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

に関する資料

バイエル薬品株式会社

目　次

1　再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要を別紙様式1に示す。

別紙様式1

再審査申請品目の概要

承認番号	①22800AMX00392000　②22800AMX00393000 ③22800AMX00394000　④22800AMX00395000 ⑤22800AMX00396000
承認年月日	2016年3月28日
薬効分類	876349
再審査期間	8年（2016年3月28日～2024年3月27日）
販売名	①コバールトリイ静注用250　②コバールトリイ静注用500 ③コバールトリイ静注用1000　④コバールトリイ静注用2000 ⑤コバールトリイ静注用3000
有効成分名	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）
申請者名	バイエル薬品株式会社
含量及び剤形	1バイアル中にオクトコグ ベータ（遺伝子組換え）を①250国際単位、②500国際単位、③1000国際単位、④2000国際単位、⑤3000国際単位を含有する、用時溶解して用いる注射剤
用法及び用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に5mLを超える注射速度は避けること。 通常、1回体重1kg当たり10～30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり20～40国際単位を週2回又は週3回投与し、12歳以下の小児に対しては、体重1kg当たり25～50国際単位を週2回、週3回又は隔日投与する。
効能又は効果	血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制
薬価収載年月日	2016年5月25日
発売年月日	2016年6月29日
承認事項の一部変更年月日及びその事項	該当なし
備考	本製品はコンビネーション製品である。なお、コバールトリイ静注用キット250/500/1000/2000/3000は2018年9月27日に承認整理を行った。 担当者： メディカルアフェアーズ&ファーマコビジランス本部／ インテグレイティッドエビデンスジェネレーション／ PMS [redacted] （連絡先）TEL：[redacted]　FAX：[redacted] メディカルアフェアーズ&ファーマコビジランス本部／ ファーマコビジランスモニタリング&ガバナンス／ リスクマネジメント [redacted] （連絡先）TEL：[redacted]　FAX：[redacted]

2　承認時の状況

2.1　作用機序及び薬効薬理

2.1.1　作用機序

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

2.1.2　薬効薬理

2.1.2.1　*in vitro*試験

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

2.1.2.2　*in vivo*試験

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

止血効果の比較

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

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

結果：急性モデルのいずれの用量においても、本剤群及びオクトコグ　アルファ群の失血量の中央値（図中に横棒で示す）はほぼ同程度であり、両群の失血量に統計学的な有意差は認められなかった（図 2.1.2.2-1）。

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

120IU/kg 群の失血量の中央値は、40IU/kg 群に比しわずかに低値を示し、止血効果が認められたとみなされる動物数（失血量が点線以下であった動物数）は、高用量群で多かった（図 2.1.2.2-2）。

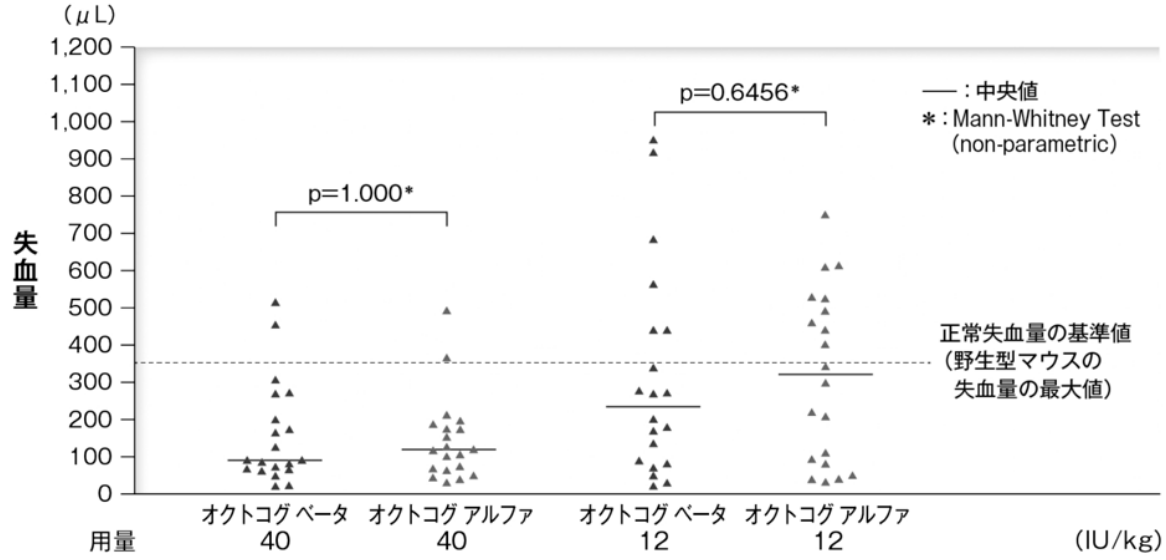


図 2.1.2.2-1　急性モデル（出血時補充療法モデル）における本剤又はオクトコグ アルファの失血量

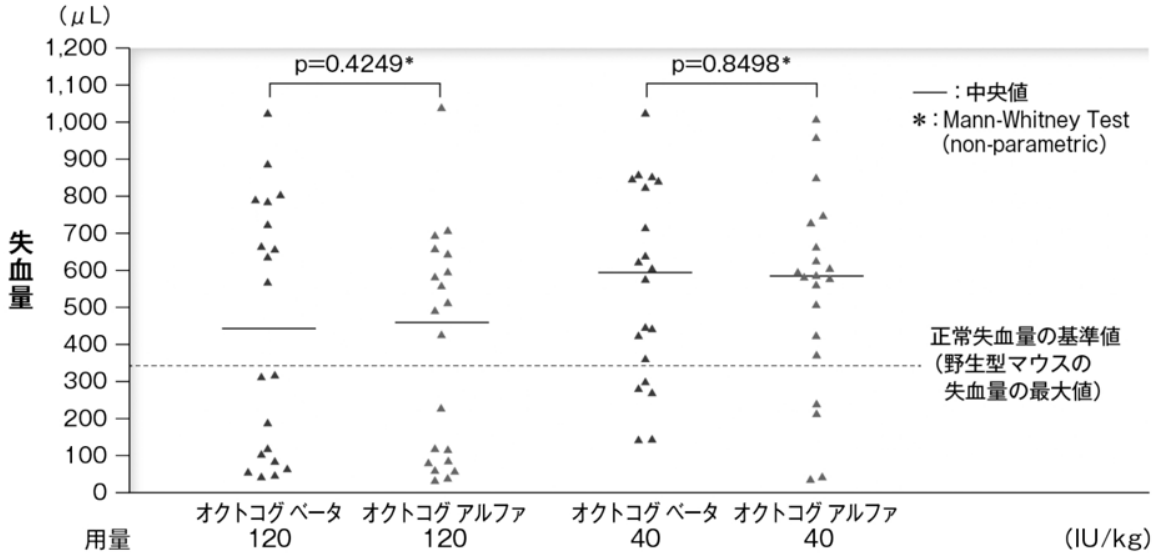


図 2.1.2.2-2　予防投与モデルにおける本剤又はオクトコグ アルファの失血量

薬物動態の比較

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

その結果、本剤のAUC_{24hr}/D（単位体重あたりの投与量で補正したAUC_{24hr}）は、オクトコグ アルファに比べて、低用量群で 20%高く、高用量群で 5%低いのみであり、消失半減期（$t_{1/2}$）及び平均滞留時間（MRT）もデータのばらつきを勘案すると、ほぼ同程度であることから、血友病 A マウスにおいて本剤とオクトコグ アルファは同程度の rFVIII 総曝露量をもたらすことが示された。血友病 A マウスにおける血漿中 rFVIII 濃度は、モデル試験での止血効果（失血量中央値）とおおむね相関していた（PK/PD 相関）（表 2.1.2.2-1）。

表 2.1.2.2-1　本剤又はオクトコグ アルファ 40 及び 120IU/kg 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

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

各群/各時間：n＝5

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

2.2　薬物動態

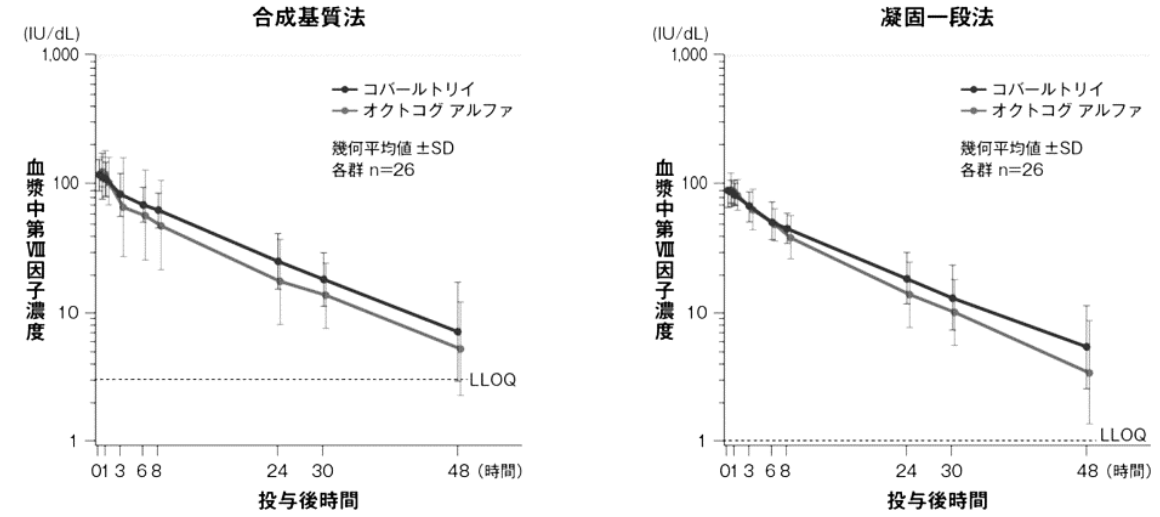
2.2.1　血中濃度

2.2.1.1　単回投与試験

外国人における本剤とオクトコグ アルファの単回投与時の薬物動態の比較

12～65 歳の治療歴のある外国人重症血友病 A 患者（FVIII 活性：1%未満）26 例に、本剤及びオクトコグ アルファ 50IU/kg（欧州薬局方（EP）に準拠した合成基質法（CS）で測定した表示力価に基づく投与量、以下 CS/EP）を単回静脈内投与し、投与前、0.25、0.5、1、3、6、8、24、30、48 時間後の血漿中 FVIII 濃度を合成基質法及び凝固一段法にて測定した。両剤の投与間に 3 日以上の休薬期間を置いた。本剤の血漿中 FVIII 濃度推移は、合成基質法（次頁左図）、凝固一段法（次頁右図）のいずれの測定法においてもオクトコグ アルファに比べてやや高い結果となった（図 2.2.1.1-1）。

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



LLOQ：定量下限

図 2.2.1.1-1　外国人における本剤及びオクトコグ アルファ単回投与時の血漿中FVIII濃度推移

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

国際共同試験における日本人の成人重症血友病A患者（FVIII活性：1%未満）で定期補充療法に組み入れられた 5 例のうち、薬物動態が評価された 4 例における本剤 50IU/kg（実際の投与量：51.1～65.8IU/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりで、外国人患者と比較して大きな違いはみられなかった（表 2.2.1.1-1）。

表 2.2.1.1-1　日本人及び外国人重症血友病A患者における単回投与後の血漿中FVIII濃度の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値（%CV）、合成基質法

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

FVIII 活性が 1%未満の外国人小児重症血友病 A 患者 15 例（6 歳未満が 5 例、6～12 歳が 10 例）に本剤 50IU/kg を 1～10 分間にわたって単回静脈内投与した際の血漿中 FVIII 濃度から算出した薬物動態パラメータは、年齢群間で同程度であった（表 2.2.1.1-2）。

表 2.2.1.1-2　12 歳以下の外国人重症血友病 A 患者（15 例）における単回投与後の血漿中 FVIII 濃度の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値（%CV）、＊n＝4、＊＊n＝14、合成基質法

2.2.1.2　反復投与試験

「2.2.1.1 単回投与試験　外国人における本剤とオクトコグ　アルファの単回投与時の薬物動態の比較」に参加した患者 26 例のうち、19 例が 6 ヵ月以上の反復投与（20～50IU/kg を週 2～3 回投与の定期補充療法）を終了した。本剤50IU/kgの初回投与時と6ヵ月以上反復投与後に50IU/kgを投与した際の薬物動態はおおむね同様であり、血漿中 FVIII 濃度に 6 ヵ月間の反復投与の影響は認められなかった（表 2.2.1.2-1）。

表 2.2.1.2-1　12 歳以上の外国人重症血友病 A 患者（19 例）における単回及び反復投与後の血漿中 FVIII 濃度の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値（%CV）、合成基質法

2.2.2　吸収

該当資料なし（本剤は静脈内注射のため血液中に移行する）。

2.2.3　分布

該当資料なし。

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

血液－脳関門通過性

該当資料なし。

血液－胎盤関門通過性

該当資料なし。

乳汁への移行性

該当資料なし。

髄液への移行性

該当資料なし。

その他の組織への移行性

該当資料なし。

血漿蛋白結合率

該当資料なし。

2.2.4　代謝

代謝部位及び代謝経路

該当資料なし。

代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当資料なし。

初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし。

2.2.5　排泄

該当資料なし。

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

参考：オクトコグ アルファ動物試験データ（ウサギ）

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

2.2.6　透析等による除去率

該当資料なし。

2.2.7　特定の背景を有する患者

①小児等における薬物動態

12 歳以下の小児に関しては、「2.2.1.1 単回投与試験　12 歳以下の外国人重症血友病 A 患者における血漿中 FVIII 濃度の薬物動態パラメータ」の項参照。

②腎機能障害を伴う患者、肝機能障害を伴う患者、高齢者等における薬物動態

該当資料なし。

2.3　臨床試験成績の概要

主な臨床試験一覧を表 2.3-1 に示す。

表 2.3-1　主な臨床試験一覧

試験番号	相	試験デザイン	目的	投与量・スケジュール	対象被験者
12954*	海外パートA Ⅰ	無作為化、非盲検、クロスオーバー法	薬物動態、安全性	本剤又はオクトコグ アルファ：50IU/kg 3 日以上の休薬期間をおいて単回静注を 2 回	重症血友病A患者既治療例（12～65歳）、 男性　28例 ［薬物動態解析対象集団：26 例］
	海外パートB Ⅱ/Ⅲ	無作為化、非盲検、クロスオーバー法	有効性、安全性	本剤：20～50IU/kg（CS/EP及びCS/ADJ） 週2～3回投与を CS/EP、CS/ADJ評価期間 各6ヵ月間、計12ヵ月間	重症血友病A患者既治療例（12～65歳）、 男性　62例（CS/EP→CS/ADJ：30例、CS/ADJ→CS/EP：32例）
	海外パートC Ⅱ/Ⅲ	非盲検	有効性、安全性（手術時）	オクトコグ アルファの推奨用法及び用量に従う。 手術前の入院から退院までの期間（最長3週間）で、被験者が手術に伴い必要とする期間	重症血友病A患者既治療例（12～65歳）、 男性 大手術を必要とするもの 5例
	海外継続投与	非盲検	有効性、安全性	パートBの投与量（20～50IU/kg）に準じる 12ヵ月間	パートBを終了し、本剤の継続投与を希望するもの ITT：55例
14319*	国際共同 Ⅱ/Ⅲ	無作為化、非劣性及び優越性、非盲検、クロスオーバー法	有効性、安全性	**定期補充療法** 低用量：20～30IU/kg（週 2 回投与） 高用量：30～40IU/kg（週 3 回投与） **出血時補充療法** オクトコグ アルファの推奨用法及び用量に従う 12 ヵ月間	重症血友病 A 患者既治療例（12～65 歳）、 男性 80 例（日本人 8 例を含む） **定期補充療法** 低用量：28 例 高用量：31 例 **出血時補充療法** 21 例
13400*	海外パート A Ⅲ	非盲検、非対照	有効性、安全性、薬物動態（小児）	25～50IU/kg（CS/EP） 週 2 回以上投与、約 6 ヵ月間で曝露日数 50 日以上	小児重症血友病 A 患者既治療例（12 歳以下）、男児 51 例 6 歳未満：25 例 6～12 歳：26 例 現在までの PK 解析対象集団 6 歳未満：5 例 6～12 歳：10 例

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

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

*国内での承認用法及び用量は、「通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与し、12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。」である。

2.3.1　安全性

承認時までの副作用・感染症の発現状況については別紙様式2のとおりである。

2.3.1.1　既治療の重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ：試験12954パートB及びパートBの継続投与試験）

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

2.3.1.2　既治療の重症血友病A患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験14319）

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

2.3.1.3　既治療の小児重症血友病A患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ：試験13400パートA）

安全性評価対象51例中、副作用は6歳未満群の1例（2.0%）にそう痒症が認められた。本試験において、重篤な副作用、投与中止例、死亡例は報告されなかった。

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

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

	承認時迄の状況	
安全性解析対象症例数	193	
副作用等の発現症例数	10	
副作用等の発現割合	5.18%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
血液およびリンパ系障害	1	(0.52%)
リンパ節症	1	(0.52%)
免疫系障害	1	(0.52%)
季節性アレルギー	1	(0.52%)
神経系障害	2	(1.04%)
味覚異常	1	(0.52%)
頭痛	1	(0.52%)
心臓障害	1	(0.52%)
急性心筋梗塞	1	(0.52%)
血管障害	1	(0.52%)
潮紅	1	(0.52%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.52%)
鼻閉	1	(0.52%)
鼻漏	1	(0.52%)
胃腸障害	1	(0.52%)
悪心	1	(0.52%)
皮膚および皮下組織障害	3	(1.55%)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.52%)
そう痒症	2	(1.04%)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.52%)
筋肉痛	1	(0.52%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.04%)
注入部位疼痛	1	(0.52%)
注入部位そう痒感	1	(0.52%)

MedDRA/J version (20.0)

2.3.2　有効性

2.3.2.1　既治療の重症血友病 A 患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（海外データ：試験 12954 パート B）

①CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間における全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血）の推定年間出血率（annualized bleeding rate、以下 ABR）

62 例中 46 例に出血が認められ、全出血の出血数は 236 件、全出血に基づく ABR（中央値）は 1.03 回/年であった。CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間の出血数を 1 年間に外挿した場合の ABR（中央値）は、1.91 回/年及び 1.88 回/年であった（表 2.3.2.1-1）。

表 2.3.2.1-1　推定年間出血率（ABR）及び全出血数

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

Q1：第1四分位、Q3：第3四分位

全出血：自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血

②CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間における出血時の治療効果に対する患者の評価

患者評価による止血効果は、評価可能であった 235 件のうち 190 件（80.9%）で、「非常に良好」又は「良好」であった（表 2.3.2.1-2）。

表 2.3.2.1-2　出血時の治療効果に対する患者の評価

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

総出血：全出血、初回投与の理由が「その他」の非出血時投与

③出血時の治療内容

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

2.3.2.2　既治療の重症血友病 A 患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験 14319）

① 全出血の ABR（中央値）

定期補充療法・全体群（59 例）で 1.98 回/年、定期補充療法・低用量群（28 例）で 4.02 回/年、定期補充療法・高用量群（31 例）で 1.97 回/年、出血時補充療法群（21 例）で 59.96 回であった。全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血）の ABR において、本剤の定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性が検証された（p＜0.0001、ANOVA）。

②出血の種類別 ABR

各投与群における出血の種類別 ABR（中央値）は次表のとおりであった（表 2.3.2.2-1）。

表 2.3.2.2-1　推定年間出血率（ABR）の要約

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

中央値［Q1、Q3］、Q1：第1四分位、Q3：第3四分位
低用量群：20～30IU/kg×週2回投与、高用量群：30～40IU/kg×週3回投与

③出血時の治療内容

試験期間中、出血時補充療法群では、1,204 件の出血（主な出血は軽度又は中等度の自然出血であり、最も出血の多かった部位は関節）に対して本剤が 1,607 回投与され、1,147 件（95.3%）の出血は本剤の 2 回以下の投与で止血した。定期補充療法群では 293 件の出血（主な出血は軽度又は中等度の自然出血であり、最も出血の多かった部位は関節）に対して本剤が 352 回投与され、282 件（96.2%）の出血は本剤の 2 回以下の投与で止血した。

2.3.2.3　既治療の小児重症血友病 A 患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ：試験 13400 パート A）

①定期補充療法の各投与後 48 時間以内に発現した全出血の ABR

定期補充療法の投与から 48 時間以内に発現した全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血、その他の理由による投与）は、51 例中 23 例（45.1%）で合計 53 件報告された。出血回数（中央値）は 0.00 回、ABR（中央値）は 0.00 回/年であった。出血回数及び ABR は、いずれも 6～12 歳群と比べて 6 歳未満群でやや高かった（表 2.3.2.3-1）。

表 2.3.2.3-1　定期補充療法の各投与後 48 時間以内に発現した出血状況

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

Q1：第1四分位、Q3：第3四分位

②定期補充療法中の全出血の ABR

試験期間中に 97 件の出血が報告され、全出血の ABR（中央値）は 1.90 回/年であった。また、出血しなかった患者の割合は 45.1%であった（表 2.3.2.3-2）。

表 2.3.2.3-2　定期補充療法中に発現した出血状況

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

Q1：第1四分位、Q3：第3四分位

③出血時の治療

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

2.4　承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

3　承認から再審査申請に至るまでの経緯

3.1　承認事項の一部変更、剤型追加の経緯

3.1.1　承認事項の一部変更

用法及び用量、効能又は効果に関する承認事項の一部変更は、該当せず。

なお、コバールトリイ静注用キット 250/500/1000/2000/3000 は 2018 年 9 月 27 日に承認整理を行った。

3.1.2　追加試験等の実施

該当せず。

3.1.3　再審査期間の延長

該当せず。

3.1.4　剤型追加

該当せず。

3.2　使用上の注意の改訂の経緯

再審査期間中に実施した内容の変更を伴う使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示す。

別紙様式3

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2017年7月	コバールトリイ静注用2000/3000の保存期限変更に伴い、適用上の注意の記載を更新 6.適用上の注意 (1)～(2)省略 (3)在宅自己注射 1)患者が家庭で保管する場合においても冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。この場合には、使用期限を超えない範囲で~~、コバールトリイ静注用250/500/1000は~~6ヵ月以内~~、コバールトリイ静注用2000/3000は3ヵ月以内~~に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。 2)～4)省略	自主改訂
2024年3月	血液製剤代替医薬品　記録保存の通知廃止（令和5年9月19日付通知　薬生安0919第2号）に伴い、取扱い上の注意の関連記載を削除 20.取扱い上の注意 ~~20.1~~外箱開封後は遮光して保存すること。 ~~20.2 本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に投与（処方）した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。~~	自主改訂

~~：削除箇所

※新記載要領への改訂に伴う使用上の注意の記載変更（2020年4月改訂）については記載していない。

3.3　医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯は以下のとおりである（表 3.3-1）。

表 3.3-1　医薬品リスク管理計画の変更の経緯

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2016 年 4 月 27 日	―	―	初版作成
2017 年 3 月 30 日	追加の医薬品安全性監視活動 追加のリスク最小化活動	市販直後調査	市販直後調査終了に基づき、該当箇所を更新
2019 年 3 月 27 日	追加の医薬品安全性監視活動	使用成績調査	「登録期間」、「実施期間」、「報告書の作成予定日」を変更
	その他	―	「承認番号」、「販売名」を変更

別紙様式 4

医薬品リスク管理計画の実施状況

再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

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

3.3.1　追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要を別紙様式 5 に示す。なお、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験は実施していないため、別紙様式6、7は該当なしである。

別紙様式5

使用成績調査の概要

調査の名称：コバールトリイ使用成績調査　－血液凝固第VIII因子欠乏患者－	
目的	コバールトリイの製造販売後において、以下の事項を確認する。 (1) 未知の副作用等 (2) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握 (3) 安全性または有効性等に影響を与えると考えられる要因
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：インヒビターの発生 重要な潜在的リスク：ショック、アナフィラキシー
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	血液凝固第VIII因子欠乏患者（血友病A）
実施期間	2016年6月29日～2022年3月31日
目標症例数	200例（安全性解析対象症例数として） このうち12歳以下の小児の目標症例数：50例
観察期間	2年 分冊1：本剤投与前情報及び本剤投与開始6ヵ月後の観察情報を記載するための調査票 分冊2：本剤投与開始6ヵ月後以降1年後までの観察情報を記載するための調査票 分冊3：本剤投与開始1年後以降2年後までの観察情報を記載するための調査票
実施施設数	39施設
収集症例数	230例[注)] このうち12歳以下の小児51例
安全性解析対象症例数	226例[注)]
有効性解析対象症例数	224例[注)]
備考	調査の詳細な報告書：205_製造販売後調査等の報告書 実施計画書の変更： 2016年6月7日 初版作成 2019年3月14日 登録期間及び実施期間の延長

[注)] 転院症例1例は重複症例として転院元の症例にまとめて集計した。

別紙様式６

該当せず。

別紙様式７

該当せず。

3.3.2　追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化活動の概要を別紙様式８に示す。

別紙様式８

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：市販直後調査	
目的	日常診療において本剤の適正使用を促し、必要な副作用等の情報を迅速に収集・評価するため。
安全性検討事項	―
具体的な方法	本剤納入前に医療機関に対して本剤の説明を行う。 販売開始から２ヵ月間は概ね２週間に１回、医薬情報担当者から納入先医療機関に対して本剤の説明を行なった。さらに、因果関係が否定できない重篤な副作用が発現した場合は速やかに企業へ報告頂けるよう協力依頼を行った。 以降、概ね１ヵ月に１回程度、同様の活動を行った。
実施期間	販売開始（2016 年 6 月 29 日）から 6 ヵ月間
備考	―

3.4　国内における使用状況

3.4.1　出荷数量の推移

2016 年 3 月から 2024 年 3 月までの出荷数量の推移を表 3.4.1-1 に示す。

表 3.4.1-1　出荷数量の推移

調査単位期間	出荷数量（本）				
	コバールトリイ静注用 250	コバールトリイ静注用 500	コバールトリイ静注用 1000	コバールトリイ静注用 2000	コバールトリイ静注用 3000
2016 年 3 月 28 日 ～ 2016 年 7 月 26 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2016 年 7 月 27 日 ～ 2016 年 8 月 26 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2016 年 8 月 27 日 ～ 2017 年 2 月 26 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2017 年 2 月 27 日 ～ 2017 年 8 月 26 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2017 年 8 月 27 日 ～ 2018 年 2 月 26 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2018 年 2 月 27 日 ～ 2018 年 8 月 26 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2018 年 8 月 27 日 ～ 2019 年 8 月 26 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2019 年 8 月 27 日 ～ 2020 年 8 月 26 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2020 年 8 月 27 日 ～ 2021 年 8 月 26 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2021 年 8 月 27 日 ～ 2022 年 8 月 26 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2022 年 8 月 27 日 ～ 2023 年 8 月 26 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2023 年 8 月 27 日 ～ 2024 年 3 月 27 日	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.4.2　推定使用患者数

再審査期間中の総推定使用患者数：約 [redacted] 人

使用成績調査の安全性解析対象症例 226 例における、本剤の累積投与量の平均値は

[redacted] IU/例であった。

したがって再審査期間中の本剤使用患者数は、以下のとおり推定される。

本剤推定使用患者数＝出荷数量（IU）/使用成績調査の平均累積投与量（IU/例）

＝[redacted]（IU）/[redacted]（IU/例）＝[redacted]（例）

3.5　外国における承認、販売状況

本剤は、2016 年 1 月 27 日にカナダにおいて最初に承認された。海外ではこれまでに、欧米の主要国・地域を含む世界 62 ヵ国で承認を取得している（2023 年 8 月現在）。

主要国における承認状況を表 3.5-1 に示す。また、海外における効能・効果及び用法・用量を表 3.5-2 に示す。

表 3.5-1　主要国における承認状況

承認国名	承認年月日	販売年月日	販売状況
カナダ*	2016 年 1 月 27 日	2016 年 7 月 6 日	販売中
EU	2016 年 2 月 18 日	2016 年 2 月 23 日	販売中
ドイツ	2016 年 2 月 18 日	2016 年 2 月 23 日	販売中
フランス	2016 年 2 月 18 日	2017 年 4 月 5 日	販売中
米国	2016 年 3 月 16 日	2016 年 3 月 16 日	販売中

* 国際誕生日を有する国

表 3.5-2　海外における効能・効果及び用法・用量

米国における添付文書（2024 年 3 月時点）

効能・効果	INDICATIONS AND USAGE KOVALTRY®, Antihemophilic Factor (Recombinant), is a recombinant, human DNA sequence derived, full length Factor VIII concentrate indicated for use in adults and children with hemophilia A (congenital Factor VIII deficiency) for: · On-demand treatment and control of bleeding episodes · Perioperative management of bleeding · Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes KOVALTRY is not indicated for the treatment of von Willebrand disease (1).
用法・用量 （抜粋）	DOSAGE AND ADMINISTRATION For intravenous use after reconstitution only. Control of bleeding episodes and perioperative management (2.1) · Required dose (IU) = body weight (kg) x desired Factor VIII rise (% of normal or IU/dL) x reciprocal of expected/observed recovery (e.g., 0.5 for a recovery of 2 IU/dL per IU/kg). · Estimated Increment of Factor VIII (IU/dL or % of normal) = [Total Dose (IU)/body weight (kg)] x 2 (IU/dL per IU/kg). Routine prophylaxis (2.1) · Adults and adolescents: 20-40 IU/kg 2 or 3 times per week. · Children ≤12 years old: 25-50 IU/kg 2 times per week, 3 times per week or every other day.

EU における添付文書（2024 年 3 月時点）

効能・効果	4.1 Therapeutic indications Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency). Kovaltry can be used for all age groups.
用法・用量 （抜粋）	4.2 Posology and method of administration *On demand treatment* The calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 1.5% to 2.5% of normal activity. The required dose is determined using the following formula: Required units = body weight (kg) x desired factor VIII rise (% or IU/dL) x reciprocal of observed recovery (i.e. 0.5 for recovery of 2.0%). The amount to be administered and the frequency of administration should always be targeted to the clinical effectiveness required in the individual case. In the case of the following haemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given level (in % of normal) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery: （Table 1 省略） *Prophylaxis* For long term prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia A, the usual doses for adolescents (≥ 12 years age) and adult patients are 20 to 40 IU of Kovaltry per kg body weight two to three times per week. In some cases, especially in younger patients, shorter dose intervals or higher doses may be necessary. *Paediatric population* A safety and efficacy study has been performed in children of 0-12 years (see section 5.1). The recommended prophylaxis doses are 20-50 IU/kg twice weekly, three times weekly or every other day according to individual requirements. For paediatric patients above the age of 12, the dose recommendations are the same as for adults. <u>Method of administration</u> Intravenous use. Kovaltry should be injected intravenously over 2 to 5 minutes depending on the total volume. The rate of administration should be determined by the patient's comfort level (maximal rate of infusion: 2 mL/min). For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6 and the package leaflet.

4　安全性に関する検討

本項では、有害事象又は副作用が本剤の電子添文の「使用上の注意」から予測できる場合は「既知」、予測できない場合は「未知」と示す。

4.1　副作用・感染症発現状況

再審査期間中（2016 年 3 月 28 日～2024 年 3 月 27 日）に収集した副作用は 39 例 50 件であった。このうち重篤な副作用は 29 例 36 件、非重篤な副作用は 11 例 14 件であった。「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況を別紙様式 9 に、副作用・感染症症例報告における発現状況を別紙様式 10 に示した。なお、製造販売承認時から一貫して電子的に報告を行っているため、「副作用・感染症症例報告の目次」（別紙様式 11）は添付していない。

別紙様式９

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[注1)]		重篤[注1)]		非重篤[注1)]	
	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]	症例数	件数[注2)]
合計	23	28	16	19	8	9
血液およびリンパ系障害	1	1	0	0	1	1
リンパ節症	1	1	0	0	1	1
神経系障害	5	5	5	5	0	0
脳出血	2	2	2	2	0	0
頭蓋内出血	1	1	1	1	0	0
脳室内出血	1	1	1	1	0	0
意識消失	1	1	1	1	0	0
血管障害	2	2	2	2	0	0
高血圧	1	1	1	1	0	0
出血	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	2	2	0	0	2	2
悪心	1	1	0	0	1	1
嘔吐	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	1	1	0	0	1	1
紫斑	1	1	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	10	13	7	9	3	4
関節痛	1	1	0	0	1	1
出血性関節症	4	5	3	3	1	2
筋肉内出血	3	4	3	4	0	0
変形性関節症	1	1	0	0	1	1
血友病性関節症	2	2	2	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1	1	0	0
死亡	1	1	1	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2	2	2	2	0	0
大腿骨骨折	1	1	1	1	0	0
硬膜外出血	1	1	1	1	0	0
外科および内科処置	1	1	0	0	1	1
痔核手術	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (26.1)

注1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注2) 同一症例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、発現回数にて計算した。異なる重篤性で複数回発現した場合も、それぞれ発現回数を計算した。

別紙様式 10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数												
	2016年3月28日～2016年7月25日	2016年7月26日～2016年8月25日	2016年8月26日～2017年2月26日	2017年2月27日～2017年8月26日	2017年8月27日～2018年2月26日	2018年2月27日～2018年8月26日	2018年8月27日～2019年8月26日	2019年8月27日～2020年8月26日	2020年8月27日～2021年8月26日	2021年8月27日～2022年8月26日	2022年8月27日～2023年8月26日	2023年8月27日～2024年3月27日	再審査期間中の合計
神経系障害	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	5
脳出血	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
頭蓋内出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
脳室内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	3	0	2	1	0	1	0	0	0	7
出血性関節症	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	3
筋肉内出血	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	3
血友病性関節症	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
臨床検査	0	0	0	0	1	4	6	2	2	0	1	0	16
抗第 VIII 因子抗体陽性	0	0	0	0	1	4	4	2	1	0	1	0	13
抗第 VIII 因子抗体増加	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	3
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
硬膜外出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
出荷数量 コバールトリイ静注用 250	[redacted]												
出荷数量 コバールトリイ静注用 500	[redacted]												
出荷数量 コバールトリイ静注用 1000	[redacted]												
出荷数量 コバールトリイ静注用 2000	[redacted]												
出荷数量 コバールトリイ静注用 3000	[redacted]												

MedDRA/J version (26.1)

これらの副作用のうち、医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項、並びに、転帰、集積症例数、臨床的重要性等の観点から注目すべき副作用について、以下に詳述する。

4.1.1　医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項

4.1.1.1　重要な特定されたリスク

本剤では重要な特定されたリスクとして「インヒビターの発生」を設定している。以下に概要を示す。なお、「インヒビターの発生」は表 4.1.1.1-1 のとおり定義した。

表 4.1.1.1-1　重要な特定されたリスク及びその定義

安全性検討事項	MedDRA Preferred Term (PT)
インヒビターの発生	抗第 VIII 因子抗体増加、抗第 VIII 因子抗体陽性、抗第 VIII 因子抗体検査、凝固第 VIII 因子量、凝固第 VIII 因子量異常、凝固第 VIII 因子量減少、凝固因子減少、第 VIII 因子活性異常、第 VIII 因子活性低下、第 VIII 因子抑制、抗体検査異常、抗体検査陽性、抗凝固薬濃度治療量以下、治療用製品効果減弱、治療用製品効果不十分、薬効欠如、薬物濃度減少、薬物濃度治療量以下、薬物特異性抗体、薬物特異性抗体陽性、抑制抗体、抑制抗体陽性、中和抗体、中和抗体陽性、治療反応性の消失、治療ノンレスポンダー

4.1.1.1.1 インヒビターの発生

再審査期間中に収集したインヒビターの発生に関連する重篤な副作用は 16 例 17 件で、その内訳は「抗第 VIII 因子抗体陽性」14 件、「抗第 VIII 因子抗体増加」3 件であった。インヒビター発生により本剤の薬効低下又は欠如に至った場合、急性出血が発現し、関節、筋肉、粘膜、体腔及び中枢神経系へ影響を与える可能性がある。インヒビターが発生した 16 例のうち 3 例に「出血」に関連する副作用（「筋肉内出血」3 例 3 件、「出血性関節症」1 例 1 件）が発現した。表 4.1.1.1.1-1 に症例概要を示す。

表 4.1.1.1.1-1　「出血」に関連する副作用を発現したインヒビター発生の症例概要

No.	年齢性別	副作用名 (MedDRA PT) インヒビターの発生 「出血」関連	投与開始から発現までの期間※	転帰	原疾患	第 VIII 因子製剤の治療歴	発現後投与状況	企業管理番号 識別番号
1	1[redacted]歳 男性	抗第 VIII 因子抗体陽性	40 日	未回復	血友病 A	なし	中止 （他剤へ変更）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18007449
		筋肉内出血、 出血性関節症	41 日	—				
2	6[redacted]歳 男性	抗第 VIII 因子抗体陽性	約 3 か月	回復	血友病 A	あり	継続	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18021576
		筋肉内出血	約 3 か月	回復				
3	3[redacted]歳 男性	抗第 VIII 因子抗体陽性	約 3 か月	未回復	血友病 A	なし	中止 （他剤へ変更）	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20043571
		筋肉内出血、 筋肉内出血	約 3 か月	回復				

—：情報なし又は不明　　※：投与開始日を「1 日」としてカウント

これらの症例におけるインヒビターの発生は自己注射練習を含む補充療法開始から 39 日後と約 3 か月後、又は術中の止血管理で使用から約 3 か月後であり、これまでに知られているとおり比較的投与回数が少ない時期の発現であった。「出血」に関連する副作用は止血治療により回復又は回復傾向となっており、いずれも原疾患である血友病 A による出血傾向に起因した可能性が高いと考えられるが、第 VIII 因子に対するインヒビターの発生が本剤の効果に影響した可能性も否定できないと考えられた。転帰死亡と報告された症例はなかった。

4.1.1.2　重要な潜在的リスク

本剤では重要な潜在的リスクとして「ショック、アナフィラキシー」を設定している。以下に概要を示す。なお、「ショック、アナフィラキシー」は、Standardised MedDRA Queries（SMQ）：アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（狭域）と定義した。

4.1.1.2.1 ショック、アナフィラキシー

再審査期間中に収集した「ショック、アナフィラキシー」に関連する重篤な副作用はなかった。

4.1.1.3　重要な不足情報

該当なし。

4.1.2　転帰死亡の副作用

再審査期間中に収集した転帰死亡の副作用は、「死亡」1 例 1 件であった。本症例（企業管理番号：[redacted]、識別番号：AB-23012324）は年齢不明の男性患者で、死因を含め詳細な情報は得られておらず評価困難であった。

転帰死亡の副作用の集積は 1 例であり、本剤との因果関係評価のための詳細情報が得られていないことから、現時点での安全確保措置は不要と考える。

4.1.3　未知・重篤な副作用

再審査期間中に収集した未知・重篤な副作用は 16 例 19 件であった（別紙様式 9）。副作用の内訳は、「出血」に関連する副作用 15 件（「筋肉内出血」4 件、「出血性関節症」3 件、「脳出血」及び「血友病性関節症」各 2 件、「頭蓋内出血」、「脳室内出血」、「出血」及び「硬膜外出血」各 1 件）、「意識消失」、「高血圧」、「死亡」及び「大腿骨骨折」各 1 件であった。

このうち「死亡」は 4.1.2 項に記載した。複数例が報告された「出血」に関連する副作用については、以下に記載する。このほかの未知・重篤な副作用はいずれも 1 件のみの集積であり、特記すべき事象がなかった。

4.1.3.1 「出血」に関連する副作用

再審査期間中に収集した未知・重篤な副作用のうち、「出血」に関連する副作用を 13 例 15 件収集した。表 4.1.3.1-1 に症例概要を示す。

表 4.1.3.1-1 「出血」に関連する未知・重篤な副作用の症例概要

No.	年齢 性別	副作用名 (MedDRA PT)	転帰	原疾患	既往歴・合併症	企業管理番号 識別番号
1	1[redacted]歳 男性	筋肉内出血	—	血友病 A	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18007449
		出血性関節症	—			
2	6[redacted]歳 男性	筋肉内出血	回復	血友病 A	[redacted]	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-18021576
3	3[redacted]歳 男性	筋肉内出血	回復	血友病 A	[redacted]	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-20043571
		筋肉内出血	回復			
4	— 男性	出血性関節症	—	血友病 A	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-17027072
5	—	出血性関節症	—	血友病 A	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19113967
6	80 歳代 男性	脳出血	軽快	血友病 A	[redacted]	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-18516761
7	5[redacted]歳 男性	脳出血	—	—	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21020439
8	— 男性	血友病性関節症	—	血友病 A	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-17026991
9	— 男性	血友病性関節症	—	血友病 A	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：2-17027070
10	— 男性	頭蓋内出血	軽快	血友病 A	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19104153
11	6[redacted]歳 男性	脳室内出血	未回復	血友病 A	[redacted]	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-22015233
12	1[redacted]歳 男性	出血	回復	—	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-19148738
13	30 歳代 男性	硬膜外出血	回復	血友病	—	企業管理番号：[redacted] 識別番号：AB-21046454

—：情報なし又は不明

このうち 3 例（No.1、2 及び 3）にインヒビターの発生が報告されたが、原疾患が不明の 2 例を含め、いずれも原疾患（血友病 A）若しくは本剤が適応となる血液凝固第 VIII 因子欠乏による出血傾向に起因して発現した可能性が考えられ、本剤との因果関係は否定できると考えられた。また、13 例のうち 3 例（No.6、11 及び 13）は既往歴（[redacted]）、合併症（[redacted]）及び偶発事象（[redacted]）による可能性が考えられた。

4.1.4　既知・重篤な副作用

再審査期間中に収集した既知・重篤な副作用は 16 例 17 件であった。いずれも「インヒビターの発生」に関連する副作用であり、4.1.1.1.1 項に記載した。

4.1.5　未知・非重篤な副作用

再審査期間中に収集した未知・非重篤な副作用は 8 例 9 件であった（別紙様式 9）。副作用の内訳は、「出血性関節症」2 件、「リンパ節症」、「悪心」、「嘔吐」、「紫斑」、「関節痛」、「変形性関節症」及び「痔核手術」各 1 件であった。

「出血性関節症」はいずれも原疾患（血友病 A）に起因して発現したと考えられ、本剤との直接的な因果関係は否定できると考えられた。

このほかの副作用はいずれも 1 件のみの集積であり、特記すべき事象はなかった。

4.2　追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

4.2.1　使用成績調査

4.2.1.1　医薬品リスク管理計画における安全性検討事項の副作用・感染症の発現状況

追加の医薬品安全性監視計画の実施結果を以下に示す。また、追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況を別紙様式 12 に示す。

別紙様式 12

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名：コバールトリイ使用成績調査　-血液凝固第 VIII 因子欠乏患者-

安全性解析対象症例数	226	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数(発現割合)	発現症例数(発現割合)
重要な特定されたリスク	－	－
インヒビターの発生[*1]	1 （ 0.44%）	0 （ 0.00%）
重要な潜在的リスク	－	－
ショック、アナフィラキシー[*2]	0 （ 0.00%）	0 （ 0.00%）

MedDRA/J version(26.0)

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

[*2]：MedDRA SMQ　「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」（狭域）

4.2.1.1.1 重要な特定されたリスク：インヒビターの発生

安全性解析対象症例 226 例のうち、インヒビターの発現は 1 例に認められ、抗第 VIII 因子抗体陽性で重篤であった。症例の詳細は以下のとおりである。

血友病 A に対する治療歴 1 年未満で前治療薬の実投与日数が 20 日未満の[redacted]歳男児であり、定期補充療法及び手術以外の出血の治療で本剤が投与された。本剤投与開始後 19 日目の抗体測定値（Bethesda 法、2.3BU/mL）から抗体陽性と判定、本剤投与開始後 47 日目の抗体測定値（Bethesda 法、2.5BU/mL）及び本剤投与開始後 53 日目の抗体測定値（Bethesda 法、1.8BU/mL）からも抗体陽性と判定され同日に本剤の投与を中止した。転帰が未回復であったため再調査を行ったが、その後の情報は得られず調査終了となった。

インヒビター測定を実施した 126 例の測定理由を表 4.2.1.1.1-1 に示す。測定理由の内訳は「定期的な測定のため」が 117 例（92.86%）と最も多く、次いで「コージネイト FS から本剤への切り替えのため」が 14 例（11.11%）と多かった。「予想した止血効果が得られなかったため」の理由によりインヒビターが測定された症例はなかった。

表 4.2.1.1.1-1　インヒビターの測定理由

対象症例	126	
測定理由*	症例数(%)	
定期的な測定のため	117	(92.86)
コージネイト FS から本剤への切り替えのため	14	(11.11)
予想した止血効果が得られなかったため	0	(0.00)
その他	5	(3.97)
製剤大量投与に伴うインヒビターチェック	2	(1.59)
製剤変更に伴うインヒビターチェック	2	(1.59)
過去にインヒビター発現あり	1	(0.79)

*：重複を含む

4.2.1.1.2 重要な潜在的リスク：ショック、アナフィラキシー

安全性解析対象症例 226 例において、ショック又はアナフィラキシーに該当する副作用は認められなかった。

4.2.1.2　有害事象発現状況

安全性解析対象症例 226 例における有害事象発現割合は 16.81%（38/226 例）であった。

本調査における重篤な有害事象の発現状況を表 4.2.1.2-1 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は 4.42%（10/226 例）であった。肝癌、脳出血及び筋肉内出血が各 2 例（0.88%）、腹水、肝機能異常、抗第 VIII 因子抗体陽性、大腿骨骨折及び動静脈瘻手術が各 1 例（0.44%）であった。このうち、抗第 VIII 因子抗体陽性 1 例は副作用として報告された。安全性解析対象症例 226 例のうち、肝癌 2 例（0.88%）において転帰死亡が報告されており、いずれも「肝細胞癌」「HCV」を有する患者であった。

表 4.2.1.2-1　製造販売後調査等における重篤な有害事象の発現状況

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	226
有害事象等の発現症例数	38
有害事象等の発現割合	16.81%
重篤な有害事象等の発現症例数	10
重篤な有害事象等の発現割合	4.42%
重篤な有害事象等の種類	重篤な有害事象等の種類別発現症例数 （発現割合）
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 （ 0.88%）
肝癌	2 （ 0.88%）
神経系障害	2 （ 0.88%）
脳出血	2 （ 0.88%）
胃腸障害	1 （ 0.44%）
腹水	1 （ 0.44%）
肝胆道系障害	1 （ 0.44%）
肝機能異常	1 （ 0.44%）
筋骨格系および結合組織障害	2 （ 0.88%）
筋肉内出血	2 （ 0.88%）
臨床検査	1 （ 0.44%）
抗第 VIII 因子抗体陽性	1 （ 0.44%）
傷害、中毒および処置合併症	1 （ 0.44%）
大腿骨骨折	1 （ 0.44%）
外科および内科処置	1 （ 0.44%）
動静脈瘻手術	1 （ 0.44%）

MedDRA/J version（26.0）

4.2.1.3　副作用発現状況

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15 に示す。

安全性解析対象症例 226 例における副作用発現症例は 3 例（1.33%）であった。内訳は、出血性関節症、発熱、抗第 VIII 因子抗体陽性が各 1 例（0.44%）であった。このうち、抗第 VIII 因子抗体陽性 1 例は重篤な副作用として報告された。承認時までの臨床試験における副作用発現割合 5.18%（10/193 例）と比較すると本調査における副作用発現割合は低く、新たな懸念は検出されなかった。

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：コバールトリイ使用成績調査　-血液凝固第 VIII 因子欠乏患者-

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	226
副作用等の発現症例数	3
副作用等の発現割合	1.33%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.44%)
出血性関節症	1 (0.44%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.44%)
発熱	1 (0.44%)
臨床検査	1 (0.44%)
抗第 VIII 因子抗体陽性	1 (0.44%)

MedDRA/J version (26.0)

4.2.1.4　安全性解析除外症例における副作用発現状況

安全性解析から除外された 4 例においては未投与であった。

4.2.1.5　患者背景要因別における安全性への影響

安全性解析対象症例 226 例における患者背景要因別の副作用発現状況を表 4.2.1.5-1 に示す。

患者背景要因別の検討では、症例数が非常に少なく結果の解釈に限界はあるが、いずれの区分においても 95%信頼区間に重なりが認められ、副作用発現割合に違いがないことが示唆された。

表 4.2.1.5-1　患者背景要因別の副作用発現状況（1/3）

項目			副作用				
			症例数（%）		発現症例数（%）		発現割合の95%信頼区間
全体			226		3	(1.33)	0.27～3.83
年齢(歳)	(区分 1)	20 歳未満	89	(39.38)	1	(1.12)	0.03～6.10
		20 歳以上 30 歳未満	40	(17.70)	2	(5.00)	0.61～16.92
		30 歳以上 40 歳未満	23	(10.18)	0	(0.00)	0.00～14.82
		40 歳以上 50 歳未満	41	(18.14)	0	(0.00)	0.00～8.60
		50 歳以上 60 歳未満	21	(9.29)	0	(0.00)	0.00～16.11
		60 歳以上 70 歳未満	5	(2.21)	0	(0.00)	0.00～52.18
		70 歳以上 80 歳未満	6	(2.65)	0	(0.00)	0.00～45.93
		80 歳以上 90 歳未満	1	(0.44)	0	(0.00)	0.00～97.50
		90 歳以上	0	(0.00)	0	－	－～－
	(区分 2)	12 歳以下	51	(22.57)	1	(1.96)	0.05～10.45
		12 歳超	175	(77.43)	2	(1.14)	0.14～4.07
	(区分 3)	1 歳未満(乳児)	1	(0.44)	1	(100.00)	2.50～100.00
		1 歳以上 7 歳未満(幼児)	18	(7.96)	0	(0.00)	0.00～18.53
		7 歳以上 12 歳以下(小児)	32	(14.16)	0	(0.00)	0.00～10.89
		12 歳超	175	(77.43)	2	(1.14)	0.14～4.07
	(区分 4)	65 歳未満	217	(96.02)	3	(1.38)	0.29～3.99
		65 歳以上	9	(3.98)	0	(0.00)	0.00～33.63
性別	男性		226	(100.00)	3	(1.33)	0.27～3.83
	女性		0	(0.00)	0	－	－～－
対象疾患名	先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者		226	(100.00)	3	(1.33)	0.27～3.83
	後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者		0	(0.00)	0	－	－～－
重症度		軽症	12	(5.31)	0	(0.00)	0.00～26.46
		中等症	31	(13.72)	0	(0.00)	0.00～11.22
		重症	183	(80.97)	3	(1.64)	0.34～4.72
血友病 A に対する治療経験	なし		0	(0.00)	0	－	－～－
	あり		226	(100.00)	3	(1.33)	0.27～3.83
	治療期間[*1]	1 年未満	5	(2.21)	1	(20.00)	0.51～71.64
		1 年以上 5 年未満	11	(4.87)	0	(0.00)	0.00～28.49
		5 年以上 10 年未満	29	(12.83)	0	(0.00)	0.00～11.94
		10 年以上	165	(73.01)	2	(1.21)	0.15～4.31
		不明	16	(7.08)	0	(0.00)	0.00～20.59
家族歴	なし		87	(38.50)	0	(0.00)	0.00～4.15
	あり		69	(30.53)	1	(1.45)	0.04～7.81
	不明		70	(30.97)	2	(2.86)	0.35～9.94

[*1]：内訳の割合は、「あり」の症例を分母とした。

表 4.2.1.5-1　患者背景要因別の副作用発現状況（2/3）

項目			副作用				
			症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現割合の95%信頼区間
標的関節の有無	なし		142	(62.83)	2	(1.41)	0.17～5.00
	あり		83	(36.73)	1	(1.20)	0.03～6.53
	不明		1	(0.44)	0	(0.00)	0.00～97.50
	部位[*1*2]	左膝関節	24	(28.92)	0	(0.00)	0.00～14.25
		右膝関節	23	(27.71)	0	(0.00)	0.00～14.82
		左肘関節	23	(27.71)	0	(0.00)	0.00～14.82
		右肘関節	23	(27.71)	0	(0.00)	0.00～14.82
		左足関節	31	(37.35)	0	(0.00)	0.00～11.22
		右足関節	39	(46.99)	1	(2.56)	0.06～13.48
		左肩関節	0	(0.00)	0	－	－～－
		右肩関節	1	(1.20)	0	(0.00)	0.00～97.50
		左手関節	0	(0.00)	0	－	－～－
		右手関節	0	(0.00)	0	－	－～－
		左股関節	5	(6.02)	0	(0.00)	0.00～52.18
		右股関節	4	(4.82)	0	(0.00)	0.00～60.24
		その他	2	(2.41)	0	(0.00)	0.00～84.19
前治療薬	なし		0	(0.00)	0	－	－～－
	あり		226	(100.00)	3	(1.33)	0.27～3.83
	開始時期[*1]	1年未満前	6	(2.65)	1	(16.67)	0.42～64.12
		1～5年前	13	(5.75)	0	(0.00)	0.00～24.71
		5～10年前	40	(17.70)	0	(0.00)	0.00～8.81
		10年以上前	150	(66.37)	2	(1.33)	0.16～4.73
		不明	17	(7.52)	0	(0.00)	0.00～19.51
	現在までの実投薬日数[*1]	20日未満	6	(2.65)	1	(16.67)	0.42～64.12
		20～100日	5	(2.21)	0	(0.00)	0.00～52.18
		100日以上	198	(87.61)	2	(1.01)	0.12～3.60
		不明	17	(7.52)	0	(0.00)	0.00～19.51
	本剤投与直前の製品名[*1*2]	コージネイトＦＳ	216	(95.58)	3	(1.39)	0.29～4.01
		アドベイト	3	(1.33)	0	(0.00)	0.00～70.76
		コバールトリイ	2	(0.88)	0	(0.00)	0.00～84.19
		イロクテイト	1	(0.44)	0	(0.00)	0.00～97.50
		エイフスチラ	1	(0.44)	0	(0.00)	0.00～97.50
		クロスエイトMC	1	(0.44)	0	(0.00)	0.00～97.50
		コージネイト	1	(0.44)	0	(0.00)	0.00～97.50
		コンファクトF	1	(0.44)	0	(0.00)	0.00～97.50
		血液製剤類	1	(0.44)	0	(0.00)	0.00～97.50
本剤投与前のインヒビターの発現	なし		193	(85.40)	3	(1.55)	0.32～4.48
	あり		33	(14.60)	0	(0.00)	0.00～10.58
	インヒビターを発現した製品名[*1*2]	コージネイトＦＳ	17	(51.52)	0	(0.00)	0.00～19.51
		コージネイト	3	(9.09)	0	(0.00)	0.00～70.76
		アドベイト	1	(3.03)	0	(0.00)	0.00～97.50
		クロスエイトM	1	(3.03)	0	(0.00)	0.00～97.50
		コーエイトーＨＳ	1	(3.03)	0	(0.00)	0.00～97.50
		コバールトリイ	1	(3.03)	0	(0.00)	0.00～97.50
		リコネイト	1	(3.03)	0	(0.00)	0.00～97.50
		不明（詳細不明）	8	(24.24)	0	(0.00)	0.00～36.94

[*1]：内訳の割合は、「あり」の症例を分母とした。

[*2]：内訳は重複集計。

表 4.2.1.5-1　患者背景要因別の副作用発現状況（3/3）

項目			副作用				
			症例数 (%)		発現症例数 (%)		発現割合の95%信頼区間
合併症	なし		107	(47.35)	3	(2.80)	0.58～7.98
	あり		119	(52.65)	0	(0.00)	0.00～3.05
	疾患別[*1*2]	肝疾患	17	(14.29)	0	(0.00)	0.00～19.51
		腎疾患	5	(4.20)	0	(0.00)	0.00～52.18
		糖尿病	9	(7.56)	0	(0.00)	0.00～33.63
		高血圧	38	(31.93)	0	(0.00)	0.00～9.25
		高脂血症	14	(11.76)	0	(0.00)	0.00～23.16
		関節障害[*3]	70	(58.82)	0	(0.00)	0.00～5.13
		その他	50	(42.02)	0	(0.00)	0.00～7.11
	筋骨格系[*2*4]		76	(63.87)	0	(0.00)	0.00～4.74
		慢性滑膜炎	14	(18.42)	0	(0.00)	0.00～23.16
		変形性関節症	57	(75.00)	0	(0.00)	0.00～6.27
		関節拘縮	20	(26.32)	0	(0.00)	0.00～16.84
		血友病性偽腫瘍(軟部組織と骨)	0	(0.00)	0	－	－～－
		その他	10	(13.16)	0	(0.00)	0.00～30.85
	輸血関連感染症[*2*4]		45	(37.82)	0	(0.00)	0.00～7.87
		ヒト免疫不全ウイルス(HIV)	25	(55.56)	0	(0.00)	0.00～13.72
		B 型肝炎ウイルス(HBV)	5	(11.11)	0	(0.00)	0.00～52.18
		C 型肝炎ウイルス(HCV)	25	(55.56)	0	(0.00)	0.00～13.72
		A 型肝炎ウイルス(HAV)	0	(0.00)	0	－	－～－
		その他	0	(0.00)	0	－	－～－
輸血関連感染症の既往歴	なし		94	(41.59)	3	(3.19)	0.66～9.04
	あり[*1*2]		75	(33.19)	0	(0.00)	0.00～4.80
		B 型肝炎ウイルス(HBV)	29	(38.67)	0	(0.00)	0.00～11.94
		C 型肝炎ウイルス(HCV)	66	(88.00)	0	(0.00)	0.00～5.44
	不明		57	(25.22)	0	(0.00)	0.00～6.27
HCV の感染既往歴	HCV 抗体	陽性	66	(29.20)	0	(0.00)	0.00～5.44
		陰性	87	(38.50)	3	(3.45)	0.72～9.75
		不明	73	(32.30)	0	(0.00)	0.00～4.93
HBV の感染既往歴	感染歴	なし	124	(54.87)	3	(2.42)	0.50～6.91
		あり	26	(11.50)	0	(0.00)	0.00～13.23
		不明	76	(33.63)	0	(0.00)	0.00～4.74
	HBS 抗原検査結果	陽性	7	(3.10)	0	(0.00)	0.00～40.96
		陰性	142	(62.83)	3	(2.11)	0.44～6.05
		不明	77	(34.07)	0	(0.00)	0.00～4.68

[*1]：内訳の割合は、「あり」の症例を分母とした。

[*2]：内訳は重複集計。

[*3]：合併症のうち、慢性滑膜炎、変形性関節症、関節拘縮のいずれかに該当する場合を関節障害で集計。

[*4]：「筋骨格系」「輸血関連感染症」の割合は、「あり」の症例を分母とした。内訳の割合は、「筋骨格系」「輸血関連感染症」の症例を分母とした。

4.2.1.6　本剤の投与状況別における安全性への影響

安全性解析対象症例 226 例における治療法毎（重複を含む）の本剤の投与状況（平均 1 回投与量別）の副作用発現状況を表 4.2.1.6-1 に示す。

安全性解析対象症例 226 例における副作用は 3 例であった。治療法毎（重複を含む）の副作用発現状況は、定期補充療法及び手術以外の出血時補充療法を実施した症例で抗第 VIII 因子抗体陽性、出血性関節症が各 1 例、定期補充療法を実施した症例では発熱 1 例が認められた。

表 4.2.1.6-1　治療法毎の本剤の投与状況（平均 1 回投与量別）の副作用発現状況

項目			症例数 (%)		副作用	
					発現症例数 (%)	
全体			226		3	(1.33)
定期補充療法[*1]			207	(91.59)	3	(1.45)
定期補充療法	12 歳超	20 未満	17	(10.90)	1	(5.88)
平均 1 回投与量[*2*3]	(n=156)	20 以上 40 以下	110	(70.51)	1	(0.91)
(IU/kg/回)		40 超	21	(13.46)	0	(0.00)
		欠測	8	(5.13)	0	(0.00)
	12 歳以下	25 未満	4	(7.84)	0	(0.00)
	(n=51)	25 以上 50 以下	38	(74.51)	0	(0.00)
		50 超	7	(13.73)	1	(14.29)
		欠測	2	(3.92)	0	(0.00)
手術以外の出血時補充療法[*1]			113	(50.00)	2	(1.77)
手術以外の出血時補充療法		10 未満	0	(0.00)	0	－
平均 1 回投与量[*2]		10 以上 30 以下	39	(34.51)	1	(2.56)
(IU/kg/回)		30 超	68	(60.18)	1	(1.47)
		欠測	6	(5.31)	0	(0.00)
手術時[*1]			21	(9.29)	0	(0.00)
手術時		10 未満	1	(4.76)	0	(0.00)
平均 1 回投与量		10 以上 30 以下	5	(23.81)	0	(0.00)
(IU/kg/回)		30 超	15	(71.43)	0	(0.00)

[*1]：重複を含む。
[*2]：体重もしくは総投与回数が不明の場合は欠測とした。
[*3]：電子添文の用法及び用量に基づき区分を設定した。

4.2.2　製造販売後データベース調査

製造販売後データベース調査は実施していないため、該当なし。

4.2.3　製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験は実施していないため、該当なし。

4.3　安全性に関する措置

4.3.1　国内

該当なし。コンビネーション製品の機械器具部分に係る措置もなかった。

4.3.2　外国

外国措置報告の状況を別紙様式 13 に示す。再審査期間中に、医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）へ報告した外国措置報告は 1 報であった。コンビネーション製品の機械器具部分に係る外国措置報告はなかった。

この 1 報は、Bayer HealthCare 社（バイエル社）が海外で実施した、重症型血友病 A の未治療患者（PUP：Previously untreated patient）又は 3 曝露日未満の投与しか治療を受けていない患者を対象とした BAY 81-8973(コバールトリイ)の第 III 相臨床試験（試験 13400）パート B について、複数の PUP にインヒビター発生が認められたため、症例登録が一時中断されたものであった。その後、試験 13400・パート B についての包括的評価が行われ、インヒビター発生の要因について適切な軽減策が講じられた。

別紙様式 13

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
1. Bayer HealthCare 社（バイエル社）は、海外で進行中の、重症型血友病 A の未治療患者（PUP：Previously untreated patient）又は 3 曝露日未満の投与しか治療を受けていない患者（MTP：Minimal treated patient）を対象とした BAY81-8973（コバールトリイ)の第 III 相臨床試験（試験 13400）パート B について、症例登録の中断を治験責任医師に書簡で連絡した。	1. ドイツ	1. 未公表（Bayer HealthCare, Regulatory affairs）	G-16001046	安全性
2. バイエル社は試験 13400・パート B でのインヒビター発生症例について調査し、試験を実施している各国の規制当局に中間報告を行った。	2. ドイツ	2. 規制当局向け書簡、Interim clinical update、Reference-1～3		
3. 中間報告でインヒビター発生の可能性があるとした 2 例にインヒビター発生が確認されたことから、バイエル社は試験 13400・パート B を実施している各国の規制当局に報告を行った。	3. ドイツ	3. 規制当局向け書簡		
4. 症例登録が一時中断されていた試験 13400・パート B についての包括的評価が行われた。バイエル社はインヒビター発生の要因について適切な軽減策を講じた後に被験者の登録を再開する予定である。	4. ドイツ	4. Evaluation Summary of Investigations for Cluster of Inhibitor Cases		

4.4　安全性に関する研究報告

該当なし（別紙様式 14 は添付していない）。コンビネーション製品の機械器具部分に係る報告もなかった。

4.5　特定の背景を有する患者への投与に関する情報

4.5.1　小児（12 歳以下）

使用成績調査の安全性解析対象症例 226 例のうち、12 歳以下の小児は 51 例であった。このうち 1 例（[redacted] 歳男児）に、抗第 VIII 因子抗体陽性が発現した（「4.2.1.1　医薬品リスク管理計画における安全性検討事項の副作用・感染症の発現状況」の「4.2.1.1.1　重要な特定されたリスク：インヒビターの発生」参照）。

4.5.2　高齢者（65 歳以上）

使用成績調査の安全性解析対象症例 226 例のうち、高齢者（65 歳以上）は 9 例であり、副作用は認められなかった。

4.5.3　妊産婦

使用成績調査において、妊産婦に本剤が投与された症例はなかった。

4.5.4　腎機能障害を有する患者

使用成績調査の安全性解析対象症例 226 例のうち、腎機能障害を有する患者は 5 例であり、副作用は認められなかった。

4.5.5　肝機能障害を有する患者

使用成績調査の安全性解析対象症例 226 例のうち、肝機能障害を有する患者は 17 例であり、副作用は認められなかった。

4.6　追加のリスク最小化計画の実施結果

市販直後調査以外の追加のリスク最小化活動は実施しなかった。

4.7　その他の安全性に関する事項

4.7.1　薬物相互作用

再審査期間中に、本剤と併用薬との薬物相互作用が疑われる副作用「抗第 VIII 因子抗体増加」を 1 例 1 件収集した。

本症例は[redacted]歳男性患者で、エミシズマブ（遺伝子組換え）を投与中のインヒビターのない血友病 A 患者において、本剤の投与開始後に抗第 VIII 因子抗体増加（重篤）が発現した。低用量免

疫寛容導入療法を施行し、抗第 VIII 因子抗体増加は回復した。本剤投与との時間的関連から、本剤と抗第 VIII 因子抗体増加との因果関係は否定できないと考えられたが、本剤とエミシズマブ（遺伝子組換え）との薬物相互作用による可能性は不明であった。

4.7.2　コンビネーション製品における機械器具部分に係る不具合・感染症症例報告

該当なし。

4.8　安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

4.8.1　副作用・感染症発現状況

4.8.1.1　医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項

4.8.1.1.1 重要な特定されたリスク

本剤の重要な特定されたリスクである「インヒビターの発生」について、4.1.1.1.1 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

「インヒビターの発生」については、電子添文の「重要な基本的注意」の項に血液凝固第VIII因子に対するインヒビターが発生するおそれがある旨、並びに、本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うよう記載し、注意喚起を行っている。また、患者向医薬品ガイドにもインヒビターが発生するおそれがある旨、並びに薬の効果が十分でないと感じられた場合には、ただちに医師に相談するよう記載し、注意喚起を行っている。集積状況や現行の注意喚起状況から、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と考える。

4.8.1.1.2 重要な潜在的リスク

本剤の重要な潜在的リスクである「ショック、アナフィラキシー」について、4.1.1.2.1 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

「ショック、アナフィラキシー」については、電子添文の「重大な副作用」の項に「胸部圧迫感、めまい、低血圧、悪心等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載し注意喚起を行っている。また、患者向医薬品ガイドにショック、アナフィラキシーついて記載し、注意喚起を行っている。集積状況から、重要な特定されたリスクには該当しないと考え、新たな対応は不要と考える。今後も集積状況に注視する。

4.8.1.2　転帰死亡の副作用

転帰死亡の副作用については、4.1.2 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

再審査期間中に収集した転帰死亡の副作用は「死亡」1 例 1 件であり、情報不足で評価困難であった。現時点では電子添文の「重大な副作用」の項への追記等の新たな対応は不要と考える。今後も情報収集に努める。

4.8.1.3　未知・重篤な副作用

未知・重篤な副作用については、4.1.3 項に記述した集積状況を踏まえて検討した。

出血に関連する副作用については、いずれも本剤以外の要因〔原疾患（血友病 A）若しくは血液凝固第 VIII 因子欠乏による出血傾向、合併症（[redacted]）、既往歴（[redacted]）、偶発事象（[redacted]）〕による可能性が考えられた。

いずれの副作用についても本剤による直接的な影響を強く疑う症例は集積されていない、若しくは集積数が少ないことから、現時点では電子添文の「重大な副作用」の項への追記等の新たな対応は不要と考える。今後も情報収集に努め、慎重に評価し、必要に応じて対応する。

4.8.1.4　既知・重篤な副作用

既知・重篤な副作用については 4.1.4 項に記述したとおり、いずれも重要な特定されたリスクに該当する事象であり、4.8.1.1.1 項に検討結果を記載した。

4.8.1.5　未知・非重篤な副作用

未知・非重篤な副作用については、4.1.5 項に記述したとおり、いずれも 1～2 件の集積であり、現時点では新たな医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動は不要と考える。

4.8.2　追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

使用成績調査において、安全性解析対象症例 226 例における副作用発現症例は 3 例（1.33%）であり、内訳は、出血性関節症、発熱、抗第 VIII 因子抗体陽性が各 1 例（0.44%）であった。承認時までの臨床試験における副作用発現割合 5.18%（10/193 例）と比較すると本調査における副作用発現割合は低かった。

患者背景要因別の検討では、症例数が非常に少なく結果の解釈に限界はあるが、いずれの区分においても 95%信頼区間に重なりが認められ、背景要因の区分間で副作用発現割合に違いがないことが示唆された。

安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクであるインヒビターの発生状況について、治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした国内外の臨床試験 3 試験（試験 12954 パート B 及びパート B の継続投与試験 、試験 14319 及び試験 13400 パート A）193 例（日本人 8 例を含む）において、試験中にインヒビター陽性値を示した症例は認められなかった。本調査では、血友病 A に対する治療歴 1 年未満で前治療薬の実投与日数が 20 日未満の[redacted]歳男児 1 例においてインヒビターの発現が認められ、重篤な副作用として抗第 VIII 因子抗体陽性が報告された。本症例にお

いては、副作用の発現により本剤の投与を中止した。転帰が未回復であったため、再調査を行ったが、その後の情報は得られず調査終了となった。症例数や患者背景、測定方法等が異なるため承認時との直接比較は困難であるが、本調査におけるインヒビターの発現割合は 0.44%（1/226 例）と低値であり、本調査における本剤投与前のインヒビター発現割合 14.60%（33/226 例）と比較しても低かった。

安全性検討事項のうち、重要な潜在的リスクである、ショック、アナフィラキシーに関する副作用の発現はなかった。

特定の背景を有する患者では、12 歳以下の小児 1 例において抗第 VIII 因子抗体陽性が認められた。高齢者（65 歳以上）、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者においては副作用の発現はなかった。

以上より、本剤の安全性について、重篤な副作用として抗第 VIII 因子抗体陽性が 1 例に認められたものの、インヒビターが発生するおそれがあることについては、既に電子添文等で注意喚起を実施していることから、新たに検出された懸念はなく現時点では特段の対策を講じる必要はないと判断した。

4.8.3　安全性に関する措置

安全性に関する国内の措置はなかった。

安全性に関する外国の措置については、4.3.2 項に記述したとおり、1 報を総合機構へ報告した。本報告は、海外臨床試験におけるインヒビター発生に関する報告であった。インヒビター発生については、4.8.1.1.1 項に検討結果を記載した。

4.8.4　安全性に関する研究報告

安全性に関する研究報告については、報告がなかった。

4.8.5　特定の背景を有する患者への投与に関する情報

4.8.5.1　小児（12 歳以下）

使用成績調査の安全性解析対象症例 226 例のうち、12 歳以下の小児は 51 例であった。このうち 1 例において抗第 VIII 因子抗体陽性が発現した（4.8.2「追加の医薬品安全性監視計画の実施結果」参照）。

4.8.5.2　高齢者（65 歳以上）

使用成績調査の安全性解析対象症例 226 例のうち、高齢者（65 歳以上）は 9 例であり、副作用は認められなかった。

4.8.5.3　妊産婦

使用成績調査において、妊産婦に本剤が投与された症例はなかった。

4.8.5.4　腎機能障害を有する患者

使用成績調査の安全性解析対象症例 226 例のうち、腎機能障害を有する患者は 5 例であり、副作用は認められなかった。

4.8.5.5　肝機能障害を有する患者

使用成績調査の安全性解析対象症例 226 例のうち、肝機能障害を有する患者は 17 例であり、副作用は認められなかった。

4.8.6　追加のリスク最小化計画の実施結果

市販直後調査以外の追加のリスク最小化活動は実施しなかった。

4.8.7　その他の安全性に関する事項

4.8.7.1　薬物相互作用

薬物相互作用については、4.7.1 項に記述したように、本剤との薬物相互作用が疑われる副作用を 1 例 1 件収集した。

本症例は、エミシズマブ（遺伝子組換え）との併用における「抗第 VIII 因子抗体増加」が報告された。エミシズマブ（遺伝子組換え）との相互作用による発現を示唆する情報は得られておらず、現時点では対応不要と考える。

4.8.7.2　コンビネーション製品における機械器具部分に係る不具合・感染症症例報告

該当なし。

4.8.8　安全性に関する考察のまとめ

再審査期間中に得られた情報を検討した結果、安全性に関する新たな懸念は認められなかった。現時点では、電子添文改訂を含む追加の安全確保措置は不要と考える。また、安全性検討事項、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の追加・変更は不要と考える。

5　有効性に関する検討

5.1　有効性に関する調査・試験の実施結果

5.1.1　使用成績調査

有効性解析対象症例 224 例における治療法毎（重複を含む）の本剤の投与状況は、定期補充療法 206 例、手術以外の出血時補充療法 113 例、手術時 21 例であった。なお、治療法毎（重複を含む）の有効性評価は、定期補充療法においては最終の分冊時点で評価し、手術以外の出血時補充療法及び手術時では、出血毎もしくは手術毎に評価した。

5.1.1.1　定期補充療法の有効性

定期補充療法の有効性の評価については、調査担当医師が「非常に良好、良好、やや良好、効果不十分」の 4 段階で治療効果を判定し、「非常に良好」、「良好」を有効として有効割合を算出した。

定期補充療法 206 例の有効性評価を表 5.1.1.1-1 に示す。有効割合は 95.63%（197/206 例）であった。

表 5.1.1.1-1　定期補充療法の有効性評価（n=206）

治療効果 / 症例数	非常に良好	良好	やや良好	効果不十分	不明
206 (%)	155 (75.24)	42 (20.39)	2 (0.97)	4 (1.94)	3 (1.46)

定期補充療法 206 例のうち、総出血回数が不明であった 37 例*を除く 169 例について、総出血回数**及び年間出血率を表 5.1.1.1-2、表 5.1.1.1-3、表 5.1.1.1-4、表 5.1.1.1-5 及び表 5.1.1.1-6 に示す。

*：観察期間中の出血回数が 1 回以上不明の場合は、「総出血回数：不明」とした。

**：観察期間中の出血回数の総和とした。

定期補充療法の総出血回数は、0 回が 89 例（52.66%）、1 回が 28 例（16.57%）等であった（表 5.1.1.1-2）。

表 5.1.1.1-2　定期補充療法の総出血回数（n=169）

総出血回数 / 症例数*	0	1	2	3	4	5 以上
169 (%)	89 (52.66)	28 (16.57)	14 (8.28)	11 (6.51)	4 (2.37)	23 (13.61)

*：不明 37 例を除く（観察期間中の出血回数が 1 回以上不明の場合は、「総出血回数：不明」とした）。

定期補充療法の年間出血率（全体）の平均値±標準偏差は 2.18±6.21 回/人年であった（表 5.1.1.1-3）。

表 5.1.1.1-3　定期補充療法の投与頻度別の年間出血率（回/人年）（n=169）

投与頻度*	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	169	2.18	6.21	0.0	0.00	52.2
5 回/週	1	3.73	－	3.7	3.73	3.7
4 回/週	1	0.00	－	0.0	0.00	0.0
3.5 回/週	12	1.75	3.34	0.0	0.18	11.1
3 回/週	80	1.51	3.98	0.0	0.00	27.8
2.5 回/週	10	1.24	2.40	0.0	0.23	7.5
2 回/週	55	0.91	1.93	0.0	0.00	10.6
1.5 回/週	8	6.69	9.49	0.0	2.94	26.1
1.4 回/週	1	3.86	－	3.9	3.86	3.9
1 回/週	21	4.77	13.00	0.0	0.00	52.2
0.7 回/週	1	1.92	－	1.9	1.92	1.9
0.5 回/週	1	5.19	－	5.2	5.19	5.2

*：「全体」を除き投与頻度を変更した症例は重複集計。

定期補充療法の年齢区分別の年間出血率は、12 歳以下の小児 46 例では平均値±標準偏差 2.54±6.57 回/人年であり、12 歳超の 123 例では 2.04±6.08 回/人年であった（表 5.1.1.1-4）。

表 5.1.1.1-4　定期補充療法の年齢区分別の年間出血率（回/人年）（n=169）

	12 歳以下	12 歳超
	症例数または回数	症例数または回数
症例数	46	123
平均値	2.54	2.04
標準偏差	6.57	6.08
最小値	0.0	0.0
中央値	0.45	0.00
最大値	33.2	52.2

定期補充療法の投与前重症度別の年間出血率は、軽症 6 例では平均値±標準偏差 11.75±20.32 回/人年、中等症 23 例では 0.61±0.92 回/人年、重症 140 例では 2.02±5.21 回/人年であった（表 5.1.1.1-5）。

表 5.1.1.1-5　定期補充療法の投与前重症度別の年間出血率（回/人年）（n=169）

	軽症	中等症	重症
	症例数または回数	症例数または回数	症例数または回数
症例数	6	23	140
平均値	11.75	0.61	2.02
標準偏差	20.32	0.92	5.21
最小値	0.0	0.0	0.0
中央値	4.09	0.00	0.00
最大値	52.2	2.9	33.2

定期補充療法 169 例のうち手術時を除く補充療法が実施された症例の年間出血率は、全部位における全出血では平均値±標準偏差 1.23±3.30 回/人年、自然出血では 0.79±2.99 回/人年、関節内出血における全出血では 0.57±1.51 回/人年、自然出血では 0.37±1.28 回/人年であった（表 5.1.1.1-6）。

表 5.1.1.1-6　定期補充療法の年間出血率 *1（回/人年）（n=169）

出血部位	出血の種類	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	推定値*2	95%信頼区間*2
全体（n=169）										
全部位	全出血*3	1.23	3.30	0.0	0.00	0.00	0.98	33.2	1.08	0.79～1.48
	自然出血	0.79	2.99	0.0	0.00	0.00	0.46	33.2	0.68	0.45～1.03
関節内出血	全出血*3	0.57	1.51	0.0	0.00	0.00	0.47	10.7	0.54	0.36～0.81
	自然出血	0.37	1.28	0.0	0.00	0.00	0.00	10.7	0.38	0.23～0.62
12 歳以下（n=46）										
全部位	全出血*3	1.47	5.02	0.0	0.00	0.00	0.97	33.2	0.89	0.49～1.61
	自然出血	0.85	4.89	0.0	0.00	0.00	0.00	33.2	0.44	0.09～2.16
関節内出血	全出血*3	0.30	0.89	0.0	0.00	0.00	0.00	5.5	0.26	0.13～0.52
	自然出血	0.07	0.36	0.0	0.00	0.00	0.00	2.4	0.08	0.02～0.34
12 歳超（n=123）										
全部位	全出血*3	1.14	2.39	0.0	0.00	0.00	0.99	12.2	1.12	0.78～1.63
	自然出血	0.77	1.86	0.0	0.00	0.00	0.56	10.7	0.78	0.51～1.21
関節内出血	全出血*3	0.66	1.68	0.0	0.00	0.00	0.49	10.7	0.64	0.40～1.02
	自然出血	0.48	1.47	0.0	0.00	0.00	0.00	10.7	0.49	0.29～0.82

*1：定期補充療法実施症例のうち、手術時以外の補充療法が実施された場合の出血回数から算出。
手術時以外出血がなかった定期補充療法症例は出血回数を 0 回として算出・集計。
*2：定期補充療法期間中における手術時以外の補充療法の出血回数を目的変数、定期補充療法投与期間（年）をオフセット変数とした負の二項回帰モデルより、年間出血率(ABR)の推定値及び両側 95%信頼区間を算出。
*3：自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血。

5.1.1.2　手術以外の出血時補充療法の有効性

手術以外の出血時補充療法の有効性の評価については、調査担当医師が出血毎に「非常に良好、良好、中等度、不十分」の 4 段階で治療効果を判定し、「非常に良好」、「良好」を有効として有効割合を算出した。

手術以外の出血時に本剤が投与された 113 例（延べ 794 回）の出血部位及び種類別の有効性を表 5.1.1.2-1 に示す。全体の有効割合は 93.45%（742/794 回）であり、出血部位及び種類別の有効割合は 88%以上であった。出血区分は自然出血が大半を占め、本剤の投与回数は 1 回投与が最も多かった。

表 5.1.1.2-1　出血部位及び種類別の有効性（手術以外の出血時補充療法）(n=113)

出血部位及び種類	手術以外の出血数(回)	出血区分			重症度				本剤の投与回数(回)																		有効性評価　評価回数（回）						
		自然	外傷性	不明	軽症	中等症	重症	不明	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12	14	17	19	20	21	不明	非常に良好	良好	中等度	不十分	不明	有効割合*	
全体	794	602	145	47	634	142	16	2	572	103	46	18	20	5	5	7	3	6	1	1	1	1	2	1	2	559	183	50	1	1	93.45%	742/794
関節内出血	433	378	45	10	325	100	8	－	302	65	25	13	10	4	4	4	1	2	1	－	1	－	1	－	－	287	123	23	－	－	94.69%	410/433
標的関節	223	209	14	－	160	57	6	－	165	28	14	6	5	2	2	－	1	－	－	－	－	－	－	－	－	141	70	12	－	－	94.62%	211/223
標的関節以外	209	168	31	10	164	43	2	－	137	36	11	7	5	2	2	4	－	2	1	－	1	－	1	－	－	145	53	11	－	－	94.74%	198/209
筋肉内出血	160	119	26	15	124	31	5	－	109	18	14	3	4	1	1	2	2	4	－	1	－	1	－	－	－	110	32	18	－	－	88.75%	142/160
その他	201	105	74	22	185	11	3	2	161	20	7	2	6	－	－	1	－	－	－	－	－	－	1	1	2	162	28	9	1	1	94.53%	190/201

*：「非常に良好」、「良好」を「有効」とした。

5.1.1.3　手術時の有効性

手術時の有効性の評価については、調査担当医師が手術毎に、同一の手術を受けた非血友病患者での経験から推定される失血量と比較して、「非常に良好、良好、中等度、不十分」の 4 段階で本剤の治療効果を判定し、「非常に良好」、「良好」を有効として有効割合を算出した。

手術時に本剤が投与された 21 例 26 回の有効性を表 5.1.1.3-1 に示す。手術時の有効割合は 100.00％（26/26 回）であった。

表 5.1.1.3-1　手術時の有効性（n=21）

治療効果 / 手術回数	非常に良好	良好	中等度	不十分
26 （%）	22 (84.62)	4 (15.38)	0 (0.00)	0 (0.00)

26 回の手術の内訳と失血量を表 5.1.1.3-2 に示す。手術時の失血量は最大で 180ml であり、輸血は実施されなかった。

有効性の評価は、ペースメーカー交換、右上顎智歯抜歯、右智歯抜歯、皮膚腫瘍摘出術では「良好」であり、その他の 22 回の手術では「非常に良好」であった。

表 5.1.1.3-2　手術時の失血量と手術の内訳

術中及び術後の失血量（mL）	該当症例数[*1]	手術回数	手術名
0mL	10	12	ＣＶポート抜去、右上顎智歯抜歯、右前腕動静脈瘻閉鎖、左外斜視手術及び右下斜筋後転術、左上歯肉切開排膿術、歯科処置、尋常性疣贅切除、伝染性軟属腫冷凍凝固術、抜歯、皮膚腫瘍摘出術、両側第三大臼歯抜歯[*2]
20mL	1	1	腹腔内血管塞栓術
80mL	1	1	骨折観血的手術（髄内釘）
129mL	1	1	左ＴＨＡ
180mL	1	1	肝切除術
少量	4	5	ペースメーカー交換、関節鏡下左膝関節滑膜切除術、腹腔鏡下胆のう摘出術、粉瘤穿刺排膿、肛門周囲膿瘍切開排膿
不明	4	5	右下智歯抜歯、右上歯抜歯、右智歯抜歯、左下智歯抜歯（埋状智歯）、左人工膝関節置換術

[*1]：同一症例で複数の失血量がある場合はそれぞれで集計した。
[*2]：2 回実施

5.1.1.4　患者背景要因別における有効性への影響

5.1.1.4.1 定期補充療法の有効性

有効性解析対象症例 224 例のうち、定期補充療法 206 例における患者背景要因別の有効性を表 5.1.1.4.1-1 に示す。

定期補充療法の最終分冊時の有効割合において、95%信頼区間の重なりが認められなかった患者背景要因は、血友病 A に対する治療経験における治療期間「1 年未満」と「5 年以上 10 年未満」及び「1 年未満」と「10 年以上」、前治療薬における開始時期「1 年未満前」と「10 年以上前」であった。症例数の少ない区分もあるため結果の解釈には限界があるものの、有効割合は背景要因の区分間で大きな違いはないことが示唆された。

表 5.1.1.4.1-1　患者背景要因別の有効性（定期補充療法）（1/5）

項目			全体		定期補充療法 最終分冊の有効性評価											
					非常に良好		良好		やや良好		効果不十分		不明		有効[*1]		
			症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	有効割合の95%信頼区間
全体			206		155		42		2		4		3		197	(95.63)	91.87～97.98
年齢(歳)	(区分 1)	20 歳未満	87	(42.23)	65	(74.71)	18	(20.69)	1	(1.15)	1	(1.15)	2	(2.30)	83	(95.40)	88.64～98.73
		20 歳以上 30 歳未満	38	(18.45)	29	(76.32)	8	(21.05)	0	(0.00)	1	(2.63)	0	(0.00)	37	(97.37)	86.19～99.93
		30 歳以上 40 歳未満	21	(10.19)	18	(85.71)	3	(14.29)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	21	(100.00)	83.89～100.00
		40 歳以上 50 歳未満	33	(16.02)	22	(66.67)	10	(30.30)	0	(0.00)	1	(3.03)	0	(0.00)	32	(96.97)	84.24～99.92
		50 歳以上 60 歳未満	17	(8.25)	13	(76.47)	1	(5.88)	1	(5.88)	1	(5.88)	1	(5.88)	14	(82.35)	56.57～96.20
		60 歳以上 70 歳未満	5	(2.43)	4	(80.00)	1	(20.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	5	(100.00)	47.82～100.00
		70 歳以上 80 歳未満	4	(1.94)	3	(75.00)	1	(25.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(100.00)	39.76～100.00
		80 歳以上 90 歳未満	1	(0.49)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00
		90 歳以上	0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－
	(区分 2)	12 歳以下	50	(24.27)	36	(72.00)	11	(22.00)	1	(2.00)	1	(2.00)	1	(2.00)	47	(94.00)	83.45～98.75
		12 歳超	156	(75.73)	119	(76.28)	31	(19.87)	1	(0.64)	3	(1.92)	2	(1.28)	150	(96.15)	91.82～98.58
	(区分 3)	1 歳未満(乳児)	1	(0.49)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0.00～97.50
		1 歳以上 7 歳未満(幼児)	18	(8.74)	12	(66.67)	4	(22.22)	1	(5.56)	0	(0.00)	1	(5.56)	16	(88.89)	65.29～98.62
		7 歳以上 12 歳以下(小児)	31	(15.05)	24	(77.42)	7	(22.58)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	31	(100.00)	88.78～100.00
		12 歳超	156	(75.73)	119	(76.28)	31	(19.87)	1	(0.64)	3	(1.92)	2	(1.28)	150	(96.15)	91.82～98.58
	(区分 4)	65 歳未満	199	(96.60)	150	(75.38)	40	(20.10)	2	(1.01)	4	(2.01)	3	(1.51)	190	(95.48)	91.59～97.91
		65 歳以上	7	(3.40)	5	(71.43)	2	(28.57)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	7	(100.00)	59.04～100.00
性別	男性		206	(100.00)	155	(75.24)	42	(20.39)	2	(0.97)	4	(1.94)	3	(1.46)	197	(95.63)	91.87～97.98
	女性		0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－
対象疾患名	先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者		206	(100.00)	155	(75.24)	42	(20.39)	2	(0.97)	4	(1.94)	3	(1.46)	197	(95.63)	91.87～97.98
	後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者		0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－
体重(kg)	(区分 1)	30kg 未満	30	(14.56)	21	(70.00)	7	(23.33)	1	(3.33)	1	(3.33)	0	(0.00)	28	(93.33)	77.93～99.18
		30kg 以上 40kg 未満	14	(6.80)	11	(78.57)	3	(21.43)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	14	(100.00)	76.84～100.00
		40kg 以上 50kg 未満	14	(6.80)	12	(85.71)	1	(7.14)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(7.14)	13	(92.86)	66.13～99.82
		50kg 以上 60kg 未満	50	(24.27)	40	(80.00)	9	(18.00)	0	(0.00)	1	(2.00)	0	(0.00)	49	(98.00)	89.35～99.95
		60kg 以上 70kg 未満	49	(23.79)	37	(75.51)	12	(24.49)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	49	(100.00)	92.75～100.00
		70kg 以上 80kg 未満	24	(11.65)	20	(83.33)	3	(12.50)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(4.17)	23	(95.83)	78.88～99.89
		80kg 以上 90kg 未満	12	(5.83)	9	(75.00)	1	(8.33)	0	(0.00)	2	(16.67)	0	(0.00)	10	(83.33)	51.59～97.91
		90kg 以上	4	(1.94)	2	(50.00)	2	(50.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(100.00)	39.76～100.00
		不明	9	(4.37)	3	(33.33)	4	(44.44)	1	(11.11)	0	(0.00)	1	(11.11)	7	(77.78)	39.99～97.19

[*1]：「非常に良好」、「良好」を「有効」とした。

表 5.1.1.4.1-1　患者背景要因別の有効性（定期補充療法）（2/5）

項目			全体		定期補充療法 最終分冊の有効性評価											
					非常に良好		良好		やや良好		効果不十分		不明		有効[*1]		
			症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	有効割合の95%信頼区間
重症度		軽症	6	(2.91)	5	(83.33)	1	(16.67)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	6	(100.00)	54.07～100.00
		中等症	27	(13.11)	21	(77.78)	6	(22.22)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	27	(100.00)	87.23～100.00
		重症	173	(83.98)	129	(74.57)	35	(20.23)	2	(1.16)	4	(2.31)	3	(1.73)	164	(94.80)	90.35～97.59
血友病Aに対する治療経験	なし		0	(0.00)	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—～—
	あり		206	(100.00)	155	(75.24)	42	(20.39)	2	(0.97)	4	(1.94)	3	(1.46)	197	(95.63)	91.87～97.98
	治療期間[*2]	1年未満	5	(2.43)	2	(40.00)	0	(0.00)	1	(20.00)	1	(20.00)	1	(20.00)	2	(40.00)	5.27～85.34
		1年以上5年未満	10	(4.85)	4	(40.00)	6	(60.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	10	(100.00)	69.15～100.00
		5年以上10年未満	29	(14.08)	24	(82.76)	5	(17.24)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	29	(100.00)	88.06～100.00
		10年以上	155	(75.24)	118	(76.13)	31	(20.00)	1	(0.65)	3	(1.94)	2	(1.29)	149	(96.13)	91.77～98.57
		不明	7	(3.40)	7	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	7	(100.00)	59.04～100.00
家族歴	なし		78	(37.86)	57	(73.08)	19	(24.36)	1	(1.28)	1	(1.28)	0	(0.00)	76	(97.44)	91.04～99.69
	あり		69	(33.50)	52	(75.36)	14	(20.29)	0	(0.00)	1	(1.45)	2	(2.90)	66	(95.65)	87.82～99.09
	不明		59	(28.64)	46	(77.97)	9	(15.25)	1	(1.69)	2	(3.39)	1	(1.69)	55	(93.22)	83.54～98.12
標的関節の有無	なし		132	(64.08)	103	(78.03)	25	(18.94)	1	(0.76)	1	(0.76)	2	(1.52)	128	(96.97)	92.42～99.17
	あり		73	(35.44)	51	(69.86)	17	(23.29)	1	(1.37)	3	(4.11)	1	(1.37)	68	(93.15)	84.74～97.74
	不明		1	(0.49)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00
	部位[*2*3]	左膝関節	23	(31.51)	17	(73.91)	4	(17.39)	0	(0.00)	1	(4.35)	1	(4.35)	21	(91.30)	71.96～98.93
		右膝関節	23	(31.51)	15	(65.22)	7	(30.43)	0	(0.00)	1	(4.35)	0	(0.00)	22	(95.65)	78.05～99.89
		左肘関節	19	(26.03)	14	(73.68)	3	(15.79)	0	(0.00)	1	(5.26)	1	(5.26)	17	(89.47)	66.86～98.70
		右肘関節	19	(26.03)	13	(68.42)	4	(21.05)	1	(5.26)	1	(5.26)	0	(0.00)	17	(89.47)	66.86～98.70
		左足関節	27	(36.99)	19	(70.37)	7	(25.93)	0	(0.00)	1	(3.70)	0	(0.00)	26	(96.30)	81.03～99.91
		右足関節	34	(46.58)	27	(79.41)	4	(11.76)	0	(0.00)	3	(8.82)	0	(0.00)	31	(91.18)	76.32～98.14
		左肩関節	0	(0.00)	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—～—
		右肩関節	0	(0.00)	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—～—
		左手関節	0	(0.00)	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—～—
		右手関節	0	(0.00)	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—～—
		左股関節	5	(6.85)	4	(80.00)	1	(20.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	5	(100.00)	47.82～100.00
		右股関節	4	(5.48)	3	(75.00)	1	(25.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(100.00)	39.76～100.00
		その他	2	(2.74)	1	(50.00)	1	(50.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(100.00)	15.81～100.00

[*1]：「非常に良好」、「良好」を「有効」とした。
[*2]：内訳の割合は、「あり」の症例を分母とした。
[*3]：内訳は重複集計。

表 5.1.1.4.1-1　患者背景要因別の有効性（定期補充療法）（3/5）

項目			全体		定期補充療法 最終分冊の有効性評価													
					非常に良好		良好		やや良好		効果不十分		不明		有効[*1]			
			症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	有効割合の95%信頼区間	
前治療薬	なし		0	(0.00)	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—	
	あり		206	(100.00)	155	(75.24)	42	(20.39)	2	(0.97)	4	(1.94)	3	(1.46)	197	(95.63)	91.87～97.98	
	開始時期[*2]	1年未満前	6	(2.91)	3	(50.00)	0	(0.00)	1	(16.67)	1	(16.67)	1	(16.67)	3	(50.00)	11.81～88.19	
		1～5年前	11	(5.34)	7	(63.64)	4	(36.36)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	11	(100.00)	71.51～100.00	
		5～10年前	37	(17.96)	29	(78.38)	7	(18.92)	0	(0.00)	1	(2.70)	0	(0.00)	36	(97.30)	85.84～99.93	
		10年以上前	144	(69.90)	109	(75.69)	30	(20.83)	1	(0.69)	2	(1.39)	2	(1.39)	139	(96.53)	92.08～98.86	
		不明	8	(3.88)	7	(87.50)	1	(12.50)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	8	(100.00)	63.06～100.00	
	現在までの実投薬日数[*2]	20日未満	5	(2.43)	3	(60.00)	0	(0.00)	1	(20.00)	1	(20.00)	0	(0.00)	3	(60.00)	14.66～94.73	
		20～100日	3	(1.46)	2	(66.67)	1	(33.33)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(100.00)	29.24～100.00	
		100日以上	189	(91.75)	142	(75.13)	40	(21.16)	1	(0.53)	3	(1.59)	3	(1.59)	182	(96.30)	92.52～98.50	
		不明	9	(4.37)	8	(88.89)	1	(11.11)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	9	(100.00)	66.37～100.00	
	本剤投与直前の製品名[*2*3]	コージネイトＦＳ	198	(96.12)	152	(76.77)	37	(18.69)	2	(1.01)	4	(2.02)	3	(1.52)	189	(95.45)	91.55～97.90	
		アドベイト	3	(1.46)	1	(33.33)	2	(66.67)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(100.00)	29.24～100.00	
		コバールトリイ	1	(0.49)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00	
		イロクテイト	1	(0.49)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00	
		エイフスチラ	1	(0.49)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00	
		クロスエイトMC	1	(0.49)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00	
		コージネイト	1	(0.49)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00	
		血液製剤類	1	(0.49)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00	
本剤投与前のインヒビターの発現	なし		175	(84.95)	134	(76.57)	33	(18.86)	2	(1.14)	3	(1.71)	3	(1.71)	167	(95.43)	91.19～98.01	
	あり		31	(15.05)	21	(67.74)	9	(29.03)	0	(0.00)	1	(3.23)	0	(0.00)	30	(96.77)	83.30～99.92	
	インヒビターを発現した製品名[*2*3]	コージネイトＦＳ	15	(48.39)	12	(80.00)	2	(13.33)	0	(0.00)	1	(6.67)	0	(0.00)	14	(93.33)	68.05～99.83	
		コージネイト	3	(9.68)	2	(66.67)	1	(33.33)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(100.00)	29.24～100.00	
		アドベイト	1	(3.23)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00	
		クロスエイトM	1	(3.23)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00	
		コーエイトーHS	1	(3.23)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00	
		コバールトリイ	1	(3.23)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00	
		リコネイト	1	(3.23)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00	
		不明（詳細不明）	8	(25.81)	5	(62.50)	3	(37.50)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	8	(100.00)	63.06～100.00	

[*1]：「非常に良好」、「良好」を「有効」とした。
[*2]：内訳の割合は、「あり」の症例を分母とした。
[*3]：内訳は重複集計。

表 5.1.1.4.1-1　患者背景要因別の有効性（定期補充療法）（4/5）

項目			全体		定期補充療法 最終分冊の有効性評価													
					非常に良好		良好		やや良好		効果不十分		不明		有効[*1]			
			症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	有効割合の95%信頼区間	
合併症	なし		102	(49.51)	73	(71.57)	24	(23.53)	1	(0.98)	2	(1.96)	2	(1.96)	97	(95.10)	88.93～98.39	
	あり		104	(50.49)	82	(78.85)	18	(17.31)	1	(0.96)	2	(1.92)	1	(0.96)	100	(96.15)	90.44～98.94	
	疾患別[*2*3]	肝疾患	13	(12.50)	10	(76.92)	2	(15.38)	1	(7.69)	0	(0.00)	0	(0.00)	12	(92.31)	63.97～99.81	
		腎疾患	5	(4.81)	3	(60.00)	2	(40.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	5	(100.00)	47.82～100.00	
		糖尿病	7	(6.73)	5	(71.43)	2	(28.57)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	7	(100.00)	59.04～100.00	
		高血圧	32	(30.77)	27	(84.38)	3	(9.38)	0	(0.00)	2	(6.25)	0	(0.00)	30	(93.75)	79.19～99.23	
		高脂血症	11	(10.58)	9	(81.82)	2	(18.18)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	11	(100.00)	71.51～100.00	
		関節障害[*4]	66	(63.46)	56	(84.85)	8	(12.12)	0	(0.00)	1	(1.52)	1	(1.52)	64	(96.97)	89.48～99.63	
		その他	43	(41.35)	36	(83.72)	5	(11.63)	0	(0.00)	1	(2.33)	1	(2.33)	41	(95.35)	84.19～99.43	
	筋骨格系[*3*5]		71	(68.27)	59	(83.10)	10	(14.08)	0	(0.00)	1	(1.41)	1	(1.41)	69	(97.18)	90.19～99.66	
		慢性滑膜炎	12	(16.90)	10	(83.33)	2	(16.67)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	12	(100.00)	73.54～100.00	
		変形性関節症	54	(76.06)	46	(85.19)	6	(11.11)	0	(0.00)	1	(1.85)	1	(1.85)	52	(96.30)	87.25～99.55	
		関節拘縮	19	(26.76)	15	(78.95)	3	(15.79)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(5.26)	18	(94.74)	73.97～99.87	
		血友病性偽腫瘍(軟部組織と骨)	0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－	
		その他	9	(12.68)	6	(66.67)	3	(33.33)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	9	(100.00)	66.37～100.00	
	輸血関連感染症[*3*5]		37	(35.58)	28	(75.68)	7	(18.92)	1	(2.70)	1	(2.70)	0	(0.00)	35	(94.59)	81.81～99.34	
		ヒト免疫不全ウイルス(HIV)	20	(54.05)	15	(75.00)	4	(20.00)	0	(0.00)	1	(5.00)	0	(0.00)	19	(95.00)	75.13～99.87	
		B 型肝炎ウイルス(HBV)	3	(8.11)	2	(66.67)	1	(33.33)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(100.00)	29.24～100.00	
		C 型肝炎ウイルス(HCV)	21	(56.76)	15	(71.43)	5	(23.81)	1	(4.76)	0	(0.00)	0	(0.00)	20	(95.24)	76.18～99.88	
		A 型肝炎ウイルス(HAV)	0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－	
		その他	0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－	

[*1]：「非常に良好」、「良好」を「有効」とした。
[*2]：内訳の割合は、「あり」の症例を分母とした。
[*3]：内訳は重複集計。
[*4]：合併症のうち、慢性滑膜炎、変形性関節症、関節拘縮のいずれかに該当する場合を関節障害で集計。
[*5]：「筋骨格系」「輸血関連感染症」の割合は、「あり」の症例を分母とした。内訳の割合は、「筋骨格系」「輸血関連感染症」の症例を分母とした。

表 5.1.1.4.1-1　患者背景要因別の有効性（定期補充療法）（5/5）

項目			全体		定期補充療法 最終分冊の有効性評価													
					非常に良好		良好		やや良好		効果不十分		不明		有効[*1]			
			症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	有効割合の95%信頼区間	
輸血関連感染症の既往歴	なし		91	(44.17)	65	(71.43)	21	(23.08)	1	(1.10)	2	(2.20)	2	(2.20)	86	(94.51)	87.64～98.19	
	あり[*2*3]		61	(29.61)	46	(75.41)	12	(19.67)	1	(1.64)	2	(3.28)	0	(0.00)	58	(95.08)	86.29～98.97	
		B 型肝炎ウイルス(HBV)	26	(42.62)	21	(80.77)	4	(15.38)	0	(0.00)	1	(3.85)	0	(0.00)	25	(96.15)	80.36～99.90	
		C 型肝炎ウイルス(HCV)	54	(88.52)	39	(72.22)	12	(22.22)	1	(1.85)	2	(3.70)	0	(0.00)	51	(94.44)	84.61～98.84	
	不明		54	(26.21)	44	(81.48)	9	(16.67)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(1.85)	53	(98.15)	90.11～99.95	
HCV の感染既往歴	HCV 抗体	陽性	54	(26.21)	39	(72.22)	12	(22.22)	1	(1.85)	2	(3.70)	0	(0.00)	51	(94.44)	84.61～98.84	
		陰性	82	(39.81)	61	(74.39)	17	(20.73)	0	(0.00)	2	(2.44)	2	(2.44)	78	(95.12)	87.98～98.66	
		不明	70	(33.98)	55	(78.57)	13	(18.57)	1	(1.43)	0	(0.00)	1	(1.43)	68	(97.14)	90.06～99.65	
HBV の感染既往歴	感染歴	なし	114	(55.34)	80	(70.18)	27	(23.68)	2	(1.75)	3	(2.63)	2	(1.75)	107	(93.86)	87.76～97.50	
		あり	23	(11.17)	18	(78.26)	4	(17.39)	0	(0.00)	1	(4.35)	0	(0.00)	22	(95.65)	78.05～99.89	
		不明	69	(33.50)	57	(82.61)	11	(15.94)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(1.45)	68	(98.55)	92.19～99.96	
	HBS 抗原検査結果	陽性	6	(2.91)	6	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	6	(100.00)	54.07～100.00	
		陰性	130	(63.11)	92	(70.77)	31	(23.85)	1	(0.77)	4	(3.08)	2	(1.54)	123	(94.62)	89.22～97.81	
		不明	70	(33.98)	57	(81.43)	11	(15.71)	1	(1.43)	0	(0.00)	1	(1.43)	68	(97.14)	90.06～99.65	

[*1]：「非常に良好」、「良好」を「有効」とした。
[*2]：内訳の割合は、「あり」の症例を分母とした。
[*3]：内訳は重複集計。

5.1.1.4.2 手術以外の出血時補充療法の有効性

有効性解析対象症例 224 例のうち、手術以外の出血時補充療法 113 例（延べ 794 回）における患者背景要因別の有効性を表 5.1.1.4.2-1 に示す。

手術以外の出血時補充療法の有効割合において 95%信頼区間の重なりが認められなかった患者背景要因は、年齢における「20 歳未満」と「50 歳以上 60 歳未満」のみであった。症例数の少ない区分もあるため結果の解釈には限界があるものの、有効割合は背景要因の区分間で大きな違いはないことが示唆された。

表 5.1.1.4.2-1　患者背景要因別の有効性（手術以外の出血時補充療法）（n=113）（1/5）

項目			全体		手術以外の出血時補充療法の有効性評価											
					非常に良好		良好		中等度		不十分		不明		有効*1		
			評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	有効割合の95%信頼区間
全体			794		559		183		50		1		1		742	(93.45)	91.50～95.07
年齢(歳)	(区分 1)	20 歳未満	80	(10.08)	54	(67.50)	25	(31.25)	1	(1.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	79	(98.75)	93.23～99.97
		20 歳以上 30 歳未満	55	(6.93)	43	(78.18)	9	(16.36)	3	(5.45)	0	(0.00)	0	(0.00)	52	(94.55)	84.88～98.86
		30 歳以上 40 歳未満	71	(8.94)	54	(76.06)	12	(16.90)	5	(7.04)	0	(0.00)	0	(0.00)	66	(92.96)	84.33～97.67
		40 歳以上 50 歳未満	382	(48.11)	270	(70.68)	92	(24.08)	19	(4.97)	1	(0.26)	0	(0.00)	362	(94.76)	92.03～96.77
		50 歳以上 60 歳未満	166	(20.91)	126	(75.90)	21	(12.65)	18	(10.84)	0	(0.00)	1	(0.60)	147	(88.55)	82.70～92.97
		60 歳以上 70 歳未満	34	(4.28)	10	(29.41)	20	(58.82)	4	(11.76)	0	(0.00)	0	(0.00)	30	(88.24)	72.55～96.70
		70 歳以上 80 歳未満	6	(0.76)	2	(33.33)	4	(66.67)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	6	(100.00)	54.07～100.00
		80 歳以上 90 歳未満	0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－
		90 歳以上	0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－
	(区分 2)	12 歳以下	61	(7.68)	45	(73.77)	15	(24.59)	1	(1.64)	0	(0.00)	0	(0.00)	60	(98.36)	91.20～99.96
		12 歳超	733	(92.32)	514	(70.12)	168	(22.92)	49	(6.68)	1	(0.14)	1	(0.14)	682	(93.04)	90.95～94.78
	(区分 3)	1 歳未満(乳児)	3	(0.38)	3	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(100.00)	29.24～100.00
		1 歳以上 7 歳未満(幼児)	17	(2.14)	10	(58.82)	7	(41.18)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	17	(100.00)	80.49～100.00
		7 歳以上 12 歳以下(小児)	41	(5.16)	32	(78.05)	8	(19.51)	1	(2.44)	0	(0.00)	0	(0.00)	40	(97.56)	87.14～99.94
		12 歳超	733	(92.32)	514	(70.12)	168	(22.92)	49	(6.68)	1	(0.14)	1	(0.14)	682	(93.04)	90.95～94.78
	(区分 4)	65 歳未満	761	(95.84)	553	(72.67)	160	(21.02)	46	(6.04)	1	(0.13)	1	(0.13)	713	(93.69)	91.72～95.31
		65 歳以上	33	(4.16)	6	(18.18)	23	(69.70)	4	(12.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	29	(87.88)	71.80～96.60
性別	男性		794	(100.00)	559	(70.40)	183	(23.05)	50	(6.30)	1	(0.13)	1	(0.13)	742	(93.45)	91.50～95.07
	女性		0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－
対象疾患名	先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者		794	(100.00)	559	(70.40)	183	(23.05)	50	(6.30)	1	(0.13)	1	(0.13)	742	(93.45)	91.50～95.07
	後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者		0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－
体重(kg)	(区分 1)	30kg 未満	46	(5.79)	35	(76.09)	10	(21.74)	1	(2.17)	0	(0.00)	0	(0.00)	45	(97.83)	88.47～99.94
		30kg 以上 40kg 未満	10	(1.26)	8	(80.00)	2	(20.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	10	(100.00)	69.15～100.00
		40kg 以上 50kg 未満	16	(2.02)	12	(75.00)	3	(18.75)	1	(6.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	15	(93.75)	69.77～99.84
		50kg 以上 60kg 未満	240	(30.23)	148	(61.67)	73	(30.42)	18	(7.50)	1	(0.42)	0	(0.00)	221	(92.08)	87.91～95.17
		60kg 以上 70kg 未満	221	(27.83)	162	(73.30)	42	(19.00)	17	(7.69)	0	(0.00)	0	(0.00)	204	(92.31)	87.97～95.46
		70kg 以上 80kg 未満	76	(9.57)	65	(85.53)	6	(7.89)	5	(6.58)	0	(0.00)	0	(0.00)	71	(93.42)	85.31～97.83
		80kg 以上 90kg 未満	132	(16.62)	101	(76.52)	26	(19.70)	5	(3.79)	0	(0.00)	0	(0.00)	127	(96.21)	91.38～98.76
		90kg 以上	15	(1.89)	12	(80.00)	2	(13.33)	1	(6.67)	0	(0.00)	0	(0.00)	14	(93.33)	68.05～99.83
		不明	38	(4.79)	16	(42.11)	19	(50.00)	2	(5.26)	0	(0.00)	1	(2.63)	35	(92.11)	78.62～98.34

*1：「非常に良好」、「良好」を「有効」とした。

表 5.1.1.4.2-1　患者背景要因別の有効性（手術以外の出血時補充療法）（n=113）（2/5）

項目			全体		手術以外の出血時補充療法の有効性評価													
					非常に良好		良好		中等度		不十分		不明		有効[*1]			
			評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	有効割合の95%信頼区間	
重症度		軽症	86	(10.83)	48	(55.81)	29	(33.72)	9	(10.47)	0	(0.00)	0	(0.00)	77	(89.53)	81.06～95.10	
		中等症	112	(14.11)	87	(77.68)	16	(14.29)	9	(8.04)	0	(0.00)	0	(0.00)	103	(91.96)	85.29～96.26	
		重症	596	(75.06)	424	(71.14)	138	(23.15)	32	(5.37)	1	(0.17)	1	(0.17)	562	(94.30)	92.12～96.02	
血友病Aに対する治療経験	なし		0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－	
	あり		794	(100.00)	559	(70.40)	183	(23.05)	50	(6.30)	1	(0.13)	1	(0.13)	742	(93.45)	91.50～95.07	
	治療期間[*2]	1年未満	9	(1.13)	5	(55.56)	4	(44.44)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	9	(100.00)	66.37～100.00	
		1年以上5年未満	14	(1.76)	9	(64.29)	4	(28.57)	1	(7.14)	0	(0.00)	0	(0.00)	13	(92.86)	66.13～99.82	
		5年以上10年未満	34	(4.28)	30	(88.24)	4	(11.76)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	34	(100.00)	89.72～100.00	
		10年以上	406	(51.13)	254	(62.56)	134	(33.00)	16	(3.94)	1	(0.25)	1	(0.25)	388	(95.57)	93.08～97.35	
		不明	331	(41.69)	261	(78.85)	37	(11.18)	33	(9.97)	0	(0.00)	0	(0.00)	298	(90.03)	86.28～93.04	
家族歴	なし		210	(26.45)	112	(53.33)	87	(41.43)	10	(4.76)	1	(0.48)	0	(0.00)	199	(94.76)	90.82～97.36	
	あり		88	(11.08)	61	(69.32)	22	(25.00)	5	(5.68)	0	(0.00)	0	(0.00)	83	(94.32)	87.24～98.13	
	不明		496	(62.47)	386	(77.82)	74	(14.92)	35	(7.06)	0	(0.00)	1	(0.20)	460	(92.74)	90.09～94.87	
標的関節の有無	なし		302	(38.04)	217	(71.85)	57	(18.87)	27	(8.94)	1	(0.33)	0	(0.00)	274	(90.73)	86.88～93.75	
	あり		492	(61.96)	342	(69.51)	126	(25.61)	23	(4.67)	0	(0.00)	1	(0.20)	468	(95.12)	92.83～96.85	
	部位[*2*3]	左膝関節	84	(17.07)	23	(27.38)	51	(60.71)	10	(11.90)	0	(0.00)	0	(0.00)	74	(88.10)	79.19～94.14	
		右膝関節	109	(22.15)	57	(52.29)	47	(43.12)	5	(4.59)	0	(0.00)	0	(0.00)	104	(95.41)	89.62～98.49	
		左肘関節	190	(38.62)	165	(86.84)	20	(10.53)	5	(2.63)	0	(0.00)	0	(0.00)	185	(97.37)	93.97～99.14	
		右肘関節	184	(37.40)	157	(85.33)	21	(11.41)	5	(2.72)	0	(0.00)	1	(0.54)	178	(96.74)	93.04～98.79	
		左足関節	188	(38.21)	128	(68.09)	51	(27.13)	9	(4.79)	0	(0.00)	0	(0.00)	179	(95.21)	91.11～97.79	
		右足関節	230	(46.75)	134	(58.26)	76	(33.04)	20	(8.70)	0	(0.00)	0	(0.00)	210	(91.30)	86.89～94.61	
		左肩関節	0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－	
		右肩関節	29	(5.89)	20	(68.97)	8	(27.59)	1	(3.45)	0	(0.00)	0	(0.00)	28	(96.55)	82.24～99.91	
		左手関節	0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－	
		右手関節	0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－	
		左股関節	30	(6.10)	5	(16.67)	21	(70.00)	4	(13.33)	0	(0.00)	0	(0.00)	26	(86.67)	69.28～96.24	
		右股関節	34	(6.91)	13	(38.24)	19	(55.88)	2	(5.88)	0	(0.00)	0	(0.00)	32	(94.12)	80.32～99.28	
		その他	1	(0.20)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00	

[*1]：「非常に良好」、「良好」を「有効」とした。
[*2]：内訳の割合は、「あり」の症例を分母とした。
[*3]：内訳は重複集計。

表 5.1.1.4.2-1　患者背景要因別の有効性（手術以外の出血時補充療法）（n=113）（3/5）

項目			全体		手術以外の出血時補充療法の有効性評価											
					非常に良好		良好		中等度		不十分		不明		有効[*1]		
			評価回数（%）		評価回数（%）		評価回数（%）		評価回数（%）		評価回数（%）		評価回数（%）		評価回数（%）		有効割合の95%信頼区間
前治療薬	なし		0	(0.00)	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—～—
	あり		794	(100.00)	559	(70.40)	183	(23.05)	50	(6.30)	1	(0.13)	1	(0.13)	742	(93.45)	91.50～95.07
	開始時期[*2]	1年未満前	9	(1.13)	5	(55.56)	4	(44.44)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	9	(100.00)	66.37～100.00
		1～5年前	21	(2.64)	16	(76.19)	4	(19.05)	1	(4.76)	0	(0.00)	0	(0.00)	20	(95.24)	76.18～99.88
		5～10年前	108	(13.60)	69	(63.89)	32	(29.63)	7	(6.48)	0	(0.00)	0	(0.00)	101	(93.52)	87.10～97.35
		10年以上前	304	(38.29)	196	(64.47)	99	(32.57)	7	(2.30)	1	(0.33)	1	(0.33)	295	(97.04)	94.45～98.64
		不明	352	(44.33)	273	(77.56)	44	(12.50)	35	(9.94)	0	(0.00)	0	(0.00)	317	(90.06)	86.44～92.98
	現在までの実投薬日数[*2]	20日未満	8	(1.01)	5	(62.50)	3	(37.50)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	8	(100.00)	63.06～100.00
		20～100日	17	(2.14)	8	(47.06)	6	(35.29)	3	(17.65)	0	(0.00)	0	(0.00)	14	(82.35)	56.57～96.20
		100日以上	421	(53.02)	274	(65.08)	130	(30.88)	15	(3.56)	1	(0.24)	1	(0.24)	404	(95.96)	93.61～97.63
		不明	348	(43.83)	272	(78.16)	44	(12.64)	32	(9.20)	0	(0.00)	0	(0.00)	316	(90.80)	87.27～93.63
	本剤投与直前の製品名[*2*3]	コージネイトＦＳ	761	(95.84)	533	(70.04)	177	(23.26)	49	(6.44)	1	(0.13)	1	(0.13)	710	(93.30)	91.28～94.97
		アドベイト	12	(1.51)	8	(66.67)	3	(25.00)	1	(8.33)	0	(0.00)	0	(0.00)	11	(91.67)	61.52～99.79
		コバールトリイ	19	(2.39)	17	(89.47)	2	(10.53)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	19	(100.00)	82.35～100.00
		イロクテイト	10	(1.26)	7	(70.00)	2	(20.00)	1	(10.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	9	(90.00)	55.50～99.75
		クロスエイトMC	1	(0.13)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00
		コンファクトＦ	1	(0.13)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00
本剤投与前のインヒビターの発現	なし		746	(93.95)	549	(73.59)	149	(19.97)	46	(6.17)	1	(0.13)	1	(0.13)	698	(93.57)	91.56～95.22
	あり		48	(6.05)	10	(20.83)	34	(70.83)	4	(8.33)	0	(0.00)	0	(0.00)	44	(91.67)	80.02～97.68
	インヒビターを発現した製品名[*2*3]	コージネイトＦＳ	35	(72.92)	8	(22.86)	23	(65.71)	4	(11.43)	0	(0.00)	0	(0.00)	31	(88.57)	73.26～96.80
		コージネイト	3	(6.25)	0	(0.00)	3	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	3	(100.00)	29.24～100.00
		クロスエイトM	4	(8.33)	0	(0.00)	4	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(100.00)	39.76～100.00
		コバールトリイ	1	(2.08)	0	(0.00)	1	(100.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(100.00)	2.50～100.00
		不明（詳細不明）	5	(10.42)	2	(40.00)	3	(60.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	5	(100.00)	47.82～100.00

[*1]：「非常に良好」、「良好」を「有効」とした。
[*2]：内訳の割合は、「あり」の症例を分母とした。
[*3]：内訳は重複集計。

表 5.1.1.4.2-1　患者背景要因別の有効性（手術以外の出血時補充療法）（n=113）（4/5）

項目			全体		手術以外の出血時補充療法の有効性評価													
					非常に良好		良好		中等度		不十分		不明		有効[*1]			
			評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	有効割合の95%信頼区間	
合併症	なし		142	(17.88)	103	(72.54)	33	(23.24)	6	(4.23)	0	(0.00)	0	(0.00)	136	(95.77)	91.03～98.43	
	あり		652	(82.12)	456	(69.94)	150	(23.01)	44	(6.75)	1	(0.15)	1	(0.15)	606	(92.94)	90.70～94.79	
	疾患別[*2*3]	肝疾患	190	(29.14)	167	(87.89)	16	(8.42)	6	(3.16)	0	(0.00)	1	(0.53)	183	(96.32)	92.56～98.51	
		腎疾患	20	(3.07)	12	(60.00)	8	(40.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	20	(100.00)	83.16～100.00	
		糖尿病	55	(8.44)	36	(65.45)	13	(23.64)	6	(10.91)	0	(0.00)	0	(0.00)	49	(89.09)	77.75～95.89	
		高血圧	192	(29.45)	111	(57.81)	65	(33.85)	15	(7.81)	1	(0.52)	0	(0.00)	176	(91.67)	86.82～95.16	
		高脂血症	128	(19.63)	106	(82.81)	16	(12.50)	6	(4.69)	0	(0.00)	0	(0.00)	122	(95.31)	90.08～98.26	
		関節障害[*4]	233	(35.74)	136	(58.37)	85	(36.48)	11	(4.72)	1	(0.43)	0	(0.00)	221	(94.85)	91.18～97.31	
		その他	311	(47.70)	215	(69.13)	72	(23.15)	23	(7.40)	1	(0.32)	0	(0.00)	287	(92.28)	88.74～94.99	
	筋骨格系[*3*5]		327	(50.15)	194	(59.33)	106	(32.42)	26	(7.95)	1	(0.31)	0	(0.00)	300	(91.74)	88.21～94.49	
		慢性滑膜炎	62	(18.96)	39	(62.90)	19	(30.65)	4	(6.45)	0	(0.00)	0	(0.00)	58	(93.55)	84.30～98.21	
		変形性関節症	166	(50.76)	95	(57.23)	63	(37.95)	7	(4.22)	1	(0.60)	0	(0.00)	158	(95.18)	90.73～97.90	
		関節拘縮	32	(9.79)	18	(56.25)	14	(43.75)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	32	(100.00)	89.11～100.00	
		血友病性偽腫瘍(軟部組織と骨)	0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－	
		その他	102	(31.19)	63	(61.76)	24	(23.53)	15	(14.71)	0	(0.00)	0	(0.00)	87	(85.29)	76.91～91.53	
	輸血関連感染症[*3*5]		374	(57.36)	276	(73.80)	78	(20.86)	18	(4.81)	1	(0.27)	1	(0.27)	354	(94.65)	91.86～96.70	
		ヒト免疫不全ウイルス(HIV)	235	(62.83)	165	(70.21)	56	(23.83)	13	(5.53)	1	(0.43)	0	(0.00)	221	(94.04)	90.21～96.71	
		B 型肝炎ウイルス(HBV)	11	(2.94)	10	(90.91)	0	(0.00)	1	(9.09)	0	(0.00)	0	(0.00)	10	(90.91)	58.72～99.77	
		C 型肝炎ウイルス(HCV)	268	(71.66)	217	(80.97)	44	(16.42)	6	(2.24)	0	(0.00)	1	(0.37)	261	(97.39)	94.69～98.94	
		A 型肝炎ウイルス(HAV)	0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－	
		その他	0	(0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	－～－	

[*1]：「非常に良好」、「良好」を「有効」とした。
[*2]：内訳の割合は、「あり」の症例を分母とした。
[*3]：内訳は重複集計。
[*4]：合併症のうち、慢性滑膜炎、変形性関節症、関節拘縮のいずれかに該当する場合を関節障害で集計。
[*5]：「筋骨格系」「輸血関連感染症」の割合は、「あり」の症例を分母とした。内訳の割合は、「筋骨格系」「輸血関連感染症」の症例を分母とした。

表 5.1.1.4.2-1　患者背景要因別の有効性（手術以外の出血時補充療法）（n=113）（5/5）

項目			全体		手術以外の出血時補充療法の有効性評価													
					非常に良好		良好		中等度		不十分		不明		有効[*1]			
			評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	評価回数	(%)	有効割合の95%信頼区間	
輸血関連感染症の既往歴	なし		108	(13.60)	67	(62.04)	36	(33.33)	5	(4.63)	0	(0.00)	0	(0.00)	103	(95.37)	89.53～98.48	
	あり[*2*3]		610	(76.83)	426	(69.84)	137	(22.46)	45	(7.38)	1	(0.16)	1	(0.16)	563	(92.30)	89.89～94.28	
		B型肝炎ウイルス(HBV)	61	(10.00)	37	(60.66)	16	(26.23)	7	(11.48)	1	(1.64)	0	(0.00)	53	(86.89)	75.78～94.16	
		C型肝炎ウイルス(HCV)	592	(97.05)	410	(69.26)	136	(22.97)	44	(7.43)	1	(0.17)	1	(0.17)	546	(92.23)	89.77～94.26	
	不明		76	(9.57)	66	(86.84)	10	(13.16)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	76	(100.00)	95.26～100.00	
HCVの感染既往歴	HCV抗体	陽性	592	(74.56)	410	(69.26)	136	(22.97)	44	(7.43)	1	(0.17)	1	(0.17)	546	(92.23)	89.77～94.26	
		陰性	110	(13.85)	76	(69.09)	29	(26.36)	5	(4.55)	0	(0.00)	0	(0.00)	105	(95.45)	89.71～98.51	
		不明	92	(11.59)	73	(79.35)	18	(19.57)	1	(1.09)	0	(0.00)	0	(0.00)	91	(98.91)	94.09～99.97	
HBVの感染既往歴	感染歴	なし	483	(60.83)	330	(68.32)	117	(24.22)	35	(7.25)	0	(0.00)	1	(0.21)	447	(92.55)	89.83～94.73	
		あり	56	(7.05)	33	(58.93)	15	(26.79)	7	(12.50)	1	(1.79)	0	(0.00)	48	(85.71)	73.78～93.62	
		不明	255	(32.12)	196	(76.86)	51	(20.00)	8	(3.14)	0	(0.00)	0	(0.00)	247	(96.86)	93.91～98.64	
	HBS抗原検査結果	陽性	25	(3.15)	22	(88.00)	1	(4.00)	1	(4.00)	1	(4.00)	0	(0.00)	23	(92.00)	73.97～99.02	
		陰性	506	(63.73)	317	(62.65)	145	(28.66)	43	(8.50)	0	(0.00)	1	(0.20)	462	(91.30)	88.50～93.61	
		不明	263	(33.12)	220	(83.65)	37	(14.07)	6	(2.28)	0	(0.00)	0	(0.00)	257	(97.72)	95.10～99.16	

[*1]：「非常に良好」、「良好」を「有効」とした。
[*2]：内訳の割合は、「あり」の症例を分母とした。
[*3]：内訳は重複集計。

5.1.1.4.3 手術時の有効性

有効性解析対象症例 224 例のうち、手術時に本剤が投与された症例は 21 例（延べ 26 回）であり、輸血の実施はなく、有効割合は 100.00%（26/26 回）であった（「5.1.1.3 手術時の有効性」参照）。

5.1.1.5 本剤の投与状況別の有効性への影響

有効性解析対象症例 224 例における治療法毎（重複を含む）の本剤の投与状況は、定期補充療法 206 例、手術以外の出血時補充療法 113 例（延べ 794 回）、手術時 21 例（延べ 26 回）であった。

定期補充療法及び手術以外の出血時補充療法における本剤の投与状況（平均 1 回投与量別）の有効性を表 5.1.1.5-1 及び表 5.1.1.5-2 に示す。いずれの区分においても 95%信頼区間に重なりが認められ、有効割合に違いはないことが示唆された。

なお、手術時に本剤が投与された症例は 21 例（延べ 26 回）であり全て有効であった（「5.1.1.3 手術時の有効性」参照）。

表 5.1.1.5-1　本剤の投与状況（平均 1 回投与量別）の有効性（定期補充療法）(n=206)

項目			症例数 (%)	定期補充療法 最終分冊の有効性評価											
				非常に良好		良好		やや良好		効果不十分		不明		有効[*1]		
				症例数 (%)		症例数 (%)		症例数 (%)		症例数 (%)		症例数 (%)		症例数 (%)		有効割合の95%信頼区間
全体			206	155		42		2		4		3		197	(95.63)	91.87～97.98
定期補充療法	12 歳超	20 未満	17 (10.90)	14	(82.35)	2	(11.76)	0	(0.00)	1	(5.88)	0	(0.00)	16	(94.12)	71.31～99.85
平均 1 回投与量[*2]	(n=156)	20 以上 40 以下	110 (70.51)	89	(80.91)	19	(17.27)	0	(0.00)	1	(0.91)	1	(0.91)	108	(98.18)	93.59～99.78
(IU/kg/回)		40 超	21 (13.46)	12	(57.14)	7	(33.33)	0	(0.00)	1	(4.76)	1	(4.76)	19	(90.48)	69.62～98.83
		欠測	8 (5.13)	4	(50.00)	3	(37.50)	1	(12.50)	0	(0.00)	0	(0.00)	7	(87.50)	47.35～99.68
	12 歳以下	25 未満	4 (8.00)	2	(50.00)	2	(50.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(100.00)	39.76～100.00
	(n=50)	25 以上 50 以下	37 (74.00)	29	(78.38)	7	(18.92)	1	(2.70)	0	(0.00)	0	(0.00)	36	(97.30)	85.84～99.93
		50 超	7 (14.00)	5	(71.43)	1	(14.29)	0	(0.00)	1	(14.29)	0	(0.00)	6	(85.71)	42.13～99.64
		欠測	2 (4.00)	0	(0.00)	1	(50.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(50.00)	1	(50.00)	1.26～98.74

[*1]：「非常に良好」、「良好」を「有効」とした。
[*2]：体重もしくは総投与回数が不明の場合は欠測とした。

表 5.1.1.5-2　本剤の投与状況（平均 1 回投与量別）の有効性（手術以外の出血時補充療法）(n=113)

項目		評価回数 (%)	手術以外の出血時補充療法の有効性評価											
			非常に良好		良好		中等度		不十分		不明		有効[*1]	
			評価回数 (%)		評価回数 (%)		評価回数 (%)		評価回数 (%)		評価回数 (%)		評価回数 (%)	有効割合の95%信頼区間
全体		794	559		183		50		1		1		742 (93.45)	91.50～95.07
手術以外の出血時補充療法	10 未満	0 (0.00)	0	－	0	－	0	－	0	－	0	－	0 －	－～－
平均 1 回投与量[*2]	10 以上 30 以下	407 (51.26)	336	(82.56)	42	(10.32)	29	(7.13)	0	(0.00)	0	(0.00)	378 (92.87)	89.93～95.18
(IU/kg/回)	30 超	349 (43.95)	207	(59.31)	122	(34.96)	19	(5.44)	1	(0.29)	0	(0.00)	329 (94.27)	91.29～96.46
	欠測	38 (4.79)	16	(42.11)	19	(50.00)	2	(5.26)	0	(0.00)	1	(2.63)	35 (92.11)	78.62～98.34

[*1]：「非常に良好」、「良好」を「有効」とした。
[*2]：体重もしくは総投与回数が不明の場合は欠測とした。

5.1.2　製造販売後データベース調査

製造販売後データベース調査は実施していないため、該当なし。

5.1.3　製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験は実施していないため、該当なし。

5.2　有効性に関する措置

5.2.1　国内

該当なし。

5.2.2　外国

該当なし。

5.3　有効性に関する研究報告

該当なし。

5.4　その他の有効性に関する事項

特になし。

5.5　有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

使用成績調査において、有効性解析対象症例 224 例における有効性の評価結果を以下に示す。

定期補充療法の有効性の評価については、調査担当医師が「非常に良好、良好、やや良好、効果不十分」の 4 段階で治療効果を判定し、「非常に良好」、「良好」を有効として有効割合を算出した。定期補充療法 206 例の有効割合は 95.63%（197/206 例）であった。また、定期補充療法 206 例のうち、総出血回数が判明している 169 例において手術時を除く補充療法が実施された症例の年間出血率は、全部位における全出血では平均値±標準偏差 1.23±3.30 回/人年、自然出血では 0.79±2.99 回/人年、関節内出血における全出血では 0.57±1.51 回/人年、自然出血では 0.37±1.28 回/人年であった。承認時における治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした臨床試験では、試験 12954 パート B の定期補充療法の推定年間出血率（ABR）は、全出血に基づく ABR（平均値±標準偏差）が 3.79±5.21 回/人年であり、試験 14319 の定期補充療法群の全出血に基づく ABR（平均値±標準偏差）は、4.94±6.81 回/人年であった。症例数や患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時と比較しても本調査における年間出血率は低い傾向がみられた。

手術以外の出血時補充療法の有効性の評価については、調査担当医師が出血毎に「非常に良好、良好、中等度、不十分」の 4 段階で治療効果を判定し、「非常に良好」、「良好」を有効として有効割合を算出した。手術以外の出血時に本剤が投与された 113 例（延べ 794 回）の有効割合は 93.45%（742/794 回）であり、出血部位別及び種類別における有効割合は 88%以上であった。

手術時の有効性の評価については、調査担当医師が手術毎に「非常に良好、良好、中等度、不十分」の 4 段階で治療効果を判定し、「非常に良好」、「良好」を有効として有効割合を算出した。手術時に本剤が投与された 21 例 26 回の手術時の有効割合は 100.00%（26/26 回）であった。また、手術時の失血量は最大で 180ml であり、輸血は実施されなかった。

患者背景要因別の有効割合では、定期補充療法で95%信頼区間に重なりが認められなかった区分は、血友病Aに対する治療経験における治療期間「1年未満」と「5年以上10年未満」及び「1年未満」と「10年以上」、前治療薬における開始時期「1年未満前」と「10年以上前」であった。また、手術以外の出血時補充療法時で95%信頼区間の重なりが認められなかった区分は、年齢における「20歳未満」と「50歳以上60歳未満」のみであった。症例数の少ない区分もあるため結果の解釈には限界があるものの、有効割合は背景要因の区分間で大きな違いはないことが示唆された。本剤の投与状況別（平均1回投与量別）の有効割合では、定期補充療法及び手術以外の出血時補充療法のいずれの区分においても95%信頼区間に重なりが認められ、有効割合に違いはないことが示唆された。

特定の背景を有する患者では、定期補充療法の 12 歳以下の小児の有効割合は 94.00%（47/50 例）、12 歳超の症例は 96.15%（150/156 例）であり、12 歳以下の小児と 12 歳超の症例による違いはみられなかった。その他、高齢者（65 歳以上）、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者においても特定の背景の有無による有効割合に違いはみられなかった。

以上より、本剤の有効性について新たに検出された懸念はなく、現時点では特段の対策を講じる必要はないと判断した。

6　総合評価

6.1　用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

現行の用法及び用量、効能又は効果において、安全性及び有効性に関する懸念は認められず、現時点では、変更は不要と考える。

6.2　承認条件の見直しの要否

「4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」で考察したように、再審査期間中に得られた情報を検討した結果、安全性並びに有効性に関する新たな懸念は認められておらず、承認条件の見直しは必要ないものと考える。

6.3　電子添文等記載事項の改訂の要否

現行の電子添文等記載事項において、安全性及び有効性に関する懸念は認められず、現時点では変更は不要と考える。

6.4　医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

「4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」で考察したように、再審査期間中に得られた情報を検討した結果、安全性並びに有効性に関する新たな懸念は認められなかった。

以上のことから、本剤のベネフィットリスクバランスは良好に維持されており、承認条件として付された医薬品リスク管理計画での対応を終了することで差し支えないと考える。

7　引用文献の一覧

1) Giles AR, et al.: Blood. 1988; 72(1): 335-339