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

2.7　臨床概要

2.7.1　　生物薬剤学試験及び関連する分析法

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.　臨床概要 4
2.7.1.　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1.　背景及び概観 4
2.7.1.1.1.　BE1116 の概説 4
2.7.1.1.2.　製剤開発 6
2.7.1.1.3.　分析法 6
2.7.1.2.　個々の試験結果の要約 8
2.7.1.3.　全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4.　付録 8

表目次

表 2.7.1-1　BE1116 の各成分組成 5

図目次

図 2.7.1-1　プロテイン C の測定方法 7

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）
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
Ca^{2+}	Calcium ion	カルシウムイオン
CFT	Clot formation time	血餅形成時間
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定（法）
[redacted]	[redacted]	[redacted]
IU	International units	国際単位
JP	Japanese Pharmacopoeia	日本薬局方
MNA	4-Methoxy-2-naphthylamine	4-メトキシ-2-ナフチルアミン
N/A	Not applicable	適応せず
Ph. Eur	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
P/N	Pasteurized/virus filtered	パスツリゼーション処理済み／ウイルス除去膜処理済み
POD	Peroxidase	ペルオキシダーゼ
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方

2.7. 臨床概要

2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1.　背景及び概観

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プロトロンビン時間国際標準比の速やかな是正を目的とした治療薬として、凍結乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤（BE1116）の承認申請を行うに当たり、裏付け資料として、本生物薬剤学試験及び関連する分析法を提出する。

2.7.1.1.1.　BE1116 の概説

BE1116 は、ヒト混合血漿から製造された、加熱処理及びウイルス除去膜処理し製造した凍結乾燥血漿たん白質濃縮製剤である。BE1116 はヒトプロトロンビン複合体であり、血液凝固第 II、第 VII、第 IX、及び第 X 因子を含有し、また、抗血栓性プロテイン C 及びプロテイン S も含有している。アンチトロンビン III、ヘパリン、ヒトアルブミン、塩化ナトリウム、及びクエン酸ナトリウムは添加剤の役割を果たす。BE1116 は無菌で発熱性物質を含まず、抗菌性保存剤を含まない。pH 調整剤として水酸化ナトリウム又は塩酸を使用している。BE1116 は 1996 年に市販されて以降、2017 年 1 月 24 日時点において 42 の国と地域で承認されている。

BE1116 は表示量として 250（本邦では未申請）、500 又は 1000 国際単位（IU）の第 IX 因子を含む、単回使用バイアルで提供される。BE1116 は第 IX 因子に基づいて製剤の力価を決定している。第 II 因子の力価を測定するとき、第 IX 因子の力価の 70%以上、150%以下である。カートン（キット）は、凍結乾燥製剤入りの単回使用バイアル 1 本と、それぞれの量の溶解液（滅菌注射用水、日本薬局方［JP］；表 2.7.1-1 参照）が充填されたバイアル 1 本で構成される。さらに、溶解液を製品バイアルに移すための薬液用両刃針付きの溶解器が供給される。滅菌注射用水（JP）で溶解した後の溶液には、1 mL あたり 25 IU の第 IX 因子が含まれる（規格範囲：第 IX 因子 20～31 IU/mL）。BE1116 に含まれる第 IX 因子及び他の成分の濃度は、最新の Ph. Eur. 各条「ヒトプロトロンビン複合体凍結乾燥製剤」の要件を満たしている。

BE1116 の各成分組成を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1　BE1116 の各成分組成

成分	配合理由	1 バイアル中の分量		
		BE1116 250 [a)]	BE1116 500	BE1116 1000
総たん白質	N/A	60 - 140 mg	120 - 280 mg	240 - 560 mg
有効成分：人プロトロンビン複合体（Ph. Eur.）：				
第 II 因子	有効成分組成	200 - 480 IU	400 - 960 IU	800 - 1920 IU
第 VII 因子		100 - 250 IU	200 - 500 IU	400 - 1000 IU
第 IX 因子		200 - 310 IU	400 - 620 IU	800 - 1240 IU
第 X 因子		220 - 600 IU	440 - 1200 IU	880 - 2400 IU
プロテイン C		150 - 450 IU	300 - 900 IU	600 - 1800 IU
プロテイン S		120 -380 IU	240 -760 IU	480 -1520 IU
比活性（総たん白質 1 mg あたりの平均値）：				
第 II 因子	有効成分組成	3.2 IU		
第 VII 因子		1.7 IU		
第 IX 因子		2.5 IU		
第 X 因子		3.8 IU		
添加剤：				
ヘパリンナトリウム	安定化剤	4 - 20 IU	8 - 40 IU	16 - 80 IU
アンチトロンビン III（Ph. Eur.）	安定化剤	2 - 15 IU	4 - 30 IU	8 - 60 IU
人血清アルブミン	安定化剤	20 - 40 mg	40 - 80 mg	80 - 160 mg
塩化ナトリウム	電解質	30 - 60 mg	60 - 120 mg	120 - 240 mg
クエン酸ナトリウム水和物	電解質、緩衝液	22 - 46 mg	45 - 92 mg	91 - 183 mg
塩酸	pH 調整	少量	少量	少量
水酸化ナトリウム	pH 調整	少量	少量	少量
添付溶解液：				
滅菌注射用水	溶解	10 mL	20 mL	40 mL

a) 本邦では未申請

2.7.1.1.2.　製剤開発

最初に開発されたウイルス非活性型製剤は、加熱処理製剤　#旧製剤Aであった。その後、第2のウイルス除去工程としてウイルス除去膜処理が追加された後継のBE1116 P/N が開発され、1996 年にドイツで承認された。ウイルス除去膜処理は、存在する可能性があるウイルス負荷の除去のみを目的とする物理的な工程であり、その他に両製剤間の相違はなかった。#旧製剤Aの [redacted] は「[redacted]」（“[redacted]”）を表す略語であり、BE1116 P/N の P/N は「パスツリゼーション処理済み／ウイルス除去膜処理済み」（“pasteurized/virus filtered”）を表す略語である。本申請に含まれる全ての臨床試験で、BE1116 P/N を使用した。本申請全体を通じて、“BE1116”は BE1116 P/N 製剤を指すものとして使用する。製剤開発に関するより詳細な情報を 2.3.P 項に示す。

2.7.1.1.3.　分析法

2.7.1.1.3.1.　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

Behring 社製凝固時間測定タイマー及び Dade Behring 社より購入した試薬を用いて、クエン酸塩添加血の凝固分析及び発色基質法により、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。Behring 酵素免疫測定（ELISA）法プロセッサーIII 及び [redacted] 製試薬を用いた ELISA 法により、プロテイン S 抗原を測定した。

2.7.1.1.3.1.1.　血液凝固第 II、第 VII、及び第 X 因子

本分析法では、測定対象の凝固因子が欠乏した血漿のプロトロンビン時間（PT）を是正する能力について、試験試料と標準試料を比較する。第 II、第 VII、又は第 X 因子欠乏血漿では、PT が延長する。PT を測定する本分析法では、外因性因子の活性化に最適な量のトロンボプラスチン及びカルシウムを添加した血漿をインキュベートする。カルシウムイオン（Ca^{2+}）の添加により、凝固反応が開始する。本分析法では、血餅形成時間（CFT）を測定する。その結果として得られた CFT について、ヒト標準血漿、又は既知濃度の測定対象凝固因子を当該因子が欠乏した血漿と混合した正常混合血漿を希釈して得られる検量線を用いて評価する（5.3.1.4-1.2 項参照）。

本分析法のバリデーション結果の要約を 5.3.1.4-2.1 項、Table 1（第 II 因子）、5.3.1.4-3.1 項、Table 1（第 VII 因子）、及び 5.3.1.4-4.1 項、Table 1（第 X 因子）に示す。

2.7.1.1.3.1.2.　血液凝固第 IX 因子

本分析法では、第 IX 因子欠乏血漿の活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を是正する能力について、試験試料と標準試料を比較する。第 IX 因子欠乏血漿では aPTT が延長する。本分析法では、第 IX 因子の活性化に最適な量のリン脂質及び界面活性剤を添加した血漿をインキュベートする。Ca^{2+}の添加により、凝固反応が開始する。本分析法では、CFT を測定する。

その結果として得られた CFT について、ヒト標準血漿、又は既知濃度の第 IX 因子欠乏血漿と混合した正常混合血漿を希釈して得られる検量線を用いて評価する（5.3.1.4-5.2 項参照）。

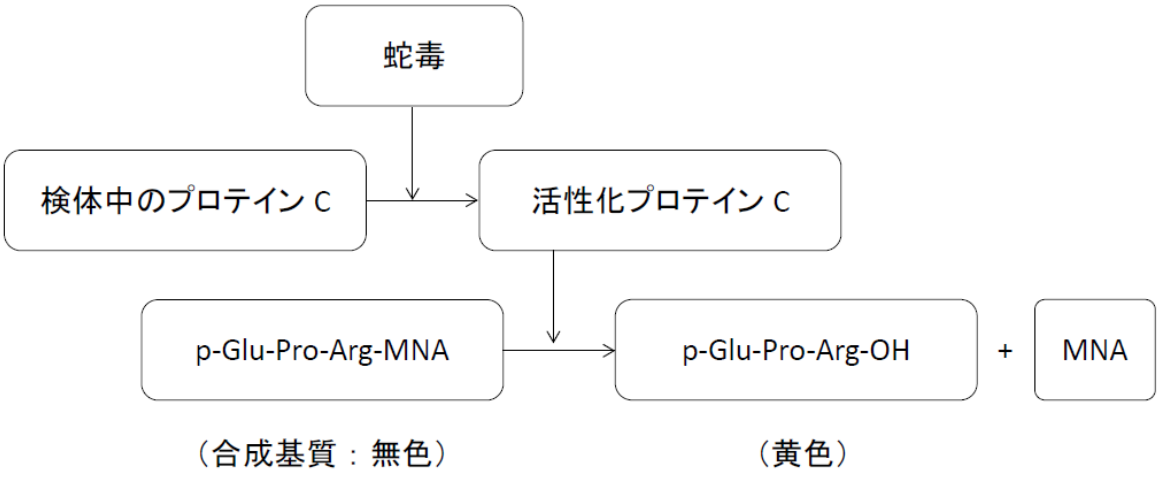
本分析法のバリデーション結果の要約を 5.3.1.4-5.1 項、Table 1 に示す。

2.7.1.1.3.1.3.　プロテイン C

本分析法では、検体中のプロテイン C を特異的な蛇毒により活性化プロテイン C とし、図 2.7.1-1 に示す反応に基づき増加する p-Glu-Pro-Arg-OH をカイネティック法（波長 405 nm における吸光度）で測定することにより、生じた活性化プロテイン C を定量する（5.3.1.4-6.2 項参照）。本分析法は以下の反応に基づいている。

本分析法のバリデーション結果の要約を 5.3.1.4-6.1 項、Table 1 に示す。

図 2.7.1-1　プロテイン C の測定方法



2.7.1.1.3.1.4.　プロテイン S

この開発計画では、各試験を通じて一貫した生体内回収率を得るため、以下に記載する ELISA 法を用いて、血漿試料中及び臨床試験で用いたロット中のプロテイン S の力価を測定した。

ヒト血漿中のプロテイン S を測定するため、抗プロテイン S ポリクローナル抗体をマイクロタイタープレートのウェル壁に吸着させる。試料中のプロテイン S はマイクロタイタープレートのウェルに吸着した抗体に結合する。この結合後、西洋ワサビペルオキシダーゼ（POD）で標識したポリクローナル抗体を添加して、一次抗体によって捕捉されたプロテイン S に結合させる。その後インキュベートし、数回洗浄して非結合体を除去する。POD 反応基質溶液を滴下すると、試料中のプロテイン S の量に比例して、発色物質が生成する。酸を加えて本反応を停止させ、直ちに波長 492 nm における吸光度を測定する（5.3.1.4-1.2 項参照）。

本分析法のバリデーション結果の要約を 5.3.1.4-1.1 項、Table 1 に示す。

2.7.1.2.　個々の試験結果の要約

本申請資料に含まれる試験では生物薬剤学について検討しなかった。BE1116 の生物薬剤学試験は実施していない。また、BE1116 の投与経路は静脈内であることから、バイオアベイラビリティ（BA）は投与製剤の用量に比例するため、BA 試験及び食事との相互作用試験は不要と考えた。

2.7.1.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず。

2.7.1.4.　付録

該当せず。

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

2.7　臨床概要

2.7.2　　臨床薬理試験

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 5
2.7.2. 臨床薬理試験 6
2.7.2.1. 背景及び概観 6
2.7.2.1.1. 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 の生理学的役割 7
2.7.2.1.2. 臨床薬理試験 1001 試験の概観 9
2.7.2.2. 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1. 試験の概要（1001 試験：健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験） 10
2.7.2.2.2. PK パラメーター（1001 試験） 10
2.7.2.2.3. 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 の血漿中濃度 13
2.7.2.2.4. IVR 34
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 38
2.7.2.3.1. 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 38
2.7.2.3.2. IVR 39
2.7.2.3.3. 要約及び結論 41
2.7.2.4. 特別な試験 41
2.7.2.5. 付録 41

表目次

表 2.7.2-1　血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の PK（1001 試験、N = 15） 12
表 2.7.2-2　プロテイン C 及びプロテイン S の PK の結果（1001 試験、N = 15） 13
表 2.7.2-3　ビタミン K 依存性凝固因子の基準値 13
表 2.7.2-4　BE1116 投与終了後 144 時間までの血液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（1001 試験、全被験者、N = 15） 15
表 2.7.2-5　BE1116 の投与量算出（3004 試験） 16
表 2.7.2-6　ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分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（3004 試験、FAS、出血群、N = 6） 18
表 2.7.2-7　ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分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（3004 試験、FAS、手術群、N = 5） 19
表 2.7.2-8　BE1116 及び血漿の投与量算出（3002 試験及び 3003 試験） 20
表 2.7.2-9　投与開始後 24 時間までの血液凝固因子及びプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度（3003 試験、ITT-E、N = 168） 21
表 2.7.2-10　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 に基づく用量別血液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） 23
表 2.7.2-11　投与開始後 24 時間までの血液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（3002 試験、ITT-E、N = 202） 26
表 2.7.2-12　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 に基づく用量別血液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（3002 試験、ITT-E、N = 202） 28
表 2.7.2-13　BE1116 の投与量算出（3001 試験） 30
表 2.7.2-14　BE1116 投与終了後 48 時間までの血液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　（3001 試験、ITT、N = 43） 32
表 2.7.2-15　BE1116 投与終了後 24 時間までの各時点の四分位点別、ベースラインの PT-INR に基づく用量別血液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（3001 試験、ITT、N = 43） 33
表 2.7.2-16　増分 IVR（1001 試験、全被験者、N = 15） 34
表 2.7.2-17　IVR（3004 試験、FAS、N = 11） 35
表 2.7.2-18　IVR（3003 試験、ITT-E、BE1116 群、N = 87） 36
表 2.7.2-19　IVR（3002 試験、ITT-E、BE1116 群、N = 98） 37
表 2.7.2-20　IVR（3001 試験、ITT、N = 43） 37
表 2.7.2-21　IVR（201KO 試験、ITT、1 サイクル目、N = 30） 38
表 2.7.2-22　血液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（3004 試験） 39

表 2.7.2-23　血液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（1001試験、3003試験、3002試験及び3001試験）..... 39
表 2.7.2-24　増分IVR（[IU/dL]/[IU/kg]）（1001試験、3004試験、3003試験、3002試験及び3001試験）..... 40
表 2.7.2-25　PKデータが得られたBE1116を用いた臨床試験の概要..... 42

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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
Ca^{2+}	Calcium ion	カルシウムイオン
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPMP	（European Medicines Agency's ）Committee for Proprietary Medicinal Products（当時［現在は Committee for Medicinal Product for Human Use：CHMP］）	欧州（医薬品庁の）医薬品委員会（当時［現在はヒト用医薬品委員会］）
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CV	Coefficient of variation	変動係数
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FVIIa-TF	Factor VIIa tissue factor complex	第 VIIa 因子／組織因子複合体
ITT	－	Intention-to-treat 解析対象集団
ITT-E	－	Intention-to treat 有効性解析対象集団
IU	International units	国際単位
IVR	In vivo recovery (incremental IVR is also called response)	生体内回収率（増分 IVR も治療反応とする）
kDa	kilodalton	キロダルトン
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
N	Number of Subjects	被験者数
PCC	Prothrombin complex concentrate	プロトロンビン複合体濃縮製剤
PK	Pharmacokinetics	薬物動態、薬物動態学（的）
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
Q	Quartile	四分位点
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TEE	Thromboembolic event	血栓塞栓症
TF	Tissue factor	組織因子
VKA	Vitamin K antagonists	ビタミン K 拮抗薬
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.7.2. 臨床薬理試験

本臨床薬理試験は、以下の効能又は効果に対する BE1116 の承認申請の裏付けとして提出するものである。

- ビタミン K 拮抗薬（VKA：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

2.7.2.1.　背景及び概観

BE1116 は、ヒト混合血漿から精製された、加熱処理及びウイルス除去膜処理し製造した凍結乾燥人プロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）である。BE1116 は血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子のほか、抗血栓性プロテイン C 及びプロテイン S を含む。ロットの力価は第 IX 因子の含量を基準とし、その他全ての凝固因子濃度は規格範囲内である。

薬物動態（PK）試験 BE1116_1001（以下、1001 試験）で BE1116 の PK 特性を検討した（2.7.2.2.2 項参照）。本試験は健康被験者を対象としてドイツで実施された（5.3.3.1.1 項参照）。また、本試験では健康被験者に BE1116 を 50 国際単位（IU）/kg 投与したときの正式な PK 解析も実施した。健康被験者を対象とした評価により、交絡する可能性がある併存疾患がない状態で、基準値から開始されるビタミン K 依存性凝固因子の動態に関するデータを得た。

また、5 つの試験で、凝固因子濃度の経時変化データを収集した（2.7.2.2.3 項参照）。これらの結果を、1001 試験と 4 つの第 III 相試験（本邦で実施した BE1116_3004 試験［以下、3004 試験：5.3.5.2.6 項参照］、米国、欧州及びレバノンで実施した試験である BE1116_3003 試験［以下、3003 試験：5.3.5.1.2.1 項参照］並びに米国及び欧州で実施した BE1116_3002 試験［以下、3002 試験：5.3.5.1.1.1 項参照］、欧州及びイスラエルで実施した BE1116_3001 試験［以下、3001 試験：5.3.5.2.1-1 項参照］）において示す。4 つの第 III 相試験で、VKA 投与被験者を対象に凝固因子濃度を測定した。ただし、ほとんどの登録被験者がビタミン K の併用投与を受けたことにより、PK プロファイリングに必要な各時点での凝固因子濃度が様々な程度に上昇するため、正式な PK パラメーター値は求めなかった。このように正式な PK パラメーター値は求めなかったものの、3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験での凝固因子濃度の測定値は、持続的な血栓塞栓リスクを来すことなく止血を得るための閾値と一致した。

さらに、凝固因子の生体内回収率（IVR）の結果が 6 つの試験で得られている（2.7.2.2.4 項参照）。1001 試験、3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験のほか、BE1116/7D-201KO 試験（以下、201KO 試験：5.3.5.2.2 項参照）の結果も示す。

本臨床薬理試験は、CSL ベーリング社が BE1116 を用いて実施した上記 6 つの臨床試験で得られたデータ（表 2.7.2-25 参照）に基づいて作成した。

2.7.2.1.1.　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 の生理学的役割

BE1116 はビタミン K 依存性凝固因子である血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子（プロトロンビン複合体）並びに抗血栓性プロテイン C 及びプロテイン S を含む。第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C は肝臓で合成され、活性タンパク質（セリンプロテアーゼ）に変換される酵素前駆体（不活性タンパク質）としてヒト血漿中に循環する。プロテイン S はプロテイン C のコファクターである。上記の凝固因子のうち、1 つ以上が欠乏すると、出血が発生しうる。

凝固カスケードは凝固亢進前駆物質と抗血栓反応が相互に連結した系統であり、酵素前駆体が関係している。血管内皮は、内皮下の血管壁反応性接着性タンパク質及び血液凝固を引き起こす組織因子（TF）から血球及び血漿因子を分離する保護バリアとなっている。血管機能の欠陥又は損傷は、血小板粘着／凝集を促進し、血液凝固を活性化することにより、止血血栓形成を刺激する。TF は第 VII 又は第 VIIa 因子に結合し、酵素複合体（第 VIIa 因子／組織因子複合体［FVIIa-TF］）を形成する。これにより、一次凝固経路が開始され、第 IX 及び第 X 因子が活性化（それぞれ第 IXa 及び Xa 因子）される。第 Xa 因子は第 II 因子（プロトロンビン）をトロンビンに変換する。トロンビンは、その細胞表面で第 V 及び第 VIII 因子を活性化するなど、血小板の機能にとって重要である。トロンビンはフィブリノゲンをフィブリンに変換して血餅を形成し、第 XIII 因子を活性化する。活性化第 XIII 因子はフィブリン凝塊を架橋結合させ、一次止血をもたらす血小板血栓に抗張力を与える。また、トロンビンはプロテイン C を活性化するが、プロテイン C はコファクターであるプロテイン S と共に、凝固亢進前駆物質である第 Va 及び第 VIIIa 因子を非活性化することにより、抗血栓作用を促進する。

2.7.2.1.1.1.　血液凝固第 II 因子

第 II 因子（プロトロンビン）は、分子量約 72 キロダルトン（kDa）の単鎖糖タンパク質である。第 II 因子は、カルシウムイオン（Ca^{2+}）、第 V 因子及びリン脂質の存在下で第 Xa 因子によってトロンビンに変換される。トロンビンはフィブリノゲンをフィブリンに変換することにより、凝固カスケードにおいて中心的な役割を果たす。トロンビンは、生理学的条件によって、第 XI 因子を第 XIa 因子へ、第 VIII 因子を第 VIIIa 因子へ、又は第 V 因子を第 Va 因子へ変換することにより、あるいはプロテイン C を活性化することにより、凝固カスケードを増幅させたり、減衰させたりする。また、トロンビンは血小板を活性化する［Colman 2001, Furie 1992, Greenberg 2001, Lane 2005, Lippi 2009］。

2.7.2.1.1.2.　血液凝固第 VII 因子

第 VII 因子（プロコンバーチン）は分子量約 50 kDa の単鎖糖タンパク質であり、分子内部のペプチド結合の開裂によって活性型（第 VIIa 因子）に変換される。FVIIa-TF は第 IX 因子を活

性化し、リン脂質及び Ca^{2+} の存在下で第 X 因子を活性化することによって、一次凝固経路を開始する［Furie 1992, Greenberg 2001, Lippi 2009, Steinberg 1987］。

2.7.2.1.1.3.　血液凝固第 IX 因子

第 IX 因子（抗血友病グロブリン B、クリスマス因子）は分子量約 57 kDa の単鎖糖タンパク質である。第 IX 因子は FVIIa-TF 及び第 XIa 因子によって活性化される。第 IXa 因子は、第 VIIIa 因子の存在下で、第 X 因子を活性化して第 Xa 因子とする［Almus 1989, Bom 1991, Furie 1992, Greenberg 2001, Rao 1988, Rao 1992, Steinberg 1987］。

2.7.2.1.1.4.　血液凝固第 X 因子

第 X 因子（スチュワート・プロワー因子）の分子量は約 59 kDa である。第 X 因子は、ジスルフィド結合によって連結された 2 本のポリペプチド鎖（重鎖［約 42 kDa］）及び（軽鎖［約 16 kDa］）からなる。また、第 X 因子は、第 VIIIa 因子-第 IXa 因子複合体（テナーゼ複合体）により、あるいは第 VIIa 因子又は FVIIa-TF により活性化される。第 Xa 因子は活性化第 V 因子と複合体（プロトロンビナーゼ複合体）を形成し、この複合体がプロトロンビンをトロンビンに変換する［Almus 1989, Bom 1991, Furie 1992, Greenberg 2001, Steinberg 1987］。

2.7.2.1.1.5.　抗血栓性プロテイン C

プロテイン C は 2 本鎖糖タンパク質であり、分子量は約 62 kDa である。軽鎖は Ca^{2+} 結合及び抗血栓活性に関与すると報告されている。重鎖には触媒ドメイン又はセリンプロテアーゼドメインが含まれる。プロテイン C の生理学的活性因子はトロンビンである。活性化プロテイン C は、第 Va 及び第 VIIIa 因子を阻害してトロンビン形成を減少させることにより抗血栓作用を発揮し、プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1 を阻害することにより、間接的な線溶系促進作用を有する［Clouse 1986, Eaton 1986, Esmon 2001, Kisiel 1977, Lane 2005, Lippi 2009, Owen 1987, Suzuki 1983］。

2.7.2.1.1.6.　抗血栓性プロテイン S

プロテイン S は 10 γ-カルボキシグルタミン酸残基を含む単鎖糖タンパク質であり、分子量は約 69 kDa である。プロテイン S は遊離体（約 40%）及び C4b 結合タンパク質複合体（約 60%）として存在する。プロテイン S（遊離体）は、第 Va 及び第 VIIIa 因子の不活化において活性化プロテイン C のコファクターとして作用し、抗血栓作用を引き起こす［Bertina 1985, D'Angelo 1988］。

BE1116 による VKA 作用の是正は、機序上直接的である。VKA を長期投与すると、第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の濃度が様々な程度に減少する。BE1116 は、ビタミン K 依存性凝固

因子を、生理学的濃度を超過することなく補充することを目的として、PT-INR のベースライン値に基づいた用量で投与する。

2.7.2.1.2.　臨床薬理試験 1001 試験の概観

1001 試験は、健康男女被験者を対象に 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を目的としてデザインした。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（20 時点）を採用した［Fickenscher 1998, Friedman 2001］。本試験は、欧州医薬品委員会（［CPMP］、当時［現 CHMP］）の Note for guidance on the clinical investigation of human plasma derived factor VIII and IX products に従ってデザインした［Committee for Proprietary Medicinal Products 2000］。以下の理由から、本試験は健康被験者を対象に実施することとした。

- 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 のうち複数の先天性欠乏症を有する被験者は極めてまれである。
- 第 II、第 VII 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の個々の欠乏症を有する被験者も極めてまれであり、欠乏因子以外の PK は健康被験者と変わらないと考えられる。
- 多くの国で第 IX 因子の濃縮製剤が入手可能であるため、第 IX 因子のみの欠乏症を有する被験者に PCC を投与することはなくなっている。
- VKA の投与に起因する第 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 の後天的欠乏症を有し、VKA 療法の速やかな是正を要していない被験者は、元々 VKA の投与を要した基礎疾患が悪化するおそれがあるため、組み入れることができなかった。
- 重度の肝疾患のために第 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 の後天的欠乏症を有する被験者も、基礎疾患が一様ではなく、凝固系の障害が置換された凝固因子の PK に影響を及ぼしうる（例：代謝回転の増加、ベースラインの生理活性が変化する可能性）ことから、PK 評価には適切ではなかった。

CPMP の現行の Note for guidance on the clinical investigation of human plasma derived factor VIII and IX products では、PK 試験では被験者を 12 例以上とするよう勧告されており、これに従って目標症例数を決定した［Committee for Proprietary Medicinal Products 2000］。脱落被験者及び評価不可能被験者が生じる可能性を考慮し、組入れ例数を 25%増やした。

2.7.2.2.　個々の試験結果の要約

PK データを 1001 試験で収集した（2.7.2.2.2 項参照）。経時的な凝固因子濃度を 1001 試験、3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験で収集した（2.7.2.2.3 項参照）。また、IVR データを 1001 試験、3004 試験、3003 試験、3002 試験、3001 試験及び 201KO 試験で得た（2.7.2.2.4 項参照）。結果は試験ごとに記載する。

1001 試験の薬理学的データについては本項に記述し、安全性データは、2.7.4 項に記載する。その他の試験の概要については、2.7.3 項に示す。

本項では、1001 試験の概要に続いて個々の試験のデータを示す。各試験のデータの比較は、2.7.2.3 項に示す。

2.7.2.2.1.　試験の概要（1001 試験：健康被験者を対象とした第 I 相 PK 試験）

目的、デザイン及び投与方法：本第 I 相、前向き、非盲検、非対照臨床試験の主要目的は、健康被験者を対象に BE1116 の PK 特性を評価することであった。副次的目的は、安全性を評価することであった。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。被験者は BE1116 投与前日の夜に第 I 相試験の治験実施医療機関に入院し、そこに 24 時間滞在した。Day 7 まで PK 評価項目（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）を測定した後、投与後 1 週間、1 箇月及び 3 箇月の時点でウイルス安全性追跡調査を実施した。BE1116 の投与前、投与終了後 5、10、15 及び 30 分、1、2、3、4.5、6、9、12、15、18、24、32、48、72、96 及び 144 時間の時点で、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。

人口統計学的特性：登録した 15 例（女性 7 例、男性 8 例）全例が試験を完了した。年齢の中央値は 44 歳（範囲：18～62 歳）、体重の中央値は 74.9 kg（範囲：58.6～94.5 kg）、体格指数の中央値は 24.1 kg/m²（範囲：21.6～27.9 kg/m²）であった。全被験者が白人であった。

PK の結果：非線形回帰分析モデルに基づいて個々の PK 解析を行った。15 例全てに、計画した第 IX 因子の表示量 50 IU/kg の BE1116 を投与した。溶解後の BE1116 について、150 mL（中央値［範囲：117～189 mL］）を 19 分（中央値［範囲：17～23 分］）で投与した。第 VII 因子及び第 IX 因子の消失は、クリアランス（CL）がより大きく、$t_{1/2}$ がより短く、その変化の程度は第 IX 因子でより小さいことが示されたが、一方、第 II 及び第 X 因子、並びにプロテイン C 及びプロテイン S については、CL の低下と $t_{1/2}$ の延長が認められた。このことは、文献で報告されたデータと一致していた［D'Angelo 1988, Executive Board and Scientific Advisory Committee of the German Federal Medical Association 2003, Fickenscher 1998, Friedman 2001, Griffin 2001］。BE1116 の単回投与により、凝固因子の血漿中濃度が十分に上昇したことが示された。

完全な総括報告書を 5.3.3.1.1 項に示す。

2.7.2.2.2.　PK パラメーター（1001 試験）

1001 試験では、健康被験者 15 例に 50 IU/kg の BE1116 を投与した。VKA の投与を受けている被験者又は急性出血を呈している被験者はいなかった。内因性及び外因性の因子濃度を集約的に評価した。

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 PK 解析は、コンピューターソフトウェアとして WinNonLin Professional 3.2（米国カリフォルニア州マウンテンビュー、Pharsight Corp.）を使用し、非線形回帰分析モデルにより実施した。個々の被

験者の経験的データに対する適合度に基づき、1 コンパートメントモデル又は 2 コンパートメントモデルのいずれかを選択した。第 VII 及び第 X 因子は 1 コンパートメントモデルに従って調整し、第 II 及び第 IX 因子とプロテイン C 及びプロテイン S は 2 コンパートメントモデルに従って調整した（3 例の第 IX 因子及びプロテイン C と、2 例の第 II 因子については、因子濃度 - 時間プロファイルが 2 コンパートメントモデルよりも 1 コンパートメントモデルでよりよく説明できた）。推定した PK パラメーターは、$t_{1/2}$、最高血漿中濃度（C_{max}）、血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）、CL、平均滞留時間（MRT）及び定常状態分布容積（Vss）であった。第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子のデータを表 2.7.2-1 に、プロテイン C 及びプロテイン S のデータを表 2.7.2-2 に示す。

最初の検体採取時点である投与終了後 5 分の時点で、全ての因子が C_{max} 付近に達していた。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。因子の $t_{1/2}$ 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。PK パラメーターは中等度の変動を示し、その程度は血漿タンパクに典型的なものであった［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の差が原因と考えられる、プロテイン C のわずかな $t_{1/2}$ の延長を除く）［D'Angelo 1988, Executive Board and Scientific Advisory Committee of the German Federal Medical Association 2003, Fickenscher 1998, Friedman 2001, Griffin 2001］。

表 2.7.2-1　血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の PK（1001 試験、N = 15）

パラメーター		中央値	範囲	平均値	SD	CV (%)
第 II 因子 (N = 15)	分布相 $t_{1/2}$ (h) (N = 14)	6.2	2.3～11.4	6.2	2.4	39
	終末相 $t_{1/2}$ (h)	59.7	25.0～135.3	60.4	25.5	42
	C_{max} (%)	238	195～265	235.7	21.5	9
	用量で補正した AUC (kg•h/dL)	102.8	59.9～211.3	113.7	36.3	32
	CL (mL/[kg•h])	1.0	0.5～1.7	1.0	0.3	29
	MRT (h)	81.7	36.1～185.8	82.0	34.2	42
	V_{ss} (mL/kg)	71.0	47.5～101.0	71.4	13.7	19
第 VII 因子 (N = 15)	終末相 $t_{1/2}$ (h)	4.2	2.1～9.2	5.0	1.9	38
	C_{max} (%)	170	118～203	165	22.5	14
	用量で補正した AUC (kg•h/dL)	14.2	5.7～34.7	17.1	8.3	49
	CL (mL/[kg•h])	7.1	2.9～17.6	7.4	4.1	55
	MRT (h)	6.1	3.0～13.3	7.1	2.7	38
	V_{ss} (mL/kg)	41.8	29.2～68.8	45.0	10.7	24
第 IX 因子 (N = 15)	分布相 $t_{1/2}$ (h) (N = 12)	7.0	2.9～14.2	7.0	3.0	43
	終末相 $t_{1/2}$ (h)	16.7	9.5～127.1	42.4	41.6	98
	C_{max} (%)	170	123～213	172.3	28.8	17
	用量で補正した AUC (kg•h/dL)	27.5	14.7～76.4	34.2	18.5	54
	CL (mL/[kg•h])	3.6	1.3～6.8	3.7	1.6	44
	MRT (h)	21.6	13.3～161.2	47.3	49.5	105
	V_{ss} (mL/kg)	92.4	56.5～210.9	114.3	54.6	48
第 X 因子 (N = 15)	終末相 $t_{1/2}$ (h)	30.7	16.9～43.8	31.8	8.7	27
	C_{max} (%)	263	228～380	273.4	39.1	14
	用量で補正した AUC (kg•h/dL)	80.2	57.1～117.0	82.5	20.7	25
	CL (mL/[kg•h])	1.25	0.9～1.8	1.3	0.3	24
	MRT (h)	44.3	24.3～63.2	45.9	12.6	27
	V_{ss} (mL/kg)	56.1	39.3～65.2	55.5	6.7	12

引用：5.3.3.1.1-1.3 項、Table 14.2.6～Table 14.2.9 より改変

表 2.7.2-2　プロテイン C 及びプロテイン S の PK の結果（1001 試験、N = 15）

パラメーター		中央値	範囲	平均値	SD	CV (%)
プロテイン C (N = 15)	分布相 $t_{1/2}$ (h) (N = 12)	6.7	4.7～8.7	6.8	1.0	15
	終末相 $t_{1/2}$ (h)	47.2	9.3～121.7	49.6	32.7	66
	C_{max} (%)	278	225～320	273.8	30.8	11
	用量で補正した AUC (kg•h/dL)	91.0	30.6～180.5	93.2	45.2	49
	CL (mL/[kg•h])	1.1	0.6～3.3	1.5	0.9	64
	MRT (h)	57.0	13.4～161.4	62.4	42.1	67
	V_{ss} (mL/kg)	62.9	43.9～109.3	62.2	17.4	28
プロテイン S (N = 15)	分布相 $t_{1/2}$ (h)	4.7	0.9～7.0	4.2	1.8	43
	終末相 $t_{1/2}$ (h)	49.1	33.1～83.3	50.4	13.4	27
	C_{max} (%)	162	138～218	170.2	25.9	15
	用量で補正した AUC (kg•h/dL)	90.0	54.7～144.1	89.9	22.5	25
	CL (mL/[kg•h])	1.1	0.7～1.8	1.2	0.3	25
	MRT (h)	69.2	45.3～113.5	70.3	18.3	26
	V_{ss} (mL/kg)	76.6	61.9～105.0	78.8	11.6	15

引用：5.3.3.1.1-1.3 項、Table 14.2.10 及び Table 14.2.17 より改変

2.7.2.2.3.　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 の血漿中濃度

BE1116 は、VKA を経口投与されており、急性重篤出血の治療や緊急の外科手術又は侵襲的処置のためにビタミン K 依存性凝固因子の速やかな補充を要する患者への投与を意図している。血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の基準値を表 2.7.2-3 に示す。VKA を長期投与すると、個々の凝固因子濃度が様々な程度に減少するが、臨床的に止血に必要となる正確な血漿中濃度は十分に確立されていない。VKA を投与すると、PT-INR が上昇して 2 を超え、凝固因子は通常約 25～約 50%未満まで減少する［Gulati 2011, Watala 2003］。

表 2.7.2-3　ビタミン K 依存性凝固因子の基準値

凝固因子	成人での基準値（95%範囲）
第 II 因子	70～146%
第 VII 因子	67～143%
第 IX 因子	55～163%
第 X 因子	70～152%

引用：［Handin 2003］

個々の 1001 試験、3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験について、因子濃度の経時変化を以下に示す。

2.7.2.2.3.1.　1001 試験

1001 試験では、BE1116 の投与前と、投与終了後 5 分～144 時間の間の 19 時点で PK 検体を採取した。BE1116 を健康被験者に投与したとき、因子濃度は投与終了後 5 分で C_{max} に近い値に達した。また、因子濃度は、それぞれの $t_{1/2}$ から算出された時点で、ベースラインに回復した。例えば、$t_{1/2}$ が最も短い（4.2 時間）第 VII 因子は、24 時間以内にベースラインの濃度に回復した（表 2.7.2-4 参照）。対照的に、$t_{1/2}$ が最も長い（60 時間）第 II 因子は、最終の検体採取時点である 144 時間後までにベースラインに回復していなかった。

表 2.7.2-4　BE1116 投与終了後 144 時間までの血液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（1001 試験、全被験者、N = 15）

分析対象物質	平均血漿中濃度（SD）（%）								
	投与前	投与終了後							
		30 分	1 時間	3 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	144 時間
第 II 因子	97.0 (10.3)	225.1 (17.2)	224.8 (17.9)	216.4 (22.5)	197.0 (20.6)	176.5 (19.9)	165.3 (18.3)	144.8 (18.2)	113.3 (9.0)
第 VII 因子	90.9 (13.8)	155.0 (24.2)	149.7 (26.4)	129.1 (21.1)	115.6 (19.0)	103.6 (18.6)	92.1 (14.8)	89.7 (17.1)	86.5 (15.3)
第 IX 因子	83.4 (13.0)	158.2 (24.6)	152.8 (28.0)	136.7 (21.4)	139.1 (31.5)	118.5 (17.2)	96.5 (12.6)	90.8 (15.1)	83.8 (13.4)
第 X 因子	92.3 (12.3)	260.5 (30.4)	259.3 (40.0)	244.7 (27.4)	234.7 (26.7)	212.8 (16.0)	191.1 (23.5)	159.9 (25.6)	116.9 (14.2)
プロテインC	110.4 (17.3)	265.5 (26.5)	260.3 (30.8)	246.7 (27.9)	220.6 (21.6)	188.2 (20.0)	168.6 (22.9)	147.8 (24.4)	126.3 (19.9)
プロテイン S	89.2 (15.0)	167.3 (27.1)	145.1 (18.2)	152.5 (26.9)	135.3 (23.7)	136.3 (20.9)	114.7 (18.2)	119.0 (16.3)	86.7 (16.1)

引用：5.3.3.1.1-1.3 項、Table 14.2.1～Table 14.2.5 及び Table 14.2.16

2.7.2.2.3.2.　3004 試験

3004 試験は、VKA 投与により PT-INR が上昇した日本人患者における、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る。3004 試験の概要を 2.7.3.2.1 項に示し、報告書を 5.3.5.2.6 項に示す。

3004 試験では、最大の解析対象集団（FAS）として 11 例（急性重篤出血患者 6 例、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患者 5 例）に治験薬を投与した。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・用量が裏付けられている。PT-INR の 2 から 6 超への上昇に伴い、ベースラインの第 IX 因子濃度は 50%から 10%未満へと変化する［Gulati 2011, Jerkeman 2000, Paul 1987, Watala 2003］。BE1116 を 25、35 及び 50 IU/kg の用量で投与すると、用量別部分集団で、凝固因子濃度が 50%から 100%に上昇すると予想した（第 IX 因子の IVR を 1 IU/kg あたり 1.6 IU/mL、用量別部分集団での第 IX 因子の増加をそれぞれ 40%、56%及び 80%と想定）。3004 試験では、ベースラインの PT-INR 及び体重に応じて、被験者 11 例に BE1116 を第 IX 因子の表示量に基づいて 25、35 又は 50 IU/kg の用量で投与した（表 2.7.2-5 参照）。

表 2.7.2-5　BE1116 の投与量算出（3004 試験）

ベースラインの PT-INR	BE1116 の投与量 [a)]（第 IX 因子として IU/kg）
2～<4	25
4～6	35
>6	50

a) 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。
引用：5.3.5.2.6 項、Table 9-1

被験者は施設の治療基準に従ってビタミン K の投与を受けることとした。投与前（ベースライン）、投与終了後 30 分、1、3、6、12 及び 24 時間の時点で、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した。

急性重篤出血群（以下、出血群）：

BE1116 の投与終了後 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（表 2.7.2-6 参照）。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。

1 例の被験者（被験者 3920066-0101［基本語｛PT｝：外傷性頭蓋内出血］）では、出血群の他の被験者に比べて第 VII 及び第 IX 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の上昇がより低かった。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た（ベースラインの PT-INR：2.71、投与終了後 30 分：1.25）が、被験

者は外傷性頭蓋内出血でくも膜下出血と脳内出血を併発していたため、治験責任医師が血腫容量を測定できず、臨床的止血効果を評価できなかった。なお、本被験者では血栓塞栓症（TEE）又は重篤な有害事象は認められなかった。

1 例の被験者（被験者 3920071-0601［PT：皮下出血］）では、投与終了後 30 分、1、3 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%］）、並びに投与後 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。

緊急の外科手術又は侵襲的処置群（以下、手術群）：

BE1116 の投与終了後 30 分における全ての凝固因子濃度並びにプロテイン 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 70%以上上昇した（表 2.7.2-7 参照）。手術群における血漿中因子濃度の堅調な上昇はベースラインの PT-INR に関わらず一貫していた。

1 例の被験者（被験者 3920075-1002）では、手術群の他の被験者に比べて第 VII 及び第 IX 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の上昇がより低かった。本被験者は投与終了後 30 分で 1.3 以下の PT-INR の是正という主要評価項目を達成し（ベースラインの PT-INR：2.26、投与終了後 30 分：1.25）、外科手術又は侵襲的処置期間中の臨床的有効性については「有効」と評価された。

手術群では、2 例の被験者において凝固因子濃度が基準値上限を超えていた：

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 129%、129%、126 及び 127%（基準値：70～120%）の間で変動
- 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 PT-INR の 1.3 以下への是正という主要評価項目を達成し（ベースラインの PT-INR：2.11、投与終了後 60 分：1.07、投与終了後 30 分：凝血のため、測定できず）、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症（PT：心房血栓症）が認められ、BE1116 に関連した軽度の重篤な有害事象と報告された。

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 PT-INR の 1.3 以下への是正という主要評価項目を達成し（ベースラインの PT-INR：3.13、投与終了後 30 分：1.15）、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。

表 2.7.2-6　ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分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（3004 試験、FAS、出血群、N = 6）

分析対象物質	測定時点		ベースラインからの変化量 [a)]	ベースラインからの変化量（%）
	ベースライン（N = 6）	BE1116 投与終了後 30 分（N = 6）		
第 II 因子（% normal）				
中央値	20.2	87.2	62.0	157.3
最小値、最大値	0.0, 34.9	54.7, 108.3	29.7, 108.3	118.8, 571.2
第 VII 因子（% normal）				
中央値	16.2	51.9	31.8	277.3
最小値、最大値	8.4, 39.0	38.9, 84.2	-0.1, 75.4	-0.3, 856.8
第 IX 因子（% normal）				
中央値	31.1	79.2	41.9	141.3
最小値、最大値	9.9, 49.0	49.7, 92.7	7.8, 82.8	18.6, 836.4
第 X 因子（% normal）				
中央値	10.0	103.4	88.4	839.9
最小値、最大値	5.6, 22.0	55.8, 138.2	44.2, 132.6	322.3, 2367.9
プロテイン C（% normal）				
中央値	38.4	116.0	77.5	217.8
最小値、最大値	23.5, 52.5	68.4, 139.0	19.0, 110.1	38.5, 411.5
プロテイン S（% normal）				
中央値	37.1	91.6	54.7	142.9
最小値、最大値	21.8, 46.5	45.9, 110.7	9.6, 75.7	26.4, 347.2

a) 各被験者におけるベースラインからの変化量に基づく。
引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-10

表 2.7.2-7　ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分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（3004 試験、FAS、手術群、N = 5）

分析対象物質	測定時点		ベースラインからの変化量 [a]	ベースラインからの変化量（%）
	ベースライン（N = 5）	BE1116 投与終了後 30 分（N = 5）		
第 II 因子（% normal）				
中央値	32.5	71.1	38.6	142.4
最小値、最大値	18.3, 39.5	56.0, 114.1	32.9, 74.6	103.9, 309.8
第 VII 因子（% normal）				
中央値	28.2	44.8	21.7	113.6
最小値、最大値	9.0, 41.9	24.8, 87.8	15.8, 45.9	58.9, 199.1
第 IX 因子（% normal）				
中央値	50.5	78.2	30.5	74.4
最小値、最大値	24.2, 63.9	42.2, 104.4	14.3, 49.0	22.4, 93.3
第 X 因子（% normal）				
中央値	21.3	76.9	55.6	418.5
最小値、最大値	8.0, 24.9	58.9, 129.1	50.9, 104.2	222.0, 679.4
プロテイン C（% normal）				
中央値	44.2	99.3	43.7	146.4
最小値、最大値	19.6, 55.6	59.7, 144.2	40.1, 94.9	78.6, 204.6
プロテイン S（% normal）				
中央値	39.4	77.8	34.8	91.2
最小値、最大値	23.2, 54.5	62.6, 109.2	32.3, 69.8	63.9, 177.2

a) 各被験者におけるベースラインからの変化量に基づく。
引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-12

2.7.2.2.3.3.　3003 試験

3003 試験は、米国にて緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する被験者における適応取得を目的とした、無作為化試験である。3003 試験の記述を 2.7.3.2.2 項に示し、報告書を 5.3.5.1.2.1 項に示す。

3003 試験では、合計 176 例が BE1116（88 例）又は血漿（88 例）の投与を受けた。このうち、168 例（BE1116 群：87 例、血漿群：81 例）を intention-to-treat 有効性解析対象集団（ITT-E）とした。3002 試験の用法・用量と同じく、ベースラインの PT-INR に応じて、BE1116 は第 IX 因子の表示量に基づいて 25、35 又は 50 IU/kg の用量で、血漿は 10、12 及び 15 mL/kg の用量で投与した（表 2.7.2-8 参照）。

表 2.7.2-8　BE1116 及び血漿の投与量算出（3002 試験及び 3003 試験）

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

a) 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。
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 2 及び Table 3、5.3.5.1.2.1 項、Table 2 及び Table 3

被験者は VKA を投与中であり、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要していた。BE1116 及び血漿の投与前、投与開始後 30 分、1、3、6、24 時間の時点で、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 の濃度を測定した。被験者はビタミン K の併用投与を受けたことにより、PK プロファイリングに必要な各時点での因子濃度が様々な程度に上昇するため、正式な PK パラメーター値は求めなかった。

BE1116 群では、全ての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 60%超であった（表 2.7.2-9 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。BE1116 群及び血漿群で、各因子の経時変化の AUC の対数変換値の平均値の同等性を評価するため、多変量の Hotelling の T^2検定を採用した。この検定を用いて算出された p 値が有意であったことは、因子濃度の AUC の対数変換値の平均値に総体的な差があったことを示している。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（$p \leq 0.05$）（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.3-43b 参照）。

表 2.7.2-9　投与開始後 24 時間までの血液凝固因子及びプロテイン 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	平均血漿中濃度（SD）（%）					
		投与前	投与開始後				
			30 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
第 II 因子	BE1116 群	32.0 (19.93)	84.5 (20.92)*	93.9 (31.22)*	87.2 (26.70)*	87.9 (24.37)*	81.4 (24.83)*
	血漿群	34.8 (26.19)	42.5 (25.71)	48.4 (28.84)	50.1 (20.02)	53.9 (18.75)	65.6 (23.68)
第 VII 因子	BE1116 群	36.8 (59.27)	60.1 (44.91)*	62.5 (49.28)*	56.8 (44.31)*	67.3 (53.90)*	85.5 (59.76)
	血漿群	31.1 (25.16)	41.6 (42.90)	48.9 (47.96)	42.6 (23.67)	66.7 (105.84)	83.7 (58.90)
第 IX 因子	BE1116 群	48.1 (25.62)	71.6 (25.38)*	77.9 (27.72)*	75.0 (22.58)*	79.5 (25.53)*	85.2 (33.39)
	血漿群	55.8 (30.50)	56.2 (23.12)	60.1 (28.40)	61.4 (22.48)	70.1 (23.90)	93.7 (34.25)
第 X 因子	BE1116 群	19.3 (19.32)	82.3 (23.33)*	93.6 (35.01)*	86.3 (29.60)*	85.2 (28.80)*	78.3 (25.62)*
	血漿群	20.8 (21.38)	29.8 (22.51)	35.6 (25.06)	38.1 (19.30)	43.8 (19.30)	60.2 (22.44)
プロテイン C	BE1116 群	48.8 (19.07)	97.1 (21.97)*	104.3 (30.77)*	97.1 (24.80)*	97.9 (25.60)*	87.3 (26.28)*
	血漿群	47.6 (21.38)	52.5 (18.69)	58.1 (20.57)	60.1 (19.88)	64.2 (17.95)	78.1 (24.80)
プロテイン S	BE1116 群	45.3 (18.50)	80.7 (31.49)*	78.5 (35.55)*	73.2 (36.26)*	78.5 (36.45)*	76.0 (36.45)
	血漿群	46.2 (20.99)	55.8 (24.69)	57.9 (23.85)	59.1 (26.80)	61.2 (26.73)	69.3 (27.50)

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 85 例及び血漿群 79 例であった。）
*Wilcoxon 両側検定により、血漿群に対する統計学的に有意な差（$p<0.05$）が認められた。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.3-19b、Table 14.2.3-23b、Table 14.2.3-27b、Table 14.2.3-31b、Table 14.2.3-35b 及び Table 14.2.3-39b

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 の濃度を経時的に測定し、ベースラインの PT-INR（2～4 未満、4～6 及び 6 超）に応じた用量別に要約した。用量別部分集団において、BE1116 群と血漿群間で、ベースラインの因子濃度は同程度であった。BE1116 投与後、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 の血漿中濃度は速やかに増加し、概して投与開始後 30 分で 50%を超えた。BE1116 群では、ベースラインの PT-INR 群（及び BE1116 の用量［25、35、50 IU/kg］）を問わず、因子濃度の頑健な上昇が一貫して認められた。対照的に、血漿投与後の因子濃度の上昇は、はるかに緩徐であった（表 2.7.2-10 参照）。

用量別部分集団の第 1 四分位点に当たる被験者では、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、これに伴い全ての部分集団で PT-INR が速やかに是正された（第 1 四分位点における最低因子濃度は、35 IU/kg 部分集団における第 VII 因子の 21%であった）。第 3 四分位点の被験者の血液凝固因子濃度は概して基準値上限を超えなかった。第 3 四分位点での因子濃度の C_{max} は、50 IU/kg 部分集団における第 X 因子の 122%であり、この濃度は 24 時間までに 99.5%に減少した。したがって、3003 試験において、BE1116 を PT-INR に基づく表示量の用法・用量で投与することにより、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ことが示された。

表 2.7.2-10　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 に基づく用量別血液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	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

表 2.7.2-10　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 に基づく用量別血液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	血漿中濃度（%）								
			投与前			投与開始後					
						30 分			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 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
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 : 5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.3-21b、Table 14.2.3-25b、Table 14.2.3-29b、Table 14.2.3-33b、Table 14.2.3-37b 及び Table 14.2.3-41b

2.7.2.2.3.4.　3002 試験

3002 試験は、米国で急性重篤出血の適応を取得することを目的とした無作為化試験である。3002 試験の記述を 2.7.3.2.3 項に示し、報告書を 5.3.5.1.1.1 項に示す。

3002 試験では、ITT-E として、202 例の被験者に治験薬を投与した。そのうち、98 例に BE1116 を投与し、104 例に血漿を投与した。3003 試験の用法・用量と同じく、ベースラインの PT-INR に応じて、BE1116 は第 IX 因子の表示量に基づいて 25、35 又は 50 IU/kg の用量で、血漿は 10、12 及び 15 mL/kg の用量で投与した（表 2.7.2-8 参照）。

被験者は VKA の投与を受けており、急性重篤出血を呈していた。BE1116 及び血漿の投与前、投与開始後 30 分、1、3、6、12、24 時間の時点で、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 の濃度を測定した。ほとんどの被験者はビタミン K の併用投与を受けたことにより（BE1116 群：4 例／98 例、血漿群：2 例／104 例でビタミン K の併用投与を受けていない）、PK プロファイリングに必要な各時点での因子濃度が様々な程度に上昇するため、正式な PK パラメーター値は求めなかった。

BE1116 群では、全ての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（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、投与開始後 30 分までで、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。過去の試験結果と一致して、BE1116 群では因子濃度が 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、24 時間の時点で大部分の因子濃度がほぼ同じ濃度に到達した。BE1116 群と血漿群の因子濃度の差は、投与開始後 30 分～3 時間で、全ての因子で統計学的に有意であった（$p<0.05$）。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。

表 2.7.2-11　投与開始後 24 時間までの血液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（3002 試験、ITT-E、N = 202）

分析対象物質	投与群	平均血漿中濃度（SD）（%）						
		投与前	投与開始後					
			30 分	1 時間	3 時間	6 時間	12 時間	24 時間
第 II 因子	BE1116 群	20.1 (14.56)	87.5 (44.48)*	83.7 (29.92)*	84.2 (26.25)*	80.0 (26.04)*	77.4 (22.16)*	77.1 (22.06)*
	血漿群	22.3 (22.39)	31.9 (22.55)	35.3 (19.55)	43.9 (18.86)	47.4 (18.95)	52.2 (17.46)	58.1 (19.55)
第 VII 因子	BE1116 群	25.9 (35.01)	60.5 (45.23)*	59.7 (55.35)*	64.4 (65.98)*	58.0 (30.10)	81.1 (105.97)	114.8 (165.28)
	血漿群	23.5 (23.45)	34.6 (26.18)	36.6 (23.44)	55.6 (77.61)	53.9 (29.21)	80.8 (68.89)	101.3 (79.01)
第 IX 因子	BE1116 群	36.1 (22.56)	76.8 (35.47)*	72.7 (27.12)*	72.8 (25.74)*	77.0 (29.47)*	82.3 (31.39)	88.5 (35.65)
	血漿群	39.0 (27.56)	47.7 (26.78)	49.1 (26.66)	57.2 (24.33)	65.9 (23.12)	77.6 (25.60)	93.0 (29.95)
第 X 因子	BE1116 群	13.0 (11.25)	99.8 (56.07)*	93.5 (38.13)*	91.9 (31.06)*	87.9 (32.20)*	84.2 (27.00)*	83.7 (27.05)*
	血漿群	14.7 (18.83)	23.9 (20.40)	26.9 (17.12)	37.4 (20.38)	41.5 (21.59)	48.6 (18.99)	58.2 (21.78)
プロテイン C	BE1116 群	39.3 (17.15)	110.3 (47.37)*	104.0 (30.56)*	100.6 (27.29)*	95.1 (29.12)*	91.4 (26.84)*	90.3 (27.19)*
	血漿群	41.1 (18.84)	50.9 (24.78)	52.0 (19.32)	60.5 (19.49)	64.7 (20.51)	75.0 (25.87)	82.8 (24.34)
プロテイン S	BE1116 群	27.8 (11.34)	59.4 (28.56)*	49.1 (18.43)*	52.5 (22.62)*	49.3 (18.83)*	54.7 (20.27)	47.8 (16.54)
	血漿群	29.6 (12.97)	38.6 (20.45)	33.5 (15.30)	39.1 (14.75)	42.2 (15.85)	49.6 (17.78)	45.4 (16.00)

BE1116 群 98 例（BE1116 群に無作為化されたが実際には血漿［10 mL/kg］を投与された 1 例を含む）、血漿群 104 例（各因子の解析に用いた最大の例数は、BE1116 群 98 例及び血漿群 103 例であった。）

*Wilcoxon 両側検定により、血漿群に対する統計学的に有意な差（$p<0.05$）が認められた。

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.3-17.1a、Table 14.2.3-21.1a、Table 14.2.3-13.1a、Table 14.2.3-25.1a、Table 14.2.3-29.1a 及び Table 14.2.3-33.1a

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 の濃度を経時的に測定し、PT-INR（2～4 未満、4～6 及び 6 超）に応じた用量別に要約した。用量別部分集団において、BE1116 群と血漿群間で、ベースラインの因子濃度は同程度であった。BE1116 投与後、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 の血漿中濃度は速やかに増加し、概して投与開始後 30 分で 50%を超えた。BE1116 群では、ベースラインの PT-INR 群（及び BE1116 の各用量［25、35、50 IU/kg］）にかかわらず、血漿中濃度の頑健な上昇が一貫して認められた。対照的に、血漿投与後の因子濃度の上昇は、はるかに緩徐であった（表 2.7.2-12 参照）。

用量別部分集団の第 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（第 1 四分位点における最低因子濃度は、35 IU/kg 部分集団における第 VII 因子及びプロテイン S の 35%であった）。また、3001 試験と一致して、BE1116 の投与後、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、基準値上限を超えなかった。$t_{1/2}$ 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では、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。したがって、3002 試験では、BE1116 を PT-INR に基づく表示量の用法・用量で投与することにより、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の 3003 試験での観察結果が確認された。

表 2.7.2-12　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 に基づく用量別血液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（3002 試験、ITT-E、N = 202）

分析対象物質	投与群	用量	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	19	25	34	59	75	88	60	75.5	86
	血漿群	10 mL/kg	18	25	35	25	37	43	50	56	71
	BE1116 群	35 IU/kg	9	12	16	62	75	91	58	84	91
	血漿群	12 mL/kg	8	14.5	22.5	12	24	29	42	54	60
	BE1116 群	50 IU/kg	8	8	12	89	108	133	71	87.5	96
	血漿群	15 mL/kg	8	8	9	10	19	22	49	53	65
第 VII 因子	BE1116 群	25 IU/kg	19	29	40	44	56	68	62	88	133
	血漿群	10 mL/kg	17	27	40	25	35	50	68	88	106
	BE1116 群	35 IU/kg	10	11	19.5	35	45	58	56	100	120
	血漿群	12 mL/kg	10.5	17	20.5	20	25	45	61	89	103
	BE1116 群	50 IU/kg	8	8	10	40	48	72	32	76.5	91
	血漿群	15 mL/kg	8	8	9	9	13	22	74	90.5	101
第 IX 因子	BE1116 群	25 IU/kg	38	47.5	59	61	82	91	78	97	117
	血漿群	10 mL/kg	43	49	66	45	58	77	82	96.5	120
	BE1116 群	35 IU/kg	19.5	29	36	50	65	85	59	96	106
	血漿群	12 mL/kg	20.5	34	40	25	38	50	63	87	109
	BE1116 群	50 IU/kg	9	16	21	58	76	87	47	79	96
	血漿群	15 mL/kg	10	15	21	18	24	27	70	93	109
第 X 因子	BE1116 群	25 IU/kg	10	14.5	17	62	79	92	65	80.5	95
	血漿群	10 mL/kg	9	13	21	17	21	32	48	55	72
	BE1116 群	35 IU/kg	8	8	9	76	86	105	69	92	98
	血漿群	12 mL/kg	8	8	10	8	14	21	34	49	59
	BE1116 群	50 IU/kg	8	8	8	108	138	165	74	92.5	102
	血漿群	15 mL/kg	8	8	8	9	18	22	49	61.5	72

表 2.7.2-12　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 に基づく用量別血液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（3002 試験、ITT-E、N = 202）（続き）

分析対象物質	投与群	用量	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 C	BE1116 群	25 IU/kg	36	46.5	58	81	99	114	72	99.5	111
	血漿群	10 mL/kg	39	46	56	44	53	62	73	84	92
	BE1116 群	35 IU/kg	30.5	34.5	40	84	99	106	66	96	109
	血漿群	12 mL/kg	32	42	48.5	36	48.5	67	64	91	102
	BE1116 群	50 IU/kg	18	24	34	114	141	163	66	84	108
	血漿群	15 mL/kg	22	25.5	31	27	33	40	65	74	85
プロテイン S	BE1116 群	25 IU/kg	24	29	38	42	50	63	35	46	56
	血漿群	10 mL/kg	25	31	39	32	41.5	55	34.5	43	56.5
	BE1116 群	35 IU/kg	23	26	32	35	49	71	39	51	59
	血漿群	12 mL/kg	22	31	40.5	24	35.5	50	35	44	51
	BE1116 群	50 IU/kg	14	22	27	55	65	85	34	46	55
	血漿群	15 mL/kg	15	20	22	17	25	28	32.5	42	50

BE1116 群 98 例、血漿群 104 例（各因子の解析に用いた最大の例数は、BE1116 群：46 例［25 IU/kg］、24 例［35 IU/kg］、27 例［50 IU/kg］；血漿群：53 例［10 mL/kg］、20 例［12 mL/kg］、30 例［15 mL/kg］であった。）

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.3-15a、Table 14.2.3-19a、Table 14.2.3-23a、Table 14.2.3-27a、Table 14.2.3-31a 及び Table 14.2.3-35a.

2.7.2.2.3.5.　3001 試験

3001 試験の概要を 2.7.3.2.4 項に示し、報告書を 5.3.5.2.1-1 項に示す。

3001 試験では、ベースラインの PT-INR に応じて、BE1116 を第 IX 因子の表示量に基づき、25、35 又は 50 IU/kg の用量で被験者 43 例に投与した（表 2.7.2-13 参照）。

表 2.7.2-13　BE1116 の投与量算出（3001 試験）

ベースラインの PT-INR	BE1116 の投与量 [a)]（第 IX 因子として IU/kg）
2～3.9	25
4～6	35
>6	50

a) 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。
引用：5.3.5.2.1-1 項、9.4.4 章

被験者は VKA の投与を受けており、かつ（1）緊急の外科的処置又は侵襲的診断介入を必要とするか、（2）急性出血事象を呈していた。投与前、投与終了後 30 分、1、3、6、12、24 及び 48 時間の時点で、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した。被験者の多く（43 例中 38 例）がビタミン K の併用投与を受けたことにより、PK プロファイリングに必要な各時点での因子濃度が様々な程度に上昇するため、正式な PK パラメーター値は求めなかった。

全ての因子は大幅に上昇し、変動は軽度から中等度であった。平均因子濃度は投与終了後 30 分で 50%超であり、48 時間を通じて高い血漿中濃度で推移した（表 2.7.2-14 参照）。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。

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 の濃度を経時的に測定し、BE1116 の用量（PT-INR 2～4 未満、4～6 又は 6 超に応じて、25、35 又は 50 IU/kg）ごとに要約した。PT-INR に応じた用量別部分集団にかかわらず、第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の補充は一貫して達成された（表 2.7.2-15 参照）。用量別部分集団の第 1 四分位点に当たる被験者では、投与終了後 30 分までに正常な止血に十分な因子濃度が認められた（第 1 四分位点における最低因子濃度は、50 IU/kg 部分集団における第 VII 因子の 30%であった）。上記の結果は、全ての部分集団で PT-INR が 30 分後に速やかに是正されたことと一致している。また、24 時間までに、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、基準値上限を超えることはなかった。$t_{1/2}$ が最も長い因子である第 II 因子の場合でも、第 3 四分位点の被験者では、投与終了後 24 時間の濃度が基準値の 100%未満であった。プロテイン C 及びプロテイン S のプロファイルは第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子のプロファイルと同様であった。よって、3001 試験では、BE1116 を PT-INR に基づく表示量での用法・用量で投与することによ

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の 3002 試験及び 3003 試験での観察結果が確認された。

表 2.7.2-14　BE1116 投与終了後 48 時間までの血液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

（3001 試験、ITT、N = 43）

分析対象物質	平均血漿中濃度（SD）（%）							
	投与前	投与終了後						
		30 分	1 時間	3 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間
第 II 因子	20.3 (14.65)	97.0 (21.82)	97.7 (21.81)	92.3 (22.71)	88.3 (19.42)	84.2 (19.34)	79.5 (19.92)	76.7 (20.89)
第 VII 因子	20.7 (15.33)	52.1 (19.85)	51.1 (21.67)	45.1 (20.70)	48.3 (22.69)	57.7 (27.89)	65.6 (31.77)	68.5 (28.85)
第 IX 因子	38.4 (22.75)	82.3 (24.65)	83.6 (23.44)	81.5 (23.89)	85.2 (25.87)	86.5 (30.69)	94.6 (31.88)	101.5 (35.46)
第 X 因子	12.4 (9.47)	113.6 (37.19)	112.2 (37.39)	106.0 (33.94)	100.2 (29.45)	93.9 (26.21)	86.6 (26.35)	80.5 (28.44)
プロテイン C	41.7 (19.47)	121.1 (26.69)	119.1 (27.26)	109.9 (27.08)	104.4 (23.93)	96.8 (25.46)	90.7 (26.09)	83.6 (23.90)
プロテイン S	32.3 (13.61)	76.2 (17.40)	77.4 (17.84)	72.6 (21.67)	67.4 (16.66)	65.1 (17.42)	62.5 (18.57)	63.0 (23.81)

引用：5.3.5.2.1-1.2 項、Table 11.27.1、Table 11.28.1、Table 11.29.1、Table 11.30.1、Table 11.31.1 及び Table 11.32.1

表 2.7.2-15　BE1116 投与終了後 24 時間までの各時点の四分位点別、ベースラインの PT-INR に基づく用量別血液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（3001 試験、ITT、N = 43）

分析対象物質	用量 (IU/kg)	血漿中濃度（%）								
		投与前			投与終了後 30 分			投与終了後 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	25	20	26	33	82	87.5	98	69	79.5	88
	35	4	12	13	80	92	121	56	77	89
	50	4	4	4	96	108	140	57	85	96
第 VII 因子	25	14	23	30	37	49.5	59	37	72	93
	35	4	16	32	32	44	80	29	69	97
	50	4	4	16	30	46	64	34	50	82
第 IX 因子	25	37	43	58	67	81	93	75	99	119
	35	17	23	37	56	61	90	56	75	119
	50	11	14.5	20	72	84	87	50	85	120
第 X 因子	25	10	13	18	86	93.5	100	63	82.5	96
	35	4	4	8	94	100	170	70	78	103
	50	4	4	4	124	142	198	75	98.5	125
プロテイン C	25	38	43	59	106	110	116	80	93	107
	35	22	37	49	98	133	154	68	82	110
	50	12	24.5	31	114	132	168	57	86.5	109
プロテイン S	25	33	37	45	69	78	84	54	65	73
	35	11	17	27	50	54	75	33	45.5	59
	50	18	21.5	27	82	90	95	46.5	76	92

引用：5.3.5.2.1-1.2 項、Table 11.27.2、Table 11.28.2、Table 11.29.2、Table 11.30.2、Table 11.31.2 及び Table 11.32.2

2.7.2.2.4.　IVR

1001 試験、3004 試験、3003 試験、3002 試験、3001 試験及び 201KO 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 について、BE1116 の各成分濃度の上昇と BE1116 成分の投与量との関係を表す、従来の IVR 及び増分 IVR データを収集した。これらを以下の項に試験ごとに示す。全試験を通じた比較を 2.7.2.3 項に示す。

以下の通り、IVR は従来の IVR（反応）と増分 IVR（反応）として評価し、各成分の IVR は BE1116 又は血漿投与後 3 時間以内の C_{max} から算出した。

従来の IVR（%）　= 100 ×　（増加量の実測値）/（増加量の予測値）
= 100 ×　（投与前と比較した、3 時間以内の成分の血漿中濃度の最大増加量［IU/mL］）　×　（血漿量［mL］）/（投与薬剤中の正確な成分の投与量［IU］）

血漿量は血液量の式に基づいて推定した［Nadler 1962］。

増分 IVR（[IU/dL]/[IU/kg]）　=　（血漿中の活性増加［IU/dL］）/（投与された IU/kg）
=　（投与前と比較した、3 時間以内の成分の血漿中濃度の最大増加量［IU/dL］）/（［投与薬剤中の正確な成分の投与量｛IU｝］/［体重｛kg｝］）

2.7.2.2.4.1.　1001 試験

1001 試験では、BE1116 50 IU/kg を健康被験者 15 例に投与したときの第 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 について、増分 IVR を評価した（従来の IVR は求めなかった）。全ての成分で、C_{max} は投与後 3 時間以内に認められた。増分 IVR の平均値は、第 IX 因子の 1.6 (IU/dL)/(IU/kg)からプロテイン C の 2.8 (IU/dL)/(IU/kg)の範囲であった（表 2.7.2-16 参照）。

表 2.7.2-16　増分 IVR（1001 試験、全被験者、N = 15）

分析対象物質	増分 IVR[a]（[IU/dL]/[IU/kg]）			
	平均値 (90% CI)	SD	中央値	範囲
第 II 因子	2.17 (2.05, 2.28)	0.26	2.11	1.75～2.54
第 VII 因子	2.47 (2.28, 2.67)	0.42	2.43	1.67～3.27
第 IX 因子	1.64 (1.46, 1.83)	0.40	1.57	1.11～2.59
第 X 因子	2.16 (1.99, 2.32)	0.36	2.08	1.64～3.19
プロテイン C	2.82 (2.67, 2.97)	0.32	2.76	2.16～3.31
プロテイン S	1.99 (1.84, 2.15)	0.34	2.02	1.46～2.70

a) BE1116 成分の最大増加量に基づく：（3 時間以内の最大値 – ベースライン濃度）／BE1116 投与量（IU/kg）
引用：5.3.3.1.1-1.3 項、Table 14.2.11～Table 14.2.15 及び Table 14.2.18

2.7.2.2.4.2.　3004 試験

3004 試験は、VKA 投与により PT-INR が上昇した日本人患者における、急性重篤出血時あるいは外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の是正を要する被験者の適応を取得することを目的とした、ピボタル試験である。BE1116 を投与された被験者 11 例（出血群：6 例、手術群：5 例）について、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 の増分 IVR を評価した。全ての被験者は VKA を投与中であり、全例にビタミン K 併用と規定したが、11 例中 2 例は投与しなかった。

従来の IVR の中央値は、出血群では第 VII 因子の 44.6%から第 X 因子の 102.2%、手術群では第 VII 因子の 54.1%から第 X 因子の 130.7%の範囲であり、増分 IVR の中央値は、出血群では第 VII 因子の 1.136 (IU/dL)/(IU/kg)から第 X 因子の 2.554 (IU/dL)/(IU/kg)、手術群では第 VII 因子の 0.868 (IU/dL)/(IU/kg)から第 X 因子の 2.262 (IU/dL)/(IU/kg)の範囲であった（表 2.7.2-17 参照）。

表 2.7.2-17　IVR（3004 試験、FAS、N = 11）

分析対象物質	出血群		手術群	
	増分 IVR[a] ([IU/dL]/[IU/kg]) （N = 6）	従来の IVR[b] (%) （N = 6）	増分 IVR[a] ([IU/dL]/[IU/kg]) （N = 5）	従来の IVR[b] (%) （N = 5）
第 II 因子				
中央値	1.961	80.7	1.554	85.6
最小値、最大値	1.501, 2.308	63.6, 121.1	0.940, 2.963	48.0, 124.7
第 VII 因子				
中央値	1.136	44.6	0.868	54.1
最小値、最大値	0.735, 1.508	31.1, 84.3	0.451, 1.823	23.0, 78.7
第 IX 因子				
中央値	1.478	60.5	1.220	67.1
最小値、最大値	1.004, 1.976	42.6, 92.6	0.514, 1.946	26.0, 83.8
第 X 因子				
中央値	2.554	102.2	2.262	130.7
最小値、最大値	2.102, 3.100	91.2, 148.2	1.454, 4.138	74.2, 159.9
プロテイン C				
中央値	2.199	90.7	1.759	105.5
最小値、最大値	1.899, 2.556	81.8, 123.1	1.146, 3.769	58.5, 139.3
プロテイン S				
中央値	1.503	65.7	1.4010	84.3
最小値、最大値	1.452, 1.808	60.3, 84.6	0.923, 2.772	47.1, 102.5

a) 増分 IVR（[IU/dL]/[IU/kg]）　=　（血漿中の活性増加［IU/dL］）/（投与された用量［IU/kg］）
b) 従来の IVR（%）　= 100 ×　（増加量の実測値）/（増加量の予測値）
引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-14

2.7.2.2.4.3.　3003 試験

3003 試験は、米国において緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する被験者の適応を取得することを目的とした、無作為化ピボタル試験である。BE1116 に無作為割付けされ、投与された被験者 87 例について、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 の増分 IVR を評価した。全ての被験者は VKA を投与中であり、ビタミン K を BE1116 と併用投与した。

増分 IVR の幾何平均値は、第 IX 因子の 1.05 (IU/dL)/(IU/kg)からプロテイン S の 2.21 (IU/dL)/(IU/kg)の範囲であったが、従来の IVR の幾何平均値は第 IX 因子の 41%からプロテイン S の 85%の範囲であった（表 2.7.2-18 参照）。

表 2.7.2-18　IVR（3003 試験、ITT-E、BE1116 群、N = 87）

分析対象物質	増分 IVR[a)]（[IU/dL]/[IU/kg]）		従来の IVR[b)] (%)	
	幾何平均値	95% CI	幾何平均値	95% CI
第 II 因子	2.01	1.80, 2.24	78.07	69.31, 87.93
第 VII 因子	1.59	1.37, 1.84	62.44	53.06, 73.47
第 IX 因子	1.05	0.94, 1.18	41.06	36.45, 46.25
第 X 因子	1.81	1.62, 2.01	70.43	62.59, 79.25
プロテイン C	1.80	1.62, 1.99	69.64	62.35, 77.78
プロテイン S	2.21	1.83, 2.66	84.75	69.65, 103.12

a) 増分 IVR（[IU/dL]/[IU/kg]）=（血漿中の活性増加［IU/dL］）/（投与された用量［IU/kg］）
b) 従来の IVR（%） = 100 ×（増加量の実測値）/（増加量の予測値）
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.4-24b、Table 14.2.4-25b、Table 14.2.4-26b、Table 14.2.4-27b、Table 14.2.4-28b 及び Table 14.2.4-29b

2.7.2.2.4.4.　3002 試験

3002 試験は、米国で急性重篤出血の適応について承認を得るための無作為化ピボタル試験である。BE1116 に無作為割付けされ、投与された被験者 98 例について、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 の増分 IVR を評価した。全ての被験者は VKA を投与中であり、急性出血を呈していた。ビタミン K を BE1116 と併用投与することとした。

増分 IVR の幾何平均値は、第 IX 因子の 1.2 (IU/dL)/(IU/kg)からプロテイン C の 1.9 (IU/dL)/(IU/kg)の範囲であり、従来の IVR の幾何平均値は第 IX 因子の 51%からプロテイン C の 83%の範囲であった（表 2.7.2-19 参照）。

表 2.7.2-19　IVR（3002 試験、ITT-E、BE1116 群、N = 98）

分析対象物質	増分 IVR[a]（[IU/dL]/[IU/kg]）		従来の IVR[b] (%)	
	幾何平均値	95% CI	幾何平均値	95% CI
第 II 因子	1.76	1.53, 2.03	75.75	65.28, 87.90
第 VII 因子	1.57	1.35, 1.82	68.46	58.36, 80.32
第 IX 因子	1.17	1.04, 1.32	50.82	44.90, 57.51
第 X 因子	1.85	1.70, 2.01	80.33	73.76, 87.50
プロテイン C	1.90	1.73, 2.09	82.88	75.26, 91.28
プロテイン S	1.76	1.50, 2.06	74.75	63.49, 88.01

a) 増分 IVR（[IU/dL]/[IU/kg]）=（IU/dL 血漿中の活性増加）/（投与された IU/kg）
b) 従来の IVR（%）= 100 ×（増加量の実測値）/（増加量の予測値）
引用 : 5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.3-7.1a、Table 14.2.3-8.1a、Table 14.2.3-9.1a、Table 14.2.3-10.1a、Table 14.2.3-11.1a 及び Table 14.2.3-12.1a

2.7.2.2.4.5.　3001 試験

3001 試験では、BE1116 を被験者 43 例に投与したときの第 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 について、増分 IVR を評価した。被験者は VKA の投与を受けており、かつ（1）緊急の外科的処置又は侵襲的診断介入を要するか、（2）急性出血事象を呈していた。ビタミン K を BE1116 と併用投与することとした。

増分 IVR の幾何平均値は、第 IX 因子の 1.3 (IU/dL)/(IU/kg)からプロテイン S の 2.3 (IU/dL)/(IU/kg)の範囲であり、従来の IVR の幾何平均値は第 IX 因子の 52%からプロテイン S の 92%の範囲であった（表 2.7.2-20 参照）。

表 2.7.2-20　IVR（3001 試験、ITT、N = 43）

分析対象物質	増分 IVR[a]（[IU/dL]/[IU/kg]）		従来の IVR[b] (%)	
	幾何平均値	90% CI	幾何平均値	90% CI
第 II 因子	1.85	1.72, 1.98	73.90	69.85, 78.19
第 VII 因子	1.51	1.37, 1.66	60.43	55.70, 65.58
第 IX 因子	1.30	1.19, 1.41	52.06	48.40, 56.01
第 X 因子	1.87	1.76, 1.99	74.73	71.13, 78.52
プロテイン C	2.03	1.92, 2.14	81.08	77.38, 84.96
プロテイン S	2.30	2.09, 2.52	91.76	85.34, 98.67

a) 増分 IVR（[IU/dL]/[IU/kg]）=（IU/dL 血漿中の活性増加）/（投与された IU/kg）
b) 従来の IVR（%）= 100 ×（増加量の実測値）/（増加量の予測値）
引用 : 5.3.5.2.1-1.2 項、Table 11.21.1、Table 11.22.1、Table 11.23.1、Table 11.24.1、Table 11.25.1 及び Table 11.26.1

2.7.2.2.4.6.　201KO 試験

201KO 試験の記述を 2.7.3.2.5 項に示し、補遺を含む報告書を 5.3.5.2.2 項に示す。

201KO 試験では、重度の肝疾患を有する被験者（肝疾患集団：22 例）又は VKA を投与中の被験者（VKA 集団：8 例）合計 30 例に、Quick 値が 40～50%となるよう算出した個別の用法・用量を用いて、BE1116 を投与した。BE1116 の投与目的は、外科手術前の出血予防（肝疾患集団 3 例、VKA 集団 7 例）、診断的治療介入（肝疾患集団 16 例）、又は持続する出血の治療（肝疾患集団 3 例、VKA 集団 1 例）であった。

増分 IVR の平均値は、第 II、第 VII 及びプロテイン C の 1.4 (IU/dL)/(IU/kg)から第 IX 因子の 1.6 (IU/dL)/(IU/kg)の範囲内であった。従来の IVR の平均値は第 II 因子の 55.5%から第 IX 因子の 64%の範囲であった（表 2.7.2-21 参照）。

表 2.7.2-21　IVR（201KO 試験、ITT、1 サイクル目、N = 30）

分析対象物質	増分 IVR（[IU/dL]/[IU/kg]）		従来の IVR[a] (%)	
	平均値	SD	平均値	SD
第 II 因子	1.4	0.4	55.5	16.4
第 VII 因子	1.4	0.6	58.5	23.6
第 IX 因子	1.6	0.8	64.0	34.0
第 X 因子	1.5	0.5	60.7	19.9
プロテイン C	1.4	0.3	57.8	13.8

a) 各因子の解析に用いた最大の例数は 30 例であり、反応は 1 サイクル目の IU/kg ごとの該当凝固因子の血漿中濃度の増加分に基づいている。
引用：5.3.5.2.2.-2.1 項、Table 6.2a、Table 6.3a、Table 6.4a、Table 6.5a 及び Table 6.6a

2.7.2.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1.　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

1001 試験では、BE1116 の投与前と、投与終了後 5 分～144 時間の間の 19 時点で PK 検体を採取した。これらの検体は、2.7.2.2.2 項に要約した正式な PK 解析に使用した。3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験では、ビタミン K 投与の影響による交絡のため、正式な PK 解析は実施しなかったが、投与後複数の時点で第 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した。

3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験では、BE1116 の投与後、ビタミン K 依存性凝固因子の平均因子濃度が速やかに上昇した。初期の検体採取時点（3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験の投与終了後 30 分）でみられた凝固因子濃度の速やかな上昇は、1001 試験における観察内容と一致していた（表 2.7.2-22 及び表 2.7.2-23 参照）。ただし、3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験では、治験実施計画書でビタミン K の投与を要したため、その

後の時点においても因子濃度は高い濃度を維持し、又は継続的に上昇することもあった。なお、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。

表 2.7.2-22　血液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（3004 試験）

分析対象物質	投与終了後 30 分の血漿中濃度の中央値（範囲）		
	出血群 （N = 6）	手術群 （N = 5）	全被験者群 （N = 11）
第 II 因子	87.2 (54.7, 108.3)	71.1 (56.0, 114.1)	75.0 (54.7, 114.1)
第 VII 因子	51.9 (38.9, 84.2)	44.8 (24.8, 87.8)	49.6 (24.8, 87.8)
第 IX 因子	79.2 (49.7, 92.7)	78.2 (42.2, 104.4)	78.2 (42.2, 104.4)
第 X 因子	103.4 (55.8, 138.2)	76.9 (58.9, 129.1)	79.5 (55.8, 138.2)
プロテイン C	116.0 (68.4, 139.0)	99.3 (59.7, 144.2)	102.2 (59.7, 144.2)
プロテイン S	91.6 (45.9, 110.7)	77.8 (62.6, 109.2)	85.7 (45.9, 110.7)

引用：5.3.5.2.6 項、Table 14.2.8.1 改変

表 2.7.2-23　血液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（1001 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験）

分析対象物質	投与終了後 30 分の平均血漿中濃度（SD）			
	1001 試験 (N = 15)	3003 試験 BE1116 群 （N = 87）	3002 試験 BE1116 群 （N = 98）	3001 試験 (N = 43)
第 II 因子	225.1 (17.2)	87.0 (21.27)	85.7 (31.16)	97.0 (21.82)
第 VII 因子	155.0 (24.2)	59.2 (46.79)	60.0 (55.68)	52.1 (19.85)
第 IX 因子	158.2 (24.6)	75.9 (28.64)	73.4 (27.91)	82.3 (24.65)
第 X 因子	260.5 (30.4)	88.0 (27.68)	95.4 (38.11)	113.6 (37.19)
プロテイン C	265.5 (26.5)	100.6 (24.59)	105.9 (31.43)	121.1 (26.69)
プロテイン S	167.3 (27.1)	75.90 (31.80)	51.7 (19.51)	76.2 (17.40)

引用：5.3.3.1.1-1.3 項、Table 14.2.1～Table 14.2.5 及び Table 14.2.16；5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.3-19b、Table 14.2.3-23b、Table 14.2.3-27b、Table 14.2.3-31b、Table 14.2.3-35b 及び Table 14.2.3-39b；5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.3-13.1a、Table 14.2.3-17.1a、Table 14.2.3-21.1a、Table 14.2.3-25.1a、Table 14.2.3-29.1a 及び Table 14.2.3-33.1a ; 5.3.5.2.1-1.2 項、Table 11.27.1、Table 11.28.1、Table 11.29.1、Table 11.30.1、Table 11.31.1 及び Table 11.32.1

2.7.2.3.2.　IVR

1001 試験、3004 試験、3003 試験、3002 試験、3001 試験及び 201KO 試験で、増分 IVR を測定した。健康被験者（1001 試験）で得られた増分 IVR の平均値は、VKA 療法の速やかな是正

を要する被験者を対象とした試験での値よりも概して高かった（表 2.7.2-24 参照）。IVR の試験間差は、被験者の基礎疾患によって説明できる。出血を呈している被験者及び緊急外科手術を施行中の被験者は、健康被験者よりも速く凝固因子を消費する。さらに、VKA の長期投与を受けている被験者は、凝固因子の血管外コンパートメントへの広範な分布の可能性がある。同様の観察結果が血友病 A 又は B の患者について報告されている。これらの患者では、連続投与に伴い、血漿と血管外スペース間で平衡に達するまで IVR が上昇する［Executive Board and Scientific Advisory Committee of the German Federal Medical Association 2003］。

3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験では、BE1116 1 IU/kg（表示量の第 IX 因子濃度に基づく）の投与により、血液凝固因子濃度が増分 IVR 1.03～2.46 [IU/dL]/[IU/kg]の範囲で上昇した（表 2.7.2-24 参照）。これら 4 つの試験で、上昇の程度は第 IX 因子が最も小さい傾向がみられ、第 II 及び第 X 因子が最も大きかった。プロテイン C 及びプロテイン S の濃度は、3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験で増分 IVR 1.49～2.30 [IU/dL]/[IU/kg]の範囲で上昇した。

表 2.7.2-24　増分 IVR（[IU/dL]/[IU/kg]）（1001 試験、3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験）

分析対象物質	増分 IVR（[IU/dL]/[IU/kg]）[a]				
	1001 試験 (N = 15)	3004 試験 (N = 11)	3003 試験 BE1116 群 (N = 87)	3002 試験 BE1116 群 (N = 98)	3001 試験 (N = 43)
第 II 因子	2.17 (2.05, 2.28)	1.76 (0.94, 2.96)	2.01 (1.80, 2.24)	1.76 (1.53, 2.03)	1.85 (1.72, 1.98)
第 VII 因子	2.47 (2.28, 2.67)	1.03 (0.45, 1.82)	1.59 (1.37, 1.84)	1.57 (1.35, 1.82)	1.51 (1.37, 1.66)
第 IX 因子	1.64 (1.46, 1.83)	1.34 (0.51, 1.98)	1.05 (0.94, 1.18)	1.17 (1.04, 1.32)	1.30 (1.19, 1.41)
第 X 因子	2.16 (1.99, 2.32)	2.46 (1.45, 4.14)	1.81 (1.62, 2.01)	1.85 (1.70, 2.01)	1.87 (1.76, 1.99)
プロテイン C	2.82 (2.67, 2.97)	2.20 (1.15, 3.77)	1.80 (1.62, 1.99)	1.90 (1.73, 2.09)	2.03 (1.92, 2.14)
プロテイン S	1.99 (1.84, 2.15)	1.49 (0.92, 2.77)	2.21 (1.83, 2.66)	1.76 (1.50, 2.06)	2.30 (2.09, 2.52)

a) BE1116 成分の最大増加量に基づく：(3 時間以内の最大値 – ベースラインでの濃度)/BE1116 投与量(IU/kg)
1001 試験では算術平均値（90%信頼区間［CI］）、3004 試験では中央値（範囲）、3003 試験及び 3002 試験では幾何平均値（95%CI）、3001 試験では幾何平均値（90%CI）を算出した。
引用：5.3.3.1.1-1.3 項、Table 14.2.11～Table 14.2.15 及び Table 14.2.18；5.3.5.2.6 項、Table 14.2.8.2；5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.4-24b、Table 14.2.4-25b、Table 14.2.4-26b、Table 14.2.4-27b、Table 14.2.4-28b 及び Table 14.2.4-29b；5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.3-7.1a、Table 14.2.3-8.1a、Table 14.2.3-9.1a、Table 14.2.3-10.1a、Table 14.2.3-11.1a 及び Table 14.2.3-12.1a；5.3.5.2.1-1.2 項、Table 11.21.1、Table 11.22.1、Table 11.23.1、Table 11.24.1、Table 11.25.1 及び Table 11.26.1

2.7.2.3.3.　要約及び結論

以上のとおり、1001 試験、3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験では、BE1116 投与時の第 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、因子濃度の経時変化及び IVR が明らかになった。

1001 試験では、50 IU/kg の BE1116 を投与した健康被験者において正式な PK 解析を実施した。これにより、交絡する可能性がある併存疾患がない状態における基準値からの因子の動態に関するデータを得た。この集団において、凝固因子の $t_{1/2}$ の中央値は 4.2 時間（第 VII 因子）～60 時間（第 II 因子）の範囲であった。

3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験で、VKA 投与被験者を対象に、それぞれ投与終了後又は投与開始後で比較した凝固因子濃度を測定した。被験者はビタミン K の投与を受けたことにより、PK 解析に必要な各時点での因子濃度が様々な程度に上昇するため、正式な PK 評価は実施できなかった。しかし、これらの試験では、全てのビタミン K 依存性因子の濃度が速やかに上昇し、投与開始後（3003 試験及び 3002 試験）又は投与終了後（3004 試験及び 3001 試験）30 分の時点で、平均因子濃度は約 50%を超えていた。対照的に、平均因子濃度は、血漿投与後のほうが大幅に低かった。BE1116 投与後は、ベースラインの PT-INR に応じた用量別部分集団（BE1116 の各用量 25、35、50 IU/kg）を問わず、因子濃度の速やかな上昇が認められた。さらに、BE1116 投与後の因子濃度は、投与開始後 30 分（3003 試験及び 3002 試験）又は投与終了後 30 分（3004 試験及び 3001 試験）に基準値上限を超えることは、概してなかった。

以上のとおり、これらの試験は、BE1116 の投与後のビタミン K 依存性血液凝固因子の変化を明らかにしている。これらのデータにより、PT-INR 濃度に基づく BE1116 の申請用法・用量（25 IU/kg［PT-INR 2～4 未満］、35 IU/kg［PT-INR 4～6］又は 50 IU/kg［PT-INR 6 超］）の妥当性及び裏付けが示された。

2.7.2.4.　特別な試験

特別な試験は実施しなかった。

なお、BE1116 は緊急時に単回使用するため、BE1116 の抗原性試験は実施していない。

2.7.2.5.　付録

表 2.7.2-25　PK データが得られた BE1116 を用いた臨床試験の概要

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 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 付録を含む完全な治験総括報告書（CSR）
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
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 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 CSR

表 2.7.2-25　PK データが得られた BE1116 を用いた臨床試験の概要（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 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
第 III 相－有効性及び安全性	BE1116_3001	5.3.5.2.1-1 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
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

a) 出血群又は手術群への分類の記載はなかった。

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

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 6
2.7.3. 臨床的有効性 7
2.7.3.1. 背景及び概観 7
2.7.3.1.1. 有効性試験の概要 7
2.7.3.1.2. 有効性に関する評価項目 10
2.7.3.1.3. 有効性解析に用いた解析対象集団 24
2.7.3.1.4. 有効性の解析方法 26
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約 30
2.7.3.2.1. 3004 試験の概要 30
2.7.3.2.2. 3003 試験の概要 33
2.7.3.2.3. 3002 試験の概要 35
2.7.3.2.4. 3001 試験の概要 38
2.7.3.2.5. 201KO 試験の概要 39
2.7.3.2.6. Preston 2002 試験の概要 41
2.7.3.2.7. Evans 2001 試験の概要 42
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 43
2.7.3.3.1. 試験対象集団 43
2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 47
2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較 68
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関連する臨床情報の解析 76
2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性 77
2.7.3.6. 付録 77

表目次

表 2.7.3-1　止血効果の各評価の定義（3004 試験［出血群］）..... 11
表 2.7.3-2　止血効果の各評価の定義（3004 試験［手術群］）..... 12
表 2.7.3-3　止血効果の各評価の定義（ABL と PBL の差が 50 mL 超の場合）（3003 試験）.. 14
表 2.7.3-4　止血効果の各評価の定義（ABL と PBL の差が 50 mL 以下の場合）（3003 試験）..... 15
表 2.7.3-5　止血効果の評価方法（3003 試験）..... 16
表 2.7.3-6　止血効果の各評価の定義（3002 試験）..... 18
表 2.7.3-7　止血効果の各評価の定義（3001 試験）..... 21
表 2.7.3-8　BE1116 の投与量（3004 試験）..... 31
表 2.7.3-9　BE1116 及び血漿の投与量算出（3003 試験及び 3002 試験）..... 33
表 2.7.3-10　BE1116 の投与量（3001 試験）..... 38
表 2.7.3-11　肝疾患集団及び VKA 集団における Quick 値の中央値及び範囲（201KO 試験）..... 41
表 2.7.3-12　BE1116 を用いた試験における人口統計学的特性－3004 試験（FAS）、3003 試験（ITT-E）、3002 試験（ITT-E）、3001 試験（ITT）、201KO 試験（ITT）、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験..... 45
表 2.7.3-13　BE1116 の止血効果（出血群）（3004 試験；FAS）..... 47
表 2.7.3-14　BE1116 の止血効果（手術群）（3004 試験；FAS）..... 48
表 2.7.3-15　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 2.7.3-16　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 2.7.3-17　侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた止血効果（3003 試験；ITT-E）... 51
表 2.7.3-18　止血効果の主要評価の感度分析（3002 試験；ITT-E）..... 52
表 2.7.3-19　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）..... 53
表 2.7.3-20　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）..... 54
表 2.7.3-21　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）..... 54
表 2.7.3-22　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）..... 55
表 2.7.3-23　PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（3003 試験及び 3002 試験［ITT-E］、並びに 3001 試験［FAS］）..... 56

表 2.7.3-24　侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた PT-INR の速やかな低下（3003 試験；ITT-E） 57
表 2.7.3-25　PT-INR の速やかな低下に関する併合解析（3003 試験及び 3002 試験［ITT-E］、並びに 3001 試験［FAS］） 62
表 2.7.3-26　PT-INR の速やかな低下に関する併合解析の感度分析（3003 試験及び 3002 試験［ITT-E］、並びに 3001 試験［FAS］） 63
表 2.7.3-27　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超）：止血効果が「有効」と判定された被験者の割合（3003 試験；ITT-E） 69
表 2.7.3-28　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超）：止血効果が「有効」と判定された被験者の割合（3002 試験；ITT-E） 70
表 2.7.3-29　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超）：PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（3003 試験；ITT-E） 72
表 2.7.3-30　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超）：PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（3002 試験；ITT-E） 73
表 2.7.3-31　部分集団別の PT-INR の平均値（3001 試験；ITT） 74
表 2.7.3-32　予定用量群別の PT-INR（3003 試験、3002 試験及び 3001 試験） 74
表 2.7.3-33　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］） 75
表 2.7.3-34　予定用量及び測定時点別の PT-INR（3003 試験及び 3002 試験［ITT-E］、並びに 3001 試験［FAS］） 75
表 2.7.3-35　ベースラインの PT-INR に基づく BE1116 の推奨用量 76
表 2.7.3-36　BE1116 を用いた臨床試験の概要 78

図目次

図 2.7.3-1　侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた止血効果（3003 試験；ITT-E） 51
図 2.7.3-2　侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた PT-INR の速やかな低下（3003 試験；ITT-E） 57
図 2.7.3-3　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） 59
図 2.7.3-4　無作為化から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線（3003 試験；ITT-E） 60
図 2.7.3-5　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） 61
図 2.7.3-6　無作為化から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線（3002 試験；ITT-E） 62
図 2.7.3-7　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］） 64

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）
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
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CRF	Case report form	症例報告書
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（法）
EU	European Union	欧州連合
EAB	Endpoint Adjudication Board	評価項目判定委員会
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
ICH	Intracranial hemorrhage	頭蓋内出血
ITT	－	Intention-to-treat 解析対象集団
ITT-E	－	Intention-to-treat 有効性解析対象集団
IU	International unit(s)	国際単位
IV	Intravenous	静脈内
IVR	In vivo recovery	生体内回収率
mRS	Modified Rankin Scale	修正ランキンスケール
N	Total number of subjects	総被験者数
N	Number of subjects	被験者数
NA	Not available	該当せず
NR	Not Reported	報告なし
PBL	Predicted blood loss	予想失血量
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した
PP3h	Per protocol 3 hours	治験実施計画書に適合した対象集団（3 時間後）
PP30min	Per protocol 30 minutes	治験実施計画書に適合した対象集団（30 分後）
PRBC	Packed red blood cells	濃厚赤血球
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
VKA	Vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬

2.7.3. 臨床的有効性

2.7.3.1.　背景及び概観

本臨床的有効性では、「ビタミン K 拮抗薬（VKA : 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プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の速やかな是正」を効能又は効果とした BE1116 の本邦での承認申請の根拠となる臨床開発プログラムについて記載した。

2.7.3.1.1.　有効性試験の概要

BE1116 の有効性は、日本ピボタル試験 1 試験及び海外試験 6 試験で評価した。評価資料と参考資料の内訳は以下のとおりである。

有効性の評価に用いた評価資料は VKA 投与患者を対象とした日本ピボタル試験を含む以下の 4 試験とした。

- 日本ピボタル試験である急性重度出血（以下、本 CTD 内では「急性重篤出血」と記載）の被験者又は外科手術若しくは介入的処置（以下、本 CTD 内では「侵襲的処置」と記載）を必要とする被験者を対象とした BE1116_3004 試験（以下、3004 試験）（5.3.5.2.6 項参照）
- 米国ピボタル対照試験である緊急の外科手術又は侵襲的処置を必要とする被験者を対象とした BE1116_3003 試験（以下、3003 試験）（5.3.5.1.2.1 項参照）
- 米国ピボタル対照試験である急性重篤出血の被験者を対象とした BE1116_3002 試験（以下、3002 試験）（5.3.5.1.1.1 項参照）
- 欧州連合（EU）ピボタル試験である緊急手術を必要とする被験者又は急性出血の被験者を対象とした BE1116_3001 試験（以下、3001 試験）（5.3.5.2.1-1 項参照）

有効性の評価に用いた参考資料は海外で実施した医師主導試験を含む以下の 3 試験とした。

- 肝疾患又は VKA を投与中の患者を対象とした BE1116/7D-201KO 試験（以下、201KO 試験）（5.3.5.2.2 項参照）
- Preston らによる医師主導試験（以下、Preston 2002 試験）（5.3.5.2.4 項参照）
- Evans らによる医師主導試験（以下、Evans 2001 試験）（5.3.5.2.5 項参照）

なお、本申請の臨床データパッケージに含まれる BE1116/7D-202KO 試験は、登録被験者が血友病 B 患者の 2 例のみであり、今回の申請適応症にとって意義のある臨床的有効性の結論を導くことができなかったため、本臨床的有効性では詳細な考察を行わなかった。

本臨床的有効性では、評価資料の有効性の結果を中心に記載し、参考資料の結果で補足した。評価資料のうち海外 3 試験（3003 試験、3002 試験及び 3001 試験）では、複数試験の有効性評価項目を横断的に解析するため、PT-INR データを併合し解析した結果を提示した（2.7.3.3.2.4 項参照）。その他の試験の有効性データは併合せずに試験ごとに提示した。

なお、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験の治験総括報告書（CSR）は治験責任医師が作成しており、本臨床的有効性に示したデータは全て公表文献から得たものである。したがって、これら 2 試験の結果は、VKA 療法の速やかな是正における BE1116 の有効性データを補足するために記載したものであるが、有効性パラメーターの多くについてはデータが限定的又は不足している。

本臨床的有効性に提示した各試験の試験デザインの概要を以下に記載する。また、各試験の概要を表 2.7.3-36 に示す。

- 3004 試験は、前向き、非盲検、非対照、単群、多施設共同第 III 相臨床試験として実施した。11 例の被験者が BE1116 の投与を受けた。いずれの被験者も VKA の投与を受けており、急性重篤出血を呈していた被験者（以下、出血群）が 6 例、外科手術又は侵襲的処置を要していた被験者（以下、手術群）が 5 例であった。BE1116 の用量（第 IX 因子として 25、35 又は 50 国際単位［IU］/kg）は、ベースラインの PT-INR 及び体重（kg）に基づいて算出した。施設の治療基準に応じて全ての被験者にビタミン K を投与することとした。主要評価項目は、最大の解析対象集団（FAS）を対象としたベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分に測定された PT-INR であった。副次的評価項目は、BE1116 の止血効果等であった。
- 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 相試験として実施した。176 例の被験者が BE1116（88 例）又は血漿（88 例）の投与を受けた。全ての被験者が VKA の投与を受けており、緊急の外科手術又は侵襲的処置の前にビタミン K 依存性血液凝固因子の速やかな補充を要していた。BE1116（25、35 又は 50 IU/kg）及び血漿の用量は、被験者のベースラインの PT-INR 及び体重（kg）に基づき設定した。ビタミン K は、いずれの投与群の被験者にも、アメリカ胸部医学会（ACCP）ガイドラインに従って投与した［Ansell 2008］。主要評価項目は、Intention-to-treat 有効性解析対象集団（ITT-E）を対象とした、投与開始から緊急の外科手術又は侵襲的処置が終了するまでの間の止血効果であった。共主要評価項目は、ITT-E を対象とした、投与終了後 30 分に PT-INR の速やかな低下（投与終了後 30 分以内に PT-INR が 1.3 以下へ低下と定義）が認められた被験者の割合であった。上記の有効性評価項目について BE1116 と血漿を比較することを本試験の目的とし、非劣性試験としてデザインされた。
- 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 相試験として実施した。212 例の被験者が BE1116（103 例）又は血漿（109 例）の投与を受けた。全ての被験者が VKA の投与を受けており、急性重篤出血の治療のためにビタミン K 依存性血液凝固因子の速やかな補充を要していた。BE1116（25、35 又は 50 IU/kg）及び血漿の用量は、ベースラインの PT-INR 及び体重（kg）に基づき設定した。いずれの投与群の被験者にも、ACCP ガイドラインに従ってビタミン K を投与することとした。

主要評価項目は、ITT-E を対象とした、盲検化された評価項目判定委員会（EAB）が評価した投与開始から投与開始後 24 時間までの止血効果であった。共主要評価項目は、ITT-E を対象とした PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合であった。本試験の目的は、主要有効性評価項目及び共主要有効性評価項目について、BE1116 と血漿を比較することであり、非劣性試験としてデザインされた。

- 3001 試験は、前向き、非盲検、非対照、多施設共同第 III 相試験であり、欧州諸国における、ビタミン K 依存性血液凝固因子の是正に関連する複数の効能又は効果に対する BE1116 承認の根拠資料の一つとなった。43 例の被験者が BE1116 の投与を受けた。いずれの被験者も VKA の投与を受けており、緊急の外科的介入又は侵襲的診断介入を要していた被験者が 26 例、急性出血を呈していた被験者が 17 例であった。BE1116 の用量（第 IX 因子として 25、35 又は 50 IU/kg）は、ベースラインの PT-INR に基づき算出した。ACCP ガイドラインに従いビタミン K の投与を推奨した。主要有効性評価項目は、Intention-to-treat 解析対象集団（ITT）（用量に関わらず治験薬の投与を受けた被験者）を対象とした PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合であった。副次的有効性評価項目は治験責任医師の評価による臨床的有効性であった。
- 201KO 試験は、前向き、非盲検、非対照、多施設共同第 II 相臨床試験として実施した。30 例の被験者が BE1116 の投与を受けた。重度の肝疾患を有する被験者が 22 例、VKA の投与を受けている被験者が 8 例であった。BE1116 は、Quick 値が 40～50%（出血リスクの低い外科手術の場合）又は 100%（重篤出血又は出血リスクの高い外科手術の場合）となるように算出した個別の用法・用量を用いて 1 回以上投与した。主要有効性評価項目は、各血液凝固因子の濃度、生体内回収率（IVR）及び Quick 値であった。副次的有効性評価項目として担当医の評価による臨床的有効性を評価した。
- 医師主導試験である Preston 2002 試験は、42 例の被験者を対象に非盲検、非対照、多施設共同試験として実施した。いずれの被験者も VKA の投与を受けており、緊急の外科手術を要していた被験者が 5 例、急性出血を呈していた被験者が 37 例であった。選択／除外基準を限定し、臨床的に多様な集団の登録を可能にした。BE1116 の用量（25、35 及び 50 IU/kg）は、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験と同様にベースラインの PT-INR に基づき算出した。主要評価項目は PT-INR の是正率であった。
- 医師主導試験である Evans 2001 試験は、10 例の被験者を対象に非盲検、非無作為化、非対照、単施設試験として実施した。VKA による抗凝固作用の是正を緊急に必要とし、PT-INR が 8.0 超であることを被験者の要件とした。BE1116 の用量は、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験と異なり、第 IX 因子として 30 IU/kg であった。主要評価項目は臨床反応、PT-INR 及び各血液凝固因子の濃度であった。

2.7.3.1.2.　有効性に関する評価項目

2.7.3.1.2.1.　　臨床的有効性の評価

臨床的有効性評価の詳細については、国内で実施した 3004 試験並びに海外で実施した 3003 試験、3002 試験及び 3001 試験を中心に以下に考察する。Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験では、臨床的有効性の定義を規定しなかった。201KO 試験では治験責任医師による有効性評価の報告はなかった。なお、臨床的有効性の評価項目の定義に、止血に直接関連した客観的指標を取り入れることを試みており、3002 試験では、有効性の判定にバイアスがかかることを防ぐため、試験治療に対して盲検化された EAB が適格性評価及び主要有効性評価を行った。

臨床的有効性の定義：3004 試験

3004 試験の止血効果は、副次評価項目として、出血群では進行中の急性重篤出血の止血に関する医師の評価（表 2.7.3-1 参照）、手術群では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（表 2.7.3-2 参照）を用いた。

表 2.7.3-1　止血効果の各評価の定義（3004 試験［出血群］）

評価	定義
優 （有効）	目に見える出血： 投与終了後 1 時間以内に止血が認められ、追加の凝固介入を必要としない。 目に見えない出血： 筋骨格系出血：投与終了後 1 時間以内に鎮痛が得られる、あるいは腫脹の増大が認められない、あるいは出血の客観的徴候の明らかな改善が得られ、かつ 24 時間の間に状態の悪化が認められない。 ICH : 24 時間の時点で再度実施された CT スキャンで、ベースラインと比較した血腫量の増加が 20%以下。 上記以外の目に見えない出血（例：胃腸出血）： 24 時間の時点で**、ベースラインと比較したヘモグロビン／ヘマトクリット*の減少がいずれも 10%以下（PRBC によって最初にヘモグロビン減少を是正、輸血のトリガー値はヘモグロビン ≤8 ±1 g/dL ［すなわち、ヘモグロビン ≤8 ±1 g/dL である場合は PRBC を輸血］）。 出血の全タイプについて：治験薬の初回投与後、追加の血漿、血液製剤及び／又は凝固因子製剤を必要としない。血液製剤とは全血製剤を意味し、PRBC を含まない。
良 （有効）	目に見える出血： 投与終了後 1 時間超～4 時間以内の間に止血が認められ、追加の凝固介入を必要としない。 目に見えない出血： 筋骨格系出血 : 投与終了後 1 時間超～4 時間以内の間に鎮痛が得られる、あるいは腫脹の増大が認められない、あるいは出血の客観的徴候の明らかな改善が得られる、かつ 24 時間の間に状態の悪化が認められない。 ICH: 24 時間の時点で再度実施された CT スキャンで、ベースラインと比較した血腫量の増加が 20%超～35%以下。 上記以外の目に見えない出血（例：胃腸出血）： 24 時間の時点**のベースラインと比較したヘモグロビン／ヘマトクリット*の減少がいずれも 10%超～20%以下（PRBC で最初にヘモグロビン減少を是正、輸血のトリガー値はヘモグロビン ≤8 ±1 g/dL［すなわち、ヘモグロビン ≤8 ±1 g/dL である場合は PRBC を輸血］）。 出血の全タイプについて：治験薬の初回投与後、2 単位を超える追加の血漿、血液製剤及び／又は凝固因子製剤を必要としない。血液製剤とは全血製剤を意味し、PRBC を含まない。

表 2.7.3-1　止血効果の各評価の定義（3004 試験［出血群］）（続き）

評価	定義
劣／無 （無効）	目に見える出血： 投与終了後 4 時間を超えてから止血が認められ、及び／又は追加の凝固介入を必要とする（例：血漿、全血製剤又は凝固因子製剤）。 目に見えない出血： 筋骨格系出血：投与終了後 4 時間までに改善が得られない、及び／又は 24 時間の間に症状悪化 ICH：24 時間の時点で再度実施された CT スキャンで、ベースラインと比較した血腫量の増加が 35%を超える。 上記以外の目に見えない出血： 24 時間の時点**のベースラインと比較したヘモグロビン／ヘマトクリット*の減少がいずれも 20%を超える（PRBC で最初にヘモグロビン減少を是正、輸血のトリガー値はヘモグロビン ≤8 ±1 g/dL［すなわち、ヘモグロビン ≤8 ±1 g/dL である場合は PRBC を輸血］）。 出血の全タイプについて：治験薬の初回投与後、2 単位を超える追加の血漿、血液製剤及び／又は凝固因子製剤を必要とする。血液製剤とは全血製剤を意味し、PRBC を含まない。

筋骨格系出血の場合、疼痛、腫脹及び出血の徴候は典型的な症状と考えられ、またベースラインに認められるものと予想される。
* 効果の評価において、「優」、「良」又は「劣／無」の評価に、ヘモグロビン又はヘマトクリットの最小減少率（%）を使用すること。
** 24 時間の補正ヘモグロビン／ヘマトクリット値の算出について：PRBC 輸血の 1 単位につき、一般にヘモグロビンの 1 g/dL 増加又はヘマトクリットの 3%増加がみられる。実変化量は、ベースラインと投与後 24 時間における補正ヘモグロビン／ヘマトクリット値の差と定義される。
引用：5.3.5.2.6 項、16.1.1 章治験実施計画書（第 2 版）、表 5 改変

表 2.7.3-2　止血効果の各評価の定義（3004 試験［手術群］）

分類	定義
非常に良好	外科手術又は侵襲的処置における止血は、通常の止血と臨床的に有意な差はない。
良好	外科手術又は侵襲的処置における止血は、量及び質において軽度に異常である（わずかに血がにじんでいる）。
議論の余地あり	外科手術又は侵襲的処置における止血は中等度に異常である（コントロールできる出血）。
なし	外科手術又は侵襲的処置における止血は、量及び質において極めて異常である（コントロールが困難な重度の出血）。

引用：5.3.5.2.6 項、16.1.1 章治験実施計画書（第 2 版）、表 7 改変

臨床的有効性の定義：3003 試験

3003 試験は、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する被験者において BE1116 を血漿と比較した非盲検、無作為化試験であった。止血効果の主要評価項目は、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。止血効果の各評価（「優」、「良」及び「劣／無」）の定義を、予想失血量（PBL）及び実際の失血量（ABL）の差に応じて表 2.7.3-3 及び表 2.7.3-4 に示す。

緊急の外科手術の終了（皮膚縫合の終了又は同等の処置）直後に、その手術を行った外科医又は医師が臨床的判断により被験者の術中の止血状態を「正常」、「軽度の異常」又は「中等度から重度の異常」のいずれかに評価した。

PBL は、外科医が手術の開始前に予想した、凝固障害のない患者が同じ外科手術又は処置を受けた場合の失血量とした。ABL は、緊急の外科手術中の麻酔医の記録に基づくこととした。緊急の外科手術中に麻酔医が不在であった場合には、処置を行う外科医又は医師が ABL を推定した。ABL には、処置では不可避と考えられる失血量及び外科手術・処置に伴う予測できない合併症による予想外の失血量の両方を含めた。

頭蓋内、脊髄及び眼内手術については、いずれも ABL が PBL を上回った場合に、止血効果の主観的評価に関わらず「劣／無」と評価した。有効性の主解析は、表 2.7.3-3 及び表 2.7.3-4 に定義した止血効果の評価に基づき実施した。なお、主解析では、止血効果の評価が「優」又は「良」の場合を「有効」、「劣／無」の場合を「無効」と 2 値で判定した結果を用いた。

表 2.7.3-3　止血効果の各評価の定義（ABL と PBL の差が 50 mL 超の場合）（3003 試験）

評価	定義
優 （有効）	被験者は、治験薬の投与開始から緊急の外科手術の開始までの間、血液凝固物質を含有する製剤（血漿、全血製剤又はその他の凝固因子含有製剤と定義、ただし、濃厚赤血球［PRBC］及び血小板は除く）の追加投与を受けなかった； かつ 被験者に正常な止血（凝固障害のない患者が同様の処置を受けた後に予想される止血と同等の止血の達成と定義）が認められた； かつ 被験者の手術中の推定 ABL の超過率が当該外科手術で PBL の 20%以下であった。
良 （有効）	被験者は、治験薬の投与開始から緊急の外科手術の開始までの間、血液凝固物質を含有する製剤（血漿、全血製剤又はその他の凝固因子含有製剤と定義、ただし、PRBC 及び血小板は除く）の追加投与を受けなかった； かつ 被験者に正常な止血（凝固障害のない患者が同様の処置を受けた後に予想される止血と同等の止血の達成と定義）が認められ、かつ、被験者の手術又は処置中の推定 ABL の超過率が当該外科手術で PBL の 20%を超えていたが、30%以下であった； 又は 被験者に軽度の止血異常（凝固障害のない患者が同様の処置を受けた後に予想される出血と比べて量的及び／又は質的［軽度の毛細血管出血又は止血を達成するまでの時間の延長など］にわずかな出血の増大と定義）が認められ、かつ、被験者の手術中の推定 ABL の超過率が、当該外科手術で PBL の 30%以下であった。
劣／無 [a)] （無効）	被験者は、治験薬の投与開始から緊急の外科手術の開始までの間、血液凝固物質を含有する製剤（血漿、全血製剤又はその他の凝固因子含有製剤と定義、ただし、PRBC 及び血小板は除く）の追加投与を受けた； 又は 被験者は、治験薬の投与開始から緊急の外科手術の開始までの間、血液凝固物質を含有する製剤（血漿、全血製剤又はその他の凝固因子含有製剤と定義、ただし、PRBC 及び血小板は除く）の追加投与を受けなかった； かつ 被験者に中等度から重度の止血異常（凝固障害のない患者が同様の処置を受けた後に予想される出血と比べて量的及び／又は質的［管理が困難な中等度から重度の出血］に中等度から重度の出血の増大と定義）が認められた； 又は 被験者の緊急手術中の推定 ABL の超過率が、当該外科手術で PBL の 30%を超えていた。

a) 頭蓋内、脊髄、眼内手術については、いずれも ABL が PBL を上回った場合に、止血効果の主観的評価に関わらず「劣／無」と評価した。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 6

表 2.7.3-4　止血効果の各評価の定義（ABL と PBL の差が 50 mL 以下の場合）（3003 試験）

評価	定義
優 （有効）	被験者は、治験薬の投与開始から緊急の外科手術の開始までの間、血液凝固物質を含有する製剤（血漿、全血製剤又はその他の凝固因子含有製剤と定義、ただし、PRBC 及び血小板は除く）の追加投与を受けなかった； かつ 被験者に正常な止血（凝固障害のない患者が同様の処置を受けた後に予想される止血と同等の止血の達成と定義）が認められた； かつ 被験者の手術中の推定 ABL の超過率が、当該外科手術で PBL の 20%以下であった。
良 （有効）	被験者は、治験薬の投与開始から緊急の外科手術の開始までの間、血液凝固物質を含有する製剤（血漿、全血製剤又はその他の凝固因子含有製剤と定義、ただし、PRBC 及び血小板は除く）の追加投与を受けなかった； かつ 被験者に正常な止血（凝固障害のない患者が同様の処置を受けた後に予想される止血と同等の止血の達成と定義）が認められ、かつ、被験者の手術又は処置中の推定 ABL の超過率が、当該外科手術で PBL の 20%を超えていた。 又は 被験者に軽度の止血異常（凝固障害のない患者が同様の処置を受けた後に予想される出血と比べて量的及び／又は質的［軽度の毛細血管出血又は止血を達成するまでの時間の延長など］にわずかな出血の増大と定義）が認められた。
劣／無 a) （無効）	被験者は、治験薬の投与開始から緊急の外科手術の開始までの間、血液凝固物質を含有する製剤（血漿、全血製剤又はその他の凝固因子含有製剤と定義、ただし、PRBC 及び血小板は除く）の追加投与を受けた； 又は 被験者は、治験薬の投与開始から緊急の外科手術の開始までの間、血液凝固物質を含有する製剤（血漿、全血製剤又はその他の凝固因子含有製剤と定義、ただし、PRBC 及び血小板は除く）の追加投与を受けなかった； かつ 被験者に中等度から重度の止血異常（凝固障害のない患者が同様の処置を受けた後に予想される出血と比べて量的及び／又は質的［管理が困難な中等度から重度の出血］に中等度から重度の出血の増大と定義）が認められた。

a) 頭蓋内、脊髄、眼内手術については、いずれも ABL が PBL を上回った場合に、止血効果の主観的評価に関わらず「劣／無」と評価した。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 7

凝固製剤の追加投与の必要性、止血状態、ABL 及び PBL 別にまとめた止血効果の評価方法を表 2.7.3-5 に示す。なお、この評価方法は、頭蓋内、脊髄又は眼内手術で ABL が PBL を上回った場合には適用せず、その場合には「劣／無」と評価することとした。

表 2.7.3-5　止血効果の評価方法（3003 試験）

凝固製剤の追加投与の必要性 a)	止血状態	ABL	止血効果の評価	
			|ABL − PBL| >50 mL	|ABL − PBL| ≤50 mL
無	正常	ABL ≤1.2 PBL	優	優
		1.2 PBL <ABL ≤ 1.3 PBL	良	良
		ABL > 1.3 PBL	劣／無	良
	軽度の異常	ABL ≤1.2 PBL	良	良
		1.2 PBL <ABL ≤ 1.3 PBL	良	良
		ABL > 1.3 PBL	劣／無	良
	中等度から重度の異常	ABL ≤1.2 PBL	劣／無	劣／無
		1.2 PBL <ABL ≤ 1.3 PBL	劣／無	劣／無
		ABL > 1.3 PBL	劣／無	劣／無
有	正常	ABL ≤1.2 PBL	劣／無	劣／無
		1.2 PBL <ABL ≤ 1.3 PBL	劣／無	劣／無
		ABL > 1.3 PBL	劣／無	劣／無
	軽度の異常	ABL ≤1.2 PBL	劣／無	劣／無
		1.2 PBL <ABL ≤ 1.3 PBL	劣／無	劣／無
		ABL > 1.3 PBL	劣／無	劣／無
	中等度から重度の異常	ABL ≤1.2 PBL	劣／無	劣／無
		1.2 PBL <ABL ≤ 1.3 PBL	劣／無	劣／無
		ABL > 1.3 PBL	劣／無	劣／無

a) 「凝固製剤の追加投与の必要性」は、血漿、全血製剤又はその他の凝固因子含有製剤（ただし、PRBC 及び血小板は除く）の追加投与の必要性と定義した。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 8

本試験の実施中に、止血効果の評価基準の定義が数回変更された。当初、止血効果の定義は、より厳密に「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」とされていた。緊急の外科手術又は侵襲的処置の終了（皮膚縫合の終了又は同等の処置）直後に、その処置を行った外科医又は医師が、臨床的判断により被験者の術中の止血状態を「正常」、「軽度の異常」又は「重度の異常」のいずれかに評価しなければならなかった（治験実施計画書改訂第 5 版 追補 2.0、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［5.3.5.1.2.1 項、16.1.1-4 章参照］）。その後、この止血効果の定義は、実施される手術及びそれらに伴う失血量の多様性に起因する術前の PBL の推定値と ABL との比較値のばらつきに対応するため（ABL と PBL の差が 50 mL 以下で、頭蓋内、脊髄及び眼内手術である場合は、ABL が PBL を上回った場合に止血効果の主観的評価に関わらず「劣／無」と評価することとした）、また治験責任医師が「中等度から重度の止血異常」と

評価する可能性に対応するために改訂された（治験実施計画書改訂第 7 版 追補 3.0、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［5.3.5.1.2.1 項、16.1.1-5 章参照］）。最終的には、副次的評価項目の総数を 4 項目に減らし、残りの副次的評価項目（及びそれ以前の「その他の評価項目」）を「探索的評価項目」に変更した（治験実施計画書改訂第 8 版 追補 4.0、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［5.3.5.1.2.1 項、16.1.1-6 章参照］）。主要及び副次的評価項目の変更に関する考察は、3003 試験の CSR 第 3.0 版（5.3.5.1.2.1 項、9.7.1 章参照）に示す。

臨床的有効性の定義：3002 試験

3002 試験は、急性重篤出血を呈する被験者において BE1116 を血漿と比較した非盲検、無作為化試験であった。主要有効性評価項目である、進行中の重篤出血の止血効果は、盲検化された独立した EAB が、試験開始前に定めた定義に基づき「優」、「良」又は「劣／無」として評価した（表 2.7.3-6 参照）。この評価は、投与開始から投与開始後 24 時間までの間に実施した。

EAB 委員には、EAB 規定に示されたデータを提供した（5.3.5.1.1.1 項、16.1.1.6 章参照）。評価されたデータは、ヘモグロビン、ヘマトクリット、被験者への輸血又は止血剤の投与、有害事象データ及びコンピューター断層撮影（CT）又は内視鏡検査などの追加的な検査結果を含む臨床経過の記載であった。投与群への割付け、治療パラメーター（投与時間など）及びベースライン後の PT-INR に対する EAB の盲検性は維持された。止血効果は、止血効果の評価が「優」又は「良」の場合を「有効」、「劣／無」の場合を「無効」と 2 値で判定した。

被験者の評価を可能な限り一貫したものにするため、止血効果の各評価の定義（表 2.7.3-6 参照）を策定した。出血は、「目に見える出血」又は「目に見えない出血」のいずれかに分類し、「目に見えない出血」はさらに「筋骨格系出血」、「頭蓋内出血（ICH）」又は「上記以外の目に見えない出血」に分類した。各出血のカテゴリーについて評価時期を規定し、評価方法を記述した。盲検化された EAB による全体的評価では、評価のための量的基準に加えて、特定の出血に関する質的データ（経鼻胃管ドレナージ、超音波、胃腸内視鏡又は CT スキャンなど）も考慮に入れてよいこととした。これにより、主要有効性評価に各被験者の全体的な臨床的止血の結果が反映されるようにした。

本試験の実施中又は終了後に、止血効果の主要評価基準の定義が数回変更された。まず、米国食品医薬品局（FDA）の要求に応じて、本試験の実施中に、「目に見える出血」又は「目に見えない筋骨格系出血」を呈する被験者の主要有効性評価項目が修正され、これに伴い、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付で治験実施計画書が改訂された（第 5 版 追補 3.0）。試験開始前に規定した測定時点が、当初の投与開始後 3 時間及び 6 時間から、投与終了後 1 時間及び 4 時間に変更された。また、治験薬全量の活性（及び有効性評価から得られる因子補充の速度）を示す主要有効性データが得られるよう止血効果の主要評価の時期が修正された。治験実施計画書の（第 5 版 追補 3.0 の）改訂前後に組み入れた被験者間で可能な限り一貫性が保たれるよう、（血漿の投与時間を約 2 時間と想定し）評価の時間差として 2 時間が設定された。投与開始を起点とする当初設定していた評価項目は、止血効果の副次的有効性評価項目として再設定された。さらに、試験

終了後、統計解析計画書（SAP）が修正され、投与開始後 24 時間以内に試験に関連しない血漿、全血製剤又は凝固因子製剤の投与を受けた全ての被験者では、治験責任医師又は EAB の評価に関わらず、止血効果が「劣／無」と評価することとした（表 2.7.3-6 には、この変更は含まれていない）。

主解析では EAB による評価（試験治療に対し盲検化）を用い、治験責任医師による評価（試験治療に対し非盲検）は副次的解析で用いた。

表 2.7.3-6　止血効果の各評価の定義（3002 試験）

評価	定義
優 （有効）	目に見える出血： 投与終了後 1 時間以内に止血が認められ、追加の凝固介入を必要としない。 目に見えない出血： 筋骨格系出血：投与終了後 1 時間以内に鎮痛が得られる、あるいは腫脹の増大が認められない、あるいは出血の客観的徴候の明らかな改善が得られ、かつ 24 時間の間に状態の悪化が認められない。 ICH: 3 時間及び 24 時間の時点で再度実施された CT スキャンで、ベースラインと比較した血腫量の増加が 20%以下。 上記以外の目に見えない出血（例：胃腸出血）： ベースラインと比較したヘモグロビン／ヘマトクリット*の減少が 24 時間の時点**で、いずれも 10%以下（PRBC によって最初にヘモグロビン減少を是正、輸血のトリガー値はヘモグロビン ≤ 8 ±1 g/dL ［すなわち、ヘモグロビン ≤ 8 ±1 g/dL である場合は PRBC を輸血］）。 出血の全タイプについて：治験薬の初回投与後、追加の血漿、血液製剤及び／又は凝固因子製剤を必要としない。*** 注： 全体的評価においては、特定の出血部位に関する追加の診断データ（経鼻胃管、超音波、胃腸内視鏡又は CT スキャンなど）も考慮した。 筋骨格系出血の場合、疼痛、腫脹及び出血の徴候は典型的な症状であり、ベースラインですでに認められるものと想定した。 * 止血効果の評価では、ヘモグロビン又はヘマトクリットの減少率（%）を用い、低い順に「優」、「良」又は「劣／無」と評価した。 ** 24 時間の補正ヘモグロビン／ヘマトクリット値の算出：PRBC 輸血の 1 単位につき、一般にヘモグロビンが 1 g/dL 又はヘマトクリットが 3%増加する。 *** 血液製剤とは全血製剤を意味し、PRBC を含まない。 PRBC 輸血の 1 単位につき、一般にヘモグロビンが 1 g/dL 又はヘマトクリットが 3%増加する。実際の変化量は、ベースライン及び投与後 24 時間の時点での補正ヘモグロビン／ヘマトクリット値の差と定義した。

表 2.7.3-6　止血効果の各評価の定義（3002 試験）（続き）

評価	定義
良 （有効）	目に見える出血： 投与終了後 1 時間超～4 時間以内の間に止血が認められ、追加の凝固介入を必要としない。 目に見えない出血： 筋骨格系出血：投与終了後 1 時間超～4 時間以内の間に鎮痛が得られる、あるいは腫脹の増大が認められない、あるいは出血の客観的徴候の明らかな改善が得られる、かつ 24 時間の間に状態の悪化が認められない。 ICH: 24 時間の時点で再度実施された CT スキャンで、ベースラインと比較した血腫量の増加が 20%超～35%以下。 上記以外の目に見えない出血（例：胃腸出血）： ベースラインと比較したヘモグロビン／ヘマトクリット*の減少が 24 時間の時点**で、いずれも 10%超～20%以下（PRBC で最初にヘモグロビン減少を是正、輸血のトリガー値はヘモグロビン ≤8 ±1 g/dL［すなわち、ヘモグロビン ≤8 ±1 g/dL である場合は PRBC を輸血］）。 出血の全タイプについて：治験薬の初回投与後、2 単位を超える追加の血漿、血液製剤及び／又は凝固因子製剤を必要としない。*** 注： 全体的評価においては、特定の出血部位に関する追加の診断データ（経鼻胃管、超音波、胃腸内視鏡又は CT スキャンなど）も考慮した。 筋骨格系出血の場合、疼痛、腫脹及び出血の徴候は典型的な症状であり、ベースラインですでに認められるものと想定した。 * 止血効果の評価では、ヘモグロビン又はヘマトクリットの減少率（%）を用い、低い順に「優」、「良」又は「劣／無」と評価した。 ** 24 時間の補正ヘモグロビン／ヘマトクリット値の算出：PRBC 輸血の 1 単位につき、一般にヘモグロビンが 1 g/dL 又はヘマトクリットが 3%増加する。 *** 血液製剤とは全血製剤を意味し、PRBC を含まない。 PRBC 輸血の 1 単位につき、一般にヘモグロビンが 1 g/dL 又はヘマトクリットが 3%増加する。実際の変化量は、ベースライン及び投与後 24 時間の時点での補正ヘモグロビン／ヘマトクリット値の差と定義した。
劣／無 （無効）	目に見える出血： 投与終了後 4 時間を超えてから止血が認められ、及び／又は追加の凝固介入を必要とする（例：血漿、全血製剤又は凝固因子製剤）。 目に見えない出血： 筋骨格系出血：投与終了後 4 時間までに改善が得られない、及び／又は 24 時間の間に症状悪化。 ICH : 24 時間の時点で再度実施された CT スキャンで、ベースラインと比較した血腫量の増加が 35%を超える。 上記以外の目に見えない出血： ベースラインと比較したヘモグロビン／ヘマトクリット*の減少が 24 時間の

表 2.7.3-6　止血効果の各評価の定義（3002 試験）（続き）

評価	定義
	時点**で、いずれも 20%を超える（PRBC で最初にヘモグロビン減少を是正、輸血のトリガー値はヘモグロビン ≤8 ±1 g/dL［すなわち、ヘモグロビン ≤8 ±1 g/dL である場合は PRBC を輸血］）。 出血の全タイプについて：治験薬の初回投与後、2 単位を超える追加の血漿、血液製剤及び／又は凝固因子製剤を必要とする。*** 注： 全体的評価においては、特定の出血部位に関する追加の診断データ（経鼻胃管、超音波、胃腸内視鏡又は CT スキャンなど）も考慮した。 全体的評価においては、BE1116 又は血漿に反応しない、基礎疾患に関連した管理不能な出血を考慮した。 筋骨格系出血の場合、疼痛、腫脹及び出血の徴候は典型的な症状であり、ベースラインですでに認められるものと想定した。 * 止血効果の評価では、ヘモグロビン又はヘマトクリットの減少率（%）を用い、低い順に「優」、「良」又は「劣／無」と評価した。 ** 24 時間の補正ヘモグロビン／ヘマトクリット値の算出：PRBC 輸血の 1 単位につき、一般にヘモグロビンが 1 g/dL 又はヘマトクリットが 3%増加する。 *** 血液製剤とは全血製剤を意味し、PRBC を含まない。 PRBC 輸血の 1 単位につき、一般にヘモグロビンが 1 g/dL 又はヘマトクリットが 3%増加する。実際の変化量は、ベースライン及び投与後 24 時間の時点での補正ヘモグロビン／ヘマトクリット値の差と定義した。

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 5

臨床的有効性の定義：3001 試験

3001 試験は、ビタミン K 依存性血液凝固因子の是正に関連し、欧州における複数の適応症に対する BE1116 の承認の裏付けとなった非盲検、非対照、多施設共同第 III 相試験であった。主要有効性評価項目は、ITT（治験薬を一部でも投与された被験者）における PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合であった。副次的有効性評価項目は、増分 IVR 及び従来の IVR 並びに血液凝固因子の血漿中濃度の測定値とした。臨床的有効性は副次的有効性評価項目として評価し、部分的に PT-INR データの影響が認められた。治験責任医師は、表 2.7.3-7 に示す評価基準に従って、進行中の出血に対する止血効果又は外科的介入時の過剰出血の回避効果を評価し、「非常に良好」又は「良好」の場合を「有効」とした。

表 2.7.3-7　止血効果の各評価の定義（3001 試験）

分類	定義
非常に良好	速やかな止血及び／又は PT-INR の速やかな低下が得られる。 外科手術における止血状態は、通常の止血と比べて臨床的に有意な差はない。
良好	止血が遅延及び／又は PT-INR の低下が遅延する（1 時間超～2 時間）。 外科手術における止血状態は、量的及び／又は質的に軽度の異常である（わずかに血がにじんでいる）。
議論の余地あり	止血及び PT-INR の低下に 2 時間超を要する。 外科手術における止血状態は中等度の異常である（コントロールできる出血）。
なし	出血に対する作用が完全に欠如し、PT-INR の低下が不十分である。 外科手術における止血状態は、量的及び質的に極めて異常である（コントロールが困難な重度の出血）。

引用：5.3.5.2.1-1 項、9.5.1.1 章

臨床的有効性の定義：その他の試験

201KO 試験：201KO 試験は、非盲検、非対照、多施設共同第 II 相試験であった。主要有効性評価項目は血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C の濃度、IVR 及び Quick 値であり、臨床的有効性は副次的有効性評価項目として評価した。BE1116 投与の臨床的有効性は、治験責任医師が、「非常に良好」、「良好」、「疑わしい」、「なし」又は「判定不能」のいずれかとして評価した。有効性の定義は、試験開始前に定められていなかった。

Evans 2001 試験：Evans 2001 試験は、非盲検、非対照試験であった。評価項目は、臨床反応、PT-INR 及び血液凝固因子濃度であり、治験責任医師が BE1116 の投与に対する各被験者の臨床的反応について所見を示した。この所見に用いられた評価基準については記述がなく、臨床的反応は全て良好と判定された。

2.7.3.1.2.2.　PT-INR の評価

VKA の薬効薬理及び管理に関する ACCP ガイドラインでは、PT-INR の上昇を呈する出血患者には、PT-INR 是正の緊急性に応じて血漿、プロトロンビン複合体濃縮製剤又は遺伝子組換え第 VII 因子製剤を投与することを推奨している。米国では、PT-INR は出血患者への血漿の投与を決定する際に重要な意味を持つことから、欠乏しているビタミン K 依存性血液凝固因子を補充する製剤の評価においては PT-INR が必須評価項目となっている。また、3004 試験の試験計画の立案に際しても同様に、医薬品医療機器総合機構との治験相談を経て PT-INR が主要評価項目として採用された。

PT-INR は、VKA に関連する因子欠乏症の頑健で、定量的かつ客観的な尺度となる。臨床試験の評価項目としての PT-INR の信頼性には、第 IX 因子と比べると第 II、第 VII 及び第 X 因子などいくつかの因子濃度の欠乏状態に対する感度に偏りがあるという問題があるものの、PT-INR により 1 つの検査で複数のビタミン K 依存性因子欠乏症を評価する手段が得られる。

BE1116 の各臨床試験では、凝固の生物学的分析評価項目として PT-INR（又は 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）を測定している。さらに、臨床評価項目とは異なり、PT-INR データは試験間での併合が最も容易であるため、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験から得られた併合 PT-INR データを 2.7.3.3.2.4 項で比較して論じた。

PT-INR の評価：3004 試験（5.3.5.2.6 項、9.5.1.1 章参照）

3004 試験では、主要有効性評価項目及び副次的有効性評価項目として、FAS の全被験者並びに出血群及び手術群別に PT-INR の評価を実施した。

- 主要有効性評価項目：ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分に測定した PT-INR
- 副次的有効性評価項目：BE1116 投与開始から PT-INR 是正（PT-INR が 1.3 以下まで低下と定義）までの時間
- 副次的有効性評価項目：ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分、1、3、6、12 及び 24 時間の PT-INR

PT-INR の評価：3003 試験（5.3.5.1.2.1 項、9.6.4.2 章、9.6.4.4 章、9.6.4.5 章参照）

3003 試験では、共主要有効性評価項目並びに副次的及び探索的有効性評価項目として、投与群別の PT-INR の評価を実施した。

- 共主要有効性評価項目：ITT-E（2.7.3.1.3 項に定義）における PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合
- 副次的有効性評価項目：投与開始から PT-INR 是正までの時間
  PT-INR 是正までの時間に関するデータは、生命表及びそれぞれの生存期間グラフに投与群別に要約した。PT-INR 是正が認められない期間のデータ又は PT-INR の是正が認められなかった被験者のデータは、PT-INR 是正が認められなかった最長期間で打切りとした。
- 探索的有効性評価項目：投与開始後 30 分の PT-INR が 1.3 以下まで低下した被験者の割合
- 探索的有効性評価項目：投与開始後 1、3、6 及び 24 時間に PT-INR が 1.3 以下まで低下した被験者の割合
- 探索的有効性評価項目：無作為化から PT-INR 是正までの時間

PT-INR の評価：3002 試験（5.3.5.1.1.1 項、9.7.4.2 章、9.7.4.4 章参照）

3002 試験では、共主要有効性評価項目並びに副次的及びその他の有効性評価項目として投与群別の PT-INR の評価を実施した。

- 共主要有効性評価項目：ITT-E（2.7.3.1.3 に定義）における PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合
- 副次的有効性評価項目：投与開始から PT-INR 是正までの時間

- 副次的有効性評価項目：無作為化から PT-INR 是正までの時間
  PT-INR 是正までの時間に関するデータは、生命表及びそれぞれの生存期間グラフに投与群別に要約した。PT-INR 是正が認められない期間のデータは、PT-INR 是正が認められなかった最長期間で打切りとした。
- その他の有効性評価項目：投与開始後 30 分の PT-INR が 1.3 以下まで低下した被験者の割合

PT-INR の評価：3001 試験（5.3.5.2.1-1 項、9.5.1.1 章参照）

3001 試験では、主要有効性評価項目を ITT における PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合として PT-INR を評価した。

PT-INR の評価：その他の試験

201KO 試験（5.3.5.2.2-2 項、3.4.1.2 章及び 3.4.1.5 章参照）：201KO 試験では、主解析にベースライン、BE1116 の投与終了後 10、30 及び 60 分の Quick 値より算出した Quick 値の上昇を含めた。Quick 値は、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である（Quick 値 100%は PT-INR で約 1 に相当する）。

Preston 2002 試験（5.3.5.2.4 項、4.1 章参照）：ベースライン、投与後 20 分、1 時間及び 2 時間の値の記述統計により PT-INR を評価した。PT-INR の完全な是正は、BE1116 の投与後 20 分以内の PT-INR が 1.3 未満と定義した。個々の被験者のデータは報告書に記載がない。

Evans 2001 試験（5.3.5.2.5 項、3.3 章参照）：ベースライン、投与後 30 分、6～8 時間、24 時間及び 48 時間の値の記述統計により PT-INR を評価した。個々の被験者のデータは報告書に記載がない。

2.7.3.1.2.3.　その他の有効性評価項目

BE1116 の有効性の評価では、臨床的有効性及び PT-INR 以外にも副次的有効性評価項目又は探索的項目として多くの有効性評価項目を設定した。主な有効性評価項目を以下に示す。本臨床的有効性では、以下の有効性評価項目のうち、3004 試験、3003 試験又は 3002 試験の副次的有効性評価項目を中心に結果の概略について記載する。その他の有効性評価項目の詳細については、各試験の 2.7.6 項又は CSR に記載している。

- IVR 並びに血液凝固第 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 の血漿中濃度（3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験）
  なお、各試験の血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子、プロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度並びに IVR は、2.7.2.2 項及び 2.7.2.3 項に要約し、個々の試験の総括報告書では有効性解析と合わせて記載する。
- 投与開始後から 24 時間までの血液製剤及び／又は止血剤の使用の有無（3004 試験）

- 投与開始後から 24 時間までの赤血球輸血の有無（3004 試験）
- 赤血球（PRBC 又は全血製剤）の輸血の使用（3004 試験及び 3003 試験）
  なお、3004 試験は BE1116 投与開始から 24 時間後までの期間、3003 試験は外科手術の開始から 24 時間後までの期間とした。
- 外科手術の開始から開始後 24 時間までの間に投与された赤血球の総単位数（PRBC 又は全血製剤）（3003 試験）
- 止血効果の副次的判定：「目に見える出血」及び「目に見えない筋骨格系出血」に対する止血効果（投与開始後 3 時間及び 6 時間の時点で測定）（3002 試験）
- PRBC の総輸血量及び PRBC の輸血を 1 回以上受けた被験者の割合（3002 試験）
- 試験で規定されていない血液製剤及び／又は止血剤の使用（3004 試験及び 3002 試験）
  なお、3004 試験では BE1116 投与開始から 24 時間後までの期間、3002 試験は無作為化から投与開始後 24 時間までの期間とした。
- Day 45 の全死因死亡率（3004 試験、3003 試験及び 3002 試験）
- ICH 患者における修正ランキンスケール（mRS）により評価された神経学的転帰（3004 試験、3003 試験及び 3002 試験）
- PBL と ABL の手技ごとの比較（3004 試験の手術群及び 3003 試験）
- 創部ドレナージ量（3004 試験の外科手術又は侵襲的処置の被験者及び 3003 試験）
- 縫合終了から創部ドレナージ停止までの時間（ドレーン留置時間）（3004 試験の手術群）

2.7.3.1.3.　有効性解析に用いた解析対象集団

各臨床試験では、以下の解析対象集団が用いられた。

3004 試験（5.3.5.2.6 項、9.7.1.1 章、11.1 章参照）：全ての有効性解析は FAS を対象として実施した。FAS は、同意書を提出し、スクリーニング後に本治験への組入れに適格であることが確認された全ての被験者 11 例であった。

3003 試験（5.3.5.1.2.1 項、9.6.3 章、11.1 章参照）：3 つの有効性解析対象集団（ITT、ITT-E 及び治験実施計画書に適合した［PP］解析対象集団）の定義を以下に示す。

- ITT：ITT は、179 例（BE1116 群：89 例、血漿群：90 例）であった。ITT には、無作為化され投与を受けた 176 例（BE1116 群 88 例、血漿群 88 例）全ての被験者、並びに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 3 例（BE1116 群：1 例、血漿群：2 例）の被験者を含めた。さらに 2 例の被験者が無作為化されたが、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。
- ITT-E：治験薬投与前の PT-INR が 1.3 を超えており、本試験参加の適格性基準である緊急の外科手術又は緊急の侵襲的処置を受けた全ての被験者。ITT-E は、168 例（BE1116

群：87 例、血漿群：81 例）であった。8 例（BE1116 群：1 例、血漿群：7 例）の被験者は、手術が実施されなかった、又は延期されたため ITT-E から除外した。

- PP 解析対象集団：ITT-E のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者を除いた全ての被験者。PP 解析対象集団は、162 例（BE1116 群：86 例、血漿群：76 例）であった。ITT-E に含まれた被験者のうち、止血効果の主要判定を受けなかった被験者（BE1116 群：1 例、血漿群：2 例）又は治験薬の投与量が予定量の 70%未満であった被験者（血漿群：3 例）計 6 例を除外した。

3002 試験（5.3.5.1.1.1 項、9.7.3 章参照）：3 つの有効性解析対象集団（ITT、ITT-E 及び PP 解析対象集団、定義は 3003 試験とほぼ同様）を以下に示す。

- ITT：ITT は、試験の適格者であり、無作為化された全ての被験者とした。ITT は、216 例（BE1116 群：107 例、血漿群：109 例）であった。
- ITT-E：治験薬の投与を受けた全ての被験者のうち、急性重篤出血を呈し、本試験参加の適格性基準である出血に対する治験薬投与前の PT-INR が 1.3 を超えていた被験者で、EAB 規定に記載された手順に従い、EAB が決定した被験者を ITT-E とした。さらに、治験実施計画書改訂第 5 版 追補 3.0 以前に組み入れられた目に見える出血群及び目に見えない筋骨格系出血群の被験者で、EAB が主要有効性評価項目を判定するための情報が不十分であった被験者は、止血効果を「劣／無」と判定し、ITT-E から除外した。ITT-E は、202 例（BE1116 群：98 例、血漿群：104 例）であった。
- PP 解析対象集団：ITT-E のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱（主要有効性評価項目が欠測、治験薬の投与量が予定量の 70%未満、治験薬の投与前の PT-INR が 2 未満及び無作為割り付けされた治療とは異なる治療を受けた）が認められた被験者 12 例（BE1116 群：5 例、血漿群：7 例）を除外した 190 例（BE1116 群：93 例、血漿群：97 例）を PP 解析対象集団とした。

3001 試験（5.3.5.2.1-1 項、9.7.1.2 章、9.8.2 章参照）：解析対象集団の定義を以下に示す。

- ITT：一部でも BE1116 の投与を受けた全ての被験者 43 例であった。
- FAS：ITT のうち、以下の条件を満たした全ての被験者 38 例であった。
    - ベースラインの PT-INR の測定が BE1116 の投与前 2 時間以内に行われた被験者
    - ベースラインの PT-INR が 2 を超えていた被験者
- 治験実施計画書に適合（30 分）した（PP30 min）解析対象集団：FAS から以下を含む重大な治験実施計画書からの逸脱がみられた被験者を除外した解析対象集団は 34 例であった。
    - 治験実施計画書の遵守が不十分（BE1116 の投与量が予定量の 90%未満）であった被験者

- 治験薬の投与終了後 30 分以内に全血製剤、血漿又は血漿分画製剤の輸血を受けた被験者
- ベースラインの PT-INR 及び／又は有効性評価項目である投与終了後 30 分の時点での PT-INR に欠測値がある被験者及び／又は外科的介入時の進行中の出血に対する止血効果又は過剰出血の回避効果に関する治験責任医師の評価が得られなかった被験者

- 治験実施計画書に適合（3 時間）した（PP3h）解析対象集団：PP30 min 解析対象集団の全ての被験者から、治験薬の投与終了後 30 分から 3 時間までの間に全血製剤、血漿又は血漿分画製剤の投与を受けた被験者を除外した解析対象集団。PP3h 解析対象集団は 29 例であった。

201KO 試験（5.3.5.2.2-2 項、4.4 章参照）：ITT は、治験薬の投与を受けた全ての被験者は 30 例であった。治験薬の投与前に血漿の追加投与を受けた 1 例（被験者 03/02）を臨床的有効性の解析から除外した。

Preston 2002 試験（5.3.5.2.4 項、3.1 章参照）及び Evans 2001 試験（5.3.5.2.5 項、4.1 章参照）：全ての被験者を解析に含めた。解析被験者数は、Preston 2002 試験で 42 例、Evans 2001 試験で 10 例であった。

2.7.3.1.4.　有効性の解析方法

2.7.3.1.4.1.　　各試験の解析方法

有効性の解析は、各試験の治験実施計画書又は統計解析計画書等に従って実施した。各試験の解析方法の概略について以下に記載する。

解析方法：3004 試験

- 主要有効性評価項目：

  主解析データは、全被験者、並びに出血群及び手術群別に示した。

  PT-INR の是正を達成した被験者*の数と割合を、全被験者、並びに出血群及び手術群別に表にまとめた。

  日本人被験者 11 例のデータを評価した後、PT-INR の結果の平均値と各被験者の数値をプロットし､3002 試験及び 3003 試験で BE1116 を投与された被験者における BE1116 投与終了後から 30 分の PT-INR の分布と比較した。

  * BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が欠測の場合､以下の方法に従って取り扱うこととした。
    - BE1116 投与終了後 1 時間の PT-INR で補完した。
    - BE1116 投与終了後 1 時間の PT-INR が欠測の場合、BE1116 投与終了後 3 時間の PT-INR で補完した。

- BE1116 投与終了後 1 時間及び 3 時間の PT-INR が欠測の場合、PT-INR は補完せずに投与終了後 30 分の PT-INR は欠測値として取り扱った。

- 副次的有効性評価項目：
  手術群について、過剰出血の回避に関する医師の評価は「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た。出血群では、これらのカテゴリーは「優」、「良」及び「劣又は無」に分類した。全被験者を対象に評価の分布（被験者数及び割合）を示した。
  全被験者を対象に Kaplan-Meier 曲線を用いて PT-INR 是正までの時間を評価した。

解析方法：3003 試験

- 主要有効性評価項目：
  止血効果の主解析は、止血効果の判定別の被験者の割合における投与群間差（BE1116 群－血漿群）について、両側 95%信頼区間（CI）を Newcombe-Wilson スコア法を用いて算出することにより実施した。非劣性マージン（δ）は−10%とした。95% CI の下限が−10%を上回った場合、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結論することとした。ITT-E では、帰無仮説が棄却されなければ、非劣性は証明できないこととした。非劣性が証明できた場合、BE1116 の血漿に対する優越性についても検定した。ITT-E で、Newcombe-Wilson スコア法を用いて算出した両側 95% CI の下限が 0 より大きければ、優越性が証明されたと結論することとした。
  感度分析として、侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた ITT、ITT-E 及び PP 解析対象集団についても、主要有効性評価項目に関して非劣性を検定した。
- 共主要有効性評価項目：
  止血効果で BE1116 の非劣性が証明された場合は、共主要有効性評価項目である PT-INR の速やかな低下が認められた被験者*の割合について、血漿に対する BE1116 の非劣性を検定した。検定、仮説及び非劣性マージンは、止血効果の場合と同じ方法を用いた。非劣性が証明できた場合、BE1116 の血漿に対する優越性についても検定した。
  ITT-E について、主要有効性評価項目、共主要有効性評価項目のいずれにおいても BE1116 の血漿に対する非劣性が証明されたとき、本試験の目的は達成されたと考えた。事前に規定した階層型の仮説検定を用いたため、検定の多重性の調整は行わないこととした。
  感度分析として、侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた ITT、ITT-E 及び PP 解析対象集団についても、共主要有効性評価項目に関して非劣性を検定した。
  * BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が欠測の場合、「PT-INR の速やかな低下を示さなかった」と評価した。

- 副次的有効性評価項目：

  副次的有効性評価項目の有効性解析は全て、ITT-E 及び PP 解析対象集団を対象として補助解析として実施した。投与群間差（BE1116 群−血漿群）についての 95% CI を適宜算出した。イベントまでの時間のパラメーターは Kaplan-Meier 分析により評価した。リスク比及びその 95% CI を算出することにより、投与群間差の有無を評価した。

- 部分集団解析：

  特定の部分集団（国／地域、年齢層、性別、人種、VKA 療法の種類、VKA 療法の理由及び外科手術又は侵襲的処置の種類を含む）に対して主要及び共主要有効性評価項目並びに副次的有効性評価項目の解析を実施した。

解析方法：3002 試験

- 主要有効性評価項目：

  止血効果の主解析は、止血効果の判定が「有効」であった被験者の割合における投与群間差（BE1116 群－血漿群）について、両側 95% CI を Farrington and Manning 法を用いて算出することにより実施した。非劣性マージン（δ）は−10%とした。両側 95% CI の下限が−10%を上回った場合、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結論することとした。ITT-E で帰無仮説が棄却されなければ、非劣性は証明できないこととした。

  非劣性が証明できた場合、BE1116 の血漿に対する優越性についても検定した。ITT-E で、Farrington and Manning 法を用いて算出した両側 95% CI の下限が 0 より大きければ、BE1116 の血漿に対する優越性が証明されたと結論することとした。

  感度分析として、FDA の要請により、全ての被験者を投与終了後 4 時間に評価した解析、並びに全ての被験者を投与終了後 1 時間に評価した解析（ただし、投与時間が延長した被験者では、投与終了後 4 時間の転帰で補完した）などを含む追加解析を実施することにより、止血効果の主要判定の頑健性を評価した。

  止血効果の副次的解析は、3 つのカテゴリー（「優」、「良」及び「劣／無」）に基づいて実施した。Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた補助解析として、カテゴリー別の被験者の割合を投与群間で比較した。

- 共主要有効性評価項目：

  主要有効性評価項目で BE1116 の非劣性が証明された場合は、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者*の割合について、血漿に対する BE1116 の非劣性を検定した。検定法、仮説及び非劣性マージンは、止血効果の場合と同じ方法を用いた。非劣性が証明できた場合、BE1116 の血漿に対する優越性についても検定することとした。

  ITT-E で主要及び共主要有効性評価項目の両方について血漿に対する BE1116 の非劣性が証明できた場合、本試験の目的は達成されたと判断した。事前に規定した階層型の仮説検定を用いたため、検定の多重性の調整は行わないこととした。

感度分析として、FDA の要請により、投与開始後 24 時間までの間に血漿、血液製剤及び／又は血液凝固因子製剤（PRBC 及び血小板を除く）の追加投与を要した被験者において「PT-INR の速やかな低下を示さなかった」とした場合の解析などを実施した。

＊ BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が欠測の場合、「PT-INR の速やかな低下を示さなかった」と評価した。

- 副次的有効性評価項目：

副次的有効性評価項目の有効性解析は全て、ITT-E 及び PP 解析対象集団を対象として補助解析として実施した。投与群間差（BE1116 群−血漿群）についての 95% CI を適宜算出した。イベントまでの時間のパラメーターは Kaplan-Meier 分析により評価した。リスク比及びその 95% CI を算出することにより、投与群間差の有無を評価した。

感度分析として、FDA の要請により、投与開始後 24 時間までの間に血漿、血液製剤及び／又は血液凝固因子製剤（PRBC 及び血小板を除く）の追加投与を要した被験者において「PT-INR の速やかな低下を示さなかった」とした場合の解析を実施した。

- 部分集団解析：

特定の部分集団（国／地域、年齢層、性別、人種、VKA 療法の種類、VKA 療法の理由及び急性重篤出血の種類を含む）に対して、主要有効性評価項目及び共主要有効性評価項目の解析を実施した。

解析方法：3001 試験

- 主要有効性評価項目：

PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合の両側 95% CI について、StatXact-5 を用いて Blyth-Still-Casella 法により推定した。また、投与終了後 48 時間までの PT-INR を記述的に解析し、PT-INR の推移に関するグラフを作成した。探索的解析として、PT-INR の推移に関する単変量及び多変量分散分析を実施した。

- 副次的有効性評価項目：

増分 IVR 及び従来の IVR は各成分（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）ごとに記述的に要約し、平均値の 90% CI を算出した。治験責任医師の評価による臨床的有効性については、度数分布表を作成した。

解析方法：その他の試験

- 201KO 試験：

本試験は記述的に評価した。臨床的評価項目及び血液凝固第 II、第 VII、第 IX、第 X 因子及びプロテイン C の反応並びに IVR の結果については図形式で示した。加えて、これらの項目の分布特性値である中央値、範囲、平均値及び標準偏差（SD）を測定時点ごとに算出した。臨床的有効性は表形式に要約した。

- Preston 2002 試験：
  評価項目について測定時点ごとに記述統計量を求め、一覧表を作成した。
- Evans 2001 試験：
  記述統計を用いた。

2.7.3.1.4.2.　PT-INR の併合解析

PT-INR の解析では、試験デザインが類似している 3 つの海外試験（3003 試験、3002 試験及び 3001 試験）のデータを用いた併合解析を SAP（5.3.5.3.1-3 項参照）に従って実施した。併合 ITT-E は、3003 試験、3002 試験の ITT-E 及び 3001 試験の FAS に相当する集団とした。PP 併合解析対象集団は、3003 試験、3002 試験の PP 解析対象集団及び 3001 試験の PP30 min 解析対象集団に相当する集団とした。

2.7.3.2.　個々の試験結果の要約

評価資料のうち、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被験者における有効性を評価した。3002 試験では、急性重篤出血の予防のために VKA 療法の是正を要する被験者における有効性を評価した。3001 試験では、VKA の投与を受けており、緊急手術を必要とする被験者又は急性出血の被験者における有効性を評価した。日本ピボタル試験である 3004 試験では、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の予防のために VKA 療法の是正を要する被験者を対象とした。さらに、参考資料とした 3 つの海外試験において本剤の有効性を評価している。以下に、BE1116 の有効性を支持する 3004 試験、3003 試験、3002 試験、3001 試験、201KO 試験、Preston 2002 試験及び Evans2001 試験の概略を個別に記載し、これらの試験の概要を表 2.7.3-36 に要約する。薬物動態データは 2.7.2 項、安全性の結果は 2.7.4 項に記載する。

2.7.3.2.1.　3004 試験の概要

標題

VKA 投与により PT-INR が上昇した日本人患者における、急性重度出血時あるいは外科手術又は介入的処置のために 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非盲検、非対照、単群、多施設共同第 III 相臨床試験

試験目的

主要目的：

PT-INR を 1.3 以下に低下させることにより VKA の効果が是正されることを示す。

副次的目的：

- 経口抗凝固薬によってビタミン K 依存性の血液凝固第 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 が欠乏した患者における、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。

- その他の多くの副次的解析を実施した。

試験デザイン

本試験は、前向き、非対照、非盲検、単群、多施設共同試験第 III 相試験であり、20[redacted]年から 20[redacted]年まで実施した。VKA 投与により PT-INR が上昇し、かつ急性重篤出血を来しているか、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日本人被験者を組み入れた。全ての被験者は Day 1 に BE1116 の単回投与を受け、Day 45 まで追跡調査を実施した。投与速度は 210 IU/分を超えないこととした。BE1116 の用量は、表示された血液凝固第 IX 因子活性及びベースラインの PT-INR に基づき算出した（表 2.7.3-8 参照）。施設の治療基準に応じて全ての被験者にビタミン K を投与することとした。

表 2.7.3-8　BE1116 の投与量（3004 試験）

ベースラインの PT-INR	BE1116[a)] （第 IX 因子）IU/kg
2 - < 4	25
4 - 6	35
> 6	50

a) 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した。そのため、第 IX 因子の最大用量は 5000 IU を超えない。
引用：5.3.5.2.6 項、Table 9-1

試験対象集団：登録された全ての被験者 11 例（出血群 6 例、手術群 5 例）を FAS 及び安全性解析対象集団に含めた。試験中止に至った重大な治験実施計画書からの逸脱又は解析対象集団からの除外理由となった重大な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。

BE1116 投与開始前 3 時間以内の PT-INR が 2 以上であることとした。人口統計学的及びベースラインの特性には、被験者集団間で意味のある差は認められなかった。

試験結果

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 とした。試験全体では、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者は 11 例中 9 例（81.8%）であった。出血群では、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者は 6 例中 5 例（83.3%）であった。ベースラインの PT-INR の中央値は 4.76 であったが、投与終了後 30 分では 1.11 となった。手術群では、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者は 5 例中 4 例（80.0%）であった。ベースラインの PT-INR の中央値は 3.13 であったが、投与終了後 30 分では 1.25 となった。

- 出血群における BE1116 の止血効果では、止血効果が評価可能であった被験者 5 例のうち、「有効」が 3 例（60%）、「無効」が 2 例（40%）であった。過剰出血の回避に関す

る判定は、手術群の全ての被験者（5 例中 5 例［100%］）で「有効」であった。いずれの被験者集団においても、BE1116 を投与することにより、VKA によって欠乏した凝固因子の濃度は速やかに上昇し、24 時間の検体採取期間にわたって生理学的に適切な濃度に維持された。PT-INR の是正は、11 例中 6 例（54.5%）で、BE1116 投与終了後の全ての測定時点において維持された。出血群の PT-INR の中央値は、BE1116 投与終了後の全ての測定時点で 1.3 以下であった。手術群の PT-INR の中央値は、投与終了後 3 時間（PT-INR は 1.33）を除き、BE1116 投与終了後の全ての測定時点で 1.3 未満であった。BE1116 投与開始後 24 時間までの赤血球輸血の使用では、11 例中 6 例（54.5%）が赤血球輸血を受け、出血群の 2 例（33.3%）及び手術群の 4 例（80.0%）であった。BE1116 投与開始後 24 時間までの他の血液製剤及び止血剤の使用では、手術群で、[redacted]の既往歴を有する 1 例（被験者 3920070-0503）が[redacted]と判断され、BE1116 投与後 4 日目から 3 度にわたって血小板輸血を受けた。また、別の 1 例（被験者 3920075-1001）が BE1116 投与日に内視鏡的止血術施工後に出血予防の目的でトロンビンの経口投与を受けたが、止血評価後の投与であり、トロンビンは止血評価に含まれない。

本試験では死亡した被験者はいなかったため、Day 45 の全死因死亡率を評価しなかった。mRS により評価された Day 45 の神経学的転帰では、出血群の 2 例が ICH を有する被験者であったが、被験者 3920068-0301 の mRS スコアはベースラインでは 5（重度の障害）、Day 45 では 4（中等度から重度の障害）であり、被験者 3920066-0101 の mRS スコアはベースラインでは 2（軽度の障害）、Day 45 では 5（重度の障害）であった。PBL と ABL の処置ごとの比較では、手術群の全ての被験者において、外科手術又は侵襲的処置の際の ABL は PBL と同程度又はそれ以下であった。創部ドレナージ量及び縫合終了から創部ドレナージ停止までの時間（ドレーン留置時間）では、手術群の 1 例（被験者 3920071-0602）で、手術創にドレナージを施行した。BE1116 投与終了後約 2 時間の時点でドレーンを挿入し、約 16 時間留置した。創部ドレナージ量は 52 mL であった。創部ドレナージ量のその他の測定に関する報告はなかった。

VKA による抗凝固療法を受けた日本人被験者のうち、急性重篤出血を来した被験者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必要となった被験者を対象とした本試験の結果は、BE1116 の海外プログラムの結果と一致していた。BE1116 投与は安全であり、忍容性は良好であった。急性重篤出血を来した、あるいは緊急の外科手術又は侵襲的処置に備えた被験者のいずれにおいても、BE1116 投与により PT-INR は速やかに目標レベルである 1.3 以下に低下した。出血群と手術群の両方の被験者で、PT-INR の是正は止血効果の評価と関連していた。さらに、BE1116 は速やかにビタミン K 依存性凝固因子を補充し、凝固因子の量は生理学的濃度を持続的に超過することはなかった。本試験中に報告された有害事象の全般的な発現頻度及び種類は、複数の併存疾患を有する高齢者で主に構成された患者集団において予想されるものと一致していた。

2.7.3.2.2.　3003 試験の概要

標題

緊急外科手術を要する患者を対象とし、VKA により惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する多施設、非盲検、無作為化第 III 相臨床試験

試験計画

主要目的：経口 VKA 療法に起因するビタミン K 依存性の血液凝固第 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 の欠乏症を有する被験者を対象に、緊急の外科手術又は侵襲的処置中の過度の出血の予防における BE1116 の止血効果を血漿と比較する。

共主要目的：術前の 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。

その他の目的：多くの副次的及び探索的解析を実施した。

試験デザイン：本試験は、前向き、無作為化、非盲検、対照、非劣性、多施設共同第 III 相試験であり、20[redacted] 年から 20[redacted] 年まで実施した。経口 VKA 療法により血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の欠乏症を有し、緊急の外科手術又は侵襲的処置のために抗凝固作用の速やかな是正を要する患者を、BE1116 又は血漿の単回投与群に無作為に割り付けた。無作為化に際しては、外科手術の種類（脳神経系外科手術、心胸郭の手術、広範囲に及ぶ整形外科手術、その他の外科手術、侵襲的処置）及びビタミン K の投与内容（経口 2 mg 以下、経口 2 mg 超、静脈内［IV］）を因子として、被験者全体及び各施設内で偏らないように BE1116 群又は血漿群のいずれかに動的に割り付けた。また、全ての被験者は、本試験の Day 1 に BE1116 又は血漿の単回投与を受け、投与後、被験者を 90 日間追跡調査した。BE1116（血液凝固第 IX 因子の表示量に基づく）又は血漿の用量は、ベースラインの PT-INR に基づき算出した（表 2.7.3-9 参照）。BE1116 の投与速度は、210 IU/分を超えないこととした。

表 2.7.3-9　BE1116 及び血漿の投与量算出（3003 試験及び 3002 試験）

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

a) 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 5,000 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) 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した。そのため、血漿の最大用量は 1500 mL を超えなかった。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 2 及び Table 3、5.3.5.1.1.1 項、Table 2 及び Table 3 改変

さらに、全ての被験者に、可能な限り早期にビタミン K を経口投与又は緩徐に IV 投与した。ビタミン K の用量は、ACCP ガイドライン又は当該地域の臨床指針が異なる場合はその指針に基づいて設定した（例、2～10 mg）。地域の臨床指針に従って必要であればビタミン K を追加投与した（例、12～24 時間ごと）。

試験対象集団：ITT は 179 例（BE1116 群：89 例、血漿群：90 例）、ITT-E は 168 例（BE1116 群：87 例、血漿群：81 例）、PP 解析対象集団は ITT-E のうち治験実施計画からの重大な逸脱が報告された 6 例（BE1116 群：1 例、血漿群：5 例）を除外した 162 例とした。

経口 VKA の投与を受けており、投与開始から 24 時間以内に緊急の外科手術又は侵襲的処置を必要とし、また経口 VKA 療法の中止及び VKA の作用を是正するための血漿の投与が適応となる被験者のうち、治験薬投与前の PT-INR が 1.3 超の被験者を ITT-E とした。治験薬投与開始前 3 時間以内の PT-INR は 2 以上であることとした。BE1116 群及び血漿群の被験者の人口統計学的特性は同様であった。

試験結果

主解析は、ITT-E を対象として、主要有効性評価項目とした止血効果が「有効」（「優」又は「良」）と判定された被験者の割合及び共主要評価項目とした PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合を比較することにより、血漿に対する BE1116 の非劣性及び優越性を検証することであった。止血効果が「有効」と判定された被験者の割合は、BE1116 群で 89.7%、血漿群で 75.3%であった。投与群間の差の比較では、BE1116 群が 14.3%上回っており、95%CI の下限は 2.8%であった。投与群間の差の解析により、BE1116 の血漿に対する非劣性（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。PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は BE1116 群が 55.2%、血漿群が 9.9%であった。投与群間の差の比較では、BE1116 群が 45.3%上回っており、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。また、止血効果及び PT-INR の速やかな低下における BE1116 の血漿に対する非劣性及び優越性は、ITT 及び PP 解析対象集団でも示された。

BE1116 の血漿に対する非劣性及び優越性を示した主解析の結果は、複数の副次的解析及び探索的解析により裏付けられた。投与開始から PT-INR 是正までの時間は BE1116 群が血漿群よりも短かった。外科手術開始から手術開始後 24 時間までの間に 1 回以上 PRBC 又は全血の輸血を受けた被験者数は、BE1116 群（14 例、16.1%）と血漿群（12 例、14.8%）のいずれの投与群でも極めて少なくほぼ同じであり、統計学的に有意な群間差は認められなかった（p = 0.8347、Fisher の両側正確確率検定）。また、PRBC 又は全血の輸血単位数（平均値±SD）は、BE1116 群（0.3±0.9 単位）と血漿群（0.4±1.02 単位）でほぼ同じであり、統計学的に有意な群間差は認められなかった（p = 0.9138、Wilcoxon 両側検定）。BE1116 はビタミン K 依存性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の欠乏を速やかに補充し、

かつ血液凝固因子の量は生理学的濃度を超過しないことが明確に示された。BE1116 群で全ての因子濃度が投与開始後 30 分以内に 60%を超えて上昇したのに対して、血漿群の上昇度は大幅に低かった。投与開始後 30 分～6 時間以内の全ての因子濃度の上昇は、BE1116 群の方が血漿群よりも有意に大きかった（$p < 0.0001$）。因子濃度の上昇と同じく、投与開始後 1 時間、3 時間及び 6 時間に PT-INR が 1.3 以下に低下した被験者の割合（外科手術前の症例のみを対象）も、BE1116 群が血漿群よりも有意に高かった（$p \leq 0.0002$）。さらに、投与開始から緊急の外科処置までの時間（中央値［範囲］）も、BE1116 群（3.57 時間［0.1～37.4 時間］）が血漿群（8.45 時間［0.0～23.1 時間］）よりも短かった。

本試験の結果より、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において、BE1116 による止血効果及び PT-INR の速やかな低下は血漿に対して優れていることが確認された。BE1116 は血漿よりも速やかにビタミン K 依存性凝固因子を補充し、凝固因子の量は生理学的濃度を持続的に超過することはなかった。また、BE1116 と血漿の安全性及び忍容性は、それぞれの既知のプロファイル及び緊急の外科手術又は侵襲的処置の前に VKA 療法の是正を要する集団と一致していた。

2.7.3.2.3.　3002 試験の概要

標題

急性重篤出血患者を対象とし、クマリン誘導体により惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する多施設、非盲検、無作為化第 III 相試験

試験計画

主要目的：経口 VKA 療法に起因するビタミン K 依存性の血液凝固第 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 の欠乏症を有する被験者を対象に、特発性又は外傷により惹起された重篤出血に対する BE1116 の止血効果を血漿と比較する。

共主要目的：　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。

その他の目的：多くの副次的解析及び感度分析を実施した。

試験デザイン：本試験は、前向き、無作為化、非盲検、対照、非劣性、多施設共同第 III 相試験として 20[redacted] 年から 20[redacted] 年まで実施した。経口 VKA 療法に起因する血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の欠乏症を有し、重篤出血により抗凝固作用の速やかな是正を要する患者を、BE1116 又は血漿の単回投与群に無作為に割り付けた。無作為化に際しては、出血の種類（目に見えない消化管出血、目に見える出血、ICH、目に見えない筋骨格系出血、その他の目に見えない出血）を因子として、被験者全体及び各施設内で偏らないように BE1116 群又は血漿群のいずれかに偏コイン法により割り付けた。また、全ての被験者は、本試験の Day 1 に BE1116 又は血漿の単回投与を受け、投与後、被験者を 90 日間追跡調査した。BE1116（血液凝固第 IX

因子の表示量に基づく）又は血漿の用量は、ベースラインの PT-INR に基づき算出した（表 2.7.3-9 参照）。BE1116 の投与速度は、210 IU/分を超えないこととした。全ての被験者に可能な限り早急にビタミン K も IV 投与することとした。

試験対象集団:ITT は 216 例（BE1116 群 107 例、血漿群 109 例）、ITT-E は ITT から 14 例（BE1116 群 9 例、血漿群 5 例）を除いた 202 例（BE1116 群 98 例、血漿群 104 例）、PP 解析対象集団は ITT-E のうち治験実施計画書からの重大な逸脱が報告された 12 例（BE1116 群 5 例、血漿群 7 例）を除外した 190 例（BE1116 群 93 例、血漿群 97 例）とした。

経口 VKA の投与を受けており、以下のいずれかと定義する急性重篤出血を呈した被験者を ITT-E とした：ヘモグロビン値の 2 g/dL 以上の低下を伴う生命を脅かす又は生命を脅かすおそれのある出血又は血漿、PRBC あるいは他の凝固因子製剤の投与を要する出血。治験薬投与開始前 3 時間以内の PT-INR は 2 以上であることとした。BE1116 群及び血漿群の被験者の人口統計学的特性は同様であった。

試験結果

3003 試験と同様に、主要有効性評価項目（止血効果）及び共主要有効性評価項目（PT-INR の速やかな低下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（及び非劣性が示された場合には優越性）を検定した。

主解析は、ITT-E を対象として、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を比較することにより、血漿に対する BE1116 の非劣性を検証することであった。ITT-E における止血効果が「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。投与群間の差の比較では、BE1116 群が 7.1%上回っており、95%CI の下限は−5.8%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）が証明されたが、優越性（95% CI の下限値 0 超）は証明されなかった。共主要有効性評価項目である PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は、BE1116 群（62.2%）が血漿群（9.6%）よりも高かった。投与群間差の比較では、BE1116 が 52.6%上回っており、95%CI の下限は 39.4%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（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。また、ITT 及び PP 解析対象集団でも主要有効性評価項目及び共主要有効性評価項目について BE1116 の血漿に対する非劣性が示され、共主要有効性評価項目について BE1116 の血漿に対する優越性が示された。

FDA の要求に応じて、治験実施計画書 5 版 追補 3.0 では「目に見える出血」又は「目に見えない筋骨格系出血」を有する被験者の主要有効性評価項目が変更された。すなわち、止血効果の判定時点が、投与開始後 3 時間及び 6 時間から、投与終了後 1 時間及び 4 時間に変更された。そのため、解析結果が頑健であり、解析方法に依存していないことを確認するために感度分析が実施された。感度分析には、「目に見える出血」及び「目に見えない筋骨格系出血」を来した

被験者を対象とした投与開始後3時間及び6時間の当初の解析及び治験責任医師による判定（主要有効性評価項目は盲検化されたEABによる判定を用いた）、止血効果の各判定（優、良、劣／無）、各測定時点での判定（投与開始後1時間及び4時間）などの別の解析、並びにITT及びPP解析対象集団を対象とした同じ解析を含めた。これらの解析はいずれも、BE1116の一貫した非劣性（止血効果においてBE1116は血漿に劣っていない）を示す同様の結果を示した。最後に、[redacted]の1実施医療機関（施設番号：[redacted]）で臨床検査のデータ及び検査法に不備が判明したが、この実施医療機関の被験者を除外して主要有効性評価項目、共主要有効性評価項目及び副次的有効性評価項目の解析を行ったところ、結果は同様であり、全集団のデータにバイアスは認められなかった。

以下に示す副次的評価項目の結果も、BE1116の血漿に対する非劣性を支持するか、優越性を裏付けるものであった。

止血効果の副次的判定（投与開始後3時間及び6時間の測定時点を用いたEABによる評価）において、止血効果が「有効」の被験者の割合は、BE1116群で73.5%、血漿群で67.3%であった。投与群間差（BE1116群－血漿群）は6.2%（95% CI：−6.5～18.8%）であり、BE1116の血漿に対する非劣性が証明された（95% CIの下限が−10%を上回った）が、優越性は証明できなかった（95% CIの下限は0よりも大きくなかった）。また、止血効果の各カテゴリー（「優」、「良」及び「劣／無」）に基づく解析を実施した結果、各カテゴリー別の止血効果には、投与群間で統計学的有意差は認められなかった（p=0.3789、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

投与開始及び無作為化からPT-INR是正までの時間は、いずれもBE1116群のほうが血漿群よりも短かった。

被験者あたりのPRBCの総輸血量（平均値±SD）は、BE1116群（1.4±1.77単位［PRBCの1単位は通常、ヘモグロビン濃度を1 g/dL上昇させ、ヘマトクリット値を3%上昇させる量である］）と血漿群（1.2±1.57単位）で同程度であり、統計学的な有意差はなかった（p=0.4462、Wilcoxon順位和検定）。PRBCの輸血を1回以上受けた被験者の割合についても、BE1116群（48例、49%）と血漿群（47例、45%）で同程度であり、統計学的な有意差はなかった（p=0.5908、カイ二乗検定）。

投与開始後24時間までのPRBC以外の血液製剤及び／又は止血薬の使用量（平均値±SD）は、BE1116群（0.3±1.36単位）と血漿群（0.3±0.87単位）で同程度であり、統計学的な有意差はなかった（p=0.3714、Wilcoxon両側検定）。

Day 45までにBE1116群の9例及び血漿群の5例に死亡が認められた。Day 45の全死因死亡率から算出したリスク比（BE1116群／血漿群）は1.91（95% CI：0.66～5.50）であった。リスク比の95% CIが1.0を含むことから、投与群間の差は統計学的に有意ではないと考えられた。

なお、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の濃度は、投与開始30分以内に急速に上昇し、上昇の程度は、BE1116群で血漿群と比較して大きく、その差は統計学的に有意であった。血漿よりも優れたこの効果は、第IX及び第X因子並びにプロテインCで24時間後まで維持された。PT-INR別の3つの部分集団全てにおいて、

血液凝固第 VII 及び第 IX 因子は、投与開始後から 6～24 時間まで継続して上昇し、ビタミン K 投与の効果と一致する結果であった。

本試験の結果より、BE1116 によりビタミン K 依存性凝固因子が補充され、新鮮凍結血漿と同程度の止血効果が得られること、また、経口 VKA 投与後に急性重篤出血を呈した被験者において BE1116 が血漿よりも速やかに PT-INR を低下させることが示された。BE1116 は血漿よりも速やかにビタミン K 依存性凝固因子を補充し、凝固因子の量は生理学的濃度を超過することはなかった。また、治験薬との因果関係が否定できないと評価された有害事象、TEE、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。

2.7.3.2.4.　3001 試験の概要

標題

経口抗凝固薬投与に起因する後天性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子欠乏症患者における BE1116 の有効性及び忍容性

試験計画

主要目的：　PT-INR の低下を指標として、経口抗凝固薬の抗凝固作用を BE1116 が効果的に是正できるかどうかを明らかにする。

副次的目的：BE1116 が血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C の血漿中濃度を十分に上昇させることができるかどうかを明らかにする。特発性又は外傷により惹起された出血に対する止血効果、若しくは緊急の外科的介入の施行中又は施行後の過剰出血の回避効果を明らかにする。BE1116 の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：本試験は、非盲検、非対照、多施設共同第 III 相試験として、20[redacted] 年から 20[redacted] 年まで実施した。

本試験では、被験者は Day 1 に BE1116 の単回投与を受け、最長 3 箇月間の追跡調査を受けた。投与速度は 210 IU/分を超えないこととした。BE1116 の用量は、表示された血液凝固第 IX 因子活性及びベースラインの PT-INR に基づき算出した（表 2.7.3-10 参照）。

表 2.7.3-10　BE1116 の投与量（3001 試験）

ベースラインの PT-INR	BE1116[a)]（第 IX 因子）IU/kg
2 – 3.9	25
4 - 6	35
＞6	50

a) 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した。そのため、第 IX 因子の最大用量は 5000 IU を超えない。
引用：5.3.5.2.1-1 項、9.4.4 章

当該地域の臨床指針（ACCP ガイドラインにより推奨されている 5～10 mg 等）に基づいてビタミン K の緩徐な IV 投与を推奨した（ただし、必須とはしなかった）。地域の臨床指針に従って必要であればビタミン K を追加投与した（例、12～24 時間ごと）。

試験対象集団：44 例を登録した。ITT（一部でも治験薬の投与を受けた被験者と定義）は、43 例であり、FAS は、ITT の全ての被験者のうち、治験薬の投与前 2 時間以内に測定した PT-INR が 2 を超える 38 例、PP30 min 解析対象集団は、FAS の被験者のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった全ての被験者 34 例とした。被験者は VKA の投与を受けており、ITT のうち 26 例は緊急の外科的介入又は侵襲的診断介入を要しており、残りの 17 例は急性出血を呈していた。

試験結果

ITT の 40 例（93%）、FAS の 36 例（95%）及び PP30 min 解析対象集団の 32 例（94%）の被験者で、BE1116 の投与終了後 30 分以内に PT-INR が 1.3 以下へ速やかに低下した。治験実施計画書に定義された PT-INR の速やかな低下が認められなかった被験者は、ITT のうち 3 例（7%）のみであった。また、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は、手術を受けなかった被験者（17 例中 16 例、94%）と手術を受けた被験者（26 例中 24 例、92%）で同程度であった。ITT における治験責任医師による臨床的有効性の評価は、「非常に良好」が 40 例（93%）及び「良好」が 2 例（5%）であったことから、BE1116 は 42 例（98%）で「有効」であると考えられた。

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 の濃度は、投与終了後 30 分以内に速やかに上昇した。これらのデータにより、PT-INR の速やかな低下は、一部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。更なる詳細は、2.7.2.2.3.5 項に示す。

本試験により、BE1116 は経口抗凝固薬投与による抗凝固作用の是正に効果があること、作用発現は速やかであること及び安全であることが示された。

2.7.3.2.5.　201KO 試験の概要

標題

後天性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子欠乏症に伴う凝固障害における BE1116 の有効性及び忍容性

試験計画

主要目的：経口抗凝固薬を使用している患者（以下、VKA 集団）又は重度肝疾患を認める患者（以下、肝疾患集団）を対象に、BE1116 が血漿凝固障害を効果的に是正できるかどうか、以下の項目に基づき確認する。

- 血液凝固第 II 因子、第 VII 因子、第 IX 因子及び第 X 因子の血漿中濃度の十分な上昇
- Quick 値の正常化
- 特発性出血及び外傷性出血の止血又は外科的／内視鏡的介入の間及び介入後の過剰出血の回避

副次的目的：BE1116 の IV 投与の忍容性、特にアレルギー反応／アナフィラキシー反応及び血栓塞栓症についてさらに情報を得る。

試験デザイン：本試験は、非盲検、非対照、多施設共同第 II 相臨床試験として 19[redacted] 年から 19[redacted] 年まで実施した。被験者は、Quick 値が 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の高い外科手術の場合）となるよう算出した個別の用法・用量を用いて BE1116 の投与を 1 回以上受けた。100%の Quick 値は PT-INR で約 1、40%から 50%までの Quick 値は PT-INR で約 1.6～1.9 に相当する。血液凝固因子濃度、Quick 値及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。副次的有効性評価項目として担当医の評価による臨床的有効性を評価した。

試験対象集団：BE1116 の投与を受けた 30 例のうち 8 例（27%）の被験者が VKA の投与を受けていた。VKA を是正した部分集団のうち併用してビタミン K の投与を受けた被験者は 1 例のみであった（1 アンプル、用量は不明）。30 例のうち 23 例の被験者が BE1116 による治療を 1 サイクル受け、7 例が 2 サイクルを受けた。BE1116 の投与目的は、外科手術前の出血予防（肝疾患集団：3 例、VKA 集団：7 例）、診断的治療介入（肝疾患集団：16 例）又は持続する出血の治療（肝疾患集団：3 例、VKA 集団：1 例）であった。

試験結果

1 サイクル後の臨床的有効性（評価可能な被験者数：29 例）は、担当医により 23 例（79%）で「非常に良好」、6 例（21%）で「良好」と評価された。2 サイクル後の臨床的有効性の評価（評価可能な被験者数：7 例）は、5 例（71%）で「非常に良好」、2 例（29%）で「良好」であった。臨床的有効性について VKA 集団と肝疾患集団の間に意義のある差は認められなかった。全ての被験者において BE1116 の投与後予想された Quick 値の上昇が認められ、全体集団の反応の中央値（上昇/用量/kg［体重］）は 1.0 であった。Quick 値の中央値の最大値は、肝疾患集団（63.0%）と比較して VKA 集団（87.1%）で高く、反応の中央値も、肝疾患集団（0.9 上昇/用量/kg）と比較して VKA 集団（1.4 上昇/用量/kg）で高かった（表 2.7.3-11 参照）。以上のことから、肝疾患患者では、目標とする Quick 値の上昇を達成するためには VKA の投与を受けている患者よりも高用量の BE1116 が必要になると考えられた。しかしながら、VKA 集団（0.8～1.9 上昇/用量/kg）及び肝疾患集団（0.4～1.9 上昇/用量/kg）のいずれにおいても Quick 値の反応は広範であったことは考慮する必要がある。IVR に関するデータは、2.7.2.2.4.6 項に示す。

本試験で得られた結果により、後天性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子欠乏症患者における BE1116 の有効性は非常に良好であり、安全性に優れていることが示された。

表 2.7.3-11　肝疾患集団及び VKA 集団における Quick 値の中央値及び範囲（201KO 試験）

部分集団	被験者数	Quick 値（血漿中の活性）		反応（範囲）（上昇/用量/kg）
		ベースラインの中央値（%）（範囲）	最大値 a)の中央値（%）（範囲）	
肝疾患集団	22	38.5 (23.0 - 91.0)	63.0 (46.0 - 120.0)	0.9 (0.4 - 1.9)
VKA 集団	8	22.8 (13.0 - 58.7)	87.1 (60.0 - 97.7)	1.4 (0.8 - 1.9)

a) 投与後 10 分から 60 分まで
引用：5.3.5.2.2 項、Table 6.7a 改変

2.7.3.2.6.　Preston 2002 試験の概要

標題

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤（BE1116）によるワルファリンを用いた経口抗凝固療法の速やかな是正：42 例の患者における有効性及び安全性

試験計画

目的：ワルファリンを用いた経口抗凝固療法の速やかな是正を要する被験者に BE1116 を投与した後の、ワルファリンにより惹起された凝固障害の是正率を明らかにし、凝固活性化と播種性血管内凝固との関連の有無を検討する。

試験デザイン：本試験は、前向き、非盲検、非対照、多施設共同医師主導試験として 1998 年から 2001 年に実施され、ワルファリンに惹起された凝固障害の是正率を検討した。BE1116 の用量（25、35 及び 50 IU/kg）は、治験依頼者による 3001、3002 及び 3003 試験と同様に、第 IX 因子の表示量及びベースラインの PT-INR に基づき算出した。有効性の評価項目は PT-INR の測定であった。

試験対象集団：42 例の被験者が、BE1116 の単回投与及び併用して 2～5 mg のビタミン K の IV 投与を受けた。被験者はワルファリンの投与を受けており、5 例は緊急の外科手術を要しており、残りの 37 例は急性出血を呈していた。選択及び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。

試験結果

ほとんどの被験者で、速やかな PT-INR の是正及びビタミン K 依存性凝固因子及びプロテイン C の上昇が認められた。投与前、24 例のアンチトロンビン III（AT III）値が低値を示した。BE1116 を投与後、AT III 値は 4 例でさらに低下したが、他の関連する止血異常が認められたの

は 4 例中 1 例のみであった。この 1 例は重度の動脈血栓性の末梢血管疾患、敗血症、腎不全及び心不全を呈し、BE1116 投与後 48 時間で、下肢切断後に発現した血栓性脳卒中により死亡した。単回投与後 7 日以内にその他の動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症の発現は認められなかった。

以上から、BE1116 は、プロテイン C 欠乏症などのワルファリンによる抗凝固作用を、凝固活性化を惹起することなく効果的に是正すると考えられた。

2.7.3.2.7.　Evans 2001 試験の概要

標題

重篤出血患者におけるワルファリン起因性の過剰な抗凝固状態に対する BE1116 による迅速かつ十分な是正

試験計画

目的：PT-INR 8.0 超で、重篤出血を呈するか、緊急の外科手術を要する被験者を対象に BE1116 の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：本試験は、非対照、単施設、医師主導コホート試験として 2001 年に実施され、PT-INR が 8.0 超で重篤出血を呈するか、緊急の外科手術を要する被験者を対象に BE1116 の有効性及び安全性を検討した。被験者は、血液凝固第 IX 因子の含有量に基づき、30 IU/kg の単回投与を受けた。有効性評価項目は、臨床的変数（臨床反応）及び臨床検査項目（血漿中の PT-INR 及び各血液凝固因子の濃度）であった。

試験対象集団：過剰な凝固状態の速やかな是正を要し、PT-INR が 8.0 を超える 10 例の被験者を登録し、BE1116 を投与し、またビタミン K 5 mg を IV で併用投与した。

試験結果

全被験者が治療開始後 10～15 分で治験薬の投与を終了した。投与前の PT-INR の中央値（範囲）は 20 超（8.9～20 超）であった。投与開始後 30 分に測定した PT-INR は全て 1.3 以下であった。投与終了後 30 分の時点で、血液凝固第 II、第 IX 及び第 X 因子濃度の中央値は 50 IU/dL を超えていたが、血液凝固第 VII 因子濃度の中央値は、投与終了後 30 分の時点では 30 IU/dL に過ぎず、50 IU/dL に達したのは投与終了後 6～8 時間の時点であった。

BE1116 は出血患者における過剰な抗凝固作用の迅速な是正に有効であり、PT-INR の速やかな是正及び止血が得られた。BE1116 の投与は安全であり、血栓塞栓性合併症との関連は認められなかった。

2.7.3.3.　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1.　試験対象集団

BE1116 の有効性の評価では、主に経口 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。米国ピボタル試験においては、3003 試験では緊急の外科手術又は侵襲的処置の前にビタミン K 依存性血液凝固因子の速やかな補充を要する被験者、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 依存性血液凝固因子の速やかな補充を要する被験者を対象とし、日本ピボタル試験の 3004 試験及び 3001 試験では、米国ピボタル 2 試験の両方の被験者を対象とした。試験の固有の基準について、詳細を以下に記載する。

2.7.3.3.1.1.　主な選択基準

7 つの全ての試験に、18 歳以上（3004 試験は 20 歳以上）の男女を組み入れた。各試験の主な選択基準は、以下に示すとおりであった。

- 3004 試験（5.3.5.2.6 項、9.3.1 章参照）： VKA の投与を受けており、急性重篤出血を呈する被験者又は BE1116 投与後 24 時間以内の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を対象とした。BE1116 投与開始前 3 時間以内の PT-INR が 2 以上であることとした。
  なお、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又は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又は血液製剤（血漿、赤血球、血液凝固因子製剤）の投与を必要とする出血。
- 3003 試験（5.3.5.1.2.1 項、9.2.1 章参照）：経口 VKA の投与を受けており、BE1116 又は血漿の投与開始後 24 時間以内に緊急の外科手術又は侵襲的処置を要し、また処置の性質上、VKA による作用を是正するために経口 VKA 療法の中止及び血漿の投与が適応となる被験者を対象とした。治験薬投与開始前 3 時間以内の PT-INR は 2 以上であることとした。
- 3002 試験（5.3.5.1.1.1 項、9.3.1 章参照）：経口 VKA 療法を受けており、以下のいずれかと定義する急性重篤出血を呈した被験者を対象とした：生命を脅かすか又は生命を脅かすおそれがある出血、ヘモグロビン濃度が 2 g/dL 以上低下するような急性出血、血液製剤（血漿、PRBC 及び他の血液凝固因子製剤を含む）の投与を必要とする出血。治験薬の投与開始前 3 時間以内の PT-INR は 2 以上であることとした。
- 3001 試験（5.3.5.2.1-1 項、9.3.1 章参照）：経口抗凝固薬（クマリン又はクマリン誘導体）の投与を受けている緊急の外科手術又は侵襲的診断的介入、若しくは急性出血のために PT-INR の是正を要する被験者を対象とした。PT-INR は 2 超であることとした。
- 201KO 試験（5.3.5.2.2-2 項、3.2.1 章参照）：被験者は、以下の選択基準の少なくとも 1 つを満たさなければならないこととした：経口抗凝固薬（クマリン又はインダンジオ

ン製剤）の投与を受けている間に緊急の外科的処置を要する；経口抗凝固薬の過量投与による急性出血を呈する；重度の肝疾患による急性出血を呈する、又は侵襲的な診断的あるいは治療的介入（硬化療法、生検又は腹腔鏡検査）の前に重度の肝疾患を呈する、及びプロトロンビン複合体濃縮製剤による Quick 値の上昇が示唆される。

- Preston 2002 試験（5.3.5.2.4 項、3.1 章参照）：治験医療機関の臨床チームにより経口抗凝固薬療法の速やかな是正を要すると判断された被験者を対象とした。被験者は、VKA の投与を受けており、5 例は緊急の外科手術を要しており、残りの 37 例は急性出血を呈していた。選択及び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。
- Evans 2001 試験（5.3.5.2.5 項、3.1 章参照）：PT-INR が 8.0 を超え、抗凝固亢進状態の速やかな是正を要する被験者を対象とした。

2.7.3.3.1.2.　人口統計学的特性

海外試験のうち 3003 試験、3002 試験及び 3001 試験の被験者集団の人口統計学的特性は同様であったが、201KO 試験の被験者は年齢が低く、VKA 投与被験者も少なかった。日本ピボタル試験の 3004 試験の被験者は海外試験に比べ、年齢が高く、体重が軽い傾向がみられた。医師主導試験の被験者の年齢は、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験の被験者の年齢と同様であった（表 2.7.3-12 参照）。

表 2.7.3-12　BE1116 を用いた試験における人口統計学的特性－3004 試験（FAS）、3003 試験（ITT-E）、3002 試験（ITT-E）、3001 試験（ITT）、201KO 試験（ITT）、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験

パラメーター	統計	3004 試験	3003 試験		3002 試験		3001 試験	201KO 試験	Preston 2002 試験	Evans 2001 試験
		BE1116 群 (N = 11)	BE1116 群 (N = 87)	血漿群 (N = 81)	BE1116 群 (N = 98)	血漿群 (N = 104)	BE1116 群 (N = 43)	BE1116 群 (N = 30)	BE1116 群 (N = 42)	BE1116 群 (N = 10)
性別										
男性	n (%)	7 (63.6)	50 (57.5)	50 (61.7)	50 (51)	51 (49)	21 (49)	21 (70)	26 (62)	2 (20)
女性	n (%)	4 (36.4)	37 (42.5)	31 (38.3)	48 (49)	53 (51)	22 (51)	9 (30)	16 (38)	8 (80)
年齢（歳）	中央値（範囲）	84 (53～92)	70 (32～94)	66 (27～90)	72 (29～96)	72 (26～92)	70 (22～85)	52 (29～88)	70 (26～83)	73 (39～88)
年齢層										
65 歳未満	n (%)	2 (18)	32 (36.8)	39 (48.1)	33 (34)	31 (30)	9 (21)	23 (77)	NR	NR
65 以上 75 歳未満	n (%)	1 (9)	21 (24.1)	19 (23.5)	24 (25)	29 (28)	34 (79) [a)]	2 (7)	—	—
75 歳以上	n (%)	8 (73)	34 (39.1)	23 (28.4)	41 (42)	44 (42)	NR	5 (17)	—	—
体重（kg）	中央値（範囲）	60.0 (31～73)	79.5 (48～154)	78.0 (41～141)	74.9 (45～201)	74.4 (46～142)	74.1 (50～112)	69 (45～106)	NR —	NR —
BMI（kg/m^2）	中央値（範囲）	22.61 (15.8～27.8)	26.52 (16.0～47.3)	25.91 (15.2～55.1)	25.79 (17.2～75.9)	25.97 (17.0～49.4)	26.2 (18～39)	NR —	NR —	NR —
人種										
白人	n (%)	0	81 (93.1)	77 (95.1)	93 (95)	88 (85)	43 (100)	30 (100)	NR	NR
非白人	n (%)	11 (100)	6 (6.9)	4 (4.9)	5 (5)	16 (15)	0	0	—	—

a) 75 歳以上を含む。

引用：5.3.5.2.6 項、Table 14.1.2、5.3.5.1.2.1 項、Table 14.1.2、5.3.5.1.1.1 項、Table 14.1.2、5.3.5.2.1-1 項、Table 11.2、5.3.5.2.2 項、Table 4.1～Table 4.5，5.3.5.2.4 項、3.1、5.3.5.2.5 項、4.1 改変

2.7.3.3.1.3.　ベースラインの疾患特性

3004 試験（5.3.5.2.6 項、11.2.2 章、11.2.3 章、11.2.4 章参照）：全被験者 11 例のうち、6 例は急性重篤出血による VKA 療法の速やかな是正のために、その他の 5 例は外科手術又は侵襲的処置による VKA 療法の速やかな是正のために、試験に登録された。経口 VKA 療法の理由は、心房細動が 5 例、大動脈弁置換が 2 例、脳梗塞、深部静脈血栓症、心筋梗塞及び三尖弁閉鎖不全症が各 1 例であった。全ての被験者がワルファリンを服用していた。

3003 試験（5.3.5.1.2.1 項、11.2.2 章、11.2.3 章、11.2.5 章参照）：被験者の多くは、その他の外科手術（57.7%）、広範囲に及ぶ整形外科手術（20.8%）又は侵襲的処置（16.7%）による VKA 療法の速やかな是正のために試験に登録された。経口 VKA 療法の理由は、不整脈（43.5%）、血管疾患（20.8%）、血栓塞栓症（TEE、16.7%）、人工心臓弁又は人工関節（16.1%）などであった。被験者の 73.8%がワルファリンを、25.6%が acenocoumarol を服用していた。

3002 試験（5.3.5.1.1.1 項、11.2.2 章参照）：被験者の多くは、目に見えない消化管出血（55.9%）、目に見える出血（18.3%）又は ICH（11.9%）による VKA 療法の速やかな是正のために試験に登録された。経口 VKA 療法の理由は、不整脈（54.0%）、TEE（19.3%）、人工心臓弁又は人工関節（12.9%）、血管疾患（11.4%）などであった。被験者の 89%がワルファリンを、10%が acenocoumarol を服用していた。

3001 試験（5.3.5.2.1-1 項、11.2.2 章、11.2.3 章参照）：被験者の多くは、緊急の外科的介入を要し（60%）、又は急性出血のため（40%）に本試験に登録された。外科手術のために速やかな VKA 療法の是正を要した被験者の外科的介入の種類は多様であった。急性出血を呈した被験者で最も高頻度にみられた出血部位は消化管であった。経口 VKA 治療の理由は、心房細動（44%）、深部静脈血栓症（12%）、肺塞栓症（9%）などであった。6 例の被験者は、主に弁置換手術を含む心臓又は血管手術後の出血予防のために経口 VKA の投与を受けていた。被験者の 40%が acenocoumarol、40%が phenprocoumon、21%がワルファリンを服用していた。

201KO 試験（5.3.5.2.2-2 項、4.6 章参照）：登録された被験者の多くは、肝疾患（22 例）を有していた。8 例の被験者が VKA の投与を受けており、いずれの被験者も phenprocoumon の投与を受けていた。

Preston 2002 試験（5.3.5.2.4 項、3.1 章参照）：全ての被験者はワルファリンの投与を受けており、抗凝固療法の速やかな是正を要していた。VKA 是正を要した理由は以下のとおりであった：消化管出血（17 例）、頭部損傷後（5 例）、硬膜下血腫（5 例）、種々の特発性出血（5 例）、緊急手術（5 例）、外傷後（2 例）、種々の原因（3 例）、急性膵炎（1 例）並びに急性腹症及び頭蓋内出血疑い（1 例）。

Evans 2001 試験（5.3.5.2.5 項、4.1 章参照）：全ての被験者は、メレナ（3 例）、血尿（2 例）、吐血（1 例）、喀血（1 例）、鼻出血（1 例）、後腹膜出血（1 例）及び肺出血（1 例）のため過剰な抗凝固状態の速やかな是正を要していた。

2.7.3.3.2.　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1.　臨床的有効性の各試験の結果

2.7.3.3.2.1.1.　臨床的有効性の評価：3004 試験

進行中の急性重篤出血の止血に関する評価

出血群で止血効果が評価可能であった被験者は 6 例中 5 例であった。これらの 5 例の止血効果の判定は、「有効」が 3 例（60%）、「無効」が 2 例（40%）であった。止血効果の判定が「有効」であった被験者 3 例のうち、進行中の急性重篤出血の止血に関する評価が「優」の被験者は 2 例（いずれも、目に見えない筋骨格系出血を有する被験者）、「良」の被験者は 1 例（その他の目に見えない出血を有する被験者）であった。止血効果が「有効」であった 3 例は、いずれも PT-INR 是正を達成した。止血効果が「無効」であった 2 例のうち 1 例（被験者 3920072-0701［PT：[redacted]、目に見える出血を有する被験者］）では、BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下していなかった（表 2.7.3-13 参照）。

表 2.7.3-13　BE1116 の止血効果（出血群）（3004 試験；FAS）

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	[redacted]	達成	評価不能 b)
3920068-0301	[redacted]	達成	無効
3920069-0401	[redacted]	達成	有効
3920070-0501	[redacted]	達成	有効
3920071-0601	[redacted]	達成	有効
3920072-0701	[redacted]	未達	無効

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) [redacted]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、Table 11-7

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

手術群では、止血効果の判定は全ての被験者（5 例中 5 例［100%］）で「有効」であった。5 例中 4 例における過剰出血の回避に関する評価は「非常に良好」であり、残りの 1 例の評価は「良好」であった。1 例（被験者 3920070-0503［[redacted]］）では、止血効果の判定は「有効」であったが、PT-INR 是正は達成しなかった（表 2.7.3-14 参照）。

表 2.7.3-14　BE1116 の止血効果（手術群）（3004 試験；FAS）

被験者番号	処置	PT-INR 是正の達成状況 a)	止血効果の判定
3920070-0502	[redacted]	達成 b)	有効
3920070-0503	[redacted]	未達	有効
3920071-0602	[redacted]	達成	有効
3920075-1001	[redacted]	達成	有効
3920075-1002	[redacted]	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) 当該被験者では、血液凝固因子のサンプルにより BE1116 投与後 30 分の PT-INR が欠測であったため、統計解析計画書に従って、主解析では投与後 1 時間の測定値（PT-INR＝1.07）を用いた。
引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-8

2.7.3.3.2.1.2.　臨床的有効性の評価：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。主解析は、ITT-E で実施した。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 14.3%で、BE1116 群が上回っており、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 2.7.3-15 参照）。また、ITT（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.1-1a 参照）及び PP 解析対象集団（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.1-1c 参照）においても、血漿に対する優越性が示された。

表 2.7.3-15　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）

判定	被験者数(%) [95% CI]		投与群間差（BE1116 群 − 血漿群）(%) [95% CI] b)
	BE1116 群 (N = 87)	血漿群 (N = 81)	
止血効果が「有効」 a)	78 (89.7) [83.3, 96.1]	61 (75.3) [65.9, 84.7]	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

2.7.3.3.2.1.3.　臨床的有効性の評価：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。止血効果が「有効」と判定された被験者の割合は、BE1116 群と血漿群で同様であった（表 2.7.3-16 参照）。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 0 を下回った）。また、ITT（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.1-1.1a 参照）及び PP 解析対象集団（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.1-1.1c 参照）のいずれにおいても、血漿に対する BE1116 の非劣性が示された。

表 2.7.3-16　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）

判定	被験者数（%）[95% CI]		投与群間差（BE1116 群－血漿群）（%）[95% CI][b)]
	BE1116 群 (N = 98)	血漿群 (N = 104)	
止血効果が「有効」[a)]	71 (72.4) [63.6; 81.3]	68 (65.4) [56.2; 74.5]	7.1 [−5.8; 19.9]

a) 「有効」 = EAB による「優」又は「良」の評価。なお、主要判定では、目に見える出血又は目に見えない筋骨格系出血の被験者において、投与終了後 1 時間及び 4 時間の測定時点を用いて判定した。
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

また、副次的解析として、止血効果の各カテゴリー（「優」、「良」及び「劣／無」）に基づく解析を実施した結果、各カテゴリー別の止血効果には、投与群間で統計学的有意差は認められなかった（p=0.3789、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

止血効果の副次的判定として、目に見える出血群又は目に見えない筋骨格系出血群の部分集団について、EAB の主要評価の代わりに EAB の副次的評価（投与開始後 3 時間及び 6 時間の測定時点を用いた EAB による評価）を用いた止血効果の解析を実施した。本解析においては、目に見えない筋骨格系出血群及び目に見える出血群以外の被験者については EAB による止血効果の主要評価をそのまま用いた。副次的判定により「有効」な止血が認められた被験者の割合は、BE1116 群で 73.5%、血漿群で 67.3%であった（5.3.5.1.1.1 項、11.3.1.2.1 章参照）。投与群間差（BE1116 群－血漿群）は 6.2%（95% CI：−6.5～18.8%）であり、血漿群に対する BE1116 群の非劣性（95%CI の下限が−10%超）が確認されたが、優越性は示されなかった（95%CI の下限が 0 を超えなかった）。止血効果の副次的判定の感度分析（目に見えない筋骨格系出血群及び目に見える出血群を除く全ての被験者については EAB による止血効果の主要評価を維持し、目に見えない筋骨格系出血群及び目に見える出血群については多様な止血効果の評価を用いた）により、血漿の投与に対する BE1116 の投与の非劣性が証明された。

2.7.3.3.2.1.4.　臨床的有効性の評価：3001 試験

臨床的有効性の評価は、「非常に良好」が 40 例（93%）及び「良好」が 2 例（5%）であったことから、BE1116 は 42 例（98%）で「有効」であると考えられた。

2.7.3.3.2.1.5.　臨床的有効性の評価：201KO 試験

1 サイクル目の治療後の臨床的有効性（評価可能な被験者数：29 例）は、担当医により 23 例（79%）で「非常に良好」、6 例（21%）で「良好」と評価された。2 サイクル目の治療後の臨床的有効性の評価（評価可能な被験者数：7 例）は、5 例（71%）で「非常に良好」、2 例（29%）で「良好」であった。臨床的有効性について VKA 集団と肝疾患集団の間に意義のある差は認められなかった。

2.7.3.3.2.1.6.　臨床的有効性の評価：Evans 2001 試験

全ての被験者で、BE1116 に対する良好な臨床反応が認められた。投与後 6～8 時間の評価までに、いずれの被験者においても止血が認められ、投与後は新たな出血所見は認めみられなかった。

2.7.3.3.2.1.7.　国内外試験の臨床的有効性の一貫性

個々の試験での有効性の評価について述べてきた。海外試験及び日本ピボタル試験の 3004 試験を通して、本剤の有効性の結果は一貫していた。以下に要約を述べる。

- 出血群において、3004 試験では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 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」であった（他の 1 例［[redacted]］は「評価不能」）。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、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 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 試験では 90%が「有効」であった。

以上、VKA 療法の速やかな是正が必要となる患者においては、国内外を問わず両群ともに同様な有効性を示すことが確認された。

2.7.3.3.2.2.　臨床的有効性の感度分析

3003 及び 3002 試験では、臨床的有効性に関する感度分析として、特定の被験者を除外した解析を実施した。以下にその概要を記載する。

2.7.3.3.2.2.1.　臨床的有効性の感度分析：3003 試験

侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた止血効果の解析では、3 つの有効性解析対象集団（ITT、ITT-E 及び PP 解析対象集団）の全てにおいて、血漿に対する BE1116 の非劣性及び優越性が示された。ITT-E の結果を以下に要約する。

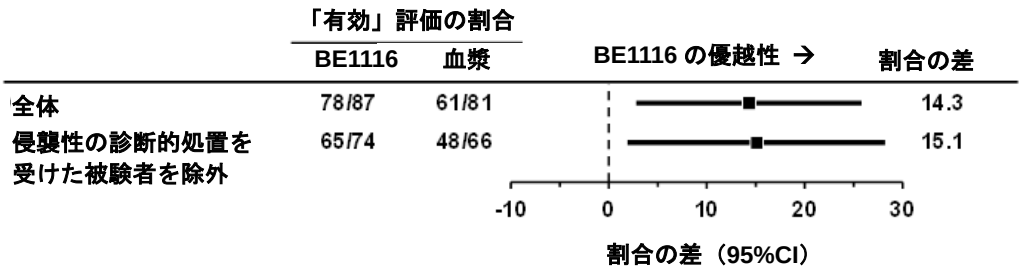
止血効果が「有効」と判定された被験者の割合は、BE1116 群で 88%、血漿群で 73%であった。投与群間差は 15%で BE1116 群が上回っており、95%CI の下限値は 1.9%であった。投与群間差の解析により、血漿に対する BE1116 の非劣性及び優越性が確認された（表 2.7.3-17 及び図 2.7.3-1 参照）。

表 2.7.3-17　侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた止血効果（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）（%）（95%CI）[b]
BE1116 群	血漿群	
65/74 (88)	48/66 (73)	15.1 (1.9, 28.2)

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 14.2.1-11b

図 2.7.3-1　侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた止血効果（3003 試験；ITT-E）



破線は優越性マージンを示す
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table14.2.1-1b 及び Table14.2.1-11b

2.7.3.3.2.2.2.　臨床的有効性の感度分析：3002 試験

3002 試験における主解析とした臨床的有効性の頑健性は、2 セットの感度分析（各セット 2 回、計 4 回の感度分析）により確認した。

EAB が止血効果を評価するための情報が不十分であった 2 例の被験者を ITT-E から除外した。これらの被験者は、いずれも主要有効性評価に変更を加えた治験実施計画書改訂第 3.0 版以前に登録された被験者であった。いずれの被験者も、治験実施計画書に規定した有効性評価は全て終了していたが、改訂第 5 版 追補 3.0 で新たに加えられた評価は受けていなかった。これら 2 例の被験者は、SAP に従って ITT-E から除外した。最初の 2 回の感度分析（分析 1.1 及び 1.2）では、それぞれ除外した 2 例を再度 ITT-E に含めて止血効果の主解析を実施した。各分析では、これら 2 例を以下のとおり評価した。

分析 1.1：止血効果を「劣／無」と評価

又は

分析 1.2：EAB による止血効果の副次的判定による評価（副次的判定が得られていない場合は、分析 1.1 と同様に止血効果を「劣／無」と評価）

治験責任医師による「目に見える出血」及び「目に見えない筋骨格系出血」の評価は、投与終了後 1 時間及び 4 時間の時点で実施した。2 セット目の感度分析の目的は、EAB による評価の代わりに投与終了後 1 時間又は 4 時間の時点のみでの治験責任医師による評価が主解析の結果に影響を及ぼすかどうかを評価することであった。2 セット目の感度分析（分析 2.1 及び 2.2）では、それぞれ目に見えない筋骨格系出血群及び目に見える出血群の被験者を除く全ての被験者に対する EAB の止血効果の主要評価を用いて、ITT、ITT-E 及び PP 解析対象集団の各解析対象集団における止血効果の主解析を再度実施した。目に見えない筋骨格系出血群及び目に見える出血群の被験者の解析では、EAB の評価の代わりに以下を用いた：

分析 2.1：SAP に記載されている投与終了後 4 時間の症例報告書（CRF）の評価；

分析 2.2：SAP に記載されている投与終了後 1 時間の CRF の評価；

特定の部分集団内で、分析 2.1 では、治験責任医師による止血効果の評価が「優」又は「良」であった被験者を「有効」に判定し、分析 2.2 では、治験責任医師による止血効果の評価が「優」であった被験者のみを「有効」に判定した。

これら 4 回の感度分析の結果は、主解析の結果と一致し、非劣性が示されなかった分析 2.2 を除き、血漿に対する BE1116 の非劣性（95%CI の下限値−10%超）が示された（表 2.7.3-18 参照）。分析 1.1 及び 1.2 では、投与群間差は 5.6%及び 7.6%で BE1116 群がそれぞれ上回っており、95%CI の下限は、−7.2%及び−5.1%であった。分析 2.1 及び 2.2 では、投与群間差は 3.8%及び 2.6%で BE1116 群がそれぞれ上回っており、95%CI の下限は、−9.4%及び−10.9%であった。

表 2.7.3-18　止血効果の主要評価の感度分析（3002 試験；ITT-E）

分析	「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）（%）（95%CI）[b]
	BE1116 群	血漿群	
1.1	71/100 (71.0)	68/104 (65.4)	5.6 (−7.2, 18.4)
1.2	73/100 (73.0)	68/104 (65.4)	7.6 (−5.1, 20.3)
2.1	65/98 (66.3)	65/104 (62.5)	3.8 (−9.4, 17.0)
2.2	60/98 (61.2)	61/104 (58.7)	2.6 (−10.9, 16.1)

a) 「有効」=「優」又は「良」（EAB による評価）。なお、分析 2.2 では、治験責任医師による止血効果の評価が「優」であった被験者のみを「有効」に分類した。

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 14.2.1-1.3b、Table14.2.1-1.4b、Table14.2.1-2b、Table14.2.1-3b

2.7.3.3.2.3.　PT-INR の各試験の結果

2.7.3.3.2.3.1.　PT-INR の低下

全体の評価に関わる薬剤の投与時間については、3004 試験で BE1116 の投与時間の中央値が 15.0 分、3003 試験で投与時間の中央値が 16.5 分、血漿群で 90.0 分であった。同様に 3002 試験では各々17.0 分、136.5 分であり、3001 試験で BE1116 の投与に要する時間の中央値は 12.0 分であった。（表 2.7.3-36 参照）

投与開始前の PT-INR の中央値は、評価試験である 3004 試験並びに海外試験 3003 試験、3002 試験及び 3001 試験のいずれの投与群においても 2.90 以上であった（表 2.7.3-19、表 2.7.3-20、表 2.7.3-21 及び表 2.7.3-22 参照）。これらの 4 つの評価試験で、PT-INR の中央値は、投与終了後から 30 分後の時点で 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、投与開始後から徐々に低下し、24 時間時点で 1.3 に達した。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。3004 試験においても、PT-INR の中央値は BE1116 の投与後 30 分に 1.11（出血群）及び 1.26（手術群）まで低下しており、海外試験と同様の効果が示された。

表 2.7.3-19　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、主要有効性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が、PT-INR 是正までの時間の解析には含めなかった。

引用：5.3.5.2.6 項、Table 14.2.2.1 及び Table 14.2.2.2

表 2.7.3-20　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。
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：5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.2 - 18b

表 2.7.3-21　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：5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.2-9.1b

表 2.7.3-22　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：5.3.5.2.1-1 項、Table 11.16

2.7.3.3.2.3.2.　PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合

PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合について、各試験の結果を以下に示す。

3004 試験において、出血群では、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者は 6 例中 5 例（83.3%）であった。PT-INR の速やかな低下が認められなかった 1 例（被験者 3920072-0701 [[redacted]]）の PT-INR は、ベースライン及び投与終了後 30 分でそれぞれ 7.08 及び 1.38 であり、治験責任／分担医師は当該被験者の止血効果を「無効」と判定した。手術群では、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者は 5 例中 4 例（80.0%）であった。PT-INR の速やかな低下が認められなかった 1 例（被験者 3920070-0503 [[redacted]]）の PT-INR は、ベースライン及び投与終了後 30 分でそれぞれ 5.82 及び 1.92 であり、治験責任／分担医師は当該被験者の止血効果を「有効」と判定した。

3003 試験では、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は、BE1116 群で 55.2%、血漿群で 9.9%であった（表 2.7.3-23 参照）。投与群間差は 45.3%で、BE1116 群が上回っており、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。

ITT 及び PP 解析対象集団を対象とした PT-INR の速やかな低下の解析結果は、ITT-E を対象とした解析結果と一致し、血漿に対する BE1116 の非劣性及び優越性が確認された（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.2-1a［ITT］、Table 14.2.2-1c［PP 解析対象集団］）。

3002 試験では、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は、BE1116 群で 62.2%、血漿群で 9.6%の被験者であった（表 2.7.3-23 参照）。投与群間差は 52.6%で、BE1116 群が上回っており、95%CI の下限は 39.4%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（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。

ITT 及び PP 解析対象集団を対象とした共主解析結果は、ITT-E を対象とした共主解析結果と一致し、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（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.2-1.2a［ITT］、Table 14.2.2-1.2c［PP 解析対象集団］）。

3001 試験では、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者は、38 例中 36 例（94.7%、FAS）であった（表 2.7.3-23 参照）。ITT 及び PP 解析対象集団を対象とした解析結果は、FAS を対象とした解析結果と一致していた（5.3.5.2.1-1 項、Table 11.13.1［ITT］、Table 11.13.2［PP 解析対象集団］）。

表 2.7.3-23　PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（3003 試験及び 3002 試験［ITT-E］、並びに 3001 試験［FAS］）

3003 試験			3002 試験			3001 試験
被験者数（%）[95%CI]		投与群間差（BE1116 群 − 血漿群）（%）[95%CI][a)]	被験者数（%）[95%CI]		投与群間差（BE1116 群 − 血漿群）(%)[95%CI][a)]	被験者数（%）[95%CI]
BE1116 群	血漿群		BE1116 群	血漿群		
(N = 87)	(N = 81)	45.3 [31.9, 56.4]	(N = 98)	(N = 104)	52.6 [39.4, 65.9]	(N = 38)
48 (55.2) [44.7, 65.6]	8 (9.9) [3.4, 16.4]		61 (62.2) [52.6, 71.8]	10 (9.6) [3.9, 15.3]		36 (94.7) [82.5, 99.1]

a) 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 14.2.2-1b、5.3.5.1.1.1 項、Tables 14.2.2-1.1a、5.3.5.2.1-1.2 項、Tables 11.13.1～Table11.13.3

BE1116 の投与後最初の測定時点（30 分後）での平均因子濃度は、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験で同程度であった（2.7.2.2.3 項参照）。

Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験では、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者に関する結果は以下のとおりであった。なお、201KO 試験では、PT-INR は評価しなかった。

- Preston 2002 試験：BE1116 の投与後 20 分以内に、42 例中 33 例（79%）の被験者で、PT-INR が 1.3 未満まで速やかに低下し、その他の 9 例では 1.3～1.9 まで低下した（5.3.5.2.4 項、4.1 章参照）。個々の被験者のデータは得られていない。
- Evans 2001 試験：BE1116 の投与後 30 分以内に、10 例の被験者全てにおいて、PT-INR は投与前の中央値である 20 超から 1.3 未満まで速やかに低下し、中央値は 1.1 であった（5.3.5.2.5 項、Table 1 参照）。個々の被験者のデータは得られていない。

2.7.3.3.2.3.3.　PT-INR の速やかな低下に関する感度分析

3003 試験及び 3002 試験では、PT-INR の速やかな低下に関する感度分析として、特定の被験者を除外した解析を実施した。以下にその概要を記載する。

PT-INR の速やかな低下に関する感度分析：3003 試験

侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた PT-INR の速やかな低下の解析では、3 つの有効性解析対象集団（ITT、ITT-E 及び PP 解析対象集団）の全てにおいて、血漿に対する BE1116 の非劣性及び優越性が証明された。ITT-E の結果を以下に要約する。

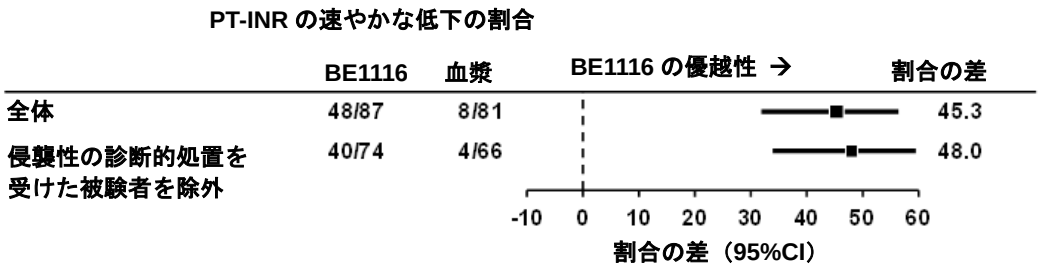
PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は、BE1116 群で 54%、血漿群で 6%であった。投与群差は 48%で BE1116 群が上回っており、95%CI の下限は 33.9%であった。投与群間差の解析により、血漿に対する BE1116 の非劣性及び優越性が証明された（表 2.7.3-24 及び図 2.7.3-2 参照）。

表 2.7.3-24　侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた 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）（%）（95%CI） b)
BE1116 群	血漿群	
40/74 (54)	4/66 (6)	48 (33.9, 59.5)

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：5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.2-10b

図 2.7.3-2　侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた PT-INR の速やかな低下（3003 試験；ITT-E）



破線は優越性マージンを示す
引用：5.3.5.1.2.2 項、Table 14.2.2-1b 及び Table 14.2.2-10b

PT-INR の速やかな低下に関する感度分析：3002 試験

共主要有効性評価項目の感度分析では、投与開始後 24 時間の間に血漿、血液製剤及び／又は凝固因子製剤（PRBC 及び血小板を除く）の追加投与を要した被験者は、「PT-INR の速やかな低下を示さなかった」と評価した。この分析の結果は、主解析の結果と一貫しており、BE1116 群の 61.2%及び血漿群の 9.6%で PT-INR の速やかな低下が認められ、この投与群間差のリスク比（95%CI）は 6.37（3.46～11.72）であった（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.4-20.2a 参照）。

2.7.3.3.2.3.4.　投与開始後 30 分の PT-INR が 1.3 以下まで低下した被験者の割合

3003 試験では、投与開始後 30 分の時点で PT-INR の低下（PT-INR が 1.3 以下）が認められた被験者の割合は、血漿群（0%）と比較して BE1116 群（48.3%）で高かった（分母が 0 のため、リスク比は算出できない）（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.4-16b 参照）。異なる種類の緊急の外科処置を要した被験者において、PT-INR の低下について一貫性のある結果が認められた（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.4-17b 参照）。

3002 試験では、投与開始後 30 分の時点で、BE1116 群の 58 例（59.2%）の被験者で PT-INR が 1.3 以下へ低下したのに対し、血漿群で 1.3 以下への低下が認められた被験者はいなかった（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.4-19.1a 参照）。血漿群では 1.3 以下への低下が認められた被験者がいなかったため、リスク比は算出できなかった。

感度分析として、FDA の要請により、投与開始後 24 時間までの間に血漿、血液製剤及び／又は血液凝固因子製剤（PRBC 及び血小板を除く）の追加投与を要した被験者において「PT-INR の速やかな低下を示さなかった」とした場合の解析を実施した。感度分析の結果は主解析と同様であり、BE1116 群の 56 例（57.1%）の被験者で投与開始後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下したのに対し、血漿群では投与開始後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下した被験者はいなかった（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.4-19.2a 参照）。

2.7.3.3.2.3.5.　PT-INR 是正までの時間

投与開始から PT-INR 是正までの時間：3004 試験

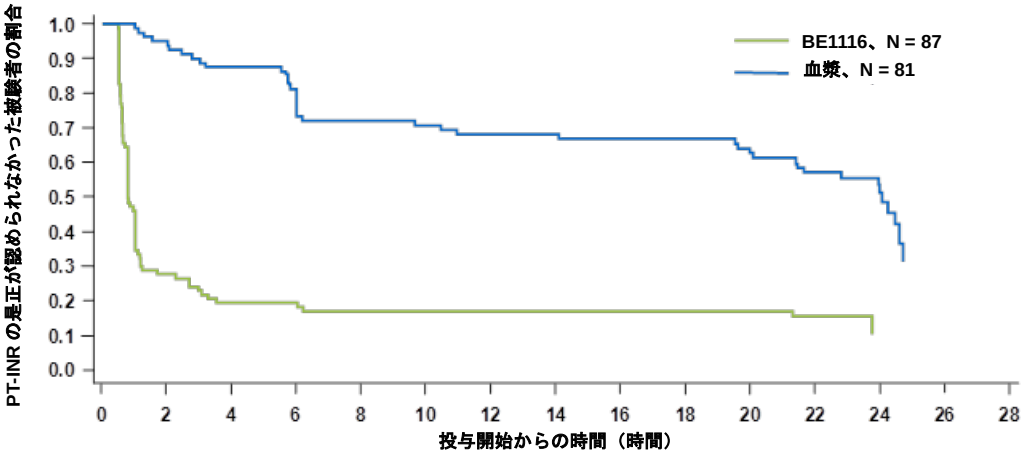
BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下した被験者は、出血群では 6 例中 5 例（83.3%）、手術群では 5 例中 4 例（80.0%）であった。1 例の被験者では、検体が凝固していたため BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が欠測となった。統計解析計画書に従い、当該被験者では BE1116 投与終了後 1 時間の PT-INR を有効性の解析に使用した。BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下しなかった 2 例では、投与終了後 24 時間までの追跡期間を通して PT-INR は 1.3 以下に低下しなかった。被験者 3920072-0701（出血群）の PT-INR は、ベースラインでは 7.08 であり、投与終了後 24 時間までの値の範囲は 1.38～3.93 であった。被験者 3920070-0503（手術群）の PT-INR は、ベースラインでは 5.82 であり、投与終了後 24 時間までの値の範囲は 1.92～2.46 であった。BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が欠測していた被験者（被験者 3920070-0502）の PT-INR は、BE1116 投与終了後の全ての測定時点で 1.3 以下であり、投与終了後 24 時間までの値の範囲は 0.94～1.07 であった。

投与開始から PT-INR 是正までの時間及び無作為化から PT-INR 是正までの時間：3003 試験

3003 試験では、副次的有効性評価項目として投与開始から PT-INR 是正までの時間を、探索的有効性評価項目として無作為化から PT-INR 是正までの時間を評価した。

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 の是正を達成した（図 2.7.3-3 参照）。投与開始後 1 時間の時点で、BE1116 群では被験者の 54%に PT-INR の是正が認められたのに対し、血漿群では PT-INR の是正が認められた被験者はいなかった。この差は、投与開始後 3 時間（BE1116 群 77%、血漿群 10%）、6 時間（BE1116 群 81%、血漿群 20%）、12 時間（BE1116 群 83%、血漿群 32%）及び 24 時間（BE1116 群 87%、血漿群 48%）の時点でもなお明らかであった（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.3-14b 参照）。

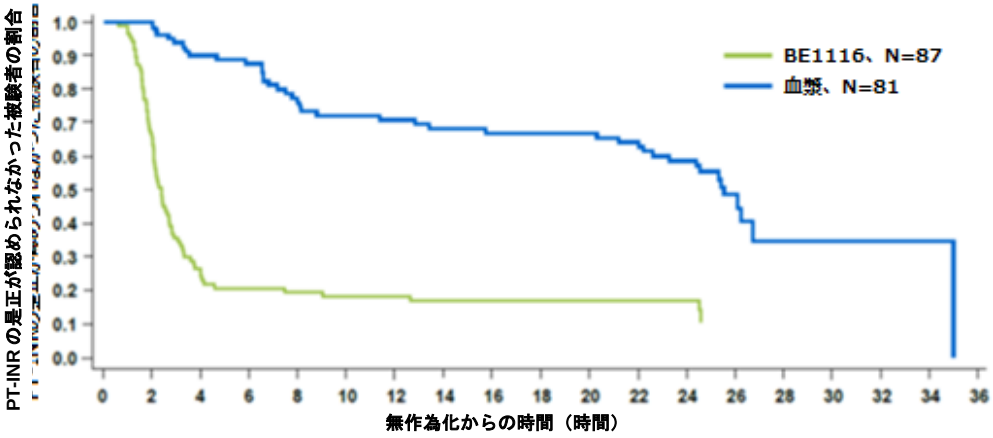
図 2.7.3-3　投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線（3003 試験；ITT-E）



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：5.3.5.1.2.1 項、Figure 14.2.3-1

無作為化から PT-INR 是正の達成までの時間は、BE1116 群が血漿群よりも短かった（図 2.7.3-4 参照）。最初の測定時点である無作為化後 2.5 時間では、BE1116 群の PT-INR 是正の達成割合が 56%であったのに対して、血漿群では 4%であった。この傾向は、無作為化後 3 時間（BE1116 群 64%、血漿群 6%）、8 時間（BE1116 群 81%、血漿群 24%）、14 時間（BE1116 群 83%、血漿群 32%）及び 26 時間（BE1116 群 87%、血漿群 54%）でも明らかであった。（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.3-15b 参照）。

図 2.7.3-4　無作為化から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線（3003 試験；ITT-E）

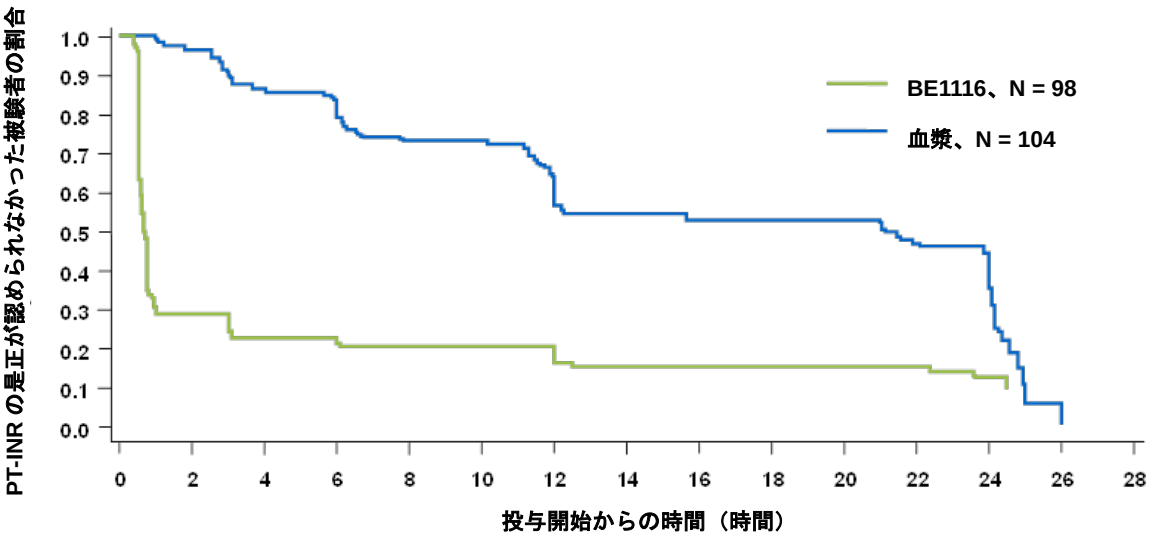


原則としてビタミン K を併用投与することとしていた。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Figure 14.2.3-2

投与開始から PT-INR 是正までの時間及び無作為化から PT-INR 是正までの時間：3002 試験

3002 試験においては、副次的有効性評価項目として、投与開始及び無作為化から PT-INR 是正までの時間について時間事象分析を実施した。BE1116 群の被験者は、血漿群と比較してより速やかに PT-INR の是正を達成した（図 2.7.3-5 参照）。投与開始後 1 時間の時点で、BE1116 群では 69%の被験者に PT-INR の是正が認められたのに対し、血漿群では PT-INR の是正が認められた被験者はいなかった。この傾向は、投与後 3 時間（BE1116 群 71%、血漿群 9%）、6 時間（BE1116 群 78%、血漿群 16%）、12 時間（BE1116 群 80%、血漿群 36%）の時点でも同様であり、投与開始後 24 時間の時点でも明らかであった（BE1116 群 88%、血漿群 58%）（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.3-37.1a 参照）。

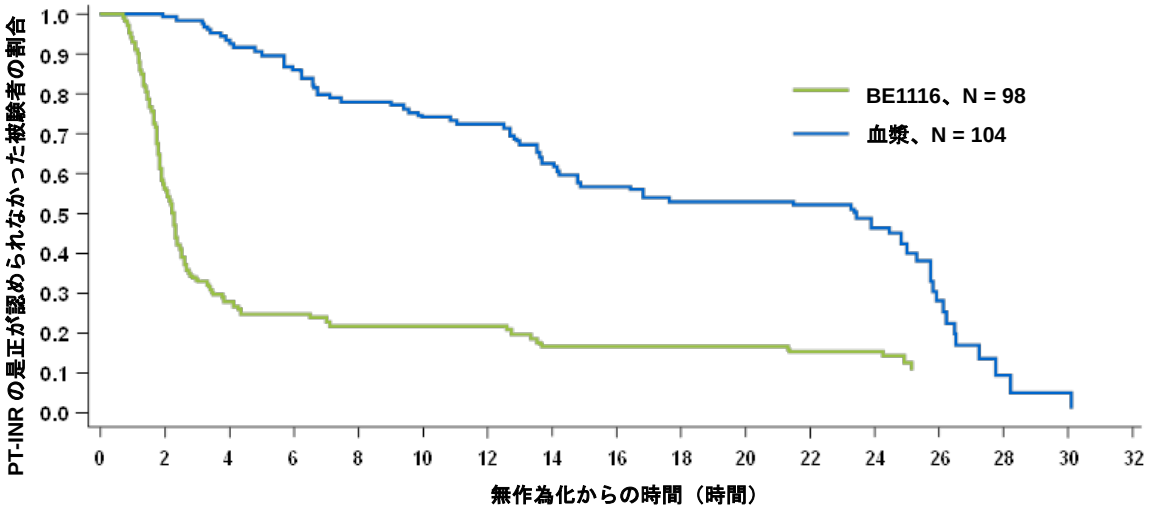
図 2.7.3-5　投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線（3002 試験；ITT-E）



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：5.3.5.1.1.1 項、Figure 14.2.3-1

同様に、BE1116 群の被験者は、無作為化から PT-INR 是正達成までの時間も血漿群と比較してより短かった（図 2.7.3-6 参照）。無作為化後 2.5 時間までに、BE1116 群では被験者の 59%で PT-INR の是正が認められたのに対し、血漿群では PT-INR の是正が認められたのは 2%であった。この傾向は、投与後 3 時間（BE1116 群 67%、血漿群 2%）、8 時間（BE1116 群 79%、血漿群 22%）でも同様であり、無作為化後 14 時間の時点でもなお明らかであった（BE1116 群 84%、血漿群 38%）（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.3-38.1a 参照）。

図 2.7.3-6　無作為化から 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：5.3.5.1.1.1 項、Figure 14.2.3-2

2.7.3.3.2.4.　PT-INR に関する併合解析の結果

2.7.3.3.2.4.1.　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 試験を対象として PT-INR の速やかな低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（表 2.7.3-25 参照）。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（5.3.5.3.2-1 項、Table 4.1.2a 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 の下限が−10%超）及び優越性（95%CI の下限が 0 超）が証明された。

表 2.7.3-25　PT-INR の速やかな低下に関する併合解析（3003 試験及び 3002 試験［ITT-E］、並びに 3001 試験［FAS］）

	被験者数（%）[95%CI]		投与群間差（BE1116 群－血漿群）（%）[95%CI][a)]
	BE1116 群 (N = 223)	血漿群 (N = 185)	
PT-INR の速やかな低下	149 (66.8) [59.7, 73.9]	19 (10.3) [5.3, 15.3]	56.5 [46.9, 66.1]

a) 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：5.3.5.3.2-1 項、Table 4.1.2a

同様に、3002 試験及び 3001 試験の出血患者のみを対象とした併合解析においても、BE1116 群の 66.4%、血漿群の 10.6%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 55.8%で、BE1116 群が上回っており、95%CI の下限は 42.8%であった（5.3.5.3.2-1 項、Table 4.1.2b

参照)。3003 試験及び 3001 試験の緊急の外科手術又は侵襲的処置のため VKA 療法の是正を要した被験者を対象とした併合解析により、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 67.3%、血漿群で 9.9%であることが示された。投与群間差は 57.4%で、BE1116 群が上回っており、95%CI の下限は 43.2%であった（5.3.5.3.2-1 項、Table 4.1.2c 参照)。

2.7.3.3.2.4.2.　PT-INR の速やかな低下の併合解析に関する感度分析

PT-INR の速やかな低下に関する併合解析として、BE1116、血漿又は他の凝固因子製剤の投与を受けた被験者の感度分析を実施した。投与終了後 30 分の時点で PT-INR の速やかな低下が認められたが、投与開始から 24 時間以内に BE1116、血漿又は凝固因子製剤が追加投与された場合には、当該被験者は「速やかな低下が認められない」として集計した。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 群の 65.5%、血漿群の 10.3%で PT-INR の速やかな低下が認められた（表 2.7.3-26 参照)。投与群間差は 55.2%で、BE1116 群が上回っており、95%CI の下限は 45.6%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）がいずれも証明された。

表 2.7.3-26　PT-INR の速やかな低下に関する併合解析の感度分析（3003 試験及び 3002 試験［ITT-E］、並びに 3001 試験［FAS］）

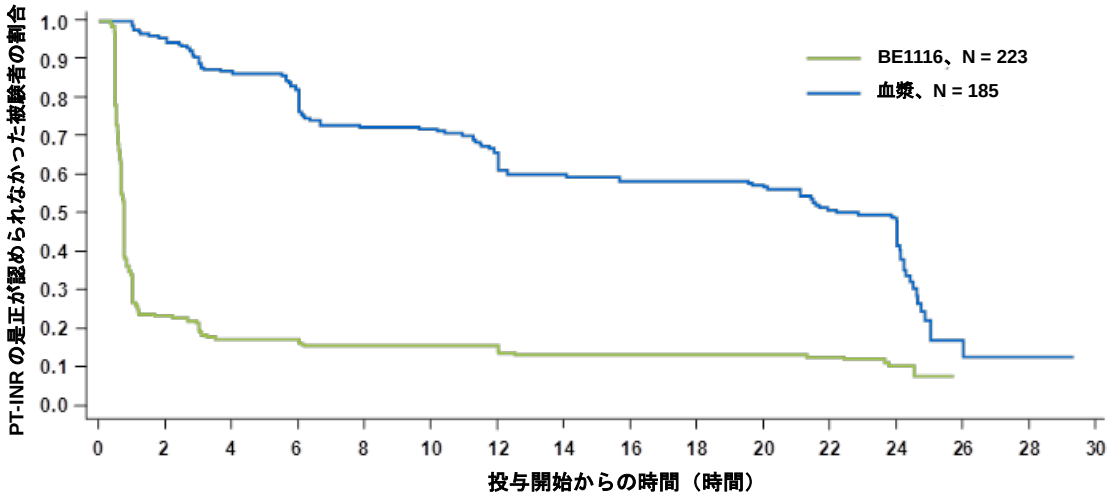
	被験者数（%）[95%CI]		投与群間差（BE1116 群－血漿群）（%）[95%CI][a)]
	BE1116 群 (N = 223)	血漿群 (N = 185)	
PT-INR の速やかな低下	146 (65.5) [58.3, 72.6]	19 (10.3) [5.3, 15.3]	55.2 [45.6, 64.8]

a) 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：5.3.5.3.2-1 項、Table 4.9.2a

2.7.3.3.2.4.3.　PT-INR 是正までの時間に関する併合解析

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 是正までの時間の Kaplan-Meier 解析を実施した（図 2.7.3-7 参照)。2 つの投与群を比較するログランク検定を実施した結果、p 値は 0.0001 未満であった（5.3.5.3.2-1 項、Figure 4.11.1a 参照)。

図 2.7.3-7　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：5.3.5.3.2-1 項、Figure 4.11.1a

2.7.3.3.2.4.4.　治験実施計画書に適合した解析対象集団を対象とした併合解析

3003 試験及び 3002 試験の ITT-E、並びに 3001 試験の FAS を併合して実施した全ての解析を、3003 試験及び 3002 試験の PP 解析対象集団並びに 3001 試験の PP30 min 解析対象集団を併合して同様に実施した。解析結果は、ITT-E の解析結果と一致した（5.3.5.3.2-1 項、Table 4.2.1a～Table 4.2.2c 参照）。

2.7.3.3.2.5.　その他の有効性評価項目

2.7.3.3.2.5.1.　IVR 並びに血液凝固第 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 の血漿中濃度：3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験

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 の血漿中濃度の結果の概略について以下に記載する。詳細な結果については、2.7.2.2 項に、また有効性の解析と併せて個々の試験の総括報告書に記載する。

3004 試験では、出血群と手術群のいずれにおいても、BE1116 を投与することにより、VKA によって欠乏した凝固因子（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 の濃度は速やかに上昇し、24 時間の検体採取期間にわたって生理学的に適切な濃度に維持された。血漿中濃度の堅調な上昇は、ベースラインの PT-INR に関わらず一貫していた。

3003 試験、3002 試験及び 3001 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（3001 試験では投与終了後）30

分以内に急速に上昇し、血漿群と比較して BE1116 群で統計学的に有意に上昇した。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よるものではないことが再確認された。

2.7.3.3.2.5.2.　輸血、血液製剤及び止血剤の使用状況に関する評価

投与開始後から 24 時間までの他の血液製剤及び／又は止血剤の使用：3004 試験（手術群のみ）

手術群の被験者 2 例で他の血液製剤及び止血剤が使用された。

- 血小板減少症の既往歴を有する被験者 3920070-0503 は、血小板減少の診断を受け、BE1116 投与後 4 日目から 3 度にわたって血小板輸血を受けた。
- 被験者 3920075-1001 は、BE1116 投与日に内視鏡的止血術施工後に出血予防の目的でトロンビンを経口投与された。（止血評価後の投与であり、トロンビンは止血評価に含まれない。）

投与開始後から 24 時間までの赤血球輸血の使用：3004 試験

被験者全体では、11 例中 6 例（54.5%）が赤血球輸血を受けた。その内訳は、出血群の 2 例（33.3%）及び手術群の 4 例（80.0%）であった。

出血群では、2 例（被験者 3920071-0601［[redacted]］及び被験者 3920072-0701［[redacted]］）がそれぞれ 4 単位の赤血球輸血を受けた。

手術群では、2 例（被験者 3920070-0502［[redacted]］及び被験者 3920075-1001［[redacted]］）が緊急手術又は侵襲的処置を必要とする基礎疾患のため赤血球輸血を受け、その他の 2 例（被験者 3920070-0503 及び被験者 3920071-0602）が貧血のため赤血球輸血を受けた。

外科手術開始から開始後 24 時間までの間に PRBC 又は全血の輸血を 1 回以上受けた被験者の割合：3003 試験

副次的有効性評価項目として、外科手術開始から開始後 24 時間までの間に PRBC 又は全血の輸血を受けた被験者の割合を解析した。しかしながら、いずれの投与群でも PRBC 又は全血の輸血を要した被験者は極めて少なかった。PRBC 又は全血の輸血を 1 回以上受けた被験者数（%）は、BE1116 群（14 例、16.1%）及び血漿群（12 例、14.8%）で同様であり、統計学的に有意な群間差は認められなかった（p = 0.8347、Fisher の両側正確確率検定）（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.3-5b 参照）。

外科手術開始から開始後 24 時間までの間に輸血された赤血球の総単位数（PRBC 又は全血）：3003 試験

副次的有効性評価項目として、外科手術開始から開始後 24 時間までの間に輸血された PRBC 又は全血の総単位数（PRBC の 1 単位は通常、ヘモグロビン濃度を 1 g/dL 上昇させ、ヘマトク

リット値を 3%上昇させる量である）を解析した。しかしながら、いずれの投与群でも PRBC 又は全血の輸血を要した被験者はほとんどいなかった。被験者あたりの PRBC 又は全血の輸血単位数（平均値±SD）は、BE1116 群（0.3±0.9 単位）及び血漿群（0.4±1.02 単位）で同様であり、統計学的に有意な群間差は認められなかった（p = 0.9138、Wilcoxon 両側検定）（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.3-1b 参照）。

PRBC の総輸血量及び PRBC の輸血を 1 回以上受けた被験者の割合：3002 試験

被験者あたりの PRBC の総輸血量（平均値±SD）は、BE1116 群（1.4±1.77 単位［PRBC の 1 単位は通常、ヘモグロビン濃度を 1 g/dL 上昇させ、ヘマトクリット値を 3%上昇させる量である］）と血漿群（1.2±1.57 単位）で同程度であり、統計学的な有意差はなかった（p=0.4462、Wilcoxon 順位和検定）（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.3-43.1a 参照）。PRBC の輸血を 1 回以上受けた被験者の割合についても、BE1116 群（48 例、49%）と血漿群（47 例、45%）で同程度であり、統計学的な有意差はなかった（p=0.5908、カイ二乗検定）（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.3-44.1a 参照）。

臨床検査のデータ及び検査法に不備が判明したロシアの 1 実施医療機関（施設番号：314）の被験者を除外した場合も、同様の結果が得られた（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.3-43.2a、Table14.2.3-43.4a、Table 14.2.3-43.6a 参照）。

他の血液製剤及び／又は止血剤の使用（PRBC を除く）：3002 試験

投与開始後 24 時間までの PRBC 以外の血液製剤及び／又は止血剤の使用量（平均値±SD）は、BE1116 群（0.3±1.36 単位）と血漿群（0.3±0.87 単位）で同程度であり、統計学的な有意差はなかった（p=0.3714、Wilcoxon 両側検定）（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.3-42.1a 参照）。

2.7.3.3.2.5.3.　Day 45 の全死因死亡率：3004 試験、3003 試験及び 3002 試験

3004 試験では、死亡した被験者はいなかったため、Day 45 の全死因死亡率を評価しなかった。

3003 試験では、Day 45 までに BE1116 群の 3 例及び血漿群の 7 例に死亡が認められた。Day 45 の全死因死亡率のリスク比（BE1116 群／血漿群）は 0.40 であった。リスク比の 95% CI が 1.0 を含むことから、投与群間の差は統計学的に有意ではないと考えられた（5.3.5.1.2.1 項、Table 32 参照）。

3002 試験では、Day 45 までに BE1116 群の 9 例及び血漿群の 5 例に死亡が認められた。Day 45 日の全死因死亡率のリスク比（BE1116 群／血漿群）は 1.91 であった。リスク比の 95% CI が 1.0 を含むことから、投与群間の差は統計学的に有意ではないと考えられた（5.3.5.1.1.1 項、Table 31 参照）。

2.7.3.3.2.5.4.　ICH 患者における mRS により評価された神経学的転帰：3004 試験、3003 試験及び 3002 試験

3004 試験

出血群の 2 例は、ICH を有する被験者であった。

- 被験者 3920068-0301 の mRS スコアは、ベースラインでは 5（重度の障害）、Day 45 では 4（中等度から重度の障害）であった。ベースラインの CT 検査における血腫容積は 12 mL であり、投与終了後 24 時間の CT 検査における血腫容積は 18 mL であった。血腫容積の増加が 35%超であることを考慮して、止血効果は「無効」と判定した。
- 被験者 3920066-0101 の mRS スコアは、ベースラインでは 2（軽度の障害）、Day 45 では 5（重度の障害）であった。[redacted]を併発していたため、血腫容積を測定することができなかった。

3003 試験

登録時に、ITT-E の 2 例（BE1116 群 1 例、血漿群 1 例）に ICH が認められた。BE1116 群の 1 例は、投与前の mRS スコア 2.0 が投与後には 1.0 に下がったため、11 日後に退院した。血漿群の 1 例は、mRS スコアが投与前（0.0）と Day 45（0.0）とで変化はみられなかった（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.4-44b 参照）。

3002 試験

ICH を有する被験者 24 例（BE1116 群 12 例、血漿群 12 例）のうち、Day 45 のデータが得られた 18 例（BE1116 群 9 例、血漿群 9 例）において、mRS を用いて Day 45 の神経学的転帰を評価した。mRS スコアに投与群間で意義のある差は認められなかった。BE1116 群では投与前の平均 mRS スコアは 1.2 であったが、Day 45 には 2.1 に上昇した。血漿群では投与前の平均 mRS スコアは 2.0 であったが、Day 45 には 1.7 に低下した（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.4-1a 参照）。良好な mRS スコア（5 未満と定義）を達成した被験者の割合は、いずれの投与群においても 88.9%（9 例中 8 例）であった（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.4-2a 参照）。

2.7.3.3.2.5.5.　PBL 及び ABL の処置ごとの比較：3004 試験（手術群のみ）

手術群では、全ての被験者において外科手術又は侵襲的処置の際の ABL は PBL と同程度又はそれ以下であった（5.3.5.2.6 項、Table 11-16 参照）。

2.7.3.3.2.5.6.　創部ドレナージ量及び縫合終了から創部ドレナージ停止までの時間（ドレーン留置時間）：3004 試験（手術群のみ）

手術群の 1 例（被験者 3920071-0602）で、手術創にドレナージを施行した。BE1116 投与終了後約 2 時間の時点でドレーンを挿入し、約 16 時間留置した。創部ドレナージ量は 52 mL で

あった。創部ドレナージ量のその他の測定に関する報告はなかった（5.3.5.2.6 項、16.2.4.4 章参照）。

2.7.3.3.3.　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1.　被験者背景別の部分集団解析

止血効果及び PT-INR について、国／地域、年齢層、性別、人種、VKA 療法の種類、VKA 治療の理由及び緊急の外科手術又は侵襲的処置の種類等に関する部分集団解析を実施した結果を以下に示す。

2.7.3.3.3.1.1.　止血効果の部分集団解析

止血効果の部分集団解析：3003 試験

国／地域、年齢層、性別、人種、VKA 療法の種類、VKA 療法の理由及び緊急の外科手術又は侵襲的処置の種類等の部分集団について止血効果の解析を行った。米国の被験者、75 歳以上の被験者、女性被験者、ワルファリンの投与を受けている被験者、不整脈を有する被験者又は「その他の手術」の部分集団については、投与群間差の p 値（多重性の補正は行っていない）は 0.05 未満（Cochran-Mantel-Haenszel 両側検定）であった。その他の部分集団では、BE1116 群と血漿群の間に止血効果の統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3-27 参照）。

これらの部分集団が同時に止血効果に及ぼす影響に関する知見を得るため、投与群を含む共変量に探索的多変量ロジスティック回帰分析を適用し、結果をオッズ比として報告した。単変量ロジスティック回帰分析を用いて変数のスクリーニングを行い、単変量の p 値が 0.25 未満の変数を多変量ロジスティック回帰モデルに適用した。VKA 療法の種類は地域と強い相関性を持つ（acenocoumarol は欧州でのみ使用されている）ため、検討から除外した。地域、年齢層、治療法（BE1116 又は血漿）及び治療法との交互作用を変数としてこのモデルに適用した。性別、VKA 療法の種類及び VKA 療法の理由は、スクリーニング時の p 値が 0.25 を超えたことからこのモデルには適用しなかった。

多変量ロジスティック回帰分析により、地域及び治療が止血効果の有意な予測因子であることが示された（尤度比検定：p<0.0001、地域：p=0.009、治療：p=0.001）。治療（BE1116 対 血漿）のオッズ比は 3.3（95% CI: 1.4～8.1）であり、血漿と比べて BE1116 のより高い止血効果が確認された。地域（欧州／アジア 対 米国）のオッズ比は 4.8（95% CI: 1.9～12.3）であり、欧州／アジアの被験者は米国の被験者よりも有効な止血を達成できる可能性が高いことが示唆された。治療、地域及び治療と地域の交互作用項を含むロジスティック回帰では、地域による治療効果の差（米国における治療のオッズ比 対 欧州／アジアにおける治療のオッズ比）は有意ではなかった（p = 0.1838）。治療と地域の交互作用の統計学的有意性は示されなかったが、米国において血漿の止血効果は、他の治療と地域の組み合わせで得られる止血効果よりも低くなる傾向が認められた。米国では血漿により十分な止血効果が得られないということが実際にあるとすれば、その理由は複合的なものであろうと考える。一方で、この傾向は、部分集団を問

わず一貫して VKA の作用を是正する BE1116 のような血漿の代替製剤の価値を明確に示している。

非白人集団には被験者がほとんどいなかったため、人種に基づく部分集団解析は示していない（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.1-5b 参照）。

完全な結果は 5.3.5.1.2.1 項、11.3.2.7 章に示す。

表 2.7.3-27　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超）：止血効果が「有効」と判定された被験者の割合（3003 試験；ITT-E）

部分集団	「有効」、n/N（%）		p 値 [a)]
	BE1116 群 N = 87	血漿群 N = 81	
国／地域			
欧州／アジア	40/43 (93.0)	40/44 (90.9)	0.7186
米国	38/44 (86.4)	21/37 (56.8)	0.0030
年齢層			
65 歳未満	29/32 (90.6)	34/39 (87.2)	0.6501
65 歳以上 75 歳未満	19/21 (90.5)	13/19 (68.4)	0.0855
75 歳以上	30/34 (88.2)	14/23 (60.9)	0.0166
性別			
女性	36/37 (97.3)	21/31 (67.7)	0.0011
男性	42/50 (84.0)	40/50 (80.0)	0.6045
VKA 療法の種類			
ワルファリン	58/65 (89.2)	41/60 (68.3)	0.0042
acenocoumarol	20/22 (90.9)	20/21 (95.2)	0.5820
VKA 療法の理由			
不整脈	39/42 (92.9)	22/31 (71.0)	0.0132
血栓塞栓症	10/12 (83.3)	11/16 (68.8)	0.3865
血管性疾患	15/17 (88.2)	18/18 (100)	0.1396
人工心臓弁又は関節	12/13 (92.3)	9/14 (64.3)	0.0859
その他	2/3 (66.7)	1/2 (50)	0.7389
外科手術又は侵襲的処置の種類			
脳神経外科手術	0/1 (0)	1/1 (100)	0.3173
心胸郭外科手術	3/3 (100)	3/3 (100)	NA
主要な整形外科手術	16/20 (80)	9/15 (60)	0.2014
その他の外科手術	46/50 (92.0)	35/47 (74.5)	0.0207
侵襲的処置	13/13 (100)	13/15 (86.7)	0.1797

「有効」 = 「優」又は「良」

a) Cochran-Mantel-Haenszel 両側検定

引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.1-1b、Table 14.2.1-2b、Table 14.2.1-3b、Table 14.2.1-4b、Table 14.2.1-6b、Table 14.2.1-7b、Table 14.2.1-8b、Post Hoc Table 3-1a

止血効果の部分集団解析：3002 試験

3002 試験では、国／地域、年齢層、性別、人種、VKA 療法の種類、VKA 療法の理由及び急性重篤出血の種類を含む多くの部分集団について、主要有効性評価項目である盲検化された EAB の評価により止血効果が「有効」（「優」又は「良」）と判定された被験者の割合に対する解析を実施した。多くの部分集団で被験者数が少なく、意味のある解析ができなかったが、部分集団解析により、ほとんどの投与群間差の p 値に統計学的有意差は認められず、止血効果の主要判定において BE1116 と血漿の間に著しい差のないことが一貫して確認された（表 2.7.3-28 参照）。例外として、年齢層が 65 歳以上 75 歳未満の被験者では、止血効果が「有効」の被験者の割合は BE1116 群で 83.3%、血漿群で 51.7%であり、統計学的有意差が認められた（p=0.0166、Cochran-Mantel-Haenszel 両側検定）。人種（白人 対 非白人）及び VKA 療法の種類（ワルファリン 対 acenocoumarol 又は phenprocoumon）で層別化した部分集団の結果には 2 つ以上の部分集団で 20 例を超える被験者は含まれなかった。これは、2 つの部分集団の一方（白人及びワルファリン）に被験者の 90%が含まれたためであり、比較が意味を持たなかった。完全な結果は 5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.1-7b 及び Table 14.2.1-8b に示す。

表 2.7.3-28　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超）：止血効果が「有効」と判定された被験者の割合（3002 試験；ITT-E）

部分集団	「有効」、n/N（%）		p 値 [a)]
	BE1116 群 N = 98	血漿群 N = 104	
国／地域			
欧州	20/30 (66.7)	22/32 (68.8)	0.8619
米国	51/68 (75.0)	46/72 (63.9)	0.1558
年齢層			
65 歳未満	20/33 (60.6)	20/31 (64.5)	0.7487
65 歳以上 75 歳未満	20/24 (83.3)	15/29 (51.7)	0.0166
75 歳以上	31/41 (75.6)	33/44 (75.0)	0.9484
性別			
女性	37/48 (77.1)	38/53 (71.7)	0.5385
男性	34/50 (68.0)	30/51 (58.8)	0.3410
VKA 療法の理由			
不整脈	39/56 (69.6)	35/53 (66.0)	0.6884
血栓塞栓症	14/18 (77.8)	16/21 (76.2)	0.9078
重篤出血の種類			
目に見えない消化管出血	41/55 (74.5)	44/58 (75.9)	0.8718
目に見える出血	12/16 (75.0)	12/21 (57.1)	0.2662

「有効」 = 「優」又は「良」。「目に見える出血」又は「目に見えない筋骨格系出血」を呈した被験者の止血効果の評価は、投与終了後 1 時間及び 4 時間の時点での評価に基づく。

a) Cochran-Mantel-Haenszel 両側検定

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.1-4b、Table 14.2.1-5b、Table 14.2.1-6b、Table 14.2.1-9b、Table 14.2.1-10b

2.7.3.3.3.1.2.　PT-INR の部分集団解析

PT-INR の部分集団解析：3003 試験

3003 試験では、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の部分集団解析の結果は、全体集団の解析結果と一致していた。ほとんどの部分集団で、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は、血漿群と比較して BE1116 群で有意に高かった（表 2.7.3-29 参照）。

2 つ以上の部分集団で被験者が 20 例超の部分集団の結果には人種（白人 対 非白人）で層別化した部分集団が含まれていないが、これは被験者の 90%が 2 つの部分集団の一方（白人）に含まれ、群間比較が意味を持たなかったためであった（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.2-5b 参照）。

完全な結果は 5.3.5.1.2.1 項、11.3.2.7.2 章に示す。

表 2.7.3-29　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超）：PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（3003 試験；ITT-E）

部分集団	速やかな低下、n/N（%）		p 値 [a)]
	BE1116 群 N = 87	血漿群 N = 81	
国／地域			
欧州／アジア	22/43 (51.2)	4/44 (9.1)	< 0.0001
米国	26/44 (59.1)	4/37 (10.8)	< 0.0001
年齢層			
65 歳未満	17/32 (53.1)	6/39 (15.4)	0.0008
65 歳以上 75 歳未満	12/21 (57.1)	1/19 (5.3)	0.0006
75 歳以上	19/34 (55.9)	1/23 (4.3)	0.0001
性別			
女性	23/37 (62.2)	2/31 (6.5)	< 0.0001
男性	25/50 (50.0)	6/50 (12.0)	< 0.0001
VKA 療法の種類			
ワルファリン	34/65 (52.3)	8/60 (13.3)	< 0.0001
acenocoumarol	14/22 (63.6)	0/21 (0)	< 0.0001
VKA 療法の理由			
不整脈	25/42 (59.5)	4/31 (12.9)	< 0.0001
血栓塞栓症	6/12 (50.0)	2/16 (12.5)	0.0328
血管性疾患	8/17 (47.1)	2/18 (11.1)	0.0204
人工心臓弁又は関節	8/13 (61.5)	0/14 (0)	0.0006
その他	1/3 (33.3)	0/2 (0)	0.4142
外科手術又は侵襲的処置の種類			
脳神経外科手術	0/1 (0)	0/1 (0)	NA
心胸郭外科手術	2/3 (66.7)	0/3 (0)	0.1138
主要な整形外科手術	11/20 (55.0)	2/15 (13.3)	0.0128
その他の外科手術	27/50 (54.0)	2/47 (4.3)	< 0.0001
侵襲的処置	8/13 (61.5)	4/15 (26.7)	0.0678

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

a) Cochran-Mantel-Haenszel 両側検定

引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.2-1b、Table 14.2.2-2b、Table 14.2.2-3b、Table 14.2.2-4b、Table 14.2.2-6b、Table 14.2.2-7b、Table 14.2.2-8b、Post Hoc Table 4-1a

PT-INR の部分集団解析：3002 試験

3002 試験においては、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の部分集団解析は、全体集団での結果と一致していた。PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は、血漿群と比較して BE1116 群で高く、統計学的に有意な群間差が認められた（表 2.7.3-30 参照）。

表 2.7.3-30　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超）：PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（3002 試験；ITT-E）

部分集団	速やかな低下、n/N（%）		p 値 [a)]
	BE1116 群 N = 98	血漿群 N = 104	
国／地域			
欧州	15/30 (50.0)	1/32 (3.1)	<0.0001
米国	46/68 (67.6)	9/72 (12.5)	<0.0001
年齢層			
65 歳未満	19/33 (57.6)	4/31 (12.9)	0.0002
65 歳以上 75 歳未満	13/24 (54.2)	4/29 (13.8)	0.0019
75 歳以上	29/41 (70.7)	2/44 (4.5)	<0.0001
性別			
女性	32/48 (66.7)	6/53 (11.3)	<0.0001
男性	29/50 (58.0)	4/51 (7.8)	<0.0001
VKA 療法の理由			
不整脈	38/56 (67.9)	4/53 (7.5)	<0.0001
血栓塞栓症	11/18 (61.1)	2/21 (9.5)	0.0008
重篤出血の種類			
目に見えない胃腸出血	38/55 (69.1)	5/58 (8.6)	<0.0001
目に見える出血	8/16 (50.0)	2/21 (9.5)	0.0067

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
a) Cochran-Mantel-Haenszel 両側検定
引用 : 5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.2-2.1b、Table 14.2.2-3.1b、Table 14.2.2-4.1b、Table 14.2.2-7.1b、Table 14.2.2-8.1b

PT-INR の部分集団解析：3001 試験

PT-INR の中央値及び PT-INR の速やかな低下の達成についても、3001 試験の部分集団（「外科手術を受けなかった」対「外科手術を受けた」、「女性」対「男性」、「65 歳未満」対「 65 歳以上」）（表 2.7.3-31 参照）を対象に解析を実施した。

ベースラインの PT-INR の平均値及びばらつきは、「外科手術を受けなかった」被験者（すなわち急性出血を呈していた被験者）（平均値±SD：7.1±5.1、範囲：1.9～17.4）と比較して「外科手術を受けた」被験者（平均値±SD：3.2±1.2、範囲：2.0～6.7）で低かった。対照的に、投与後の PT-INR の分布は、いずれの部分集団でも同様であった。

性別による平均 PT-INR の結果に、意味のある差は認められなかった。ベースラインでの PT-INR の平均値及びばらつきは、非高齢被験者（年齢 65 歳未満）と比較して高齢被験者（年齢 65 歳以上）で高かったが、ベースライン後の PT-INR の分布は、いずれの部分集団でも同様であった。

表 2.7.3-31　部分集団別の PT-INR の平均値（3001 試験；ITT）

部分集団	ベースライン		投与終了後 30 分	
	n	平均値±SD	n	平均値±SD
外科手術を受けた	24	3.2±1.2	26	1.2±0.1
外科手術を受けなかった	16	7.1±5.1	16	1.1±0.1
女性	21	5.3±4.2	21	1.2±0.1
男性	19	4.2±3.4	21	1.2±0.1
65 歳未満	8	2.9±1.2	9	1.1±0.1
65 歳以上	32	5.2±4.1	33	1.2±0.1

引用：5.3.5.2.1-1 項、Table 11.17

PT-INR の速やかな低下を達成した被験者の割合は、「外科手術を受けた」被験者（24 例、92%）と「外科手術を受けなかった」被験者（16 例、94%）で同様であった。また、PT-INR の速やかな低下の達成は、性別及び年齢別の部分集団でも同様であった（5.3.5.2.1-1 項、Table 11.14 参照）。

2.7.3.3.3.2.　予定用量群別の部分集団解析

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。3 つの用量群のいずれにおいても、投与終了 30 分後の PT-INR の中央値は同様で、1.3 以下であった（表 2.7.3-32 参照）。

表 2.7.3-32　予定用量群別の 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：5.3.5.1.2.1 項、Table 14.2.2 - 22b、5.3.5.1.1.1 項、Table 14.2.2-13b、5.3.5.2.1-1 項、Table 11.17

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 の速やかな低下がみ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%）（表 2.7.3-33 参照）。

表 2.7.3-33　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、N（%）					
	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：5.3.5.3.2-1 項、Table 4.1.1a

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）。

各予定用量について 3003 試験及び 3002 試験の ITT-E 並びに 3001 試験の FAS における全ての被験者の投与前及び投与終了後 30 分の PT-INR の平均値及び中央値を再検討した。また、ベースライン（投与前）からの変化量及びその変化量に対する 95%CI を示す（表 2.7.3-34 参照）。投与前の PT-INR の平均値及び中央値は、BE1116 及び血漿のいずれの予定用量群でも同様であった。投与終了後 30 分の PT-INR の平均値及び中央値は、BE1116 のいずれの予定用量群でも 1.3 以下であった。これに対し、血漿の各予定用量群では、投与終了後 30 分の PT-INR の平均値及び中央値はそれぞれ 1.7 以上及び 1.6 以上であった。

表 2.7.3-34　予定用量及び測定時点別の PT-INR（3003 試験及び 3002 試験［ITT-E］、並びに 3001 試験［FAS］）

	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)
平均値						
投与前	2.8	4.7	10.3	2.8	4.9	11.5
投与終了後 30 分	1.3	1.3	1.2	1.7	2.0	1.7
ベースラインからの変化量（95%CI）	1.5 (1.41, 1.62)	3.4 (3.12, 3.63)	9.1 (7.79, 10.43)	1.1 (0.95, 1.17)	2.7 (2.29, 3.12)	9.1 (6.61, 11.60)
中央値						
投与前	2.7	4.8	9.5	2.8	4.8	9.6
投与終了後 30 分	1.2	1.3	1.2	1.7	1.8	1.6
ベースラインからの変化量（95%CI）	1.5 (1.40, 1.60)	3.5 (3.21, 3.69)	8.5 (7.22, 9.78)	1.0 (0.89, 1.11)	2.9 (2.51, 3.29)	7.6 (5.20, 10.00)

引用：5.3.5.3.2-1 項、Table 4.13.1a

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（解析結果については 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おおむね一致していた。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）で実施した予定用量群別の PT-INR の速やかな低下、並びに予定用量群別及び測定時点別の PT-INR に関する解析については、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 PP30 min 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）。

2.7.3.4.　推奨用法・用量に関連する臨床情報の解析

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。3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験では、BE1116 は、表 2.7.3-35 に示すように、ベースラインの PT-INR 部分集団ごとに用量を決定した。

表 2.7.3-35　ベースラインの PT-INR に基づく BE1116 の推奨用量

ベースラインの PT-INR	2.0 - < 4.0	4.0 - 6.0	> 6.0
用量（mL/kg）	1	1.4	2
第 IX 因子の表示量（IU/kg）	25	35	50

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 BE1116 を投与することにより、投与開始又は終了後 30 分の PT-INR の中央値が 1.3 以下まで速やかに低下した。（表 2.7.3-19、表 2.7.3-20、表 2.7.3-21 及び表 2.7.3-22 参照）。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 1.30～1.50 まで低下した。個別の因子濃度の結果（2.7.2 項）から、PT-INR の低下は、全ての凝固促進性ビタミン K 依存性の血液凝固因子の速やかな補充により生じていることが確認された。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（3004 試験及び 3001 試験）30 分又は 24 時間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／2.7.2.2.3.2 項及び 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（すなわち BE1116 の予定用量群［25、35 又は 50 IU/kg］）にかかわらず一致していた。半減期が最も長い血液凝固第 II 因子の場合でも、各 PT-INR の部分集団の第 3 四分位点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（3004 試験及び 3001 試験）30 分の時点での血液凝固因子濃度は基準値内であり、投与後 24 時間の時点でも基準値の 100%未満であった。PT-INR の速やかな低下は、投与後 1 時間の PT-INR 中央値が 1.29 以下へ低下した Preston 2002 試験の結果によっても裏付けられている（5.3.5.2.4 項、Table 1 参照）。

以上の臨床試験の結果より、血液凝固第 IX 因子表示量及び PT-INR に基づく用法・用量で 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。

2.7.3.5.　効果の持続、耐薬性

BE1116 の対象患者の多くは血栓塞栓症を併発しやすい基礎疾患を有しているため、本剤で PT-INR を是正した後には速やかに抗凝固療法の再開を考慮する必要がある。したがって、BE1116 は、緊急時に単回投与で使用する製剤のため、効果の持続又は耐薬性についての検討は実施していない。

2.7.3.6.　付録

表 2.7.3-36　BE1116 を用いた臨床試験の概要

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
第 III 相ー有効性及び安全性	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
第 III 相ー有効性及び安全性	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 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 CSR

表 2.7.3-36　BE1116 を用いた臨床試験の概要（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 III 相ー有効性及び安全性	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
第 III 相ー有効性及び安全性	BE1116_3001	5.3.5.2.1-1 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

表 2.7.3-36　BE1116 を用いた臨床試験の概要（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-201KO	5.3.5.2.2 項	有効性及び安全性	前向き、非盲検、単群、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 集団における治療 1 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、単群、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[a]例	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

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