

審議結果報告書

平成 29 年 3 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ケイセントラ静注用500、同静注用1000
[一 般 名] 乾燥濃縮人プロトンビン複合体
[申 請 者 名] CSLベーリング株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 8 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 3 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は特定生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 29 年 2 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ケイセントラ静注用 500、同静注用 1000
- [一 般 名] 乾燥濃縮人プロトロンビン複合体
- [申 請 者] CSL ベーリング株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 8 月 25 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中に人プロトロンビン複合体を人血液凝固第 IX 因子の力価として 500 国際単位又は 1000 国際単位を含有する用時溶解注射剤（薬液用両刃針が組み合わせられたコンビネーション製品（セット製品））
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（28 薬）第 380 号、平成 28 年 3 月 16 日付け薬生審査発 0316 第 3 号）
- [審査担当部] ワクチン等審査部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のビタミン K 拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、臨床試験において検討された症例数は限られていることから、本品目の投与対象となる患者における安全性及び有効性について、製造販売後調査においてさらに情報収集が必要と考える。

[効能又は効果]

ビタミン K 拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制

[用法及び用量]

通常、血液凝固第 IX 因子として、下記の投与量を単回静脈内投与する。

投与前のプロトロンビン時間 -国際標準比 (PT-INR)	投与量	
	体重 100 kg 以下の場合	体重 100 kg を超える場合
2 ~ <4	25 IU/kg	2500 IU
4 ~ 6	35 IU/kg	3500 IU
>6	50 IU/kg	5000 IU

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

平成29年1月18日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ケイセントラ静注用 500、同静注用 1000
(コンフィデックス静注用 500、同静注用 1000 (申請時) から変更)
- [一般名] 乾燥濃縮人プロトロンビン複合体
- [申請者] CSL ベーリング株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 8 月 25 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中に人プロトロンビン複合体を人血液凝固第 IX 因子の力価として 500 国際単位又は 1000 国際単位を含有する用時溶解注射剤 (薬液用両刃針が組み合わせられたコンビネーション製品 (セット製品))
- [申請時の効能又は効果] ビタミン K 拮抗薬 (ワルファリン等) 療法中の患者における、急性重篤出血時あるいは外科手術又は侵襲的処置が求められる場面での PT-INR の速やかな是正
- [申請時の用法及び用量] 本剤投与前の PT-INR 及び体重に応じて、以下の量を単回静脈内投与する (体重 100 kg を超える場合は、100 kg として投与量を算定する)
- PT-INR 2~<4 第 IX 因子として 25 IU/kg
PT-INR 4~6 第 IX 因子として 35 IU/kg
PT-INR >6 第 IX 因子として 50 IU/kg

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	12
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	15
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	29
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	29

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
BVDV	Bovine viral diarrhea virus	ウシウイルス性下痢ウイルス
CFT	Clot formation time	血餅形成時間
CI	Confidence interval	信頼区間
CPV	Canine parvovirus	イヌパルボウイルス
CT	Coagulation time	凝固時間
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSMB	Date safety monitoring board	データ安全性モニタリング委員会
EAB	Endpoint adjudication board	評価項目判定委員会
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FII	Blood coagulation factor II (prothrombin)	血液凝固第 II 因子 (プロトロンビン)
FVII	Blood coagulation factor VII	血液凝固第 VII 因子
FIX	Blood coagulation factor IX	血液凝固第 IX 因子
FX	Blood coagulation factor X	血液凝固第 X 因子
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
MCF	Maximal clot firmness	最大血餅硬度
HAV	Hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IR	In vivo recovery	生体内回収率
ITT	Intention-to-treat	Intention-to-treat 解析対象集団
ITT-E	ITT, evaluable for efficacy	Intention-to-treat 有効性解析対象集団
ITT-S	ITT, eligible for safety	Intention-to-treat 安全性解析対象集団
PCV	Porcine circovirus	ブタサーコウイルス
PIV3	Parainfluenza virus type 3	パラインフルエンザ 3 型ウイルス
PRV	Pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	Prothrombin time international normalized ratio	プロトロンビン時間-国際標準比
Reo3	Reovirus type 3	レオウイルス 3 型
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis	SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
TEE	Thromboembolic event	血栓塞栓性事象
TEG	Thromboelastography	トロンボエラストグラフィ
t _{1/2}	Half-life	半減期
VKA	Vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬
1001 試験	— (該当無し)	BE1116_1001 試験
3001 試験	— (該当無し)	BE1116_3001 試験
3002 試験	— (該当無し)	BE1116_3002 試験
3003 試験	— (該当無し)	BE1116_3003 試験
3004 試験	— (該当無し)	BE1116_3004 試験
本薬	Prothrombin Complex Concentrate (Human)	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

表3 ヘパリンナトリウムの製造工程におけるウイルスクリアランス試験結果

	製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
		PCV	Reo3	PRV	PIV3
ヘパリンナトリウム ¹⁾	酸処理				
	酸化処理				
	酸化/加温処理				
	総ウイルスクリアランス指数 ³⁾	>4.81	>5.72	>9.15	>9.86
ヘパリンナトリウム ²⁾	加熱処理				
	██████████				
	過酸化水素処理				
	総ウイルスクリアランス指数 ⁴⁾	≥10.66	≥12.92	≥9.73	≥11.62

1) 中間体（濃縮人プロトロンビン複合体）、██████████、並びに添加剤で使用。

2) 中間体（濃縮人プロトロンビン複合体）の製造工程及び添加剤で使用。

3) 酸化処理と酸化/加温処理は不活化の原理が同一であるため、いずれか一方を加算。

4) ██████████と過酸化水素処理は不活化の原理が同一であるため、いずれか一方を加算。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

中間体（濃縮人プロトロンビン複合体）の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を製法A、B及びC（申請製法）とする）。海外第I相試験（1001試験）及び海外第III相試験（3001～3003試験）では製法Bの中間体（濃縮人プロトロンビン複合体）を用いて製造された製剤が使用されている（7.1及び7.2参照）。国内第III相試験（3004試験）では、製法Cの中間体（濃縮人プロトロンビン複合体）を用いて製造された製剤が使用されている（7.2参照）。

- 製法Aから製法B：ウイルス除去／ウイルスろ過工程（ろ過膜 ██████████）の導入。
- 製法Bから製法C：ウイルスろ過膜を ██████████ に変更。

これらの製法変更に伴い、変更前後の品質特性に関する同等性／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

中間体（濃縮人プロトロンビン複合体）は原薬として管理されることなく、直ちに製剤化されるため、特性解析は製剤にて実施されている。

2.1.5.1 構造及び特性（生物学的性質）

本薬は、血液凝固因子であるFII、FVII、FIX及びFX、並びに血液凝固制御因子であるプロテインS及びプロテインCで構成されている。

物理化学的な特性解析は実施されておらず、以下の生物学的性質及び構成タンパク質が確認された。

- SDS-PAGE及び質量分析法により、構成成分であるFII、FIX、FX、プロテインC及びプロテインSが確認された。
- FII、FVII、FIX又はFXの欠乏血漿を用いた凝固一段法によるPT又はAPTT測定から、FII、FVII、FIX及びFXの活性を有することが確認された。
- ELISA法により、プロテインSが含まれていることが確認された。
- 合成基質法により、プロテインC活性を有することが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質関連物質／目的物質由来不純物とされた分子種はない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

微生物、エンドトキシン、 #不純物 1、 #不純物 2、 #不純物3、 #不純物 4、 #不純物 5、 #不純物 6、 #不純物 7 及び #不純物 8 が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

原料のヒト血漿に由来するタンパク質がヒト血漿由来不純物とされ、製剤の規格及び試験方法（SDS-PAGE）で管理される。なお、SDS-PAGE による不純物プロファイルの規格は審査の過程において、設定されたものである。

2.1.6 原薬の管理

中間体（濃縮人プロトロンビン複合体）は試験及び保管は行われず直ちに製剤化されることから、規格は設定されていない。

2.1.7 原薬の安定性

中間体（濃縮人プロトロンビン複合体）は保管されずに直ちに製剤化されることから、安定性試験は実施されていない。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル当たり、有効成分である人プロトロンビン複合体を FIX 活性として 500 IU 又は 1000 IU 含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、添加剤として、アンチトロンビン III、ヘパリンナトリウム、人血清アルブミン、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、塩酸、水酸化ナトリウムが含まれる。

また、溶解液としてガラスバイアルに充てんされた 20 mL 又は 40 mL の日局注射用水（容器入り）が添付されている。

なお、医療機器として届出済みの薬液用両刃針（届出番号：13B3X00196000012）が同梱されるコンビネーション製品（セット製品）である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、混合／最終調製、滅菌ろ過、充填、凍結乾燥、包装及び試験・保管工程からなる。重要工程は、混合／最終調製、滅菌ろ過、充填及び凍結乾燥工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

中間体（濃縮人プロトロンビン複合体）以降の製造方法は、製造スケールの変更以外の変更はない。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（FII、FVII、FIX、FX 及びプロテイン C の活性、プロテイン S 抗原）、性状、浸透圧、pH 試験、純度試験（活性化凝固因子試験、不純物プロファイル（SDS-PAGE）、XXXXXXXXXX）、含湿度試験、発熱試験、製剤均一性試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、異常毒性否定試験、タンパク質含量試験、添加剤含量（人血清アルブミン、アンチト

ロンビン III、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ヘパリンナトリウム)、比率 (FII 活性/FIX 活性)、溶解時間が設定されている。なお、浸透圧、不純物プロファイル (SDS-PAGE)、異常毒性否定試験、添加剤含量 (人血清アルブミン、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム)、比率 (FII 活性/FIX 活性) 及び [REDACTED] は、審査の過程で設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。製剤の安定性は、申請製法により製造した製剤を用いて評価された。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	500 IU : 3 1000 IU : 3	25±2℃ 60±5%RH	36 カ月	プロモプチルゴム栓及びガラスバイアル
加速試験	500 IU : 3 1000 IU : 3	40±2℃ 75±5%RH	6 カ月	

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められず、規格に適合した。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて、遮光下、凍結を避けて 25℃以下で保存するとき、36 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、添加剤として使用前例のないアンチトロンビン III が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、アンチトロンビン III について、提出された資料から、規格及び試験方法、並びに安定性における問題はないものと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、アンチトロンビン III について、提出された資料から、今回の投与経路及び使用量における安全性上の問題はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験に関する主な評価資料として、効力を裏付ける試験 (ウサギ、ラット、ブタを用いた *in vivo* 試験) 及びイヌを用いた安全性薬理試験の成績が提出された。なお、本薬の投与量は含有される FIX の量として記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vivo* 試験

本薬の効力を裏付ける *in vivo* 試験として、以下の試験成績が提出された。申請者は、これらの結果から、本薬において期待される血液凝固促進作用が確認されたと説明している。

3.1.1.1 ウサギうっ滞モデルにおける血栓形成性試験 (CTD 4.2.1.1.2 : P-207 試験)

本薬の血栓形成性を評価することを目的として、雄性ウサギ(本薬群: 50 匹、対照群: 5 匹)に対し、本薬(200 IU/kg)又は陰性対照として生理食塩液を単回静脈内投与した。本薬群の投与には本薬 10 ロット(5 匹/ロット)が使用された。投与 15 分後に Wessler test (J.Clin.Invest 1995; 34: 647-51、Thromb. Res 1980; 17: 555-60)により血栓形成性を肉眼的スコアで評価したところ、本薬群では、5 匹全てが血栓形成性を示さなかった 1 ロットを除き、各ロットの平均値は生理食塩液群の平均値より高い値を示した。申請者は、本薬群の 1 ロットが血栓形成性を示さなかった理由は不明であるが、手技等の実験上の問題や、他の 4 ロットでも 5 匹中 1~2 匹で血栓形成性が示されていないことから、偶発的な結果の可能性があると推察している。

3.1.1.2 VKA を投与したラットにおける止血効果 (CTD 4.2.1.1.3 : SBR 04/05 試験)

本薬の止血効果を評価することを目的として、クマリン系の VKA であるフェンプロクモン(Hoffmann-La Roche 社 Marcumar®) (2.5 mg/kg) を 24 時間の間隔をあけて 2 回経口投与した雌性ラット(5 匹/群)に対し、最初のフェンプロクモン投与から 47 時間 45 分後に本薬(50 IU/kg)、FVIIa (Novo Nordisk 社 Novo Seven®) (100 µg/kg) 又は陰性対照として生理食塩液を単回静脈内投与した。被検薬(本薬、FVIIa、生理食塩液)投与 15 分後に血液を採取して APTT 及び PT を測定した。また、被検薬(本薬、FVIIa、生理食塩液)投与 15 分後に尾端を切断して止血時間及び総失血量を 30 分(1800 秒)まで測定した。その結果、本薬群では FVIIa 群及び生理食塩液群と比較して、APTT、PT 及び止血時間は短縮し、総失血量は減少した(表 5)。

表 5 ラットにおける APTT、PT、止血時間及び総失血量(平均値±標準偏差)

	APTT (秒)	PT (秒)	止血時間 (秒)	総失血量 (µL)
本薬	54.5±3.2	13.4±0.4	600±102	64.6±45.9
FVIIa	152.4±20	70.2±7.4	1800±0 ¹⁾	895.7±487.2
生理食塩液	196.4±25	561.7±141.5	1800±0 ¹⁾	1233.7±740.5

1) 尾端の切断から 1800 秒の時点で止血に至らなかった。

3.1.1.3 ブタの血液凝固に対する影響 (CTD 4.2.1.1.4 : PSS 01/06 試験)

本薬の血液凝固に対する影響を評価することを目的として、雄性ブタ(3 匹/群)に対し、本薬(35 IU/kg)又は陰性対照として生理食塩液を単回静脈内投与した。投与前並びに投与後 15、30、60、120 及び 240 分に血液を採取し、TEG パラメータ(CT、CFT、MCF)、PT、血小板数及びプロトロンビン複合体(FII、FVII、FIX、FX)の血漿中活性を測定した。本薬群では生理食塩液群と比較して、投与後全ての時点において CT 及び PT の減少が認められ、投与後 15 分及び 60 分の時点で CFT の減少が認められた。MCF 及び血小板数には、本薬投与の影響を認めなかった。プロトロンビン複合体の各因子の血漿中活性は、本薬投与後 15 分の時点から上昇し、その後わずかな低下が認められた。

申請者は得られた結果について、本薬投与後に CT、CFT、PT に認められた効果は、プロトロンビン複合体の各因子の血漿中活性の経時的推移と関連するものと考察している。

3.2 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表 6 のとおりであった。なお、中樞神経系に及ぼす影響は、単回投与毒性試験において評価された（5.1 参照）。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量 ¹⁾	所見	CTD
中樞神経系	マウス	一般状態	200 IU/kg	本薬の投与に関連する中樞神経系への影響なし	4.2.3.1.1
	ラット		100 IU/kg		4.2.3.1.2
	ラット		500 IU/kg		4.2.3.1.3
心血管系	イヌ	血圧、心拍数、心電図等	350 IU/kg	本薬の投与に関連する心血管系への影響なし	4.2.1.3.3
	イヌ		350 IU/kg		4.2.1.3.4
呼吸系	イヌ	呼吸数等	350 IU/kg	本薬の投与に関連する呼吸系への影響なし	4.2.1.3.3
	イヌ		350 IU/kg		4.2.1.3.4

1) 中樞神経系は最大投与量、心血管系及び呼吸系は累積投与量

3.R 機構における審査の概略

機構は、提示された効力を裏付ける試験の結果から、本薬は生体において血液凝固促進効果が期待できるものとする。また、提示された安全性薬理試験の結果から、本薬の安全性について特に懸念事項はないものとする。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の吸収、分布、代謝及び排泄を検討することを目的とした非臨床薬物動態試験は、実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、ヒトにおけるプロトロンビン複合体製剤の薬物動態に関する知見が既に得られていること（Thrombosis Res 1993; 71: 175-184、Br. J. Haematol 1994, 87: 782-8 等）から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄を検討することを目的とした非臨床薬物動態試験は実施していないと説明している。

機構は、以下のように考える。

本薬の成分である血液凝固関連因子は内因性のヒトタンパク質であり、静脈内投与後は主に血漿中に分布し、ペプチド及びアミノ酸に代謝された後に排泄されると考えられる。また、本薬は既に海外において臨床使用されており、ヒトにおける薬物動態も検討されている（6.2 参照）。したがって、薬の吸収、分布、代謝及び排泄を検討することを目的とした非臨床薬物動態試験を新たに実施する意義は低く、これらの試験を実施しなかったことは受入れ可能と考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性に関する評価資料として、本薬を用いた単回投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。なお、本薬の投与量は含有される FIX の量として記載する。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 ラットにおける静脈内単回投与毒性試験（CTD4.2.3.1.3：B23692 試験）

Wistar 系ラット (0 IU/kg 投与群 : 雌雄各 8 匹、50~500 IU/kg 投与群 : 雌雄各 13 匹/群) に本薬が 0 (生理食塩液)、50、100 又は 500 IU/kg (臨床用量の 10 倍) の投与量で単回静脈内投与され、4 日間の観察期間が設けられた。

500 IU/kg 投与群では、4 匹 (雄 3 匹、雌 1 匹) が、投与後 0~3 日にかけて死亡又は瀕死安楽死した。これらの動物では、小脳における出血、腎臓の尿細管壊死所見等が認められた。一般状態変化は、立毛が 16 匹に、鎮静が 6 匹に認められた。また、投与後 2 日まで体重当たりの摂餌量の低下が認められ、観察期間中、体重の低下も認められた。血液学的検査においては、雄で赤血球パラメータの変化及び血小板数の増加が認められた。剖検時には脾臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、肝臓、脾臓、大腿骨骨髓における造血亢進 (発現頻度の増加又は重症度の上昇) が認められたほか、雄では腎尿細管の好塩基性変化 (重症度の上昇) が認められた。

100 IU/kg 投与群では、血液学的検査において、雄で赤血球パラメータの変化が認められた。この変化は、関連する病理組織学的変化を伴わないことから、適応変化と判断されている。また、病理組織学的検査では、雌において脾臓の造血亢進 (重症度の上昇) が認められたが、血液学的検査の結果を含め、他に影響は認められなかったことから、適応変化と判断されている。

50 IU/kg 投与群では、血液学的検査において、雄で赤血球パラメータの変化が認められたものの、100 IU/kg 投与群と同様に、関連する病理組織学的変化を伴わないことから、適応変化と判断されている。

以上の結果より、無毒性量は 100 IU/kg、概略の致死量は 500 IU/kg と判断されている。

5.2 反復投与毒性試験

臨床において本薬の追加投与は行われないうこと、及び動物に対して異種タンパク質である本薬を反復投与することにより抗体産生が誘導される可能性があり、意義のある結果が得られる可能性が低いことから、反復投与毒性試験の実施意義は低いと判断され、実施されていない。

5.3 遺伝毒性試験

本薬の成分であるヒト血漿タンパク質が遺伝毒性を有するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬の成分であるヒト血液凝固因子ががん原性を有するとは考えられないこと、及び本薬の反復投与により抗体産生が誘導される可能性があり、意義のある結果が得られる可能性が低いことから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の成分であるヒト血漿タンパク質が生殖発生毒性を有するとは考えられないこと、及び本薬の反復投与により抗体産生が誘導される可能性があり、意義のある結果が得られる可能性が低いことから、生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.6 局所刺激性試験

5.6.1 静脈内投与したウサギにおける局所刺激性試験 (CTD4.2.3.6.2 : 174.1-24 試験)

ウサギ（雄 5 匹）に本薬が 125 IU（5 mL）の投与量で静脈内投与された。ウサギの片側の耳介に本薬が投与され、反対側の耳介には陰性対照として生理食塩液が投与された。投与後 2 日間の観察が行われた。本試験では本薬投与に起因する変化は認められなかった。

5.6.2 静脈内投与、動脈内投与又は静脈周囲投与したウサギにおける局所刺激性試験（CTD4.2.3.6.3：APQ0048 試験）

ウサギ（雌 3 匹/群）に本薬が表 7 に示す投与部位、投与量及び投与速度で静脈内、動脈内又は静脈周囲投与された。ウサギの右側の耳介に本薬が投与され、左側の耳介には陰性対照として生理食塩液が投与された。なお、開発の過程において、本薬の製造工程であるウイルスろ過工程で用いるウイルスろ過フィルターの \blacksquare が \blacksquare から \blacksquare に変更された（2.1.4 参照）。当該変更による影響を評価するために、投与群 5 のみ、 \blacksquare のウイルスろ過フィルターを用いて製造された本薬が用いられている。

表 7 本薬の投与部位、投与量及び投与速度

投与群	投与部位	投与量	投与速度
1	静脈内	2 mL/kg	2 mL/min
2	動脈内	2 mL/kg	2 mL/min
3	静脈周囲	0.2 mL	0.12 mL/kg/min
4	静脈内	2 mL/kg	0.12 mL/kg/min
5	静脈内	2 mL/kg	0.12 mL/kg/min
6	動脈内	2 mL/kg	0.12 mL/kg/min

投与後 3 日間の観察が行われた。本薬を臨床推奨注入速度である 0.12 mL/kg/min（3 IU/kg/min）で投与した場合、静脈内投与（投与群 4、5）及び動脈内投与（投与群 6）ともに投与局所において問題となる所見は認められなかった。一方、本薬を 2 mL/min で投与した場合、静脈内投与（投与群 1）及び動脈内投与（投与群 2）ともに、出血や血栓のような局所刺激性を示唆する所見が認められ、投与速度の差に起因して刺激性の差が生じる可能性が示唆された。本薬を静脈周囲に投与した群では、投与局所において問題となる所見は認められなかった。また、ウイルスろ過フィルターの \blacksquare の違いによる差は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された毒性試験の結果について、特段の問題はないものと判断した。本薬を比較的急速に静脈内投与した場合、投与部位血管への局所刺激性を示唆する所見が認められたが、添付文書等で注入速度に関する適切な注意喚起が行われる予定であることから、臨床上的問題が生じる可能性は低いものと判断した。

反復投与毒性試験を実施しなかったことについては以下のように考える。

本薬の反復投与により抗体産生が誘導される可能性があることから反復投与毒性試験を実施しなかったとの説明は受入れ可能である。一方、臨床試験では、本薬 2 回目投与後に肺塞栓症が発現し、死亡した症例が報告されており、本薬の薬理作用から、追加投与により TEE の発現リスクが高まる可能性があることから、医療現場において本薬の追加投与が行われないよう、適切な注意喚起が必要と考える。

遺伝毒性試験及びがん原性試験を実施しなかったことについては、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」（平成24年3月23日付薬食審査発0323第1号、ICH-S6(R1)）及び「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」（平成9年4月14日付薬審第315号、ICH-S1A）を踏まえ、受入れ可能と判断した。

生殖発生毒性試験を実施しなかったことについては以下のように考える。

血液凝固系の長期亢進状態は不育症のリスク要因となることが知られており（Obstet Gynecol 2007; 109: 1146-55）、正常動物に血液凝固因子を過量投与した場合、血液凝固亢進により個体発生、分化及び発育に対し影響を及ぼすことが想定可能と考えることから、生殖発生毒性試験を実施しなかったことは受入れ可能と判断した。一方で、妊婦及び妊娠している可能性のある女性患者に対し、緊急的に投与せざるを得ない状況においては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与されるよう、適切な注意喚起が必要と考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中のFII、FVII、FIX及びFX濃度は凝固一段法、プロテインC濃度は合成基質法により活性が測定され、単位は%（IU/dL）とされた。プロテインS濃度は、ELISA法により抗原量が測定され、活性が既知の標準物質の抗原量との比較により活性として表され、単位は%（IU/dL）とされた。

6.2 臨床薬理試験

本薬の臨床薬理試験に関する評価資料として、海外第I相試験（CTD5.3.3.1.1：1001試験）、海外第III相試験（CTD5.3.5.2.1-1：3001試験、CTD5.3.5.1.1：3002試験、CTD5.3.5.1.2：3003試験）及び国内第III相試験（CTD5.3.5.2.6：3004試験）の結果が提出された。なお、本薬の投与量は含有されるFIXの量として記載する。

6.2.1 健康な被験者における検討

6.2.1.1 海外第I相試験（CTD5.3.3.1.1：1001試験、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

18歳以上65歳以下の健康な被験者15例で薬物動態の検討が行われた。本薬50IU/kgが単回静脈内投与され、投与前及び投与終了後5分から144時間までの計20時点で血漿中のFII、FVII、FIX、FX、プロテインC及びプロテインS（以下、「各因子」）の濃度が測定された。15例全例で評価可能な薬物動態データが得られ、薬物動態パラメータは、表8の通りであった。

申請者は、本薬の投与により、各因子の血漿中濃度の上昇が認められたと説明している。

表8 本薬の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	FII	FVII	FIX	FX	プロテインC	プロテインS
t _{1/2} (h)	60.4±25.5	5.0±1.9	42.4±41.6	31.8±8.7	49.6±32.7	50.4±13.4
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	2.17±0.26	2.47±0.42	1.64±0.40	2.16±0.36	2.82±0.32	1.99±0.34

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 海外第III相試験（CTD5.3.5.2.1-1：3001試験、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

VKA 投与中に、①緊急の外科手術／侵襲的処置を要する、又は②急性出血を呈した患者（①、②ともに 18 歳以上）43 例に対し、本薬投与前に測定された各被験者の PT-INR に基づき、本薬が表 9 に示す投与量で単回静脈内投与され、ビタミン K 併用下で、投与前及び投与終了後 30 分から 48 時間までの間、血漿中の各因子の濃度が測定された。

表 9 投与量¹⁾

ベースラインの PT-INR	本薬 [IU/kg]
2~<4	25
4~6	35
>6	50

1) 体重 100kg を超える被験者については、体重 100kg として投与量を算出した。

本薬の投与に伴う各因子の血漿中濃度推移は表 10 のとおりであった。

申請者は、本薬投与後、各因子の血漿中濃度は、いずれの用量においても、投与終了後 30 分の時点で正常な成人の生理学的濃度と同程度まで上昇し、48 時間を通じて維持されたと説明している。

表 10 本薬の投与に伴う各因子の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

		血漿中濃度 (%)					
		FII	FVII	FIX	FX	プロテイン C	プロテイン S
25 IU/kg (26 例)	投与前	28.7±12.8	25.8±15.3	50.4±20.9	16.4±9.5	49.6±17.7	39.9±11.7
	30 分	90.1±15.2	52.4±19.0	85.2±26.8	95.5±16.4	112.8±19.8	75.7±12.8
	48 時間	81.3±18.6	74.8±26.0	111.4±32.3	81.4±27.2	89.5±20.0	66.7±14.4
35 IU/kg (7 例)	投与前	9.6±4.0	18.7±15.7	25.3±10.2	5.3±2.2	36.4±16.5	19.9±9.9
	30 分	99.7±25.0	52.2±25.4	71.1±20.8	124.6±39.0	125.9±28.3	61.1±17.6
	48 時間	67.4±24.7	64.3±38.1	86.4±39.2	72.9±38.5	78.1±34.7	42.0±21.9
50 IU/kg (10 例)	投与前	6.9±6.6	9.4±8.0	17.6±10.2	7.4±7.3	25.7±15.2	22.1±4.7
	30 分	114.7±27.0	51.3±21.1	82.8±20.1	157.3±42.3	141.7±33.3	89.7±20.1
	48 時間	71.7±22.4	55.7±26.7	87.1±35.3	83.4±25.9	72.5±21.9	68.3±36.0

6.2.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：3002 試験、実施期間：20 年 月～20 年 月）

VKA 投与中に、急性重篤出血を呈した 18 歳以上の患者 202 例に対し、治験薬投与前に測定された各被験者の PT-INR に基づき、本薬又は血漿が表 11 に示す投与量で単回静脈内投与され、ビタミン K 併用下で、投与前及び投与開始後 30 分から 24 時間までの間、血漿中の各因子の濃度が測定された。

表 11 投与量¹⁾

ベースラインの PT-INR	本薬 [IU/kg]	血漿 [mL/kg]
2~<4	25	10
4~6	35	12
>6	50	15

1) 体重 100kg を超える被験者については、体重 100kg として投与量を算出した。

本薬又は血漿の投与に伴う各因子の血漿中濃度は表 12 のとおりであり、急性重篤出血を呈した患者における各因子の血漿中濃度は、投与開始後 30 分の時点では血漿に対し本薬で高い値を示し、24 時間の時点では本薬と血漿とで同程度の値を示した。

表 12 本薬又は血漿の投与に伴う各因子の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

		血漿中濃度 (%)					
		FII	FVII	FIX	FX	プロテインC	プロテインS
本薬 (98例)	投与前	20.1±14.6	25.9±35.0	36.1±22.6	13.0±11.3	39.3±17.2	27.8±11.3
	30分	87.5±44.5	60.5±45.2	76.8±35.5	99.8±56.1	110.3±47.4	59.4±28.6
	24時間	77.1±22.1	114.8±165.3	88.5±35.7	83.7±27.1	90.3±27.2	47.8±16.5
血漿 (104例)	投与前	22.3±22.4	23.5±23.5	39.0±27.6	14.7±18.8	41.1±18.8	29.6±13.0
	30分	31.9±22.6	34.6±26.2	47.7±26.8	23.9±20.4	50.9±24.8	38.6±20.5
	24時間	58.1±19.6	101.3±79.0	93.0±30.0	58.2±21.8	82.8±24.3	45.4±16.0

6.2.2.3 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.2：3003試験、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

VKA 投与中に、緊急の外科手術／侵襲的処置を要する 18 歳以上の患者 168 例に対し、治験薬投与前に測定された各被験者の PT-INR に基づき、本薬又は血漿が表 11 に示す投与量で単回静脈内投与され、ビタミン K 併用下で、投与前及び投与開始後 30 分から 24 時間までの間、血漿中の各因子の濃度が測定された。

本薬又は血漿の投与に伴う各因子の血漿中濃度推移は表 13 のとおりであり、緊急の外科手術／侵襲的処置を要する患者における各因子の血漿中濃度は、投与開始後 30 分の時点では血漿に対し本薬で高い値を示し、24 時間の時点では本薬と血漿とで同程度の値を示した。

表 13 本薬又は血漿の投与に伴う各因子の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

		血漿中濃度 (%)					
		FII	FVII	FIX	FX	プロテインC	プロテインS
本薬 (87例)	投与前	32.0±19.9	36.8±59.3	48.1±25.6	19.3±19.3	48.8±19.1	45.3±18.5
	30分	84.5±20.9	60.1±44.9	71.6±25.4	82.3±23.3	97.1±22.0	80.7±31.5
	24時間	81.4±24.8	85.5±59.8	85.2±33.4	78.3±25.6	87.3±26.3	76.0±36.5
血漿 (81例)	投与前	34.8±26.2	31.1±25.2	55.8±30.5	20.8±21.4	47.6±21.4	46.2±21.0
	30分	42.5±25.7	41.6±42.9	56.2±23.1	29.8±22.5	52.5±18.7	55.8±24.7
	24時間	65.6±23.7	83.7±58.9	93.7±34.3	60.2±22.4	78.1±24.8	69.3±27.5

6.2.2.4 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.6：3004試験、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

VKA 投与中に、①緊急の外科手術／侵襲的処置を要する、又は②急性重篤出血を呈した日本人患者（①、②ともに 20 歳以上）11 例に対し、本薬投与前に測定された被験者の PT-INR に基づき、本薬が表 9 に示す投与量で単回静脈内投与され、ビタミン K 併用下で、投与前及び投与終了後 30 分から 24 時間までの間、血漿中の各因子の濃度が測定された。

本薬の投与に伴う各因子の血漿中濃度推移は表 14 のとおりであった。

申請者は、日本人においても、外国人と同様に、本薬投与後、各因子の血漿中濃度が速やかに上昇したと説明している。

表 14 本薬の投与に伴う各因子の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

	血漿中濃度 (%)		
	投与前	30分	24時間
FII	24.0±11.3	81.3±20.4	69.4±20.1
FVII	21.6±12.8	53.2±19.7	73.2±43.5
FIX	38.1±15.9	75.3±17.7	80.5±28.1
FX	14.6±7.3	92.3±27.9	77.2±26.6
プロテインC	39.0±12.9	103.9±28.2	81.8±31.2
プロテインS	37.9±9.7	84.6±20.2	65.5±15.8

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の用法・用量について以下のように説明している。

血漿中の各因子の濃度は、PT-INR の上昇に伴い、50～10%程度にまで低下することが知られている (Arch Pathol Lab Med 2011; 135: 490-4、Thrombosis Res 2000; 98: 467-71 等)。1001 試験の結果から、FIX の IR を 1 IU/kg あたり 1.6 IU/dL と仮定すると、25、35 及び 50 IU/kg の本薬を投与したときの血漿中 FIX 濃度の増加量はそれぞれ 40%、56%及び 80%であることから、投与前の PT-INR の値に応じた用量を投与することによって、血漿中の各因子の濃度を速やかかつ生理学的濃度を上回ることなく補充することが可能と予想された。したがって、臨床試験においては、投与前の PT-INR の値に応じた用量 (表 9 及び 11) を設定することとした。臨床試験の結果、低下していた血漿中の各因子の濃度がいずれの用量においても正常な成人の生理学的濃度と同程度まで上昇することが確認された。

機構は、提出された臨床薬理に関する資料及び申請者の説明から、投与前の PT-INR に応じて本薬の用量を設定したことは受入れ可能と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 1001 試験)、海外第 III 相試験 3 試験 (CTD5.3.5.1.1 : 3002 試験、CTD5.3.5.1.2 : 3003 試験、CTD5.3.5.2.1-1 : 3001 試験)、並びに国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.2.6 : 3004 試験) の成績が提出された。臨床試験の一覧を表 15 に示す。なお、本薬の投与量は含有される FIX の量として記載する。

表 15 臨床試験一覧

	試験番号	相	実施国 (施設数)	対象	投与被験者数	用法・用量の概略
海外	1001	I	ドイツ (■)	健康人 (18 歳以上 65 歳以下)	15 例	本薬 50 IU/kg を単回投与。
	3002	III	米国 (■)、ベラルーシ (■)、ブルガリア (■)、ロシア (■)、ウクライナ (■)、アルメニア (■)	VKA 投与中に急性重篤出血を呈した患者 (18 歳以上)	212 例 (本薬群 103 例、血漿群 109 例)	治験薬投与前の PT-INR に基づき、本薬 25～50 IU/kg 又は血漿 10～15mL/kg を単回投与。
	3003	III	米国 (■)、ベラルーシ (■)、ロシア (■)、レバノン (■)、ブルガリア (■)、ルーマニア (■)	VKA 投与中に、緊急の外科手術/侵襲的処置を要する患者 (18 歳以上)	176 例 (本薬群 88 例、血漿群 88 例)	治験薬投与前の PT-INR に基づき、本薬 25～50 IU/kg 又は血漿 10～15mL/kg を単回投与。
	3001	III	ドイツ (■)、ハンガリー (■)、オーストリア (■)、リトアニア (■)、ポーランド (■)、イスラエル (■)、スイス (■)、オランダ (■)	VKA 投与中に、①緊急の外科手術/侵襲的処置を要する患者、又は②急性出血を呈した患者 (18 歳以上)	43 例 (手術群 26 例、出血群 17 例)	本薬投与前の PT-INR に基づき、本薬 25～50 IU/kg を単回投与。
国内	3004	III	日本 (■)	VKA 投与中に、①緊急の外科手術/侵襲的処置を要する患者、又は②急性重篤出血を呈した患者 (20 歳以上)	11 例 (手術群 5 例、出血群 6 例)	本薬投与前の PT-INR に基づき、本薬 25～50 IU/kg を単回投与。

臨床試験の概略を以下に示す。なお、各試験における薬物動態の検討結果については、6.2の項に記載した。

7.1 第I相試験

7.1.1 海外第I相試験 (CTD5.3.3.1.1 : 1001 試験、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

18歳以上65歳以下の健康人(目標被験者数:15例)を対象に、本薬単回投与時の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 50 IU/kg を単回静脈内投与することとされた。

本試験には15例が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、観察期間中(投与11日目まで)、7%(1/15例)に1件(鼻咽頭炎)の有害事象が認められた。副作用、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第III相試験

7.2.1 海外第III相試験 (CTD5.3.5.1.1 : 3002 試験、実施期間 20 年 月 ~ 20 年 月)

VKA 投与中に、PT-INR が2以上で、急性重篤出血を呈した18歳以上の患者(目標被験者数:176例(本薬群:88例、血漿群:88例)(試験期間中に「目標被験者数:212例(本薬群:106例、血漿群:106例)」に変更))を対象に、本薬の血漿に対する非劣性を検証することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、治験薬投与前(試験中に「治験薬投与前3時間以内」に変更)に測定された各被験者のPT-INRに基づいて、本薬又は血漿を表16に示す投与量で単回静脈内投与することとされた。また、全ての被験者に対して、可能な限り早期に、ビタミンK1を静脈内投与することとされた。

表16 投与量¹⁾

ベースラインのPT-INR	本薬 [IU/kg]	血漿 [mL/kg]
2~<4	25	10
4~6	35	12
>6	50	15

1) 体重100kgを超える被験者については、体重100kgとして投与量を算出した。

無作為化された216例(本薬群:107例、血漿群:109例)がITT集団とされた。ITT集団のうち、治験薬を投与された212例(本薬群:103例、血漿群:109例)がITT-S集団とされた。ITT-S集団のうち、治療薬投与前のPT-INRが1.3を超え、急性重篤出血を呈した被験者202例(本薬群:98例、血漿群:104例)がITT-E集団とされた。

主要評価項目は、止血効果及びPT-INRが投与終了後30分の時点で1.3以下に低下(以下、「PT-INRが速やかに低下」)した被験者の割合とされ、これらはco-primary endpointとされた。両方の指標で非劣性が検証できた場合に、本薬の血漿に対する非劣性が示され、試験成功とみなすこととされた。止血効果は、追加の止血処置の有無、出血の主観的/客観的徴候の改善等を指標とした、3段階の評価基準(優、良、劣/無)が事前に規定され、当該基準に基づいて、治験薬投与開始から24時間の間にEABにより評価された。なお、3段階の評価基準のうち、「優」又は「良」と判定された場合を「有効」として定義された。

止血効果（「有効」と判定された被験者の割合）について、本薬群と血漿群の投与群間差（本薬群－血漿群）の95%CIの下限值は、事前に設定された非劣性限界値（－10%）を上回ったことから、本薬群の血漿群に対する非劣性が検証された（表17）。

表17 止血効果（ITT-E 集団）

「有効」と判定された被験者の割合 (被験者数 (%) [95%CI])		投与群間差 (本薬群－血漿群) (%) [95%CI]
本薬群 (98 例)	血漿群 (104 例)	
71 (72.4) [63.6, 81.3]	68 (65.4) [56.2, 74.5]	7.1 [-5.8, 19.9]

PT-INR が速やかに低下した被験者の割合について、本薬群と血漿群の投与群間差（本薬群－血漿群）の95%CIの下限值は、事前に設定された非劣性限界値（－10%）を上回ったことから、本薬群の血漿群に対する非劣性が検証された（表18）。

表18 PT-INR（ITT-E 集団）

PT-INR が速やかに低下した被験者の割合 (被験者数 (%) [95%CI])		投与群間差 (本薬群－血漿群) (%) [95%CI]
本薬群 (98 例)	血漿群 (104 例)	
61 (62.2) [52.6, 71.8]	10 (9.6) [3.9, 15.3]	52.6 [39.4, 65.9]

安全性について、観察期間中（投与10日目まで）、本薬群の64.1%（66/103例）に271件、血漿群の65.1%（71/109例）に227件の有害事象が認められた。いずれかの群で4%以上に発現した有害事象及び副作用は表19のとおりである。

表19 いずれかの群で4%以上に発現した有害事象及び副作用（ITT-S 集団）

	有害事象				副作用			
	本薬群 (103 例)		血漿群 (109 例)		本薬群 (103 例)		血漿群 (109 例)	
	例数 (%)	件数						
頭痛	11 (10.7)	11	4 (3.7)	4	1 (1.0)	1	0	0
末梢性浮腫	6 (5.8)	6	7 (6.4)	7	1 (1.0)	1	2 (1.8)	2
不眠症	6 (5.8)	6	3 (2.8)	3	0	0	0	0
便秘	5 (4.9)	5	8 (7.3)	8	0	0	0	0
低血圧	5 (4.9)	5	3 (2.8)	4	0	0	0	0
胸水	5 (4.9)	5	1 (0.9)	1	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (1.9)	2	6 (5.5)	6	0	0	0	0
うっ血性心不全	2 (1.9)	2	5 (4.6)	6	0	0	1 (0.9)	1

観察期間中（投与45日目まで）、死亡は、本薬群で10例（突然死、呼吸不全、頭蓋内出血、心不全、肺癌第4期・細胞タイプ不明、ブドウ球菌性敗血症、心筋梗塞、心肺停止、膵癌、急性腎不全各1例）、血漿群で5例（遠隔転移を伴う肺癌、敗血症性ショック、肝不全、出血性貧血、感染各1例）に認められたが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。なお、本薬投与43日目に因果関係が否定できない重篤な有害事象（虚血性脳卒中）を発症した本薬群の1例が、投与46日目に死亡した。

観察期間中（投与 45 日目まで）、重篤な有害事象は、本薬群の 31.1%（32/103 例）に 41 件（虚血性脳卒中 3 件、心房粗動、頭蓋内出血、肺炎、呼吸不全、深部静脈血栓症各 2 件、うっ血性心不全、心不全、心筋梗塞、心肺停止、洞性徐脈、痙攣、頭痛、ブドウ球菌性敗血症、尿路感染、消化管出血、下痢、出血性腸憩室、胃食道逆流性疾患、胸水、呼吸窮迫、肺癌第 4 期・細胞タイプ不明、食道腺癌、膵癌、血腫、末梢血管障害、出血性ショック、慢性胆嚢炎、肝障害、硬膜下血腫、脱水、急性腎不全、突然死、椎間板変性症各 1 件）、血漿群の 23.9%（26/109 例）に 37 件（うっ血性心不全 5 件、心筋虚血、脳症、くも膜下出血、貧血、慢性心不全各 2 件、心不全、心筋梗塞、脳血管発作、肺炎、菌血症、蜂巣炎、胃腸炎、感染、敗血症性ショック、消化管出血、小腸閉塞、呼吸不全、胸水、遠隔転移を伴う肺癌、肝転移、出血性貧血、肝不全、医療機器位置異常、脊椎骨折、水分過負荷、低血糖、急性腎不全各 1 件）認められた。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本薬群の 2 例に 2 件（虚血性脳卒中、深部静脈血栓症各 1 件）、血漿群の 4 例に 4 件（心筋虚血 2 件、呼吸不全、水分過負荷各 1 件）認められ、転帰は、死亡とされた本薬群の 1 件（虚血性脳卒中）を除き、いずれも回復とされた。投与中止に至った有害事象は血漿群に 3 例に 3 件（水分過負荷、輸血反応、高熱各 1 件）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されず、転帰は回復とされた。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.2：3003 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月）

VKA 投与中に、PT-INR が 2 以上で、24 時間以内に緊急の外科手術／侵襲的処置を要する 18 歳以上の患者（目標被験者数：100～210 例（本薬群：50～105 例、血漿群：50～105 例）（試験中に「目標被験者数：176 例（本薬群：88 例、血漿群：88 例）」に変更））を対象に、本薬の血漿に対する非劣性を検証することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、治験薬投与前（試験中に「治験薬投与前 3 時間以内」に変更）に測定された各被験者の PT-INR に基づいて、本薬又は血漿を表 16 に示す投与量で単回静脈内投与することとされた。また、全ての被験者に対して、可能な限り早期に、ビタミン K1 を静脈内投与することとされた。

無作為化された 181 例（本薬群：90 例、血漿群：91 例）のうち、選択基準（PT-INR \geq 2）を満たさなかった 2 例を除く 179 例（本薬群：89 例、血漿群：90 例）が IIT 集団とされた。IIT 集団のうち、治験薬を投与された 176 例（本薬群：88 例、血漿群：88 例）が IIT-S 集団とされた。IIT-S 集団のうち、治療薬投与前の PT-INR が 1.3 を超え、緊急の外科手術／侵襲的処置を受けた被験者 168 例（本薬群：87 例、血漿群：81 例）が IIT-E 集団とされた。

主要評価項目は、止血効果及び PT-INR が速やかに低下した被験者の割合とされ、これらは co-primary endpoint とされた。両方の指標で非劣性が検証できた場合に、本薬の血漿に対する非劣性が示され、試験成功とみなすこととされた。止血効果は、血液製剤の追加投与の有無、失血量等を指標とした、3 段階の評価基準（優、良、劣／無）が事前に規定され、当該基準に基づいて、治験薬投与開始から外科手術／侵襲的処置が終了するまでの間に、DSMB（試験中に「治験担当医師」に変更）により評価された。なお、3 段階の評価基準のうち、「優」又は「良」と判定された場合を「有効」として定義された。

止血効果（「有効」と判定された被験者の割合）について、本薬群と血漿群の投与群間差（本薬群－血漿群）の 95%CI の下限値は、事前に設定された非劣性限界値（-10%）を上回ったことから、本薬群の血漿群に対する非劣性が検証された（表 20）。

表 20 止血効果 (ITT-E 集団)

「有効」と判定された被験者の割合 (被験者数 (%) [95%CI])		投与群間差 (本薬群－血漿群) (%) [95%CI]
本薬群 (87 例)	血漿群 (81 例)	
78 (89.7) [83.3, 96.1]	61 (75.3) [65.9, 84.7]	14.3 [2.8, 25.8]

PT-INR が速やかに低下した被験者の割合について、本薬群と血漿群の投与群間差 (本薬群－血漿群) の 95%CI の下限値は、事前に設定された非劣性限界値 (−10%) を上回ったことから、本薬群の血漿群に対する非劣性が検証された (表 21)。

表 21 PT-INR (ITT-E 集団)

PT-INR が速やかに低下した被験者の割合 (被験者数 (%) [95%CI])		投与群間差 (本薬群－血漿群) (%) [95%CI]
本薬群 (87 例)	血漿群 (81 例)	
48 (55.2) [44.7, 65.6]	8 (9.9) [3.4, 16.4]	45.3 [31.9, 56.4]

安全性について、観察期間中 (投与 10 日目まで)、本薬群の 55.7% (49/88 例) に 238 件、血漿群の 60.2% (53/88 例) に 235 件の有害事象が認められた。いずれかの群で 4%以上に発現した有害事象及び副作用は表 22 のとおりである。

表 22 いずれかの群で 4%以上に発現した有害事象及び副作用 (ITT-S 集団)

	有害事象				副作用			
	本薬群 (88 例)		血漿群 (88 例)		本薬群 (88 例)		血漿群 (88 例)	
	例数 (%)	件数						
貧血	11 (12.5)	11	10 (11.4)	10	0	0	1 (1.1)	1
便秘	10 (11.4)	10	4 (4.5)	4	1 (1.1)	1	0	0
低カリウム血症	7 (8.0)	7	8 (9.1)	9	0	0	0	0
低血圧	7 (8.0)	7	6 (6.8)	6	0	0	0	0
悪心	7 (8.0)	7	4 (4.5)	4	1 (1.1)	1	0	0
末梢性浮腫	6 (6.8)	6	6 (6.8)	6	0	0	1 (1.1)	1
心房細動	6 (6.8)	7	4 (4.5)	4	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
頻脈	5 (5.7)	5	1 (1.1)	1	0	0	0	0
湿性咳嗽	4 (4.5)	4	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	4 (4.5)	4	3 (3.4)	3	0	0	0	0
発熱	3 (3.4)	3	5 (5.7)	5	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
肺水腫	1 (1.1)	1	5 (5.7)	5	0	0	2 (2.3)	2

観察期間中 (投与 45 日目まで)、死亡は、本薬群で 3 例 (腸閉塞、肺癌第 4 期・細胞タイプ不明、胃腸出血各 1 例)、血漿群で 8 例 (肺塞栓症、心停止、敗血症性ショック、気管支肺炎／呼吸不全／敗血症、急性心筋梗塞、腫瘍出血、うっ血性心不全、死亡 (死因不明) 各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。

観察期間中 (投与 45 日目まで)、重篤な有害事象は、本薬群の 25.0% (22/88 例) に 34 件 (胃腸出血、上部消化管出血各 3 件、貧血、急性腎不全各 2 件、低血糖、創部ドレナージ、処置後分泌物、末梢静脈

疾患（静脈不全）、血栓症、尿路感染、呼吸不全、虚血性脳卒中、後腹膜出血、全身性炎症反応症候群、心停止、誤嚥性肺炎、肺癌第4期・細胞タイプ不明、脳症、急性呼吸不全、認知症、心房細動、深部静脈血栓症、うっ血性心不全、硬膜下血腫、軟部組織壊死、大静脈損傷、腸閉塞、心肺不全各1件）、血漿群の26.1%（23/88例）に38件（呼吸不全、肺炎各3件、急性心筋梗塞、敗血症各2件、腹腔内血腫、塞栓性脳梗塞、うっ血性心不全、処置後分泌物、創壊死、深部静脈血栓症、肺塞栓症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、急性肺水腫、貧血、尿路性敗血症、硬膜下血腫、くも膜下出血、高血圧、処置後出血、誤嚥性肺炎、血腫、胸水、急性胆嚢炎、死亡、心停止、ショック、昏睡、敗血症性ショック、気管支肺炎、腫瘍出血、心房細動、上腹部痛各1件）認められた。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本薬群の3例に4件（虚血性脳卒中、深部静脈血栓症、血栓症、末梢静脈疾患（静脈不全）各1件）、血漿群の3例に3件（塞栓性脳梗塞、深部静脈血栓症、急性肺水腫各1件）認められた。転帰は、未回復とされた本薬群の1件（末梢静脈疾患（静脈不全））を除き、いずれも回復とされた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.3 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.6：3004試験、実施期間20■■年■■月～20■■年■■月）

VKA投与中に、PT-INRが2以上で、①24時間以内に緊急の外科手術／侵襲的処置を要する患者、又は②急性重篤出血を呈した患者（①、②ともに20歳以上）（目標被験者数：10例（手術群：5例、出血群：5例））を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬投与前に測定された各被験者のPT-INRに基づいて、表23に示す投与量で本薬を単回静脈内投与することとされた。また、全ての被験者に対して、ビタミンKを投与することとされた。

表23 投与量¹⁾

ベースラインのPT-INR	本薬 [IU/kg]
2～<4	25
4～6	35
>6	50

1) 体重100kgを超える被験者については、体重100kgとして投与量を算出した。

本試験には11例（手術群：5例、出血群：6例）が組み入れられ、全例がFAS及び安全性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、本薬投与前及び本薬投与終了後30分に測定されたPT-INRとされ、結果は表24のとおりであった。PT-INRが速やかに低下した被験者は11例中9例（81.8%）であった。

表24 PT-INR (FAS)

	手術群 (5例)	出血群 (6例)
本薬投与前	3.13 [2.11, 5.82]	4.76 [2.26, 10.56]
本薬投与後30分	1.25 [1.07, 1.92]	1.11 [1.01, 1.38]

中央値 [範囲]

また、副次評価項目として止血効果が評価された。緊急の外科手術／侵襲的処置における止血効果は、4段階の評価基準（非常に良好、良好、疑わしい、なし）が事前に規定され、当該基準に基づいて、本薬投与開始から外科手術／侵襲的処置が終了するまでの間に、治験責任医師により評価された。急性重篤出血に対する止血効果は、追加の止血処置の有無、出血の主観的／客観的徴候の改善等を指標とした、3段階の評価基準（優、良、劣／無）が事前に規定され、当該基準に基づいて、本薬投与開始から24時

間の間に治験責任医師により評価された。なお、3段階の評価基準のうち、「優」又は「良」と判定された場合を「有効」として定義された。手術群では、「非常に良好」が4例、「良好」が1例であった。出血群では、「優」が2例、「良」が1例、「劣/無」が2例であった（「有効」の割合：60%（3/5例））。外傷性頭蓋内出血のため本薬を投与した1例は、血腫の容積が測定できなかったことから、止血効果が評価されなかった。

安全性について、観察期間中（投与14日目まで）、手術群の100%（5/5例）に23件、出血群の83.3%（5/6例）に18件の有害事象が認められた。2例以上に発現した有害事象は、背部痛及び便秘各2例3件、口腔ヘルペス2例2件であった。副作用は、手術群において、脾臓梗塞及び心房血栓症が各1例1件認められた。

観察期間中（投与45日目まで）、重篤な有害事象は、手術群の3例に7件（ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、心房血栓症、高炭酸ガス血症、麻痺性イレウス、気胸、脾臓梗塞、敗血症各1件）、出血群の2例に2件（硬膜下血腫、器質化肺炎各1件）、認められた。本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、手術群において、2例に2件（脾臓梗塞、心房血栓症各1件）認められたが、いずれも治験責任医師により臨床的重要性が低く、追跡調査は不要と判断されたために、転帰は不明とされた。死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.4 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1-1：3001試験、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

VKA投与中に、PT-INRが2を超えて、①緊急の外科手術/侵襲的処置を要する患者、又は②急性出血を呈した患者（①、②ともに18歳以上）（目標被験者数：40例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬投与前2時間以内に測定された各被験者のPT-INRに基づいて、本薬を表23に示す投与量で単回静脈内投与することとされた。なお、体重100kgを超える被験者については、体重100kgとして投与量を算出することが、試験中に追加で規定された。また、全ての被験者に対して、ビタミンKを静脈内投与することとされた。

本試験には44例が組み入れられ、本薬を投与された43例（手術：26例、出血：17例）がITT集団及び安全性解析集団とされた。

主要評価項目は、PT-INRの速やかな低下とされた。

PT-INRが速やかに低下した被験者の割合は、ITT集団において、93%（40/43例）[95%CI: 81.5, 98.1]であった。

また、副次評価項目として止血効果が評価された。止血効果は、4段階の評価基準（非常に良好、良好、疑わしい、なし）が事前に規定され、当該基準に基づいて、治験責任医師により評価された。その結果、「非常に有効」が93.0%（40/43例）、「良好」が4.7%（2/43例）、「疑わしい」が2.3%（1/43例）であった。

安全性について、観察期間中（投与7～10日目まで）、58.1%（25/43例）に67件の有害事象が認められた。2例以上に発現した有害事象は、創合併症7例22件、発熱5例5件、悪心4例4件、不眠症2例3件、嘔吐及び高血圧各2例2件であった。本薬との因果関係が否定できない有害事象は、肺塞栓症及び臨床検査異常が各1例1件認められた。

死亡は、観察期間中（投与7～10日目まで）、3例（肺塞栓症、心臓死、急性呼吸不全/急性腎不全/膿胸各1例）に認められ、投与26日目及び80日目に2例（血行動態不安定、心不全各1例）に認められた。肺塞栓症を除き、本薬との因果関係は否定された。

観察期間中（投与 7～10 日目まで）、重篤な有害事象は、6 例に 9 件（肺塞栓症、心臓死、急性呼吸不全、急性腎不全、膿胸、末梢血管塞栓症、大脳動脈塞栓症、胃癌、出血性十二指腸潰瘍各 1 件）認められた。本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、1 例に 1 件（肺塞栓症）認められ、転帰は死亡とされた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R. 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、日本人患者における本薬の有効性及び安全性評価にあたって、海外臨床試験成績を利用可能と考えた理由について、内因性及び外因性民族的要因による影響を踏まえて説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

以下の点から、海外臨床試験成績を利用して、日本人患者における有効性及び安全性を説明することは可能と考える。

- ・ VKA 投与を行う目的や VKA 投与患者の疾患・状態は国内外で同様である。
- ・ VKA の投与中は PT-INR を指標とした血液凝固能のモニタリングが行われているにもかかわらず、一定数の患者に出血が生じることは、国内外で同様である（Circ J 2007; 71: 761-5、Chest 2008; 133(6 Suppl): 257S-98S）。
- ・ 本薬の成分である血液凝固因子は内因性タンパク質であることから、一般的に民族による薬物動態プロファイルの差はないと考えられる。また、国内第Ⅲ相試験（3004 試験）及び海外第Ⅲ相試験（3001～3003 試験）において、日本人と外国人で同様の血漿中濃度推移が見られている（6.2.2.4 参照）。
- ・ 国内第Ⅲ相試験（3004 試験）及び海外第Ⅲ相試験（3002、3003 試験）の対象集団は同様であり、日本人と外国人で、止血効果及び PT-INR の変化について矛盾のない結果が得られている（7.R.2 参照）。

機構は以下のように考える。

申請者の説明に加え、VKA 投与中に出血を呈した場合、又は緊急の外科手術／侵襲的処置を要する場合の対応方針としては、血漿等を用いてビタミン K 依存性凝固因子を投与することとビタミン K を投与することが、国内外ともに推奨されていること（心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）、Br J Haematol 2011, 154: 311-24 等）から、内因性・外因性要因について、国内外の差異は小さく、海外臨床試験成績の利用は可能と考える。

以上より、本薬の有効性について、血漿を対照とした無作為化比較試験である海外第Ⅲ相試験（3002、3003 試験）を主要な試験とし、日本人患者を対象とした 3004 試験を含めて、評価することとした。また、安全性については、評価資料として提出された全ての臨床試験の有害事象の発現状況を評価することとした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 評価項目について

海外第Ⅲ相試験（3002、3003 試験）において、臨床的指標である止血効果に加え、PT-INR を主要評価項目に設定した理由、また、海外第Ⅲ相試験（3001 試験）及び国内第Ⅲ相試験（3004 試験）において、PT-INR を主要評価項目に設定した理由について、申請者は以下のように説明している。

PT-INR は、VKA 投与中の患者において、急性重篤出血を呈した場合、及び緊急の外科手術／侵襲的処置を要する場合も含め、血液凝固能の把握や治療方針を決定するために不可欠な客観的パラメータとして、各国の臨床ガイドラインで推奨され、臨床現場で広く使用されていることから、本薬の臨床試験において、PT-INR が速やかに低下することを評価することとした。

機構は以下のように考える。

PT-INR の速やかな低下と止血達成等の臨床的効果との関連の有無について、現時点で評価は定まっていない（Thromb Haemost 2003; 89: 278-83、Arch Neurol 2008; 65: 1320-5 等）。したがって、PT-INR が速やかに低下することの臨床的意義は明らかではないと考える。一方で、申請者が説明するように、臨床現場において、VKA 投与中の患者が急性出血を呈した場合、又は緊急の外科手術／侵襲的処置を要する場合に、当該患者の血液凝固能の把握や治療方針の決定のために不可欠な客観的パラメータとして、PT-INR が臨床現場において広く使用されていることは理解する。また、PT-INR を指標としたプロトロンビン複合体の臨床試験はこれまでに複数報告されている（Vox Sang 2010; 99: 251-60、Neurosurgery 1999; 45: 1113-8 等）。したがって、3002 及び 3003 試験において、臨床的指標である止血効果とともに、PT-INR が速やかに低下することを合わせて評価したことは受入れ可能と考える。また、3001 及び 3004 試験においては、副次評価項目とされた止血効果も合わせて評価することとする。

7.R.2.2 急性重篤出血時の投与における有効性について

申請者は、急性重篤出血時の投与における有効性について以下のように説明している。

3002 試験では、止血効果及び PT-INR の速やかな低下を指標とした本薬群と血漿群の比較において、それぞれの指標で本薬群の血漿群に対する非劣性が検証されたことから（表 17、18）、急性重篤出血時の投与における有効性が示された。3004 試験の出血群においても、3002 試験と同様、一定の止血効果（「有効」の割合：60%（3/5 例））と PT-INR の速やかな低下（表 24）が認められた。

7.R.2.3 緊急の外科手術／侵襲的処置時の投与における有効性について

申請者は、緊急の外科手術／侵襲的処置時の投与における有効性について以下のように説明している。

3003 試験では、止血効果及び PT-INR の速やかな低下を指標とした本薬群と血漿群の比較において、それぞれの指標で本薬群の血漿群に対する非劣性が検証されたことから（表 20、21）、緊急の外科手術／侵襲的処置時の投与における有効性が示された。3004 試験の手術群においても、3003 試験と同様、高い止血効果（「非常に良好」又は「良好」の割合：100%（5/5 例））と、PT-INR の速やかな低下（表 24）が認められている。

機構は、3002 及び 3003 試験において、血漿に対する本薬の非劣性が示され、急性重篤出血時、及び緊急の外科手術／侵襲的処置時の投与における本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本薬の安全性について

申請者は、本薬について、①TEE 及び②ショック・アナフィラキシーの発現リスクを有するものの、臨床試験の結果から本薬は忍容可能であると説明している。

機構は、本薬の安全性に関する申請者の説明は受入れ可能と考える。また、リスクを有するとされた、①TEE 及び②ショック・アナフィラキシーについては以下で検討を行った。

7.R.3.2 血栓塞栓性事象 (TEE) について

TEE に関連する有害事象の発現状況について、申請者は以下のように説明している。

プロトロンビン複合体製剤の投与に伴い、TEE のリスクが増大する可能性がある (Thromb Res 1999; 95: S13-7)。本薬の臨床試験において発現した TEE は表 25 のとおりである。3002 及び 3003 試験において、本薬群と血漿群の TEE の発現傾向は同様であった。日本人を対象とした 3004 試験は、被験者数が限られ、対照群も設定されていなかったことから、TEE の発現割合について、海外臨床試験での発現割合と直接比較することはできないと考える。

表 25 臨床試験での TEE の発現状況 (安全性解析対象集団又は ITT-S 集団)

	3001 試験 (43 例)		3002 試験				3003 試験				3004 試験			
			本薬群 (103 例)		血漿群 (109 例)		本薬群 (88 例)		血漿群 (88 例)		出血群 (6 例)		手術群 (5 例)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
TEE 発現	2 (4.7)	3	8 (7.8)	9	7 (6.4)	8	6 (6.8)	7	7 (8.0)	7	0 (0.0)	0	2 (40.0)	2
重篤な TEE	2 (4.7)	3	5 (4.9)	6	4 (3.7)	4	3 (3.4)	3	6 (6.8)	6	0 (0.0)	0	2 (40.0)	2
因果関係 が否定で きない TEE	1 (2.3)	1	4 (3.9)	4	3 (2.8)	3	4 (4.5)	4	2 (2.3)	2	0 (0.0)	0	2 (40.0)	2

海外の製造販売後の安全性情報において、本薬の国際誕生日 (1996 年 2 月 16 日) から 2015 年 12 月 4 日までに、TEE は 45 件報告されている。そのうち本薬との因果関係が否定できないものは 37 件であった。急性重篤出血時、又は緊急の外科手術/侵襲的処置時に本薬の投与を受けた VKA 投与中の患者についての報告は、45 件中 24 件であり、報告率は 42617 例につき 1 件であった。転帰が死亡とされたのは 24 件中 11 件であった。

報告された TEE の大部分は、高齢の患者において、心房細動、心筋梗塞、2 型糖尿病、虚血性心疾患等の併存疾患、急性外傷、腹膜炎等の腹腔内感染、又は外科手術/侵襲的処置の合併症に起因する複雑な臨床状況において発現していた。また、多くの場合、本薬と同時に血液製剤が投与されていた。そのため、他のリスク因子が原因である可能性も高いと考える。

また、TEE の発現時期について、3002 及び 3003 試験では、TEE を発現した患者の大部分が、本薬投与後、VKA を含む抗凝固薬の投与再開前に TEE を発現していた (本薬群 : 71.4% (10/14 例)、血漿群 : 71.4% (10/14 例))。3001 及び 3004 試験では、TEE を発現した 4 例中 3 例が、VKA を含む抗凝固薬の投与再開前に TEE を発現していた。本薬投与後の抗凝固薬の投与再開については、現時点で明確なガイドラインや普遍的なコンセンサスはないため、患者の状態に基づき、出血のリスクと TEE のリスクを考慮した上で、医師が慎重に判断する必要があると考える。

以上の臨床試験及び製造販売後の情報、本薬の薬理作用、並びに本薬が投与される患者の状態を鑑みると、本薬投与後に TEE が発現する可能性は否定できず、また、発現した場合、重篤で生命を脅かす可

能性がある。したがって、添付文書で注意喚起を行い、製造販売後の調査で TEE の発現状況、頻度、発現時期等の情報を収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

VKA は血栓塞栓症の治療及び予防を目的として投与されることから、VKA が投与されている患者は、基礎疾患による TEE の発現リスクを有している。したがって、急性重篤出血、又は緊急の外科手術／侵襲的処置に際し、VKA を休薬した段階で、患者は既に TEE 発現リスクに曝されており、本薬投与によりそのリスクがさらに高まることは推測可能である。したがって、出血のリスクと、本薬投与に伴う TEE リスク増大の可能性の両者を考慮した上で、本薬投与の必要性を慎重に検討し、本薬投与によるベネフィットが上回ると想定される症例において、適切なタイミングで投与されることが重要と考える。

また、本薬投与後の VKA を含む抗凝固薬の投与再開については、抗凝固薬を投与しないことによる TEE 発現リスクと、抗凝固薬を投与することによる出血のリスクの両者を考慮して、個々の患者ごとに、再開の要否、再開時期、抗凝固薬の種類、用法・用量等を検討することが適切と考える。

以上、本薬の TEE 発現に関する情報は、本薬投与後の抗凝固薬の投与再開に関する情報を含め、極めて重要であることから、製造販売後に情報収集し、得られた情報について、適切かつ速やかに、臨床現場に提供する必要があると考える。

7.R.3.3 ショック・アナフィラキシーについて

申請者は、ショック・アナフィラキシーについて以下のように説明している。

本薬の臨床試験ではショック・アナフィラキシーを含む過敏症反応は認められなかったが、本薬の国際誕生日（1996年2月16日）から2015年12月4日までに、17件の過敏症反応が報告された。当該17件の中には、重度のアナフィラキシーショックが1件、アナフィラキシー反応又はアナフィラキシー反応疑いが4件含まれている。

ショック・アナフィラキシーが発現した場合、重篤で生命を脅かす可能性がある。したがって、添付文書で注意喚起を行い、製造販売後の調査でショック・アナフィラキシーの発現状況、頻度、発現時期等の情報を収集する予定である。

機構は、本薬はタンパク質製剤であり、ショック・アナフィラキシーの発現リスクを潜在的に有していること、及び海外の製造販売後においてアナフィラキシー反応等の発現報告がされていることから、添付文書等において注意喚起を行うことが適切と考える。また、ショック・アナフィラキシーの発現に関する情報は極めて重要であることから、製造販売後に情報収集し、得られた情報について、適切かつ速やかに、臨床現場に提供する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置づけについて

血栓塞栓症の治療及び予防に対して投与される VKA は、ビタミン K 依存性血液凝固因子 (FII、FVII、FIX、FX) の生合成を阻害し、血中のビタミン K 依存性血液凝固因子を低下させることによって血栓塞栓症のリスクを低減する。

VKA 投与中に出血を呈した患者に対しては、通常、一般的な救急処置が行われ、必要に応じてビタミン K が投与される。VKA 投与中に、早急な止血対応が求められる重篤な出血を呈した場合に投与可能

な薬剤として、新鮮凍結人血漿（新鮮凍結血漿-LR「日赤」（日本赤十字社））が承認されている。また、緊急の外科手術／侵襲的処置に対しても、急性重篤出血に準じた対処が推奨されている（心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版））。

申請者は、本薬は、血漿と同様、VKA 投与中に急性重篤出血を呈した場合、又は緊急の外科手術／侵襲的処置を要する場合における治療選択肢の一つとして位置づけられると説明している。

また、申請者は、本薬には、以下のような特徴があると説明している。

- 本薬は血漿と異なり、ABO 血液型に従って投与する必要がない。
- 血漿は使用前に融解の必要があるが、本薬は融解の必要がないこと、及び本薬は血漿と比べて投与容量が少ないことから、投与終了までに要する時間が短い。
- 本薬の製造工程には病原体の不活化／除去工程が含まれている。

機構は本薬の臨床的位置づけについて以下のように考える。

提出された臨床試験成績から、本薬の血漿に対する非劣性が示され、本薬の有効性が期待されることから、申請者が説明するとおり、本薬は既存の血漿と同様、治療選択肢の一つとして位置づけることは可能と考える。なお、従来から VKA を休薬せずに行われている出血リスクの低い手術／処置、及び VKA 休薬により VKA の作用を減弱させることが可能な時間的猶予のある待機的な手術／処置に関しては、本薬の投与対象にはならないと考える。また、本薬については、申請者が説明する特徴がある一方、血漿には本薬には含まれない他の血液凝固因子が含まれるという特徴がある。本薬と血漿の使い分けについては、本薬及び血漿それぞれの特徴を踏まえ、個々の患者の状態に応じて選択することが適切と考える。

7.R.5 効能・効果及び投与対象について

7.R.5.1 効能・効果について

申請効能・効果は「ビタミン K 拮抗薬（ワルファリン等）療法中の患者における、急性重篤出血時あるいは緊急の外科手術又は侵襲的処置が求められる場面での PT-INR の速やかな是正」とされている。

機構は、提案された効能・効果について以下のように考える。

- 本薬の対象について
7.R.4 を踏まえ、急性重篤出血、又は緊急性が高く、かつ、出血リスクの高い手術／処置が本薬の対象であることを明確にする必要があると考える。
- 本薬投与により期待される効果について
7.R.2.1 に述べたように、VKA 投与中に急性重篤出血を呈した患者、又は緊急の外科手術／侵襲的処置を要する患者において、「PT-INR の速やかな是正」と、止血達成等の臨床的効果との関連の有無について、現時点で評価は定まっていない。加えて、本薬の臨床試験成績からも、「PT-INR の速やかな是正」と、止血効果の間に明らかな傾向は見られていないことから、「PT-INR の速やかな是正」の臨床的意義は、現時点では明確ではないと考える。したがって、本薬の効能・効果は、本薬投与により期待される効果を明確にするため、臨床的効果に基づく設定とすることが適切と考える。

以上を踏まえ、効能・効果を以下のように設定することが適切と考える。

【効能・効果】

ビタミン K 拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制

7.R.5.2 小児への投与について

機構は、本薬を小児へ投与することに関して申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように説明している。

小児における TEE の発現率は近年増えてきており、抗凝固薬の投与を必要とする場合がある (Pediatrics 2009; 124: 1001-8、Indian J Pediatr 2016; 83: 1077-81 等)。

本邦において、本薬の対象となる小児の患者数については、参考となる疫学データが乏しいものの、次のように考える。

本邦におけるワルファリンの小児使用状況を調査した 2002 年の報告 (小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について (主任研究者: 石川洋一) 平成 14 年度研究報告書)、及び小児循環器医療を担っていると考えられる本邦の施設数 (http://jspccs.jp/specialist/list/2015_training/) を踏まえると、現在、本邦においてワルファリンが使用されている年間小児患者数は 1110 例程度と推定される。ただし、2002 年の報告以降に、小児に対するワルファリンの用法・用量が承認され、ワルファリンを使用する小児患者は増えている可能性があること等を考慮すると、その患者数は推定よりも多い可能性がある。

また、小児におけるワルファリン投与時の大量出血の発現率は約 0.5% と報告されている (Blood 1999; 94: 3007-14) ことから、本薬の投与対象となる小児の患者数は、年間 5~6 例程度と想定される。

以上より、本薬の投与を必要とする小児患者は一定数存在すると考える。

小児を対象とした、本薬を含むプロトロンビン複合体製剤の臨床試験は実施されておらず、小児における投与経験は極めて限られているが、小児における有効性及び安全性については、次のような情報が得られている。

VKA 投与中の急性出血時又は緊急の外科手術／侵襲的処置時に、小児に、本薬を含むプロトロンビン複合体製剤を投与したところ、小児でも PT-INR の低下が認められ、安全性プロファイルに成人患者との違いは認められていないことが報告されている (Vox Sang 2016; 110: 253-7、Am J Emerg MEd 2016: 1182.e1-2)。なお、米国ガイドライン (Chest 2012; 141(2 Suppl): e737S-801S) 及び英国ガイドライン (Br J Haematol 2011; 154: 196-207) では、VKA 投与中の小児患者に著しい出血がある場合の治療の一つとして、プロトロンビン複合体製剤の投与が挙げられている。

以上より、患者数は限定的であるものの、本薬の投与を必要とする小児患者が存在し、本薬に小児特有の安全性上の懸念は認められないと考えられることから、本薬の投与対象から小児は除外しないこととした。なお、本薬の投与対象となる小児の患者数は年間数例程度と極めて少ないと想定されることから、小児を対象とした臨床試験の実施は極めて困難である。

機構は、以下のように考える。

本邦において、本薬を必要とする小児患者は存在すると考える。一方で、申請者が述べるとおり本薬の対象となる小児の患者数は極めて限られていることから、小児を対象とした本薬の臨床試験の実施は実施可能性から困難であることも理解できる。

本薬を含むプロトロンビン複合体製剤について、成人と小児の薬物動態プロファイルが異なるという報告はなく、VKA 投与により低下したビタミン K 依存性凝固因子を補充するという治療コンセプトについて、成人と小児で明らかな違いはない。また、申請者が挙げた VKA 投与中の小児に関する報告では、現時点では小児に特有の安全性上の懸念は認められていない。したがって、本薬の対象から小児を除外しないとの申請者の説明は受入れ可能と判断した。ただし、小児への投与経験が限られていることについては、添付文書等で注意喚起を行うことが適切と考える。また、製造販売後において、小児に対する本薬の投与について情報収集し、得られた情報について、適切かつ速やかに、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.6 用法・用量について

本薬の用量設定試験は実施されていないことから、用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

本薬を含むプロトロンビン複合体製剤の使用経験及び文献情報（Br J Haematol 2001; 115: 998-1001、Br J Haematol 2002; 116: 619-24 等）を踏まえ、既にプロトロンビン複合体製剤として投与経験のある用法・用量の範囲内で、海外臨床試験の用法・用量を設定した。当該海外臨床試験において、表 16 に示す本薬投与前の PT-INR に応じた用法・用量の有効性及び安全性が示され、2016 年 12 月現在、世界 42 カ国において、この用法・用量が承認されている。本薬に関して、人種差及び民族差はないと考えられることから（7.R.1 参照）、日本人被験者を対象とした 3004 試験も同じ用法・用量で実施した。その結果、海外臨床試験成績と同様に有効性が期待でき、本薬は忍容可能と考えることから、日本でも海外と同じ用法・用量で申請することが適切と考えた。

機構は、臨床試験の設定に基づいて、本薬投与前の PT-INR に応じた投与量を設定するとの申請者の説明は受入れ可能と考える。

また、3001 試験では本薬投与後 4 日目に治験実施計画書の規定に反して本薬が追加投与され、その 2 時間後に肺塞栓症により死亡した症例が報告されたこと、海外における製造販売後の安全性情報において、本薬を複数回、投与した後に TEE を発現し死亡した症例が複数報告されていることから、本薬の追加投与により TEE の発現リスクが高まる可能性がある。臨床試験の設定に基づき、本薬は単回投与とし、追加投与は行わないことを注意喚起することが適切と考える。

以上の検討の結果、機構は、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。

【用法・用量】

通常、血液凝固第 IX 因子として、下記の投与量を単回静脈内投与する。体重 100 kg を超える場合は、100 kg として投与量を算定する。

投与前の PT-INR	投与量 (IU/kg)
2 ~ <4	25
4 ~ 6	35
>6	50

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬の使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした使用成績調査（目標被験者数：1080例）の実施を計画している。本調査では、患者の背景情報、有害事象、有効性等に関する情報を収集する。また、本薬のリスクとされた TEE の発現状況についても評価を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験で検討された日本人被験者は極めて限られており、本邦の医療環境における本薬の投与経験は少ない。また、日本人の小児に対して本薬が投与された経験はない。したがって、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間、可能な限り全例（小児も含む）を対象とした使用実態下における製造販売後調査を実施することが適切と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.6）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていない

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のビタミン K 拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、ビタミン K 拮抗薬投与中の患者における急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 2 月 13 日

申請品目

[販 売 名]	ケイセントラ静注用 500、同静注用 1000
[一 般 名]	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体
[申 請 者]	CSL ベーリング株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 8 月 25 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置づけについて」、「7.R.5 効能・効果及び投与対象について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 用法・用量について

審査報告 (1) に示した機構の判断は専門委員から支持された。また、以下のような意見が出された。

- ・ 本薬の投与により十分な効果が得られない場合の対応が不明確である。
- ・ 本薬が安易に追加投与されないよう適切な注意喚起を行う必要がある。
- ・ 臨床試験ではビタミン K 製剤が併用投与されていたことから、ビタミン K 製剤の併用について適切な注意喚起を行う必要がある。

以上の専門委員からの意見等を踏まえ、機構は、用法・用量等の記載を以下のように整備するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。また、添付文書において、本薬の投与により十分な効果が得られない場合には、患者の状態に応じ、他の適切な治療を行うよう注意喚起することに加え、以下について情報提供するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

- ・ 本薬の追加投与に対する有効性及び安全性は検討されていないこと。
- ・ 本薬の追加投与後に血栓塞栓性事象を発現し、死亡した症例が報告されていること。

【用法・用量】

通常、血液凝固第 IX 因子として、下記の投与量を単回静脈内投与する。

投与前のプロトロンビン時間 -国際標準比 (PT-INR)	投与量	
	体重 100 kg 以下の場合	体重 100 kg を超える場合
2 ~ <4	25 IU/kg	2500 IU
4 ~ 6	35 IU/kg	3500 IU
>6	50 IU/kg	5000 IU

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の投与を受ける患者には、ビタミン K 製剤の併用を考慮すること。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の判断は専門委員から支持された。また、以下のような意見が出された。

- ・ 本薬は様々な背景の患者に対して、様々な状況下で使用されることが想定される。したがって、本邦の医療実態下において、患者の背景情報（原疾患、出血／手術・処置の種類等）、併用薬（ビタミン K 製剤等）、抗凝固薬の投与再開に関する情報等も含め、詳細に情報を収集する必要がある。
- ・ 小児に対する投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に情報を収集する必要がある。機構は、以上の点について製造販売後調査で対応するよう申請者に求め、申請者は了解した。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 1 医薬品リスク管理計画（案）における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
・ ショック、アナフィラキシー ・ 血栓塞栓症	原材料に由来する感染症伝播	小児における安全性
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表 2 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

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 ・ 使用成績調査（全例調査）	・ 市販直後調査

表 3 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性等の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	4 週間
予定症例数	評価例数として 900 例
主な調査項目	患者背景、使用理由、併用治療、臨床検査値（PT-INR 等）、有害事象、有効性

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、特定生物由来製品に該当すると判断する。

[効能又は効果]

ビタミンK拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制

[用法及び用量]

通常、血液凝固第IX因子として、下記の投与量を単回静脈内投与する。

投与前のプロトロンビン時間 -国際標準比 (PT-INR)	投与量	
	体重 100 kg 以下の場合	体重 100 kg を超える場合
2 ~ <4	25 IU/kg	2500 IU
4 ~ 6	35 IU/kg	3500 IU
>6	50 IU/kg	5000 IU

[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。
- ・ 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上