

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

ケイセントラ静注用 500

ケイセントラ静注用 1000

2.5 臨床に関する概括評価

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧	8
2.5. 臨床に関する概括評価	10
2.5.1. 製品開発の根拠	10
2.5.1.1. 薬理学的分類及び目標とする効能又は効果	10
2.5.1.2. 科学的背景及び根拠	10
2.5.1.2.1. 疾患の概要	10
2.5.1.2.2. PCC に含有される凝固因子の後天性欠乏症の管理と治療	11
2.5.1.3. BE1116 の臨床開発、申請及び承認状況	14
2.5.1.3.1. 海外における臨床開発	14
2.5.1.3.2. 本邦における臨床開発	19
2.5.1.3.3. 承認状況	21
2.5.1.4. 臨床に関する概括評価の構成	21
2.5.1.5. 臨床試験のデザイン及び方法	22
2.5.1.5.1. 3004 試験－日本人被験者を対象とした急性重篤出血又は緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する VKA 療法の是正	22
2.5.1.5.2. 3003 試験－緊急処置前の VKA 療法の是正	23
2.5.1.5.3. 3002 試験－急性重篤出血における VKA 療法の是正	25
2.5.1.5.4. 3001 試験－急性重篤出血時又は緊急処置前の VKA 療法の是正	25
2.5.1.5.5. 1001 試験－健康被験者における PK	26
2.5.1.5.6. 201KO 試験－VKA 療法の是正又は重度肝疾患	26
2.5.1.5.7. Preston 2002 試験－急性重篤出血時又は緊急処置前の VKA 療法の是正	26
2.5.1.5.8. Evans 2001 試験－急性重篤出血時又は緊急処置前の VKA 療法の是正	27
2.5.1.5.9. 202KO 試験－ビタミン K 依存性血液凝固因子の単独又は複数の欠乏に伴う先天性凝固障害における出血の治療又は周術期の出血予防	27
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価	28
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価	29
2.5.3.1. 健康被験者における PK (1001 試験)	29
2.5.3.2. 第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度	30
2.5.3.3. 臨床薬理に関する結論	37
2.5.4. 有効性の概括評価	38
2.5.4.1. 試験対象集団	39
2.5.4.2. 有効性結果の要約	39

2.5.4.2.1.	PT-INR の速やかな低下	39
2.5.4.2.2.	PT-INR 是正までの時間	42
2.5.4.2.3.	臨床的有効性（止血効果）の評価	47
2.5.4.2.4.	全試験を通しての有効性の一貫性	49
2.5.4.2.5.	部分集団における結果の比較	50
2.5.4.3.	推奨用法・用量	51
2.5.4.4.	有効性の結論	52
2.5.5.	安全性の概括評価	55
2.5.5.1.	全般的な曝露状況	55
2.5.5.2.	有害事象	56
2.5.5.2.1.	比較的良好にみられる有害事象	56
2.5.5.2.2.	事象の発現時期	59
2.5.5.2.3.	死亡	59
2.5.5.2.4.	その他の重篤な有害事象	62
2.5.5.2.5.	投与中止又は試験中止に至った有害事象	67
2.5.5.2.6.	器官別又は症候群別の有害事象の解析	67
2.5.5.2.6.1.	TEE	67
2.5.5.2.6.2.	水分過負荷及び同様の心臓イベント	70
2.5.5.3.	臨床検査値に関する安全性	71
2.5.5.3.1.	ウイルス安全性	71
2.5.5.3.2.	凝固活性化マーカー	72
2.5.5.4.	バイタルサイン、身体検査及び安全性に関連するその他の所見	72
2.5.5.5.	特別な患者集団及び状況下における安全性	73
2.5.5.5.1.	内因性要因	73
2.5.5.5.1.1.	性別	73
2.5.5.5.1.2.	年齢	73
2.5.5.5.1.3.	人種	74
2.5.5.5.2.	外因性要因	74
2.5.5.5.2.1.	地域	74
2.5.5.5.2.2.	予定用量群（ベースラインの PT-INR）	74
2.5.5.5.3.	薬物相互作用	75
2.5.5.5.4.	妊娠中及び授乳中の使用	75
2.5.5.5.5.	過量投与	75
2.5.5.5.6.	薬物乱用	76
2.5.5.5.7.	離脱と反跳作用	76
2.5.5.5.8.	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	76

2.5.5.6. 市販後データ	76
2.5.5.7. 安全性の結論	77
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論.....	79
2.5.6.1. ベネフィット	79
2.5.6.2. リスク	80
2.5.6.3. 結論	82
2.5.7. 参考文献	83

表目次

表 2.5-1	PCC と血漿の比較.....	13
表 2.5-2	BE1116 を用いた海外臨床試験の概要.....	16
表 2.5-3	BE1116 を用いた日本の臨床試験の概要.....	20
表 2.5-4	BE1116 (3004 試験、3003 試験、3002 試験、3001 試験及び Preston 2002 試験) 並びに血漿 (3002 試験及び 3003 試験) の投与量の算出.....	23
表 2.5-5	投与時間、投与量及び投与速度 (3003 試験、ITT-E)	30
表 2.5-6	投与開始後 24 時間までの各時点の四分位点別、ベースラインの PT-INR に基づく用量別血漿中凝固因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度 (3003 試験、ITT-E、N=168)	33
表 2.5-7	共主要評価項目とした PT-INR の速やかな低下 (3003 試験、ITT-E)	40
表 2.5-8	共主要評価項目とした PT-INR の速やかな低下 (3002 試験、ITT-E)	41
表 2.5-9	VKA 療法の速やかな是正を目的とした BE1116 単回投与後の PT-INR の低下 (3004 試験、FAS)	43
表 2.5-10	VKA 療法の速やかな是正を目的とした BE1116 又は血漿の単回投与後の PT-INR の低下 (3003 試験、ITT-E)	43
表 2.5-11	VKA 療法の速やかな是正を目的とした BE1116 又は血漿の単回投与後の PT-INR の低下 (3002 試験、ITT-E)	45
表 2.5-12	VKA 療法の速やかな是正を目的とした BE1116 単回投与後の PT-INR の低下 (3001 試験、ITT)	46
表 2.5-13	出血群における止血効果 (3004 試験)	47
表 2.5-14	手術群における止血効果 (3004 試験)	48
表 2.5-15	主要有効性評価項目－止血効果が「有効」と判定された被験者の割合 (3003 試験、ITT-E)	48
表 2.5-16	主要有効性評価項目－止血効果が「有効」と判定された被験者の割合 (3002 試験、ITT-E)	49
表 2.5-17	用量群別の PT-INR (3003 試験、3002 試験及び 3001 試験)	50
表 2.5-18	PT-INR の速やかな低下 (予定用量群別) (3003 試験及び 3002 試験 [ITT-E]、並びに 3001 試験 [FAS])	51
表 2.5-19	有害事象の要約 (3003 試験、3002 試験及び両試験の併合、ITT-S)	58
表 2.5-20	Day 45 までの死亡 (3003 試験、3002 試験及び両試験の併合、ITT-S)	60
表 2.5-21	重篤な有害事象 (3004 試験、安全性対象集団)	62
表 2.5-22	Day 45 の来院時までにはいずれかの群で 2 例以上に発現した PT 別の重篤な有害事象 (3003 試験、ITT-S)	64

表 2.5-23	Day 45 の来院時までにはいずれかの群で2例以上に発現した PT 別の重篤な有害事象 (3002 試験、ITT-S)	65
表 2.5-24	Day 45 までにはいずれかの群で2例以上の被験者に発現した重篤な有害事象 (3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S)	66
表 2.5-25	TEE (3003 試験、3002 試験及び両試験の併合、ITT-S)	69
表 2.5-26	水分過負荷及び同様の心臓イベント (3003 試験、3002 試験及び両試験の併合、ITT-S)	71

図目次

図 2.5-1 投与開始後 24 時間までの血漿中凝固因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度 (3003 試験、ITT-E)	31
図 2.5-2 急性重篤出血の被験者 (3002 試験及び 3004 試験) 及び外科的手術の被験者 (3003 試験及び 3004 試験) における BE1116 投与後の PT-INR.....	42
図 2.5-3 投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線 (3003 試験、ITT-E) .	44
図 2.5-4 投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線 (3002 試験、ITT-E) .	45
図 2.5-5 投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線 (3003 試験及び 3002 試験 [ITT-E]、並びに 3001 試験 [FAS])	46

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
25%Q	25% Quartile	第1四分位（点）
50%Q	50% Quartile or median	第2四分位（点）又は中央値
75%Q	75% Quartile	第3四分位（点）
ABL	Actual blood loss	実際の失血量
ACCP	American College of Chest Physicians	アメリカ胸部医学会
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
B19V	Parvovirus B19	パルボウイルス B19
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EAB	Endpoint Adjudication Board	評価項目判定委員会
EU	European Union	欧州連合
F ₁₊₂	Prothrombin fragments 1 and 2	プロトロンビンフラグメント 1+2
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HAV, HBV, HCV	Hepatitis A, B, C virus	A 型、B 型、C 型肝炎ウイルス
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HIV-1, HIV-2	Human immunodeficiency virus type 1, type 2	ヒト免疫不全ウイルス 1 型、2 型
ITT	—	Intention-to-treat 解析対象集団
ITT-E	—	Intention-to-treat 有効性解析対象集団
ITT-S	—	Intention-to-treat 安全性解析対象集団
IU	International unit	国際単位
IV	Intravenous	静脈内
IVR	In vivo recovery (the incremental IVR is also called response)	生体内回収率（増分 IVR も治療反応とする）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版
n, N	Number of subjects	被験者数
NA	Not applicable	該当なし
NAT	Nucleic acid test	核酸増幅検査
NR	Not reported	報告なし
PBL	Predicted blood loss	予想失血量
PCC	Prothrombin complex concentrate	プロトロンビン複合体濃縮製剤

2.5 臨床に関する概括評価
乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	Pharmacokinetics	薬物動態、薬物動態学（的）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した
PT	Preferred term	基本語
PT-INR	Prothrombin-time international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SAB	Safety Adjudication Board	安全性判定委員会
SMQ	Standard MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TACO	Transfusion-associated circulatory overload	輸血関連循環過負荷
TAT	Thrombin-antithrombin complex	トロンビン・アンチトロンビン複合体
TEE	Thromboembolic event	血栓塞栓症
TRALI	Transfusion-related acute lung injury	輸血関連急性肺障害
VKA	Vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. 薬理学的分類及び目標とする効能又は効果

BE1116 は、ビタミン K 拮抗薬（VKA）により惹起された血液凝固因子及び抗血栓性プロテインの欠乏の迅速かつ選択的な是正を目的とする非活性型 4 種凝固因子含有製剤である。

BE1116 は、ビタミン K 依存性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子を含有し、また恒常性バランスを保つために抗血栓性プロテイン C 及びプロテイン S も含有する。2 段階のウイルス除去工程を含む製造工程により、ウイルス汚染リスクを最小限に抑えている。最終製剤は凍結乾燥 4 種凝固因子含有濃縮製剤として提供される。製剤開発に関するより詳細な情報は 2.3.P 項に示す。

2017 年 1 月 24 日時点において、BE1116 は米国、カナダ及び欧州連合（EU）等、世界 42 の国と地域で承認されている。投与量は各患者のプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）及び体重に基づくため患者間で異なるが、単回投与の曝露を推定すると、標準的な 1 回用量は 1,000 IU であった。1996 年 2 月 16 日に最初に承認されてから 2015 年 12 月 4 日まで、1,000 IU を超える量が全世界で供給されており、1,000 人を超える患者が BE1116 の投与を受けたことが推定される。

BE1116 について臨床試験では以下が確認されている：

- VKA 療法により惹起された凝固因子の欠乏を速やかに補充する。
- PT-INR を正常化する。
- 止血を促進する。

第 III 相臨床試験である大規模、無作為化、対照ピボタル試験 2 試験及び多施設共同非対照試験 1 試験において、BE1116 は VKA 療法の速やかな是正を要する患者において有効かつ安全で、忍容性も良好であることが示された。この BE1116 の第 III 相臨床プログラムから、過去の臨床試験及び 19 年以上に及ぶ市販後経験で確立された知見が確認された。これらの試験で得られたデータは、緊急の外科手術又は侵襲的処置の前に、若しくは急性重篤出血により速やかな VKA 療法の是正を要する患者における良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付けている。

本臨床に関する概括評価では、BE1116 の目標とする以下の効能又は効果に対する本邦での承認申請を支持する BE1116 開発プログラムの臨床成績データを報告する。

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

2.5.1.2. 科学的背景及び根拠

2.5.1.2.1. 疾患の概要

VKA は、心房細動、人工心臓弁又は深部静脈血栓症の患者など、動脈又は静脈血栓症及び血栓塞栓症（TEE）のリスク因子を有する患者に対して抗凝固剤として定期的に投与されている。

VKA は、機能的にビタミン K 依存性血液凝固因子（第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子）の合成の阻害によりそれらの患者における TEE のリスクを低減する [Furie 1992, Greenberg 2001]。また、VKA の投与によりビタミン K 依存性の抗血栓性プロテイン C 及びプロテイン S も減少する。

VKA 投与の目的は血液凝固抑制であり、PT-INR の上昇を特徴とする。しかしながら、VKA は治療域が狭く、薬物動態（PK）が複数の内因性及び外因性変数の影響を受けやすいほか、重篤出血のリスクが増大し、致死の転帰に至る可能性もある [Hylek 2000, Koo 2004, Odén 2002, Palareti 1996]。日本では、西欧諸国と同様に、VKA 投与患者の約 2～3% に重篤出血がみられる [Schulman 2008, Suzuki, 2007]。そのため、PT-INR を用いて VKA 投与患者におけるビタミン K 依存性血液凝固因子の欠乏を綿密にモニタリングする必要がある。

日本における 70 歳以上の高齢患者に対する PT-INR の治療目標値は 1.6～2.6 であるが、西欧諸国 [Keeling 2011, Tran 2013] 及び日本 [Murasaki 2011] のいずれにおいても PT-INR の一般的な治療目標値は 2.0～3.0 である。これらの PT-INR の治療目標値 [JCS Joint Working Group 2014] があるにも関わらず、個々の患者における最適なモニタリング及び用量設定が困難な場合もしばしばあり、抗凝固作用が過剰となり、値が治療域外となることが多い。42000 例を超える VKA 投与患者の記録を後ろ向きに検討したところ、死亡のハザード比が最も低かった PT-INR は 2.15 であった。全死因死亡率は、PT-INR 2.0～2.4 で 1000 人年当たり 42.3 件から PT-INR が 7.0 を超えると 1000 人年当たり 1008 件まで上昇した。出血の発現頻度は、PT-INR 2.0～2.4 で 1000 人年当たり 2.7 件から PT-INR が 7.0 を超えると 1000 人年当たり 116 件まで上昇した [Odén 2002]。前向きな検討においても、過剰な抗凝固作用に伴い出血及び死亡リスクが増大することが示された [Hylek 2000, Koo 2004]。上記の試験及び同様の試験により、VKA 投与患者の出血管理における現行の治療方法（ビタミン K、血漿、プロトロンビン複合体濃縮製剤 [PCC] の投与）が確立された。

2.5.1.2.2. PCC に含有される凝固因子の後天性欠乏症の管理と治療

抗凝固作用の速やかな是正は、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する VKA 投与患者及び急性重篤出血を呈した VKA 投与患者の管理における標準的な処置として広く認められている。実際に、出血患者の治療では、止血を達成するための最も時宜を得た方法を重点的に実施しなければならないことは自明である。PT-INR の是正は多くの場合律速段階であり、根本的な組織レベルの病態の治療を目的とした他の治療介入が遅れる原因となりうる。凝固因子濃縮製剤が出現するまで、VKA に起因する凝固因子欠乏症を是正する方法は、ビタミン K 及び融解した血漿成分の投与に限られていた。血漿が含有する凝固因子は生理的濃度であるため、その濃度を有意に上げるためにはかなりの量を投与しなければならない。VKA 療法の是正に要する血漿の投与容量は、ほとんどの場合、安全に投与するには多すぎる [Schulman 2003]。海外では、止血における凝固因子回復までの時間の重要性が認められ、凝固因子濃縮製剤が広く使用されている。世界中で公表されている全てのガイドラインが、ビタミン K 依存性血液凝固因子の緊

急補充が必要な場面での血漿又は PCC の投与を推奨している [Ageno 2012, Baker 2004, Holbrook 2012, Keeling 2011, Pernod 2010]。アメリカ胸部医学会 (ACCP) のガイドラインでは、VKA の作用是正のための望ましい治療法として 4 種凝固因子含有 PCC の投与を推奨しており、4 種凝固因子含有 PCC が入手できない場合にのみ血漿を投与するよう提言している。米国血液銀行協会、米国赤十字社、米国血液センター協会及び米軍血液計画が共同で作成したヒト血液及び血液成分の使用に関する通達 [Circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Components] では、「凝血異常がビタミン K、クリオプレシピテート、血友病治療製剤又は特定の凝固因子濃縮製剤などの特定の治療法でより効果的に是正することが可能である場合には『血漿』を使用しないこと」と勧告している。日本循環器学会及び合同研究班のガイドラインでは、VKA の投与中止及びビタミン K の投与 (クラス I の対応)、並びに血漿又は血液凝固第 IX 因子複合体製剤 (クラス IIa の対応) の投与による PT-INR の是正を推奨している。しかし、VKA の作用の是正を目的とした凝固因子複合体製剤は本邦において承認されていない [JCS Joint Working Group 2014, The Joint Committee on Guidelines for the Management of Stroke 2011]。

精製された血液製剤と精製されていない血液製剤の比較：血漿及び PCC (入手可能な場合) の投与はいずれも VKA を是正する通常の治療介入であるが、PCC には多くの精製された血液製剤を精製されていない血液製剤と区別する供給上及び安全性上の利点がある (表 2.5-1 参照)。BE1116 は、ヒトプール血漿由来の凍結乾燥血漿たん白質濃縮製剤である。そのため、本剤はビタミン K 依存性凝固因子を含有するが、凝固の恒常性に影響しないタンパク質を少量のみ含有している。一方、血漿は、含有する抗体による溶血を防ぐため、ABO 式血液型に従って患者に投与しなければならない [Contreras 1992, Urbaniak 1977]。患者の血液型の特定には、検査の依頼、血液検体の採取、及び血液型検査を実施する時間を含め最長 1 時間を要する [Goodnough 2011]。より緊急性の高い状況では、抗 A 及び抗 B 抗体を含まない AB 型の血漿を投与することが可能であるが、AB 型の人口の割合は低く [Roback 2011]、そのため輸血の観点からすれば、例外なく適合可能な血漿の使用は最良の解決策にはならない。さらに、血漿の調製は、通常およそ 30~45 分を要する融解作業を伴う。この作業は、人員を要するだけでなく、血漿の緊急投与が必要な場面で許容できない遅延をもたらす。緊急時の遅延を避けるため、医療機関の輸血部は融解済み血漿を在庫保管することは可能であるが、多くの場合、使用期限切れにより廃棄に至る。血漿とは対照的に、BE1116 は用時溶解型の凍結乾燥製剤であり、室温保存が可能で、血漿に伴う供給上及び取扱い上の問題もない。

表 2.5-1 PCC と血漿の比較

	血漿	PCC
ABO 式血液型による制限 ^{a),b)}	適合した血液型の投与のみ	なし
保管及び調製 ^{a),b)}	凍結保存；投与前に融解が必要	2～25°C
投与用量	標準化なし；10～30 mL/kg ^{a),b),c)}	PT-INR により標準化
注入時間	血漿 4 単位の投与に数時間 ^{a),b)}	8～17 分
投与容量 ^{d)}	700～2100 mL（約 3～5 単位）	70～140 mL

a) [Vang 2011]

b) [Goodnough 2011]

c) 容量の忍容性により決定

d) これらの参考文献 [Matsunaga 2012, Yamamoto 2014] において、血漿 4 単位は本邦における血漿約 10 単位に相当する。

血漿との比較においては、BE1116 の製造方法及び組成も安全性上の利点となる。BE1116 は免疫グロブリン G などの非凝固性たん白質をごくわずかしかな含まないため、輸血関連急性肺障害（TRALI）のようなまれではあるが重要な反応を引き起こすことはまずない。TRALI は、循環過負荷を認めず、輸血後 6 時間以内に起こる急性肺障害であり、米国食品医薬品局（FDA）に報告された輸血に関連する死亡の主因となっている [United States Food and Drug Administration 2014]。過去に報告された TRALI の発現率はおよそ 5000 件の輸血に 1 件であり [Popovsky 1985]、最近の症例対照研究によりこの発現率が支持された（2006 年において、およそ 4000 件の輸血に 1 件）[Toy 2012]。TRALI は、輸血製剤中に存在する抗ヒト白血球抗原抗体と白血球凝集素により誘発されるため、近年、米国血液銀行協会は、医療機関の輸血部に対して経産婦を供血者プールから除外する措置を取るよう勧告した [Popovsky 2010]。この介入的予防措置により TRALI の発現率は 2009 年までにおよそ 12000 件に 1 件まで減少したが、適格な血漿供血者の数も減少している [Toy 2012]。

TRALI に次ぎ、輸血に関連する死亡の 2 番目に多い原因は輸血関連循環過負荷（TACO）である [Popovsky 2010, United States Food and Drug Administration 2014]。輸血を受けた集中治療室入院患者を対象とした前向きコホート研究では、6%の患者で TACO が発現した [Li 2011]。VKA 療法の是正における血漿の使用量について共通の基準はないものの、一般的には 10～15 mL/kg の血漿が投与されており [American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy 1996, Baker 2004, Chowdhury 2004, Goodnough 2011, Silberstein 1989]、これは（体重 70 kg の患者で）約 700～1050 mL 又は 3～5 単位に相当する [Roback 2011]。また、凝固因子の血漿中濃度を基準値の 30%まで上昇させるため、より高い用量（30 mL/kg）が推奨されている

[Chowdhury 2004]。このような容量は、心機能が正常な患者では許容可能な忍容性が認められる可能性があるが、VKA 投与集団で高頻度に認められるような（心房細動、人工心臓弁など）心機能が低下している患者では、循環過負荷のリスクが増大する [Li 2011]。同様に、重篤出血時などに血漿を急速に投与すると、TACO のリスクが増大する [Li 2011]。仮に、10 mL/分の速い投与速度で約 1 L の血漿を投与し、忍容性が認められたとしても、投与完了までにかかる

時間はおよそ 1.5 時間となる。PCC の利点は、溶解後のビタミン K 依存性血液凝固因子濃度が極めて高いことである（第 IX 因子で約 25 IU/mL）。そのため、製剤の総投与容量は減少し、凝固因子を急速に補充することが可能となる。

血漿と比較して、BE1116 では感染リスクも低減されている。BE1116 は加熱処理及びウイルス除去膜処理されており、そのため核酸増幅検査（NAT）開発後の血漿のリスクと比べてもウイルス伝播リスクが低減している。血漿投与に伴うウイルス伝播リスクは、全世界でばらつきがみられるものの、B 型肝炎ウイルス（HBV）でおよそ 3×10^5 件に 1 件、C 型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）で 2×10^6 件に 1 件と推定されている [Bihl 2007]。BE1116 の製造工程では、ドナースクリーニング及びウイルス不活化工程を用いて血漿を超えるレベルまで安全性を向上させている。全ての供血者は、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）、HIV-1/2 抗体、及び HCV 抗体などの血清学的マーカーについて検査を受けている。また、供血血漿のミニプールは、A 型肝炎ウイルス（HAV）、HBV、HCV、HIV-1 及び高力価パルボウイルス B19（B19V）のゲノム物質の有無を NAT により検査している。さらに、全ての製造プールは、抗 HIV-1/2 及び HBsAg について、また HAV、HBV、HCV、HIV-1 及び高力価 B19V のゲノム物質の有無について検査している。製造工程には、ウイルスの不活化又はウイルス混入の可能性を排除するために 60°C で 10 時間の加熱処理（パスツリゼーション）及びウイルス除去膜処理の特別な 2 つの工程が含まれている。ウイルス添加試験では、この製造工程が物理化学的特性の異なる広範なウイルスに対して高い除去能力を持つことが示された。実際に、1996 年のウイルス除去膜処理工程の導入以降、BE1116 に関してウイルス伝播が確認された症例は報告されていない。BE1116 の製造工程におけるウイルス除去工程により、非凝固因子血漿たん白質の精製を超えるさらなる安全性上の利点が得られる。

2.5.1.3. BE1116 の臨床開発、申請及び承認状況

2.5.1.3.1. 海外における臨床開発

BE1116 の臨床開発プログラムは、第 III 相試験である BE1116_3003（3003 試験）及び BE1116_3002（3002 試験）、並びに 6 つの単群臨床試験で構成される。3003 試験（5.3.5.1.2.1 項参照）及び 3002 試験（5.3.5.1.1.1 項参照）のいずれも、VKA（例：ワルファリン）により惹起された後天性凝固因子欠乏症の速やかな是正を効能又は効果とする米国での承認申請の評価資料となった無作為化対照試験であるが、3003 試験の対象は緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する成人患者であり、3002 試験の対象は急性重篤出血を呈する成人患者であった。3003 試験は、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する VKA 投与患者において PCC を血漿と比較した最初の無作為化試験であり、3002 試験は、急性重篤出血をきたした VKA 投与患者において PCC を血漿と比較した最初の無作為化試験であった。いずれの試験においても、主要及び共主要有効性評価項目が達成され、安全性に関する比較対照評価が得られた。本申請書の一部において 3002 試験及び 3003 試験を「米国ピボタル試験」と呼ぶ。

無作為化対照試験である 3003 試験及び 3002 試験に加えて、BE1116 を用いた 6 つの単群臨床試験を実施した（表 2.5-2 参照）。CSL ベーリング社が治験依頼者である試験（BE1116_1001 試験 [1001 試験：健康被験者における PK]、EU ピボタル試験 BE1116_3001 試験 [3001 試験]、BE1116/7D-201KO 試験 [201KO 試験]、BE1116/7D-202KO 試験 [202KO 試験]）及び医師主導試験（Preston 2002 試験 [Preston 2002] 及び Evans 2001 試験 [Evans 2001]）が、2017 年 1 月 24 日時点で米国を含む世界 42 の国と地域での承認申請の根拠となった。BE1116_3004 試験（3004 試験、2.5.1.3.2 項参照）では、急性重篤出血時又は緊急外科手術のため VKA 療法の速やかな是正を要する日本人患者における有効性及び安全性データを収集し、それらは海外試験の結果と同様であった。全体として、臨床試験の結果により、急性重篤出血被験者及び緊急の外科手術のため VKA 療法の是正が必要な被験者のいずれにおいても BE1116 により PT-INR を要求されるレベルまでの是正、並びに十分な止血管理の達成が可能であることが示された。以上により、BE1116 が PCC に含有される凝固因子の後天性欠乏症において血漿と同様に安全で同等以上に有効な薬剤であることが示された。

表 2.5-2 BE1116 を用いた海外臨床試験の概要

試験の種類	試験識別番号	試験報告書の収載箇所	試験の目的	試験デザインと対照薬の種類	治験薬投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名 (年齢)	投与	試験の進行状況 報告書の種類
評価資料									
第 III 相－有効性及び安全性	BE1116_3003	5.3.5.1.2.1 項	有効性及び安全性	前向き、無作為化、非盲検、対照（血漿）、非劣性、多施設共同、国際共同	BE1116:血液凝固第 IX 因子の表示量及びベースラインの PT-INR に基づく単回投与 ベースラインの PT-INR : 2～<4 : 25 IU/kg 4～6 : 35 IU/kg >6 : 50 IU/kg 静脈内（IV）投与時間の中央値 : 16.5 分 血漿 : ベースラインの PT-INR に基づく単回投与 ベースラインの PT-INR : 2～<4 : 10 mL/kg 4～6 : 12 mL/kg >6 : 15 mL/kg IV 投与時間の中央値 : 90.0 分	合計 176 例 : BE1116 群 88 例、 血漿群 88 例	血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の後天性欠乏症を有し、緊急外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の速やかな是正を要する被験者（27～94 歳）	単回投与	完了 付録を含む完全な治験総括報告書（CSR）
第 III 相－有効性及び安全性	BE1116_3002	5.3.5.1.1.1 項	有効性及び安全性	前向き、非盲検、無作為化、対照（血漿）、非劣性、多施設共同、国際共同	BE1116:血液凝固第 IX 因子の表示量及びベースラインの PT-INR に基づく単回投与 ベースラインの PT-INR : 2～<4 : 25 IU/kg 4～6 : 35 IU/kg >6 : 50 IU/kg IV 投与時間の中央値 : 17.0 分 血漿 : ベースラインの PT-INR に基づく単回投与 ベースラインの PT-INR : 2～<4 : 10 mL/kg 4～6 : 12 mL/kg >6 : 15 mL/kg IV 投与時間の中央値 : 136.5 分	合計 212 例 : BE1116 群 103 例、 血漿群 109 例	血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の後天性欠乏症を有し、重篤出血のために VKA 療法の速やかな是正を要する被験者（26～96 歳）	単回投与	完了 付録を含む完全な CSR

表 2.5-2 BE1116 を用いた海外臨床試験の概要（続き）

試験の種類	試験識別番号	試験報告書の収載箇所	試験の目的	試験デザインと対照薬の種類	治験薬投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名 (年齢)	投与	試験の進捗状況 報告書の種類
第 III 相－有効性及び安全性	BE1116_3001	5.3.5.2.1 項	有効性及び安全性	前向き、非盲検、非対照、多施設共同、国際共同	BE1116：血液凝固第 IX 因子の表示量及びベースラインの PT-INR に基づく単回投与 ベースラインの PT-INR： 2～3.9：25 IU/kg 4～6：35 IU/kg >6：50 IU/kg IV 投与時間の中央値：12.0 分	合計 43 例： 緊急外科手術前の VKA 療法の是正 26 例、急性出血に対する VKA 療法の是正 17 例	急性出血に対して、又は手術前に VKA 療法の速やかな是正を要する、後天性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子欠乏症を有する被験者 (22～85 歳)	単回投与	完了 付録を含む完全な CSR
第 I 相－PK	BE1116_1001	5.3.3.1.1 項	PK 及び安全性	前向き、非盲検、非対照、単施設	BE1116：血液凝固第 IX 因子として 50 IU/kg の単回投与 IV 投与時間の中央値：19.0 分	15 例	健康被験者 (18～62 歳)	単回投与	完了 付録を含む完全な CSR
参考資料									
第 II 相－有効性	BE1116/7D-201KO	5.3.5.2.2 項	有効性及び安全性	前向き、非盲検、非対照、多施設共同	BE1116：開始用量（血液凝固第 IX 因子等）は以下に基づき決定する： BE1116 (IU) = 体重 (kg) × 第 IX 因子の治療目標値 (%) × 1.2 IV 投与時間の中央値：7.0 分（VKA 集団における 1 サイクル目の初回投与）	合計 30 例 ^{a)} ： 肝疾患集団 22 例、VKA 集団 8 例	既存の重度肝疾患により血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の後天性欠乏症を有する被験者又は VKA 投与被験者 (29～88 歳)	1 サイクル (23 例) 2 サイクル (7 例)	完了 付録を含む完全な CSR
医師主導	Preston 2002	5.3.5.2.4 項	有効性及び安全性	非盲検、非対照、多施設共同	BE1116：血液凝固第 IX 因子の表示量及びベースラインの PT-INR に基づく単回投与 ベースラインの PT-INR： 2.0～3.9：25 IU/kg 4.0～6.0：35 IU/kg >6.0：50 IU/kg IV 投与時間：10 分以内	合計 42 例： 緊急の外科手術前の VKA 療法の是正 5 例 急性出血に対する VKA 療法の是正 37 例	速やかな VKA 療法の是正を要する患者 (26～83 歳)	単回投与	完了 簡略化した CSR、付録なし
医師主導	Evans 2001	5.3.5.2.5 項	有効性及び安全性	コホート、非盲検、非対照、単施設	BE1116：第 IX 因子 30 IU/kg を単回投与 IV 投与時間：10～15 分	10 例 ^{a)}	ワルファリン投与により PT-INR が 8.0 を超えており、重篤出血を有するか緊急の外科手術を要する患者 (39～88 歳)	単回投与	完了 簡略化した CSR、付録なし

表 2.5-2 BE1116 を用いた海外臨床試験の概要（続き）

試験の種類	試験識別番号	試験報告書の収載箇所	試験の目的	試験デザインと対照薬の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名（年齢）	投与	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅱ相－有効性	BE1116/7D-202KO	5.3.5.2.3 項	有効性及び安全性	前向き、非盲検、非対照、多施設共同	BE1116：2000 IU を単回投与 IV 投与時間：10 分	目標被験者数：5～10 例 登録被験者数：2 例 被験者募集が困難であり、登録被験者数が目標に満たなかった。	先天性第Ⅸ因子欠乏症（血友病 B）患者 （2■歳及び2■歳）	単回投与	完了 付録を含む完全な CSR

a) 出血群又は手術群への分類の記載はなかった。

引用：5.2 項

2.5.1.3.2. 本邦における臨床開発

CSL ベーリング社は、BE1116 を日本における医療上必要性の高い未承認薬として開発するという 2012 年 4 月 6 日付の厚生労働省からの正式な開発要請を受け、本邦における BE1116 の開発に着手した。本邦における予定効能又は効果は、「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」である。

CSL ベーリング社は、以下に示す正式な医薬品医療機器機構 (PMDA) 相談を 2 回実施した。

- 20 年 月 日 :
- 20 年 月 日 :

3004 試験の概要を表 2.5-3 に示す。

表 2.5-3 BE1116 を用いた日本の臨床試験の概要

試験の種類	試験識別番号	試験報告書の収載箇所	試験の目的	試験デザインと対照薬の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名 (年齢)	投与	試験の進行状況 報告書の種類
評価試験									
第 III 相－有効性及び安全性	BE1116_3004	5.3.5.2.6 項	有効性及び安全性	前向き、非対照、非盲検、単群、多施設共同	BE1116：血液凝固第 IX 因子の表示量及びベースラインの PT-INR に基づく単回投与 ベースラインの PT-INR： 2～<4：25 IU/kg 4～6：35 IU/kg >6：50 IU/kg IV 投与時間の中央値：15.0 分	合計 11 例： 急性重篤出血のための VKA 療法の是正（出血群）6 例 外科手術又は侵襲的処置のための VKA 療法の是正（手術群）5 例	血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の後天性欠乏症を有し、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 VKA 療法の速やかな是正を要する被験者 (53～92 歳)	単回投与	完了 付録を含む完全な CSR

引用：5.2 項

2.5.1.3.3. 承認状況

BE1116 は現在の製造及び品質プロファイルを有する製剤として 1996 年に欧州で上市された。2017 年 1 月 24 日現在、米国、カナダ、EU、南米、及びアジア太平洋地域等、世界 42 の国と地域で BE1116 の製造販売承認を取得している。オーストラリア、カナダ、米国／プエルトリコを除くこれらの国々では、同じ効能又は効果に対し承認を受けている。

その効能又は効果は以下のとおりである。

- (1) VKA 療法に起因する凝固因子欠乏、又は VKA の過量投与による凝固因子欠乏に対して速やかな是正が必要な場面等でのプロトロンビン複合体凝固因子の後天性欠乏症における出血の治療及び周術期の出血予防
- (2) いずれかのビタミン K 依存性血液凝固因子の先天性欠乏症において、精製された特定の凝固因子製剤が入手できない場面での出血の治療及び周術期の出血予防

オーストラリアにおける効能又は効果：VKA 療法に起因する凝固因子欠乏、又は VKA の過量投与による凝固因子欠乏に対して速やかな是正が必要な場面等でのプロトロンビン複合体凝固因子の後天性欠乏症における出血の治療及び周術期の出血予防

カナダにおける効能又は効果：成人（18 歳以上）を対象として VKA 療法に起因する凝固因子欠乏、又は VKA の過量投与による凝固因子欠乏に対して速やかな是正が必要な場面等でのプロトロンビン複合体凝固因子の後天性欠乏症における出血の治療及び周術期の出血予防

米国／プエルトリコにおける効能又は効果：成人急性重篤出血患者及び緊急の外科手術／侵襲的処置を要する成人患者におけるワルファリン等の VKA 療法に惹起された後天性凝固因子欠乏症の速やかな是正

2.5.1.4. 臨床に関する概括評価の構成

試験のデザイン及び方法に関する概要並びに考察は 2.5.1.5 項に示す。PK の結果、凝固因子の血漿中濃度に関するデータに関するデータについては、2.5.3 項で考察する。日本人患者を対象とした試験（3004 試験）、米国ピボタル対照試験（3003 試験及び 3002 試験）、EU ピボタル試験（3001 試験）並びに参考試験（201KO 試験、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験）の有効性データについては 2.5.4 項で考察し、米国ピボタル対照試験（3003 試験及び 3002 試験）並びに EU ピボタル単群試験（3001 試験）の安全性データについては 2.5.5 項で考察する。単群で実施した参考試験（201KO 試験、202KO 試験、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験）の主要な安全性データについても 2.5.5 項で考察する。

2.5.1.5. 臨床試験のデザイン及び方法

2.5.1.5.1. 3004 試験－日本人被験者を対象とした急性重篤出血又は緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する VKA 療法の是正

3004 試験は VKA 療法により PT-INR が上昇した日本人被験者における、急性重篤出血あるいは外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の速やかな是正が求められる場面での BE1116 の有効性及び安全性を評価する第 III 相、前向き、非盲検、非対照、単群、多施設共同臨床試験であった。急性重篤出血とは以下のいずれかに該当するものと定義した：

- 生命を脅かすか又は生命を脅かすおそれがある出血
- ヘモグロビンレベルが 2 g/dL 以上低下するような急性出血
- 血液製剤（血漿、赤血球、血液凝固因子製剤）の投与を必要とする出血

本試験の主要目的は PT-INR を 1.3 以下に低下させることにより VKA の効果の是正を示すこととであった。主要評価項目は、ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分に測定された PT-INR とし、血漿を対照とする第 III 相試験である 3002 試験及び 3003 試験の有効性の共主要評価項目と対比検討できるように設定した。主な副次的目的は、急性重篤出血時あるいは外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の速やかな是正が求められる場面での BE1116 の止血効果を示すこと、及び血液凝固第 II、第 VII、第 IX、第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の増加を示すこととであった。

被験者は全てのスクリーニング手順を完了し、同意文書に署名した後、BE1116 の単回投与を受けた。さらに、施設の治療基準に従って被験者にビタミン K を投与した。観察期間は試験に登録し、BE1116 の投与を開始した日（Day 1）から BE1116 の投与終了後 24 時間までとし、被験者は Day 14 及び Day 45 に安全性追跡調査のため来院した。

BE1116 の投与量については、海外のピボタル試験と同様の方法を用いて、当該被験者のベースラインの PT-INR 及び体重に基づいて算出した（表 2.5-4 参照）。BE1116 に対して用いた投与計画は、BE1116 開発プログラムから得られた有効性及び安全性データに基づき、アジア諸国（マレーシア、台湾及び香港）を含む世界中で推奨されているものである。本試験では、急性重篤出血患者 6 例と外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の速やかな是正が求められる 5 例を登録した。

表 2.5-4 BE1116（3004 試験、3003 試験、3002 試験、3001 試験及び Preston 2002 試験）
並びに血漿（3002 試験及び 3003 試験）の投与量の算出

ベースラインの PT-INR	BE1116 の投与量 ^{a)}		血漿 (mL/kg)
	(第 IX 因子として IU/kg)	容量 (mL/kg) ^{b)}	
2～<4 ^{c)}	25	1.0	10
4～6	35	1.4	12
>6	50	2.0	15

a) Preston2002 試験を除く全ての試験で、体重 100 kg を超える被験者については、体重 100 kg として投与量を算出する。そのため、第 IX 因子の最大用量は 5000 IU を超えない。

b) BE1116 は第 IX 因子として 25 IU/mL となるよう溶解した。

c) 3001 試験及び Preston 2002 試験では、PT-INR が 2.0～3.9 の場合、25 IU/kg を投与することとした。

引用：2.7.6.2.1 項、表 2.7.6.2-1、2.7.6.3.1 項、表 2.7.6.3-1、2.7.6.4.1 項、表 2.7.6.4-1、2.7.6.7.1 項、表 2.7.6.7-1、2.7.6.9.1 項、表 2.7.6.9-1

有効性及び安全性のための解析対象集団は、スクリーニング後に本試験への組入れに適格であることが確認され、同意が得られた全ての被験者を含む最大の解析対象集団（FAS）と定義し、安全性解析対象集団は BE1116 を 1 回以上又はその一部分の投与を受けた FAS の全ての被験者を含むものとした。全ての有効性解析は FAS を用いて行った。主要有効性解析データは、全被験者並びに 2 つの部分集団（急性重篤出血の被験者集団 [以下、出血群]、外科手術又は侵襲的処置の被験者集団 [以下、手術群]）別に評価した。主要有効性解析に加えて、「非常に良好」、「良好」、「議論の余地あり」又は「なし」の順序カテゴリカル変数として表した外科手術又は侵襲的処置中の出血に関する医師の評価に基づいて有効性を評価した。急性重篤出血に対しては、「優」、「良」及び「劣／無」として同様の止血に関するカテゴリーを定義した。さらに、一連の PT-INR に関する測定値、外科手術又は侵襲的処置中の予想失血量（PBL）と実際の失血量（ABL）、血液凝固因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の濃度、同種の血液製剤の輸血等が含まれた。安全性評価では、有害事象、臨床検査、及びウイルス検査等が含まれた。

2.5.1.5.2. 3003 試験－緊急処置前の VKA 療法の是正

3003 試験は、前向き、無作為化、非盲検、対照、非劣性、多施設共同第 III 相試験であった。全ての被験者が VKA の投与を受けており、緊急の侵襲的処置又は外科手術前にビタミン K 依存性血液凝固因子の補充を要していた。投与後最長 45～90 日間、被験者の追跡調査を実施した（被験者を登録した時点での治験実施計画書の版による）。主要目的及び共主要目的は以下のとおりであった。

- 過度の出血の予防における BE1116 の止血効果を、投与開始から緊急外科手術終了までの期間、血漿と比較する。
- 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下まで低下と定義する、術前 PT-INR の速やかな低下における BE1116 の有効性を血漿と比較する。

本試験の Day 1 に、被験者は BE1116 又は血漿の単回投与を受けた。BE1116 の投与量は、第 IX 因子の表示量、ベースラインの PT-INR、及び被験者の体重 (kg) に基づき算出した (表 2.5-4 参照)。血漿の用量設定に関する共通の基準はないものの、設定した用法・用量は臨床現場で想定される範囲内となっている [American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy 1996, Baker 2004, Chowdhury 2004, Goodnough 2011, Silberstein 1989]。

また、全被験者に可能な限り早い時点でビタミン K を経口投与又は緩徐に IV 投与した。ビタミン K の投与量は、ACCP ガイドライン、又は地域の臨床指針と異なる場合 (例: 2~10 mg) は当該指針に基づき決定することとした。地域の臨床指針により必要であれば、ビタミン K を更に投与し (例: 12~24 時間ごと)、併用薬として記録した。

有効性及び安全性評価のための被験者集団は以下のように定義した。

- Intention-to-treat 解析対象集団 (ITT) : 無作為化され、投与を受けた全被験者、及び無作為化され、試験に適格であったが、投与を受けなかった被験者。追加の被験者を無作為化したが、これらの被験者は投与を受けず、試験に不適格であったため、ITT から除外した。
- Intention-to-treat 安全性解析対象集団 (ITT-S) : 投与を受けた全被験者
- Intention-to-treat 有効性解析対象集団 (ITT-E) : 投与を受けた全被験者のうち、外科手術が実施されなかった被験者又は延期された被験者は ITT-E から除外した。
- 治験実施計画書に適合した (PP) 解析対象集団 : ITT-E の全被験者のうち、止血効果に関する主要評価を受けなかった被験者、治験薬の投与量が予定の 70%未満であった被験者、又は治験薬の投与開始前の PT-INR が 2.0 未満であった被験者といった重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者は、PP 解析対象集団から除外した。

止血効果の主解析では、Newcombe-Wilson スコア法を用い、ITT-E において止血効果の評価が「有効」であった被験者の割合の差 (BE1116 群－血漿群) について両側 95%信頼区間 (CI) を算出した。非劣性マージン (δ) は、臨床的に意義があるとする臨床判断に基づき -10%とした。95% CI の下限が -10%を上回った場合に、帰無仮説を棄却し、BE1116 の血漿に対する非劣性が証明されたとした (2.7.3.1.4.1 項参照)。共主要評価項目 (投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下まで低下した被験者の割合) については、主要評価項目で非劣性が示された場合に、血漿に対する BE1116 の非劣性を検定することとした。検定法、仮説及び非劣性マージンは、止血効果の解析で示した方法と同様とした。ITT-E において主要評価項目及び共主要評価項目のいずれについても血漿に対する BE1116 の非劣性が示された場合に、本試験の目的は達成されたと考えた。主要評価項目又は共主要評価項目のいずれかで非劣性が示された場合に、血漿と比較した BE1116 の優越性を検定し、差の 95% CI の下限が 0 より大きければ、優越性が証明され

たとした。事前に規定された階層型の仮説検定を用いたため、主要評価項目及び共主要評価項目の解析において検定の多重性の調整は行わないこととした。

安全性は、有害事象、バイタルサイン、身体検査、血液学的検査、凝固活性化マーカー（プロトロンビンプラグメント 1+2 [F₁₊₂]、トロンビン・アンチトロンビン複合体 [TAT]、D-ダイマー）及びウイルス安全性について収集したデータに基づき評価した。

2.5.1.5.3. 3002 試験－急性重篤出血における VKA 療法の是正

3002 試験は、前向き、無作為化、非盲検、対照、非劣性、多施設共同第 III 相試験であった。212 例の被験者が BE1116（103 例）又は血漿（109 例）の単回投与を受けた。全被験者が VKA の投与を受けており、急性重篤出血の治療のためビタミン K 依存性血液凝固因子の速やかな補充を必要とした。主要目的は、盲検化された評価項目判定委員会（EAB）の評価に基づき、特発性又は外傷性重篤出血の止血における BE1116 及び血漿の止血効果を比較することであった。共主要目的は、PT-INR の速やかな是正（投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下と定義）における BE1116 及び血漿の有効性を比較することであった。投与後、（被験者が登録した時点の治験実施計画書の版により）最長 45 日間又は 90 日間の被験者の追跡調査を実施した。

被験者は、本試験の Day 1 に BE1116 又は血漿の単回投与を受けた。BE1116 又は血漿の投与量は、3003 試験で上述したように、ベースラインの PT-INR に基づき算出した（表 2.5-4 参照）。

また、全被験者に対し、可能な限り早い時点でビタミン K を緩徐に IV 投与することとした。ビタミン K の投与量は、ACCP ガイドライン、又は地域の臨床指針と異なる場合（例：2～10 mg）は当該指針に基づき決定することとした。地域の臨床指針により必要であれば更にビタミン K を投与した（例：12～24 時間ごと）。

止血効果の主解析は 3003 試験と同様の方法で実施したが、Farrington-Manning の方法を用いた（5.3.5.1.1.1 項、9.7.4.1.1 章参照）。共主要評価項目及びその解析方法も 3003 試験と同様であった。

安全性は 3003 試験と同様の方法を用いて評価した。

2.5.1.5.4. 3001 試験－急性重篤出血時又は緊急処置前の VKA 療法の是正

3001 試験は、当初世界 24 の国又は地域においてビタミン K 依存性血液凝固因子の補充に関連する複数の効能又は効果に対する BE1116 の承認申請の根拠となった前向き、非盲検、単群、多施設共同第 III 相試験であった。43 例の被験者が BE1116 の投与を受けた。被験者は VKA の投与を受けており、緊急の外科手術又は侵襲的診断的治療介入が必要であった患者（26 例）、又は急性出血を来した患者（17 例）のいずれかであった。主要目的は、PT-INR の低下を指標として、VKA の作用を BE1116 が効果的に是正できるかどうかを明らかにすることであった。投与量は、3003 試験及び 3002 試験でも使用した方法に従い、ベースラインの PT-INR により決定した（表 2.5-4 参照）。

本試験に登録した 44 例のうち、43 例がベースラインの PT-INR 及び第 IX 因子の表示量に従って 25、35 又は 50 IU/kg の BE1116 の単回投与を受けた。被験者は地域の臨床指針に従ってビタミン K の投与を受けることとした。ベースライン、並びに BE1116 の投与終了後 30 分、1、3、6、12、24 及び 48 時間の PT-INR、プロトロンビン時間、第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の活性を測定した。

安全性は、有害事象、バイタルサイン、身体検査、血液学的検査、凝固活性化マーカー（F₁₊₂、TAT、D-ダイマー）及びウイルス安全性について収集したデータに基づき評価した。

2.5.1.5.5. 1001 試験－健康被験者における PK

1001 試験は、健康被験者を対象とした前向き、非盲検、単群試験であった。15 例の被験者に第 IX 因子の表示量に基づき BE1116 50 IU/kg を単回投与した。VKA の投与を受けていた被験者又は急性出血を呈していた被験者はいなかった。内因性及び外因性の凝固因子濃度を総合的に評価した。本試験の主要目的は、BE1116 投与後の第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の PK 特性を評価することであり、副次的目的は安全性を評価することであった。被験者は、BE1116 投与前日の夜に第 I 相試験実施医療機関に入院し、そこに 24 時間滞在した。ベースラインから Day 7 までの 20 時点で PK パラメーター（第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S）を測定した。

2.5.1.5.6. 201KO 試験－VKA 療法の是正又は重度肝疾患

201KO 試験は、非盲検、単群、多施設共同第 II 相試験であった。重度肝疾患を有していた（22 例）又は VKA の投与を受けていた（8 例）30 例の患者が BE1116 の投与を受けた。被験者は、Quick 値（正常血漿に対する試験検体のプロトロンビン時間の逆数）が 40～50%（出血リスクが低い処置の場合）又は 100%（重篤出血又は出血リスクが高い外科手術の場合）になるよう個別に算出した用法・用量に基づき、BE1116 の投与を 1 回以上受けた。開始用量（血液凝固第 IX 因子等）を以下に基づき決定した：BE1116 (IU) = 体重 (kg) × 第 IX 因子の治療目標値 (%) × 1.2。主要有効性評価項目は、凝固因子の血漿中濃度、生体内回収率 (IVR) 及び Quick 値であった。副次的評価項目として担当医の判定に基づく臨床的有效性を評価した。安全性は、有害事象、バイタルサイン、身体検査、血液学的検査、凝固活性化マーカー（F₁₊₂、TAT、D-ダイマー）及びウイルス安全性の結果に基づき評価した。

2.5.1.5.7. Preston 2002 試験－急性重篤出血時又は緊急処置前の VKA 療法の是正

Preston 2002 試験は、42 例の被験者を対象とした非盲検、単群、医師主導試験であった。被験者は VKA の投与を受けており、緊急の外科手術又は侵襲的診断的治療介入を要していた患者（5 例）、又は急性出血を呈していた患者（37 例）のいずれかであった。選択／除外基準を限定的なものとし、臨床的に多様な集団の登録を可能とした。BE1116 の投与量（25、35 又は 50 IU/kg）は、3002 試験と同様の方法に従い、ベースラインの PT-INR により決定した。全被験者

は BE1116 と同時に 2～5 mg のビタミン K の IV 投与を受けた。有効性は、ベースライン並びに BE1116 投与後 20、60 及び 120 分で測定した PT-INR に加え、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C の血漿中濃度により評価した。安全性は、アンチトロンビン III、血漿フィブリノゲン、D-ダイマー、血小板数及び TEE により評価した。

2.5.1.5.8. Evans 2001 試験－急性重篤出血時又は緊急処置前の VKA 療法の是正

Evans 2001 試験は、10 例の被験者を対象とした非盲検、単群、医師主導試験であった。VKA 療法の速やかな是正を必要とし、PT-INR が 8.0 を超えていることを被験者の要件とした。BE1116 の投与量は、3002 試験／3003 試験とは異なり、30 IU/kg であった。全被験者が 5 mg のビタミン K の IV 投与を受けた。BE1116 の投与前、並びに投与後 30 分、6～8、24 及び 48 時間で採取した血液検体から PT-INR、第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子を評価した。

2.5.1.5.9. 202KO 試験－ビタミン K 依存性血液凝固因子の単独又は複数の欠乏に伴う先天性凝固障害における出血の治療又は周術期の出血予防

202KO 試験は、非盲検、単群、多施設共同第 II 相試験であった。本試験には 5～10 例の被験者を登録する予定であったが、被験者の募集が困難であり、登録被験者数は目標に満たなかった。2 例の血友病 B 患者のみが BE1116 の投与を受けた。いずれの被験者も BE1116 2000 IU の単回投与を受けた。主要有効性評価項目は凝固因子の血漿中濃度、IVR、Quick 値及び活性化部分トロンボプラスチン時間であった。副次的有効性評価項目として担当医の判定に基づく臨床的有効性を評価した。安全性は、有害事象、バイタルサイン、身体検査、血液学的検査、凝固活性化マーカー（フィブリンモノマー、F₁₊₂、TAT、D-ダイマー）、アンチトロンビン III、第 VIIa 因子、プロテイン C、及びウイルス安全性の結果に基づき評価した。登録被験者が 2 例のみであったため、本試験からは有効性又は安全性について意味のある結論を導くことはできなかった。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

本申請資料に含まれる全ての臨床試験において BE1116 の市販予定製剤を使用した。ウイルス安全性指標を含む製剤開発及び製造については、[3.2](#) 項に記載する。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

BE1116 による VKA の作用の是正の機序は直接的である。VKA を長期投与すると、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の血漿中濃度が可變的に低下する。ベースラインの PT-INR に従って投与する BE1116 は、生理学的濃度を持続的に超過することなくビタミン K 依存性血液凝固因子を補充することを目的とした薬剤である。従来、PCC は第 IX 因子の含有量に従って投与されており、過去の第 IX 因子反応から BE1116 の用法・用量の論理的根拠が得られている。PT-INR が 2 から 6 超まで上昇するとベースラインの第 IX 因子の濃度が基準値の 50% から 10% 未満まで変化する [Gulati 2011, Jerkeman 2000, Paul 1987, Watala 2003] と仮定すると、PT-INR (2~4 未満、4~6、6 超) に基づいた投与量 (25、35 及び 50 IU/kg) により、凝固因子濃度が 50~100% 上昇することになる。

BE1116 の臨床薬理評価は、正式な PK 解析、凝固因子の血漿中濃度データ及び IVR データにより実施した。これらのデータについては 2.7.2 項に要約する。1001 試験では、健康被験者に BE1116 50 IU/kg を投与した後の第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子、並びにプロテイン C 及びプロテイン S の PK を検討した (5.3.3.1.1 項参照)。裏付けとなる凝固因子の血漿中濃度データは、3004 試験 (5.3.5.2.6 項参照)、3003 試験 (5.3.5.1.2.1 項参照)、3002 試験 (5.3.5.1.1.1 項参照) 及び 3001 試験 (5.3.5.2.1-1 項参照) で示されている。なお、ビタミン K の投与により、PK のプロファイリングに必要な時点での凝固因子濃度が可變的に上昇するため、VKA 投与被験者の試験では、正式な PK パラメーターの算出は実施しなかった。

2.5.3.1. 健康被験者における PK (1001 試験)

1001 試験は、健康被験者を対象とした前向き、非盲検、単群試験であった。15 例の被験者に BE1116 50 IU/kg を単回投与した。VKA の投与を受けていた被験者又は急性出血を呈していた被験者はいなかった。主要目的は、BE1116 投与後の第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の PK 特性を評価することであり、副次的目的は安全性を評価することであった。内因性及び外因性因子の凝固因子濃度を総合的に評価した。登録した 15 例の被験者 (女性 7 例、男性 8 例) 全員が試験を終了した。本試験では、複数の消失半減期 ($t_{1/2}$) にわたって凝固因子 (第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S) の血漿中濃度を測定するため、頑健な検体採取スケジュール (ベースラインから Day 7 までの間の 20 時点) を用いた [Fickenscher 1998, Friedman 2001]。推定した PK パラメーターは、 $t_{1/2}$ 、血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC)、クリアランス、平均滞留時間及び定常状態分布容積であった。

最高血漿中濃度 (C_{max}) の中央値は 162% (プロテイン S) ~278% (プロテイン C) であった。 $t_{1/2}$ の中央値は 4.2 時間 (第 VII 因子) ~59.7 時間 (第 II 因子) であった (2.7.2.2.2 項、表 2.7.2-1、表 2.7.2-2 参照)。PK パラメーターは、血漿タンパクに特有な中等度の変動性を示した [White 1995]。結果は総じて文献の報告値と一致していた (測定方法及び検体採取における差異によるものと考えられるプロテイン C の $t_{1/2}$ のわずかな延長を除く) [D'Angelo 1988, Executive board

and scientific advisory committee of the German Federal Medical Association 2009, Fickenscher 1998, Friedman 2001, Griffin 2001]。

2.5.3.2. 第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテインC及びプロテインSの血漿中濃度

VKA投与患者を対象とした試験における凝固因子の血漿中濃度の測定結果により、健康被験者を対象とした1001試験の解析結果を補完した。3004、3003及び3002試験では、投与後24時間までの5～6時点で凝固因子濃度を測定した。VKA投与患者の試験データより、BE1116（及びビタミンK）の投与後、凝固因子濃度は最初の検体採取時点までに上昇し、検体採取期間を通して維持されることが一貫して示された（2.7.2.2.3項参照）。3004試験の結果並びにBE1116群と血漿群を比較した凝固因子濃度のデータを含む3003試験及び3002試験の結果について、以下に考察する。

3003試験

3003試験では、投与時間、投与容量及び投与速度は治験薬により異なり、血漿群はより多くの容量がより長い時間をかけて投与された（表2.5-5参照）。血漿群の平均投与容量はBE1116群の9.1倍、平均投与時間はBE1116の6.9倍であった。

表 2.5-5 投与時間、投与量及び投与速度（3003試験、ITT-E）

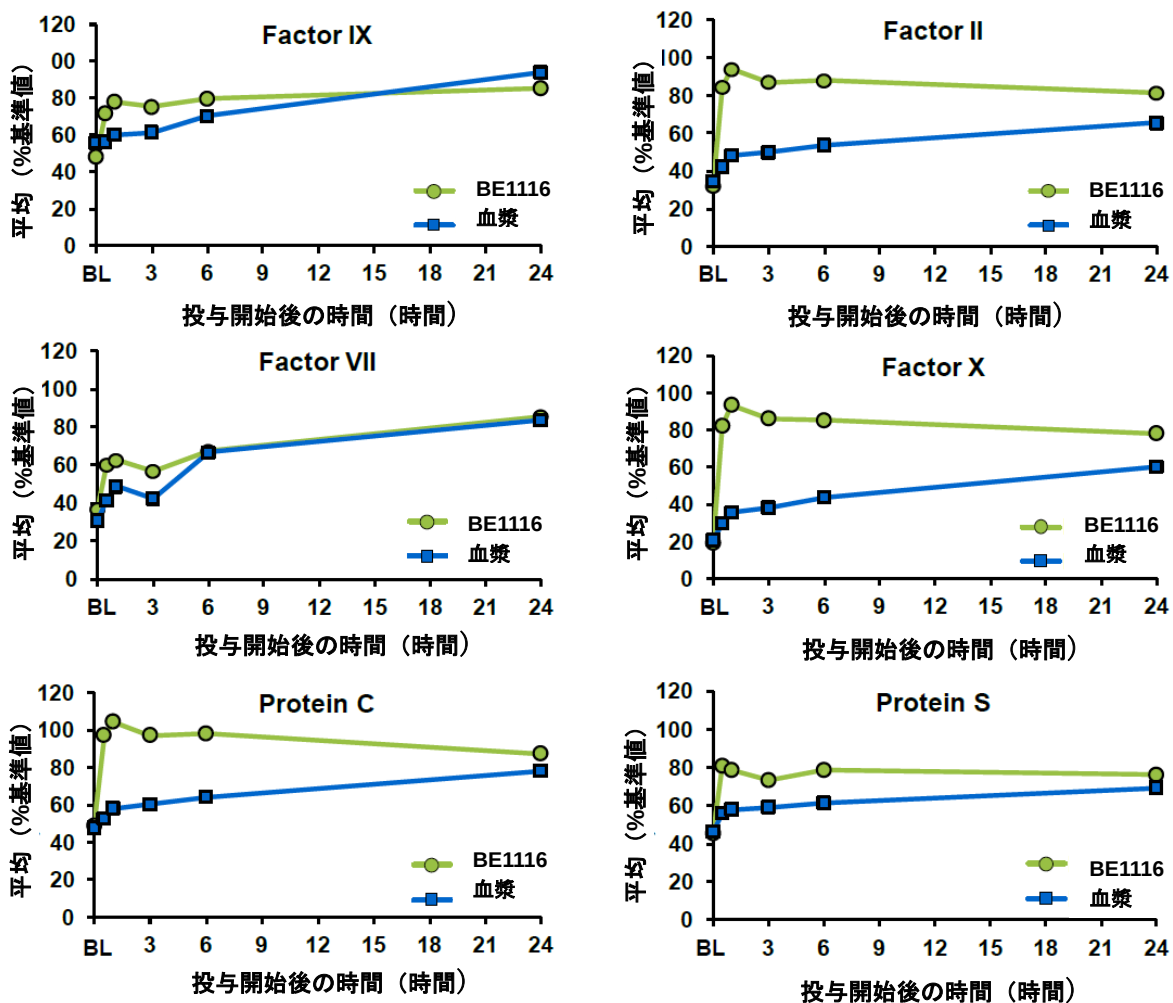
パラメーター	単位	平均（標準偏差）	
		BE1116 群 (N = 87)	血漿群 (N = 81)
投与時間 ^{a)}	分	20.9 (14.13)	140.7 (112.93)
総投与量	IU	2231.2 (788.44)	NA
	mL	NA	837.7 (213.59)
総投与容量	mL	89.7 (31.87)	818.7 (230.82)
投与速度 ^{a)}	IU/分	139.96 (66.425)	NA
	mL/分	NA	9.40 (6.568)
投与速度/kg ^{a)}	IU/kg/分	1.810 (0.8947)	NA
	mL/kg/分	NA	0.124 (0.0887)

a) 血漿群のITT-Eのうち1例（被験者052310）で投与終了時間が欠測していたため、N=80として算出
引用：5.3.5.1.2.1項、Table 20

BE1116群では、全ての凝固因子濃度が軽度から中等度の変動を伴う顕著な上昇を示し、投与開始後30分の平均値は50%超であった（図2.5-1参照）。対照的に、血漿群の因子濃度の上昇の程度は、投与開始後30分でBE1116群を大幅に下回っていた。過去の臨床試験の結果とも一致し、BE1116群では因子濃度の上昇が24時間にわたって高濃度を維持したのに対し、血漿群では因子濃度が徐々に上昇し、ほとんどの因子濃度が24時間の時点ではほぼ同じ濃度に到達した。

後半の時点では、いずれの投与群でも $t_{1/2}$ がより短い凝固因子における高い血漿中濃度の維持にビタミン K が寄与していると考えられた。Hotelling の T^2 検定を用いて 24 時間全体にわたる因子濃度に基づく曝露量として AUC の対数変換値を BE1116 群と血漿群で比較したところ、第 II、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S について有意であった ($p \leq 0.05$)。

図 2.5-1 投与開始後 24 時間までの血漿中凝固因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度 (3003 試験、ITT-E)



引用：2.7.6.3.2.3.4.4 項、図 2.7.6.3-3

BE1116 群では、ベースラインの PT-INR (及び BE1116 の投与量 [25、35、50 IU/kg]) にかかわらず、凝固因子濃度の頑健な上昇が一貫して認められた (表 2.5-6 参照)。ベースラインの PT-INR に応じた用量別部分集団において凝固因子濃度が第 1 四分位点に該当していた被験者では、投与開始後 30 分までに正常な止血に十分な因子濃度が認められ、これと一致して、全ての部分集団で速やかな PT-INR の是正が認められた (2.7.2.2.3.3 項参照)。第 1 四分位点で認め

られた最低因子濃度は、35 IU/kg 部分集団の 21%（第 VII 因子）であった。各部分集団の第 3 四分位点で認められた血液凝固因子濃度は、概して基準値の上限を超えることはなかった。第 3 四分位点の因子濃度の C_{max} は、50 IU/kg 部分集団の 122%（第 X 因子）であり、この因子濃度は 24 時間までに 99%となった（表 2.5-6 参照）。以上のことから、3003 試験において、BE1116 の投与により、VKA によって欠乏した凝固因子が生理学的濃度を持続的に超過することなく速やかに補充されるという過去の試験の観察結果が確認された。

表 2.5-6 投与開始後 24 時間までの各時点の四分位点別、ベースラインの PT-INR に基づく用量別血漿中凝固因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度 (3003 試験、ITT-E、N=168)

分析対象物質	投与群	用量	投与開始後の血漿中濃度 (%)								
			投与前			投与開始後 30 分			投与開始後 24 時間		
			25%Q	50%Q	75%Q	25%Q	50%Q	75%Q	25%Q	50%Q	75%Q
第 II 因子	BE1116 群	25 IU/kg	22.5	28.5	42	70	80	95	65	79.5	88.5
	血漿群	10 mL/kg	24	30.5	46	30	38	49	50	60.5	85.5
	BE1116 群	35 IU/kg	20	22	40	72.5	83	90	65	94	107
	血漿群	12 mL/kg	12	17	25	22	24.5	28	47	55	66
	BE1116 群	50 IU/kg	8.5	10	14.5	99	105.5	118.5	62.5	74.5	102
	血漿群	15 mL/kg	8.5	11	12	20.5	22.5	27.5	49	62	70.5
第 VII 因子	BE1116 群	25 IU/kg	21	29.5	41.5	40	54	68	55.5	85.5	107.5
	血漿群	10 mL/kg	18.5	30.5	47.5	25	37	51	58	85	95.5
	BE1116 群	35 IU/kg	8	11	17	21	41	48.5	58	77	87
	血漿群	12 mL/kg	8	12	15	11	21	25	59	68	100
	BE1116 群	50 IU/kg	7.5	8	10	35	38.5	46.5	25.5	48	86
	血漿群	15 mL/kg	7.5	9	9.5	10	11	21.5	70	75	87.5
第 IX 因子	BE1116 群	25 IU/kg	35	52.5	68.5	56	77	94	69.5	87	102.5
	血漿群	10 mL/kg	45.5	60	79	49	61	75	71.5	95	106
	BE1116 群	35 IU/kg	25	32	34	45	54.5	72.5	67	85	99
	血漿群	12 mL/kg	22	38	47	24	30.5	51	74	82	89
	BE1116 群	50 IU/kg	9	18	24.5	46.5	53	76	35.5	73	86
	血漿群	15 mL/kg	10	15	30	19.5	29.5	44	69.5	81.5	110
第 X 因子	BE1116 群	25 IU/kg	10	14	21.5	71	82	93	58	73	92.5
	血漿群	10 mL/kg	11	17	24.5	19	24	33	41.5	56.5	74.5
	BE1116 群	35 IU/kg	8	9	24	70	75.5	86	54	88	107
	血漿群	12 mL/kg	8	8	10	12	16.5	22	50	58	60
	BE1116 群	50 IU/kg	5	8	8.5	104.5	108.5	122	67.5	80	99.5
	血漿群	15 mL/kg	5	6.5	7.5	8.5	15	23.5	46	61	75
プロテイン C	BE1116 群	25 IU/kg	41	50	60	83	96	112	66.5	89	106.5
	血漿群	10 mL/kg	42	50.5	67	45	58	66	65	78.5	97.5
	BE1116 群	35 IU/kg	31	41	44	79	97	113	91	93	110
	血漿群	12 mL/kg	27	31	37	29	37.5	40	56	68.5	83
	BE1116 群	50 IU/kg	20	23.5	26.5	106	113	121.5	57.5	70	92
	血漿群	15 mL/kg	18	23	34	25.5	39.5	47.5	61.5	66.5	74

表 2.5-6 投与開始後 24 時間までの各時点の四分位点別、ベースラインの PT-INR に基づく用量別血漿中凝固因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度（3003 試験、ITT-E、N=168）（続き）

分析対象物質	投与群	用量	投与開始後の血漿中濃度（%）								
			投与前			投与開始後 30 分			投与開始後 24 時間		
			25%Q	50%Q	75%Q	25%Q	50%Q	75%Q	25%Q	50%Q	75%Q
プロテイン S	BE1116 群	25 IU/kg	32	43	59	54	73	99.5	46	65	94
	血漿群	10 mL/kg	33	47	59	39	57	74	49	68	88
	BE1116 群	35 IU/kg	36	41	46	54	89	120	52	109	113
	血漿群	12 mL/kg	24.5	38	45	24	40	50	43	50	64
	BE1116 群	50 IU/kg	23	31	34	67	82	92	36	74	98
	血漿群	15 mL/kg	21	28	46	35	46	54	49	71	77

BE1116 群 87 例、血漿群 81 例（各因子の解析に用いた最大の例数は、BE1116 群：68 例（25 IU/kg）、9 例（35 IU/kg）、8 例（50 IU/kg）；血漿群：60 例（10 mL/kg）、11 例（12 mL/kg）、8 例（15 mL/kg）であった。

引用：2.7.2.2.3.3 項、表 2.7.2-10

3002 試験

3002 試験においても、投与時間、投与容量及び投与速度は治験薬により異なり、血漿群はより多くの容量がより長い時間をかけて投与された。血漿群の平均投与容量は BE1116 群の 8.2 倍、平均投与時間は 7.2 倍であった (5.3.5.1.1.1 項、Table 43 参照)。

BE1116 又は血漿の投与前、及び投与開始後 30 分から 24 時間の間の 6 時点で凝固因子濃度を測定した。BE1116 群では、全ての凝固因子濃度が軽度から中等度の変動を伴う顕著な上昇を示し、投与開始後 30 分の平均値は 50%超であった (2.7.2.2.3.4 項、表 2.7.2-11 参照)。対照的に、血漿群の因子濃度の上昇の程度は BE1116 群より大幅に低く、投与開始後 30 分に平均濃度が 50%に達していたのはプロテイン C (50.9%) のみであった。過去の試験結果とも一致し、BE1116 群では因子濃度の上昇が 24 時間にわたって維持されたのに対し、血漿群では因子濃度が徐々に上昇した。後半の時点では、 $t_{1/2}$ がより短い凝固因子における高い血漿中濃度の維持にビタミン K が寄与していると考えられた。BE1116 群と血漿群の因子濃度の差は、投与開始後 30 分、60 分及び 3 時間で、全ての因子で統計学的に有意であった ($p<0.05$)。投与開始後 24 時間では、いずれの投与群でもほとんどの因子がほぼ同じ濃度に到達していた。

BE1116 群では、ベースラインの PT-INR (及び BE1116 の各投与量 [25、35、50 IU/kg]) にかかわらず、凝固因子濃度の頑健な上昇が一貫して認められた (2.7.2.2.3.4 項、表 2.7.2-12 参照)。PT-INR に応じた用量別部分集団において凝固因子濃度が第 1 四分位点に該当していた被験者では、投与開始後 30 分までに正常な止血に十分な因子濃度が認められ、これと一致して、全ての部分集団で速やかな PT-INR の是正が認められた。投与開始後 30 分までに第 1 四分位点で認められた最低因子濃度は、35 IU/kg 部分集団の 35% [第 VII 因子] であった [2.7.2.2.3.4 項参照]。BE1116 群において、各部分集団の第 3 四分位点で認められた因子濃度が基準値の上限を超えることはなかった。 $t_{1/2}$ が最も長い第 II 因子でも、第 3 四分位点に該当する被験者の投与開始後 24 時間の因子濃度は基準値の 100%未満であった。

3004 試験

3004 試験では、第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度を投与前並びに投与終了後 30 分、1、3、6、12 及び 24 時間に測定した。

出血群：

BE1116 の投与後終了後 30 分における全ての凝固因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の中央値は、ベースラインと比較して約 2 倍 (100%) 以上上昇した。血漿中因子濃度の上昇は、ベースラインの PT-INR に関わらず一貫していた。第 II 因子及びプロテイン C は投与終了後 60 分、第 X 因子及びプロテイン S は投与終了後 3 時間、第 VII 及び第 IX 因子は投与終了後 12 時間に C_{max} (中央値) に達した。

1 例の被験者 (被験者 3920071-0601 ; 基本語 [PT] : 皮下出血) では、投与終了後 30 分、1 時間、3 時間及び 6 時間で第 X 因子 (それぞれ、138%、127%、123%及び 122% ; 基準値 : 70

～120%) 及び投与終了後 12 時間で第 VII 因子 (128%; 基準値: 70～120%) の濃度が基準値上限を超えていた。全ての因子濃度は BE1116 投与終了後 24 時間以内に基準値に戻っていた。本被験者は投与終了後 30 分での PT-INR 是正 (PT-INR が 1.3 以下) という主要評価項目を達成し (ベースラインの PT-INR: 10.56、投与終了後 30 分: 1.02)、止血効果の判定は「有効」であった。なお、本被験者には有害事象は認められなかった (2.7.2.2.3.2 項参照)。

手術群:

BE1116 の投与終了後 30 分における全ての血漿中凝固因子濃度の中央値は、ベースラインと比較して 50%超上昇し、全ての凝固因子が投与後顕著な上昇を示した。血漿中因子濃度の顕著な上昇は、ベースラインの PT-INR に関わらず一貫していた。プロテイン C 及びプロテイン S は BE1116 投与終了後 30 分、第 II 及び第 X 因子は投与終了後 12 時間、第 VII 及び IX 因子は投与終了後 24 時間に C_{max} (中央値) に達した。

以下に示す 2 例の被験者では、BE1116 投与後凝固因子濃度が基準値上限を超えていた (2.7.2.2.3.2 項参照):

被験者 3920070-0502

- 第 II 因子: 投与終了後 3 時間で 121% (基準値: 70～120%)
- 第 VII 因子: 投与終了後 12 及び 24 時間でそれぞれ 125% 及び 131% (基準値: 70～120%)
- 第 X 因子: 投与終了後 30 分、3、6 及び 24 時間でそれぞれ 129%、129%、126% 及び 127% (基準値: 70～120%)
- プロテイン C: 投与終了後 30 分及び 3 時間でそれぞれ 144% 及び 146% (基準値: 70～140%)

本被験者のベースラインの凝固因子濃度は本試験で最も高い値であったが、手術群の他の被験者でみられたばらつきの範囲内であった。しかしながら、投与終了後の因子濃度は概して他の手術群の被験者よりも高かった。本被験者は 30 分時点での PT-INR が 1.3 以下に低下し (ベースラインの PT-INR: 2.11)、外科手術又は侵襲的処置中の臨床的有効性は「有効」と評価された。本被験者には左心耳血栓がみられ、BE1116 に関連した軽度の重篤な有害事象と報告された。本被験者の叙述は 2.5.5.2.6.1 参照。

被験者 3920071-0602

- 第 VII 因子: 投与終了後 24 時間で 140% (基準値: 70～120%)

本被験者におけるその他の凝固因子濃度については、試験期間中基準値上限を超えたものはなかった。本被験者は 30 分時点での PT-INR が 1.3 以下に低下し (ベースラインの PT-INR: 3.13)、外科手術又は侵襲的処置中の臨床的有効性は「有効」と評価され、外科手術又は侵襲的処置中に発生した軽度の異常止血 (血液のわずかな滲出) は量的及び／又は質的にみて軽度であった。本被験者には何ら TEE や重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.3.3. 臨床薬理に関する結論

健康被験者及びVKA投与患者を対象とした試験で収集したPKデータ及び凝固因子濃度データから、BE1116又は血漿投与後のビタミンK依存性血液凝固因子の体内動態に関する見識が得られた。1001試験では、BE1116 50 IU/kgを投与した健康被験者を対象としたPK解析を実施した。この集団では、 $t_{1/2}$ の中央値は4.2時間（第VII因子）～59.7時間（第II因子）であった。VKA投与患者の平均凝固因子濃度は、BE1116投与開始後30分で50%超であった。また、BE1116投与後、ベースラインのPT-INRに応じた用量別部分集団の血液凝固因子レベルが第3四分位点に該当する被験者で認められた因子濃度が基準値の上限を超えることはなかった。日本人患者を対象とした3004試験のデータでは、海外試験データと一致したPKプロファイルを示した。これらのデータ全体から、BE1116は生理学的濃度を持続的に超過することなくビタミンK依存性血液凝固因子を速やかに補充することが示された。

2.5.4. 有効性の概括評価

日本人患者における BE1116 の有効性は、日本ピボタル非対照試験である 3004 試験で評価した。海外での臨床開発プログラムでの有効性は、米国ピボタル無作為化試験である 3003 試験及び 3002 試験、単群試験である EU ピボタル試験の 3001 試験の 4 つの評価試験で評価を行った。また、その他の 201KO 試験、並びに医師主導試験である Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験は参考データとして検討した。いずれの試験も VKA の投与を受けており、PT-INR の上昇が認められ、ビタミン K 依存性凝固因子の速やかな是正を要する被験者を対象とした。日本ピボタル試験の 3004 試験には、緊急の外科手術又は侵襲的処置の前に VKA 療法の是正を要する被験者、及び急性重篤出血により VKA 療法の是正を要する被験者を組み入れた。米国ピボタル試験では、3003 試験には緊急の外科手術又は侵襲的処置の前に VKA 療法の是正を要する被験者を、3002 試験には急性重篤出血により VKA 療法の是正を要する被験者を組み入れた。その他の 4 試験には、緊急の外科手術又は侵襲的処置の前に VKA 療法の是正を要する被験者、又は急性重篤出血により VKA 療法の是正を要する被験者を組み入れた。被験者は、いずれの試験でも BE1116 及びビタミン K の投与を受けることとした。

有効性は、臨床的有效性（止血効果）及び PT-INR で評価した。一部の試験では血液凝固因子の濃度も評価した。これらの臨床的評価及び生物学的分析評価は相互補完的に実施した。止血効果は臨床的有效性の主要なエビデンスであり、PT-INR は VKA に関連する因子欠乏症の頑健で半定量的かつ客観的な評価基準である。また、凝固因子濃度と PT-INR には十分に立証された相関関係が示されている[Gulati 2011]。PT-INR は、臨床現場において、VKA の投与を受け、重篤出血を呈している患者並びに緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者への医学的介入の際の適切な指標である。

本申請資料では、VKA の投与を受けている日本人患者において BE1116 が有効であることを示すため、急性重篤出血を呈している患者、並びに緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者の双方に対する PT-INR の速やかな是正及び十分な止血効果に関連した有効性データを提示した。日本ピボタル試験の 3004 試験の有効性データは、海外試験で得られた有効性データと一貫している。海外試験の有効性データは、VKA の投与を受けており緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者における BE1116 の止血効果が血漿より優れていることのエビデンスを示すとともに、VKA の投与を受けており急性重篤出血を呈している患者における BE1116 の止血効果が血漿と同程度であることを示している。また、BE1116 による PT-INR の是正が血漿より優れていることを示すデータは、BE1116 の止血効果のエビデンスを補強している。概して、2.7.3 項に詳述した有効性に関する所見は、BE1116 が VKA の作用を効果的に是正し、その効果の発現が速やかであることを示している。

2.5.4.1. 試験対象集団

BE1116 の有効性の評価では、主に VKA の投与を受けており、ビタミン K 依存性血液凝固因子の速やかな補充を要する患者を対象とした。3004 試験を含む全ての試験では、ほとんどの被験者が合併症を有し、併用薬の投与を受けていた。

3004 試験では、急性重篤出血の治療のためにビタミン K 依存性凝固因子の速やかな是正を要する被験者 6 例、及び緊急の外科手術又は侵襲的処置の前にビタミン K 依存性凝固因子の速やかな是正を要する被験者 5 例を対象として有効性を評価した。被験者の年齢の中央値は 84 歳（範囲：53～92 歳）、BMI の中央値は 23.6 kg/m²（範囲：15.8～27.8 kg/m²）であり、BMI は海外試験より若干低かった。

海外での臨床開発プログラムにおいて有効性を評価した 3 試験は、BE1116 又は血漿の投与を受けた被験者 431 例（女性 198 例、男性 233 例）で構成され、被験者 234 例（女性 109 例、男性 125 例）に BE1116 が投与された。3003 試験では、被験者は緊急の外科手術又は侵襲的処置の前にビタミン K 依存性凝固因子の速やかな是正が必要とされた。3002 試験では、被験者は急性重篤出血の治療のためにビタミン K 依存性凝固因子の速やかな是正が必要とされた。3001 試験では、外科手術の被験者 26 例（60%）及び出血の被験者 17 例（40%）に BE1116 が投与された。被験者の年齢の中央値は 3003 試験、3002 試験及び 3001 試験でほぼ同様であった（中央値：71 歳、範囲：22～96 歳）。被験者の身長又は BMI では、試験対象集団の間で特筆すべき差は認められなかった。

2.5.4.2. 有効性結果の要約

2.5.4.2.1. PT-INR の速やかな低下

3004 試験

3004 試験の有効性の主要評価項目は、PT-INR を 1.3 以下に低下させる VKA 療法の是正効果を示すため、ベースライン及び BE1116 投与後 30 分に測定した PT-INR とした。

試験全体の被験者では、11 例中 9 例（82%）で PT-INR が 1.3 以下に低下した（5.3.5.2.6 項、Table 14.2.3 参照）。

出血群

出血群では、6 例中 5 例（83%）で 30 分時点の PT-INR が 1.3 以下に低下した（5.3.5.2.6 項、Table 14.2.4.1 参照）。スクリーニング時のベースラインでの PT-INR の中央値及び平均値は、それぞれ 4.76 及び 5.33 であり、投与後 30 分の PT-INR の中央値及び平均値は、それぞれ 1.11 及び 1.15 であった（2.7.6.9.2.3.1 項、表 2.7.6.9-6 参照）。

手術群

手術群では、5 例中 4 例（80.0%）で 30 分時点の PT-INR が 1.3 以下に低下した（5.3.5.2.6 項、Table 14.2.4.2 参照）。スクリーニング時のベースラインでの PT-INR の中央値及び平均値は、そ

それぞれ 3.13 及び 3.46 であった。投与後 30 分の PT-INR の中央値及び平均値は、それぞれ 1.25 及び 1.33 であった (2.7.6.9.2.3.1 項、表 2.7.6.9-6 参照)。

PT-INR の 1.3 以下までの速やかな低下は、出血群及び手術群の両群において認められ、BE1116 の投与後 30 分に全ての凝固因子の顕著な上昇が両群で認められたことに相関していた。

3003 試験

共主要評価項目とした PT-INR の速やかな低下は、投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下と定義された。PT-INR の速やかな低下は、BE1116 群では 55.2%の被験者、血漿群では 9.9%の被験者で認められた。投与群間差は 45.3%と BE1116 群でより良好な結果であり、95% CI の下限は 31.9%であった。投与群間差の解析により、血漿に対する BE1116 の非劣性 (95% CI の下限値-10%超) 及び優越性 (95% CI の下限値 0 超) が証明された (表 2.5-7 参照)。

表 2.5-7 共主要評価項目とした PT-INR の速やかな低下 (3003 試験、ITT-E)

速やかな低下 ^{a)} (n/N[%])		投与群間差 (%) : BE1116 群-血漿群 (投与群間差の 95% CI) ^{b)}
BE1116 群	血漿群	
48/87 (55.2)	8/81 (9.9)	45.3 (31.9, 56.4)

a) 速やかな低下 : 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下

b) BE1116 の血漿に対する非劣性は 95% CI の下限が-10%を上回る場合、BE1116 の血漿に対する優越性は 95% CI の下限が 0 より大きい場合に、それぞれ証明されたこととした。

引用 : 2.7.3.3.2.3.2 項、表 2.7.3-23 改変

また、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びに抗血栓性プロテイン C 及びプロテイン S の濃度は、投与開始後 30 分以内に、血漿群と比較して BE1116 群で速やかかつ大きく上昇し、投与群間差は統計学的に有意であった ($p < 0.05$)。血液凝固因子濃度の速やかな上昇により、血漿と比較した BE1116 での PT-INR の速やかな低下は、単独の凝固因子の補充に起因するものではないことが再確認された (2.7.2.2.3.4 項参照)。

3002 試験

ITT-E 解析集団における共主要評価項目とした PT-INR の速やかな低下 (投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下) が認められた被験者の割合は、BE1116 群では 62.2%、血漿群では 9.6%であり、血漿に対する BE1116 の優越性 (95% CI : 39.4~65.9%) が証明された (表 2.5-8 参照)。

表 2.5-8 共主要評価項目とした PT-INR の速やかな低下 (3002 試験、ITT-E)

速やかな低下 ^{a)} (n/N[%])		投与群間差 (%) : BE1116 群-血漿群 (投与群間差の 95% CI) ^{b)}
BE1116 群	血漿群	
61/98 (62.2)	10/104 (9.6)	52.6 (39.4, 65.9)

a) 速やかな低下 : 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下

b) BE1116 の血漿に対する非劣性は 95% CI の下限が-10%を上回る場合、BE1116 の血漿に対する優越性は 95% CI の下限が 0 より大きい場合に、それぞれ証明されたこととした。

引用 : 2.7.3.3.2.3.2 項、表 2.7.3-23 改変

また、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びに抗血栓性プロテイン C 及びプロテイン S の濃度の結果は、共主要評価項目の結果と一貫しており、投与開始後 30 分以内に、血漿群と比較して BE1116 群で速やかかつ大きく上昇し、投与群間差は統計学的に有意であった ($p < 0.05$)。血液凝固因子濃度の速やかな上昇により、血漿と比較した BE1116 での PT-INR の速やかな低下は、単独の凝固因子の補充に起因するものではないことが再確認された (2.7.2.2.3.3 項参照)。

PT-INR の速やかな低下に関する併合解析 (3003 試験、3002 試験及び 3001 試験)

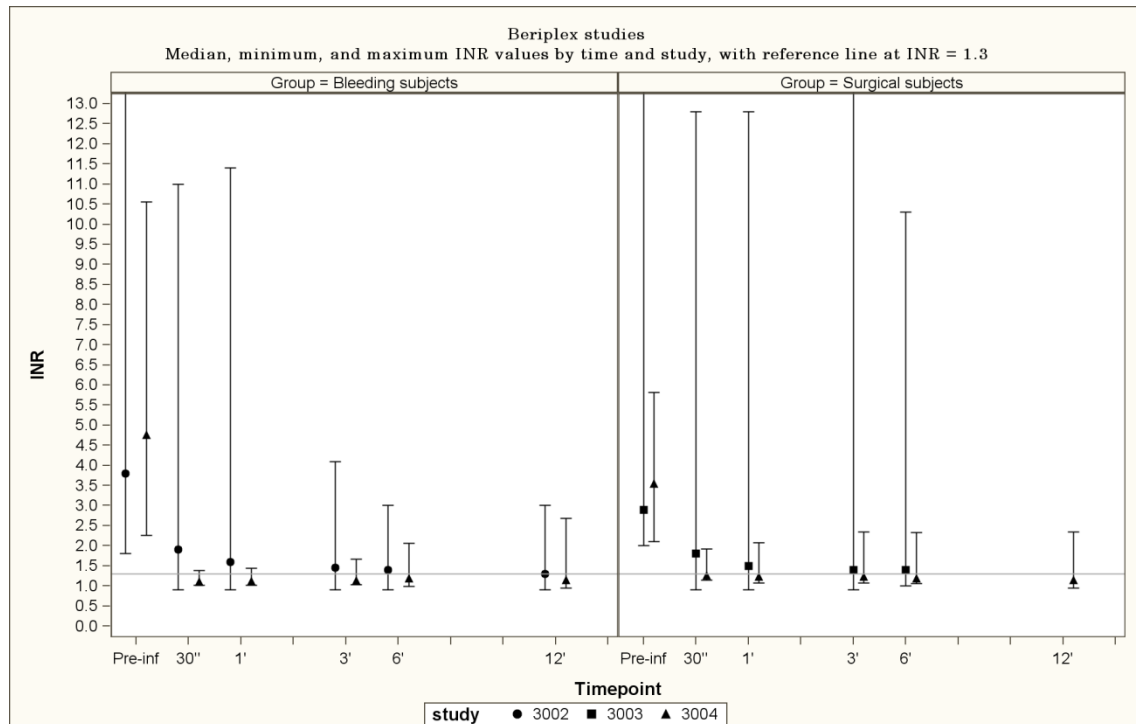
3003 試験、3002 試験及び 3001 試験を対象として PT-INR の速やかな低下 (投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下) に関する併合解析を実施した。3003 試験及び 3002 試験の ITT-E、並びに 3001 試験の FAS を併合した場合、BE1116 群で 66.8%、血漿群で 10.3%の被験者で PT-INR の速やかな低下が認められた。投与群間差は 56.5%で、BE1116 群が上回っており、95%CI の下限は 46.9%であった (2.7.3.3.2.4.1 項、表 2.7.3-25 参照)。投与群間差の解析により、血漿に対する BE1116 の非劣性 (95% CI の下限値-10%超) 及び優越性 (95% CI の下限値 0 超) が証明された (2.7.3.3.2.4.1 項参照)。

3003 試験、3002 試験及び 3001 試験における PT-INR の速やかな低下に関する併合解析では、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は BE1116 の各予定用量群で同様であった (25 IU/kg : 64.5%、35 IU/kg : 72.5%、50 IU/kg : 70.5%)。また、血漿の各予定用量群でも同程度であった (10 mL/kg : 9.6%、12 mL/kg : 12.9%、15 mL/kg : 10.3%) (2.7.3.3.3.2 項参照)。

PT-INR の速やかな低下の全体的評価

有効性の結果は、海外試験及び日本ピボタル試験の 3004 試験で一貫しており、急性重篤出血を呈していた被験者及びビタミン K 依存性凝固因子の是正を要する外科的手術の被験者のいずれでも、BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR は 1.3 以下まで低下した (図 2.5-2 参照)。

図 2.5-2 急性重篤出血の被験者（3002 試験及び 3004 試験）及び外科的手術の被験者（3003 試験及び 3004 試験）における BE1116 投与後の PT-INR



手術群において、BE1116 投与後 3 時間の PT-INR の最大値は 39.2 (3003 試験の被験者 113314) であったが、全体的な可読性を良くするため、上記の図中では省略した。同様に、BE1116 投与前の PT-INR の最大値 (3002 試験の 38.9、3003 試験の 26.7) も省略した。

2.5.4.2.2. PT-INR 是正までの時間

3004 試験

3004 試験では、PT-INR はベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分、1、3、6、12 及び 24 時間に測定した (表 2.5-9 参照)。BE1116 投与後 30 分に 11 例中 8 例の被験者で PT-INR が 1.3 以下に低下し、1 例は PT-INR が 1.38、1 例は PT-INR が 1.92 であり、残りの 1 例は評価不能であった (5.3.5.2.6 項、Listing 16.2.6.1 参照)。速やかな PT-INR の是正は、海外試験の結果と一貫していた。

表 2.5-9 VKA 療法の速やかな是正を目的とした BE1116 単回投与後の PT-INR の低下（3004 試験、FAS）

	投与終了後の PT-INR						
	ベースライン	30 分	1 時間	3 時間	6 時間	12 時間	24 時間
出血群							
n	6	6	6	6	6	6	6
中央値	4.76	1.11	1.11	1.14	1.18	1.15	1.18
範囲	2.26～10.56	1.01～1.38	1.01～1.44	1.03～1.66	0.99～2.06	0.95～2.68	0.96～3.93
手術群							
n	5	4 ^a	5	5	5	5	5
中央値	3.13	1.26	1.28	1.33	1.27	1.22	1.22
範囲	2.11～5.82	1.15～1.92	1.07～2.08	1.07～2.35	1.06～2.33	0.94～2.34	0.94～2.46

原則としてビタミン K を併用投与することとしていた。

- a) 1 例の被験者では、血液検体が凝固していたため BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が欠測であった。統計解析計画書に従い、主要評価項目の解析では当該被験者の PT-INR には BE1116 投与終了後 1 時間の値を使用した。PT-INR 是正までの時間の解析には含めなかった。

引用：2.7.3.3.2.3.1 項、表 2.7.3-19

3003 試験

3003 試験において、投与開始後からの時間による PT-INR の解析では、投与開始後 30 分の PT-INR は、血漿群に比べ BE1116 群でより速やかな低下を示し、投与群間の差は投与開始後 24 時間まで統計的に有意であった（表 2.5-10 参照）。

表 2.5-10 VKA 療法の速やかな是正を目的とした BE1116 又は血漿の単回投与後の PT-INR の低下（3003 試験、ITT-E）

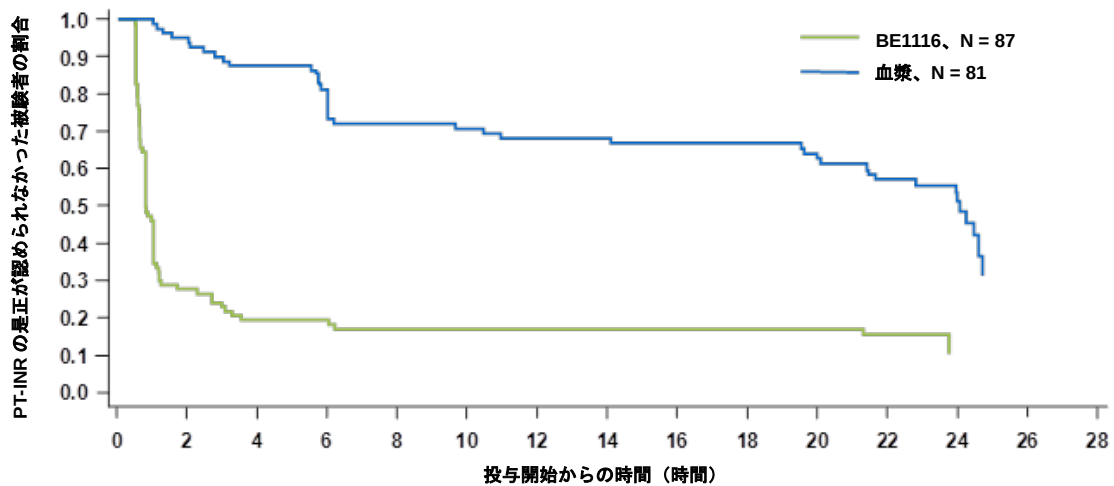
	投与開始後の PT-INR					
	ベースライン	30 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
BE1116 群（N = 87）						
n	86	74	81	68	57	79
中央値	2.90	1.30 ^a	1.20 ^a	1.30 ^a	1.30 ^a	1.20 ^a
範囲	2.0～17.0	0.9～7.0	0.9～2.5	0.9～39.2	1.0～10.3	0.9～2.7
血漿群（N = 81）						
n	81	68	76	60	59	73
中央値	2.90	2.15	1.90	1.70	1.60	1.30
範囲	2.0～26.7	1.4～5.4	1.3～5.7	1.1～3.7	1.0～5.8	1.0～2.7

原則としてビタミン K を併用投与することとしていた。

血漿群に対する統計的に有意な差が認められた（両側 Wilcoxon 検定）。引用：2.7.3.3.2.3.1 項、表 2.7.3-20

Kaplan-Meier 曲線による解析において、BE1116 群の被験者は、血漿群の被験者と比較して投与開始からより速やかに PT-INR の是正（PT-INR が 1.3 以下）を達成した（ $p < 0.0001$ 、ログランク検定）（図 2.5-3）。

図 2.5-3 投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線（3003 試験、ITT-E）



原則としてビタミン K を併用投与することとしていた。

引用：2.7.3.3.2.3.5 項、図 2.7.3-3

3002 試験

3002 試験において、投与開始後からの時間による PT-INR の解析では、投与開始後 30 分の PT-INR は、血漿群に比べ BE1116 群でより速やかな低下を示し、投与群間の差は投与開始後 12 時間まで統計的に有意であった（表 2.5-11 参照）。

表 2.5-11 VKA 療法の速やかな是正を目的とした BE1116 又は血漿の単回投与後の PT-INR の低下 (3002 試験、ITT-E)

	投与開始後の PT-INR						
	ベースライン	30 分	1 時間	3 時間	6 時間	12 時間	24 時間
BE1116 群 (N = 98)							
n	98	87	93	92	87	92	90
中央値	3.90	1.20 ^a	1.30 ^a	1.30 ^a	1.30 ^a	1.20 ^a	1.20
範囲	1.8~20.0	0.9~6.7	0.9~5.4	0.9~2.5	0.9~2.1	0.9~2.2	0.9~3.8
血漿群 (N = 104)							
n	104	93	97	94	97	97	99
中央値	3.60	2.40	2.10	1.70	1.50	1.40	1.30
範囲	1.9~38.9	1.4~11.4	1.0~11.4	1.1~4.1	1.0~3.0	1.0~3.0	1.0~2.9

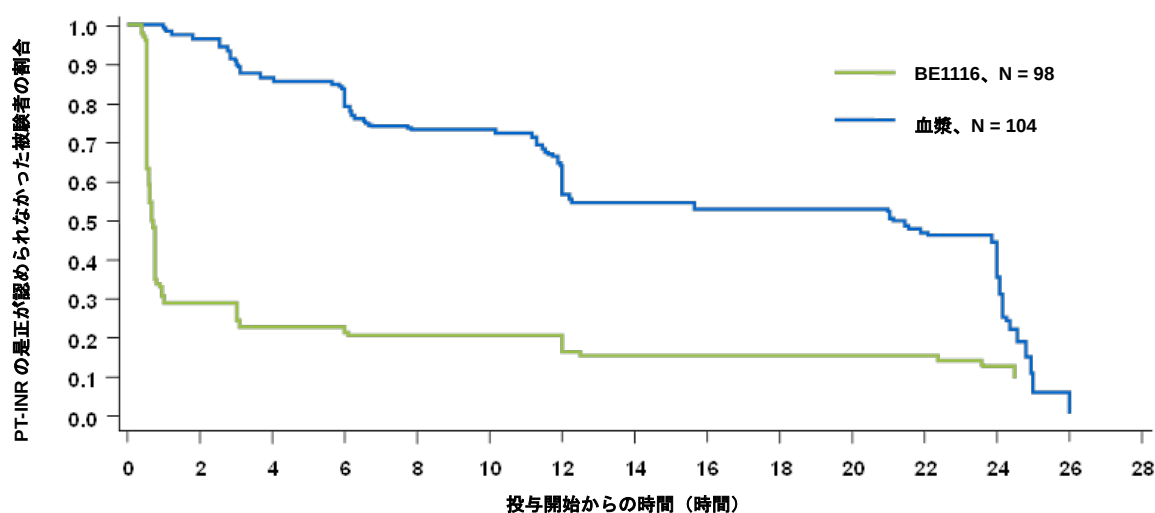
原則としてビタミン K を併用投与することとしていた。

a) 血漿群に対する統計的に有意な差が認められた (両側 Wilcoxon 検定)。

引用 : 2.7.3.3.2.3.1 項、表 2.7.3-21

Kaplan-Meier 曲線による解析において、BE1116 群の被験者は、血漿群と比較して投与開始からより速やかに PT-INR の是正 (PT-INR が 1.3 以下) を達成した ($p < 0.0001$ 、ログランク検定) (図 2.5-4 参照)。

図 2.5-4 投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線 (3002 試験、ITT-E)



原則としてビタミン K を併用投与することとしていた。

引用 : 2.7.3.3.2.3.5 項、図 2.7.3-5

3001 試験

3001 試験において、ベースラインの PT-INR の中央値は 3.25 であり、BE1116 投与終了後 30 分では 1.2 まで速やかに低下し、投与終了後 24 時間までに 1.3 まで低下した (表 2.5-12 参照)。

表 2.5-12 VKA 療法の速やかな是正を目的とした BE1116 単回投与後の PT-INR の低下 (3001 試験、ITT)

	投与終了後の PT-INR					
	ベース ライン	30 分	1 時間	3 時間	6 時間	12 時間
BE1116 群 (N = 43)						
n	40	42	39	42	40	40
中央値	3.25	1.20	1.20	1.20	1.30	1.30
範囲	1.9～17.4	1.0～1.4	1.0～1.4	1.0～1.6	1.0～1.8	1.0～2.0

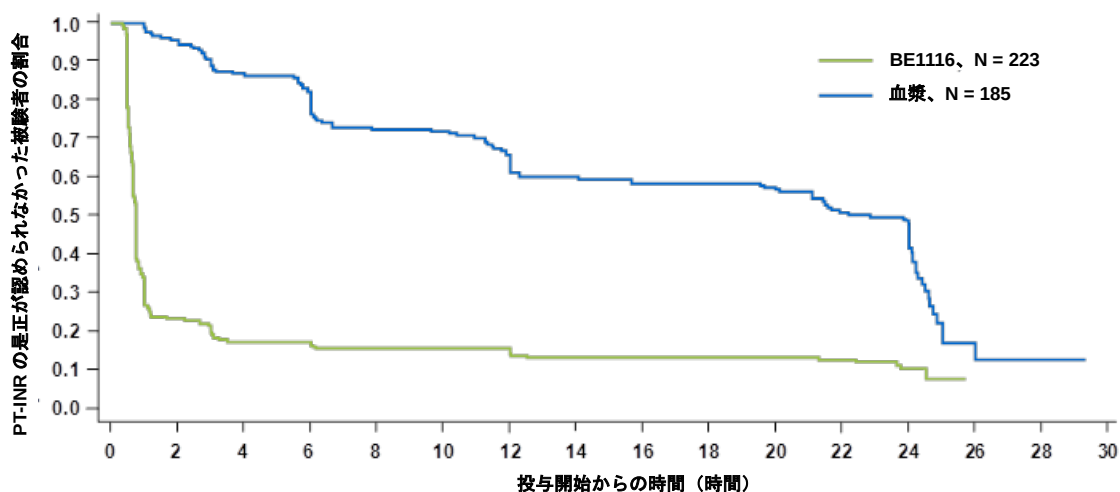
原則としてビタミン K を併用投与することとしていた。

引用：2.7.3.3.2.3.1 項、表 2.7.3-22

PT-INR 是正までの時間の併合解析 (3003 試験、3002 試験及び 3001 試験)

3003 試験及び 3002 試験の ITT-E、並びに 3001 試験の FAS を対象とし、投与開始から PT-INR 是正 (PT-INR が 1.3 以下) までの時間の Kaplan-Meier 解析を実施した。その結果は個々の試験結果と一貫しており、BE1116 群と血漿群との間には統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.0001$ 、ログランク検定) (図 2.5-5 参照)。

図 2.5-5 投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線 (3003 試験及び 3002 試験 [ITT-E]、並びに 3001 試験 [FAS])



原則としてビタミン K を併用投与することとしていた。

引用：2.7.3.3.2.4.3 項、図 2.7.3-7

2.5.4.2.3. 臨床的有効性（止血効果）の評価

3004 試験

3004 試験では、止血効果は副次的評価項目とし、治験責任医師が eCRF に入力したデータからプログラムで抽出した。止血効果は、以下に示すように、出血群と手術群で異なる評価方法を用いた。

出血群

治験責任医師は、進行中の急性重篤出血の止血の程度を「優」、「良」及び「劣／無」のいずれかで評価した。また、「有効」（「優」又は「良」）及び「無効」（「劣／無」）の 2 値評価を用いて評価した。

当該被験者群の登録被験者 6 例の臨床評価は、「有効」が 3 例、「無効」が 2 例、「評価不能」が 1 例（XXXXXXXXXX）を併発していたため、血腫の容積を測定できなかった）であった。

出血群の 6 例における止血効果の評価の概要を表 2.5-13 に示す。

表 2.5-13 出血群における止血効果（3004 試験）

被験者番号	出血イベント (PT)	PT-INR 是正の達成状況 ^{a)}	止血効果の判定
3920066-0101	XXXXXXXXXX	達成	評価不能 ^{b)}
3920068-0301	XXXXXX	達成	無効
3920072-0701	XXXXXX	未達	無効
3920071-0601	XXXXXX	達成	有効
3920070-0501	XXXXXX	達成	有効
3920069-0401	XXXXXX	達成	有効

a) BE1116 投与後 30 分の PT-INR が 1.3 以下の場合、PT-INR 是正を「達成」とした。

b) XXXXXXXXXX を併発していたため、血腫の容積を測定できなかった。

引用：5.3.5.2.6 項、Listing 16.2.4.4、Listing 16.2.4.5、Listing 16.2.6.1 及び Listing 16.2.6.4

手術群

治験責任医師は、PT-INR の是正と止血の臨床的な達成度との相関性を検討するため、外科手術中及び外科手術後に止血効果の評価した。評価項目は、治験実施計画書で「外科手術又は侵襲的処置時の過剰出血の回避に関する医師の評価（「非常に良好」、「良好」、「議論の余地あり」、「なし」）として定義した。当該被験者群の登録被験者の止血効果は、5 例中 5 例で「有効」であった（5.3.5.2.6 項、Table 14.2.5.1）。

手術群の 5 例における止血効果の評価の概要を表 2.5-14 に示す。

表 2.5-14 手術群における止血効果 (3004 試験)

被験者番号	処置	PT-INR 是正の 達成状況	PBL (mL)	ABL (mL)	止血効果 の判定
3920071-0602	██████████	達成	50	20	有効
3920075-1001	██████████	達成	0	0	有効
3920070-0502	██████████	達成	20	5	有効
3920070-0503	██████████	未達	0-10	5	有効
3920075-1002	██████████	達成	0	0	有効

引用：5.3.5.2.6 項、Listing 16.2.6.1 及び Listing 16.2.6

3003 試験

止血効果は、2 値評価（「有効」又は「無効」）を用い、投与開始から緊急の外科手術又は侵襲的処置の終了までの間に評価した。止血効果が「有効」と判定された被験者の割合は、BE1116 群で 89.7%、血漿群で 75.3%であった。投与群間差は BE1116 群が 14.3%上回っており、95%CI の下限は 2.8%であった。投与群間差の解析により、血漿に対する BE1116 の非劣性（95%CI の下限値-10%超）及び優越性（95%CI の下限値 0 超）が証明された（表 2.5-15 参照）。

表 2.5-15 主要有効性評価項目－止血効果が「有効」と判定された被験者の割合 (3003 試験、ITT-E)

「有効」 ^{a)} と判定された被験者の割合 (n/N[%])		投与群間差：BE1116 群-血漿群 (%) (投与群間差の 95% CI) ^{b)}
BE1116 群	血漿群	
78/87 (89.7)	61/81 (75.3)	14.3 (2.8, 25.8)

a) 「有効」 = 「優」又は「良」

b) BE1116 の血漿に対する非劣性は 95% CI の下限が-10%を上回る場合、BE1116 の血漿に対する優越性は 95% CI の下限が 0 より大きい場合に、それぞれ証明されたこととした。

引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 21

3002 試験

主要有効性評価項目は、投与開始から投与開始後 24 時間までの、EAB による評価に基づく止血効果の 2 値評価（「有効」又は「無効」）であった。投与群間差の解析により、主要な解析対象集団である ITT-E での血漿に対する BE1116 の非劣性が証明された（BE1116 群及び血漿群において止血効果が「有効」と判定された被験者の割合の差の 95%CI の下限値が-5.8%となり -10%を上回った）が、優越性は証明できなかった（95%CI の下限値が-5.8%となり 0 を下回った）（表 2.5-16 参照）。

表 2.5-16 主要有効性評価項目－止血効果が「有効」と判定された被験者の割合（3002 試験、ITT-E）

「有効」 ^{a)} と判定された被験者の割合（n/N[%]）		投与群間差：BE1116 群－血漿群（%） （投与群間差の 95% CI） ^{b)}
BE1116 群	血漿群	
71/98 (72.4)	68/104 (65.4)	7.1 (–5.8, 19.9)

a) 「有効」 = EAB による「優」又は「良」の評価。

b) BE1116 の血漿に対する非劣性は 95% CI の下限が–10%を上回る場合、BE1116 の血漿に対する優越性は 95% CI の下限が 0 より大きい場合に、それぞれ証明されたこととした。

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 18

臨床的有效性（止血効果）の全体的評価

止血効果は、海外試験及び日本ピボタル試験の 3004 試験で一貫しており、急性重篤出血を呈していた被験者及びビタミン K 依存性凝固因子の速やかな是正を要する緊急の外科的手術の被験者のいずれでも、BE1116 の止血効果が示された。

2.5.4.2.4. 全試験を通しての有効性の一貫性

臨床的有效性の定義が試験間で異なっていたため、各有効性評価項目の結果を直接比較することはできないが、海外試験及び日本ピボタル試験の 3004 試験の有効性の結果は一貫していた。

- 出血群において、主要評価項目とした BE1116 の投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下であった被験者は、3004 試験では 6 例中 5 例（83%）であり（2.5.4.2.1 項参照）、3002 試験では 98 例中 61 例（62%）であった（表 2.5-8 参照）。また、止血効果は、3004 試験では評価可能な 5 例中 3 例（60%）が「有効」、2 例（40%）が「無効」、1 例（ ）が「評価不能」であった（表 2.5-13 参照）。3002 試験では、98 例中 71 例（72%）が「有効」であった（表 2.5-16 参照）。
- 手術群において、PT-INR が 1.3 以下に低下した被験者は、3004 試験では 5 例中 4 例（80%）であり（2.5.4.2.1 項参照）、3003 試験では 87 例中 48 例（55%）であった（表 2.5-7 参照）。また、止血効果は、3004 試験では 5 例中 5 例（100%）が「有効」であり（表 2.5-14 参照）、3003 試験の BE1116 群では 90%が「有効」であった（表 2.5-15 参照）。

有効性を評価した 4 試験（3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験）並びに Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験では、PT-INR は投与開始前の様々な時点で評価された（201KO 試験では、PT-INR の代わりに Quick 値が報告されたため直接比較することはできないが、201KO 試験の結果は他の試験の評価項目と一致していた）。投与開始前の PT-INR の中央値は、6 試験の全てで 2.90 以上であった。BE1116 の投与後に PT-INR を測定した全ての試験で、PT-INR の中央値は、20～30 分後の時点（試験デザインによって投与開始後又は投与終了後からの時間は異なる）で 1.3 以下まで低下した。これに対し、3003 試験及び 3002 試験で血漿の投与を受けた被験者の PT-INR の中央値は、投与開始後 30 分の時点で 2.15 以上であり、投与開始後から 24 時間まで 1.3 に達しなかった。3003 試験（投与開始後 24 時間まで）及び 3002 試験（投与開始

後 12 時間まで) において、BE1116 と血漿の PT-INR の差は統計学的に有意であった (3003 試験: $p < 0.0001$ [5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.3-14b]、3002 試験 $p \leq 0.0002$ [5.3.5.1.1.1 項、Table 32])。

臨床的止血を有効性評価項目に設定した全ての試験において、BE1116 は、(1) 血漿に対する BE1116 の優越性又は非劣性 (3003 試験及び 3002 試験)、若しくは (2) ほとんどの被験者での BE1116 の「良好」又は「非常に良好」な止血効果、のいずれかが示された (3004 試験、3001 試験、201KO 試験、Evans 2001 試験)。

2.5.4.2.5. 部分集団における結果の比較

用量群別の部分集団

3004 試験では、出血群の 3 例及び手術群の 4 例が 25 IU/kg、手術群の 1 例が 35 IU/kg、出血群の 3 例が 50 IU/kg の BE1116 の投与を受けた。各用量群の被験者数が少ないため、正式な部分集団の解析は実施しなかった。PT-INR の 1.3 以下までの是正は、2 例の被験者 (35 IU/kg 及び 50 IU/kg が各 1 例) で達成されなかった。

3003 試験、3002 試験及び 3001 試験では、BE1116 は、ベースラインの PT-INR に基づく第 IX 因子 25、35 及び 50 IU/kg の予定用量で投与した。投与終了後 30 分の PT-INR の中央値は、3 つの用量群のいずれにおいても 1.3 以下に速やかに低下した (表 2.5-17 参照)。

表 2.5-17 用量群別の PT-INR (3003 試験、3002 試験及び 3001 試験)

試験	投与終了後 30 分の PT-INR		
	25 IU/kg (PT-INR 2~< 4)	35 IU/kg (PT-INR 4~6)	50 IU/kg (PT-INR > 6)
3003 試験 (ITT-E)			
中央値	1.20	1.30	1.10
範囲	1.0~2.0	1.2~2.7	1.0~1.5
第 1 ; 第 3 四分位点	1.20; 1.40	1.20; 1.80	1.00; 1.50
3002 試験 (ITT-E)			
中央値	1.30	1.30	1.20
範囲	1.0~2.4	1.1~2.1	0.9~3.5
第 1 ; 第 3 四分位点	1.20; 1.40	1.10; 1.40	1.10; 1.50
3001 試験 (ITT)			
中央値	1.20	1.20	1.00
範囲	1.0~1.4	1.0~1.4	1.0~1.3
第 1 ; 第 3 四分位点	1.10; 1.30	1.00; 1.30	1.00; 1.00

引用 : 2.7.3.3.3.2 項、表 2.7.3-32

3003 試験、3002 試験及び 3001 試験における PT-INR の速やかな低下に関する併合解析では、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は BE1116 の各予定用量群で同程度であった (25 IU/kg : 64.5%、35 IU/kg : 72.5%、50 IU/kg : 70.5%)。また、血漿の各予定用量群でも同程度であった (10 mL/kg : 9.6%、12 mL/kg : 12.9%、15 mL/kg : 10.3%) (表 2.5-18 参照)。

表 2.5-18 PT-INR の速やかな低下（予定用量群別）（3003 試験及び 3002 試験 [ITT-E]、並びに 3001 試験 [FAS]）

	被験者数 (%)					
	BE1116 群			血漿群		
	25 IU/kg (N = 138)	35 IU/kg (N = 40)	50 IU/kg (N = 44)	10 mL/kg (N = 115)	12 mL/kg (N = 31)	15 mL/kg (N = 39)
PT-INR の 速やかな低下	89 (64.5)	29 (72.5)	31 (70.5)	11 (9.6)	4 (12.9)	4 (10.3)

引用：2.7.3.3.3.2 項、表 2.7.3-33

3002 試験及び 3001 試験の出血被験者のみを対象とした併合解析でも、BE1116 の各予定用量群で同様の結果が認められた（25 IU/kg：62.0%、35 IU/kg：70.4%、50 IU/kg：71.4%）（5.3.5.3.2-1 項、Table 4.1.1b 参照）。3003 試験及び 3001 試験の外科手術を要した被験者のみを対象とした併合解析でも、BE1116 の各予定用量群で同様の結果が認められた（25 IU/kg：65.9%、35 IU/kg：76.9%、50 IU/kg：66.7%）（5.3.5.3.2-1 項、Table 4.1.1c 参照）。

被験者背景別の部分集団

3003 試験、3002 試験及び 3001 試験における予定用量群別の PT-INR の速やかな低下に関する併合データも、年齢層、性別、人種及び地域により層別した部分集団で解析した。これらの部分集団での PT-INR の速やかな低下は、3003 試験単独（2.7.3.3.3.1.2 項参照）、3002 試験単独（2.7.3.3.3.1.2 項参照）及び 3001 試験単独（2.7.3.3.3.1.2 項参照）でも認められたように、全体集団での結果と概ね一致していた。しかしながら、多くの場合、個別の部分集団の被験者数は少なく、明確な結論を導くことはできなかった（5.3.5.3.2-1 項、Tables 4.3a～4.6c 参照）。

なお、併合 ITT-E（3003 試験及び 3002 試験の ITT-E 並びに 3001 試験の FAS を併合）で実施した解析は、年齢層、性別、人種及び地域により層別した部分集団解析を除いて、併合 PP 解析対象集団（3003 試験及び 3002 試験の PP 解析対象集団並びに 3001 試験の PP30min 解析対象集団を併合）でも実施した。併合 PP 解析対象集団での解析結果は、併合 ITT-E での解析結果と一致した（5.3.5.3.2-1 項、Tables 4.2.1a～4.2.2c、Tables 4.13.2a～4.13.2c 参照）。

2.5.4.3. 推奨用法・用量

BE1116 は、ベースラインの PT-INR に基づく用量で投与することにより、生理学的濃度を持続的に超過させることなくビタミン K 依存性血液凝固因子を補充することを目的とした薬剤である。溶解後の溶液には、1 mL あたり表示量として 25 IU の血液凝固第 IX 因子が含有される。日本ピボタル試験の 3004 試験、並びに海外で実施されたピボタル試験の 3003 試験及び 3002 試験においては、血液凝固第 IX 因子の含有量の範囲は 25～31 IU/mL であった。日本ピボタル

試験の 3004 試験、並びに海外ピボタル試験の 3003 試験、3002 試験及び 3001 試験では、PT-INR の部分集団に従って表 2.5-4 に示すように、BE1116 を投与した。

3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験では、規定の用法・用量に従って 25、35 又は 50 IU/kg のそれぞれの用量で BE1116 を投与することにより、全ての PT-INR の部分集団において PT-INR の中央値が 1.3 以下まで速やかに低下した。また、PT-INR の部分集団のうち、治療反応が最も不良であった四分位に属する被験者でも、PT-INR は 1.30 から 1.50 の間で低下した（3004 試験ではこの方法での解析は実施していない）。全ての因子濃度の平均値は、投与開始後 30 分までに 50%を上回った。さらに、通常、BE1116 投与後の因子濃度は、投与開始後（3003 試験及び 3002 試験）／投与終了後 30 分又は 24 時間（3001 試験）の時点で基準値上限を超えることはなかった（2.7.2.2.3.3 項及び 2.7.2.2.3.4 項／2.7.2.2.3.5 項参照）。この所見は、ベースライン PT-INR の部分集団及び BE1116 の用量にかかわらず一致していた。 $t_{1/2}$ が最も長い血液凝固第 II 因子の場合でも、各 PT-INR の部分集団の最も高い第 3 四分位に属する被験者では、投与開始後（3003 試験及び 3002 試験）／投与終了後（3001 試験）30 分の時点での血液凝固因子濃度は基準値範囲内であり、投与後 24 時間の時点でも基準値の 100%未満であった。以上より、PT-INR に基づく規定の用法・用量に従って BE1116 を投与することにより、生理学的な因子濃度を持続的に超えることなく、PT-INR を速やかに低下させることが示された。

BE1116 の臨床開発プログラムで得られた有効性及び安全性のデータに基づき設定された、上記の BE1116 の用法・用量は、CSL ベーリング社により、マレーシア、台湾及び香港などのアジア諸国を含む世界各地で推奨されている。ノナコグアルファ（第 IX 因子）や第 VII 因子の活性化因子など他の凝固製剤の正式な PK 解析において、体重に応じて凝固因子を投与した場合、白人被験者及び日本人被験者の PK プロファイルは同様であった[Fridberg 2005、Udata 2008]。この所見及び 3004 試験の PK と有効性の結果からも裏付けられた通り、日本ピボタル試験の 3004 試験で用いた用法・用量は、日本人患者に対して適切であると考えられた。

2.5.4.4. 有効性の結論

ピボタル試験及びその他の臨床試験から得られた臨床的エビデンス全体より、緊急の外科手術又は侵襲的処置を必要とする患者、及び急性重篤出血の患者において、BE1116 が速やかかつ効果的に VKA 療法の作用を是正することが示された（2.7.3 項参照）。また、BE1116 投与のベネフィットは、複数の補完的な評価項目の全てにおいて確認された。

米国ピボタル試験である 3003 試験は、緊急の外科手術又は侵襲的処置の前に VKA 療法の是正を必要とする被験者を対象として、PCC と血漿を比較した最初の無作為化、対照試験として実施された。本試験の結果より、全ての有効性解析対象集団（ITT、ITT-E、PP 解析対象集団）において、止血効果及び PT-INR の速やかな低下のいずれにおいても BE1116 の血漿に対する非

劣性及び優越性が示された。止血効果が認められた被験者の割合は、BE1116 群で 89.7%、血漿群で 75.3%であった (ITT-E)。PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は、BE1116 群で 55.2%、血漿群で 9.9%であった (ITT-E)。両有効性評価項目を両群で比較した結果より、血漿に対する BE1116 の非劣性及び優越性が確認された。

米国ピボタル試験である 3002 試験は、急性重篤出血により VKA 療法の速やかな是正を必要とする被験者を対象として、PCC と血漿を比較した最初の無作為化、対照試験として実施され、主要評価項目及び共主要評価項目の双方において本試験の目的が達成された。主要評価項目の解析は、盲検化された EAB により止血効果が「有効」（「優」又は「良」）と判定された被験者の割合により BE1116 の血漿に対する非劣性を確認することであった。止血効果が「有効」と判定された被験者の割合は、BE1116 群で 72.4%、血漿群で 65.4%であった。共主要評価項目は、PT-INR の速やかな低下（投与終了後 30 分の PT-INR の 1.3 以下）が認められた被験者の割合であった。PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は、BE1116 群で 62.2%、血漿群で 9.6%であった。投与群間差の解析により、BE1116 の血漿に対する非劣性が確認された。

両試験では、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びに抗血栓性プロテイン C 及びプロテイン S の濃度は投与開始後 30 分以内に上昇し、血漿群と比較して BE1116 群で有意に上昇した。因子レベルの速やかな上昇は、BE1116 の臨床効果と一致するものであり、PT-INR の速やかな低下が、一部の凝固因子の補充に起因するものではないことを示している。さらに、BE1116 投与後 30 分及び 24 時間の時点で、ベースライン PT-INR の部分集団（2 以上 4 未満、4 以上 6 以下、6 超）の第 3 四分位点で認められた血液凝固因子濃度は、一貫して基準値上限を超えることはなかった。また、BE1116 は生理学的濃度を持続的に超過させることなく、ビタミン K 依存性凝固因子を速やかに補充することが示された。

日本ピボタル試験の 3004 試験は、VKA の投与により PT-INR の延長が認められている日本人被験者を対象とした非盲検、第 III 相試験であり、外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の速やかな是正を要する被験者、及び急性重篤出血の被験者における BE1116 の有効性及び安全性を評価した。

有効性の結果は海外試験と日本ピボタル試験の 3004 試験で一貫していた。

- 出血群において、主要評価項目とした BE1116 の投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下であった被験者は、3004 試験では 6 例中 5 例（83%）であり、3002 試験では 98 例中 61 例（62%）であった。また、止血効果は、3004 試験では評価可能な 5 例中 3 例（60%）が「有効」、2 例（40%）が「無効」であり、3002 試験では 98 例中 71 例（72%）が「有効」であった。
- 手術群において、PT-INR が 1.3 以下に低下した被験者は、3004 試験では 5 例中 4 例（80%）であり、3003 試験では 87 例中 48 例（55%）であった。また、止血効果は、3004 試験では 5 例中 5 例（100%）が「有効」であり、3003 試験の BE1116 群では 90%が「有効」であった。

米国ピボタル試験である血漿を対照とした 3003 試験及び 3002 試験の結果は、非対照で実施した 3001 試験及び 201KO 試験、医師主導試験として実施した Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験の結果と一致している。また、日本ピボタル試験の 3004 の有効性データは、海外試験の結果と一致していた。BE1116 により、急性重篤出血の患者及び緊急の外科手術又は侵襲的処置の前に VKA 療法の是正を必要とする患者において PT-INR が期待値である 1.3 までに是正されることが示された。さらに、PT-INR の是正は、異なる試験間における両被験者群の止血効果と関連していた。以上の臨床試験の結果より、BE1116 は VKA の作用を速やかに是正する上で有効な治療法であり、その効果の発現は速やかであることが示された。

2.5.5. 安全性の概括評価

PCC の既存の安全性データは、VKA 療法の速やかな是正を要する患者集団が複雑であることから、解釈が困難であった。通常、VKA の投与を受けている患者は、抗凝固療法を要する血栓塞栓性合併症の高リスク患者であるなど、重大な併存疾患を有している。複雑な既往歴に加え、VKA の使用により、急性重篤出血の発現や、緊急の外科手術又は侵襲的処置中の出血のリスクが高まるなど、更なるリスクが生じる。海外における BE1116 の開発プログラムにより、対照（血漿）と比較した PCC の安全性に関する独自の評価が得られており、また、3004 試験により、日本人被験者における安全性データが得られている。

安全性データベースには、以下の 9 つの臨床試験が含まれている：国内で実施した非盲検試験である 3004 試験、対照試験である 3003 試験及び 3002 試験、非盲検試験である 3001 試験、健康被験者を対象とした PK 試験である 1001 試験並びに VKA 療法の是正を要する被験者を対象とした 4 つの単群参考試験（201KO 試験、Preston 2002 試験、Evans 2001 試験及び先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症 [以下、血友病 B] 患者を対象とした 202KO 試験）。なお、201KO 試験には重度肝疾患患者も組み入れた。安全性評価対象集団には、BE1116 が投与された以下の 344 例が含まれる。

- VKA 療法の速やかな是正のために BE1116 の投与を受けた 305 例（CSL ベーリング社が治験依頼者である 3004 試験 [11 例]、米国ピボタル試験の 3003 試験及び 3002 試験 [191 例]、EU ピボタル試験及び参考試験 [51 例] 並びに医師主導の参考試験 [52 例]）
- CSL ベーリング社が治験依頼者である試験において、VKA 療法の是正以外の目的で BE1116 の投与を受けた 39 例（健康被験者 15 例、重度肝疾患患者 22 例、血友病 B 患者 2 例）

安全性の要約には、国内 3004 試験並びに 2 つの米国ピボタル試験（緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者を対象とした 3003 試験及び急性重篤出血を呈する患者を対象とした 3002 試験）及び両試験の安全性併合解析から得られたデータを示す。これらの安全性データは、4 因子含有 PCC に関してこれまでに実施された中で最大規模の対照評価であり、BE1116 が血漿に代わる安全かつ忍容性も良好な治療選択肢であることを示している。さらに、本安全性の概括評価では、6 つの単群試験の簡潔な安全性の要約を示す。本安全性の概括評価には、全般的な安全性の概括評価、特定の安全性項目及び裏付けとなる市販後データが含まれる。

2.5.5.1. 全般的な曝露状況

3004 試験

国内 3004 試験において、11 例が BE1116 の単回投与を受けた。ベースラインの PT-INR に基づき、7 例が 25 IU/kg（出血群：6 例中 3 例、手術群：5 例中 4 例）、1 例（手術群）が 35 IU/kg 及び 3 例（出血群）が 50 IU/kg の投与を受けた。

併合解析

3003 試験及び 3002 試験において、191 例が BE1116 の単回投与を受けた。被験者の大部分 (191 例中 117 例、61.3%) は、ベースラインの PT-INR に基づき最低用量群 (第 IX 因子 25 IU/kg) に割り付けられた。残りの用量群に割り付けられた被験者数は、35 IU/kg 群が 36 例 (18.8%)、50 IU/kg 群が 38 例 (19.9%) であった (2.7.4.1.2.1.2 項参照)。

3003 試験及び 3002 試験において、197 例が治験薬である血漿の単回投与を受けた。被験者の大部分 (197 例中 123 例、62.4%) は、ベースラインの PT-INR に基づき最低用量群 (10 mL/kg) に割り付けられた。残りの用量群に割り付けられた被験者は、12 mL/kg 群が 35 例 (17.8%)、15 mL/kg 群が 39 例 (19.8%) であった (2.7.4.1.2.1.2 項参照)。

2.5.5.2. 有害事象

2.5.5.2.1. 比較的良好にみられる有害事象

3004 試験

治験薬投与後に発現した有害事象 (以下、有害事象と表記) は 10 例に 41 件発現した。内訳は、出血群の 5 例 (83%) に 18 件、手術群の 5 例 (100%) に 23 件であった。試験中止又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。ほとんど (41 件中 39 件) の有害事象は BE1116 の投与と「関連なし」と判断された。

出血群に発現した 18 件の有害事象の重症度は、軽度が 9 件、中等度が 8 件、重度が 1 件であった。手術群に発現した 23 件の有害事象の重症度は、軽度が 12 件、中等度が 10 件、重度が 1 件であった。ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の基本語 (PT) 別で頻度の高かった有害事象は背部痛、便秘及び口腔ヘルペスであり、各 2 例に発現し、治験責任/分担医師は BE1116 の投与と「関連なし」と判断した。他の有害事象はいずれも 1 例のみの発現であり、医学的評価の結果、特定の傾向は認められなかった。

重篤な有害事象は 5 例に 9 件発現した。内訳は、出血群の 2 例に 2 件 (硬膜下血腫、器質性肺炎)、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 [報告用語: 偽痛風]、心房血栓症 [報告用語: 左心耳血栓]、高炭酸ガス血症、麻痺性イレウス、気胸、脾臓梗塞、敗血症) であった。このうち 2 件の重篤な有害事象 (心房血栓症 [報告用語: 左心耳血栓] 及び脾臓梗塞) について、治験責任/分担医師は BE1116 の投与と「関連あり」と判断した。

3003 試験—緊急の外科手術又は侵襲的処置前の VKA 療法の是正に関する第 III 相臨床試験

有害事象の発現率は、BE1116 群 (55.7%) と血漿群 (60.2%) で同程度であった (表 2.5-19 参照)。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現率は、BE1116 群で 9.1%、血漿群で 17.0% であった。2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、BE1116 群では認められなかったが、血漿群では水分過負荷、うっ血性心不全及び肺水腫が各 2 例に発現した。いずれの群においても、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

重篤な有害事象は BE1116 群の 22 例 (25.0%)、血漿群の 23 例 (26.1%) に発現した。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、BE1116 群及び血漿群のそれぞれ 3 例 (3.4%) に発現した。

3002 試験—急性重篤出血に対する VKA 療法の是正に関する第 III 相臨床試験

有害事象の発現率は、BE1116 群 (64.1%) 及び血漿群 (65.1%) で同程度であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現率は、BE1116 群で 9.7%、血漿群で 21.1%であった。

重篤な有害事象は BE1116 群の 33 例 (32.0%)、血漿群の 26 例 (23.9%) に発現した。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、BE1116 群の 2 例 (1.9%)、血漿群の 4 例 (3.7%) に発現した。

併合解析

個々の試験で認められた安全性プロファイルの信頼性を高めるため、VKA 療法の是正に関する試験である 3003 試験及び 3002 試験 (BE1116 群 191 例、血漿群 197 例) から得られた安全性データの併合解析を実施した。以下に示す特性が 3003 試験及び 3002 試験で類似していたため、両試験の安全性データを併合することは適切であると判断した。

- 適格性基準が類似していた。
- 試験の来院／処置及び期間が類似していた。
- 血漿を対照薬として使用し、治験薬の用法・用量が同一であった。
- 被験者の併存疾患及び VKA 療法の理由が類似していた。

表 2.5-19 有害事象の要約（3003 試験、3002 試験及び両試験の併合、ITT-S）

	被験者数 (%)					
	3002 試験		3003 試験		3003 試験及び 3002 試験の併合	
	BE1116 群 N = 103	血漿群 N = 109	BE1116 群 N = 88	血漿群 N = 88	BE1116 群 N = 191	血漿群 N = 197
全ての有害事象	66 (64.1)	71 (65.1)	49 (55.7)	53 (60.2)	114 (59.7)	124 (62.9)
治験薬との因果関係が否定 できない有害事象	10 (9.7)	23 (21.1)	8 (9.1)	15 (17.0)	18 (9.4)	38 (19.3)
投与中止に至った有害事象	0	3 (2.8)	0	0	0	3 (1.5)
全ての重篤な有害事象	33 ^{a)} (32.0)	26 (23.9)	22 (25.0)	23 (26.1)	53 (27.7)	48 (24.4)
治験薬との因果関係が否定 できない重篤な有害事象	2 (1.9)	4 (3.7)	3 (3.4)	3 (3.4)	5 (2.6)	7 (3.6)

a) Day 45 来院の許容範囲外である Day 58 に重篤な有害事象を発現した 1 例を含む。

3003 試験及び 3002 試験では Day 45 来院の許容範囲内（Day 51 まで）に発現した事象を集計しているのに対し、併合解析では Day 45 までに発現した事象のみを集計しているため、各試験の合計は併合解析と一致しない。

引用：2.7.4 項、表 2.7.4-23

3003 試験及び 3002 試験の併合解析において、有害事象の発現率は BE1116 群（59.7%）及び血漿群（62.9%）で同程度であった（表 2.5-19 参照）。MedDRA の器官別大分類（SOC）別で、BE1116 群で最も高頻度に発現した有害事象は、胃腸障害、神経系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、心臓障害、一般・全身障害および投与部位の状態及び臨床検査であった。血漿群では、一般・全身障害および投与部位の状態、胃腸障害、代謝および栄養障害及び呼吸器、胸郭および縦隔障害であった（2.7.4.2.1.1.1.2 項参照）。

全体として、VKA により上昇した PT-INR に対して治療を受けた、急性重篤出血が発現した又は外科手術を要する被験者集団において、BE1116 群及び血漿群で認められた TEAE は同様であった。BE1116 群で最も高頻度（5%以上）に報告された有害事象は、便秘（15 例、7.9%）、頭痛（14 例、7.3%）、低血圧及び末梢性浮腫（各 12 例、6.3%）並びに貧血（11 例、5.8%）であった。血漿群で最も高頻度（5%以上）に報告された有害事象は、低カリウム血症（14 例、7.1%）、末梢性浮腫（13 例、6.6%）並びに貧血及び便秘（各 12 例、6.1%）であった。他の有害事象の発現率は全て 5%未満であった（2.7.4.2.1.1.1.2 項、表 2.7.4-27 参照）。

2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、BE1116 群では虚血性脳卒中、国際標準比増加、頭痛、深部静脈血栓症及び四肢静脈血栓症（各 2 例）のみであった。血漿群では水分過負荷及び肺水腫（各 5 例）、末梢性浮腫、輸血反応及びうっ血性心不全（各 3 例）並びに心筋虚血、高熱、四肢痛、貧血、呼吸困難及び心室性頻脈（各 2 例）であった（2.7.4.2.1.1.1.2 項、表 2.7.4-28 参照）。

重度の有害事象の発現率は、BE1116 群で 18.3%、血漿群で 15.7%であった（2.7.4.2.1.1.1.2 項、表 2.7.4-29 参照）。最も高頻度（3 例以上）に発現した重度の事象は、BE1116 群では虚血性脳

卒中（4例）並びに急性腎不全及び呼吸不全（各3例）、血漿群では肺炎及び呼吸不全（各4例）並びにくも膜下出血（3例）であった。

なお、非対照試験である3001試験を加えた併合解析を実施した。結果については2.7.4.2.1.1.1.2項に記載した（2.7.4.2.1.1.1.2項参照）。

その他の海外試験

BE1116のその他の非対照試験における安全性の結果は、3003試験及び3002試験の結果とおおむね同様であった。

VKA療法の是正に関する参考試験のそれぞれにおいて、3例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

3001試験において有害事象が1件以上発現した被験者は25例（58.1%）であった（2.7.4.2.1.1.1.3項参照）。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、臨床検査異常（報告用語：プロトロンビンフラグメント1+2 [F₁₊₂] の増加）及び肺塞栓症の2件のみであった。VKA療法の是正に関するその他4試験（1001試験、201KO試験、Preston 2002試験及びEvans 2001試験）において、3例以上に発現した有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.2. 事象の発現時期

3004 試験

3004試験では有害事象の発現が少なかったため、医学的評価において有害事象の発現時期に関する一定の傾向は認められなかった。

併合解析

有害事象を発現時期別に検討した結果、発現した有害事象及び発現率に一定の傾向はみられなかった。

2.5.5.2.3. 死亡

3004 試験

3004試験で死亡例は認められなかった。

3003 試験

治験薬の投与開始からDay 45までに11例が死亡し、内訳はBE1116群が3例（3.4%）、血漿群が8例（9.1%）であった（死亡率の差：-5.7% [95% CI：-14.6～2.7%]）（表 2.5-20 参照）。急性心筋梗塞を発現した後、Day 8に死亡した血漿群の1例の死亡について、安全性判定委員会（SAB）は血栓塞栓症（TEE）であり、血漿の投与と「関連あるかもしれない」と判断した。残りの死亡例は、様々なSOCのTEE以外の事象を発現後に死亡し、死因は基礎疾患に起因するものと考えられた。

3002 試験

治験薬の投与開始から Day 45 までに 15 例が死亡し、内訳は BE1116 群が 10 例、血漿群が 5 例であった。Day 30 の時点での死亡率は投与群間で同程度であった。BE1116 群の死亡例 10 例のうち、4 例は Day 30 以降に死亡した。1 例の死亡 (Day 7、突然死) について、盲検化された SAB は BE1116 の投与と「関連あるかもしれない」と判断したが、治験責任医師は「関連なし」と判断した。治験責任医師又は SAB により血漿の投与と因果関係が否定できないと判断された死亡例はなかった。ほとんどの死亡例が、様々な SOC の TEE 以外の事象を発現後に死亡し、死因は明らかに基礎疾患によるものと考えられた。死亡率、死亡時期又は用量反応性に一定の傾向は認められなかった。

併合解析

3003 試験、3002 試験及び併合解析における、Day 45 までの死亡の要約を表 2.5-20 に示す。Day 45 までの死亡に至った有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であり、BE1116 群で 13 例 (6.8%)、血漿群で 13 例 (6.6%) であった (死亡率の差: 0.2% [95% CI: -5.3~5.8%])。投与開始後 72 時間以内の死亡に至った有害事象についても発現頻度は投与群間で同程度であり、BE1116 群で 1 件 (0.5%)、血漿群で 0 件 (0%) であった (2.7.4.2.1.2.1.2 項参照)。

表 2.5-20 Day 45 までの死亡 (3003 試験、3002 試験及び両試験の併合、ITT-S)

	3002 試験		3003 試験		3003 試験及び 3002 試験の併合	
	被験者数 (%)		被験者数 (%)		被験者数 (%)	
	BE1116 群 N = 103	血漿群 N = 109	BE1116 群 N = 88	血漿群 N = 88	BE1116 群 N = 191	血漿群 N = 197
死亡 ^{a)}	10 (9.7)	5 (4.6)	3 (3.4)	8 (9.1)	13 (6.8)	13 (6.6)
差 (95% CI)	5.1 (-2.7, 13.5) ^{b)}		-5.7 (-14.6, 2.7) ^{b)}		0.2 (-5.3, 5.8) ^{b)}	
治験責任医師による 「因果関係が否定でき ない」被験者数	0	0	0	0	0	0
SAB による「因果関係 が否定できない」被験 者数	1 (1.0)	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)
時期別の死亡:						
72 時間以内の死亡	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.5)	0
30 日以内の死亡	6 (5.8)	5 (4.6)	3 (3.4)	7 (8.0)	9 (4.7)	12 (6.1)
45 日以内の死亡 ^{a)}	10 (9.7)	5 (4.6)	3 (3.4)	8 (9.1)	13 (6.8)	13 (6.6)

a) この表に含まれていない 2 例が、試験を終了した後に死亡した (3002 試験の Day 46 に死亡した BE1116 群の被験者 002003 及び 3003 試験の Day 48 に死亡した BE1116 群の被験者 901301)。

b) 割合の差については、Newcombe-Wilson の連続性補正に伴う 95% CI を表示した。

引用: 2.7.4 項、表 2.7.4-34

併合解析における死亡率及び死因は、対象集団の年齢及び加齢に伴う併存疾患を反映していた（2.7.4.2.1.2.1.2 項、表 2.7.4-31 及び表 2.7.4-32 参照）。Day 45 までの死亡の大部分（26 件中 24 件）は、盲検化されていない治験責任医師及び盲検化された SAB の両者により治験薬との因果関係が否定された。Day 7 に重篤な有害事象である突然死により死亡した BE1116 群の被験者 101007（3002 試験）の死亡について、治験責任医師は「関連なし」と判断したが、時間的経過に矛盾がなく、死因が不明であったことから、SAB は本死亡を治験薬の投与と「関連あるかもしれない」と判断した。Day 8 に心臓死した血漿群の被験者 030306（3003 試験）の死亡について、治験責任医師は「関連なし」と判断したが、当該被験者は Day 5 に急性心筋梗塞を発現していたことから、SAB は本死亡を当該治験薬の血漿と「関連あるかもしれない」と判断した。

また、Day 46 以降に 2 件の死亡が認められた。Day 46 に死亡した被験者 002003（3002 試験、Day 43 に重篤な有害事象である虚血性脳卒中が発現）の死亡について、治験責任医師は BE1116 の投与と「関連あるかもしれない」と判断したが、当該重篤な有害事象及びその後の死亡について、SAB は BE1116 の投与と「関連なし」と判断した。Day 48 に死亡した被験者 901301（3003 試験）の死因は確定しなかったが、基礎疾患である心肺疾患が死因となった可能性が高いとする治験責任医師の意見に SAB も同意した。

ほとんどの死亡は、非 TEE 事象の後に発現したものであった。全体として、高齢の被験者が多く、併存疾患の重症度が高く、緩和ケア開始後に死亡した被験者の割合が高かった（26 例中 14 例）ものの、これらは VKA 療法の速やかな是正を要する被験者集団に特徴的なものであり、これらを除き死亡例に共通する顕著な特徴はなかった。死亡率又は死亡時期に一定の傾向は認められなかった。

その他の海外試験

3001 試験では、有害事象の観察期間中（Day 8～11 まで）に 3 例が死亡し、追跡調査期間中に 2 例が死亡した。Day 5 に発現した肺塞栓症による死亡のみが BE1116 の投与と「関連あるかもしれない」と判断された。当該被験者には心房細動及び遠隔転移を伴う胃癌の既往歴があり、胃癌の穿孔による急性出血のため当該試験に組み入れられた。BE1116 の初回投与時に投薬過誤があり、当該被験者は治験実施計画書を逸脱して、詳細不明の臨床上の理由より別途治験薬投与後に BE1116 の市販薬剤（1500 IU）の投与を受けた。BE1116 の 2 回目の投与から 2 時間後、当該被験者は息切れを呈し、死亡した。

Preston 2002 試験では、BE1116 の投与を受けた被験者 8 例が死亡した。本試験に組み入れられた被験者のほとんどは、BE1116 の投与時点で高齢かつ容態が極めて悪かった。TEE である血栓性脳卒中が 1 例に発現した（2.7.4.2.1.2.2 項参照）。この被験者は重度の末梢血管疾患、敗血症、腎不全及び心不全を呈し、BE1116 の投与を受けてから 48 時間後に血栓性脳卒中により死亡した。その他の TEE の発現は認められなかった。

1001 試験、Evans 2001 試験及び 202KO 試験において、死亡例は認められなかった。201KO 試験では 2 例が重篤な有害事象（肝不全及び敗血症性ショック）により死亡した。両者とも重

度肝疾患患者であり、これらの有害事象は基礎疾患が原因で、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.2.4. その他の重篤な有害事象

3004 試験

3004 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.5-21 に示す。3004 試験では、治験責任／分担医師により重篤と判断された有害事象が 5 例（出血群：2 例、手術群：3 例）に 9 件発現した。重症度の内訳は、軽度が 3 件、中等度が 4 件、重度が 2 件であった。治験責任／分担医師により治験薬の投与と「関連あり」と判断された有害事象は 2 件のみであった。9 件中 7 件は試験終了時の転帰が「回復」又は「軽快」であった。2 件は転帰「不明」であり、臨床的に重要ではなかったため（治験責任／分担医師による評価）、治験責任／分担医師により追跡調査は不要と判断された（2.5.5.2.6.1 項、被験者 3920070-0502 及び 3920070-0503 の叙述参照）。

表 2.5-21 重篤な有害事象（3004 試験、安全性対象集団）

被験者番号／被験者群	有害事象名 ^{a)}	重症度	治験薬との因果関係	重篤	転帰
3920069-0401／出血群	硬膜下血腫	重度	関連なし	重篤	軽快
3920070-0501／出血群	器質化肺炎	中等度	関連なし	重篤	軽快
3920070-0502／手術群	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 ^{b)}	軽度	関連なし	重篤	回復
	心房血栓症 ^{c)}	軽度	関連あり	重篤	不明
3920070-0503／手術群	高炭酸ガス血症	重度	関連なし	重篤	回復
	麻痺性イレウス	中等度	関連なし	重篤	回復
	気胸	中等度	関連なし	重篤	回復
	脾臓梗塞	軽度	関連あり	重篤	不明
3920075-1001／手術群	敗血症	中等度	関連なし	重篤	回復

a) 有害事象は MedDRA バージョン 17.1 でコーディングし、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）バージョン 18.0 を用いて日本語化した。

b) 報告用語：偽痛風

c) 報告用語：左心耳血栓

引用：2.7.6 項、表 2.7.6.9-17

3003 試験

3003 試験において、Day 45 の来院時までにはいずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.5-22 に示す。

重篤な有害事象の発現率は、BE1116 群（22 例、25.0%）と血漿群（23 例、26.1%）で同程度であった。いずれかの投与群で複数の被験者に発現した重篤な有害事象は、胃腸出血（BE1116 群、3 例）、上部消化管出血、急性腎不全及び貧血（BE1116 群、各 2 例）、呼吸不全及び肺炎（血漿群、各 3 例）並びに急性心筋梗塞及び敗血症（血漿群、各 2 例）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、BE1116 群の 3 例（虚

血性脳卒中、深部静脈血栓症並びに血栓症及び静脈不全〔PT：末梢静脈疾患〕及び血漿群の3例（塞栓性脳梗塞、深部静脈血栓症及び急性肺水腫）に発現した。

表 2.5-22 Day 45 の来院時までにはいずれかの群で 2 例以上に発現した PT 別の重篤な有害事象（3003 試験、ITT-S）

PT ^{a)}	被験者数 (%)	
	BE1116 群 (N = 88)	血漿群 (N = 88)
全ての重篤な有害事象	22 (25.0)	23 (26.1)
胃腸出血	3 (3.4)	0
上部消化管出血	2 (2.3)	0
貧血	2 (2.3)	1 (1.1)
急性腎不全	2 (2.3)	0
呼吸不全	1 (1.1)	3 (3.4)
肺炎	0	3 (3.4)
急性心筋梗塞	0	2 (2.3)
敗血症	0	2 (2.3)

a) 有害事象は MedDRA バージョン 12.0 でコーディングし、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて日本語化した。治験薬投与後に発現した重篤な有害事象は、治験薬への曝露後に発現又は増悪した重篤な有害事象と定義した。治験薬投与後に発現した重篤な有害事象は Day 45 来院（許容期間：Day 43～51）まで記録した。
引用：2.7.6 項、表 2.7.6.3-21

3002 試験

3002 試験において、Day 45 の来院時までにはいずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.5-23 に示す。

重篤な有害事象は BE1116 群の 32 例（31.1%）及び血漿群の 26 例（23.9%）に発現した。

治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は BE1116 群の 2 例（1.9%）、血漿群の 4 例（3.7%）に発現し、その内訳は BE1116 群で虚血性脳卒中及び深部静脈血栓症（各 1 例）、血漿群で心筋虚血（2 例）、呼吸不全及び水分過負荷（各 1 例）であった（2.7.4.2.1.3.1.2 項参照）。

表 2.5-23 Day 45 の来院時までにはいずれかの群で 2 例以上に発現した PT 別の重篤な有害事象（3002 試験、ITT-S）

PT ^{a)}	被験者数 (%)	
	BE1116 群 (N = 103)	血漿群 (N = 109)
全ての重篤な有害事象	32 (31.1)	26 (23.9)
虚血性脳卒中	3 (2.9)	0
肺炎	2 (1.9)	1 (0.9)
呼吸不全	2 (1.9)	1 (0.9)
頭蓋内出血	2 (1.9)	0
心房粗動	2 (1.9)	0
うっ血性心不全	2 (1.9)	4 (3.7)
脳症	0	2 (1.8)
くも膜下出血	0	2 (1.8)
心筋虚血	0	2 (1.8)
貧血	0	2 (1.8)

a) 有害事象は MedDRA バージョン 12.0 でコーディングし、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて日本語化した。
治験薬投与後に発現した重篤な有害事象は、治験薬への曝露後に発現又は増悪した重篤な有害事象と定義した。治験薬投与後に発現した重篤な有害事象は Day 45 来院（許容期間：Day 43～51）まで記録した。
引用：2.7.6 項、表 2.7.6.2-20

併合解析

併合解析において Day 45 までにはいずれかの群で 2 例以上に発現した全ての重篤な有害事象を表 2.5-24 に示す。

重篤な有害事象は、BE1116 群の 53 例（27.7%）、血漿群の 48 例（24.4%）に発現した。

表 2.5-24 Day 45 までにいずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）

PT ^{a)}	被験者数 (%)	
	BE1116 群 (N = 191)	血漿群 (N = 197)
全ての重篤な有害事象	53 (27.7)	48 (24.4)
虚血性脳卒中	4 (2.1)	0
胃腸出血	4 (2.1)	1 (0.5)
呼吸不全	3 (1.6)	4 (2.0)
急性腎不全	3 (1.6)	1 (0.5)
上部消化管出血	2 (1.0)	0
うっ血性心不全	2 (1.0)	4 (2.0)
肺炎	2 (1.0)	4 (2.0)
心房粗動	2 (1.0)	0
頭蓋内出血	2 (1.0)	0
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	2 (1.0)	0
尿路感染	2 (1.0)	0
貧血	2 (1.0)	2 (1.0)
硬膜下血腫	2 (1.0)	1 (0.5)
脳症	1 (0.5)	2 (1.0)
深部静脈血栓症	2 (1.0)	1 (0.5)
胸水	1 (0.5)	2 (1.0)
くも膜下出血	0	3 (1.5)
心筋虚血	0	2 (1.0)
急性心筋梗塞	0	2 (1.0)
敗血症	0	2 (1.0)
敗血症性ショック	0	2 (1.0)

a) BE1116 群で頻度の高い順に表示した。有害事象は MedDRA バージョン 12.0 でコーディングし、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて日本語化した。1 例の被験者につき複数項目の入力を可能とした。

引用：2.7.4 項、表 2.7.4-39

その他の海外試験

3001 試験では、死亡に至らない重篤な有害事象が 3 例に 4 件発現した（末梢血管塞栓症及び大脳動脈塞栓症 [同一症例]、胃癌並びに出血性十二指腸潰瘍）。これらはいずれも BE1116 との因果関係が否定された。

Preston 2002 試験では、8 例の死亡以外に重篤な有害事象は発現しなかった。

Evans 2001 試験では、重篤な有害事象が 1 例に発現した。当該被験者は入院時にアラニンアミノトランスフェラーゼ値の異常が認められ、その後、肝転移を伴う直腸癌があることが判明した。この他に有害事象は発現しなかった。

201KO 試験では、基礎疾患である重度肝疾患により死亡した 2 例以外に重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.5. 投与中止又は試験中止に至った有害事象

3004 試験

3004 試験では、BE1116 の投与中止又は試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

3003 試験

投与中止：いずれの群においても、投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

試験中止：全体で、176 例中 40 例が試験を完了しなかった。内訳は、BE1116 群の 88 例中 18 例（20.5%）、血漿群の 88 例中 22 例（25.0%）であった。重篤な有害事象又は死亡により試験を完了しなかった被験者が BE1116 群に 4 例、血漿群に 6 例認められた（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.1.1-1b 参照）。

3002 試験

投与中止：投与中止に至った有害事象は BE1116 群では発現せず、血漿群では 3 例が非重篤な有害事象（高熱、輸血反応及び水分過負荷）により投与を中止した（2.7.4.2.1.4.1.2 項参照）

試験中止：全体で、212 例中 38 例が試験を完了しなかった。内訳は、BE1116 群の 103 例中 22 例（21.4%）、血漿群の 109 例中 16 例（14.7%）であった。重篤な有害事象又は死亡により試験を完了しなかった被験者が BE1116 群に 10 例、血漿群に 5 例認められた（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.1.1-1b 参照）。

その他の海外試験

その他の海外試験（3001 試験、1001 試験、Preston 2002 試験、201KO 試験、Evans 2001 試験、202KO 試験）では、投与又は試験の中止に至った死亡以外の有害事象は認められなかった。3001 試験及び Preston 2002 試験で認められた死亡例については 2.5.5.2.3 項に記載した。

2.5.5.2.6. 器官別又は症候群別の有害事象の解析

2.5.5.2.6.1. TEE

PCC の投与に伴い、TEE のリスクが増大する可能性が懸念されている。この懸念は、補充因子に対するインヒビターが発現した血友病患者の治療に反復大量投与を行い、活性型 PCC を使用したことから生じた [Köhler 1999]。

VKA の投与を中止して間もない被験者集団であることと一致して、各試験及び併合解析では複数の TEE が発現した。TEE は以下に示す 2 つの方法で有害事象から特定した。

- SMQ 「動脈の塞栓および血栓」、「静脈の塞栓および血栓」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」を用いて客観的に特定した。
- 3003 試験及び 3002 試験においては、SMQ によって TEE と特定された重篤な有害事象を SAB に提出し、SAB は盲検下での評価と TEE の確定を行った。また、データ安全

性モニタリング委員会の判断に基づいて重篤な有害事象を SAB に提出し、TEE の判定を行った。

3004 試験

手術群の 2 例に 2 件の TEE が発現した。

被験者 3920070-0502：心房細動のためワルファリン療法を受けていた 8 歳女性。

左腰の血腫の血管造影時の止血のため入院。処置後、心房細動は継続していた。処置後 3 日目に左心耳血栓と診断された。処置後 4 日目に抗血小板療法を開始した。処置後 7 日目にワルファリンによる抗凝固療法を再開した。本重篤な有害事象は軽度であり、治験薬と「関連あり」と判断された。治験責任／分担医師によりさらなる追跡は不要と判断された (2.7.6.11.4 項参照)。

被験者 3920070-0503：心房細動のためワルファリン療法を受けていた 7 歳女性。人工透析用の中心静脈カテーテル挿入のため入院。処置後 2 日目に、麻痺性イレウスのため腹部 CT 検査を実施した。CT 検査の結果、脾臓梗塞（「脾臓の裏側に楔型の低吸収域」）が認められたが、治験責任／分担医師は偶発的所見であり、臨床的に重要ではないと判断した。本事象に対して特別な治療は行われず、治験責任／分担医師により更なる追跡は不要と判断された。重篤な有害事象である脾臓梗塞は軽度であり、治験薬と「関連あり」と判断された (2.7.6.11.4 項参照)。

3003 試験

TEE は BE1116 群の 6 例 (6.8%)、血漿群の 7 例 (8.0%) に発現した。発現率の差は -1.1% (95% CI: -10.3~8.0%) であった (表 2.5-25 参照)。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEE は、BE1116 群の 4 例 (4.5%)、血漿群の 2 例 (2.3%) に発現した。TEE が発現した 13 例のうち、9 例に重篤な TEE が発現し、その内訳は BE1116 群が 3 例 (3.4%)、血漿群が 6 例 (6.8%) であった。盲検化された SAB は、BE1116 群で発現した重篤な TEE のうち 2 例 (2.3%) について、治験薬との因果関係が否定できないと判断した (Day 1 に発現した虚血性脳卒中及び Day 19 に発現した深部静脈血栓症)。また、血漿群で発現した重篤な TEE のうち、SAB が TEE と確定し、治験薬との因果関係が否定できないと判断したのは 4 例 (4.5%) であった。ほとんどの被験者が TEE のリスク因子を複数有し、TEE の発現時点で抗凝固療法の投与再開前であった。

3002 試験

TEE は BE1116 群の 8 例 (7.8%)、血漿群の 7 例 (6.4%) に発現した。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEE は、血漿群で 2 例に発現した心筋虚血を除き、全て 1 例のみの発現であった。TEE が発現した 15 例のうち、9 例に重篤な TEE が発現した。SAB は重篤な TEE のうち 4 例について、治験薬との因果関係が否定できないと判断した (BE1116 群の 2 例 [深部静脈血栓症及び虚血性脳卒中] 及び血漿群の 2 例 [心筋虚血])。

併合解析

3003 試験、3002 試験及び併合解析における TEE の発現状況を表 2.5-25 に示す。

TEE の発現率は BE1116 群と血漿群で同程度であった。

併合解析では、TEE は 28 例に認められた。全体として、TEE を発現した被験者数は両投与群で等しく、BE1116 群で 14 例、血漿群 14 例であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEE は、BE1116 群の 14 例中 8 例 (57.1%)、血漿群の 14 例中 5 例 (35.7%) に認められた。因果関係が否定できない TEE が発現した BE1116 群の 8 例の内訳は、深部静脈血栓症が 2 例に 3 件、虚血性脳卒中及び四肢静脈血栓症が各 2 例であり、残り 2 例に発現した事象 (医療機器関連の血栓症及び血栓症) は、それぞれ 1 件のみの発現であった。

表 2.5-25 TEE (3003 試験、3002 試験及び両試験の併合、ITT-S)

TEE	3002 試験		3003 試験		3003 試験及び 3002 試験の併合	
	被験者数 (%)		被験者数 (%)		被験者数 (%)	
	BE1116 群 N = 103	血漿群 N = 109	BE1116 群 N = 88	血漿群 N = 88	BE1116 群 N = 191	血漿群 N = 197
TEE を発現した総被験者数	8 (7.8)	7 (6.4)	6 (6.8)	7 ^{a)} (8.0)	14 (7.3)	14 ^{a)} (7.1)
差 (95% CI)	1.3 (-6.6, 9.6) ^{b)}		-1.1 (-10.3, 8.0) ^{b)}		0.2 (-5.5, 6.0) ^{b)}	
治験責任医師による「因果関係が否定できない」被験者数	4 (3.9)	3 (2.8)	4 (4.5)	2 (2.3)	8 (4.2)	5 (2.5)
重篤な TEE を発現した総被験者数	5 (4.9)	4 (3.7)	3 (3.4)	6 ^{a)} (6.8)	8 (4.2)	10 ^{a)} (5.1)
治験責任医師による「因果関係が否定できない」被験者数	2 (1.9)	2 (1.8)	3 (3.4)	2 (2.3)	5 (2.6)	4 (2.0)
SAB による「因果関係が否定できない」被験者数	2 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.3)	4 (4.5)	4 (2.1)	6 (3.0)

a) 被験者 056305 の脳血管発作は Day 56 に診断されたが、事象の発現時期が不明であったため、TEE の解析に含めた。

b) 発現率の差については、Newcombe-Wilson の連続性補正に伴う 95% CI を表示した。

引用：2.7.4 項、表 2.7.4-50

TEE が発現した 28 例のうち、18 例が重篤な TEE を発現し、盲検化された SAB によるレビューの対象となった。この 18 例のうち、SAB は 15 例の重篤な有害事象を TEE と確定し、その内訳は BE1116 群の 6 例 (3.1%) に 7 件 (虚血性脳卒中 [4 件]、深部静脈血栓症 [3 件])、血漿群の 9 例 (4.6%) に 9 件 (心筋虚血、急性心筋梗塞 [各 2 件]、脳血管発作、急性脳血管発作 [PT: 脳血管発作、SAB による評価: 虚血性脳血管発作]、深部静脈血栓症、心筋梗塞、塞栓性脳梗塞 [各 1 件]) であった (2.7.4.2.1.5.1.1.2 項、表 2.7.4-51 及び表 2.7.4-52 参照)。

2.5.5.2.6.2. 水分過負荷及び同様の心臓イベント

VKA 療法の是正を要する高齢被験者の集団では、血漿の投与により水分過負荷関連の事象が発現する可能性がある。これらの事象を特定するために、CSL ベーリング社は水分過負荷、肺水腫、急性肺水腫（3003 試験のみ）、うっ血性心不全、慢性心不全及び心不全の PT をレビューした。

3004 試験

3004 試験において、水分過負荷及び同様の心臓イベントは認められなかった。

3003 試験

水分過負荷及び同様の心臓イベント（肺水腫、うっ血性心不全等）は BE1116 群の 3 例（3.4%）、血漿群 11 例（12.5%）に発現した（発現率の差：-9.1% [95% CI：-18.6～-0.1%]）（表 2.5-26 参照）。治験責任医師により因果関係が否定できないと判断された事象は、BE1116 群では発現せず、血漿群では 7 例（8.0%）に発現した。

3002 試験

水分過負荷及び同様の心臓イベントは BE1116 群の 6 例（5.8%）、血漿群の 14 例（12.8%）に発現した。治験責任医師により因果関係が否定できないと判断された事象は、BE1116 群では発現せず、血漿群では 7 例（6.4%）に発現した。

併合解析

3003 試験、3002 試験及び併合解析における、水分過負荷及び同様の心臓イベントの発現状況を表 2.5-26 に示す。全体として、水分過負荷及び同様の心臓イベントの発現率は、BE1116 群（4.7%、9 例）よりも血漿群（12.7%、25 例）の方が高かった。発現率の差は-8.0%（95% CI：-14.1～-2.0%）であった。併合データにおいて、差の 95% CI が 0 を含まないことから、BE1116 群における水分過負荷及び同様の心臓イベントの発現率は血漿群よりも統計的に有意に低いことが示された。水分過負荷は BE1116 群では発現せず、血漿群では 7 例に発現し、そのうち 5 例（3003 試験の 2 例及び 3002 試験の 3 例）は治験薬の投与との因果関係が否定できないと判断された（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.3a 参照）。

水分過負荷及び同様の心臓イベントを発現した 34 例のうち、13 例は重篤と判断された。その内訳は BE1116 群が 4 例（2.1%）、血漿群が 9 例（4.6%）であった。

表 2.5-26 水分過負荷及び同様の心臓イベント
(3003 試験、3002 試験及び両試験の併合、ITT-S)

	3002 試験		3003 試験		3003 試験及び 3002 試験の併合	
	被験者数 (%)		被験者数 (%)		被験者数 (%)	
	BE1116 群 N = 103	血漿群 N = 109	BE1116 群 N = 88	血漿群 N = 88	BE1116 群 N = 191	血漿群 N = 197
水分過負荷及び同様の心臓イベントを発現した総被験者数	6 (5.8)	14 (12.8)	3 (3.4)	11 (12.5)	9 (4.7)	25 (12.7)
差 (95% CI)	-7.0 (-15.8, 1.8) ^{a)}		-9.1 (-18.6, -0.1) ^{a)}		-8.0 (-14.1, -2.0) ^{a)}	
治験責任医師による「因果関係が否定できない」被験者数	0	7 (6.4)	0	7 (8.0)	0	14 (7.1)
重篤な水分過負荷及び同様の心臓イベントを発現した総被験者数	3 (2.9)	7 (6.4)	1 (1.1)	2 (2.3)	4 (2.1)	9 (4.6)
治験責任医師による「因果関係が否定できない」被験者数	0	1 (0.9)	0	1 (1.1)	0	2 (1.0)

a) 発現率の差については、Newcombe-Wilson の連続性補正に伴う 95% CI を表示した。

引用：2.7.4 項、表 2.7.4-53

2.5.5.3. 臨床検査値に関する安全性

3004 試験

海外試験の結果と同様に、国内 3004 試験中に臨床検査値の異常に特定の傾向は認められなかった。臨床検査関連の有害事象が 2 例に認められた（被験者 3920070-0502 の低マグネシウム血症及び被験者 3920070-0503 の低リン酸血症）。両事象とも軽度であり、治験責任／分担医師は治験薬の投与と「関連なし」と判断した。

海外試験

本臨床プログラムでは、臨床検査の評価に関する併合解析は実施せず、各試験について個別に解析を実施した（2.7.4.3 項参照）。血液学的検査、血液生化学的検査及び凝固活性マーカーについて、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.5.5.3.1. ウイルス安全性

ウイルス安全性措置と輸血リスク：BE1116 の製造工程では、HBsAg、HIV-1/2 抗体及び HCV 抗体並びに HAV、HBV、HCV、HIV-1 及び高力価 B19V の核酸に対し非反応性の血漿のみを使用し、反応性を示す供血は破棄される。品質管理措置として、HAV RNA、HBV DNA、HCV RNA 及び HIV-1 RNA に対し非反応性で、B19V DNA が 10^4 IU/mL を超えない分画用血漿プールのみが次の処理工程に移される。製造工程でウイルス不活化及びウイルス除去を実施することによ

り、BE1116の使用に伴うウイルス伝播のリスクは、血液又は血漿の使用に伴うリスクを大きく下回ると予想される。

3004 試験

3004 試験において、ウイルス伝播の確定又はウイルス伝播疑いの事象は認められなかった。

海外試験

3003 試験及び 3002 試験において、ウイルス安全性の問題が示唆される有害事象は BE1116 群では発現しなかったが、血漿群ではウイルス伝播を示唆する有害事象が 2 件報告された(3002 試験で B19V のポリメラーゼ連鎖反応 [PCR] 検査陽性、3003 試験で HCV の PCR 検査陽性)。B19V 陽性の被験者には関連する有害事象が認められず、追跡検査は実施しなかった。HCV 陽性の被験者では、再検査においてトランスアミナーゼ、抗体及び PCR 検査の結果が陰性であった。全ての臨床試験並びに 19 年以上にわたって収集した BE1116 の臨床試験データ及び市販後データで BE1116 の投与との因果関係が否定できないウイルス伝播は認められておらず、3003 試験及び 3002 試験の結果はこのことと一致するものであった。

2.5.5.3.2. 凝固活性化マーカー

3004 試験

3004 試験では、F₁₊₂、TAT 及び D-ダイマーなどの凝固活性マーカーを測定しなかった。

海外試験

VKA 療法の是正に関する 3003 試験及び 3002 試験において、凝固活性マーカー (F₁₊₂、TAT 及び D-ダイマー) を測定した。ベースラインの凝固活性マーカーは高値であり、全ての時点で大きくばらついていて、BE1116 群では、F₁₊₂ 及び TAT の平均値が投与後 1 時間の時点で上昇し、投与開始後 24 時間までにベースライン値に低下した。この変動は、内因性の血栓形成促進因子の活性化ではなく、外因性の F₁₊₂ 及び TAT の投与と一致していた。D-ダイマーの平均値は投与後 1 時間及び 24 時間の時点でも上昇しておらず、フィブリンの代謝回転がごくわずかであることと一致していた。同様に、ベースラインの凝固活性マーカーが低値又は基準値で、BE1116 又は血漿の投与後に高値となった被験者の割合の変化に一貫した傾向は認められなかった。

2.5.5.4. バイタルサイン、身体検査及び安全性に関連するその他の所見

本臨床プログラムにおいて、バイタルサイン又は身体検査の臨床的に重要な所見は認められなかった (2.7.4.4 項参照)。

BE1116 は血漿由来の血液凝固因子製剤であり、これまでその成分が心臓再分極に対して何らかの影響があると報告されたことはない。このような生物学的妥当性の欠如に加え、イヌにおける安全性薬理試験においても心電図上の異常所見はみられておらず (2.6.2.4 項参照)、また、

1996 年のドイツ承認後の市販後ファーマコビジランス並びに第 III 相臨床試験成績は、突然死や、トルサード・ド・ポアントのような致死性心室頻拍の潜在的なリスクを示唆していない(2.7.4.6 項参照)。このため、新たな QT/QTc 試験は実施しなかった。

2.5.5.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

3004 試験は被験者数が少なかったため、正式な安全性の部分集団解析は実施しなかった。

多くの被験者に基づき意義のあるデータを提示するため、3003 試験及び 3002 試験の併合データを用いて部分集団解析を実施した。

2.5.5.5.1. 内因性要因

2.5.5.5.1.1. 性別

3004 試験

登録された 11 例のうち、男性は 7 例、女性は 4 例であった。出血群は、男性が 4 例、女性が 2 例であった。手術群は、男性が 3 例、女性が 2 例であった。有害事象の発現状況を性別に検討した結果、一定の傾向は認められなかった。

併合解析

両投与群内で男性（212 例）と女性（176 例）の被験者数は均衡していた（BE1116 群：男性 104 例、女性 87 例、血漿群：男性 108 例、女性 89 例）。両投与群とも、有害事象の発現率は男女間で同程度であった（BE1116 群：男性 54.8%、女性 65.5%、血漿群：男性 56.5%、女性 70.8%）。

両投与群とも、重篤な有害事象の発現率は男女間で同程度であった（BE1116 群：男性 25.0%、女性 31.0%、血漿群：男性 21.3%、女性 28.1%）。

2.5.5.5.1.2. 年齢

3004 試験

3004 試験の被験者の大部分は、75 歳超の高齢者であった（11 例中 8 例。出血群：6 例中 5 例、手術群：5 例中 3 例）。65 歳未満の被験者は各群 1 例のみであった。これは、65 歳未満の被験者が 35%、75 歳超の被験者が 40%であった海外試験とは異なっていた。3004 試験における有害事象の発現状況は、高齢の被験者集団で予測される安全性プロファイルと一致していた。有害事象のプロファイルに、国内試験と海外試験との間で年齢に関連した系統的な差は認められなかった。

併合解析

BE1116 群において、有害事象の発現率は若年被験者に比べて高齢被験者で高く、65 歳未満の被験者で 42.4%、75 歳以上の被験者で 78.9%であった。血漿群においても同様の傾向がみら

れた。重篤な有害事象の発現率については、各投与群間で年齢に関して意味のある差は認められなかった。

2.5.5.5.1.3. 人種

3004 試験

国内 3004 試験の安全性プロファイルを海外試験と比較した結果、地域の違いに関する系統的な差は認められなかった。

併合解析

併合解析の解析対象集団は白人が 94%、白人以外が 6%であった。このため、いずれの対象集団においても、有害事象の発現率について人種別に意味のある比較をすることはできなかった。

2.5.5.5.2. 外因性要因

BE1116 及び血漿の有害事象プロファイルに影響すると考えられる外因性要因は、地域及び予定用量群（ベースラインの PT-INR）であった。

2.5.5.5.2.1. 地域

有害事象の発現率は、両投与群とも米国の方が高かった（BE1116 群：米国 84.5%、米国以外 21.3%、血漿群：米国 84.7%、米国以外 30.4%）。有害事象の発現率は、全ての SOC 及び大部分の PT で一貫して米国の方が高く、このことは、米国で併存症及び併存疾患の頻度が高かったことと一致している。重篤な有害事象の発現率についても、両投与群とも米国の方が高かった（BE1116 群：米国 40.5%、米国以外 8.0%、血漿群：米国 33.1%、米国以外 11.4%）。

2.5.5.5.2.2. 予定用量群（ベースラインの PT-INR）

3004 試験

国内 3004 試験において、BE1116 の投与量は 25 IU/kg が 7 例（出血群：6 例中 3 例、手術群：5 例中 4 例）、35 IU/kg が 1 例（手術群）、50 IU/kg が 3 例（出血群）であった。有害事象の発現傾向に、BE1116 の投与量による特定の傾向は認められなかった。TEE が発現した 2 例の投与量はそれぞれ 25 IU/kg（被験者 3920070-0502）及び 35 IU/kg（被験者 3920070-0503）であった。

3003 試験

用量群ごとの被験者の分布は BE1116 群と血漿群で同様であった。有害事象を用量群別に検討した結果、投与群間で一貫した差は認められなかった（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.3.1-13 参照）。

3002 試験

有害事象の発現率について、BE1116 群では予定用量による明らかな傾向は認められなかった（25 IU/kg 群：64.6%、35 IU/kg 群：46.2%、50 IU/kg 群：79.3%）。しかし、血漿群では高用量群で発現率が高かった（10 mL/kg 群：58.6%、12 mL/kg 群：70.0%、15 mL/kg 群：74.2%）（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.1-13 参照）。両投与群とも、これらの傾向は SOC レベル及び PT レベルではほぼ一貫してみられた（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.1-14 参照）。予定用量に関し、有害事象の発現率を実際の投与量に基づき検討した結果（BE1116 群：2150 IU 未満、2150 IU 以上～2785 IU 未満、2785 IU 以上。血漿群：718 mL 未満、718 mL 以上～940 mL 未満、940 mL 以上）、BE1116 群では明らかな傾向がみられなかったものの、血漿群では高用量で発現率が高かった（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.1-15 参照）。

併合解析

BE1116 群の安全性プロファイルに、用量群に関連した一定の傾向はみられなかった。ただし、ベースラインの PT-INR が高く、高用量群に割り付けられた被験者数が少なかったため、この結論の頑健性には限界がある。

2.5.5.5.3. 薬物相互作用

BE1116 の薬物相互作用試験は実施しなかった。外科手術中又は出血を呈する患者において、その他の血液凝固因子製剤（活性型血液凝固第 VII 因子など）と併用したときの BE1116 の安全性は評価されていない。同時使用は推奨されていない。高用量の BE1116 投与を受けている被験者でヘパリンに感受性のある凝固検査を実施する場合は、BE1116 に含まれるヘパリンを考慮に入れること。

2.5.5.5.4. 妊娠中及び授乳中の使用

妊娠中及び授乳中のヒトにおける使用について、臨床試験又は臨床現場で BE1116 の安全性は確立されていない。BE1116 は単に、ビタミン K 依存性凝固及び抗血栓性因子の不足を補うものであるため、妊娠及び授乳中に BE1116 が害を及ぼすことはないと思われる。しかし、実験動物を用いた試験が不十分であるため、生殖、胚又は胎児発生、妊娠経過及び周産期／出生後発達について安全性を評価することができない。妊婦に対する曝露は、文献 [Lockley 2014, Crochemore 2015] で 2 件報告されている。これまでに有害な妊娠転帰に関する市販後報告はない。そのため、妊娠及び授乳時に BE1116 を使用する場合は、慎重な検討を行うこと。

2.5.5.5.5. 過量投与

投与量は被験者の PT-INR と体重に基づいて決定する。BE1116 の至適用量を算出するために、PT-INR は投与に近い時点で測定すること。BE1116 の投与中及び投与後は、定期的に凝固状態をモニタリングすること。

2.5.5.5.6. 薬物乱用

BE1116 は患者に欠乏しているヒト血液の内因性成分を含有しており、乱用性又は依存性のあ
る成分は含まれていない。

2.5.5.5.7. 離脱と反跳作用

BE1116 はヒト血液中に自然発生している内因性成分からできており、欠乏している因子を補
うものであることから、離脱症状又は反跳現象はないと予測される。

2.5.5.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

BE1116 は単に、VKA 投与により欠乏しているビタミン K 依存性凝固因子及び抗血栓性因子
を補うものであり、BE1116 により自動車運転及び機械操作の能力を損なうことはないと思
われる。

2.5.5.6. 市販後データ

1996 年 2 月 16 日にドイツにおいて、BE1116 は Beriplex® P/N として初めて正式承認を取
得した。

2017 年 1 月 24 日の時点で BE1116 は 42 の国と地域で承認されている。2015 年 12 月 4 日
の市販後データの cutoff 時点で世界各国における販売量は ■■■■ IU を超え、これは
推定で ■■■■ 例に投与が行われたことに相当する。

1996 年 2 月 16 日から 2015 年 12 月 4 日までの期間に、CSL ベーリング社は合計で 201 件
の市販後自発報告を入手した。これは、全体の報告率として、現行の標準的な単回投与 ■■■
回につき 1 件に相当する。また、小児（18 歳未満）の症例は 4 件報告されている。201 件の報告
のうち、21 件は医師主導試験（Preston 2002 試験、8 件）又は非介入試験である BE1116_5001 試
験（英国で実施された、肝疾患、癌又はその他の疾患による凝固障害を有し、侵襲的処置前又
は急性周術期出血に対して BE1116、血漿の単独又は両者の併用投与を受けている患者を対
象とした後ろ向き使用試験、13 件）で報告されたものである。なお、市販後自発報告は複数
の情報源（医療従事者、患者、文献など）から入手している。このため、因果関係の評価は注
意深く解釈する必要があり、また、自発報告率を解釈する際には過小報告の可能性を考
慮する必要がある。

Preston 2002 試験及び BE1116_5001 試験で報告されたものを除いた 180 件の市販後自
発報告の内訳は、TEE が 45 件、感染性病原体の伝播の疑いが 25 件、アレルギー性アナフィ
ラキシー反応が 17 件、治療効果の欠如が 32 件、投薬過誤が 24 件及びその他の事象が 37
件であった。これらのうち、41 件が致命的転帰に至った（TEE が 19 件、感染性病原体の
伝播疑いが 2 件、治療効果の欠如が 12 件、投薬過誤が 2 件、その他の事象が 6 件）
(2.7.4.6 項参照)。TEE の市販後症例 45 件のうち、24 件は VKA 療法の是正のため
BE1116 の投与を受けた患者であり、こ

のうち 11 件は致死転帰に至った。市販後環境での BE1116 の使用に伴い TEE が報告されているものの、因果関係を評価する際には、基礎疾患の重篤性、患者の年齢、その他の血液製剤の併用及びベースラインの TEE リスクを考慮する必要がある。VKA 療法の是正後の TEE の報告率は、[REDACTED] 例につき 1 件であった。

1996 年以降、感染性病原体の伝播疑いは 25 件あった (2.7.4.6.2 項参照)。BE1116 と感染性病原体の伝播との因果関係は、以下の理由から確定することができなかった。

- ウイルスが不活化されていない製剤又は他の血液製剤を併用していた (23 件)。
- ウイルス伝播疑いが臨床検査により確認されなかった (4 件)。
- ウイルス感染が BE1116 の投与前又は投与後かなりの時間が経過してから発現した (7 件)。
- BE1116 が HAV、HBV、HCV、HIV の NAT 陰性の提供血液及び分画プールから製造されていた (23 件)。残り 2 件で使用されていた BE1116 の 2 つのロットについては、最終製剤を対象に伝播が疑われた HCV RNA の有無を検査した結果、陰性であった。
- 複数の報告で使用されていたロット (約 2000 回分の投与量に相当) はなく、報告された症例が BE1116 に起因する可能性は低いと考えられた。

B19V 伝播の確定は報告されなかった。

19 年以上に及ぶ BE1116 の市販後調査において、BE1116 の流通量は単回投与に換算して [REDACTED] 回分を超え、副作用の報告は 180 件のみであった。市販後調査データから、BE1116 の良好な安全性プロファイルが裏付けられると共に、これまでに未知であったリスクが示唆されることもなく、副作用の疑いの発現傾向は BE1116 の臨床試験で認められた有害事象と一致していた。

2.5.5.7. 安全性の結論

海外試験において、BE1116 と血漿を比較した第 III 相試験での有害事象の発現率は投与群間で同程度であり、BE1116 群で 191 例中 114 例 (59.7%)、血漿群で 197 例中 124 例 (62.9%) であった。BE1116 群で Day 10 までに最もよくみられた有害事象は、便秘 (15 例、7.9%)、頭痛 (14 例、7.3%)、末梢性浮腫及び低血圧 (各 12 例、6.3%) であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現率は、BE1116 群で 9.4%、血漿群で 19.3% であった。Day 45 までの重篤な有害事象及び死亡の発現率は、BE1116 群と血漿群で同程度であった (重篤な有害事象 : BE1116 群 27.7%、血漿群 24.4%、死亡例数は両群とも 13 例)。TEE は両群とも 14 例に認められた。重篤な TEE 及び SAB により治験との因果関係が否定できないと判断された TEE の発現率も投与群間で同程度であった。水分過負荷及び同様の心臓イベントの発現率は、BE1116 群よりも血漿群の方が高かった (BE1116 群 4.7%、血漿群 12.7%)。ウイルス伝播は BE1116 群では認められなかったが、血漿群では 2 例にウイルス伝播の疑いが認められた。総じて、海外プログラムにおけるピボタル第 III 相試験から得られたデータにより、有害事象、重篤な有害

事象、TEE 及び死亡の発現率は BE1116 群と血漿群で同程度であり、水分過負荷の発現率は血漿群の方が高いことが示された。

国内 3004 試験の安全性プロファイルは海外試験と同様であり、日本人に特有の安全性の懸念が示唆されるような系統的な所見は認められなかった。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1. ベネフィット

ビタミン K 依存性血液凝固因子の補充は、緊急の外科手術の前又は重篤出血を呈する場面での VKA 投与患者の管理において重要な手順である [Ansell 2008, Baglin 1998, Baker 2004, Holbrook 2012, Keeling 2011, Makris 1997, Makris 2001, Pernod 2010]。

BE1116 は、ビタミン K 依存性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びに抗血栓性プロテイン C 及びプロテイン S の欠乏を簡便かつ速やかに補充する。緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者を対象とした第 III 相ピボタル試験 (3003 試験) では、主要評価項目である止血効果及び共主要評価項目である PT-INR の速やかな是正に関して、BE1116 の標準治療 (血漿) に対する非劣性及び優越性が示された。止血効果の評価項目について、有効な止血が認められた患者の割合 (ITT-E) は、BE1116 群で 89.7%、血漿群で 75.3%であった。血漿群と比較して、BE1116 群で有効な止血効果が認められた患者の割合は 14.3%高く、その 95% CI の下限値は 2.8%であった。投与群間差の解析により、血漿に対する BE1116 の非劣性 (95% CI の下限値 -10%超) 及び優越性 (95% CI の下限値 0 超) が示された。ビタミン K 依存性血液凝固因子濃度も、BE1116 の投与後間もなく速やかかつ頑健な上昇を示した。このような凝固因子濃度の上昇により、投与終了後 30 分以内に PT-INR の速やかな低下 (1.3 以下) が認められた。共主要評価項目である PT-INR 評価項目について、PT-INR の速やかな低下が認められた患者の割合 (ITT-E) は、BE1116 群で 55.2%、血漿群で 9.9%であった。血漿群と比較して、BE1116 群で PT-INR の速やかな低下が認められた患者の割合は 45.3%高く、その 95% CI の下限値は 31.9%であった。投与群間差の解析により、血漿に対する BE1116 の非劣性及び優越性が示された。

急性重篤出血のため VKA 療法の速やかな是正を要する患者を対象としたピボタル第 III 相試験 (3002 試験) において、主要及び共主要評価項目を達成した。主要有効性解析として、ITT-E における盲検化された EAB の評価により有効な (「優」又は「良」) 止血が認められた被験者の割合について、血漿に対する BE1116 の非劣性を検証した。有効な止血が認められた被験者の割合は、BE1116 群で 72.4%、血漿群で 65.4%であった。投与群間差の解析により、血漿に対する BE1116 の非劣性が示された (95% CI の下限値は -5.8%であり、-10%超であった)。共主要評価項目は、PT-INR の速やかな是正 (投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下と定義) が認められた被験者の割合であった。PT-INR の速やかな是正が認められた被験者の割合は、BE1116 群で 62.2%、血漿群で 9.6%であった (95% CI : 39.4~65.9%)。

さらに、3002 試験及び 3003 試験のいずれにおいても投与終了後 30 分の PT-INR の低下は血漿群に比べて BE1116 群で有意に大きく、血漿群に対する BE1116 群の優越性は、投与終了後 6 時間以上持続した。

日本人を対象とした第 III 相 3004 試験において、BE1116 の有効性は海外試験で示されたものと一致していた。3004 試験の主要評価項目は、ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分に測定した PT-INR であり、PT-INR が 1.3 以下に低下することにより VKA 作用の是正を示すことであった。全被験者集団において、11 例中 9 例 (82%) で本剤投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3

以下に低下した。出血群においては、6 例中 5 例（83%）が 1.3 以下に低下した。手術群においては、5 例中 4 例（80%）が 1.3 以下に低下した。3004 試験の副次的評価項目である止血効果の評価は、手術群においては全被験者で「有効」であり（5 例中 5 例、100%）、治験責任医師によって 4 例で「非常に良好」、1 例で「良好」と判定された。出血群においては、止血効果は治験責任医師によって 3 例が「有効」、2 例が「無効」、1 例が「評価不能」であった。

BE1116 は、VKA の投与により減少する血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S を含有する高純度凍結乾燥人血漿分画製剤である。血漿とは対照的に、BE1116 は止血に寄与しないその他多くのタンパク質を含有しない。その結果、BE1116 は血漿と比べて、保管、供血者と患者（受血者）の適合性、及び処理要件が簡素化されている。BE1116 は速やかかつ安全に投与することができ、ピボタル比較対照試験においては投与時間が血漿の約 7 分の 1、投与容量は血漿の約 9 分の 1 であった。BE1116 とは対照的に、血漿は血液銀行より供給時に血液型の適合性を確認し、使用前に融解しなければならない。血漿は、VKA の投与により減少する凝固因子に加えて、他のタンパク質及び凝固因子を含有する。さらに、血漿は濃縮されておらず、より多くの容量をより長い時間をかけて投与する必要がある。血漿の投与量にも大きなばらつきがあり、患者が耐えうる投与容量及び投与速度により制限を受けることが多い。これにより、VKA に起因する出血の是正に十分な凝固因子濃度に達しないことが頻繁に起こる。また、投与に時間を要することから、医学的に抗凝固状態の速やかな是正を要する場合に止血に遅れが生じる。そのため、有効性評価項目に基づく明らかなベネフィットに加え、BE1116 は投与が簡便で、血漿よりも迅速に投与することができる。

2.5.6.2. リスク

臨床試験及び市販後使用経験は、BE1116 の使用に伴うリスクが十分に認識されていることを示している。重要な特定されたリスクに過敏症反応及び TEE があり、重要な潜在的リスクにウイルス伝播及び投薬過誤がある。VKA 療法の対象となる患者集団は、TEE のリスクが高く、このリスクは VKA 療法中止後に高まる。血栓症のリスクが出血のリスクを上回るとすぐに、医師は TEE リスクが高い患者に抗凝固療法の再開を考慮するようになる。

3003 試験において、緊急の外科手術又は侵襲的処置前に VKA 療法の是正を要する被験者に対する BE1116 の全般的な安全性プロファイルは、血漿と同等以上であった。BE1116 群の有害事象の発現頻度及び重症度はいくつかの指標（全有害事象、治験薬との関連が否定できない有害事象、重要な有害事象）によっては、血漿群と同等か BE1116 群のほうが良好であり、血漿群に比べて BE1116 群で水分過負荷の有害事象発現率の統計学的に有意な低下がみられた。

3002 試験において、血漿群でより発現頻度の高い水分過負荷及び同様の心臓イベント（肺水腫、心不全）を除けば、BE1116 群の有害事象の種類や発現頻度の点で安全性プロファイルは血漿群のそれらと概して類似していた。BE1116 群及び血漿群の全ての有害事象の発現率は同様であった。BE1116 群で 2 件以上報告された治験薬との関連性が否定できない有害事象は、国際標

準比増加（2 例）のみであり、血漿群で 2 件以上報告された関連性が否定できない有害事象は、水分過負荷、肺水腫、心筋虚血、輸血反応及び高熱であった。

3003 試験及び 3002 試験から得られたデータを含む安全性併合解析は、VKA 療法の速やかな是正を要する患者の大規模データセット（BE1116 群 191 例、血漿群 197 例）において、4 種凝固因子含有 PCC（BE1116）の安全性及び忍容性を血漿と比較した最初の評価である。全体として、BE1116 群及び血漿群で認められた有害事象は、PT-INR の速やかな是正を要する VKA 投与患者集団で認められた有害事象と一致していた。有害事象の発現頻度及び重症度は、全ての指標（全有害事象、因果関係が否定できない有害事象、TEE 又は死亡）についていずれの投与群でも同程度であった。

TEE の発現は PCC の投与に起因するとする文献報告がある [Köhler 1999]。しかしながら、凝固因子補充により VKA の作用を是正すると、又は VKA 療法を中止してその作用を是正したとしても、患者は VKA の当初の処方理由である TEE の潜在的リスクに曝される。そのため、TEE のリスクがある集団では、凝固因子濃縮製剤の投与により高まるリスクを凝固因子濃度の正常化に固有のリスクと区別することが困難である。併合解析では、全体的な TEE の発現頻度は、BE1116 群（14 例、7.3%）と血漿群（14 例、7.1%）で同程度であった。一部の TEE は BE1116 又は血漿の投与と「関連あるかもしれない」と評価されたものの、被験者の多くは TEE の発現時に抗凝固薬の投与を受けておらず、既存の TEE リスクのある患者で抗凝固療法を行っていなかったことが TEE の主な寄与因子であると考えられる。

BE1116 の予定する患者集団は複数のリスク因子を有しており、その多くが死亡の転帰に至る可能性がある。併合解析において Day 45（Day 45 を含む）までに認められた死亡の発現頻度は投与群間で同程度であり、BE1116 群で 13 例（6.8%）、血漿群で 13 例（6.6%）であった。ほとんどの死亡は、異なる SOC の非 TEE の有害事象の発現後に起こり、死因は明らかに基礎疾患によるものであった。死亡率又は時期に一定のパターンは認められなかった。全体として、死亡及びその死因は、患者集団が高齢であったこと及び加齢に伴う併存疾患を反映していた。

併合解析における水分過負荷又は同様の心事象の発現頻度は、血漿群（25 例、12.7%）よりも BE1116 群（9 例、4.7%）で低かった。発現率の差の 95% CI（-14.1～-2.0%）に 0 が含まれないため、この差（-8.0%）は統計学的に有意であり、高容量の血漿投与及び十分に確立されている血漿投与に伴う TACO のリスクと一致していた。

3004 試験の安全性評価では、海外試験で示されたものと一致した安全性プロファイルを示した。併合解析を評価した際や急性重篤出血時（3002 試験）及び緊急の外科手術又は侵襲的処置時（3003 試験）で別々にデータを調査した際にも、この解釈は同様であった。

概して、BE1116 の投与後、血液学的検査、血液生化学的検査又は凝固マーカーの平均値に臨床的に重要な変動は認められなかった。2 つの第 III 相ピボタル臨床試験の個別及び併合解析安全性データ及び日本における第 III 相試験に基づき、BE1116 は速やかな VKA 療法の是正を要する患者において安全かつ忍容性も良好であった。また、本臨床プログラムでは、19 年以上に

及ぶ市販後報告と異なる予測できない新たなリスクは確認されなかった。米国において、VKA療法の速やかな是正のために BE1116 又は血漿を投与した被験者間での TEE のリスクを評価する目的で、FDA により要求された市販後安全性観察試験を実施中である。

2.5.6.3. 結論

現行の臨床開発プログラムから、BE1116 は、外科手術又は侵襲的処置の前又は急性重篤出血のために VKA 療法の速やかな是正を要する患者において安全かつ有効であり、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことが示された。

ピボタル試験である 3003 試験及び 3002 試験において、BE1116 の投与時間は血漿の約 7 分の 1、投与容量は約 9 分の 1 であった。BE1116 の投与により、ビタミン K 依存性血液凝固因子及び抗血栓性プロテインの欠乏は、速やかかつ選択的に回復した。凝固因子の補充に伴い、いずれのピボタル試験でも有効性評価項目とした止血効果と PT-INR の速やかな低下が認められた。3003 試験では、緊急の外科手術又は侵襲的処置の前に VKA 療法の是正を要する患者において、BE1116 の止血効果及び PT-INR の速やかな低下について血漿に対する優越性が示された。3002 試験では、急性重篤出血により速やかな VKA 療法の是正を要する患者において、BE1116 の止血効果については血漿に対する非劣性、PT-INR の速やかな低下については血漿に対する優越性が示された。本邦における 3004 試験の結果は海外試験と一致しており、PT-INR の是正及び止血効果のいずれの有効性評価項目についても良好な結果が得られた。

BE1116 の臨床開発プログラムにおける安全性プロファイルは、血漿の安全性プロファイルと同等であり、また世界中での 19 年以上に及ぶ使用期間で確立されたプロファイルとも同等であった。重要なことには、米国ピボタル対照試験の安全性併合解析により、有害事象の発現頻度及び重症度は、全ての指標（全有害事象、因果関係が否定できないと判断された有害事象、TEE 又は死亡）についていずれの投与群でも同程度であることが示された。唯一の例外は、水分過負荷及び同様の心臓イベントの発現頻度及び重症度が血漿群で高かったことであった。本臨床プログラムにより、世界 31 の国と地域での 19 年以上に及ぶ市販後経験における、例を超える患者への投与により確立された BE1116 の有効性及び安全性プロファイルが確認され、またこれまでに未知であったリスクが示唆されることもなかった。本邦における 3004 試験の結果は海外試験と一致した安全性プロファイルを示しており、臨床試験中に日本人に特異的な安全性の懸念は特定されなかった。

要約すると、外科手術又は侵襲的処置の前、若しくは急性重篤出血の治療のためビタミン K 依存性血液凝固因子の速やかな補充を要する VKA 投与患者において、BE1116 は血漿と同様に安全で同等以上に有効な薬剤である。

2.5.7. 参考文献

注:臨床に関する概括評価に記載された以下の引用文献の写しを本申請資料の5.4項に示す。

[Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek E, Palareti G.](#) Oral Anticoagulant Therapy, Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence Based Clinical Practice Guidelines, Chest 2012; 141(2) (Suppl):e44S–e88S.

[American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy.](#) Practice Guidelines for Blood component Therapy. Anesthesiology 1996, 84:732-747.

[Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G.](#) Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists, American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008; 133:160S-198S.

[Baglin T.](#) Management of warfarin (coumarin) overdose. Blood Reviews 1998; 12:91-98.

[Baker RI, Coughlin, PB, Gallus AS, Harper P, Salem HH, Wood EM.](#) Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Med J Aust 2004; 181(9):492-497.

[Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C.](#) Transfusion-transmitted infections. J transl med 2007; 5:25.

[Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW.](#) Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. Br J Haematol 2004; 125:69-73.

[Circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Components](#) prepared jointly by the American Association of Blood Banks, the American Red Cross, America's Blood Centers, and the Armed Services Blood Program.
<http://www.aabb.org/tm/coi/Pages/default.aspx>

[Contreras M, Ala FA, Greaves JJ, Levin M, Machin SJ, Morgan C, Murphy W, Napier JAF, Thomson, AR.](#) British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. Transfus Med 1992; 2:57-63.

Crochemore T, de Toledo Piza FM, Silva E, Corrêa TD. Thromboelastometry-guided hemostatic therapy: an efficacious approach to manage bleeding risk in acute fatty liver of pregnancy: a case report. J Med Case Rep. 2015; 9:202.

D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Esmon CT, Comp PC. Acquired Deficiencies in Protein S. J Clin Invest 1988; 81:1445-1454.

Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. Br J Haematol 2001; 115:998-1001.

Executive board and scientific advisory committee of the German Federal Medical Association. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives, 2009.

Fickenscher K. Analysis of individual coagulation factors. In: Thomas L, editor. Clinical laboratory diagnostics - use and assessment of clinical laboratory results. 1st ed. Frankfurt/Main, Germany: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998; 607-609.

Fridberg MJ, Hedner U, Roberts HR, Erhardtsen E. A study of the pharmacokinetics and safety of recombinant activated factor VII in healthy Caucasian and Japanese subjects. Blood Coagul Fibrinolysis 2005; 16 (4): 259-266.

Friedman KD, Menitove JE. Preparation and clinical use of plasma and plasma fractions. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. Williams hematology. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2001; 1917-34.

Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation (Review). N Engl J Med 1992; 326:800-6.

Goodnough LT, Shander A. How I treat warfarin-associated coagulopathy in patients with intracerebral hemorrhage. Blood 2011; 117(23):6091-6099.

Greenberg DL, Davie EW. Blood coagulation factors: their complementary DNAs, genes, and expression. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. Hemostasis and thrombosis - basic principles and clinical practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001; 21-57.

Griffin J. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligson U (eds). Williams Hematology (6th ed) 2001; 1435-1449.

Gulati G, Hevelow M, George M, Behling E, Siegel J. International Normalized Ratio versus plasma levels of coagulation factors in patients on Vitamin K antagonist therapy. Arch Pathol Lab med 2011; 135:490-494.

Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvis PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH. Evidence-based management of anticoagulant therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis (9th ed): American College of Chest Physicians. Evidence-based Clinical Practice Guidelines, Chest 2012; 141(2) Suppl:e152S-e184S.

Hylek E, Chang YC, Skates SJ, Huges RA, Singer DE. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. Arch Intern Med 2000; 160:1612-1617.

JCS Joint Working Group. Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013). Circ J. 2014;78(8):1997-2021.

Jerkeman A, Astermark J, Hedner U, Lethagen S, Olsson CG, Berntorp E. Correlation between different intensities of anti-vitamin K treatment and coagulation parameters. Thromb Res 2000; 98:467-471.

Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, Kitschen S, Makris M. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin- fourth edition, Br J Haematol 2011; 154:311-324.

Köhler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. Thromb Res 1999; 95:S13-S17.

Koo S, Kucher N, Nguyen PL, Fanikos J, Marks, PW, Goldhaber SZ. The effect of excessive anticoagulation on mortality and morbidity in hospitalized patients with anticoagulant-related major hemorrhage. Arch Intern Med 2004; 164: 1557-1560.

Li GL, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, Gajic O. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. Transfusion 2011; 51:338-343.

[Lockley C](#). Managing the unpredictable: Challenges in severe factor X deficiency. *Haemophilia* 2014; 20(Suppl. 3):1-186.

[Makris M](#), [Greaves M](#), [Phillips WS](#), [Kitchen S](#), [Rosendaal FR](#), [Preston FE](#). Emergency oral anticoagulant reversal: The relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; 77:477-80.

[Makris M](#), [Watson HG](#). The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br J Haematol* 2001; 114:271-280.

[Matsunaga S](#), [Seki H](#), [Ono Y](#), [Matsumura H](#), [Murayama Y](#), [Takai Y](#), et al. A retrospective analysis of transfusion management for obstetric hemorrhage in a Japanese obstetric center. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012;2012:854064.

[Murasaki K](#). Guidelines for management of anticoagulant and antiplatelet therapy in cardiovascular disease (JCS 2009). *Nihon Rinsho* 2011; 69 Suppl 9: 567-571.

[Odén A](#), [Fahlén M](#). Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002; 325:1073-1075.

[Palareti G](#), [Leali N](#), [Coccheri S](#), [Poggi M](#), [Manotti C](#), [D'Ángelo A](#), [Pengo V](#), [Erba N](#), [Moia M](#), [Ciavarella N](#), [Devoto G](#), [Berrettini M](#), [Musolesi S](#). Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348:423-428.

[Paul B](#), [Oxley A](#), [Brigham K](#), [Cox T](#), [Hamilton PJ](#). Factor II, VII, IX and X concentrations in patients receiving long term warfarin. *J clin pathol* 1987; 40:94-98.

[Pernod G](#), [Godiér A](#), [Gozalo C](#), [Tremey B](#), [Sié P](#). French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res* 2010, 126 (3): e167–e174.

[Popovsky MA](#), [Moore SB](#). Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25(6):573-577.

[Popovsky MA](#). The Emily Cooley Lecture 2009 To breathe or not to breathe-that is the question. *Transfusion* 2010;50:2057-2062.

Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002;116:619-624.

Roback J, Combs MR, Grossman B, Hillyer C. AABB Technical Manual of the American Association of Blood Banks 2011: Chapter 12: ABO, H, and Lewis Blood groups and structurally related antigens; 363-387.

Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003;349:675-683.

Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN; American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):257S-298S.

Silberstein LE, Kruskall MS, Stehling LC, Johnston MFM, Rutman RC, Samia CT, Ramsey G, Eisenstaedt RS. Strategies for the review of transfusion practices. *JAMA* 1989; 262:1993-1997.

Suzuki S, Yamashita T, Kato T, Fujino T, Sagara K, Sawada H, Aizawa T, Fu LT. Incidence of major bleeding complication of warfarin therapy in Japanese patients with atrial fibrillation. *Circ J*. 2007 May;71(5):761-5.

The Joint Committee on Guidelines for the Management of Stroke. Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2009. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20(suppl 4):S1-S209.

Toy P, Gajic O, Bacchetti P, Looney MR, Gropper MA, Hubmayr R, Clifford A et al. Transfusion related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012; 119 (7):1757-1767.

Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust* 2013; 198 (4): 198-199.

Udata C, Sullivan S, Kelly P, Roth DA, Meng X. Population Pharmacokinetic Modeling of BeneFIX in Pediatric and Adult Patients with Hemophilia B Demonstrates Weight as An Important Factor

Contributing to Inter-Patient PK Variability, 50th ASH Annual Meeting and Exposition, Poster Session: Disorders of Coagulation or Fibrinolysis Poster I, 06 December 2008.

[United States Food and Drug Administration](#): Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion. Annual Summary for fiscal year 2014.
<http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/reportaproblem/transfusiondonationfatalities/default.htm>

[Urbaniak SJ, Cash JD](#). Blood replacement therapy. Br Med Bull 1977; 33:273-282.

[Vang, ML, Hvas, AM, and Ravn, HB](#). Urgent reversal of vitamin K antagonist therapy. Acta Anaesthesiol Scand. 2011;55:507–516.

[Watala C, Glanski J, Kardas P](#). Multivariate relationships between international normalized ratio and vitamin K-dependent coagulation-derived parameters in normal healthy donors and oral anticoagulant therapy patients. Thrombosis J 2003; 1:7.

[White GC, Shapiro AD, Kurczynski EM, Kim HC, Bergman GE](#). Variability of in vivo recovery of factor IX after infusion of monoclonal antibody purified factor IX concentrates in patients with hemophilia B. Thromb Haemost 1995; 73(5):779-784.

[Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J](#). Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aneurysm repair. J Cardiothorac Surg. 2014;9:90.