1.9	1	1.0	26	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	94.53	19.84	29.4	94.34	166.7	
		総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	175.74	157.91	29.4	125.00	2,110.4	
	関節内出血	781	投与回数	1.8	1.2	1	2.0	14
			1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	93.11	20.09	29.4	93.95	157.9
			総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	162.31	102.22	29.4	133.33	1,125.0
	筋肉内出血	439	投与回数	2.1	2.2	1	2.0	22
			1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	95.58	19.41	29.4	94.34	150.0
			総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	194.06	190.12	29.4	147.06	1,960.4
	皮下出血*	341	投与回数	1.9	2.4	1	1.0	26
			1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	96.22	21.09	30.1	94.34	163.6
			総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	172.54	201.08	30.1	118.81	2,110.4
鼻出血	27	投与回数	1.4	1.2	1	1.0	7	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	97.14	12.08	70.3	100.00	115.4	
		総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	132.86	86.12	70.3	107.14	507.0	
その他の出血*	274	投与回数	2.4	2.9	1	2.0	26	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	92.06	18.29	29.4	91.84	166.7	
		総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	217.19	242.24	29.4	144.52	2,110.4	
手術	86	投与回数	3.7	2.7	1	2.0	14	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	97.08	18.62	47.9	97.00	155.0	
		総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	357.92	268.54	57.7	252.00	1,080.0	
事前投与	469	投与回数	10.9	15.8	1	2.0	50	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	99.76	24.96	15.9	98.68	150.0	

*：投与量不明のエピソードを含むため、1回平均投与量、総投与量は「出血（手術以外）：1,729エピソード」「皮下出血：340エピソード」「その他の出血：272エピソード」で算出。

出血（手術以外）その他の出血の内訳を表 3-2-2 に示した。

表 3-2-2 出血（手術以外）その他出血の内訳（10 件以上）

出血部位	エピソード数
腎、膀胱、尿路（血尿）	77
消化管（下血、血便）	57
口腔内（抜歯含む）	53
頭蓋内	14

(2) 先天性血友病患者の投与状況

先天性血友病患者の1エピソードにおける投与回数、1回平均投与量及び総投与量の投与状況を表3-2-3に示した。

出血（手術以外）の投与においてそれぞれの中央値（最小値～最大値）は、投与回数：1.0（1～16）回、1回平均投与量：94.64（29.4～163.6） $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、総投与量：123.15（29.4～1,550.0） $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。出血部位は関節内出血が最も多く773エピソードであり、筋肉内出血338エピソード、皮下出血222エピソードであった。

手術時の投与においてそれぞれの中央値（最小値～最大値）は、投与回数：3.0（1～14）回、1回平均投与量：97.22（47.9～155.0） $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、総投与量：291.96（57.7～1,080.0） $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

また、事前投与において中央値（最小値～最大値）は、投与回数：2.0（1～50）回、1回平均投与量：99.25（15.9～150.0） $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

表 3-2-3 投与目的別投与状況（先天性血友病）

投与目的	エピソード数	項目	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
出血（手術以外）	1,503	投与回数	1.8	1.3	1	1.0	16	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	95.21	19.86	29.4	94.64	163.6	
		総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	165.23	115.34	29.4	123.15	1,550.0	
	関節内出血	773	投与回数	1.8	1.2	1	2.0	14
			1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	93.20	20.11	29.4	94.34	157.9
			総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	160.94	100.30	29.4	132.74	1,125.0
	筋肉内出血	338	投与回数	1.8	1.2	1	1.0	10
			1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	97.35	19.37	29.4	95.56	150.0
			総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	171.41	110.45	29.4	128.57	900.0
	皮下出血	222	投与回数	1.4	0.9	1	1.0	7
			1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	100.89	21.92	30.1	99.75	163.6
			総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	140.42	82.60	30.1	118.13	787.5
鼻出血	24	投与回数	1.1	0.3	1	1.0	2	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	98.79	11.35	70.3	103.45	115.4	
		総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	109.43	25.91	70.3	103.45	189.0	
その他の出血	197	投与回数	2.4	2.1	1	2.0	16	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	92.45	17.25	29.4	91.65	133.3	
		総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	210.90	189.02	29.4	163.40	1,550.0	
手術	74	投与回数	3.7	2.7	1	3.0	14	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	98.24	18.79	47.9	97.22	155.0	
		総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	366.08	265.24	57.7	291.96	1,080.0	
事前投与	467	投与回数	10.9	15.8	1	2.0	50	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	99.80	25.00	15.9	99.25	150.0	

(3) 後天性血友病患者の投与状況

後天性血友病患者の1エピソードにおける投与回数、1回平均投与量及び総投与量の投与状況を表3-2-4に示した。

出血（手術以外）の投与においてそれぞれの中央値（最小値～最大値）は、投与回数：2.0（1～26）回、1回平均投与量：89.82（51.8～166.7） $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、総投与量：138.84（51.8～2,110.4） $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。出血部位は皮下出血が最も多く119エピソードであり、筋肉内出血101エピソード、その他の出血73エピソードであった。

手術時の投与においてそれぞれの中央値（最小値～最大値）は、投与回数：2.0（1～9）回、1回平均投与量：90.00（62.5～112.0） $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、総投与量：180.00（62.5～895.8） $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

また、事前投与において中央値（最小値～最大値）は、投与回数：5.0（2～8）回、1回平均投与量：91.62（86.0～97.2） $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

表 3-2-4 投与目的別投与状況（後天性血友病）

投与目的	エピソード数	項目	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
出血（手術以外）*	224	投与回数	2.8	3.7	1	2.0	26	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	89.56	18.16	51.8	89.82	166.7	
		総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	245.74	313.85	51.8	138.84	2,110.4	
	関節内出血	8	投与回数	3.5	2.0	1	3.0	6
			1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	84.17	15.76	53.9	88.60	99.2
			総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	294.63	186.36	93.9	204.91	540.0
	筋肉内出血	101	投与回数	3.1	3.8	1	2.0	22
			1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	89.66	18.41	51.8	87.98	150.0
			総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	269.88	331.16	51.8	168.39	1,960.4
皮下出血*	119	投与回数	2.7	3.7	1	2.0	26	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	87.41	16.16	51.8	89.48	127.7	
		総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	232.96	314.04	51.8	132.60	2,110.4	
鼻出血	3	投与回数	4.0	2.6	2	3.0	7	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	83.99	11.13	72.4	84.91	94.6	
		総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	320.26	171.53	169.8	283.91	507.0	
その他の出血*	73	投与回数	2.7	4.4	1	1.0	26	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	89.77	18.06	52.6	92.02	166.7	
		総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	233.33	354.64	52.6	101.35	2,110.4	
手術	11	投与回数	3.5	2.9	1	2.0	9	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	87.80	15.50	62.5	90.00	112.0	
		総投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	325.32	302.92	62.5	180.00	895.8	
事前投与	2	投与回数	5.0	4.2	2	5.0	8	
		1回平均投与量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	91.62	7.88	86.0	91.62	97.2	

*：投与量不明の1エピソードを含むため、1回平均投与量、総投与量は「出血（手術以外）：222エピソード」「皮下出血：118エピソード」「その他の出血：71エピソード」で算出。

3.3 止血薬・抗線溶薬投与状況

(1) 本剤投与前後に使用された止血薬・抗線溶薬の内訳

本剤投与前後に使用された止血薬・抗線溶薬の内訳を表 3-3-1 に示した。

本剤投与 5 日前から本剤投与直前までに投与された止血薬・抗線溶薬を「本剤投与前（止血治療）」として集計し、本剤投与開始以降に投与された本剤以外の止血薬・抗線溶薬を「本剤投与後（止血治療）」として集計した。

本剤投与前では、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子（本剤）の順に投与が多く、本剤投与後では遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤、トラネキサム酸の順に多かった。

表 3-3-1 本剤投与前後に使用された止血薬・抗線溶薬の内訳

止血・抗線溶薬の投与時期	有無及び止血薬・抗線溶薬の種類		エピソード数*1	割合(%)*2
本剤投与前	なし		998	(43.7)
	あり		1288	(56.3)
	止血薬	遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤	604	(46.9)
		乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子（本剤）	577	(44.8)
		第VIII因子製剤	179	(13.9)
		乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	119	(9.2)
		第IX因子製剤	29	(2.3)
		エミシズマブ（遺伝子組換え）	20	(1.6)
		ヒト血漿由来乾燥血液凝固第XIII因子	6	(0.5)
		新鮮凍結人血漿	5	(0.4)
その他の止血剤		5	(0.4)	
抗線溶薬	トラネキサム酸	172	(13.4)	
	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	57	(4.4)	
不明		0	(0.0)	
本剤投与後	なし		1448	(63.3)
	あり		838	(36.7)
	止血薬	遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤	615	(73.4)
		第VIII因子製剤	78	(9.3)
		乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	43	(5.1)
		ヒト血漿由来乾燥血液凝固第XIII因子	15	(1.8)
		エミシズマブ（遺伝子組換え）	14	(1.7)
		第IX因子製剤	9	(1.1)
		新鮮凍結人血漿	8	(1.0)
		その他の止血剤	3	(0.4)
抗線溶薬	トラネキサム酸	161	(19.2)	
	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	56	(6.7)	
不明		0	(0.0)	

*1 1つのエピソードで複数の止血薬・抗線溶薬が使用されている場合があり、止血薬・抗線溶薬の合計はエピソード数「あり」の数と一致しない。

*2 安全性解析対象エピソードにおける割合を示す。

(2) 本剤と他の止血薬・抗線溶薬との投与間隔

本剤投与前後に使用された止血薬・抗線溶薬（本剤以外の止血薬・抗線溶薬、以下、「他止血薬」という）と本剤との投与間隔について、表 3-3-2 に示した。

止血薬の最終投与から本剤投与までは 8 時間以上が多く、抗線溶薬は 24 時間未満が多かった。本剤最終投与から止血薬投与までは 8 時間以上が多く、抗線溶薬は 24 時間未満が多かった。

表 3-3-2 本剤と他の止血薬・抗線溶薬との投与間隔

他止血薬	他止血薬最終投与～本剤投与開始 (本剤投与前)			本剤最終投与～他止血薬投与開始 (本剤投与後)		
	投与間隔	エピソード数	構成比(%)	投与間隔	エピソード数	構成比(%)
遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤	合計	604	—	合計	615	—
	<4	51	8.4%	<4	86	14.0%
	4 ≤ <8	53	8.8%	4 ≤ <8	106	17.2%
	8 ≤ <24	133	22.0%	8 ≤ <24	210	34.1%
	24 ≤ <48	128	21.2%	24 ≤ <48	155	25.2%
	48 ≤	195	32.3%	48 ≤	43	7.0%
	不明	44	7.3%	不明	15	2.4%
乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	合計	119	—	合計	43	—
	<4	4	3.4%	<4	0	0.0%
	4 ≤ <8	4	3.4%	4 ≤ <8	4	9.3%
	8 ≤ <24	21	17.6%	8 ≤ <24	11	25.6%
	24 ≤ <48	48	40.3%	24 ≤ <48	11	25.6%
	48 ≤	34	28.6%	48 ≤	16	37.2%
	不明	8	6.7%	不明	1	2.3%
エミシズマブ (遺伝子組換え)	合計	20	—	合計	14	—
	<4	3	15.0%	<4	2	14.3%
	4 ≤ <8	1	5.0%	4 ≤ <8	1	7.1%
	8 ≤ <24	2	10.0%	8 ≤ <24	1	7.1%
	24 ≤ <48	2	10.0%	24 ≤ <48	4	28.6%
	48 ≤	9	45.0%	48 ≤	5	35.7%
	不明	3	15.0%	不明	1	7.1%
第 VIII 因子製剤	合計	179	—	合計	78	—
	<4	46	25.7%	<4	23	29.5%
	4 ≤ <8	3	1.7%	4 ≤ <8	1	1.3%
	8 ≤ <24	18	10.1%	8 ≤ <24	5	6.4%
	24 ≤ <48	52	29.1%	24 ≤ <48	30	38.5%
	48 ≤	37	20.7%	48 ≤	5	6.4%
	不明	23	12.8%	不明	14	17.9%
第 IX 因子製剤	合計	29	—	合計	9	—
	<4	1	3.4%	<4	1	11.1%
	4 ≤ <8	0	0.0%	4 ≤ <8	0	0.0%
	8 ≤ <24	1	3.4%	8 ≤ <24	2	22.2%
	24 ≤ <48	14	48.3%	24 ≤ <48	2	22.2%
	48 ≤	12	41.4%	48 ≤	3	33.3%
	不明	1	3.4%	不明	1	11.1%

表 3-3-2 本剤と他の止血薬・抗線溶薬との投与間隔（続き）

他止血薬	他止血薬最終投与～本剤投与開始 (本剤投与前)			本剤最終投与～他止血薬投与開始 (本剤投与後)		
	投与間隔	エピソード 数	構成比(%)	投与間隔	エピソード 数	構成比(%)
トラネキサム酸	合計	172	—	合計	161	—
	<4	91	52.9%	<4	98	60.9%
	4≦ <8	29	16.9%	4≦ <8	27	16.8%
	8≦ <24	29	16.9%	8≦ <24	22	13.7%
	24≦ <48	8	4.7%	24≦ <48	2	1.2%
	48≦	8	4.7%	48≦	4	2.5%
	不明	7	4.1%	不明	8	5.0%
カルバゾクロムスル ホン酸ナトリウム	合計	57	—	合計	56	—
	<4	12	21.1%	<4	16	28.6%
	4≦ <8	6	10.5%	4≦ <8	3	5.4%
	8≦ <24	7	12.3%	8≦ <24	13	23.2%
	24≦ <48	2	3.5%	24≦ <48	0	0.0%
	48≦	5	8.8%	48≦	0	0.0%
	不明	25	43.9%	不明	24	42.9%

4. 安全性に関する調査結果

4.1 副作用・感染症の発現状況

(1) 副作用・感染症の発現状況

臨床試験の結果に基づく承認時までの副作用・感染症の発現状況を別紙様式 2 に、本調査における副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15 に示した。同一症例に同一の副作用が複数回発現した場合は、1例として集計した。

本調査の安全性解析対象症例 250 例中、19 例に 27 件の副作用が発現し、副作用の発現割合（症例）は 7.6%（19/250）であり、承認時の副作用発現割合（症例）の 20.0%（4/20）より高くなかった。

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：国内第 I 相臨床薬理試験 (MC710-01 試験)、第 II 相探索的試験 (MC710-02 試験)、
第 III 相試験 (MC710-03 試験)

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	20
副作用等の発現症例数	4
副作用等の発現割合	20.0%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	1 (5.0%)
口腔ヘルペス	1 (5.0%)
神経系障害	1 (5.0%)
頭痛	1 (5.0%)
胃腸障害	1 (5.0%)
腹痛	1 (5.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0%)
発熱	1 (5.0%)
臨床検査	3 (15.0%)
血中カリウム減少	1 (5.0%)
血圧上昇	1 (5.0%)
トロンビン・アンチトロンビンIII複合体増加	1 (5.0%)

MedDRA/J version (27.0)

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：国内第 II/III 相試験（2-305P2/3 試験）定期投与試験

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	11
副作用等の発現症例数	1
副作用等の発現割合	9.1%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
臨床検査	1 (9.1%)
血中フィブリノゲン減少	1 (9.1%)

MedDRA/J version (27.0)

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名： バイクロット®配合静注用 使用成績調査

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	250
副作用等の発現症例数	19
副作用等の発現割合	7.6%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)
誤嚥性肺炎	1 (0.4%)
神経系障害	5 (2.0%)
脳梗塞	4 (1.6%)
感覚鈍麻	1 (0.4%)
微小脳梗塞	1 (0.4%)
心臓障害	4 (1.6%)
急性心筋梗塞	1 (0.4%)
心筋梗塞	2 (0.8%)
上室性頻脈	1 (0.4%)
血管障害	1 (0.4%)
血管痛	1 (0.4%)
胃腸障害	1 (0.4%)
便秘	1 (0.4%)
肝胆道系障害	3 (1.2%)
肝機能異常	2 (0.8%)
高ビリルビン血症	1 (0.4%)
肝障害	1 (0.4%)
腎および尿路障害	1 (0.4%)
腎障害	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4%)
末梢性浮腫	1 (0.4%)
臨床検査	3 (1.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)
アンチトロンビンIII減少	1 (0.4%)
障害、中毒および処置合併症	1 (0.4%)
シャント閉塞	1 (0.4%)
製品の問題	1 (0.4%)
医療機器内血栓	1 (0.4%)

MedDRA/J version (26.1)

(2) 重篤な有害事象・副作用の発現状況

本調査で発現した重篤な有害事象、副作用の発現状況を表 4-1-1、表 4-1-2 に示した。

重篤な有害事象は 26 例 29 エピソード、重篤な副作用は 10 例 11 エピソードで認められ、重篤な副作用発現割合（症例）は 4.0%（10/250）（エピソードでは 0.5%（11/2,286））であった。なお、承認時までには発現した重篤な副作用はなかった。

重篤な副作用の概要を表 4-1-3 に示した。主な重篤な副作用は血栓塞栓症関連（脳梗塞 4 例 4 件、心筋梗塞 2 例 2 件、微小脳梗塞、急性心筋梗塞、医療機器内血栓各 1 例 1 件）であった。血栓塞栓症の本剤以外の要因として、他止血薬の併用、基礎疾患・合併症、高齢等が認められた。その他の重篤な副作用は 2 例 5 件（誤嚥性肺炎 1 例 1 件、上室性頻脈、高ビリルビン血症、肝障害、腎障害 1 例に各 1 件）であった。誤嚥性肺炎は脳梗塞後の障害により嚥下機能の低下した高齢の患者で、吸痰が刺激となり嘔吐による発現と報告された症例であった。上室性頻脈、高ビリルビン血症、肝障害、腎障害は高齢の胃癌患者で、菌血症、不整脈、心不全を合併しており、胃切除術後に本剤が使用された症例であった。

表 4-1-1 重篤な有害事象の発現状況

有害事象名	発現 例数	発現 割合(%)	95% 信頼区間	発現 エピソード数	発現 割合(%)	95% 信頼区間
調査例数・エピソード数	250			2,286		
全体	26	(10.4)	6.91-14.87	29	(1.3)	0.85-1.82
感染症および寄生虫症	7	(2.8)	1.13-5.68	7	(0.3)	0.12-0.63
* 菌血症	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 肺炎	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 誤嚥性肺炎	2	(0.8)	0.10-2.86	2	(0.1)	0.01-0.32
* 敗血症	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 敗血症性ショック	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 血管デバイス感染	2	(0.8)	0.10-2.86	2	(0.1)	0.01-0.32
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(0.8)	0.10-2.86	2	(0.1)	0.01-0.32
* 結腸癌	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 肝癌	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
代謝および栄養障害	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 低アルブミン血症	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 低クロール血症	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 低ナトリウム血症	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
神経系障害	6	(2.4)	0.89-5.15	7	(0.3)	0.12-0.63
* 脳梗塞	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
脳梗塞	3	(1.2)	0.25-3.47	3	(0.1)	0.03-0.38
* 水頭症	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 痙攣発作	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
微小脳梗塞	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
心臓障害	6	(2.4)	0.89-5.15	6	(0.3)	0.10-0.57
* 急性心筋梗塞	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 心肺停止	2	(0.8)	0.10-2.86	2	(0.1)	0.01-0.32
心筋梗塞	2	(0.8)	0.10-2.86	2	(0.1)	0.01-0.32
* 上室性頻脈	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.8)	0.10-2.86	2	(0.1)	0.01-0.32
* 肺出血	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 呼吸不全	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24

表 4-1-1 重篤な有害事象の発現状況（続き）

有害事象名	発現 例数	発現 割合(%)	95% 信頼区間	発現 エピソード数	発現 割合(%)	95% 信頼区間
胃腸障害	3	(1.2)	0.25-3.47	3	(0.1)	0.03-0.38
* 胃腸出血	2	(0.8)	0.10-2.86	2	(0.1)	0.01-0.32
* 大腸穿孔	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
肝胆道系障害	2	(0.8)	0.10-2.86	2	(0.1)	0.01-0.32
* 胆管炎	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 胆石症	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 高ビリルビン血症	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 肝障害	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 筋肉内出血	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
腎および尿路障害	2	(0.8)	0.10-2.86	2	(0.1)	0.01-0.32
* ネフローゼ症候群	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 腎障害	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
臨床検査	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 血圧低下	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.8)	0.10-2.86	2	(0.1)	0.01-0.32
* 転倒	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 硬膜外出血	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
製品の問題	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 医療機器内血栓	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24

*：「使用上の注意」から予測できない有害事象

MedDRA/J version(26.1)

表 4-1-2 重篤な副作用の発現状況

副作用名	発現 例数	発現 割合(%)	95% 信頼区間	発現 エピソード数	発現 割合(%)	95% 信頼区間
調査例数・エピソード数	250			2,286		
全体	10	(4.0)	1.93-7.23	11	(0.5)	0.24-0.86
感染症および寄生虫症	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 誤嚥性肺炎	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
神経系障害	4	(1.6)	0.44-4.05	5	(0.2)	0.07-0.51
* 脳梗塞	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
脳梗塞	3	(1.2)	0.25-3.47	3	(0.1)	0.03-0.38
微小脳梗塞	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
心臓障害	4	(1.6)	0.44-4.05	4	(0.2)	0.05-0.45
* 急性心筋梗塞	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
心筋梗塞	2	(0.8)	0.10-2.86	2	(0.1)	0.01-0.32
* 上室性頻脈	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
肝胆道系障害	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 高ビリルビン血症	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 肝障害	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
腎および尿路障害	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 腎障害	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
製品の問題	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24
* 医療機器内血栓	1	(0.4)	0.01-2.21	1	(0.0)	0.00-0.24

*：「使用上の注意」から予測できない副作用

MedDRA/J version(26.1)

表 4-1-3 重篤な副作用の概要

No.	性別	年齢	基礎疾患等	経過日数 ¹⁾	副作用名	転帰
1	■	■	後天性血友病 A、脳梗塞	0 日	誤嚥性肺炎	死亡
<p>症例番号: ■■■■■、治療対象: 皮下出血(出血部位: 左前腕、上腕、出血の程度: 腫脹を伴う中等度の出血) 出血当日(0日)の9時頃、皮下出血を認める。17時頃に本剤(76 µg/kg)投与。 7~8 時間経過後、夜に嘔吐後サチュレーションが急激に悪化(脳梗塞後の障害により嚥下機能低下、痰も多かった。吸痰を実施したところ、それが刺激となり嘔吐した)。 1日後の18時頃、症状発現後、各種検査を実施する前に患者死亡。 カルテ上の死亡原因は、誤嚥性肺炎と記載。剖検の有無: 実施せず。</p>						
2	■	■	後天性血友病 A、高血圧、高脂血症	1 日	脳梗塞	死亡
<p>症例番号: ■■■■■、治療対象: 消化管出血(下血)。 3日前に本剤(133 µg/kg)投与。2日前、皮下出血に対し、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 5 mg を投与。 出血当日(0日)の6時頃、消化管出血を認める(出血の種類: 下血)。15時に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 5 mg を投与。 1日後に朝から大量下血あり。17時頃、本剤(133 µg/kg)投与、RBC 4 単位投与。 上行結腸憩室からの出血点に対し、クリッピング処置を追加。RBC 4 単位投与。20時に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 5 mg を投与。23時に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 5 mg を投与。 2日後に消化管出血は止血した。 脳梗塞が発現。DNAR となり Best supportive care の方針で、特に治療はしていない。8日後に死亡。</p>						
3	■	■	先天性血友病 A、腎性貧血、続発性副甲状腺機能亢進症、白内障、糖尿病、皮膚上皮内癌、皮膚有棘細胞癌、腎不全、高血圧、慢性胃炎、シャント感染	1 日 0 日	脳梗塞 微小脳梗塞	後遺症あり 回復
<p>症例番号: ■■■■■、 - 脳梗塞 治療対象: 消化管出血。 経過: 4 日前に透析時の穿刺部出血に乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体投与、その後に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤投与を行い止血。 2 日前に定期投与として透析後に乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体投与。 出血当日(0日)、下部消化管出血で入院。本剤(119 µg/kg)投与、8 時間後に本剤(48 µg/kg)を追加投与。止血不良のため4時間半後遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤追加投与。 1 日後に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤を4時間毎に投与、出血はコントロールできず、同日から適宜赤血球輸血施行。 2 日後に血中カルウム上昇があり緊急透析。遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤を4時間毎に6回投与したが、多量に新鮮血の下血あり。 本剤(95 µg/kg)投与。 3 日後に止血は不良、本剤(71 µg/kg)投与、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤を4時間毎に4回投与、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体投与。 4 日後に乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体を12時間毎に2回、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤を乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体投与後4時間毎に2回投与、併用療法で一旦止血。 頭部 CT 検査を施行、亜急性期の左前頭葉の脳梗塞を認め、ヘパリン、ドパミン投与。 5 日後~13 日後まで乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体と遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤の投与で止血を試みたが止血不良、8 日後、12 日後の経カテーテル的結腸動脈塞栓療法で下血が徐々に改善。14 日後から乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体の単剤投与。 18 日後に人工呼吸器からの離脱、抜管直後は意識障害。27~30 日後に理学療法を開始。 45 日後に乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体定期投与に戻し、以降下血の再燃無し。 52 日後に高次脳機能評価を行い、注意機能や言語性記憶機能の低下があり脳梗塞の後遺症と判断。 55 日後に脳梗塞の転帰は後遺症あり(症状: 高次脳機能障害)。 122 日後に後遺症はほとんどなく、ADL は移動が少し難しくなった程度。</p>						

<p>—微小脳梗塞</p> <p>治療対象:左前腕の末梢動脈瘻造設術</p> <p>2日前にエミシズマブ 1.1 mg/kg 投与。遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤投与開始。遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤のみで 5 mg を 9 回投与で止血。</p> <p>手術当日 (0 日)、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤は 2 日前から 4 時間ごとを継続。</p> <p>術前の ROTEM で遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤の効果不良あり、<u>本剤 (83 µg/kg) 投与</u>。その後遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 3 回使用。</p> <p>麻酔から覚醒後、ろれつが回らないという訴えあり。</p> <p>ろれつの回りにくさは改善も MRI で急性期の微小脳梗塞多発あり。症状はなし。処置なし。1 日後、急性期微小脳梗塞は回復。</p>						
4	■	■	先天性血友病 A、肝癌	2 日	脳梗塞	軽快
<p>症例番号: ■■■■■、治療対象:肝細胞癌破裂、出血性ショック</p> <p>出血当日 (0 日)、5:40 に肝細胞癌破裂、出血性ショック。</p> <p>6:00 頃に本剤 (73 µg/kg) 投与。8:50 に緊急肝動脈塞栓術開始。9:00 に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 8 mg 投与。10:00 にエミシズマブ 1.5 mg/kg 投与。13:00、シース抜去前に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 8 mg 投与。18:00 に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 8 mg 投与。</p> <p>1 日後に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 8 mg を計 4 回投与。</p> <p>2 日後に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤 8 mg を計 2 回投与。</p> <p>脳梗塞 (トルソー症候群) 発症 (軽度の左上下肢部分麻痺)。</p> <p>脳梗塞に対し、エダラボンを 9 日間投与。バイパス製剤は中止、エミシズマブのみ継続。肝細胞癌破裂は止血。</p> <p>6 日後に脳梗塞 (トルソー症候群) は軽快。</p> <p>8 日後にエダラボン投与終了。12 日後に左上下肢部分麻痺は、リハビリにより軽快。42 日後にエミシズマブ投与終了。</p> <p>44 日後に死亡 (死因:多発肝癌、肝不全)。剖検所見:多発肝癌、転移性骨腫瘍。</p>						
5	■	■	後天性血友病 A、慢性心不全、心筋梗塞、筋膿瘍、大腿骨骨折	2 日	脳梗塞	後遺症あり
<p>症例番号: ■■■■■、治療対象:左大腿筋部の創傷処理手術</p> <p>以前より後天性血友病 A 治療のためプレドニゾロンを投与。</p> <p>手術当日 (0 日) 8 時頃、本剤 (99 µg/kg) 投与。10 時～11 時に手術 (創傷処理)。</p> <p>2 日後に脳梗塞が発現。3 日後、脳梗塞に対し、ワルファリン投与開始。6 日後にワルファリン投与終了。</p> <p>19 日後、脳梗塞の転帰は後遺症あり (症状:右上半肢不全麻痺)。</p>						
6	■	■	後天性血友病 A、脂質異常症	21 日	急性心筋梗塞	死亡
<p>症例番号: ■■■■■、治療対象:筋肉内出血 (大腿:重度)、皮下出血 (胸部、臀部、大腿部:軽度)、下部消化管出血 (重度)</p> <p>出血当日 (0 日) 13 時頃、筋肉内出血、皮下出血、下部消化管出血を認める。</p> <p>今回の出血時の症状軽減として、プレドニン投与開始。</p> <p>8 日後の 14 時、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤投与。9 日後の 14 時頃、本剤 (103 µg/kg) 投与。10 日後の 14 時頃、本剤 (103 µg/kg) 投与。11 日後の 9 時、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤投与。31 日後に急性心筋梗塞が発現。</p> <p>各種バイパス製剤やステロイド・シクロホスファミドが奏功し APTT 正常化しリハビリを進めていたが、胸痛および心電図異常が認められその後意識障害、バイタルが乱れ、一気に逝去。死亡 (死因:急性心筋梗塞)。</p>						
7	■	■	後天性血友病 A、狭心症、慢性胃炎、不眠症、不安障害、高血圧	0 日	心筋梗塞	軽快
<p>症例番号: ■■■■■、治療対象:関節内出血 (膝:重度)、筋肉内出血 (大腿:重度)</p> <p>出血当日 (0 日)、関節内出血 (出血部位:膝)、筋肉内出血 (出血部位:大腿) あり。</p> <p>5 日後に本剤 (105 µg/kg) 投与、6 日後に本剤 (70 µg/kg) 投与。</p> <p>2 回目投与直後に心筋梗塞を発症。処置として、アスピリン、プラスグレル塩酸塩投与開始、冠動脈インターベンション施行。プレドニゾロン投与開始。</p> <p>20 日後に止血確認。心筋梗塞は軽快。37 日後にプラスグレル塩酸塩投与終了。</p>						
8	■	■	後天性血友病 A、糖尿病、高血圧	0 日	心筋梗塞	軽快

<p>症例番号: [REDACTED]、治療対象: 筋肉内出血 (左大腿: 中等度)</p> <p>出血当日 (0日)、9:00頃に筋肉内出血 (左大腿)。</p> <p>6日後に本剤(104 µg/kg)投与。15分後に心筋梗塞が発現し、処置として、経皮的冠動脈形成術施行。</p> <p>7日～18日後にヒト血漿由来乾燥血液凝固第XIII因子製剤全3回投与。7日～21日後に遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤全6回投与。</p> <p>8日後に本剤(104 µg/kg)投与。</p> <p>11日後、心筋梗塞に対し、クロピドグレル投与開始。12日後に心筋梗塞は軽快。本剤(104 µg/kg)投与。</p> <p>14、16、18、20、22、24日後に本剤(104 µg/kg)投与。筋肉内出血は止血。</p>						
9	[REDACTED]	[REDACTED]	後天性血友病 A、心不全、上室性頻脈、菌血症、胃癌	1 日	肝障害 腎障害 高ビリルビン血症 上室性頻脈	死亡 未回復 未回復 軽快
<p>症例番号: [REDACTED]、治療対象: 幽門側胃切除術</p> <p>手術当日 (0日目)。手術名称: 幽門側胃切除術</p> <p>20日後の6時頃、AST:32、ALT:12、T-Bil:3.8、BUN:25.7、Cr:0.70、ALB:1.7。</p> <p>24日後の6時頃、AST:101、ALT:26、γ-GTP:28、ALP:69、T-Bil:13.0、BUN:27.8、Cr:0.62、ALB:1.7。</p> <p>胃がん術後にドレーン留置部分から出血し後天性血友病A(AHA)と診断。遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤からの切替えて本剤投与。11時頃に本剤(91 µg/kg)投与。19時頃に本剤(46 µg/kg)投与。25日後に肝障害が発現。処置なし。</p> <p>26日後の19時頃、本剤(91 µg/kg)投与。</p> <p>27日後に腎障害が発現。処置として、フロセミド注投与。</p> <p>29日後の19時頃に本剤(91 µg/kg)投与。</p> <p>31日後の6時頃、AST:204、ALT:198、γ-GTP:73、ALP:115、T-Bil:10.2、BUN:92.1、Cr:2.21、ALB:1.3。</p> <p>12時頃に本剤(91 µg/kg)投与。重篤な血圧低下が発現。</p> <p>33日後の12時頃に本剤(91 µg/kg)投与。34日後にT-Bil:13.1、高ビリルビン血症が発現。処置なし。</p> <p>不整脈(PSVT)が発現。処置として、ランジオロール塩酸塩投与開始。</p> <p>35日後の6時頃、AST:170、ALT:142、γ-GTP:73、ALP:149、T-Bil:13.4、BUN:110.0、Cr:2.08、ALB:1.5。</p> <p>12時頃に本剤(91 µg/kg)投与。不整脈(PSVT)は軽快。</p> <p>37日後、腎障害に対し、カンレノ酸カリウム投与開始。血圧低下に対し、ノルアドレナリン投与開始。ランジオロール塩酸塩投与終了。</p> <p>38日後の7時頃、AST:143、ALT:109、γ-GTP:50、ALP:132、T-Bil:13.2、BUN:117.4、Cr:2.39、ALB:1.3。</p> <p>12時頃に本剤(91 µg/kg)投与。フロセミド注投与終了。</p> <p>39日後の11時頃、AST:1012、ALT:301、γ-GTP:41、ALP:109、T-Bil:12.7、BUN:133.4、Cr:3.29、ALB:1.0。</p> <p>40日後の12時頃に本剤(91 µg/kg)投与。カンレノ酸カリウム、ノルアドレナリン投与終了。</p> <p>41 日後に死亡。</p>						
10	[REDACTED]	[REDACTED]	非血友病患者 (適応外症例)、先天性心臓疾患、てんかん	2 日 5 日	医療機器内血栓 医療機器内血栓	回復 回復
<p>症例番号: [REDACTED]、治療対象: 胸腔内出血 (重度)</p> <p>約2か月前に胸腔内出血・腹腔内出血発症。人工心肺回路(ECMO)、ヘパリンナトリウムを使用。</p> <p>出血当日 (0日)にECMO装着下で左胸腔内血腫除去術施行。手術開始から約2時間後に胸腔内出血。</p> <p>本剤(155 µg/kg)投与。ほとんど又は完全に止血。</p> <p>2日後にSpO₂がやや低め、送血量低下、ECMO回路を交換(副作用1回目)。人工心肺回路閉塞は回復。</p> <p>5日後に人工心肺回路閉塞が発現、ECMO回路を交換(副作用2回目)。通常時は5～10日で回路交換のところ、ECMO回路交換の頻度が増えた(1週間に2回交換した)。ECMO回路交換で回復。</p> <p>7日後に本剤(155 µg/kg)投与。止血できず。29日後に本剤(155 µg/kg)投与、止血できず。</p> <p>56日後に出血は問題となっていないが、肺に血腫ができており、患者の容態は悪い。63日後に腹腔内出血が発生。</p> <p>止血目的で本剤(155 µg/kg)投与、止血に至らず。</p> <p>65日後に出血が原因で死亡(死因: 多臓器不全、本剤とは因果関係なし)。</p>						

1) 経過日数は、直近の本剤投与開始日を0日とした有害事象発現までの日数

(3) 未知の副作用の発現状況

本調査で発現した添付文書の「使用上の注意」から予測できない（以下、「未知」という）副作用を表 4-1-4 に示した。

未知の副作用は 14 例 16 エピソードで 24 件（同一症例に発現した同一副作用を含むすべての副作用）認められ、転帰は回復又は軽快 13 件、未回復 7 件、死亡 4 件であった。転帰が死亡の症例については後述した。

表 4-1-4 未知の副作用の一覧表

調査票番号	性別	年齢 (歳)	副作用名	転帰
■	■	■	感覚鈍麻	回復
■	■	■	血管痛	回復
■	■	■	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	未回復
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	未回復
■	■	■	脳梗塞	死亡
■	■	■	シャント閉塞	未回復
■	■	■	シャント閉塞	未回復
■	■	■	シャント閉塞	未回復
■	■	■	医療機器内血栓	回復
			医療機器内血栓	回復
■	■	■	誤嚥性肺炎	死亡
■	■	■	肝機能異常	軽快
■	■	■	肝機能異常	軽快
■	■	■	便秘	軽快
			末梢性浮腫	回復
■	■	■	アンチトロンビンIII減少	回復
■	■	■	急性心筋梗塞	死亡
■	■	■	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	回復
			血中乳酸脱水素酵素増加	回復
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	回復
■	■	■	高ビリルビン血症	未回復
			肝障害	死亡
			腎障害	未回復
			上室性頻脈	軽快

MedDRA/J version(26.1)

(4) 最終投与から副作用の発現までの日数の要約統計量

本調査で発現した副作用について、副作用発現直前の本剤最終投与から発現までの日数を表 4-1-5 に示した。

最終投与から 5 日以内に発現する副作用が多かったが、急性心筋梗塞を発現した患者は最終投与から 21 日後に発症していた。

表 4-1-5 副作用の発現までの日数の要約統計量

副作用の種類	発現回数	発現日数(日)*1				
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	30	1.7	3.8	0	1.0	21
感染症および寄生虫症	1	0.0	—	0	0.0	0
誤嚥性肺炎	1	0.0	—	0	0.0	0
神経系障害	6	1.0	0.9	0	1.0	2
脳梗塞	4	1.5	0.6	1	1.5	2
感覚鈍麻	1	0.0	—	0	0.0	0
微小脳梗塞	1	0.0	—	0	0.0	0
心臓障害	4	5.5	10.3	0	0.5	21
急性心筋梗塞	1	21.0	—	21	21.0	21
心筋梗塞	2	0.0	0.0	0	0.0	0
上室性頻脈	1	1.0	—	1	1.0	1
血管障害	1	0.0	—	0	0.0	0
血管痛	1	0.0	—	0	0.0	0
胃腸障害	1	2.0	—	2	2.0	2
便秘	1	2.0	—	2	2.0	2
肝胆道系障害	4	0.8	0.5	0	1.0	1
肝機能異常	2	0.5	0.7	0	0.5	1
高ビリルビン血症	1	1.0	—	1	1.0	1
肝障害	1	1.0	—	1	1.0	1
腎および尿路障害	1	1.0	—	1	1.0	1
腎障害	1	1.0	—	1	1.0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	3.0	—	3	3.0	3
末梢性浮腫	1	3.0	—	3	3.0	3
臨床検査	6	0.7	0.8	0	0.5	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.0	—	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.5	0.7	0	0.5	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1.0	—	1	1.0	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2.0	—	2	2.0	2
アンチトロンビンIII減少	1	0.0	—	0	0.0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	1.0	0.0	1	1.0	1
シャント閉塞*2	3	1.0	0.0	1	1.0	1
製品の問題	2	3.5	2.1	2	3.5	5
医療機器内血栓*2	2	3.5	2.1	2	3.5	5

*1 本剤投与日と副作用発現日が同日の場合は 0 日とする。

MedDRA/J version(26.1)

*2 同一症例に同一副作用が複数回発現

(5) 回復又は軽快した副作用の持続日数の要約統計量

本調査で発現した副作用について、発現した日から回復又は軽快するまでの持続日数を表 4-1-6 に示した。7 日以内で回復又は軽快した副作用が 17 件中 12 件と早期に軽快したが、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加は回復までに 186 日を要した。

表 4-1-6 回復又は軽快した副作用の持続日数の要約統計量

副作用の種類	回復・軽快回数	持続日数(日)* ¹				
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	17	16.1	44.3	0	3.0	186
神経系障害	3	2.7	1.5	1	3.0	4
脳梗塞	1	4.0	—	4	4.0	4
感覚鈍麻	1	3.0	—	3	3.0	3
微小脳梗塞	1	1.0	—	1	1.0	1
心臓障害	3	7.0	6.6	1	6.0	14
心筋梗塞	2	10.0	5.7	6	10.0	14
上室性頻脈	1	1.0	—	1	1.0	1
血管障害	1	0.0	—	0	0.0	0
血管痛	1	0.0	—	0	0.0	0
胃腸障害	1	22.0	—	22	22.0	22
便秘	1	22.0	—	22	22.0	22
肝胆道系障害	2	12.5	4.9	9	12.5	16
肝機能異常	2	12.5	4.9	9	12.5	16
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.0	—	1	1.0	1
末梢性浮腫	1	1.0	—	1	1.0	1
臨床検査	4	49.0	91.4	1	4.5	186
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	3.0	—	3	3.0	3
血中乳酸脱水素酵素増加	1	6.0	—	6	6.0	6
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	186.0	—	186	186.0	186
アンチトロンビンIII減少	1	1.0	—	1	1.0	1
製品の問題	2	0.0	0.0	0	0.0	0
医療機器内血栓* ²	2	0.0	0.0	0	0.0	0

*1 副作用発現日と回復又は軽快した日が同日の場合は 0 日とする。

MedDRA/J version(26.1)

*2 同一症例に同一副作用が複数回発現

(6) 死亡症例

観察期間内に死亡した 13 例を表 4-1-7 に示した。

観察期間内に 13 例の死亡例を収集した。13 例のうち 12 例が高齢者であったが、その他には性別、有害事象、基礎疾患・合併症、併用薬剤、因果関係などに特定の傾向は認めなかった。

転帰死亡の副作用症例は 4 例であり、概要は表 4-1-3 で「転帰：死亡」として示した（ 、 、 及び ）。4 例のうち 3 例では本剤以外の要因として基礎疾患・合併症（ の脳梗塞症例は高血圧と高脂血症、 の誤嚥性肺炎症例は脳梗塞後の障害により嚥下機能低下、 の急性心筋梗塞症例は脂質異常症と心筋梗塞既往）が挙げられ、 の肝障害は本剤投与開始前から AST が上昇しており、発現後も本剤は継続投与され、発現 14 日後（死亡 2 日前）に悪化した症例であった。医師は本剤との関連を「なし」としたが企業は時間的に関係を否定できないと評価した症例であった。

以上のとおり、転帰死亡の副作用 4 例は本剤と死亡の関連を積極的に示唆する症例ではなかった。

表 4-1-7 死亡症例一覧

症例番号	性別	年齢	基礎疾患・合併症	併用薬剤	有害事象 (転帰死亡)	因果関係 (企業評価)	本剤以外の要因
 	■	■	高脂血症、高血圧	※1	脳梗塞	可能性有	基礎疾患・合併症
 	■	■	HIV 感染、尿路感染、尿管新生物、水腎症	※2	敗血症性ショック 硬膜外出血 水頭症	なし なし なし	基礎疾患・合併症 頭部打撲歴 頭部打撲歴
 	■	■	硬膜下血腫、急性リンパ性白血病	なし	肺出血	なし	基礎疾患・合併症
 	■	■	脳梗塞	※3	誤嚥性肺炎	不明	基礎疾患・合併症
 	■	■	甲状腺機能低下症、慢性胃炎、排便障害、糖尿病、葉酸欠乏、てんかん、高血圧	遺伝子組換え活性化型血液凝固第 VII 因子製剤、ピソノテープ	胃腸出血	なし	基礎疾患・合併症
 	■	■	便秘、胃食道逆流性疾患、肝機能異常、リウマチ性多発筋痛、認知症、高血圧	※4	肺炎 敗血症	なし なし	併用薬剤 肺炎
 	■	■	脂質異常症	※5	急性心筋梗塞	不明	基礎疾患・合併症、併用薬剤、止血薬*、心筋梗塞既往
 	■	■	高血圧、肺気腫	プレドニン	呼吸不全	なし	基礎疾患・合併症
 	■	■	結腸癌	プレドニン	結腸癌	なし	基礎疾患・合併症
 	■	■	頻脈性不整脈、慢性胃炎、高コレステロール血症、認知症、不眠症	※6	低ナトリウム血症 低クロール血症 低アルブミン血症	なし なし なし	低栄養 低栄養 低栄養
 	■	■	高血圧	※7	転倒 筋肉内出血	なし なし	併用薬剤 転倒
 	■	■	なし	※8	心肺停止	なし	不明
 	■	■	心不全、上室性頻脈、菌血症、胃癌	※9	肝障害 血圧低下	可能性あり なし	不明 出血

*止血薬：遺伝子組換え活性化型血液凝固第 VII 因子製剤

注釈	併用薬剤
※1	遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤、プレドニン、ラベプラゾール、バクタ、プラバスタチン、オルメサルタン
※2	遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体、ヒト血漿由来乾燥血液凝固第XIII因子、新鮮凍結人血漿、濃厚血小板、デシコビHT、シーエルセントリ、アイセントレス、インテレンス、ランソプラゾール、赤血球液、ユナスピン、キュービシン
※3	アレビアチン、タケキャブ、プレドニン
※4	遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸、プレドニゾン、ゾルピデム、アムロジピン、ネキシウムカプセル、アセトアミノフェン、パクトラミン配合錠、アジルバ、リツキシマブ、酸化マグネシウム、トリクロルメチアジド、ピコスルファートナトリウム、セフトリアキソン、ヒシファーゲン、フロセミド、タゾバクタム/ピペラシリン、献血ヴェノグロブリン、メロペネム、シクロスポリン、ロゼレム、アルファカルシドール、ウルソデオキシコール酸、オメプラゾール
※5	遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤、プレドニン、エンドキサン
※6	ロスバスタチン、アプリンジン、プレドニン、レバミピド、ベルソムラ、ドネベジル、バクタ、タケキャブ、ゾルピデム、生理食塩水
※7	遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤、エンドキサン、リツキシマブ、プレドニン
※8	トラネキサム酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、プレドニン、エンドキサン
※9	遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤、経口用トロンピン細粒、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、フロセミド注、アルロイドG内用液5%、ラクツロースシロップ65%、メイロン静注8.4%、タケブロン静注用、カンレノ酸カリウム、バントシン注5%、アスコルビン酸注、メロペネム点滴静注用、ビタメジン静注用、バンコマイシン点滴静注用、水溶性プレドニン、スルバシリン静注用、ハンブ注射用、ノルアドリナリン、フェンタニル注射液、キュービシン静注用、オノアクト点滴静注用、プレセデックス

(7) 安全性解析除外症例における副作用の発現状況

本調査において安全性解析除外症例、除外エピソードで副作用の発現はなかった。

4.2 副作用発現に影響を及ぼす要因

(1) 患者背景因子別副作用発現割合

本調査の安全性解析対象症例における患者背景因子別の副作用発現状況を表 4-2-1 に示した。

基礎疾患・合併症の有無において有意な差が認められた。基礎疾患・合併症ありが 10.6% (17/160) と高く、基礎疾患・合併症として高血圧、糖尿病、慢性胃炎、高脂血症及び大腿骨骨折などがみられた。

表 4-2-1 背景因子別の副作用発現状況

背景因子		安全性解析対象例*1	発現例数*2	発現割合 (%)	95%信頼区間	検定結果
全体		250	19	(7.6)	4.64-11.61	—
性別	男	187	15	(8.0)	4.56-12.88	p=0.789 ¹⁾
	女	63	4	(6.3)	1.76-15.47	
妊娠(女性のみ)	なし	63	4	(6.3)	1.76-15.47	— ¹⁾
	あり	0	0	—	—	
年齢(歳)*3	<15	38	1	(2.6)	0.07-13.81	p=0.334 ²⁾
	15 ≤ <65	77	8	(10.4)	4.59-19.45	
	65 ≤	135	10	(7.4)	3.61-13.20	
	(<12)	32	1	(3.1)	—	
病型	インヒビターを保有する血友病A	213	15	(7.0)	3.99-11.35	†† ²⁾
	インヒビターを保有する血友病B	33	3	(9.1)	1.92-24.33	
	その他	4	1	(25.0)	0.63-80.59	
インヒビターを保有する血友病A	先天性	63	3	(4.8)	0.99-13.29	p=0.561 ¹⁾
	後天性	150	12	(8.0)	4.20-13.56	
インヒビターを保有する血友病B	先天性	33	3	(9.1)	1.92-24.33	— ¹⁾
	後天性	0	0	—	—	
体重(kg)*3	<20	22	1	(4.5)	0.12-22.84	†† ²⁾
	20 ≤ <40	21	1	(4.8)	0.12-23.82	
	40 ≤ <60	120	10	(8.3)	4.07-14.79	
	60 ≤ <80	72	6	(8.3)	3.12-17.26	
	80 ≤	13	1	(7.7)	0.19-36.03	
	不明・未記載	2	0	(0.0)	0.00-84.19	
1回平均投与量(μg/kg)*3	<60	6	0	(0.0)	0.00-45.93	†† ²⁾
	60 ≤ ≤90	116	7	(6.0)	2.46-12.04	
	90 < ≤120	112	9	(8.0)	3.74-14.71	
	120 <	14	3	(21.4)	4.66-50.80	
	不明・未記載	2	0	(0.0)	0.00-84.19	
総投与量(μg/kg)*3	<60	2	0	(0.0)	0.00-84.19	†† ²⁾
	60 ≤ ≤90	29	2	(6.9)	0.85-22.77	
	90 < ≤120	56	2	(3.6)	0.44-12.31	
	120 < ≤180	63	3	(4.8)	0.99-13.29	
	180 < ≤360	60	6	(10.0)	3.76-20.51	
	360 <	38	6	(15.8)	6.02-31.25	
	不明・未記載	2	0	(0.0)	0.00-84.19	
直近のインヒビター力価(ベセスダ単位/mL)	<5	47	4	(8.5)	2.37-20.38	p=0.758 ¹⁾
	5 ≤	195	14	(7.2)	3.98-11.75	
	不明・未記載	8	1	(12.5)	0.32-52.65	
インヒビタータイプ	ハイレスポンダー	193	12	(6.2)	3.25-10.61	p=0.634 ¹⁾
	ローレスポンダー	21	2	(9.5)	1.17-30.38	
	その他	36	5	(13.9)	4.67-29.50	
ヒストリカルピーク(ベセスダ単位/mL)	<5	11	1	(9.1)	0.23-41.28	p=0.549 ¹⁾
	5 ≤	166	11	(6.6)	3.35-11.55	
	不明・未記載	73	7	(9.6)	3.94-18.76	

表 4-2-1 背景因子別の副作用発現状況（続き）

背景因子		安全性解析対象例*1	発現例数*2	発現割合 (%)	95%信頼区間	検定結果
基礎疾患・合併症	なし	88	2	(2.3)	0.28-7.97	p=0.023 ¹⁾
	あり	160	17	(10.6)	6.31-16.47	
	不明	2	0	(0.0)	0.00-84.19	
重大な既往歴	なし	181	13	(7.2)	3.88-11.97	p=0.601 ¹⁾
	あり	67	6	(9.0)	3.36-18.48	
	不明	2	0	(0.0)	0.00-84.19	
アレルギー疾患	なし	231	17	(7.4)	4.35-11.52	p=0.325 ¹⁾
	あり	15	2	(13.3)	1.66-40.46	
	不明	4	0	(0.0)	0.00-60.24	
医薬品の副作用歴	なし	224	17	(7.6)	4.48-11.87	p=1.000 ¹⁾
	あり	17	1	(5.9)	0.15-28.69	
	不明	9	1	(11.1)	0.28-48.25	
投与目的	出血（手術以外）	229	14	(6.1)	—	—
	手術	48	5	(10.4)	—	
	事前投与	52	1	(1.9)	—	

1) Fisher 検定 2) χ^2 検定

†† 期待度数が 5 未満のセルが全体のセルの 20%を超えるため χ^2 検定は妥当な検定ではない

- *1 患者 1 例について複数の調査票（エピソード）がある場合、本剤初回投与エピソードの情報を基に集計。
ただし、「投与目的」については、該当する投与目的の調査票を 1 つ以上入手した場合、1 例と集計。
重複があるため全体の合計と一致しない。
- *2 患者 1 例について複数の調査票（エピソード）がある場合、「有害事象あり」の調査票が 1 エピソード以上あれば、その症例を「有害事象あり」として集計。
- *3 χ^2 検定において $p < 0.05$ の場合、Cochran-Armitage の傾向検定を実施した。

4.3 本剤投与による安全性への影響

本剤の安全性検討事項には血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群（DIC）、ショック、アナフィラキシー、薬物相互作用（本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）との併用）及び原材料に由来する感染症伝播が設定されており、血栓塞栓症、薬物相互作用に該当する症例が集積され、播種性血管内凝固症候群、ショック、アナフィラキシー及び原材料に由来する感染症伝播については、集積されなかった。

血栓塞栓症について、関連する副作用として脳梗塞、微小脳梗塞、急性心筋梗塞、心筋梗塞、医療機器内血栓、シャント閉塞が認められた。

医療機器内血栓は非血友病患者の ECMO 装着時に発現した症例であった。他の症例は基礎疾患・合併症（糖尿病、高血圧、脂質異常症）や他止血薬の併用等本剤以外の要因が疑われ、本剤との関連が強く示唆される症例は少なかった。

エミシズマブとの併用症例について、止血治療歴として本剤投与前 5 日間、止血治療として本剤投与後 7 日間（又は止血まで）にエミシズマブの投与があったものとして 24 エピソードを収集した。そのうち副作用は 2 例 2 エピソードに 2 件認められ、微小脳梗塞、脳梗塞各 1 件であった。

1 件目について、本剤、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体の 3 剤併用で脳梗塞を起こした既往があり、今回はエミシズマブ投与 2 日後、手術にて本剤及び遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤を投与し、同日、微小脳梗塞が発現した。医師の因果関係は不明と判断され、本剤以外の要因として糖尿病、糖尿病性腎不全、腎性高血圧、血液透析などの基礎疾患や同時に投与された遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤が挙げられた。

2 件目について、肝細胞癌破裂のため止血目的で本剤投与後、同日にエミシズマブが投与され、2 日後遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤投与後に脳梗塞が発現した。医師の因果関係はなしと判断され、本剤以外の要因として基礎疾患の多発性肝ガンや同日に投与された遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤が挙げられた。

本調査の計画では、本剤投与前後数日以内に投与されたエミシズマブ症例しか収集されないため、エミシズマブ併用症例の収集には限界があるものの、併用により安全性に影響を及ぼす情報は得られなかった。上記 2 件いずれも遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤も含めた 3 剤併用であり、本剤とエミシズマブの相互作用による副作用か判断ができなかった。

以上のことから、本調査では安全性に影響を及ぼす情報は得られず、また安全性検討事項は添付文書に記載し注意喚起を実施していることから、新たな措置は不要と考えた。

5. 有効性に関する調査結果

調査担当医師による4段階（著効、有効、やや有効、無効）の有効性判定を用いて検討を行った。詳細は表 1-1 に示した。

有効割合は、有効性解析対象エピソード数に対する有効エピソード数（「著効」又は「有効」と判定されたエピソード数）の割合とした。

なお、本検討において効能・効果外に投与されたエピソードは除外したが、用法・用量外で投与されたエピソードは対象に含めている。

有効性解析対象エピソード全体の有効性判定を表 5-1 に示した。有効割合（エピソード）は74.3%（1,619/2,180）であり、「やや有効」と判定されたエピソードも含めた割合は92.6%（2,018/2,180）であった。

臨床試験（MC710-02 試験、MC710-03 試験）での有効割合はそれぞれ77.8%、90.5%と本調査と比較して高い結果であるが、これは本調査が全例調査のため、臨床試験では除外基準に設定されている血栓塞栓症の既往のある患者等も収集していること、他の止血薬投与から一定期間を経過していない患者にも投与していることから、直接的な比較は難しく有効割合に差があることは一般的に考えられた。

また、臨床試験では情報が得られていない小児患者、後天性血友病患者、手術時の投与での有効割合は後述する。

表 5-1 有効性判定

有効性解析対象エピソード数	有効性判定	エピソード数	割合 (%)	有効*1 エピソード数	有効*1 割合 (%)	やや有効を含む有効 エピソード数	やや有効を含む有効 割合 (%)
2,180	著効	457	(21.0)	1,619	(74.3)	2,018	(92.6)
	有効	1,162	(53.3)				
	やや有効	399	(18.3)				
	無効	162	(7.4)				

*1 著効と有効の合計

5.1 投与目的別有効性

投与目的別の有効割合を表 5-1-1 に示した。有効割合（エピソード）は出血（手術以外）で 66.3%、手術で 95.2%、事前投与で 98.1%であり、有意な差が認められた。投与目的が異なること、判定基準が異なること、対照群がないことから有効割合を直接比較することは必ずしも適切ではなかった。

出血（手術以外）で有効割合が高くなかった要因として、在宅治療により投与量や投与間隔などで医師のコントロールが難しいことが考えられた。手術時は、医師管理下で侵襲に合わせて投与量調整がなされること、また事前投与は予防的な使用であることから、出血（手術以外）時の止血より有効割合が高くなったと考えられた。

なお、投与目的により有効性評価の評価基準が異なることから、有効性については投与目的別に検討した。

表 5-1-1 投与目的別有効割合

投与目的	有効性解析対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合(%)	95%信頼区間	検定結果
出血（手術以外）	1,628	1,080	(66.3)	63.99-68.63	p<0.001 ¹⁾
手術	84	80	(95.2)	88.25-98.69	
事前投与	468	459	(98.1)	96.38-99.12	

1) χ^2 検定

*1 著効と有効の合計

(1) 出血（手術以外）における有効性

1) 背景因子別の有効割合

出血（手術以外）の有効性解析対象エピソードにおける背景因子別の有効割合及び有効性解析対象症例における背景因子別の有効割合を表 5-1-2、表 5-1-3 に示した。

有効性解析対象エピソードにおける背景因子別の有効割合について、病型、血友病 A の先天性/後天性、体重、総投与量、重症度別の総投与量、直近のインヒビター力価、インヒビタータイプ、ヒストリカルピーク、基礎疾患・合併症、重大な既往歴、アレルギー疾患、医薬品の副作用歴、止血治療の有無、併用薬剤の有無、出血の程度、標的関節、治療区分（院内/在宅）、重症度別出血から本剤投与までの経過時間（重度のみと中程度のみ）において、有意な差が認められた。

病型、血友病 A の先天性/後天性、体重、直近のインヒビター力価、インヒビタータイプ、ヒストリカルピーク、基礎疾患・合併症、重大な既往歴、アレルギー疾患、医薬品の副作用歴は症例に固有の要因であり、表 5-1-3 のとおり有効性解析対象症例における背景因子別の有効割合では有意な差が認められなかったことから、同一症例でエピソード数が多い症例に影響されたものと考えられた。

止血治療の有無の有効割合（エピソード）について、止血治療なしが 85.3%（879/1,031）、止血治療ありが 33.7%（201/597）であった。止血治療ありで有効割合が低かった要因として、他止血治療薬の投与前までの有効割合であり、治療早期に他止血治療薬が投与されたため、有効割合が低いと考えられた。また有効性解析対象症例においても、止血治療の有無で有意な差が認められた。止血治療ありで有効割合が低かった要因として、他止血治療薬の投与前までの有効割合であり、治療早期に他止血治療薬が投与されたため、有効割合が低いと考えられた。

総投与量の有効割合（エピソード）について、総投与量は<60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 93.5%（29/31）、60 \leq \leq 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 71.5%（128/179）、90< \leq 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 75.2%（422/561）、120< \leq 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で 68.8%

(278/404)、 $180 < \leq 360 \mu\text{g/kg}$ で 52.5% (189/360)、 $360 < \mu\text{g/kg}$ で 36.3% (33/91) と総投与量が増加するにつれて有効割合が低くなった。これは、本剤投与後、止血効果が不十分だった場合に本剤が追加で投与されるため、総投与量が多いエピソードの有効割合が低くなったと考えられた。

重症度別の総投与量の有効割合 (エピソード) について、重度の総投与量は $60 \leq \leq 90 \mu\text{g/kg}$ で 58.3% (7/12)、 $90 < \leq 120 \mu\text{g/kg}$ で 63.0% (17/27)、 $120 < \leq 180 \mu\text{g/kg}$ で 40.3% (25/62)、 $180 < \leq 360 \mu\text{g/kg}$ で 29.5% (23/78)、 $360 < \mu\text{g/kg}$ で 20.9% (9/43) で、中等度の総投与量は $< 60 \mu\text{g/kg}$ で 90.0% (9/10)、 $60 \leq \leq 90 \mu\text{g/kg}$ で 67.6% (46/68)、 $90 < \leq 120 \mu\text{g/kg}$ で 72.9% (161/221)、 $120 < \leq 180 \mu\text{g/kg}$ で 74.0% (142/192)、 $180 < \leq 360 \mu\text{g/kg}$ で 64.8% (127/196)、 $360 < \mu\text{g/kg}$ で 48.8% (20/41) で、軽度の総投与量は $< 60 \mu\text{g/kg}$ で 95.2% (20/21)、 $60 \leq \leq 90 \mu\text{g/kg}$ で 76.9% (70/91)、 $90 < \leq 120 \mu\text{g/kg}$ で 79.5% (244/307)、 $120 < \leq 180 \mu\text{g/kg}$ で 74.5% (111/149)、 $180 < \leq 360 \mu\text{g/kg}$ で 46.4% (39/84)、 $360 < \mu\text{g/kg}$ で 57.1% (4/7) であった。重症度別においても総投与量が多くなるにつれて有効割合が低くなる結果であり、総投与量の場合と同様に、本剤投与後、止血効果が不十分だった場合に本剤が追加で投与されるため、総投与量が多いエピソードの有効割合が低くなったと考えられた。

併用薬剤の有無の有効割合 (エピソード) について、併用薬剤なしが 62.8% (654/1,042)、併用薬剤ありが 72.7% (426/586) であった。インヒビターを減少させる目的でプレドニゾン等が併用され、一定の止血効果がみられることもあるため、併用薬剤ありで有効割合が高くなったと考えられた。また、表 5-1-3 のとおり有効性解析対象症例における背景因子別の有効割合では有意な差が認められなかったことから、一部のエピソードが多い症例に影響されていると考えられた。

出血の程度の有効割合 (エピソード) について、重度が 36.5% (81/222)、中等度が 69.3% (506/730)、軽度が 74.1% (488/659) であった。重度において有効割合が低かった要因として、重度の場合には特に早期止血させるため他の止血治療薬を投与することが多く、また重度であるほど止血しにくいいため、他の止血治療薬投与前までの有効割合が低くなったと考えられた。

標的関節の該当/非該当の有効割合 (エピソード) について、該当が 67.1% (226/337)、非該当が 57.4% (230/401) であった。これは、病型に偏りがあることが要因であり、該当では有効割合の低い血友病 B の割合が 66.2% (223/337)、非該当では 79.6% (319/401) と非該当に多く偏っているためと考えられた。

治療区分の有効割合 (エピソード) について、院内治療が 77.1% (582/755)、在宅注射が 58.2% (471/809) であった。院内治療では医師の管理下のもと、出血状況に合わせて適切な投与量、投与間隔となっているが、在宅注射では医師が事前に指示した投与量とその時の出血の程度が合わない場合もあるため有効割合が低くなったと考えられた。

本剤投与までの経過時間と重症度における有効割合 (エピソード) について、重度では ≤ 1 時間で 19.0% (11/58)、 $1 < \leq 6$ 時間で 20.8% (5/24)、 $6 < \leq 24$ 時間で 43.9% (18/41)、 $24 < \leq 48$ 時間で 60.0% (12/20)、 $48 <$ 時間で 42.9% (18/42) と経過時間が長くなるにつれて有効割合が高かった。これは経過時間が長いエピソードでは、出血から本剤投与までに他の止血治療薬を投与している割合も高くなり、他の止血治療薬の止血効果も加味されるため有効割合が高くなったと考えられた。また、中等度では ≤ 1 時間で 73.8% (166/225)、 $1 < \leq 6$ 時間で 63.8% (104/163)、 $6 < \leq 24$ 時間で 67.4% (95/141)、 $24 < \leq 48$ 時間で 57.4% (27/47)、 $48 <$ 時間で 78.9% (45/57) で有意な差が認められた。 $24 < \leq 48$ 時間で有効割合が低く、原因は不明であるが傾向に差はなかった。

表 5-1-2 背景因子別の有効割合（出血（手術以外）、有効性解析対象エピソード）

背景因子		有効性解析対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合 (%)	95% 信頼区間	検定結果	
全体		1,628	1,080	(66.3)	63.99-68.63	—	
性別	男	1,533	1,011	(65.9)	63.52-68.32	p=0.218 ¹⁾	
	女	95	69	(72.6)	62.52-81.28		
妊娠(女性のみ)	なし	95	69	(72.6)	62.52-81.28	— ¹⁾	
	あり	0	0	—	—		
年齢(歳)* ²	<15	570	385	(67.5)	63.53-71.38	p=0.060 ²⁾	
	15 ≤ < 65	827	529	(64.0)	60.59-67.24		
	65 ≤	231	166	(71.9)	65.59-77.56		
	(< 12)	444	321	(72.3)	—		
病型	インヒビターを保有する血友病A	693	537	(77.5)	74.19-80.55	p<0.001 ²⁾	
	インヒビターを保有する血友病B	935	543	(58.1)	54.84-61.26		
	その他	0	0	—	—		
インヒビターを保有する血友病A	先天性	474	379	(80.0)	76.07-83.47	p=0.025 ¹⁾	
	後天性	219	158	(72.1)	65.71-77.97		
インヒビターを保有する血友病B	先天性	935	543	(58.1)	54.84-61.26	— ¹⁾	
	後天性	0	0	—	—		
体重(kg)* ²	<20	239	165	(69.0)	62.76-74.84	p<0.001 ²⁾ p<0.001 ³⁾	
	20 ≤ < 40	303	230	(75.9)	70.69-80.61		
	40 ≤ < 60	610	399	(65.4)	61.49-69.18		
	60 ≤ < 80	348	214	(61.5)	56.16-66.63		
	80 ≤	126	71	(56.3)	47.23-65.16		
	不明・未記載	2	1	(50.0)	1.26-98.74		
総投与量(μg/kg)* ²	< 60	31	29	(93.5)	78.58-99.21	p<0.001 ²⁾ p<0.001 ³⁾	
	60 ≤ ≤ 90	179	128	(71.5)	64.30-77.99		
	90 < ≤ 120	561	422	(75.2)	71.43-78.74		
	120 < ≤ 180	404	278	(68.8)	64.04-73.30		
	180 < ≤ 360	360	189	(52.5)	47.20-57.76		
	360 <	91	33	(36.3)	26.44-47.01		
重症度別総投与量(μg/kg)* ²	重度	< 60	0	0	—	p=0.002 ²⁾ p<0.001 ³⁾	
		60 ≤ ≤ 90	12	7	(58.3)		27.67-84.83
		90 < ≤ 120	27	17	(63.0)		42.37-80.60
		120 < ≤ 180	62	25	(40.3)		28.05-53.55
		180 < ≤ 360	78	23	(29.5)		19.70-40.89
		360 <	43	9	(20.9)		10.04-36.04
	中等度	< 60	10	9	(90.0)	55.50-99.75	p=0.009 ²⁾ p=0.008 ³⁾
		60 ≤ ≤ 90	68	46	(67.6)	55.21-78.49	
		90 < ≤ 120	221	161	(72.9)	66.48-78.60	
		120 < ≤ 180	192	142	(74.0)	67.15-80.01	
		180 < ≤ 360	196	127	(64.8)	57.67-71.47	
		360 <	41	20	(48.8)	32.88-64.87	
	軽度	< 60	21	20	(95.2)	76.18-99.88	p<0.001 ²⁾ p<0.001 ³⁾
		60 ≤ ≤ 90	91	70	(76.9)	66.91-85.11	
		90 < ≤ 120	307	244	(79.5)	74.52-83.86	
		120 < ≤ 180	149	111	(74.5)	66.72-81.28	
		180 < ≤ 360	84	39	(46.4)	35.47-57.65	
		360 <	7	4	(57.1)	18.41-90.10	
直近のインヒビター力価(ベセスダ単位/mL)	< 5	785	487	(62.0)	58.54-65.45	p<0.001 ¹⁾	
	5 ≤	839	590	(70.3)	67.10-73.40		
	不明・未記載	4	3	(75.0)	19.41-99.37		

表 5-1-2 背景因子別の有効割合（出血（手術以外）、有効性解析対象エピソード）（続き）

背景因子		有効性解析対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合 (%)	95% 信頼区間	検定結果
インヒビタータイプ	ハイレスポonder	1,444	975	(67.5)	65.04-69.93	p=0.005 ¹⁾
	ローレスポonder	141	78	(55.3)	46.72-63.69	
	その他	43	27	(62.8)	46.73-77.02	
ヒストリカルピーク (ベセスダ単位/mL)	<5	46	44	(95.7)	85.16-99.47	p<0.001 ¹⁾
	5≤	1,292	910	(70.4)	67.86-72.91	
	不明・未記載	290	126	(43.4)	37.66-49.37	
基礎疾患・合併症	なし	826	574	(69.5)	66.23-72.62	p=0.007 ¹⁾
	あり	799	505	(63.2)	59.75-66.56	
	不明	3	1	(33.3)	0.84-90.57	
重大な既往歴	なし	884	629	(71.2)	68.04-74.12	p<0.001 ¹⁾
	あり	741	450	(60.7)	57.11-64.26	
	不明	3	1	(33.3)	0.84-90.57	
アレルギー疾患	なし	1,506	990	(65.7)	63.28-68.13	p=0.025 ¹⁾
	あり	117	89	(76.1)	67.30-83.47	
	不明	5	1	(20.0)	0.51-71.64	
医薬品の副作用歴	なし	925	684	(73.9)	70.99-76.75	p<0.001 ¹⁾
	あり	629	360	(57.2)	53.26-61.14	
	不明	74	36	(48.6)	36.85-60.56	
止血治療歴の有無	なし	730	482	(66.0)	62.46-69.46	p=0.833 ¹⁾
	あり	898	598	(66.6)	63.40-69.67	
止血治療の有無	なし	1,031	879	(85.3)	82.94-87.37	p<0.001 ¹⁾
	あり	597	201	(33.7)	29.88-37.62	
併用薬剤の有無	なし	1,042	654	(62.8)	59.75-65.71	p<0.001 ¹⁾
	あり	586	426	(72.7)	68.90-76.27	
出血の程度*2	重度	222	81	(36.5)	30.15-43.19	p<0.001 ²⁾ p<0.001 ³⁾
	中等度	730	506	(69.3)	65.83-72.65	
	軽度	659	488	(74.1)	70.53-77.36	
	不明	17	5	(29.4)	10.31-55.96	
標的関節	合計	738	456	(61.8)	58.17-65.31	—
	該当	337	226	(67.1)	61.76-72.06	p=0.008 ¹⁾
	非該当	401	230	(57.4)	52.35-62.25	
治療区分	合計	1,628	1,080	(66.3)	63.99-68.63	—
	院内治療	755	582	(77.1)	73.92-80.04	p<0.001 ²⁾
	在宅注射	809	471	(58.2)	54.73-61.65	
	その他	64	27	(42.2)	29.94-55.18	
出血から本剤投与 までの経過時間*2	合計	1,611	1,075	(66.7)	64.37-69.03	—
	≤1	583	395	(67.8)	63.79-71.53	p=0.944 ²⁾
	1< ≤6	350	232	(66.3)	61.07-71.22	
	6< ≤24	281	188	(66.9)	61.07-72.38	
	24< ≤48	93	59	(63.4)	52.81-73.19	
	48<	122	82	(67.2)	58.13-75.44	
	不明	182	119	(65.4)	57.99-72.27	

表 5-1-2 背景因子別の有効割合（出血（手術以外）、有効性解析対象エピソード）（続き）

背景因子		有効性解析対象エピソード	有効* ¹ エピソード数	有効* ¹ 割合 (%)	95% 信頼区間	検定結果	
重症度別 出血から本剤 投与までの 経過時間* ²	重度	合計	222	81	(36.5)	30.15-43.19	—
		≤1	58	11	(19.0)	9.87-31.41	p=0.002 ²⁾ p<0.001 ³⁾
		1< ≤6	24	5	(20.8)	7.13-42.15	
		6< ≤24	41	18	(43.9)	28.47-60.25	
		24< ≤48	20	12	(60.0)	36.05-80.88	
		48<	42	18	(42.9)	27.72-59.04	
	不明	37	17	(45.9)	29.49-63.08		
	中程度	合計	730	506	(69.3)	65.83-72.65	—
		≤1	225	166	(73.8)	67.52-79.40	p=0.037 ²⁾ p=0.637 ³⁾
		1< ≤6	163	104	(63.8)	55.92-71.17	
		6< ≤24	141	95	(67.4)	58.98-75.03	
		24< ≤48	47	27	(57.4)	42.18-71.74	
		48<	57	45	(78.9)	66.11-88.62	
	不明	97	69	(71.1)	61.05-79.89		
	軽度	合計	659	488	(74.1)	70.53-77.36	—
		≤1	300	218	(72.7)	67.25-77.63	p=0.815 ²⁾
		1< ≤6	163	123	(75.5)	68.12-81.85	
		6< ≤24	99	75	(75.8)	66.11-83.81	
24< ≤48		26	20	(76.9)	56.35-91.03		
48<		23	19	(82.6)	61.22-95.05		
不明	48	33	(68.8)	53.75-81.34			

1)Fisher 検定 2) χ^2 検定 3)Cochran-Armitage の傾向検定

*1 著効と有効の合計

*2 χ^2 検定において $p < 0.05$ の場合、Cochran-Armitage の傾向検定を実施した。

表 5-1-3 背景因子別の有効割合（出血（手術以外）、有効性解析対象症例）

背景因子		有効性解析対象症例*1	有効*2 症例数	有効*2 割合 (%)	95%信頼区間	検定結果
全体		204	145	(71.1)	64.34-77.20	—
性別	男	148	104	(70.3)	62.21-77.50	p=0.732 ¹⁾
	女	56	41	(73.2)	59.70-84.17	
妊娠(女性のみ)	なし	56	41	(73.2)	59.70-84.17	— ¹⁾
	あり	0	0	—	—	
年齢(歳)*3	<15	27	22	(81.5)	61.92-93.70	p=0.321 ²⁾
	15 ≤ <65	55	36	(65.5)	51.42-77.76	
	65 ≤	122	87	(71.3)	62.42-79.14	
	(<12)	23	20	(87.0)	—	
病型	インヒビターを保有する血友病A	182	129	(70.9)	63.70-77.36	p=0.857 ²⁾
	インヒビターを保有する血友病B	22	16	(72.7)	49.78-89.27	
	その他	0	0	—	—	
インヒビターを保有する血友病A	先天性	43	31	(72.1)	56.33-84.67	p=1.000 ¹⁾
	後天性	139	98	(70.5)	62.18-77.93	
インヒビターを保有する血友病B	先天性	22	16	(72.7)	49.78-89.27	— ¹⁾
	後天性	0	0	—	—	
体重(kg)*3	<20	16	13	(81.3)	54.35-95.95	†† ²⁾
	20 ≤ <40	15	13	(86.7)	59.54-98.34	
	40 ≤ <60	101	71	(70.3)	60.39-78.98	
	60 ≤ <80	60	39	(65.0)	51.60-76.87	
	80 ≤	10	8	(80.0)	44.39-97.48	
	不明・未記載	2	1	(50.0)	1.26-98.74	
直近のインヒビター力価(ベセスダ単位/mL)	<5	36	27	(75.0)	57.80-87.88	p=0.686 ¹⁾
	5 ≤	165	116	(70.3)	62.71-77.15	
	不明・未記載	3	2	(66.7)	9.43-99.16	
インヒビタータイプ	ハイレスポンダー	156	111	(71.2)	63.37-78.12	p=1.000 ¹⁾
	ローレスポンダー	19	14	(73.7)	48.80-90.85	
	その他	29	20	(69.0)	49.17-84.72	
ヒストリカルピーク(ベセスダ単位/mL)	<5	9	8	(88.9)	51.75-99.72	p=0.446 ¹⁾
	5 ≤	142	103	(72.5)	64.42-79.68	
	不明・未記載	53	34	(64.2)	49.80-76.86	
基礎疾患・合併症	なし	71	53	(74.6)	62.92-84.23	p=0.516 ¹⁾
	あり	131	91	(69.5)	60.82-77.21	
	不明	2	1	(50.0)	1.26-98.74	
重大な既往歴	なし	145	107	(73.8)	65.85-80.74	p=0.229 ¹⁾
	あり	57	37	(64.9)	51.13-77.09	
	不明	2	1	(50.0)	1.26-98.74	
アレルギー疾患	なし	191	136	(71.2)	64.22-77.51	p=0.728 ¹⁾
	あり	10	8	(80.0)	44.39-97.48	
	不明	3	1	(33.3)	0.84-90.57	
医薬品の副作用歴	なし	183	134	(73.2)	66.19-79.49	p=0.367 ¹⁾
	あり	15	9	(60.0)	32.29-83.66	
	不明	6	2	(33.3)	4.33-77.72	
止血治療歴の有無	なし	109	81	(74.3)	65.06-82.20	p=0.284 ¹⁾
	あり	95	64	(67.4)	56.98-76.64	
止血治療の有無	なし	142	121	(85.2)	78.29-90.61	p<0.001 ¹⁾
	あり	62	24	(38.7)	26.60-51.93	
併用薬剤の有無	なし	63	48	(76.2)	63.79-86.02	p=0.319 ¹⁾
	あり	141	97	(68.8)	60.45-76.33	

1)Fisher 検定 2)χ²検定

†† 期待度数が 5 未満のセルが全体のセルの 20%を超えるため χ²検定は妥当な検定ではない

*1 患者 1 例について複数の調査票(エピソード)がある場合、本剤初回投与エピソードの情報を基に集計。

*2 著効と有効の合計。

*3 χ²検定において p < 0.05 の場合、Cochran-Armitage の傾向検定を実施した。

2) 出血の種類における有効性

出血の種類別有効性判定を表 5-1-4 に示した。1 エピソード中に複数の出血がある場合はそれぞれの出血を対象とした。出血の有効割合（エピソード）は 66.8%（1,170/1,751）であった。また、出血の種類別の有効割合（エピソード）は、関節内出血 61.8%（456/738）、筋肉内出血 65.2%（270/414）、皮下出血 78.8%（252/320）、鼻出血 95.7%（22/23）、その他の出血 66.4%（170/256）であった。

表 5-1-4 出血の種類別有効性判定

出血の種類	有効性判定	有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合 (%)	有効*1 割合(%)	95%信頼区間
出血（手術以外） の合計	著効	1,752	296	(16.9)	(66.8)	64.56-69.02
	有効		874	(49.9)		
	やや有効		404	(23.1)		
	無効		177	(10.1)		
	不明		1	(0.1)		
関節内出血 （閉鎖性出血）	著効	738	91	(12.3)	(61.8)	58.17-65.31
	有効		365	(49.5)		
	やや有効		213	(28.9)		
	無効		69	(9.3)		
筋肉内出血 （閉鎖性出血）	著効	414	34	(8.2)	(65.2)	60.41-69.80
	有効		236	(57.0)		
	やや有効		100	(24.2)		
	無効		44	(10.6)		
皮下出血 （閉鎖性出血）	著効	320	50	(15.6)	(78.8)	73.85-83.10
	有効		202	(63.1)		
	やや有効		44	(13.8)		
	無効		24	(7.5)		
鼻出血 （開放性出血）	著効	23	20	(87.0)	(95.7)	78.05-99.89
	有効		2	(8.7)		
	やや有効		1	(4.3)		
	無効		0	(0.0)		
その他の出血	著効	257	101	(39.3)	(66.4)	60.26-72.17
	有効		69	(26.8)		
	やや有効		46	(17.9)		
	無効		40	(15.6)		
	不明		1	(0.4)		

*1 著効と有効の合計。

有効割合の分母は有効性解析対象エピソードから有効性判定が不明のエピソードを除く。

3) 出血の種類別の症状改善度

医師が各出血の症状に対して5段階で評価した結果を表 5-1-5a 及び表 5-1-5b に示した。改善割合は、解析対象エピソード数（「不明」を除く）に対する改善エピソード数（「消失 / 明らかに改善」又は「改善」と判定されたエピソード数）とした。

関節内出血の改善割合（エピソード）は、疼痛 56.2%（413/735）、腫脹 44.8%（330/736）、関節可動性 49.2%（362/736）であった。筋肉内出血の改善割合は、疼痛 57.5%（237/412）、腫脹 55.6%（229/412）であり、皮下出血の改善割合は、疼痛 66.8%（211/316）、腫脹 67.0%（213/318）であった。

鼻出血とその他の出血のエピソードについては、出血症状の変化について判定された。鼻出血は、「出血は明らかに減少」以上の割合が 95.7%（22/23）であり、その他の出血は、「出血は明らかに減少」以上の割合が 69.6%（151/217）であった。

表 5-1-5a 出血の種類別の症状改善度（疼痛、腫脹、関節可動性）

出血の種類	解析対象エピソード数	改善度	疼痛			腫脹			関節可動性		
			エピソード数	割合 (%)	改善*1 割合 (%)	エピソード数	割合 (%)	改善*1 割合 (%)	エピソード数	割合 (%)	改善*1 割合 (%)
関節内出血 (閉鎖性出血)	738	消失/明らかに改善	130	(17.6)	(56.2)	71	(9.6)	(44.8)	76	(10.3)	(49.2)
		改善	283	(38.3)		259	(35.1)		286	(38.8)	
		やや改善	164	(22.2)		172	(23.3)		162	(22.0)	
		不変	153	(20.7)		229	(31.0)		207	(28.0)	
		悪化	5	(0.7)		5	(0.7)		5	(0.7)	
		不明	3	(0.4)		—	2		(0.3)	—	
筋肉内出血 (閉鎖性出血)	414	消失/明らかに改善	63	(15.2)	(57.5)	37	(8.9)	(55.6)			
		改善	174	(42.0)		192	(46.4)				
		やや改善	81	(19.6)		82	(19.8)				
		不変	91	(22.0)		95	(22.9)				
		悪化	3	(0.7)		6	(1.4)				
		不明	2	(0.5)		—	2		(0.5)	—	
皮下出血 (閉鎖性出血)	320	消失/明らかに改善	66	(20.6)	(66.8)	53	(16.6)	(67.0)			
		改善	145	(45.3)		160	(50.0)				
		やや改善	37	(11.6)		49	(15.3)				
		不変	65	(20.3)		51	(15.9)				
		悪化	3	(0.9)		5	(1.6)				
		不明	4	(1.3)		—	2		(0.6)	—	

*1 疼痛：消失と改善の合計、腫脹及び関節可動性：明らかに改善と改善の合計
改善割合の分母は有効性解析対象エピソードから改善度が不明のエピソードを除く。

表 5-1-5b 出血の種類別の症状改善度（鼻出血、その他の出血）

出血の種類	解析対象エピソード数	改善度	症状の変化		改善割合(%)*1
			エピソード数	割合 (%)	
鼻出血 (開放性出血)	23	ほとんどまたは完全に止血	20	(87.0)	(95.7)
		出血は明らかに減少	2	(8.7)	
		出血はわずかに減少	1	(4.3)	
		不変	0	(0.0)	
		悪化	0	(0.0)	
その他の出血	257	ほとんどまたは完全に止血	98	(38.1)	(69.6)
		出血は明らかに減少	53	(20.6)	
		出血はわずかに減少	27	(10.5)	
		不変	34	(13.2)	
		悪化	5	(1.9)	
		不明	40	(15.6)	

*1 ほとんどまたは完全に止血と出血は明らかに減少の合計
改善割合の分母は有効性解析対象エピソードから改善度が不明のエピソードを除く。

(2) 手術時投与における有効性

1) 背景因子別の有効割合

手術時の背景因子別の有効割合を表 5-1-6 に示した。
 いずれの項目においても有意な差は認められなかった。

表 5-1-6 背景因子別の有効割合（手術時投与）

背景因子		有効性解析 対象エビソ ード	有効*1 エピソード 数	有効*1 割合 (%)	95%信頼区間	検定結果
全体		84	80	(95.2)	88.25-98.69	—
性別	男	77	73	(94.8)	87.23-98.57	p=1.000 ¹⁾
	女	7	7	(100.0)	59.04-100.00	
妊娠(女性のみ)	なし	7	7	(100.0)	59.04-100.00	— ¹⁾
	あり	0	0	—	—	
年齢(歳)* ²	<15	19	19	(100.0)	82.35-100.00	†† ²⁾
	15 ≤ <65	52	49	(94.2)	84.05-98.79	
	65 ≤	13	12	(92.3)	63.97-99.81	
	(<12)	17	17	(100.0)	—	
病型	インヒビターを保有する血友病A	62	60	(96.8)	88.83-99.61	†† ²⁾
	インヒビターを保有する血友病B	22	20	(90.9)	70.84-98.88	
	その他	0	0	—	—	
インヒビターを保有する血友病A	先天性	51	50	(98.0)	89.55-99.95	p=0.326 ¹⁾
	後天性	11	10	(90.9)	58.72-99.77	
インヒビターを保有する血友病B	先天性	22	20	(90.9)	70.84-98.88	— ¹⁾
	後天性	0	0	—	—	
体重(kg)* ²	<20	11	11	(100.0)	71.51-100.00	†† ²⁾
	20 ≤ <40	8	8	(100.0)	63.06-100.00	
	40 ≤ <60	30	28	(93.3)	77.93-99.18	
	60 ≤ <80	29	27	(93.1)	77.23-99.15	
	80 ≤	6	6	(100.0)	54.07-100.00	
総投与量(μg/kg)* ²	<60	1	1	(100.0)	2.50-100.00	†† ²⁾
	60 ≤ ≤90	5	5	(100.0)	47.82-100.00	
	90 < ≤120	8	8	(100.0)	63.06-100.00	
	120 < ≤180	17	17	(100.0)	80.49-100.00	
	180 < ≤360	17	15	(88.2)	63.56-98.54	
	360 <	36	34	(94.4)	81.34-99.32	
直近のインヒビター力価 (ベセスダ単位/mL)	<5	22	22	(100.0)	84.56-100.00	p=0.570 ¹⁾
	5 ≤	60	56	(93.3)	83.80-98.15	
	不明・未記載	2	2	(100.0)	15.81-100.00	
インヒビタータイプ	ハイレスポンド	79	75	(94.9)	87.54-98.60	p=1.000 ¹⁾
	ローレスポンド	2	2	(100.0)	15.81-100.00	
	その他	3	3	(100.0)	29.24-100.00	
ヒストリカルピーク (ベセスダ単位/mL)	<5	1	1	(100.0)	2.50-100.00	p=1.000 ¹⁾
	5 ≤	59	57	(96.6)	88.29-99.59	
	不明・未記載	24	22	(91.7)	73.00-98.97	
基礎疾患・合併症	なし	24	24	(100.0)	85.75-100.00	p=0.321 ¹⁾
	あり	60	56	(93.3)	83.80-98.15	
重大な既往歴	なし	52	50	(96.2)	86.79-99.53	p=0.633 ¹⁾
	あり	32	30	(93.8)	79.19-99.23	
アレルギー疾患	なし	68	64	(94.1)	85.62-98.37	p=1.000 ¹⁾
	あり	15	15	(100.0)	78.20-100.00	
	不明	1	1	(100.0)	2.50-100.00	
医薬品の副作用歴	なし	66	63	(95.5)	87.29-99.05	p=0.544 ¹⁾
	あり	14	13	(92.9)	66.13-99.82	
	不明	4	4	(100.0)	39.76-100.00	

表 5-1-6 背景因子別の有効割合（手術時投与）（続き）

背景因子		有効性解析対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合 (%)	95%信頼区間	検定結果
止血治療歴の有無	なし	25	24	(96.0)	79.65-99.90	p=1.000 ¹⁾
	あり	59	56	(94.9)	85.85-98.94	
止血治療の有無	なし	18	18	(100.0)	81.47-100.00	p=0.573 ¹⁾
	あり	66	62	(93.9)	85.20-98.32	
併用薬剤の有無	なし	20	19	(95.0)	75.13-99.87	p=1.000 ¹⁾
	あり	64	61	(95.3)	86.91-99.02	

1)Fisher検定 2) χ^2 検定

†† 期待度数が5未満のセルが全体のセルの20%を超えるため χ^2 検定は妥当な検定ではない

*1 著効と有効の合計

*2 χ^2 検定においてp<0.05の場合、Cochran-Armitageの傾向検定を実施した。

2) 各評価期間における有効性

手術時の各評価期間における有効性判定を表 5-1-7 に示した。手術時の各評価期間における有効性（エピソード）は、手術終了までが 97.3%（71/73）、手術終了からドレーン抜去までが 100%（2/2）、ドレーン抜去から抜糸終了までが 100%（4/4）、手術終了後が 60.0%（3/5）であった。

表 5-1-7 手術時の各評価期間における有効性（手術時投与）

評価期間	有効性判定	有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合 (%)	有効*1 割合 (%)	95%信頼区間
手術の合計	著効	84	48	(57.1)	(95.2)	88.25-98.69
	有効		32	(38.1)		
	やや有効		4	(4.8)		
	無効		0	(0.0)		
手術終了まで	著効	73	47	(64.4)	(97.3)	90.45-99.67
	有効		24	(32.9)		
	やや有効		2	(2.7)		
	無効		0	(0.0)		
手術終了から ドレーン抜去まで	著効	2	1	(50.0)	(100.0)	15.81-100.00
	有効		1	(50.0)		
	やや有効		0	(0.0)		
	無効		0	(0.0)		
ドレーン抜去から 抜糸終了まで	著効	4	0	(0.0)	(100.0)	39.76-100.00
	有効		4	(100.0)		
	やや有効		0	(0.0)		
	無効		0	(0.0)		
手術終了後*2	著効	5	0	(0.0)	(60.0)	14.66-94.73
	有効		3	(60.0)		
	やや有効		2	(40.0)		
	無効		0	(0.0)		

*1 著効と有効の合計

有効割合の分母は有効性解析対象エピソードから有効性判定が不明のエピソードを除く。

*2 「手術終了後」は、「手術終了からドレーン抜去まで」、「ドレーン抜去から抜糸終了まで」を選択不可の場合選択する。

(3) 事前投与における有効性

1) 背景因子別の有効割合

事前投与時の背景因子別の有効割合を表 5-1-8 に示した。

直近のインヒビター力価、基礎疾患・合併症、アレルギー疾患、併用薬剤の有無において、有意な差が認められた。

直近のインヒビター力価の有効割合（エピソード）について、<5 ベセスダ単位/mL が 99.1%（313/316）、5≦ベセスダ単位/mL が 95.9%（142/148）であり有意な差はあるが、いずれも 100% に近い有効割合であった。

同様に、有意な差が認められるものの、基礎疾患・合併症の有効割合（エピソード）について、基礎疾患・合併症なしが 96.1%（223/232）、基礎疾患・合併症ありが 100.0%（236/236）、併用薬剤の有無の有効割合について、併用薬剤なしが 96.8%（268/277）、併用薬剤ありが 100.0%（191/191）と 100% に近い有効割合であった。

アレルギー疾患の有効割合（エピソード）について、アレルギー疾患なしが 98.9%（444/449）、アレルギー疾患ありが 78.9%（15/19）であり、アレルギーの内容は、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、鶏肉アレルギーであった。アレルギー疾患ありにおける無効エピソードは全てアレルギー性鼻炎の同一症例によるものであり、当該症例の有効割合（エピソード）は 55.6%（5/9）と低く、アレルギー疾患なしのエピソード数が少ないため本症例が有効割合に影響を与えたと考えられた。

表 5-1-8 背景因子別の有効割合（事前投与）

背景因子		有効性解析対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合 (%)	95%信頼区間	検定結果
全体		468	459	(98.1)	96.38-99.12	—
性別	男	467	458	(98.1)	96.37-99.12	p=1.000 ¹⁾
	女	1	1	(100.0)	2.50-100.00	
妊娠(女性のみ)	なし	1	1	(100.0)	2.50-100.00	— ¹⁾
	あり	0	0	—	—	
年齢(歳)* ²	<15	118	112	(94.9)	89.26-98.11	†† ²⁾
	15≦<65	344	341	(99.1)	97.47-99.82	
	65≦	6	6	(100.0)	54.07-100.00	
	(<12)	113	107	(94.7)	—	
病型	インヒビターを保有する血友病A	87	83	(95.4)	88.64-98.73	†† ²⁾
	インヒビターを保有する血友病B	381	376	(98.7)	96.96-99.57	
	その他	0	0	—	—	
インヒビターを保有する血友病A	先天性	85	81	(95.3)	88.39-98.70	p=1.000 ¹⁾
	後天性	2	2	(100.0)	15.81-100.00	
インヒビターを保有する血友病B	先天性	381	376	(98.7)	96.96-99.57	— ¹⁾
	後天性	0	0	—	—	
体重(kg)* ²	<20	69	69	(100.0)	94.79-100.00	†† ²⁾
	20≦<40	47	41	(87.2)	74.26-95.17	
	40≦<60	184	182	(98.9)	96.13-99.87	
	60≦<80	143	142	(99.3)	96.17-99.98	
	80≦	25	25	(100.0)	86.28-100.00	
投与回数* ²	<10	330	322	(97.6)	95.28-98.95	†† ²⁾
	10≦<20	45	44	(97.8)	88.23-99.94	
	20≦<30	21	21	(100.0)	83.89-100.00	
	30≦<40	19	19	(100.0)	82.35-100.00	
	40≦	53	53	(100.0)	93.28-100.00	

表 5-1-8 背景因子別の有効割合（事前投与）（続き）

背景因子		有効性解析 対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合 (%)	95%信頼区間	検定結果
総投与量(μg/kg)*2	<60	18	16	(88.9)	65.29-98.62	†† 2)
	60 ≤ ≤90	17	17	(100.0)	80.49-100.00	
	90 < ≤120	70	65	(92.9)	84.11-97.64	
	120 < ≤180	115	115	(100.0)	96.84-100.00	
	180 < ≤360	45	45	(100.0)	92.13-100.00	
	360 <	203	201	(99.0)	96.49-99.88	
直近のインヒビター力価 (ベセスダ単位/mL)	<5	316	313	(99.1)	97.25-99.80	p=0.033 1)
	5 ≤	148	142	(95.9)	91.39-98.50	
	不明・未記載	4	4	(100.0)	39.76-100.00	
インヒビタータイプ	ハイレスポonder	426	418	(98.1)	96.33-99.19	p=0.138 1)
	ローレスポonder	7	6	(85.7)	42.13-99.64	
	その他	35	35	(100.0)	90.00-100.00	
ヒストリカルピーク (ベセスダ単位/mL)	<5	2	2	(100.0)	15.81-100.00	p=1.000 1)
	5 ≤	405	397	(98.0)	96.15-99.14	
	不明・未記載	61	60	(98.4)	91.20-99.96	
基礎疾患・合併症	なし	232	223	(96.1)	92.76-98.21	p=0.002 1)
	あり	236	236	(100.0)	98.45-100.00	
重大な既往歴	なし	314	308	(98.1)	95.89-99.30	p=1.000 1)
	あり	154	151	(98.1)	94.41-99.60	
アレルギー疾患	なし	449	444	(98.9)	97.42-99.64	p<0.001 1)
	あり	19	15	(78.9)	54.43-93.95	
医薬品の副作用歴	なし	220	214	(97.3)	94.16-98.99	p=1.000 1)
	あり	141	138	(97.9)	93.91-99.56	
	不明	107	107	(100.0)	96.61-100.00	
止血治療歴の有無	なし	199	196	(98.5)	95.66-99.69	p=0.739 1)
	あり	269	263	(97.8)	95.21-99.18	
止血治療の有無	なし	363	354	(97.5)	95.35-98.86	p=0.218 1)
	あり	105	105	(100.0)	96.55-100.00	
併用薬剤の有無	なし	277	268	(96.8)	93.92-98.50	p=0.013 1)
	あり	191	191	(100.0)	98.09-100.00	

1)Fisher検定 2)χ²検定

†† 期待度数が5未満のセルが全体のセルの20%を超えるためχ²検定は妥当な検定ではない

*1 著効と有効の合計

*2 χ²検定においてp < 0.05の場合、Cochran-Armitageの傾向検定を実施した。

6. 特定の背景を有する患者等に関する調査結果

6.1 後天性血友病患者

臨床試験で情報が得られていない後天性血友病患者について、安全性、有効性の結果を先天性血友病患者と比較し以下に示した。

(1) 後天性血友病患者における安全性

後天性血友病患者における安全性については、安全性解析対象の 150 例 237 エピソードにおいて、副作用として 12 例 12 エピソードに 18 件（心筋梗塞、脳梗塞、肝機能異常各 2 件、誤嚥性肺炎、便秘、末梢性浮腫、アンチトロンビンIII減少、急性心筋梗塞、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、高ビリルビン血症、肝障害、腎障害、上室性頻脈各 1 件）が認められた。副作用発現割合（症例）は 8.0%（12/150）（エピソードで 5.1%（12/237））であった。

先天性血友病患者については、安全性解析対象の 96 例 2,044 エピソードにおいて、副作用が 6 例 8 件（脳梗塞 2 件、シャント閉塞、感覚鈍麻、微小脳梗塞、血管痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 件）、9 エピソード 10 件（シャント閉塞 3 件、脳梗塞 2 件、感覚鈍麻、微小脳梗塞、血管痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 件）認められ、副作用発現割合（症例）は 6.3%（6/96）（エピソードで 0.4%（9/2,044））であった。

(2) 後天性血友病患者における有効性

後天性血友病患者の有効割合を表 6-1-1 に示した。有効割合（エピソード）は出血（手術以外）で 72.1%、手術で 90.9%、事前投与で 100.0%であった。出血（手術以外）は手術、事前投与より有効割合が低かったが、やや有効も含めると 91.3%（200/219）であった。

手術、事前投与ともに有効割合（エピソード）が 100%近く、またエピソード数が少ないため、以降は出血（手術以外）の有効性に絞って検討した。

表 6-1-1 投与目的別有効性判定（後天性血友病）

投与目的	有効性解析対象 エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合(%)	95%信頼区間	検定結果
出血（手術以外）	219	158	(72.1)	65.71-77.97	†† ¹⁾
手術	11	10	(90.9)	58.72-99.77	
事前投与	2	2	(100.0)	15.81-100.00	

1) χ^2 検定

†† 期待度数が 5 未満のセルが全体のセルの 20%を超えるため χ^2 検定は妥当な検定ではない

*1 著効と有効の合計

1) 後天性血友病患者における背景因子別有効割合

後天性血友病患者における出血（手術以外）の背景因子別有効割合を表 6-1-2 に示した。

後天性血友病患者において、総投与量、重大な既往歴、止血治療の有無及び出血の程度で有意な差が認められた。

総投与量については、本剤投与後、止血効果が不十分だった場合に本剤が追加で投与されるため、総投与量が多いエピソードの有効割合が低くなったと考えられた。

止血治療の有無については、他止血治療薬の投与前までの有効割合であり、治療早期に他止血治療薬が投与されたため、有効割合が低いと考えられた。

出血の程度については、重度の場合には特に早期止血させるため他の止血治療薬を投与することが多く、また重度であるほど止血しにくいため、他の止血治療薬投与前までの有効割合が低くなったと考えられた。

重大な既往歴の有効割合（エピソード）について、重大な既往歴なしが 78.4%（127/162）、重大な既往歴ありが 54.5%（30/55）であった。既往歴から主なもの（10%以上）を抽出したところ、ガンが 50.9%（28 エピソード）、脳梗塞が 23.6%（13 エピソード）、消化器の炎症が 23.6%（13 エピソード）、心疾患 10.9%（6 エピソード）と、現在の治療にも影響する可能性のある既往が多かった。

先天性血友病患者において、病型、体重、総投与量、直近のインヒビター力価、インヒビタータイプ、ヒストリカルピーク、基礎疾患・合併症、重大な既往歴、アレルギー疾患、医薬品の副作用歴、止血治療の有無、併用薬剤の有無及び出血の程度で有意な差が認められた。

病型、体重、直近のインヒビター力価、インヒビタータイプ、ヒストリカルピーク、重大な既往歴、アレルギー疾患及び医薬品の副作用歴は、症例に固有の要因であり、同一症例でエピソード数が多い症例に影響されたものと考えられた。

総投与量については、本剤投与後、止血効果が不十分だった場合に本剤が追加で投与されるため、総投与量が多いエピソードの有効割合が低くなったと考えられた。

止血治療の有無については、他止血治療薬の投与前までの有効割合であり、治療早期に他止血治療薬が投与されたため、有効割合が低いと考えられた。

併用薬剤の有無については、インヒビターを減少させる目的でプレドニゾロン等が併用され、一定の止血効果がみられることもあるため、併用薬剤ありで有効割合が高くなったと考えられた。

出血の程度については、重度の場合には特に早期止血させるため他の止血治療薬を投与することが多く、また重度であるほど止血しにくいため、他の止血治療薬投与前までの有効割合が低くなったと考えられた。

基礎疾患・合併症の有効割合（エピソード）について、基礎疾患・合併症なしが 69.3%（535/772）、基礎疾患・合併症ありが 60.8%（387/636）であった。基礎疾患・合併症ありの症例で最も多くのエピソードがあった 1 例（117 エピソード）において、89 エピソードが止血治療あり（28 エピソードが止血治療なし）のため、有効割合（エピソード）が 27.4%（32/117）と低かった。基礎疾患・合併症ありの有効割合には、636 エピソードのうち、最多の 117 エピソードを占める 1 例の有効割合が大きく影響していると考えられた。

後天性血友病患者、先天性血友病患者の 2 群間において、病型（血友病 A）、総投与量 360 $\mu\text{g/kg}$、基礎疾患・合併症あり、重大な既往歴なし、アレルギー疾患なし及び止血治療歴なしで有意な差が認められた。

病型の血友病 A の有効割合（エピソード）について、後天性血友病患者が 72.1%（158/219）、先天性血友病患者が 80.0%（379/474）と有意な差が認められた。前述のとおり同一症例でエピソード数が多い症例に影響されたものと考えられた（血友病の種類別でない出血エピソード全体の表 5-1-2 背景因子別の有効割合（出血（手術以外）、有効性解析対象エピソード））。

後天性血友病患者の 219 エピソードのうち 218 エピソードが院内治療であり、先天性血友病患者の 1,409 エピソードでは在宅注射が 809 エピソードと院内治療の 537 エピソードよりも多かった。在宅治療では投与量や投与間隔など医師のコントロールが難しいことが考えられ、有意な差が認められた総投与量、基礎疾患・合併症、アレルギー疾患、止血治療歴だけでなく、多くの背景因子において先天性血友病患者の方が後天性血友病患者よりも有効割合が低かった。

表 6-1-2 背景因子別有効割合（後天性血友病、出血時（手術以外））

背景因子		後天性血友病					先天性血友病					検定結果
		有効性解 析対象エ ピソード	有効* ¹ エピソード 数	有効* ¹ 割合 (%)	95% 信頼 区間	検定結果	有効性解 析対象エ ピソード	有効* ¹ エピソード 数	有効* ¹ 割合 (%)	95% 信頼 区間	検定結果	
全体		219	158	(72.1)	65.71- 77.97	—	1409	922	(65.4)	62.89- 67.92	—	p=0.055
性別	男	124	89	(71.8)	62.99- 79.49	p=1.000 ¹⁾	1409	922	(65.4)	62.89- 67.92	— ¹⁾	p=0.167
	女	95	69	(72.6)	62.52- 81.28		0	0	—	—		—
妊娠 (女性のみ)	なし	95	69	(72.6)	62.52- 81.28	— ¹⁾	0	0	—	—	— ¹⁾	—
	あり	0	0	—	—		0	0	—	—		—
年齢(歳)* ²	<15	1	0	(0.0)	0.00- 97.50	†† ²⁾	569	385	(67.7)	63.65- 71.49	p=0.351 ²⁾	p=0.325
	15 ≤ <65	26	17	(65.4)	44.33- 82.79		801	512	(63.9)	60.49- 67.25		p=1.000
	65 ≤	192	141	(73.4)	66.60- 79.54		39	25	(64.1)	47.18- 78.80		p=0.246
	(<12)	1	0	(0.0)	—		—	443	321	(72.5)		—
病型	インヒビター を保有する 血友病A	219	158	(72.1)	65.71- 77.97	— ²⁾	474	379	(80.0)	76.07- 83.47	p<0.001 ²⁾	p=0.025
	インヒビター を保有する 血友病B	0	0	—	—		935	543	(58.1)	54.84- 61.26		—
	その他	0	0	—	—		0	0	—	—		—
インヒビター を保有する 血友病A	先天性	0	0	—	—	— ¹⁾	474	379	(80.0)	76.07- 83.47	— ¹⁾	—
	後天性	219	158	(72.1)	65.71- 77.97		0	0	—	—		—
インヒビター を保有する 血友病B	先天性	0	0	—	—	— ¹⁾	935	543	(58.1)	54.84- 61.26	— ¹⁾	—
	後天性	0	0	—	—		0	0	—	—		—
体重(kg)* ²	<20	1	0	(0.0)	0.00- 97.50	†† ²⁾	238	165	(69.3)	63.04- 75.12	p<0.001 ²⁾ p<0.001 ³⁾	p=0.310
	20 ≤ <40	20	15	(75.0)	50.90- 91.34		283	215	(76.0)	70.56- 80.83		p=1.000
	40 ≤ <60	139	99	(71.2)	62.94- 78.58		471	300	(63.7)	59.17- 68.05		p=0.106
	60 ≤ <80	52	38	(73.1)	58.98- 84.43		296	176	(59.5)	53.63- 65.10		p=0.066
	80 ≤	5	5	(100.0)	47.82- 100.00		121	66	(54.5)	45.24- 63.62		p=0.068
	不明・未記載	2	1	(50.0)	1.26- 98.74		—	0	0	—		—

表 6-1-2 背景因子別有効割合（後天性血友病、出血時（手術以外））（続き）

背景因子		後天性血友病					先天性血友病					検定結果
		有効性解析対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合 (%)	95% 信頼 区間	検定結果	有効性解析対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合 (%)	95% 信頼 区間	検定結果	
総投与量 ($\mu\text{g/kg}$) ^{*2}	<60	2	2	(100.0)	15.81-100.00	p=0.034 ²⁾ p=0.002 ³⁾	29	27	(93.1)	77.23-99.15	p<0.001 ²⁾ p<0.001 ³⁾	p=1.000
	60 \leq \leq 90	37	29	(78.4)	61.79-90.17		142	99	(69.7)	61.45-77.14		p=0.413
	90< \leq 120	56	47	(83.9)	71.67-92.38		505	375	(74.3)	70.21-78.02		p=0.141
	120< \leq 180	46	33	(71.7)	56.54-84.01		358	245	(68.4)	63.34-73.22		p=0.737
	180< \leq 360	44	29	(65.9)	50.08-79.51		316	160	(50.6)	44.98-56.28		p=0.076
	360<	32	17	(53.1)	34.74-70.91		59	16	(27.1)	16.36-40.27		p=0.022
	不明・未記載	2	1	(50.0)	1.26-98.74		0	0	—	—		—
直近のインヒビター力価 (ベセスダ単位/mL)	<5	17	11	(64.7)	38.33-85.79	p=0.573 ¹⁾	768	476	(62.0)	58.44-65.43	p=0.003 ¹⁾	p=1.000
	5 \leq	199	145	(72.9)	66.12-78.91		640	445	(69.5)	65.80-73.08		p=0.424
	不明・未記載	3	2	(66.7)	9.43-99.16		1	1	(100.0)	2.50-100.00		—
インヒビタータイプ	ハイレスポナー	165	122	(73.9)	66.54-80.45	p=1.000 ¹⁾	1279	853	(66.7)	64.03-69.27	p=0.003 ¹⁾	p=0.064
	ローレスポナー	12	9	(75.0)	42.81-94.51		129	69	(53.5)	44.50-62.31		p=0.226
	その他	42	27	(64.3)	48.03-78.45		1	0	(0.0)	0.00-97.50		p=0.372
ヒストリカルピーク (ベセスダ単位/mL)	<5	5	4	(80.0)	28.36-99.49	p=1.000 ¹⁾	41	40	(97.6)	87.14-99.94	p<0.001 ¹⁾	p=0.208
	5 \leq	163	123	(75.5)	68.12-81.85		1129	787	(69.7)	66.93-72.38		p=0.142
	不明・未記載	51	31	(60.8)	46.11-74.16		239	95	(39.7)	33.50-46.26		—
基礎疾患・合併症	なし	54	39	(72.2)	58.36-83.54	p=1.000 ¹⁾	772	535	(69.3)	65.91-72.54	p=0.001 ¹⁾	p=0.760
	あり	163	118	(72.4)	64.86-79.10		636	387	(60.8)	56.93-64.66		p=0.006
	不明	2	1	(50.0)	1.26-98.74		1	0	(0.0)	0.00-97.50		—
重大な既往歴	なし	162	127	(78.4)	71.26-84.47	p=0.001 ¹⁾	722	502	(69.5)	66.03-72.87	p=0.001 ¹⁾	p=0.027
	あり	55	30	(54.5)	40.55-68.03		686	420	(61.2)	57.46-64.89		p=0.389
	不明	2	1	(50.0)	1.26-98.74		1	0	(0.0)	0.00-97.50		—
アレルギー疾患	なし	208	152	(73.1)	66.51-78.98	p=1.000 ¹⁾	1298	838	(64.6)	61.89-67.17	p=0.012 ¹⁾	p=0.018
	あり	7	5	(71.4)	29.04-96.33		110	84	(76.4)	67.32-83.94		p=0.672
	不明	4	1	(25.0)	0.63-80.59		1	0	(0.0)	0.00-97.50		—

表 6-1-2 背景因子別有効割合（後天性血友病、出血時（手術以外））（続き）

背景因子		後天性血友病					先天性血友病					検定結果
		有効性解 析対象エ ピソード	有効*1 エピソード 数	有効*1 割合 (%)	95% 信頼 区間	検定結果	有効性解 析対象エ ピソード	有効*1 エピソード 数	有効*1 割合 (%)	95% 信頼 区間	検定結果	
医薬品の 副作用歴	なし	207	152	(73.4)	66.86- 79.31	p=0.575 ¹⁾	718	532	(74.1)	70.73- 77.26	p<0.001 ¹⁾	p=0.858
	あり	4	4	(100.0)	39.76- 100.00		625	356	(57.0)	52.97- 60.88		p=0.140
	不明	8	2	(25.0)	3.19- 65.09		66	34	(51.5)	38.88- 64.01		—
止血治療歴の 有無	なし	117	90	(76.9)	68.23- 84.21	p=0.099 ¹⁾	613	392	(63.9)	60.01- 67.76	p=0.310 ¹⁾	p=0.008
	あり	102	68	(66.7)	56.64- 75.69		796	530	(66.6)	63.19- 69.86		p=1.000
止血治療 の有無	なし	173	148	(85.5)	79.41- 90.42	p<0.001 ¹⁾	858	731	(85.2)	82.64- 87.51	p<0.001 ¹⁾	p=1.000
	あり	46	10	(21.7)	10.95- 36.36		551	191	(34.7)	30.69- 38.80		p=0.103
併用薬剤の 有無	なし	27	20	(74.1)	53.72- 88.89	p=1.000 ¹⁾	1015	634	(62.5)	59.40- 65.45	p<0.001 ¹⁾	p=0.313
	あり	192	138	(71.9)	64.95- 78.11		394	288	(73.1)	68.43- 77.41		p=0.768
出血の程度*2	合計	219	158	(72.1)	65.71- 77.97	p=0.001 ²⁾ p<0.001 ³⁾	1409	922	(65.4)	62.89- 67.92	p<0.001 ²⁾ p<0.001 ³⁾	—
	重度	75	44	(58.7)	46.70- 69.92		147	37	(25.2)	18.38- 32.99		—
	中等度	130	101	(77.7)	69.56- 84.52		600	405	(67.5)	63.59- 71.24		—
	軽度	11	11	(100.0)	71.51- 100.00		648	477	(73.6)	70.04- 76.97		—
	不明	3	2	(66.7)	9.43- 99.16		14	3	(21.4)	4.66- 50.80		—

1)Fisher 検定 2) χ^2 検定 3)Cochran-Armitage の傾向検定

†† 期待度数が5未満のセルが全体のセルの20%を超えるため χ^2 検定は妥当な検定ではない

*1 著効と有効の合計

*2 χ^2 検定において $p < 0.05$ の場合、Cochran-Armitage の傾向検定を実施した。

2) 血友病種類別出血から本剤投与までの時間による有効割合

後天性血友病は出血時に診断され止血治療が遅れることもあることから、血友病種類別の出血から本剤投与までの時間による有効割合についても検討し、表 6-1-3、表 6-1-4 に示した。後天性血友病患者、先天性血友病患者いずれも出血から本剤投与までの時間による有効割合に有意な差は認められなかった。

表 6-1-3 出血から本剤投与までの時間による有効性判定（後天性血友病）

経過時間	有効性解析対象エピソード	有効* ¹ エピソード数	有効* ¹ 割合(%)	95%信頼区間	検定結果* ²
合計	216	156	(72.2)	65.74-78.08	—
≤1	10	6	(60.0)	26.24-87.84	p=0.641 ¹⁾
1< ≤6	38	31	(81.6)	65.67-92.26	
6< ≤24	29	23	(79.3)	60.28-92.01	
24< ≤48	17	12	(70.6)	44.04-89.69	
48<	49	37	(75.5)	61.13-86.66	
不明	73	47	(64.4)	52.31-75.25	

1)χ²検定

*1 著効と有効の合計

*2 χ²検定において p < 0.05 の場合、Cochran-Armitage の傾向検定を実施した。

表 6-1-4 出血から本剤投与までの時間による有効性判定（先天性血友病）

経過時間	有効性解析対象エピソード	有効* ¹ エピソード数	有効* ¹ 割合(%)	95%信頼区間	検定結果* ²
合計	1395	919	(65.9)	63.32-68.37	—
≤1	573	389	(67.9)	63.89-71.70	p=0.649 ¹⁾
1< ≤6	312	201	(64.4)	58.83-69.74	
6< ≤24	252	165	(65.5)	59.25-71.33	
24< ≤48	76	47	(61.8)	49.98-72.75	
48<	73	45	(61.6)	49.52-72.79	
不明	109	72	(66.1)	56.36-74.85	

1)χ²検定

*1 著効と有効の合計

*2 χ²検定において p < 0.05 の場合、Cochran-Armitage の傾向検定を実施した。

3) 後天性血友病患者における出血の種類別有効性

後天性血友病患者における出血の種類別有効性判定を表 6-1-5 に示した。

出血（手術以外）の合計の有効割合（エピソード）は 72.6%（215/297）であった。また、出血の種類別の有効割合（エピソード）は、関節内出血 87.5%（7/8）、筋肉内出血 68.7%（68/99）、皮下出血 76.7%（89/116）、鼻出血 100.0%（3/3）、その他の出血 68.6%（48/71）であった。出血の種類別において先天性血友病患者と比較し、いずれの出血も同程度と考えられた。

表 6-1-5 出血の種類別有効性判定

出血の種類	有効性判定	後天性血友病患者					先天性血友病患者				
		有効性解析対象エピソード	エピソード数	有効*1 エピソード数	有効割合 (%)*1	95%信頼区間	有効性解析対象エピソード	エピソード数	有効*1 エピソード数	有効割合 (%)*1	95%信頼区間
出血（手術以外）の合計	著効 有効 やや有効 無効	297	61 154 52 29	215	(72.6)	67.18- 77.63	1455	235 720 352 148	955	(65.6)	63.13- 68.08
	不明		1					—			
関節内出血（閉鎖性出血）	著効 有効 やや有効 無効	8	0 7 0 1	7	(87.5)	47.35- 99.68	730	91 358 213 68	449	(61.5)	57.87- 65.05
	不明		—					—			
筋肉内出血（閉鎖性出血）	著効 有効 やや有効 無効	99	10 58 23 8	68	(68.7)	58.59- 77.64	315	24 178 77 36	202	(64.1)	58.56- 69.43
	不明		—					—			
皮下出血（閉鎖性出血）	著効 有効 やや有効 無効	116	19 70 17 10	89	(76.7)	67.97- 84.07	204	31 132 27 14	163	(79.9)	73.74- 85.17
	不明		—					—			
鼻出血（開放性出血）	著効 有効 やや有効 無効	3	2 1 0 0	3	(100.0)	29.24- 100.0 0	20	18 1 1 0	19	(95.0)	75.13- 99.87
	不明		—					—			
その他の出血	著効 有効 やや有効 無効	71	30 18 12 10	48	(68.6)	56.37- 79.15	186	71 51 34 30	122	(65.6)	58.29- 72.39
	不明		1					—			

*1 著効と有効の合計

有効割合の分母は有効性解析対象エピソードから有効性判定が不明のエピソードを除く。

4) 後天性血友病患者における出血の種類別の症状改善度

後天性血友病患者における出血の種類別の症状改善度を表 6-1-6a、表 6-1-6b 及び表 6-1-6c に示した。

疼痛において、関節内出血の改善割合（エピソード）は、後天性血友病患者で 75.0%（6/8）、先天性血友病患者で 56.0%（407/727）であった。筋肉内出血の改善割合（エピソード）は、後天性血友病患者で 58.2%（57/98）、先天性血友病患者で 57.3%（180/314）であった。皮下出血の改善割合（エピソード）は、後天性血友病患者で 70.8%（80/113）、先天性血友病患者で 64.5%（131/203）であった。

腫脹において、関節内出血の改善割合（エピソード）は、後天性血友病患者で 75.0%（6/8）、先天性血友病患者で 44.5%（324/728）であった。筋肉内出血の改善割合（エピソード）は、後天性血友病患者で 60.6%（60/99）、先天性血友病患者で 54.0%（169/313）であった。皮下出血の改善割合（エピソード）は、後天性血友病患者で 67.0%（77/115）、先天性血友病患者で 67.0%（136/203）であった。

関節可動性において、関節内出血の改善割合（エピソード）は、後天性血友病患者で 75.0%（6/8）、先天性血友病患者で 48.9%（356/728）であった。

表 6-1-6a 血友病種類別出血の症状別改善度（疼痛）

出血の種類	改善度	疼痛							
		後天性血友病			先天性血友病				
		有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合(%)	改善割合(%) ^{*1}	有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合(%)	改善割合(%) ^{*1}
関節内出血 (閉鎖性出血)	消失	8	0	(0.0)	(75.0)	730	130	(17.8)	(56.0)
	改善		6	(75.0)			277	(37.9)	
	やや改善		1	(12.5)			163	(22.3)	
	不変		1	(12.5)			152	(20.8)	
	悪化		0	(0.0)			5	(0.7)	
不明	0	(0.0)	-	3	(0.4)	-			
筋肉内出血 (閉鎖性出血)	消失	99	11	(11.1)	(58.2)	315	52	(16.5)	(57.3)
	改善		46	(46.5)			128	(40.6)	
	やや改善		24	(24.2)			57	(18.1)	
	不変		16	(16.2)			75	(23.8)	
	悪化		1	(1.0)			2	(0.6)	
不明	1	(1.0)	-	1	(0.3)	-			
皮下出血 (閉鎖性出血)	消失	116	20	(17.2)	(70.8)	204	46	(22.5)	(64.5)
	改善		60	(51.7)			85	(41.7)	
	やや改善		15	(12.9)			22	(10.8)	
	不変		16	(13.8)			49	(24.0)	
	悪化		2	(1.7)			1	(0.5)	
不明	3	(2.6)	-	1	(0.5)	-			

*1 改善度が消失と改善の合計を分子、有効性解析対象エピソードから改善度が不明のエピソードを除いて分母とした。

表 6-1-6b 血友病種類別出血の症状別改善度（腫脹）

出血の種類	改善度	腫脹							
		後天性血友病			先天性血友病				
		有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合(%)	改善割合(%) ^{*1}	有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合(%)	改善割合(%) ^{*1}
関節内出血 (閉鎖性出血)	明らかに改善	8	0	(0.0)	(75.0)	730	71	(9.7)	(44.5)
	改善		6	(75.0)			253	(34.7)	
	やや改善		1	(12.5)			171	(23.4)	
	不変		1	(12.5)			228	(31.2)	
	悪化		0	(0.0)			5	(0.7)	
不明	0	(0.0)	—	2	(0.3)	—			
筋肉内出血 (閉鎖性出血)	明らかに改善	99	11	(11.1)	(60.6)	315	26	(8.3)	(54.0)
	改善		49	(49.5)			143	(45.4)	
	やや改善		21	(21.2)			61	(19.4)	
	不変		16	(16.2)			79	(25.1)	
	悪化		2	(2.0)			4	(1.3)	
不明	0	(0.0)	—	2	(0.6)	—			
皮下出血 (閉鎖性出血)	明らかに改善	116	21	(18.1)	(67.0)	204	32	(15.7)	(67.0)
	改善		56	(48.3)			104	(51.0)	
	やや改善		22	(19.0)			27	(13.2)	
	不変		13	(11.2)			38	(18.6)	
	悪化		3	(2.6)			2	(1.0)	
不明	1	(0.9)	—	1	(0.5)	—			

*1 改善度が明らかに改善と改善の合計を分子、有効性解析対象エピソードから改善度が不明のエピソードを除いて分母とした。

表 6-1-6c 血友病種類別出血の症状別改善度（関節可動性）

出血の種類	改善度	関節可動性							
		後天性血友病			先天性血友病				
		有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合(%)	改善割合(%) ^{*1}	有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合(%)	改善割合(%) ^{*1}
関節内出血 (閉鎖性出血)	明らかに改善	8	0	(0.0)	(75.0)	730	76	(10.4)	(48.9)
	改善		6	(75.0)			280	(38.4)	
	やや改善		1	(12.5)			161	(22.1)	
	不変		1	(12.5)			206	(28.2)	
	悪化		0	(0.0)			5	(0.7)	
不明	0	(0.0)	—	2	(0.3)	—			

*1 改善度が明らかに改善と改善の合計を分子、有効性解析対象エピソードから改善度が不明のエピソードを除いて分母とした。

6.2 小児（12歳未満）

臨床試験では除外されていた12歳未満について、安全性、有効性の結果を以下に示した。

(1) 12歳未満の小児における安全性

12歳未満における安全性については、安全性解析対象の32例604エピソードにおいて、副作用として1例1エピソードに医療機器内血栓が1件認められた。医療機器内血栓は非血友病患者で発現した。副作用発現割合（症例）は3.1%（1/32）（エピソードで0.2%（1/604））であった。

(2) 12歳未満の小児における有効性

投与目的別の有効割合を表6-2-1に示した。有効割合（エピソード）は出血（手術以外）で72.3%、手術で100.0%、事前投与で94.7%であり、有意な差が認められた。これは全体の結果と同様に、出血時は医師管理下でない投与もあることから、有効割合が低くなっていると考えられた。以降は出血（手術以外）の有効性に絞って検討した。

表 6-2-1 投与目的別有効性判定（12歳未満）

投与目的	有効性解析対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合(%)	95%信頼区間	検定結果
出血（手術以外）	444	321	(72.3)	67.88-76.41	p<0.001 ¹⁾
手術	17	17	(100.0)	80.49-100.00	
事前投与	113	107	(94.7)	88.80-98.03	

1) χ^2 検定

*1 著効と有効の合計

1) 12歳未満の小児における背景因子別の有効割合

12歳未満の小児における出血（手術以外）の背景因子別有効割合を表6-2-2に示した。

12歳未満の小児において、病型、直近のインヒビター力価、インヒビタータイプ、ヒストリカルピーク、基礎疾患・合併症、重大な既往歴、アレルギー疾患、医薬品の副作用歴、止血治療歴の有無及び止血治療の有無で有意な差が認められた。

病型、直近のインヒビター力価、インヒビタータイプ、ヒストリカルピーク、基礎疾患・合併症、重大な既往歴、アレルギー疾患及び医薬品の副作用歴は、症例に固有の要因であり、同一症例でエピソード数が多い症例に影響されたものと考えられた。

止血治療の有無については、他止血治療薬の投与前までの有効割合であり、治療早期に他止血治療薬が投与されたため、有効割合が低いと考えられた。

止血治療歴の有無について、止血治療歴なしが85.5%（118/138）、止血治療歴ありが66.3%（203/306）と有意な差が認められた。止血治療歴ありでは在宅注射で止血治療ありが70エピソードあり、その有効割合（エピソード）は10.0%（7/70）であった。小児の在宅治療ではより早期の効果発現を保護者が期待するため、本剤の効果発現を待たずして他剤が投与される傾向にあると考えられた。

表 6-2-2 背景因子別有効割合（12歳未満）

背景因子		有効性解析 対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合 (%)	95%信頼区間	検定結果
全体		444	321	(72.3)	67.88-76.41	—
性別	男	444	321	(72.3)	67.88-76.41	— 1)
	女	0	0	—	—	
妊娠(女性のみ)	なし	0	0	—	—	— 1)
	あり	0	0	—	—	
年齢(歳)*2	<1	3	2	(66.7)	9.43-99.16	†† 2)
	1 ≤ <6	190	134	(70.5)	63.49-76.91	
	6 ≤ <12	251	185	(73.7)	67.80-79.04	
病型(インヒビター保有)	血友病A	174	146	(83.9)	77.59-89.03	p<0.001 2)
	血友病B	270	175	(64.8)	58.79-70.51	
	その他	0	0	—	—	
インヒビターを保有する 血友病A	先天性	173	146	(84.4)	78.11-89.46	p=0.161 1)
	後天性	1	0	(0.0)	0.00-97.50	
インヒビターを保有する 血友病B	先天性	270	175	(64.8)	58.79-70.51	— 1)
	後天性	0	0	—	—	
体重(kg)*2	<20	234	161	(68.8)	62.44-74.68	p=0.082 2)
	20 ≤ <40	210	160	(76.2)	69.84-81.78	
	40 ≤ <60	0	0	—	—	
	60 ≤ <80	0	0	—	—	
	80 ≤	0	0	—	—	
総投与量(μg/kg)*2	<60	1	1	(100.0)	2.50-100.00	†† 2)
	60 ≤ ≤90	55	32	(58.2)	44.11-71.35	
	90 < ≤120	147	120	(81.6)	74.41-87.53	
	120 < ≤180	129	102	(79.1)	71.03-85.73	
	180 < ≤360	98	62	(63.3)	52.93-72.78	
	360 <	14	4	(28.6)	8.39-58.10	
直近のインヒビター力価 (ベセスダ単位/mL)	<5	267	174	(65.2)	59.12-70.87	p<0.001 1)
	5 ≤	176	147	(83.5)	77.20-88.68	
	不明・未記載	1	0	(0.0)	0.00-97.50	
インヒビタータイプ	ハイレスポonder	403	281	(69.7)	64.98-74.18	p<0.001 1)
	ローレスポonder	40	40	(100.0)	91.19-100.00	
	その他	1	0	(0.0)	0.00-97.50	
ヒストリカルピーク (ベセスダ単位/mL)	<5	37	37	(100.0)	90.51-100.00	p<0.001 1)
	5 ≤	363	271	(74.7)	69.85-79.05	
	不明・未記載	44	13	(29.5)	16.76-45.20	
基礎疾患・合併症	なし	268	218	(81.3)	76.15-85.82	p<0.001 1)
	あり	176	103	(58.5)	50.87-65.89	
重大な既往歴	なし	205	183	(89.3)	84.20-93.15	p<0.001 1)
	あり	239	138	(57.7)	51.21-64.08	
アレルギー疾患	なし	377	262	(69.5)	64.58-74.11	p=0.002 1)
	あり	67	59	(88.1)	77.82-94.70	
医薬品の副作用歴	なし	239	191	(79.9)	74.27-84.80	p<0.001 1)
	あり	205	130	(63.4)	56.42-70.01	
止血治療歴の有無	なし	138	118	(85.5)	78.51-90.92	p<0.001 1)
	あり	306	203	(66.3)	60.74-71.62	
止血治療の有無	なし	296	280	(94.6)	91.37-96.88	p<0.001 1)
	あり	148	41	(27.7)	20.67-35.65	
併用薬剤の有無	なし	354	250	(70.6)	65.58-75.32	p=0.146 1)
	あり	90	71	(78.9)	69.01-86.79	

1)Fisher 検定 2)χ²検定

††：期待度数が5未満のセルが全体のセルの20%を超えるため、χ²検定は妥当な検定ではない。

*1 著効と有効の合計

*2 χ²検定においてp < 0.05の場合、Cochran-Armitageの傾向検定を実施した。

2) 12歳未満の小児における出血の種類別有効性

12歳未満の小児における出血の種類別有効性判定を表6-2-3に示した。

出血の合計の有効割合（エピソード）は72.8%（330/453）であった。また、出血の種類別の有効割合（エピソード）は、関節内出血60.6%（97/160）、筋肉内出血59.5%（47/79）、皮下出血84.7%（116/137）、鼻出血100.0%（16/16）、その他の出血88.5%（54/61）であった。

表 6-2-3 出血の種類別有効性判定（12歳未満）

出血の種類	有効性判定	有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合 (%)	有効*1割合 (%)	95%信頼区間
出血（手術以外）の合計	著効	453	110	(24.3)	(72.8)	68.50-76.89
	有効		220	(48.6)		
	やや有効		98	(21.6)		
	無効		25	(5.5)		
関節内出血（閉鎖性出血）	著効	160	28	(17.5)	(60.6)	52.60-68.25
	有効		69	(43.1)		
	やや有効		54	(33.8)		
	無効		9	(5.6)		
筋肉内出血（閉鎖性出血）	著効	79	9	(11.4)	(59.5)	47.85-70.40
	有効		38	(48.1)		
	やや有効		23	(29.1)		
	無効		9	(11.4)		
皮下出血（閉鎖性出血）	著効	137	18	(13.1)	(84.7)	77.53-90.25
	有効		98	(71.5)		
	やや有効		14	(10.2)		
	無効		7	(5.1)		
鼻出血（開放性出血）	著効	16	15	(93.8)	(100.0)	79.41-100.00
	有効		1	(6.3)		
	やや有効		0	(0.0)		
	無効		0	(0.0)		
その他の出血	著効	61	40	(65.6)	(88.5)	77.78-95.26
	有効		14	(23.0)		
	やや有効		7	(11.5)		
	無効		0	(0.0)		

*1 著効と有効の合計

3) 12歳未満の小児における出血の種類別の症状改善度

12歳未満の小児における出血の種類別の症状改善度を表6-2-4a及び表6-2-4bに示した。

関節内出血の改善割合（エピソード）は、疼痛 58.5%（93/159）、腫脹 48.4%（77/159）、関節可動性 51.9%（83/160）であった。筋肉内出血の改善割合（エピソード）は、疼痛 59.5%（47/79）、腫脹 50.6%（40/79）であり、皮下出血の改善割合（エピソード）は、疼痛 64.7%（88/136）、腫脹 73.5%（100/136）であった。

鼻出血とその他の出血のエピソードについては、出血症状の変化について判定された。鼻出血は、「出血は明らかに減少」以上の割合が 100.0%（16/16）であり、その他の出血は、「出血は明らかに減少」以上の割合が 90.9%（50/55）であった。

表 6-2-4a 出血の種類別の症状改善度（12歳未満（疼痛、腫脹、関節可動性）

出血の種類	解析対象エピソード数	改善度	疼痛			腫脹			関節可動性		
			エピソード数	割合 (%)	改善割合 (%) ^{*1}	エピソード数	割合 (%)	改善割合 (%) ^{*1}	エピソード数	割合 (%)	改善割合 (%) ^{*1}
関節内出血 （閉鎖性出血）	160	消失/明らかに改善	40	(25.0)	(58.5)	26	(16.3)	(48.4)	27	(16.9)	(51.9)
		改善	53	(33.1)		51	(31.9)		56	(35.0)	
		やや改善	45	(28.1)		52	(32.5)		43	(26.9)	
		不変	20	(12.5)		29	(18.1)		33	(20.6)	
		悪化	1	(0.6)		1	(0.6)		1	(0.6)	
		不明	1	(0.6)		—	1		(0.6)	—	
筋肉内出血 （閉鎖性出血）	79	消失/明らかに改善	23	(29.1)	(59.5)	10	(12.7)	(50.6)			
		改善	24	(30.4)		30	(38.0)				
		やや改善	23	(29.1)		28	(35.4)				
		不変	8	(10.1)		8	(10.1)				
		悪化	1	(1.3)		3	(3.8)				
皮下出血 （閉鎖性出血）	137	消失/明らかに改善	27	(19.7)	(64.7)	21	(15.3)	(73.5)			
		改善	61	(44.5)		79	(57.7)				
		やや改善	13	(9.5)		18	(13.1)				
		不変	34	(24.8)		16	(11.7)				
		悪化	1	(0.7)		2	(1.5)				
		不明	1	(0.7)		—	1		(0.7)	—	

*1 改善度が疼痛：消失と改善の合計、腫脹及び関節可動性：明らかに改善と改善の合計を分子とし、有効性解析対象エピソードから改善度が不明のエピソードを除いて分母とした。

表 6-2-4b 出血の種類別の症状改善度（12歳未満（鼻出血、その他の出血）

出血の種類	解析対象エピソード数	改善度	症状の変化		改善割合 (%) ^{*1}
			エピソード数	割合 (%)	
鼻出血 （開放性出血）	16	ほとんどまたは完全に止血	15	(93.8)	(100.0)
		出血は明らかに減少	1	(6.3)	
		出血はわずかに減少	0	(0.0)	
		不変	0	(0.0)	
		悪化	0	(0.0)	
その他の出血	61	ほとんどまたは完全に止血	41	(67.2)	(90.9)
		出血は明らかに減少	9	(14.8)	
		出血はわずかに減少	5	(8.2)	
		不変	0	(0.0)	
		悪化	0	(0.0)	
		不明	6	(9.8)	—

*1 改善度がほとんどまたは完全に止血と出血は明らかに減少の合計を分子とし、有効性解析対象エピソードから改善度が不明のエピソードを除いて分母とした。

6.3 長期複数回投与

(1) 事前投与における長期複数回投与の安全性

非出血時に長期投与した症例を検討するため、以下の条件に合う症例を抽出し投与状況を表 6-3-1 に示した。

【抽出条件】

- ・安全性解析対象症例の事前投与エピソード
- ・投与期間 1 年以上
- ・投与頻度 0.3~0.5 回/日（投与期間中 2 日に 1 回~3 日に 1 回程度投与）

上記条件で 8 症例が抽出され、最長の投与期間は 2,439 日で投与回数は 1,050 回であった。

投与期間中に副作用が 1 例に 2 件（AST 増加、ALT 増加）発現しており、長期複数回投与の副作用の発現割合（症例）は 12.5%（1/8）であった。本調査における副作用の発現割合（症例）7.6%（19/250）より発現割合が高かったが、投与期間、投与回数が多くなるにつれて副作用発現割合が高くなることは想定され、今回の投与期間、投与回数を考慮すると副作用の発現が多くはなかった。発現した副作用はいずれも非重篤であり、本剤以外の要因として慢性 C 型肝炎が疑われていた。

以上のように、長期複数回投与の 8 例において副作用は 1 例のみであり、他の要因も考えられる副作用であったことから安全性に大きな懸念は認められなかった。

表 6-3-1 事前投与における長期複数回投与症例一覧

No.	投与開始日	投与終了日	投与期間 (日)*1	投与回数 (回)	頻度 (回/日)*2	投与量(μg/kg)			副作用
						平均値	最小値	最大値	
1	2015/6/3	2022/8/29	2,439	1,050	0.4	70.90	54.2	81.4	AST 増加 ALT 増加
2	2016/8/10	2022/11/16	1,369	689	0.5	97.85	76.9	117.6	—
3	2018/6/11	2022/8/23	1,298	598	0.4	90.96	68.5	131.5	—
4	2017/11/24	2022/8/23	1,133	380	0.3	130.80	57.7	142.3	—
5	2017/9/25	2020/6/22	854	355	0.4	82.16	60.0	105.6	—
6	2018/1/15	2019/9/30	501	187	0.4	52.70	15.9	125.3	—*3
7	2015/12/7	2017/1/25	392	139	0.3	100.74	49.6	110.9	—
8	2014/12/25	2016/1/3	372	142	0.4	65.22	65.2	65.2	—

*1 各事前投与エピソードの投与期間(事前投与エピソードの投与終了日 - 事前投与エピソードの投与開始日 + 1 日)の合計

*2 計算上の投与回数(回)/計算上の投与期間(日)

*3 事前投与終了から 2 か月以上経過後の出血（手術以外）投与で副作用が発現した。

(2) 全投与目的における長期複数回投与の安全性

出血、手術時も含め、全ての投与目的で長期間投与した症例について、以下の条件に合う症例を抽出し投与状況を表 6-3-2 に示した。

【抽出条件】

- ・安全性解析対象症例（投与目的を問わない）
- ・投与期間 1 年以上
- ・投与回数 100 回以上

上記条件で 22 例が抽出され、最長の投与期間は 2,973 日、最多の投与回数は 1,050 回であった。

また、副作用が 4 例に 5 件（シャント閉塞、AST 増加、ALT 増加、感覚鈍麻、脳梗塞各 1 件）発現しており、長期複数回投与の副作用の発現割合（症例）は 18.2%（4/22）であった。

発現した 5 件の副作用のうち重篤は脳梗塞 1 件であった。本剤投与の同日に遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤とエミズマブが投与され 2 日後に脳梗塞が発現したがその 4 日後に軽快した。他の 4 件の副作用は非重篤で、発現後も本剤を投与された。

以上のように、長期複数回投与の 22 例において副作用は 4 例で発現したが、その多くは非重篤であり本剤の長期複数回投与の安全性に大きな懸念はないと考える。

表 6-3-2 全投与目的における長期複数回投与症例一覧

No.	投与開始日	投与終了日	投与期間 (日)*1	投与回数 (回)	頻度 (回/日)*2	投与量(μg/kg)			副作用
						平均値	最小値	最大値	
1	2015/1/26	2023/3/17	2,973	444	0.1	117.42	76.9	127.8	シャント閉塞
2	2015/2/5	2022/11/30	2,856	231	0.1	80.75	60.0	159.6	—
3	2015/6/24	2023/3/19	2,826	749	0.3	91.24	54.5	131.5	—
4	2014/12/22	2022/9/5	2,815	104	0.0	88.68	41.7	163.6	—
5	2015/6/3	2022/12/17	2,755	408	0.1	90.80	64.2	98.0	—
6	2015/6/3	2022/8/29	2,645	1,050	0.4	70.90	54.2	81.4	AST 増加 ALT 増加
7	2016/1/7	2022/10/12	2,471	244	0.1	98.36	80.4	115.4	—
8	2016/1/20	2022/8/23	2,408	401	0.2	129.31	57.7	142.3	—
9	2015/5/1	2021/8/31	2,315	102	0.0	99.49	75.0	130.4	—
10	2016/8/10	2022/11/18	2,292	718	0.3	97.78	76.9	117.6	—
11	2016/12/9	2023/2/3	2,248	175	0.1	117.87	66.7	150.0	—
12	2015/3/9	2021/4/24	2,239	125	0.1	81.69	19.7	118.4	—
13	2014/12/3	2020/5/11	1,987	130	0.1	111.55	46.2	115.4	感覚鈍麻
14	2018/4/9	2023/2/6	1,765	124	0.1	86.06	78.9	110.3	—
15	2015/10/7	2020/6/11	1,710	176	0.1	61.54	29.4	147.1	—
16	2015/5/28	2019/8/30	1,556	120	0.1	89.81	47.8	95.5	—
17	2014/11/28	2018/6/22	1,303	187	0.1	73.30	72.3	75.0	—
18	2014/12/25	2018/6/28	1,282	125	0.1	107.14	107.1	107.1	—
19	2017/9/10	2020/6/22	1,017	361	0.4	82.12	60.0	105.6	—
20	2017/9/7	2019/12/13	828	261	0.3	64.91	15.9	126.5	脳梗塞
21	2015/11/16	2017/1/25	437	151	0.3	99.71	49.6	110.9	—
22	2014/12/25	2016/1/3	375	142	0.4	65.22	65.2	65.2	—

*1 投与終了日の最大値 - 投与開始日の最小値 + 1

*2 投与回数(回)/投与期間(日)

6.4 高齢者

臨床試験での情報が少ない高齢者について、安全性、有効性の結果を非高齢者と比較し以下に示した。

(1) 高齢者における安全性

高齢者における安全性については、安全性解析対象の 135 例 266 エピソードにおいて、副作用として 10 例 11 エピソードに 16 件（脳梗塞、肝機能異常各 2 件、微小脳梗塞、心筋梗塞、誤嚥性肺炎、アンチトロンビンIII減少、急性心筋梗塞、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、高ビリルビン血症、肝障害、腎障害、上室性頻脈各 1 件）が認められた。副作用発現割合（症例）は 7.4%（10/135）（エピソードで 4.1%（11/266））であった。

非高齢者については、安全性解析対象の 115 例 2,020 エピソードにおいて、副作用が 9 例 11 件（脳梗塞 2 件、シャント閉塞、感覚鈍麻、血管痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、心筋梗塞、医療機器内血栓、便秘、末梢性浮腫各 1 件）、11 エピソード 13 件（シャント閉塞 3 件、脳梗塞 2 件、感覚鈍麻、血管痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、心筋梗塞、医療機器内血栓、便秘、末梢性浮腫各 1 件）認められ、副作用発現割合（症例）は 7.8%（9/115）（エピソードで 0.5%（11/2,020））であった。

(2) 高齢者における有効性

高齢者の有効割合を表 6-4-1 に示した。有効割合（エピソード）は出血（手術以外）で 71.9%、手術で 92.3%、事前投与で 100.0%であった。出血（手術以外）は手術、事前投与より有効割合が低かったが、やや有効も含めると 89.2%（206/231）であった。

手術、事前投与はエピソード数が少ないため、以降は出血（手術以外）の有効性に絞って検討した。

表 6-4-1 投与目的別有効性判定（高齢者）

投与目的	有効性解析対象 エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合(%)	95%信頼区間	検定結果
出血（手術以外）	231	166	(71.9)	65.59-77.56	†† ¹⁾
手術	13	12	(92.3)	63.97-99.81	
事前投与	6	6	(100.0)	54.07-100.00	

1) χ^2 検定

†† 期待度数が 5 未満のセルが全体のセルの 20%を超えるため χ^2 検定は妥当な検定ではない

*1 著効と有効の合計

1) 高齢者における背景因子別の有効割合

高齢者における出血（手術以外）の背景因子別有効割合を表 6-4-2a に示した。

高齢者において、総投与量、重大な既往歴、医薬品の副作用歴、止血治療の有無及び併用薬剤の有無で有意な差が認められた。

重大な既往歴、医薬品の副作用歴は、症例に固有の要因であり、同一症例でエピソード数が多い症例に影響されたものと考えられた。

総投与量については、本剤投与後、止血効果が不十分だった場合に本剤が追加で投与されるため、総投与量が多いエピソードの有効割合が低くなったと考えられた。

止血治療の有無については、他止血治療薬の投与前までの有効割合であり、治療早期に他止血治療薬が投与されたため、有効割合が低いと考えられた。

併用薬剤の有無については、インヒビターを減少させる目的でプレドニゾン等が併用され、一定の止血効果がみられることもあるため、併用薬剤ありで有効割合が高くなったと考えられた。

非高齢者において、病型、血友病 A、体重、総投与量、直近のインヒビター力価、インヒビタータイプ、ヒストリカルピーク、基礎疾患・合併症、重大な既往歴、アレルギー疾患、医薬品の副作用歴、止血治療の有無及び併用薬剤の有無で有意な差が認められた。

病型、血友病 A、体重、直近のインヒビター力価、インヒビタータイプ、ヒストリカルピーク、重大な既往歴、アレルギー疾患及び医薬品の副作用歴は、症例に固有の要因であり、同一症例でエピソード数が多い症例に影響されたものと考えられた。

総投与量については、本剤投与後、止血効果が不十分だった場合に本剤が追加で投与されるため、総投与量が多いエピソードの有効割合が低くなったと考えられた。

止血治療の有無については、他止血治療薬の投与前までの有効割合であり、治療早期に他止血治療薬が投与されたため、有効割合が低いと考えられた。

基礎疾患・合併症の有効割合（エピソード）について、基礎疾患・合併症なしが 69.4%

（544/784）、基礎疾患・合併症ありが 60.5%（370/612）であった。基礎疾患・合併症ありの症例で最も多くのエピソードがあった 1 例（117 エピソード）において、89 エピソードが止血治療あり（28 エピソードが止血治療なし）のため、有効割合（エピソード）が 27.4%（32/117）と低かった。基礎疾患・合併症ありの有効割合には、612 エピソードのうち、最多の 117 エピソードを占める 1 例の有効割合が大きく影響していると考えられた。

併用薬剤の有無については、インヒビターを減少させる目的でプレドニゾン等が併用され、一定の止血効果がみられることもあるため、併用薬剤ありで有効割合が高くなったと考えられた。

高齢者、非高齢者の 2 群間において、病型（血友病 A）、血友病 A（先天性）、体重 $60 \leq < 80$ kg、総投与量 $120 < \leq 180 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、総投与量 $360 < \mu\text{g}/\text{kg}$ 、ヒストリカルピーク $5 \leq$ ベセスダ単位/mL、基礎疾患・合併症あり、アレルギー疾患なし及び止血治療歴なしで有意な差が認められた。これらの背景因子については高齢者、非高齢者の 2 群間の有効割合（初回投与エピソード）について有意差検定した結果を表 6-4-2b に示した。これらは症例に固有の背景因子が多く、有効性解析対象症例における背景因子別の有効割合（エピソード）では有意な差が認められなかったことから、同一症例でエピソード数が多い症例に影響されたものと考えられた。

表 6-4-2a 高齢者における背景因子別有効割合(高齢者)

背景因子		高齢者				非高齢者					検定結果*3		
		有効性 解析対 象エビ ソード	有効*1 エピソード 数	有効*1 割合 (%)	95% 信頼 区間	検定結果	有効性 解析対 象エビ ソード	有効*1 エピソード 数	有効*1 割合 (%)	95% 信頼 区間		検定結果	
全体		231	166	(71.9)	65.59- 77.56	—	1397	914	(65.4)	62.87- 67.92	—	p=0.060	
性別	男	142	103	(72.5)	64.42- 79.68	p=0.766 ¹⁾	1391	908	(65.3)	62.71- 67.78	p=0.099 ¹⁾	p=0.094	
	女	89	63	(70.8)	60.19- 79.95		6	6	(100.0)	54.07- 100.00		p=0.184	
妊娠 (女性のみ)	なし	89	63	(70.8)	60.19- 79.95	— ¹⁾	6	6	(100.0)	54.07- 100.00	— ¹⁾	p=0.184	
	あり	0	0	—	—	—	0	0	—	—	—	—	
病型	インヒビターを保有する血友病A	231	166	(71.9)	65.59- 77.56	— ²⁾	462	371	(80.3)	76.38- 83.83	p<0.001 ²⁾	p=0.016	
	インヒビターを保有する血友病B	0	0	—	—		935	543	(58.1)	54.84- 61.26		—	
	その他	0	0	—	—		0	0	—	—		—	—
インヒビターを保有する血友病A	先天性	39	25	(64.1)	47.18- 78.80	p=0.246 ¹⁾	435	354	(81.4)	77.40- 84.93	p=0.042 ¹⁾	p=0.019	
	後天性	192	141	(73.4)	66.60- 79.54		27	17	(63.0)	42.37- 80.60		p=0.259	
インヒビターを保有する血友病B	先天性	0	0	—	—	— ¹⁾	935	543	(58.1)	54.84- 61.26	— ¹⁾	—	
	後天性	0	0	—	—		0	0	—	—		—	—
体重(kg)*2	<20	0	0	—	—	†† ²⁾	239	165	(69.0)	62.76- 74.84	p<0.001 ²⁾	—	
	20≤<40	20	15	(75.0)	50.90- 91.34		283	215	(76.0)	70.56- 80.83		p=1.000	
	40≤<60	139	94	(67.6)	59.17- 75.31		471	305	(64.8)	60.25- 69.07		p=0.545	
	60≤<80	68	54	(79.4)	67.88- 88.26		280	160	(57.1)	51.12- 63.01		p<0.001 ³⁾	p<0.001
	80≤	2	2	(100.0)	15.81- 100.00		124	69	(55.6)	46.45- 64.56		—	p=0.504
	不明・未記載	2	1	(50.0)	1.26- 98.74		0	0	—	—		—	—
総投与量(μg/kg)*2	<60	2	2	(100.0)	15.81- 100.00	p=0.004 ²⁾	29	27	(93.1)	77.23- 99.15	p<0.001 ²⁾	p=1.000	
	60≤≤90	34	25	(73.5)	55.64- 87.12		145	103	(71.0)	62.93- 78.26		p=0.836	
	90<≤120	56	45	(80.4)	67.57- 89.77		505	377	(74.7)	70.62- 78.39		p<0.001 ²⁾	p=0.416
	120<≤180	64	53	(82.8)	71.32- 91.10		340	225	(66.2)	60.88- 71.19		p<0.001 ³⁾	p=0.008
	180<≤360	47	25	(53.2)	38.08- 67.89		313	164	(52.4)	46.70- 58.04		—	p=1.000
	360<	26	15	(57.7)	36.92- 76.65		65	18	(27.7)	17.31- 40.19		—	p=0.015
	不明・未記載	2	1	(50.0)	1.26- 98.74		0	0	—	—		—	—

表 6-4-2a 高齢者における背景因子別有効割合(高齢者) (続き)

背景因子		高齢者				非高齢者					検定結果*3	
		有効性 解析対 象エビ ソード	有効*1 エビソー ド数	有効*1 割合 (%)	95% 信頼 区間	検定結果	有効性 解析対 象エビ ソード	有効*1 エビソー ド数	有効*1 割合 (%)	95% 信頼 区間		検定結果
直近のイン ヒビターカ 価 (ベセスダ 単位/mL)	<5	20	15	(75.0)	50.90- 91.34	p=1.000 ¹⁾	765	472	(61.7)	58.15- 65.16	p=0.001 ¹⁾	p=0.254
	5≦	210	150	(71.4)	64.81- 77.43		629	440	(70.0)	66.20- 73.51		p=0.727
	不明・ 未記載	1	1	(100.0)	2.50- 100.00		3	2	(66.7)	9.43- 99.16		-
インヒビタ ータイプ	ハイレスポ ンダー	187	136	(72.7)	65.75- 78.97	p=1.000 ¹⁾	1257	839	(66.7)	64.07- 69.35	p=0.003 ¹⁾	p=0.112
	ローレスポ ンダー	12	9	(75.0)	42.81- 94.51		129	69	(53.5)	44.50- 62.31		p=0.226
	その他	32	21	(65.6)	46.81- 81.43		11	6	(54.5)	23.38- 83.25		p=0.719
ヒストリカ ルピーク (ベセスダ 単位/mL)	<5	7	6	(85.7)	42.13- 99.64	p=1.000 ¹⁾	39	38	(97.4)	86.52- 99.94	p<0.001 ¹⁾	p=0.284
	5≦	176	136	(77.3)	70.36- 83.24		1116	774	(69.4)	66.56- 72.05		p=0.033
	不明・ 未記載	48	24	(50.0)	35.23- 64.77		242	102	(42.1)	35.85- 48.64		-
基礎疾患・ 合併症	なし	42	30	(71.4)	55.42- 84.28	p=1.000 ¹⁾	784	544	(69.4)	66.03- 72.60	p<0.001 ¹⁾	p=0.865
	あり	187	135	(72.2)	65.18- 78.48		612	370	(60.5)	56.46- 64.35		p=0.004
	不明	2	1	(50.0)	1.26- 98.74		1	0	(0.0)	0.00- 97.50		-
重大な 既往歴	なし	160	122	(76.3)	68.89- 82.61	p=0.037 ¹⁾	724	507	(70.0)	66.54- 73.35	p<0.001 ¹⁾	p=0.124
	あり	69	43	(62.3)	49.83- 73.71		672	407	(60.6)	56.76- 64.28		p=0.797
	不明	2	1	(50.0)	1.26- 98.74		1	0	(0.0)	0.00- 97.50		-
アレルギー 疾患	なし	219	161	(73.5)	67.15- 79.23	p=0.219 ¹⁾	1287	829	(64.4)	61.73- 67.03	p=0.004 ¹⁾	p=0.009
	あり	8	4	(50.0)	15.70- 84.30		109	85	(78.0)	69.03- 85.35		p=0.092
	不明	4	1	(25.0)	0.63- 80.59		1	0	(0.0)	0.00- 97.50		-
医薬品の 副作用歴	なし	191	141	(73.8)	66.99- 79.90	p=0.005 ¹⁾	734	543	(74.0)	70.64- 77.12	p<0.001 ¹⁾	p=1.000
	あり	14	5	(35.7)	12.76- 64.86		615	355	(57.7)	53.71- 61.66		p=0.110
	不明	26	20	(76.9)	56.35- 91.03		48	16	(33.3)	20.40- 48.41		-

表 6-4-2a 高齢者における背景因子別有効割合(高齢者) (続き)

背景因子		高齢者				非高齢者					検定結果*3	
		有効性 解析対 象エビ ソード	有効*1 エピソード 数	有効*1 割合 (%)	95% 信頼 区間	検定結果	有効性 解析対 象エビ ソード	有効*1 エピソード 数	有効*1 割合 (%)	95% 信頼 区間		検定結果
止血治療 歴の有無	なし	115	86	(74.8)	65.83- 82.42	p=0.380 ¹⁾	615	396	(64.4)	60.46- 68.18	p=0.497 ¹⁾	p=0.032
	あり	116	80	(69.0)	59.71- 77.23		782	518	(66.2)	62.81- 69.55		p=0.599
止血治療 の有無	なし	163	140	(85.9)	79.58- 90.84	p<0.001 ¹⁾	868	739	(85.1)	82.60- 87.44	p<0.001 ¹⁾	p=0.904
	あり	68	26	(38.2)	26.71- 50.82		529	175	(33.1)	29.08- 37.27		p=0.415
併用薬剤 の有無	なし	35	20	(57.1)	39.35- 73.68	p=0.042 ¹⁾	1007	634	(63.0)	59.89- 65.95	p=0.002 ¹⁾	p=0.482
	あり	196	146	(74.5)	67.79- 80.43		390	280	(71.8)	67.05- 76.21		p=0.556

1)Fisher 検定 2) χ^2 検定 3)Cochran-Armitage の傾向検定

††: 期待度数が 5 未満のセルが全体のセルの 20%を超えるため、 χ^2 検定は妥当な検定ではない。

*1 著効と有効の合計

*2 χ^2 検定において $p < 0.05$ の場合、Cochran-Armitage の傾向検定を実施した。

*3 高齢者/非高齢者と有効率の Fisher 検定

表 6-4-2b 背景因子別の有効割合（出血（手術以外）、高齢者/非高齢者、初回投与エピソード）

背景因子		高齢者				非高齢者				検定結果 (Fisher 検定)
		有効性解析対象症例*1	有効*2 症例数	有効*2 割合(%)	95% 信頼 区間	有効性解析対象症例*1	有効*2 症例数	有効*2 割合(%)	95% 信頼 区間	
全体		122	87	(71.3)	62.42- 79.14	82	58	(70.7)	59.65- 80.26	p=1.000
病型	インヒビターを保有する血友病 A	122	87	(71.3)	62.42- 79.14	60	42	(70.0)	56.79- 81.15	p=0.864
インヒビターを保有する血友病 A	先天性	7	4	(57.1)	18.41- 90.10	36	27	(75.0)	57.80- 87.88	p=0.378
体重(kg)	60 ≤ < 80	35	26	(74.3)	56.74- 87.51	25	13	(52.0)	31.31- 72.20	p=0.101
総投与量 (µg/kg)	120 < ≤ 180	32	25	(78.1)	60.03- 90.72	18	12	(66.7)	40.99- 86.66	p=0.504
	360 <	18	10	(55.6)	30.76- 78.47	6	2	(33.3)	4.33- 77.72	p=0.640
ヒストリカルピーク (ベセスダ単位/mL)	5 ≤	85	64	(75.3)	64.75- 84.01	57	39	(68.4)	54.76- 80.09	p=0.444
基礎疾患・合併症	あり	97	72	(74.2)	64.35- 82.58	34	19	(55.9)	37.89- 72.81	p=0.054
アレルギー疾患	なし	114	82	(71.9)	62.74- 79.94	77	54	(70.1)	58.62- 80.03	p=0.871
止血治療歴の有無	なし	75	57	(76.0)	64.75- 85.11	34	24	(70.6)	52.52- 84.90	p=0.637

*1 患者 1 例について複数の調査票（エピソード）がある場合、本剤初回投与エピソードの情報を基に集計。

*2 著効と有効の合計。

2) 出血の種類における有効性

高齢者における出血の種類別有効性判定を表 6-4-3 に示した。

出血の合計の有効割合（エピソード）は 72.6%（220/303）であった。また、出血の種類別の有効割合（エピソード）は、関節内出血 75.0%（18/24）、筋肉内出血 71.0%（71/100）、皮下出血 76.9%（83/108）、鼻出血 100.0%（2/2）、その他の出血 66.7%（46/69）であった。

表 6-4-3 出血の種類別の有効割合（高齢者）

出血の種類	有効性判定	有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合 (%)	有効*1割合 (%)	95%信頼区間
出血（手術以外） の合計	著効	304	55	(18.1)	(72.6)	67.22-77.55
	有効		165	(54.3)		
	やや有効		50	(16.4)		
	無効		33	(10.9)		
	不明		1	(0.3)		
関節内出血 （閉鎖性出血）	著効	24	1	(4.2)	(75.0)	53.29-90.23
	有効		17	(70.8)		
	やや有効		4	(16.7)		
	無効		2	(8.3)		
筋肉内出血 （閉鎖性出血）	著効	100	9	(9.0)	(71.0)	61.07-79.64
	有効		62	(62.0)		
	やや有効		19	(19.0)		
	無効		10	(10.0)		
皮下出血 （閉鎖性出血）	著効	108	18	(16.7)	(76.9)	67.75-84.43
	有効		65	(60.2)		
	やや有効		15	(13.9)		
	無効		10	(9.3)		
鼻出血 （開放性出血）	著効	2	1	(50.0)	(100.0)	15.81-100.00
	有効		1	(50.0)		
	やや有効		0	(0.0)		
	無効		0	(0.0)		
その他の出血	著効	70	26	(37.1)	(66.7)	54.29-77.56
	有効		20	(28.6)		
	やや有効		12	(17.1)		
	無効		11	(15.7)		
	不明		1	(1.4)		

*1 著効と有効の合計

3) 高齢者における出血の種類別の症状改善度

高齢者における出血の種類別の症状改善度を表 6-4-4a、表 6-4-4b 及び表 6-4-4c に示した。

疼痛において、関節内出血の改善割合（エピソード）は高齢者で 70.8%（17/24）、非高齢者で 55.7%（396/711）であった。筋肉内出血の改善割合（エピソード）は、高齢者で 62.6%（62/99）、非高齢者で 55.9%（175/313）であった。皮下出血の改善割合（エピソード）は、高齢者で 70.8%（75/106）、非高齢者で 64.8%（136/210）であった。

腫脹において、関節内出血の改善割合（エピソード）は、高齢者で 70.8%（17/24）、非高齢者で 44.0%（313/712）であった。筋肉内出血の改善割合（エピソード）、高齢者で 63.0%（63/100）、非高齢者で 53.2%（166/312）であった。皮下出血の改善割合（エピソード）は、高齢者で 66.7%（72/108）、非高齢者で 67.1%（141/210）であった。

関節可動性において、関節内出血の改善割合（エピソード）は、高齢者で 66.7%（16/24）、非高齢者で 48.6%（346/712）であった。

表 6-4-4a 出血の種類別の症状改善度（疼痛）

出血の種類	改善度	疼痛							
		高齢者				非高齢者			
		有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合(%)	改善割合(%) ^{*1}	有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合(%)	改善割合(%) ^{*1}
関節内出血 （閉鎖性出血）	消失	24	1	(4.2)	(70.8)	714	129	(18.1)	(55.7)
	改善		16	(66.7)			267	(37.4)	
	やや改善		4	(16.7)			160	(22.4)	
	不変		3	(12.5)			150	(21.0)	
	悪化		0	(0.0)			5	(0.7)	
不明	0	(0.0)	—	3	(0.4)	—			
筋肉内出血 （閉鎖性出血）	消失	100	9	(9.0)	(62.6)	314	54	(17.2)	(55.9)
	改善		53	(53.0)			121	(38.5)	
	やや改善		20	(20.0)			61	(19.4)	
	不変		16	(16.0)			75	(23.9)	
	悪化		1	(1.0)			2	(0.6)	
不明	1	(1.0)	—	1	(0.3)	—			
皮下出血 （閉鎖性出血）	消失	108	17	(15.7)	(70.8)	212	49	(23.1)	(64.8)
	改善		58	(53.7)			87	(41.0)	
	やや改善		14	(13.0)			23	(10.8)	
	不変		15	(13.9)			50	(23.6)	
	悪化		2	(1.9)			1	(0.5)	
不明	2	(1.9)	—	2	(0.9)	—			

*1 改善度が消失と改善の合計を分子、有効性解析対象エピソードから改善度が不明のエピソードを除いて分母とした。

表 6-4-4b 出血の種類別の症状改善度(腫脹)

出血の種類	改善度	腫脹							
		高齢者			非高齢者				
		有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合(%)	改善割合(%) ^{*1}	有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合(%)	改善割合(%) ^{*1}
関節内出血 (閉鎖性出血)	明らかに改善	24	1	(4.2)	(70.8)	714	70	(9.8)	(44.0)
	改善		16	(66.7)			243	(34.0)	
	やや改善		3	(12.5)			169	(23.7)	
	不変		4	(16.7)			225	(31.5)	
	悪化		0	(0.0)			5	(0.7)	
不明	0	(0.0)	-	2	(0.3)	-			
筋肉内出血 (閉鎖性出血)	明らかに改善	100	8	(8.0)	(63.0)	314	29	(9.2)	(53.2)
	改善		55	(55.0)			137	(43.6)	
	やや改善		18	(18.0)			64	(20.4)	
	不変		17	(17.0)			78	(24.8)	
	悪化		2	(2.0)			4	(1.3)	
不明	0	(0.0)	-	2	(0.6)	-			
皮下出血 (閉鎖性出血)	明らかに改善	108	19	(17.6)	(66.7)	212	34	(16.0)	(67.1)
	改善		53	(49.1)			107	(50.5)	
	やや改善		20	(18.5)			29	(13.7)	
	不変		13	(12.0)			38	(17.9)	
	悪化		3	(2.8)			2	(0.9)	
不明	0	(0.0)	-	2	(0.9)	-			

*1 改善度が明らかに改善と改善の合計を分子、有効性解析対象エピソードから改善度が不明のエピソードを除いて分母とした。

表 6-4-4c 出血の種類別の症状改善度(関節可動性)

出血の種類	改善度	関節可動性							
		高齢者			非高齢者				
		有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合(%)	改善割合(%) ^{*1}	有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合(%)	改善割合(%) ^{*1}
関節内出血 (閉鎖性出血)	明らかに改善	24	0	(0.0)	(66.7)	714	76	(10.6)	(48.6)
	改善		16	(66.7)			270	(37.8)	
	やや改善		3	(12.5)			159	(22.3)	
	不変		5	(20.8)			202	(28.3)	
	悪化		0	(0.0)			5	(0.7)	
不明	0	(0.0)	-	2	(0.3)	-			

*1 改善度が明らかに改善と改善の合計を分子、有効性解析対象エピソードから改善度が不明のエピソードを除いて分母とした。

6.5 小児（15 歳未満）

臨床試験での情報が少ない 15 歳未満について、安全性、有効性の結果を以下に示した。

(1) 15 歳未満の小児における安全性

15 歳未満における安全性については、安全性解析対象の 38 例 740 エピソードにおいて、副作用として 1 例 1 エピソードに医療機器内血栓が認められた（6.2(1)の非血友病症例）。副作用発現割合（症例）は 2.6%（1/38）（エピソードで 0.1%（1/740））であった。

(2) 15 歳未満の小児における有効性

投与目的別の有効性を表 6-5-1 に示した。有効割合（エピソード）は出血（手術以外）で 67.5%、手術で 100.0%、事前投与で 94.9%であり、有意な差が認められた。これは全体の結果と同様に、出血時は医師管理下でない投与もあることから、有効割合が低くなっていると考えられた。以降は出血（手術以外）時の有効性に絞って検討した。

表 6-5-1 投与目的別有効性判定（15 歳未満）

投与目的	有効性解析対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合(%)	95%信頼区間	検定結果
出血（手術以外）	570	385	(67.5)	63.53-71.38	p<0.001 ¹⁾
手術	19	19	(100.0)	82.35-100.00	
事前投与	118	112	(94.9)	89.26-98.11	

1) χ^2 検定

*1 著効と有効の合計

1) 15 歳未満の小児における背景因子別の有効割合

15 歳未満の小児における出血（手術以外）の背景因子別有効割合を表 6-5-2 に示した。

15 歳未満の小児において、病型、総投与量、直近のインヒビター力価、インヒビタータイプ、ヒストリカルピーク、基礎疾患・合併症、重大な既往歴、アレルギー疾患、医薬品の副作用歴、止血治療の有無及び併用薬剤の有無で有意な差が認められた。

病型、直近のインヒビター力価、インヒビタータイプ、ヒストリカルピーク、基礎疾患・合併症、重大な既往歴、アレルギー疾患及び医薬品の副作用歴は、症例に固有の要因であり、同一症例でエピソード数が多い症例に影響されたものと考えられた。

総投与量については、本剤投与後、止血効果が不十分だった場合に本剤が追加で投与されるため、総投与量が多いエピソードの有効割合が低くなったと考えられた。

止血治療の有無については、他止血治療薬の投与前までの有効割合であり、治療早期に他止血治療薬が投与されたため、有効割合が低いと考えられた。

併用薬剤の有無については、インヒビターを減少させる目的でプレドニゾン等が併用され、一定の止血効果がみられることもあるため、併用薬剤ありで有効割合が高くなったと考えられた。

表 6-5-2 背景因子別有効割合（15歳未満）

背景因子		有効性解析 対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合 (%)	95%信頼区間	検定結果
全体		570	385	(67.5)	63.53-71.38	—
性別	男	570	385	(67.5)	63.53-71.38	— ¹⁾
	女	0	0	—	—	
妊娠(女性のみ)	なし	0	0	—	—	— ¹⁾
	あり	0	0	—	—	
年齢(歳)*2	<1	3	2	(66.7)	9.43-99.16	†† ²⁾
	1 ≤ <6	190	134	(70.5)	63.49-76.91	
	6 ≤ <12	251	185	(73.7)	67.80-79.04	
	12 ≤ <15	126	64	(50.8)	41.74-59.81	
病型	血友病A	194	159	(82.0)	75.81-87.10	p<0.001 ²⁾
	血友病B	376	226	(60.1)	54.96-65.09	
	その他	0	0	—	—	
インヒビターを保有する 血友病A	先天性	193	159	(82.4)	76.26-87.48	p=0.180 ¹⁾
	後天性	1	0	(0.0)	0.00-97.50	
インヒビターを保有する 血友病B	先天性	376	226	(60.1)	54.96-65.09	— ¹⁾
	後天性	0	0	—	—	
体重(kg) *2	<20	239	165	(69.0)	62.76-74.84	†† ²⁾
	20 ≤ <40	258	191	(74.0)	68.23-79.27	
	40 ≤ <60	72	29	(40.3)	28.88-52.50	
	60 ≤ <80	1	0	(0.0)	0.00-97.50	
	80 ≤	0	0	—	—	
総投与量(μg/kg) *2	<60	5	5	(100.0)	47.82-100.00	p<0.001 ²⁾ p=0.003 ³⁾
	60 ≤ ≤90	72	38	(52.8)	40.65-64.67	
	90 < ≤120	185	148	(80.0)	73.50-85.51	
	120 < ≤180	162	115	(71.0)	63.35-77.84	
	180 < ≤360	123	74	(60.2)	50.95-68.88	
	360 <	23	5	(21.7)	7.46-43.70	
直近のインヒビター力価 (ベセスダ単位/mL)	<5	291	184	(63.2)	57.41-68.78	p=0.025 ¹⁾
	5 ≤	278	201	(72.3)	66.64-77.48	
	不明・未記載	1	0	(0.0)	0.00-97.50	
インヒビタータイプ	ハイレスポンダー	528	345	(65.3)	61.11-69.40	p<0.001 ¹⁾
	ローレスポンダー	41	40	(97.6)	87.14-99.94	
	その他	1	0	(0.0)	0.00-97.50	
ヒストリカルピーク (ベセスダ単位/mL)	<5	38	37	(97.4)	86.19-99.93	p<0.001 ¹⁾
	5 ≤	478	330	(69.0)	64.68-73.16	
	不明・未記載	54	18	(33.3)	21.09-47.47	
基礎疾患・合併症	なし	315	255	(81.0)	76.17-85.14	p<0.001 ¹⁾
	あり	255	130	(51.0)	44.67-57.27	
重大な既往歴	なし	244	207	(84.8)	79.71-89.09	p<0.001 ¹⁾
	あり	326	178	(54.6)	49.02-60.10	
アレルギー疾患	なし	496	321	(64.7)	60.33-68.93	p<0.001 ¹⁾
	あり	74	64	(86.5)	76.55-93.32	
医薬品の副作用歴	なし	306	239	(78.1)	73.05-82.61	p<0.001 ¹⁾
	あり	264	146	(55.3)	49.09-61.40	
止血治療歴の有無	なし	211	150	(71.1)	64.47-77.11	p=0.195 ¹⁾
	あり	359	235	(65.5)	60.29-70.37	
止血治療の有無	なし	350	334	(95.4)	92.68-97.36	p<0.001 ¹⁾
	あり	220	51	(23.2)	17.77-29.33	
併用薬剤の有無	なし	476	313	(65.8)	61.30-70.01	p=0.041 ¹⁾
	あり	94	72	(76.6)	66.74-84.71	

1)Fisher 検定 2)χ²検定 3)Cochran-Armitage の傾向検定

††：期待度数が5未満のセルが全体のセルの20%を超えるため、χ²検定は妥当な検定ではない。

*1 著効と有効の合計

*2 χ²検定において p < 0.05 の場合、Cochran-Armitage の傾向検定を実施した。

2) 15歳未満の小児における出血の種類別有効性

15歳未満における出血の種類別有効性判定を表6-5-3に示した。

出血の合計の有効割合（エピソード）は67.9%（394/580）であった。また、出血の種類別の有効割合（エピソード）は、関節内出血56.4%（137/243）、筋肉内出血57.3%（59/103）、皮下出血82.8%（120/145）、鼻出血100.0%（16/16）、その他の出血84.9%（62/73）であった。

表 6-5-3 出血の種類別の有効割合（15歳未満）

出血の種類	有効性判定	有効性解析対象エピソード	エピソード数	割合 (%)	有効*1割合 (%)	95%信頼区間
出血（手術以外）の合計	著効	580	126	(21.7)	(67.9)	63.96-71.72
	有効		268	(46.2)		
	やや有効		152	(26.2)		
	無効		34	(5.9)		
関節内出血（閉鎖性出血）	著効	243	38	(15.6)	(56.4)	49.89-62.71
	有効		99	(40.7)		
	やや有効		96	(39.5)		
	無効		10	(4.1)		
筋肉内出血（閉鎖性出血）	著効	103	11	(10.7)	(57.3)	47.15-66.98
	有効		48	(46.6)		
	やや有効		30	(29.1)		
	無効		14	(13.6)		
皮下出血（閉鎖性出血）	著効	145	20	(13.8)	(82.8)	75.61-88.52
	有効		100	(69.0)		
	やや有効		16	(11.0)		
	無効		9	(6.2)		
鼻出血（開放性出血）	著効	16	15	(93.8)	(100.0)	79.41-100.00
	有効		1	(6.3)		
	やや有効		0	(0.0)		
	無効		0	(0.0)		
その他の出血	著効	73	42	(57.5)	(84.9)	74.64-92.23
	有効		20	(27.4)		
	やや有効		10	(13.7)		
	無効		1	(1.4)		

*1 著効と有効の合計

有効割合の分母は有効性解析対象エピソードから有効性判定が不明のエピソードを除く。

3) 15歳未満における出血の種類別の症状改善度

15歳未満の小児における出血の種類別の症状改善度を表6-5-4a及び表6-5-4bに示した。

関節内出血の改善割合（エピソード）は、疼痛55.0%（133/242）、腫脹48.3%（117/242）、関節可動性51.0%（124/243）であった。筋肉内出血の改善割合（エピソード）は、疼痛56.3%（58/103）、腫脹50.5%（52/103）であり、皮下出血の改善割合（エピソード）は、疼痛63.9%（92/144）、腫脹71.5%（103/144）であった。

鼻出血とその他の出血のエピソードについては、出血症状の変化について判定された。鼻出血は、「出血は明らかに減少」以上の割合が100.0%（16/16）であり、その他の出血は、「出血は明らかに減少」以上の割合が87.7%（57/65）であった。

表 6-5-4a 出血の種類別の症状改善度（15歳未満（疼痛、腫脹、関節可動性））

出血の種類	有効性解析対象エピソード数	改善度	疼痛		腫脹		関節可動性				
			エピソード数	割合(%)	改善*1割合(%)	エピソード数	割合(%)	改善*1割合(%)	エピソード数	割合(%)	改善*1割合(%)
関節内出血 (閉鎖性出血)	243	消失/明らかに改善	50	(20.6)	(55.0)	38	(15.6)	(48.3)	34	(14.0)	(51.0)
		改善	83	(34.2)		79	(32.5)		90	(37.0)	
		やや改善	87	(35.8)		94	(38.7)		84	(34.6)	
		不変	21	(8.6)		30	(12.3)		34	(14.0)	
		悪化	1	(0.4)		1	(0.4)		1	(0.4)	
		不明	1	(0.4)		1	(0.4)		0	(0.0)	
筋肉内出血 (閉鎖性出血)	103	消失/明らかに改善	25	(24.3)	(56.3)	13	(12.6)	(50.5)			
		改善	33	(32.0)		39	(37.9)				
		やや改善	31	(30.1)		35	(34.0)				
		不変	13	(12.6)		13	(12.6)				
		悪化	1	(1.0)		3	(2.9)				
皮下出血 (閉鎖性出血)	145	消失/明らかに改善	29	(20.0)	(63.9)	23	(15.9)	(71.5)			
		改善	63	(43.4)		80	(55.2)				
		やや改善	15	(10.3)		20	(13.8)				
		不変	36	(24.8)		19	(13.1)				
		悪化	1	(0.7)		2	(1.4)				
不明	1	(0.7)	1	(0.7)							

*1 改善度が疼痛：消失と改善の合計、腫脹及び関節可動性：明らかに改善と改善の合計を分子とし、有効性解析対象エピソードから改善度が不明のエピソードを除いて分母とした。

表 6-5-4b 出血の種類別の症状改善度（15歳未満（鼻出血、その他の出血））

出血の種類	有効性解析対象エピソード数	改善度	症状の変化		改善割合(%)*1
			エピソード数	割合(%)*1	
鼻出血 (開放性出血)	16	ほとんどまたは完全に止血	15	(93.8)	(100.0)
		出血は明らかに減少	1	(6.3)	
		出血はわずかに減少	0	(0.0)	
		不変	0	(0.0)	
		悪化	0	(0.0)	
その他の出血	73	ほとんどまたは完全に止血	43	(58.9)	(87.7)
		出血は明らかに減少	14	(19.2)	
		出血はわずかに減少	7	(9.6)	
		不変	1	(1.4)	
		悪化	0	(0.0)	
不明	8	(11.0)			

*1 改善度がほとんどまたは完全に止血と出血は明らかに減少の合計を分子とし、有効性解析対象エピソードから改善度が不明のエピソードを除いて分母とした。

6.6 妊産婦

臨床試験で情報が得られていない妊産婦患者について、使用成績調査の項目を設定していたが、収集されなかった。

6.7 肝機能障害

臨床試験で情報が得られていない肝機能障害を有する患者について、安全性、有効性の結果を以下に示した。

(1) 肝機能障害を有する患者における安全性

肝機能障害を有する患者における安全性については、安全性解析対象の 25 例 258 エピソードにおいて、副作用として 1 例 1 エピソードに脳梗塞が 1 件認められた。副作用発現割合（症例）は 4.0%（1/25）（エピソードで 0.39%（1/258））であった。

(2) 肝機能障害を有する患者における有効性

肝機能障害を有する患者の有効割合を表 6-7-1 に示した。有効割合（エピソード）は出血（手術以外）で 80.7%、手術で 88.2%、事前投与で 100.0%であり、有意な差が認められた。基礎疾患を考慮しない表 5-1-1 の出血（手術以外）の有効割合 66.3%と比較して有効割合が高かった。

表 6-7-1 投与目的別有効性判定（肝機能障害）

投与目的	有効性解析対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合(%)	95%信頼区間	検定結果
出血（手術以外）	197	159	(80.7)	74.50-85.97	p<0.001 ¹⁾
手術	17	15	(88.2)	63.56-98.54	
事前投与	69	69	(100.0)	94.79-100.00	

1) χ^2 検定

*1 著効と有効の合計

6.8 腎機能障害

臨床試験で情報が得られていない腎機能障害を有する患者について、安全性、有効性の結果を以下に示した。

(1) 腎機能障害を有する患者における安全性

腎機能障害を有する患者における安全性については、安全性解析対象の 23 例 161 エピソードにおいて、副作用として 1 例 1 エピソードに脳梗塞が 1 件認められた。副作用発現割合（症例）は 4.3%（1/23）（エピソードで 0.62%（1/161））であった。

(2) 腎機能障害を有する患者における有効性

腎機能障害を有する患者の有効割合を表 6-8-1 に示した。有効割合（エピソード）は出血（手術以外）で 54.0%、手術で 94.7%、事前投与で 100.0%であり、有意な差が認められた。出血（手術以外）の有効割合は 54.0%と低かったが、これは全体の結果と同様に出血時は医師管理下でない投与もあることから有効割合が低くなっていることに加え、エピソード数の多い 2 例の有効割合（エピソード）が 34.1%（14/41）、51.3%（20/39）と低かったためと考えられた。

表 6-8-1 投与目的別有効性判定（腎機能障害）

投与目的	有効性解析対象エピソード	有効*1 エピソード数	有効*1 割合(%)	95%信頼区間	検定結果
出血（手術以外）	161	87	(54.0)	46.02-61.91	p<0.001 ¹⁾
手術	19	18	(94.7)	73.97-99.87	
事前投与	139	139	(100.0)	97.38-100.00	

1) χ^2 検定

*1 著効と有効の合計

7. 使用成績調査に関するまとめ

7.1 調査の概要

本調査は、使用実態下における本剤の安全性及び有効性の把握を目的として実施した。調査開始から調査期間終了までに140施設（診療科）と契約し263例が登録された。そのうち12例の調査票を回収できなかったため、合計で251例の調査票を回収、固定した。

調査票を固定した251例2,397エピソードのうち、本剤未投与及び重複エピソード等の111エピソードを除いた250例2,286エピソードを安全性解析対象とし、情報不足等による有効性評価不能及び本剤未投与等の217エピソードを除いた241例2,180エピソードを有効性解析対象とした。

7.2 安全性

本調査の安全性解析対象症例250例中19例に27件の副作用が発現し、副作用の発現割合は7.6%（19/250）であり、承認時の副作用発現割合（症例）の20.0%（4/20）より高くなかった。

また、重篤な有害事象は26例、重篤な副作用は10例で認められ（脳梗塞4例、心筋梗塞2例、誤嚥性肺炎、微小脳梗塞、急性心筋梗塞、上室性頻脈、高ビリルビン血症、肝障害、腎障害、医療機器内血栓は各1例）、重篤な副作用発現割合は4.0%（10/250）であった。

未知の副作用は14例16エピソードで24件（同一症例に発現した同一副作用を含むすべての副作用）認められ、転帰は回復又は軽快13件、未回復7件、死亡4件であった。

観察期間内に13症例の死亡症例（因果関係なしを含む）を収集した。13例のうち12例が高齢者であったが、その他には性別、有害事象、基礎疾患・合併症、併用薬剤、因果関係などに特定の傾向は認めなかった。

転帰死亡の有害事象と本剤との因果関係が認められた4症例のうち、要因として、基礎疾患が挙げられている症例もあり、本剤と死亡の関連を積極的に示唆する症例はなかった。

患者背景因子別の副作用発現状況について、基礎疾患・合併症の有無において有意な差が認められた。基礎疾患・合併症ありが10.6%（17/160）と高かったが、これは一般的に想定しうる事象であり、基礎疾患・合併症なしと比べ副作用の種類及び重篤性に特定の傾向は認められなかったことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

本剤の安全性検討事項について、血栓塞栓症、薬物相互作用症例が収集された。

血栓塞栓症について、関連する副作用として脳梗塞、微小脳梗塞、急性心筋梗塞、心筋梗塞、医療機器内血栓、シャント閉塞が認められた。

医療機器内血栓は非血友病患者のECMO装着時に発現し、医師の因果関係はありと判断された。他の症例は原疾患（糖尿病、高血圧、脂質異常症）や他の血液凝固因子製剤の併用等本剤以外の要因が強く疑われ、本剤との関連が示唆される症例は少なかった。

エミシズマブとの併用症例について、止血治療歴として本剤投与前5日間、止血治療として本剤投与後7日間（又は止血まで）にエミシズマブの投与があったものとして24エピソードを収集した。そのうち副作用は2例2エピソード2件で認められ、2件は血栓塞栓症関連であった。2件の医師因果関係は、「不明」及び「なし」であり、本剤以外の要因として、基礎疾患や同時に投与された他の血液凝固因子製剤が挙げられた。

本調査の計画では、本剤投与前後数日以内に投与されたエミシズマブ症例しか収集されないため、エミシズマブ併用症例の収集には限界があるものの、併用により安全性に影響を及ぼす情報は得られなかった。

以上のことから、本調査では安全性に影響を及ぼす情報は得られず、また安全性検討事項は添

付文書に記載し注意喚起を実施していることから、新たな措置は不要と考えた。

7.3 有効性

本調査で収集した有効性解析対象 241 例 2,180 エピソードを対象に、本剤の有効性及び有効性に影響を及ぼす可能性があると考えた因子等について検討した。

全体の有効割合は 74.3% (1,619/2,180) であり、投与目的別の有効割合は出血（手術以外）で 66.3% (1,080/1,628)、手術で 95.2% (80/84)、事前投与で 98.1% (459/468) と有意な差が認められた。出血（手術以外）で有効割合が高くなかった要因として、在宅治療で投与量や投与間隔などで医師のコントロールが難しいことが考えられた。手術時は、医師管理下で侵襲に合わせて投与量調整がなされること、また事前投与は予防的な使用であることから、出血（手術以外）より有効割合が高くなったと考えられた。

なお、投与目的により有効性評価の評価基準が異なることから、有効性については投与目的別に検討した。

出血（手術以外）の有効性解析対象エピソードにおける背景因子別の有効割合を検討し、病型、血友病 A の先天性/後天性、体重、総投与量、重症度別の総投与量、直近のインヒビター力価、インヒビタータイプ、ヒストリカルピーク、基礎疾患・合併症、重大な既往歴、アレルギー疾患、医薬品の副作用歴、止血治療の有無、併用薬剤の有無、出血の程度、標的関節、治療区分（院内/在宅）、重症度別出血から本剤投与までの経過時間（重度のみと中程度のみ）において、有意な差が認められた。背景因子によっては、同一症例でエピソード数が多い症例に影響されて差が生じたものもあった。

止血治療の有無、重症度別の総投与量、併用薬剤の有無、出血の程度、治療区分及び本剤投与までの経過時間と重症度の背景因子では、他の止血薬による影響や治療実態により有意な差が認められた。

手術時、事前投与について、背景因子別の有効割合で有意な差が認められた背景因子もあったが、有効割合が 100%近くであり有効性に問題はなかった。

以上のことから有効性に特段の懸念はないと考えられた。

7.4 特定の背景を有する患者

本調査の安全性解析対象 250 例のうち、後天性血友病患者は 150 例、12 歳未満の小児は 32 例、高齢者は 135 例、15 歳未満の小児は 38 例、肝機能障害を有する患者は 25 例、腎機能障害を有する患者は 23 例収集した。なお、本調査で妊産婦患者は収集されなかった。

後天性血友病患者の副作用発現数は 12 例、副作用発現割合は 8.0%であった。先天性血友病患者は安全性解析対象の 96 例のうち、副作用発現数は 6 例、副作用発現割合は 6.3%と後天性血友病患者と同程度であった。

高齢者の副作用発現数は 10 例、副作用発現割合は 7.4%であった。非高齢者は安全性解析対象の 115 例のうち、副作用発現数は 9 例、副作用発現割合は 7.8%と高齢者と同程度であった。

12 歳未満の小児の副作用発現数は 1 例で副作用発現割合は 3.1%であった。15 歳未満の小児の副作用発現数は 1 例で副作用発現割合は 2.6%であった。肝機能障害を有する患者の副作用発現数は 1 例で副作用発現割合は 4.0%であった。腎機能障害を有する患者の副作用発現数は 1 例で副作用発現割合は 4.3%であった。いずれも全体の副作用発現割合と大きな差はなかった。

また、長期複数回投与症例として、投与期間 1 年以上かつ投与頻度 0.3~0.5 回/日の安全性解析

対象症例の事前投与症例 8 例を収集した。この 8 例のうち 1 例に 2 件（AST 増加、ALT 増加）の副作用が発現し、副作用の発現割合は 12.5%（1/8）であった。本調査における副作用の発現割合 7.6%（19/250）より発現割合が高かったが、投与期間、投与回数が多くなるにつれて副作用発現割合が高くなることは想定され、今回の投与期間、投与回数を考慮すると副作用の発現が多くはなかった。

また、特定の背景を有する患者の有効性について、全体と同様に出血（手術以外）時の有効性が低いため、出血（手術以外）時に絞って検討したところ、全体の出血（手術以外）時の有効性と同様の傾向が見られた。

以上のことより、特定の背景を有する患者における安全性、有効性に問題なく、特有の傾向等もなかった。

7.5 調査結果に基づく結論

本調査の結果において、本剤の安全性、有効性に大きな懸念はなく、臨床試験で情報が不足していた後天性血友病患者、小児、手術時の投与についても問題ないことが確認された。