2.7.4.3.4.1.4.　1001 試験

臨床的に重要なウイルス安全性の所見はなかった。

2.7.4.3.4.2.　参考資料

201KO 試験

201KO 試験の 3 例（5.3.5.2.2-2.1 項、Table 7.25 参照）で HAV 抗体の血清学的検査が陽性であった。再検査時には 2 例が陰性となった。別の 1 例では再検査が実施できなかったが、投与した BE1116 のロットは HAV の PCR 検査により陰性が確認された。これらの 3 例で A 型肝炎の症状は認められなかった。

202KO 試験

入院時の血清学的検査の結果は、両被験者で HAV 抗体及び HIV-2 抗体陰性、HBc 抗体及び HCV 抗体陽性、HBsAg 及び HIV-l 抗体は被験者 01 で陽性、被験者 02 で陰性、HBs 抗体は被験者 02 では陽性、被験者 01 では陰性であった。両被験者が抗 HBc 及び HCV 抗体陽性で、1 例が抗 HIV-l も陽性であったため、それ以上の血清学的検査は実施しなかった。

2.7.4.3.5.　凝固活性化マーカー

2.7.4.3.5.1.　評価資料

2.7.4.3.5.1.1.　3004 試験

3004 試験では、F_{1+2}、TAT 及び D-ダイマーなどの凝固活性化マーカーを測定しなかった。

2.7.4.3.5.1.2.　3003 試験及び 3002 試験

3003 試験及び 3002 試験で測定した凝固活性化マーカーは、ベースライン及び手術中の出血により影響を受けた可能性がある。また、BE1116 群では F_{1+2} 及び TAT 値にばらつきがあったため、特に投与直後の複数の時点ではこれらの測定値の解釈が困難であった。

3003 試験及び 3002 試験では、ベースラインの凝固活性化マーカーが高値であり、全ての時点で大きくばらついていた。BE1116 群では、F_{1+2} 及び TAT の平均値が投与後 1 時間の時点で上昇し、投与後 24 時間までにベースライン値に低下した。この変動は、内因性の血栓形成促進因子の活性化ではなく、外因性の F_{1+2} 及び TAT の投与と一致していた。D-ダイマーの平均値は投与後 1 時間及び 24 時間の時点でベースラインから上昇しておらず、フィブリンの代謝回転がごくわずかであることと一致していた。3003 試験及び 3002 試験のシフトテーブルを評価したところ、BE1116 群と血漿群との間で差は認められず（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.3.5-15、Table 14.3.5-18、Table 14.3.5-21、5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.5-15、Table 14.3.5-18、Table 14.3.5-21 参照）、関連する有害事象も認められなかった。

2.7.4.3.5.1.3.　3001 試験

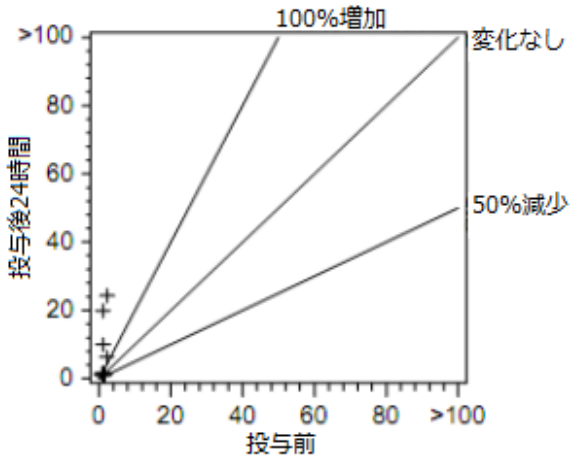
凝固活性化マーカーの経時的推移から、治験薬による TEE のリスクは低いことが裏付けられた。投与直後に認められた F_{1+2} 及び TAT の上昇は、明らかに治験薬に含有されたこれら因子に起因すると考えられた。TAT 値にみられた二度目の軽度の上昇は、凝固活性化を示すと考えられるが、重要な変化ではなく、外科手術又は出血後の「生理学的な」凝固活性化である可能性が考えられた。D-ダイマーには、非常に軽度の経時的上昇が認められるのみであった。

2.7.4.3.5.1.4.　1001 試験

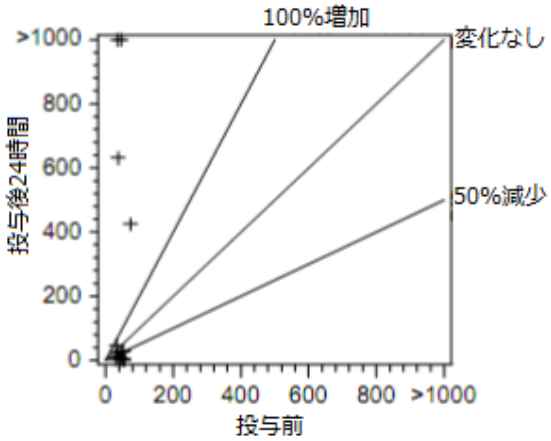
ベースライン、投与後 15 分、3 時間及び 24 時間で F_{1+2}、TAT 及び D-ダイマーを測定した。投与後 24 時間における凝固活性化マーカーのベースラインからの変化を図 2.7.4-1 に示す。BE1116 群では F_{1+2} 及び TAT の量にばらつきがあったため、投与直後の複数の時点ではこれらの測定値の解釈が困難であった。F_{1+2} 及び TAT の平均値は投与後 15 分の時点で上昇し、投与後 24 時間までにベースライン値に低下した。D-ダイマーの平均値は、BE1116 投与後の全ての時点でベースラインから変化がなかった。15 例中 4 例では TAT 及び D-ダイマーの両方の値が投与後 24 時間の時点で上昇しており、それ以前の時点の値よりも高かった。この 4 例はいずれも、投与後すべての時点で F_{1+2} 値も上昇していたいずれの被験者でも、凝固マーカーの上昇に関連する臨床症状は認められなかった。

図 2.7.4-1　投与後 24 時間における凝固活性化マーカーのベースラインからの変化（1001 試験）

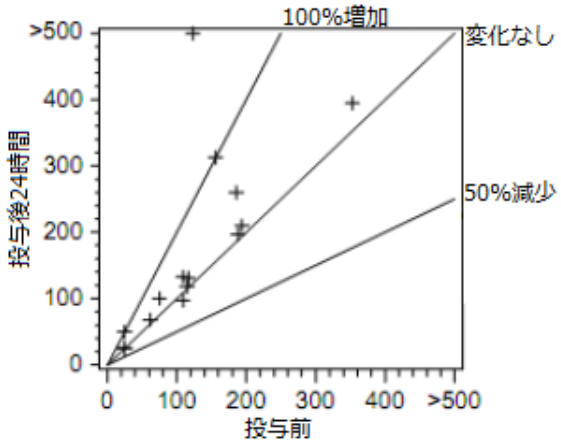
A：F_{1+2}（nmol/L）



B：TAT（µg/L）



C：D-ダイマー（µg/L）



引用：5.3.3.1.1 項、Figure 14.3.4.15、Figure 14.3.4.16、Figure 14.3.4.17

2.7.4.3.5.2.　参考資料

201KO 試験

肝疾患集団では、BE1116 の投与後 30 分の時点で D-ダイマーの中央値が 250 µg/L から 308 µg/L に一時的に上昇したが、投与後 60 分までにベースライン中央値に回復した。VKA 集団で D-ダイマー値に重要な変化はなかった。BE1116 の投与後に TAT、F_{1+2} 及び活性化血液凝固第 VII 因子が上昇し、試験終了時までに正常化しなかったが、この上昇に伴う臨床症状は認められなかった。血液凝固第 I、第 V 及び第 VIII 因子、AT III、フィブリンモノマーの値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

202KO 試験

BE1116 の投与後 10 分に F_{1+2} 及び TAT に中等度の上昇が認められたが、投与後 4 時間にはほぼベースライン値に回復した。

Preston 2002 試験

D-ダイマー及びフィブリノゲン値について顕著な変化は認められなかった。

2.7.4.3.6.　その他の臨床検査

3004 試験

臨床検査関連の有害事象が手術群の 2 例に発現した（被験者 3920070-0502 の低マグネシウム血症及び被験者 3920070-0503 の低リン酸血症）。いずれの事象も軽度であり、治験責任医師医師により治験薬と「関連なし」と判断された。これら以外に臨床検査関連の有害事象は発現しなかった。

1001 試験

1001 試験では、ベースライン及び Day 8～11 の 1 時点で電解質検査を実施した。その結果、クロールの中央値に大きな変化はみられず、カリウム、ナトリウム及びカルシウムの中央値は全体的に増加したものの、生理変動の範囲内であった。臨床的に重要な異常値は認められなかった。また、ベースライン及び Day 8～11 の 1 時点で尿検査を実施した結果、pH の異常値並びにタンパク質、ケトン体及びグルコースの陽性は認められなかった。Day 8～11 の時点で 2 例が潜血陽性となったが、両者とも再検査の結果は陰性であった。

2.7.4.4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び身体検査について、各試験の結果を以下に提示する。なお、3003 試験及び 3002 試験では、バイタルサイン及び身体検査の評価に関する併合解析は実施しなかったため、他試験と同様に試験ごとの結果を提示した。

なお、新たな QT/QTc 試験は実施していない。BE1116 は血漿由来の血液凝固因子製剤であり、これまでその成分が心臓再分極に対して何らかの影響があると報告されたことはない。このような生物学的妥当性の欠如に加え、イヌにおける安全性薬理試験においても心電図上の異常所見はみられておらず（2.6.2.4 項参照）、また、1996 年のドイツ承認後の市販後ファーマコビジランス並びに第Ⅲ相臨床試験成績は、トルサード・ド・ポアントのような致死性心室頻拍や潜在的な突然死を示唆していない（2.7.4.6 項参照）。このため、新たな QT/QTc 試験は実施しなかった。

2.7.4.4.1.　バイタルサイン

2.7.4.4.1.1.　評価資料

2.7.4.4.1.1.1.　3004 試験

バイタルサインの評価において、本試験の対象となる被験者集団で予想されなかった臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。バイタルサイン関連の有害事象として、発熱及び高

血圧が出血群の各 1 例に、低体温及び低血圧が手術群の各 1 例に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4-22 参照）。

2.7.4.4.1.1.2.　3003 試験及び 3002 試験

3003 試験

収縮期及び拡張期血圧、脈拍数並びに呼吸数の平均値は、ベースライン値と比較して軽度の変動を示し、投与群間で差はなかった。臨床的に重要な可能性のある値は、いずれの群でもわずかであった。投与後 24 時間の時点で、臨床的に重要な可能性のある収縮期血圧の変動が血漿群の 1 例で認められた。また、臨床的に重要な可能性のある拡張期血圧が BE1116 群の 3 例及び血漿群の 4 例、脈拍数が BE1116 群の 1 例で認められた（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.3.6-1～Table 14.3.6-11 参照）。バイタルサイン関連の有害事象として、血圧上昇及び収縮期血圧上昇が血漿群の各 1 例に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4-24 参照）。

3002 試験

収縮期及び拡張期血圧、脈拍数並びに呼吸数の平均値は、ベースライン値と比較して軽度の変動を示し、投与群間で差はなかった。臨床的に重要な可能性のある値は、いずれの群でもわずかであった。投与後 24 時間の時点で、臨床的に重要な可能性のある収縮期血圧の変動が血漿群の 2 例で認められた。また、臨床的に重要な可能性のある拡張期血圧が BE1116 群の 2 例及び血漿群の 3 例、脈拍数が BE1116 群の 1 例及び血漿群の 2 例で認められた（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.6-1～Table 14.3.6-11 参照）。バイタルサイン関連の有害事象として、血圧上昇が BE1116 群の 2 例に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4-25 参照）。

2.7.4.4.1.1.3.　3001 試験

収縮期及び拡張期血圧、脈拍数並びに呼吸数の平均値は、ベースライン値と比較して軽度の変動を示した。有害事象として報告されたバイタルサイン検査値はなかった。

2.7.4.4.1.1.4.　1001 試験

1001 試験では、スクリーニング時、Day 1 の BE1116 投与前、投与後 30 分、1、2、4、8、12 及び 24 時間並びに Day 8～11 の時点で血圧及び脈拍数を測定した。その推移を表 2.7.4-59 に示す。

BE1116 の投与後に、臨床的に重要な異常値又は顕著な中央値の変動は認められなかった。治験薬投与後のバイタルサイン関連の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-59　バイタルサインの推移（1001 試験、安全性解析対象集団）

評価項目	中央値（最小値～最大値）				
	投与前	投与後 30 分	投与後 1～12 時間	投与後 24 時間	Day 8～11、最終入手データ [a)]
収縮期血圧（mmHg）	116 (92～140)	108 (101～138)	108～115[b)] (95～142)	120 (93～142)	122 (104～142)
拡張期血圧（mmHg）	72 (57～87)	69 (60～86)	66～74[b)] (53～87)	75 (64～86)	68 (62～89)
脈拍数（bpm）	57 (48～67)	53 (46～68)	54～67[b)] (45～82)	61 (47～80)	65 (52～82)

a) Day 8～11 に欠測値がなかったため、「最終入手データ」は Day 8～11 のデータと一致した。
b) 投与後 1～12 時間の中央値の範囲
引用：5.3.3.1.1 項、Table XII

2.7.4.4.1.2.　参考資料

201KO 試験において、バイタルサインの値に臨床的に重要な変化は認められなかった。また、202KO 試験における臨床的に重要なバイタルサインの値は、BE1116 の投与後 48 時間に認められた動脈の収縮期血圧（160 mmHg）のみであった（追加情報は入手不可）。

2.7.4.4.2.　身体検査

2.7.4.4.2.1.　評価資料

2.7.4.4.2.1.1.　3004 試験

身体検査の評価において、本試験の対象となる被験者集団で予想されなかった臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

2.7.4.4.2.1.2.　3003 試験及び 3002 試験

3003 試験

Day 10 の身体検査で、投与前と比較して新たな異常所見が認められた被験者は数例のみであった。異常所見が認められた各部位について、BE1116 群と血漿群との間で重大な差は認められなかった（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.3.7-1～Table 14.3.7-9 参照）。有害事象として報告された身体検査の異常所見は、BE1116 群の 7 例及び血漿群の 10 例で認められた。これらの所見が認められた部位の内訳は、BE1116 群で「脊椎及び四肢」（3 例）、「神経系」（2 例）並びに「全身の外観」及び「腹部」（各 1 例）、血漿群で「脊椎及び四肢」、「胸部及び乳房」及び「皮膚」（各 3 例）、「心血管系」及び「腹部」（各 2 例）並びに「全身の外観」及び「神経系」（各 1 例）であった。

3002 試験

Day 10 の身体検査で、投与前と比較して新たな異常所見が認められた被験者は数例のみであった。異常所見が認められた各部位について、BE1116 群と血漿群との間で重大な差は認められなかった（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.7-1～Table 14.3.7-9 参照）。有害事象として報告された身体検査の異常所見は、BE1116 群及び血漿群の各 8 例で認められた。これらの所見が認められた部位の内訳は、BE1116 群で「皮膚」（4 例）、「脊椎及び四肢」及び「胸部及び乳房」（各 3 例）並びに「目、耳、鼻及び咽喉」（1 例）、血漿群で「皮膚」（4 例）並びに「脊椎及び四肢」及び「胸部及び乳房」（各 2 例）であった。

2.7.4.4.2.1.3.　3001 試験

身体検査の結果を投与前と投与後 24 時間の時点で比較したところ、臨床的に重要な異常所見が 6 件認められ、うち 2 件（いずれもヘルニア切開後の腹部異常所見）は有害事象（末梢性浮腫及び四肢痛）として報告された。いずれも軽度で BE1116 と「関連なし」と判断された。

2.7.4.4.2.1.4.　1001 試験

被験者はスクリーニング時、Day 1（BE1116 投与前）、投与後 24 時間、Day 8～11 の時点で詳細な身体検査を受けた。臨床的に重要な異常所見は認められなかった。有害事象として報告された身体検査所見はなかった。

2.7.4.5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

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

多くの被験者に基づき意義のあるデータを提示するため、併合解析における部分集団解析の結果を以下に記載する。

なお、3003 試験及び 3002 試験それぞれの部分集団解析の結果では、いずれの部分集団においても BE1116 投与による安全性リスクの上昇は認められず、ほとんどの解析では部分集団特有の予測可能な傾向（年齢が上がると有害事象の頻度が高くなるなど）のみが両投与群で認められた。また、3003 試験では有害事象の発現時点、予定用量群及び総投与量に基づく解析においても、有害事象の発現率に明らかな傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.　内因性要因

併合解析における有害事象の発現率を、性別、年齢別及び人種別に評価した。

2.7.4.5.1.1.　性別

3004 試験

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

併合解析

BE1116 及び血漿の両投与群内で、男性（212 例）と女性（176 例）の被験者数は均衡していた（BE1116 群：男性 104 例、女性 87 例、血漿群：男性 108 例、女性 89 例）。両投与群とも、有害事象の発現率は男女間で同程度であった（BE1116 群：男性 54.8%、女性 65.5%、血漿群：男性 56.5%、女性 70.8%）（5.3.5.3.1-1 項、Table 3.15a 参照）。

男女別の重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4-60 に示す。両投与群とも、重篤な有害事象の発現率は男女間で同程度であった（BE1116 群：男性 25.0%、女性 31.0%、血漿群：男性 21.3%、女性 28.1%）。

表 2.7.4-60　1 つの部分集団で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（性別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）

PT[a)]	被験者数（%）			
	男性		女性	
	BE1116 群 (N = 104)	血漿群 (N = 108)	BE1116 群 (N = 87)	血漿群 (N = 89)
全ての重篤な有害事象	26 (25.0)	23 (21.3)	27 (31.0)	25 (28.1)
呼吸不全	2 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.1)	2 (2.2)
虚血性脳卒中	2 (1.9)	0	2 (2.3)	0
硬膜下血腫	2 (1.9)	0	0	1 (1.1)
心房粗動	2 (1.9)	0	0	0
うっ血性心不全	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.1)	2 (2.2)
胃腸出血	1 (1.0)	0	3 (3.4)	1 (1.1)
急性腎不全	1 (1.0)	0	2 (2.3)	1 (1.1)
肺炎	0	2 (1.9)	2 (2.3)	2 (2.2)
貧血	0	2 (1.9)	2 (2.3)	0
急性心筋梗塞	0	2 (1.9)	0	0
くも膜下出血	0	1 (0.9)	0	2 (2.2)
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	0	0	2 (2.3)	0
心筋虚血	0	0	0	2 (2.2)
敗血症性ショック	0	0	0	2 (2.2)

a) 有害事象は男性の BE1116 群で頻度の高い順に表示した。1 例の被験者につき複数項目の入力を可能とした。
引用：5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.16a 改変

2.7.4.5.1.2.　年齢

3004 試験

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

併合解析

年齢区分（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）別の有害事象の発現率を表 2.7.4-61 に、重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4-62 に示す。

BE1116 群において、有害事象の発現率は若年被験者に比べて高齢被験者で高く、65 歳未満の被験者で 42.4%、65 歳以上 75 歳未満の被験者で 53.1%、75 歳以上の被験者で 78.9%であった。血漿群においても同様の傾向がみられ、発現率はそれぞれ 46.5%、66.7%及び 75.6%であった。重篤な有害事象の発現率については、各投与群間で年齢に関して意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4-61　1 つの部分集団で 3 例以上の被験者に発現した有害事象（年齢区分別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）

PT[a)]	被験者数（%）					
	65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
	BE1116 群 (N = 66)	血漿群 (N = 71)	BE1116 群 (N = 49)	血漿群 (N = 48)	BE1116 群 (N = 76)	血漿群 (N = 78)
全ての有害事象	28 (42.4)	33 (46.5)	26 (53.1)	32 (66.7)	60 (78.9)	59 (75.6)
頭痛	5 (7.6)	1 (1.4)	5 (10.2)	3 (6.3)	4 (5.3)	3 (3.8)
発熱	4 (6.1)	4 (5.6)	0	0	3 (3.9)	5 (6.4)
悪心	3 (4.5)	3 (4.2)	1 (2.0)	2 (4.2)	5 (6.6)	2 (2.6)
末梢性浮腫	2 (3.0)	3 (4.2)	1 (2.0)	1 (2.1)	9 (11.8)	9 (11.5)
低血圧	2 (3.0)	1 (1.4)	2 (4.1)	5 (10.4)	8 (10.5)	3 (3.8)
胸水	2 (3.0)	2 (2.8)	1 (2.0)	0	5 (6.6)	1 (1.3)
貧血	2 (3.0)	3 (4.2)	3 (6.1)	4 (8.3)	6 (7.9)	5 (6.4)
嘔吐	2 (3.0)	1 (1.4)	3 (6.1)	1 (2.1)	0	1 (1.3)
心房細動	2 (3.0)	2 (2.8)	3 (6.1)	1 (2.1)	3 (3.9)	3 (3.8)
便秘	1 (1.5)	4 (5.6)	1 (2.0)	3 (6.3)	13 (17.1)	5 (6.4)
激越	1 (1.5)	0	0	0	4 (5.3)	3 (3.8)
頻脈	1 (1.5)	0	3 (6.1)	1 (2.1)	5 (6.6)	1 (1.3)
低酸素症	1 (1.5)	0	0	0	2 (2.6)	4 (5.1)
血小板減少症	1 (1.5)	0	2 (4.1)	3 (6.3)	1 (1.3)	0
低マグネシウム血症	1 (1.5)	0	1 (2.0)	3 (6.3)	0	1 (1.3)
裂傷	1 (1.5)	1 (1.4)	1 (2.0)	0	4 (5.3)	0
低カルシウム血症	1 (1.5)	0	1 (2.0)	1 (2.1)	3 (3.9)	2 (2.6)
虚血性脳卒中	1 (1.5)	0	0	0	3 (3.9)	0
湿性咳嗽	1 (1.5)	0	0	0	4 (5.3)	0
ラ音	1 (1.5)	0	0	1 (2.1)	1 (1.3)	3 (3.8)
下痢	1 (1.5)	3 (4.2)	0	0	3 (3.9)	4 (5.1)
低カリウム血症	0	5 (7.0)	1 (2.0)	4 (8.3)	8 (10.5)	5 (6.4)
不眠症	0	2 (2.8)	2 (4.1)	0	7 (9.2)	4 (5.1)
不安	0	1 (1.4)	1 (2.0)	0	4 (5.3)	1 (1.3)
錯乱状態	0	0	1 (2.0)	2 (4.2)	4 (5.3)	2 (2.6)

表 2.7.4-61　1 つの部分集団で 3 例以上の被験者に発現した有害事象（年齢区分別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）（続き）

PT[a)]	被験者数（%）					
	65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
	BE1116 群 (N = 66)	血漿群 (N = 71)	BE1116 群 (N = 49)	血漿群 (N = 48)	BE1116 群 (N = 76)	血漿群 (N = 78)
肺炎	0	1 (1.4)	1 (2.0)	3 (6.3)	4 (5.3)	1 (1.3)
発疹	0	1 (1.4)	0	1 (2.1)	5 (6.6)	1 (1.3)
血尿	0	0	0	1 (2.1)	3 (3.9)	2 (2.6)
尿路感染	0	0	2 (4.1)	1 (2.1)	4 (5.3)	5 (6.4)
頚部痛	0	0	0	0	0	3 (3.8)
浮動性めまい	0	0	1 (2.0)	0	4 (5.3)	0
紅斑	0	0	0	0	3 (3.9)	2 (2.6)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (2.1)	3 (3.9)	2 (2.6)
斑状出血	0	0	0	0	3 (3.9)	0
そう痒症	0	2 (2.8)	0	0	3 (3.9)	0
心室性頻脈	0	2 (2.8)	0	0	3 (3.9)	1 (1.3)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	3 (3.8)
脱水	0	0	0	0	3 (3.9)	0
高血糖	0	1 (1.4)	1 (2.0)	0	3 (3.9)	2 (2.6)
高カリウム血症	0	1 (1.4)	0	0	3 (3.9)	2 (2.6)
低リン酸血症	0	1 (1.4)	0	0	3 (3.9)	0
呼吸不全	0	1 (1.4)	1 (2.0)	4 (8.3)	3 (3.9)	0
肺水腫	0	1 (1.4)	1 (2.0)	4 (8.3)	2 (2.6)	4 (5.1)
急性腎不全	0	1 (1.4)	3 (6.1)	2 (4.2)	1 (1.3)	0
うっ血性心不全	0	0	2 (4.1)	3 (6.3)	2 (2.6)	4 (5.1)
呼吸困難	0	3 (4.2)	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (1.3)	2 (2.6)
水分過負荷	0	3 (4.2)	0	1 (2.1)	0	3 (3.8)

a) 1 例の被験者につき複数項目の入力を可能とした。
引用：5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.13a 改変

表 2.7.4-62　1 つの部分集団で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（年齢区分別）
（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）

PT[a)]	被験者数（%）					
	65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
	BE1116 群 (N = 66)	血漿群 (N = 71)	BE1116 群 (N = 49)	血漿群 (N = 48)	BE1116 群 (N = 76)	血漿群 (N = 78)
全ての重篤な有害事象	14 (21.2)	9 (12.7)	10 (20.4)	18 (37.5)	29 (38.2)	21 (26.9)
虚血性脳卒中	1 (1.5)	0	0	0	3 (3.9)	0
脳症	0	0	0	0	1 (1.3)	2 (2.6)
頭蓋内出血	0	0	0	0	2 (2.6)	0
肺炎	0	0	0	3 (6.3)	2 (2.6)	1 (1.3)
敗血症	0	0	0	2 (4.2)	0	0
急性腎不全	0	1 (1.4)	2 (4.1)	0	1 (1.3)	0
呼吸不全	0	1 (1.4)	1 (2.0)	3 (6.3)	2 (2.6)	0
尿路感染	0	0	0	0	2 (2.6)	0
うっ血性心不全	0	0	0	2 (4.2)	2 (2.6)	2 (2.6)
硬膜下血腫	0	0	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)
深部静脈血栓症	0	1 (1.4)	0	0	2 (2.6)	0
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	0	0	2 (4.1)	0	0	0
胃腸出血	0	0	2 (4.1)	1 (2.1)	2 (2.6)	0
くも膜下出血	0	0	0	1 (2.1)	0	2 (2.6)

a) 1 例の被験者につき複数項目の入力を可能とした。
引用：5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.14a 改変

2.7.4.5.1.3.　人種

3004 試験

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

併合解析

併合解析の被験者の大部分が白人（BE1116 群 93.7%、血漿群 88.8%）であったため、白人と白人以外で有害事象の発現率について意味のある比較をすることができなかった（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 2.3a、Table 3.17a 参照）。

2.7.4.5.2.　外因性要因

BE1116 及び血漿の有害事象プロファイルに影響を及ぼす可能性のある外因性要因として、地域及び予定用量群（ベースラインの PT-INR）別に有害事象の発現率を検討した。

2.7.4.5.2.1.　地域

併合解析

地域（米国、米国以外）別の有害事象の発現率を表 2.7.4-63 に、重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4-64 に示す。

有害事象の発現率を米国と米国以外の地域で比較した結果、発現率は両投与群とも米国の方が高かった（BE1116 群 : 米国 84.5%、米国以外 21.3%、血漿群 : 米国 84.7%、米国以外 30.4%）。有害事象の発現率は、全ての SOC 及び大部分の PT で一貫して米国の方が高く、このことは、米国で併存症又は併存疾患の頻度が高かったことと一致している（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.1.2-6.3a、5.3.5.1.1.1 項、Table 14.1.2-6.3a 参照）。

重篤な有害事象の発現率についても、両投与群とも米国の方が高かった（BE1116 群：米国 40.5%、米国以外 8.0%、血漿群：米国 33.1%、米国以外 11.4%）。

表 2.7.4-63　1 つの部分集団で 4 例以上の被験者に発現した有害事象（地域別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）

PT[a)]	被験者数（%）			
	米国		米国以外	
	BE1116 群 (N = 116)	血漿群 (N = 118)	BE1116 群 (N = 75)	血漿群 (N = 79)
全ての有害事象	98 (84.5)	100 (84.7)	16 (21.3)	24 (30.4)
便秘	15 (12.9)	12 (10.2)	0	0
頭痛	13 (11.2)	7 (5.9)	1 (1.3)	0
末梢性浮腫	12 (10.3)	13 (11.0)	0	0
低血圧	11 (9.5)	7 (5.9)	1 (1.3)	2 (2.5)
低カリウム血症	9 (7.8)	14 (11.9)	0	0
貧血	9 (7.8)	7 (5.9)	2 (2.7)	5 (6.3)
悪心	9 (7.8)	7 (5.9)	0	0
不眠症	9 (7.8)	6 (5.1)	0	0
頻脈	8 (6.9)	2 (1.7)	1 (1.3)	0
胸水	8 (6.9)	2 (1.7)	0	1 (1.3)
発熱	6 (5.2)	8 (6.8)	1 (1.3)	1 (1.3)
尿路感染	6 (5.2)	6 (5.1)	0	0
心房細動	6 (5.2)	5 (4.2)	2 (2.7)	1 (1.3)
裂傷	6 (5.2)	1 (0.8)	0	0
錯乱状態	5 (4.3)	4 (3.4)	0	0
肺炎	5 (4.3)	3 (2.5)	0	2 (2.5)
激越	5 (4.3)	3 (2.5)	0	0
嘔吐	5 (4.3)	3 (2.5)	0	0
発疹	5 (4.3)	2 (1.7)	0	1 (1.3)
不安	5 (4.3)	2 (1.7)	0	0
関節痛	5 (4.3)	1 (0.8)	0	0
湿性咳嗽	5 (4.3)	0	0	0
うっ血性心不全	4 (3.4)	7 (5.9)	0	0
下痢	4 (3.4)	7 (5.9)	0	0
高血糖	4 (3.4)	3 (2.5)	0	0
呼吸不全	4 (3.4)	2 (1.7)	0	3 (3.8)
血小板減少症	4 (3.4)	2 (1.7)	0	1 (1.3)
低血糖症	4 (3.4)	1 (0.8)	0	0
浮動性めまい	4 (3.4)	0	1 (1.3)	0
虚血性脳卒中	4 (3.4)	0	0	0
肺水腫	3 (2.6)	9 (7.6)	0	0
低酸素症	3 (2.6)	4 (3.4)	0	0
呼吸困難	2 (1.7)	5 (4.2)	0	1 (1.3)
低マグネシウム血症	2 (1.7)	4 (3.4)	0	0
ラ音	2 (1.7)	4 (3.4)	0	0
水分過負荷	0	6 (5.1)	0	1 (1.3)

a) 有害事象は米国の BE1116 群で頻度の高い順に表示した。1 例の被験者につき複数項目の入力を可能とした。
引用：5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.31a 改変

表 2.7.4-64　1 つの部分集団で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（地域別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）

PT[a)]	被験者数（%）			
	米国		米国以外	
	BE1116 群 (N = 116)	血漿群 (N = 118)	BE1116 群 (N = 75)	血漿群 (N = 79)
全ての重篤な有害事象	47 (40.5)	39 (33.1)	6 (8.0)	9 (11.4)
虚血性脳卒中	4 (3.4)	0	0	0
呼吸不全	3 (2.6)	1 (0.8)	0	3 (3.8)
うっ血性心不全	2 (1.7)	4 (3.4)	0	0
肺炎	2 (1.7)	2 (1.7)	0	2 (2.5)
貧血	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
胃腸出血	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (2.7)	0
硬膜下血腫	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0
深部静脈血栓症	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0
急性腎不全	2 (1.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)
心房粗動	2 (1.7)	0	0	0
頭蓋内出血	2 (1.7)	0	0	0
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	2 (1.7)	0	0	0
尿路感染	2 (1.7)	0	0	0
上部消化管出血	2 (1.7)	0	0	0
脳症	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0
胸水	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0
くも膜下出血	0	3 (2.5)	0	0
急性心筋梗塞	0	2 (1.7)	0	0
心筋虚血	0	2 (1.7)	0	0
敗血症	0	0	0	2 (2.5)

a) 有害事象は米国の BE1116 群で頻度の高い順に表示した。1 例の被験者につき複数項目の入力を可能とした。
引用：5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.32a 改変

2.7.4.5.2.2.　予定用量群（ベースラインの PT-INR 別）

3004 試験

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

3003 試験

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

3002 試験

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

併合解析

予定用量群（ベースラインの PT-INR が 2～4 未満、4～6、6 超）別の有害事象の発現率を表 2.7.4-65 に、重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4-66 に示す。

BE1116 の用量（25、35、50 IU/kg）及び血漿の用量（10、12、15 mL/kg）は、ベースラインの PT-INR（2～4 未満、4～6、6 超）に基づき決定した。予定用量群（ベースラインの PT-INR）が高用量の部分集団で被験者数が少なかったため、有害事象及び重篤な有害事象の発現率を予定用量群（ベースラインの PT-INR）別に比較することは困難であった。

表 2.7.4-65　1 つの部分集団で 3 例以上の被験者に発現した有害事象（予定用量群／PT-INR 別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）

PT[a)]	被験者数（%）					
	PT-INR 2～4 未満		PT-INR 4～6		PT-INR 6 超	
	BE1116 群 25 IU/kg (N = 117)	血漿群 10 mL/kg (N = 123)	BE1116 群 35 IU/kg (N = 36)	血漿群 12 mL/kg (N = 35)	BE1116 群 50 IU/kg (N = 38)	血漿群 15 mL/kg (N = 39)
全ての有害事象	70 (59.8)	69 (56.1)	14 (38.9)	26 (74.3)	30 (78.9)	29 (74.4)
便秘	14 (12.0)	7 (5.7)	1 (2.8)	0	0	5 (12.8)
貧血	10 (8.5)	7 (5.7)	0	1 (2.9)	1 (2.6)	4 (10.3)
低カリウム血症	8 (6.8)	7 (5.7)	1 (2.8)	2 (5.7)	0	5 (12.8)
末梢性浮腫	8 (6.8)	6 (4.9)	2 (5.6)	2 (5.7)	2 (5.3)	5 (12.8)
低血圧	7 (6.0)	7 (5.7)	2 (5.6)	0	3 (7.9)	2 (5.1)
悪心	7 (6.0)	4 (3.3)	0	0	2 (5.3)	3 (7.7)
心房細動	6 (5.1)	6 (4.9)	1 (2.8)	0	1 (2.6)	0
不眠症	6 (5.1)	5 (4.1)	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (5.3)	0
頻脈	6 (5.1)	2 (1.6)	2 (5.6)	0	1 (2.6)	0
頭痛	5 (4.3)	4 (3.3)	3 (8.3)	1 (2.9)	6 (15.8)	2 (5.1)
尿路感染	5 (4.3)	4 (3.3)	0	1 (2.9)	1 (2.6)	1 (2.6)
低カルシウム血症	5 (4.3)	2 (1.6)	0	1 (2.9)	0	0
胸水	5 (4.3)	1 (0.8)	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (5.3)	1 (2.6)
裂傷	5 (4.3)	1 (0.8)	1 (2.8)	0	0	0
浮動性めまい	5 (4.3)	0	0	0	0	0
血小板減少症	4 (3.4)	3 (2.4)	0	0	0	0
錯乱状態	4 (3.4)	2 (1.6)	1 (2.8)	1 (2.9)	0	1 (2.6)
高血糖	4 (3.4)	2 (1.6)	0	0	0	1 (2.6)
激越	4 (3.4)	1 (0.8)	0	2 (5.7)	1 (2.6)	0
関節痛	4 (3.4)	1 (0.8)	0	0	1 (2.6)	0
急性腎不全	4 (3.4)	0	0	0	0	3 (7.7)
肺炎	3 (2.6)	3 (2.4)	1 (2.8)	0	1 (2.6)	2 (5.1)
嘔吐	3 (2.6)	2 (1.6)	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)
発疹	3 (2.6)	1 (0.8)	2 (5.6)	1 (2.9)	0	1 (2.6)
胃腸出血	3 (2.6)	1 (0.8)	1 (2.8)	0	0	0
そう痒症	3 (2.6)	1 (0.8)	0	0	0	1 (2.6)
高ナトリウム血症	3 (2.6)	1 (0.8)	0	0	0	0
腎不全	3 (2.6)	1 (0.8)	0	0	0	0
湿性咳嗽	3 (2.6)	0	2 (5.6)	0	0	0
低血糖症	3 (2.6)	0	1 (2.8)	1 (2.9)	0	0
体温上昇	3 (2.6)	0	0	1 (2.9)	0	0
胃炎	3 (2.6)	0	0	0	0	0
精神状態変化	3 (2.6)	0	0	0	0	0
血小板数減少	3 (2.6)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-65　1 つの部分集団で 3 例以上の被験者に発現した有害事象（予定用量群／PT-INR 別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）（続き）

PT[a)]	被験者数（%）					
	PT-INR 2～4 未満		PT-INR 4～6		PT-INR 6 超	
	BE1116 群 25 IU/kg (N = 117)	血漿群 10 mL/kg (N = 123)	BE1116 群 35 IU/kg (N = 36)	血漿群 12 mL/kg (N = 35)	BE1116 群 50 IU/kg (N = 38)	血漿群 15 mL/kg (N = 39)
下痢	2 (1.7)	6 (4.9)	1 (2.8)	0	1 (2.6)	1 (2.6)
肺水腫	2 (1.7)	5 (4.1)	0	3 (8.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
発熱	2 (1.7)	4 (3.3)	0	2 (5.7)	5 (13.2)	3 (7.7)
うっ血性心不全	2 (1.7)	4 (3.3)	0	1 (2.9)	2 (5.3)	2 (5.1)
呼吸不全	2 (1.7)	3 (2.4)	1 (2.8)	0	1 (2.6)	2 (5.1)
低酸素症	2 (1.7)	3 (2.4)	0	1 (2.9)	1 (2.6)	0
褥瘡性潰瘍	2 (1.7)	0	0	0	1 (2.6)	3 (7.7)
心室性頻脈	1 (0.9)	3 (2.4)	2 (5.6)	0	0	0
血尿	1 (0.9)	3 (2.4)	2 (5.6)	0	0	0
無力症	1 (0.9)	3 (2.4)	1 (2.8)	0	0	0
四肢痛	1 (0.9)	3 (2.4)	0	0	0	0
尿閉	1 (0.9)	3 (2.4)	0	0	0	0
不安	1 (0.9)	1 (0.8)	3 (8.3)	1 (2.9)	1 (2.6)	0
呼吸困難	0	3 (2.4)	1 (2.8)	1 (2.9)	1 (2.6)	2 (5.1)
ラ音	0	3 (2.4)	1 (2.8)	0	1 (2.6)	1 (2.6)
水分過負荷	0	3 (2.4)	0	4 (11.4)	0	0
排尿困難	0	3 (2.4)	0	0	1 (2.6)	0
くも膜下出血	0	3 (2.4)	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	3 (7.9)	0
輸血反応	0	3 (2.4)	0	0	0	0

a) 有害事象は BE1116 25 IU/kg 群で頻度の高い順に表示した。1 例の被験者につき複数項目の入力を可能とした。

引用：5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.29a 改変

表 2.7.4-66　1 つの部分集団で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（予定用量群別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）

PT[a)]	被験者、N（%）					
	PT-INR 2～4 未満		PT-INR 4～6		PT-INR 6 超	
	BE1116 群 25 IU/kg (N = 117)	血漿群 10 mL/kg (N = 123)	BE1116 群 35 IU/kg (N = 36)	血漿群 12 mL/kg (N = 35)	BE1116 群 50 IU/kg (N = 38)	血漿群 15 mL/kg (N = 39)
全ての重篤な有害事象	32 (27.4)	29 (23.6)	7 (19.4)	6 (17.1)	14 (36.8)	13 (33.3)
胃腸出血	3 (2.6)	1 (0.8)	1 (2.8)	0	0	0
急性腎不全	3 (2.6)	0	0	0	0	1 (2.6)
呼吸不全	2 (1.7)	2 (1.6)	1 (2.8)	0	0	2 (5.1)
貧血	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0	0	1 (2.6)
深部静脈血栓症	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
硬膜下血腫	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
上部消化管出血	2 (1.7)	0	0	0	0	0
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	2 (1.7)	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.9)	3 (2.4)	1 (2.8)	0	0	1 (2.6)
うっ血性心不全	1 (0.9)	2 (1.6)	0	1 (2.9)	1 (2.6)	1 (2.6)
虚血性脳卒中	1 (0.9)	0	2 (5.6)	0	1 (2.6)	0
くも膜下出血	0	3 (2.4)	0	0	0	0
心筋虚血	0	2 (1.6)	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	2 (5.3)	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	2 (5.1)

a) 有害事象は BE1116 25 IU/kg 群で頻度の高い順に表示した。1 例の被験者につき複数項目の入力を可能とした。
引用：5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.30a 改変

2.7.4.5.3. 薬物相互作用

BE1116 の薬物相互作用試験は実施しなかった。外科手術中又は出血を呈する患者において、その他の血液凝固因子製剤（活性型血液凝固第 VII 因子など）と併用したときの BE1116 の安全性は評価されておらず、同時使用は推奨されていない。

高用量の BE1116 投与を受けている被験者でヘパリンに感受性のある凝固検査を実施する場合は、BE1116 に含まれるヘパリンを考慮に入れること。

2.7.4.5.4.　妊娠及び授乳時の使用

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

そのため、妊娠及び授乳時に BE1116 を使用する場合は、慎重な検討を行うこと。

2.7.4.5.5.　過量投与

投与量は被験者の PT-INR と体重に基づいて決定する。過量投与とは治験薬概要書又は添付文書の推奨用量を超える投与のことである。BE1116 の至適用量を算出するために、PT-INR は投与に近い時点で測定すること。BE1116 の投与中及び投与後は、定期的に凝固状態をモニタリングすること。

2.7.4.5.6.　薬物乱用

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

2.7.4.5.7.　離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.8.　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6.　市販後データ

1996 年 2 月 16 日にドイツにおいて、BE1116 は Beriplex® P/N として初めて正式承認を取得した。2017 年 1 月 24 日の時点で、BE1116 は EU、カナダ、米国及びその他の地域を含む 42 の国と地域で製造販売承認を取得している。

BE1116 の市販後データを、企業主導及び企業主導以外の非介入試験における副作用市販後調査システムからの自発報告並びに科学文献の症例報告に基づいて評価した。

カットオフ日である 2015 年 12 月 4 日の時点で、世界各国における販売量は [redacted] IU にのぼる。これは、現行の標準的な平均単回投与量である [redacted] IU を基準とすると、推定で [redacted] 回の標準的な単回投与が行われたことに相当する。1996 年 2 月 16 日から 2015 年 12 月 4 日のデータベースロックまでの期間に、CSL ベーリング社は合計で 201 件の市販後自発報告を入手した。これは、全体の報告率として、現行の標準的な単回投与 [redacted] 回につき 1 件に相当する。また、小児（18 歳未満）の症例は 4 件報告されている（4 件とも異なる適応症で第 X 因子欠乏症や血友病 A 等における出血への止血目的の投与であった。またうち 2 件は PCC 製剤と把握できているが製品名は不明であった。）。201 件の報告の中には、医師主導試験である Preston 2002 試験で報告された 8 件及び非介入試験である BE1116_5001 試験で報告された 13 件が含まれる。これらの試験の詳細は 2.7.4.2.1.2.2 項及び 2.7.4.6.7 項にそれぞれ記載し、以下の解析には含めない。

残りの 180 件の市販後自発報告の要約を表 2.7.4-67 に示す。内訳は、TEE が 45 件、感染性病原体の伝播疑いが 25 件、アレルギー性アナフィラキシー反応が 17 件、治療効果の欠如が 32 件、投薬過誤が 24 件及びその他の事象が 37 件であった。180 件の市販後症例のうち、41 件が致死的転帰に至った（TEE が 19 件、感染性病原体の伝播疑いが 2 件、治療効果の欠如が 12 件［薬効欠如又は薬効不十分が 5 件、非承認適応に対する薬効欠如が 6 件、非承認適応における血行動態不安定及び粘膜出血が 1 件］、投薬過誤が 2 件、その他の事象が 6 件）（5.3.6.1 項参照）。

表 2.7.4-67　1996 年 2 月 16 日から 2015 年 12 月 4 日までの期間における市販後事象の要約

	合計事象数（件）	致死的転帰に至った症例数（例）
自発症例報告	180	41
TEE	45	19
感染性病原体の伝播疑い	25	2
アレルギー性アナフィラキシー反応	17	0
治療効果の欠如	32	12
投薬過誤	24	2
その他	37	6

引用：5.3.6.1 項

2.7.4.6.1.　TEE

市販後環境での BE1116 の使用に伴い TEE が報告されているものの、因果関係を評価する際には、基礎疾患の重篤性、患者の年齢、その他の血液製剤の併用及びベースラインの TEE リスクを考慮する必要がある。市販後調査期間中に 45 件の TEE が報告された。このうち、治験依頼者により BE1116 投与と「関連あるかもしれない」と判断されたものは 36 件、「おそらく関連あり」と判断されたものは 1 件であった。

TEE として報告された事象の主な分類は動脈の TEE（21 件）、静脈の TEE（17 件）、血管のタイプ不明の TEE（3 件）、その他（4 件）であった。動脈の TEE の内訳は、心筋梗塞が 8 件、

動脈血栓症、虚血性脳卒中、脳血管発作が各 2 件、心臓内血栓、大脳動脈領域梗塞、脳梗塞、右腕の塞栓症、消化管壊死、卒中の出血性変化、敗血症性ショックと腸管虚血／複数の塞栓性病変が各 1 件であった。静脈の TEE の内訳は肺塞栓症が 8 件、深部静脈血栓症が 5 件、腎／肺塞栓症、門脈血栓症、頚静脈血栓症、下大静脈の血栓症が各 1 件であった。血管のタイプ不明の TEE の内訳は血栓症が 3 件であった。このほかに、播種性血管内凝固が 4 件あった（その他に分類）。

2.7.4.6.1.1.　VKA 療法の是正後の TEE

TEE の市販後症例 45 件のうち 24 件は、VKA 療法の是正のために BE1116 投与を受けた患者に発現したもので、報告率は患者 [redacted] 例につき 1 件であった。これらの個々の事象の概要を表 2.7.4-68 に示す。VKA 療法の是正後に TEE を発現した患者のうち 11 例が致死転帰に至った。

表 2.7.4-68　VKA 療法の是正後に発現した市販後 TEE（1996～2015 年）

症例番号	発現日 a)	年齢（歳）／報告年	VKA 療法の是正の目的	BE1116 の投与量（IU）	主要事象	その他の重大な事象	血漿／血液製剤の併用被疑薬	転帰
20[redacted]10596	4（2 回目投与の 2 時間後）	7[redacted]／20[redacted]	出血、胃穿孔	初回：3500 2 回目：1500（3 日後）	肺塞栓症の疑い	呼吸困難	報告なし	死亡
20[redacted]11860	1	7[redacted]／20[redacted]	自動車事故、大量失血	30 IU/kg	播種性血管内凝固の疑い	アシドーシス、多発性骨折、大量の皮膚喪失、低血圧	可能性あり。大量輸血	不明
20[redacted]12323	1	5[redacted]／20[redacted]	結腸部分切除の前	500	急性心筋梗塞	心肺停止、低血圧、腹部敗血症、大動脈弁置換	報告なし	死亡
20[redacted]14041	不明	6[redacted]／20[redacted]	不明	4000	心臓内血栓	心嚢液貯留、大動脈基部置換	報告なし	回復
20[redacted]14339	不明（BE1116 の 2 回目投与後の発現）	6[redacted]／20[redacted]	急性虫垂炎の外科手術	初回：3000 2 回目：不明（約 2 週間後）	肺塞栓症	慢性心房細動	報告なし	死亡
20[redacted]14340	2	6[redacted]／20[redacted]	穿孔性虫垂炎	初回：1500 2 回目：2500（同日）	血栓症（下肢）、肺塞栓症	冠動脈バイパス術	報告なし	不明
20[redacted]027409	1	7[redacted]／20[redacted]	術後の出血	1500	移植／動脈血栓症	肺／肝癌、[redacted] の既往歴、末梢血管疾患、肝転移	報告なし	死亡
20[redacted]029451	不明	8[redacted]／20[redacted]	血尿	1000	心筋梗塞	心房細動、人工心臓弁	有（血漿［2 単位］）	2 年後に死亡

表 2.7.4-68　VKA 療法の是正後に発現した市販後 TEE（1996～2015 年）（続き）

症例番号	発現日 a)	年齢（歳）／報告年	VKA 療法の是正の目的	BE1116 の投与量（IU）	主要事象	その他の重大な事象	血漿／血液製剤の併用被疑薬	転帰
20[redacted]030453	1	8[redacted]／20[redacted]	外科手術、PT-INR 高値	250	心筋梗塞	虚血性心疾患、心房細動、腸壊疽を伴うヘルニア、BE1116 の過少量投与	有（新鮮凍結血漿［単位数不明］）	不明
20[redacted]030659	2	6[redacted]／20[redacted]	胃腸出血	3000	大脳動脈領域梗塞	心筋梗塞、僧帽弁置換、冠動脈疾患	報告なし	回復
20[redacted]033554	8	7[redacted]／20[redacted]	鼻出血	1000	右腕の塞栓症	報告なし	報告なし	回復
20[redacted]039208	2	9[redacted]／20[redacted]	胸水、PT-INR 2	不明	心筋梗塞	報告なし	報告なし	不明
20[redacted]036279	1	9[redacted]／20[redacted]	股関節部の不安定骨折に対する外科手術中の出血予防	1000（250 を 1 日 4 回）	肺塞栓症	報告なし	報告なし	死亡
20[redacted]035371	4	8[redacted]／20[redacted]	VKA 過量投与	2000	肺塞栓症	報告なし	報告なし	回復
20[redacted]041060	4	7[redacted]／20[redacted]	緊急の頚胸椎弓切除及び固定術	500	急性心筋梗塞	血管ステント、血栓症、心停止	報告なし	死亡
20[redacted]045651	5	4[redacted]／20[redacted]	頭蓋内出血	2000	脳梗塞	側腹部痛、腎梗塞、言語障害、脳浮腫	報告なし	回復
20[redacted]041427	13	6[redacted]／20[redacted]	治療域を超える PT-INR、頭蓋内出血疑い	3408	頚静脈血栓症	鎖骨下静脈血栓症、血栓症、呼吸不全による死亡（血栓症から回復後）	報告なし	死亡（6 週間後に急性呼吸窮迫症候群により死亡）

表 2.7.4-68　VKA 療法の是正後に発現した市販後 TEE（1996～2015 年）（続き）

症例番号	発現日 a)	年齢（歳）／報告年	VKA 療法の是正の目的	BE1116 の投与量（IU）	主要事象	その他の重大な事象	血漿／血液製剤の併用被疑薬	転帰
20[redacted]042382	4	8[redacted]／20[redacted]	腰椎穿刺時の出血予防	4 日間で複数回（2000、500、1000 × 3）	深部静脈血栓症	呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、うっ血性心不全、糖尿病、慢性腎臓病、末梢動脈血栓症、鎖骨下動脈血栓症、動脈血栓症、心血管障害、失神、塞栓症	有（新鮮凍結血漿［単位数不明］）	死亡
20[redacted]047451	21	不明／20[redacted]	頭蓋内出血	不明	深部静脈血栓症	報告なし	報告なし	不明
20[redacted]041772	3	不明／20[redacted]	出血	不明	血栓症	報告なし	報告なし	不明
20[redacted]048784	2	不明／20[redacted]	消化管出血	不明	消化管壊死	塞栓症、腎動脈閉塞、肝虚血、虚血、腸管虚血	報告なし	不明
20[redacted]048790	3	9[redacted]／20[redacted]	PT-INR 是正（PT-INR 2.7）	1925	心筋梗塞	血栓症、急性冠動脈症候群、胸痛	報告なし	回復
20[redacted]056398	2	5[redacted]／20[redacted]	カテーテル留置部位出血	2815	卒中の出血性変化	虚血性脳卒中、脳血管発作	報告なし	死亡
20[redacted]056399	2	5[redacted]／20[redacted]	上部消化管出血	1174	敗血症性ショック	塞栓症（複数の塞栓性病変）、脾臓梗塞、肝虚血腸閉塞、腹膜炎、消化管壊死、腸管虚血	報告なし	死亡

a) 最終投与後の日

2.7.4.6.1.2.　VKA 療法の是正以外を目的とする治療患者における TEE

市販後環境において、45 件の TEE 報告例のうち 21 件は、VKA 療法の是正以外を目的に治療を受けた患者（投与の目的が不明の患者を含む）に発現した。これらの症例の概要を表 2.7.4-69 に示す。

表 2.7.4-69　VKA 療法の是正以外を目的に治療を受けた患者に発現した市販後 TEE（1996～2015 年）

症例番号	発現日 a)	年齢（歳）／報告年	投与の目的	BE1116 の投与量（IU）	主要事象	その他の重大な事象	血漿／血液製剤の併用被疑薬	転帰
20[redacted]00128BW3	10	[redacted]／20[redacted]	凝固補充	500	大静脈血栓症	心不全、肺塞栓症疑い、多臓器不全	AT III、血小板、ヘパリン、血漿、PPSB、乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤	死亡
20[redacted]09365	不明	2[redacted]／20[redacted]	血漿凝固低下、虫垂切除	3000	門脈血栓症	播種性血管内凝固、腸梗塞、腹部コンパートメント症候群、多臓器不全、ショック	報告なし	死亡
20[redacted]027478	不明	不明／20[redacted]	不明	不明	心筋梗塞	報告なし	報告なし	不明
20[redacted]029356	1	3[redacted]／20[redacted]	分娩後出血による出血性ショック	不明	播種性血管内凝固	TRALI、肺水腫	AT III、血漿、PRBC、血液凝固第 VIIa 因子、フィブリノゲン	未回復
20[redacted]029660	不明	不明／20[redacted]	肝疾患	不明	血栓症	報告なし	報告なし	不明
20[redacted]030625	2	不明／20[redacted]	大量出血	3000	心筋梗塞	報告なし	血漿及びフィブリノゲン	死亡
20[redacted]030631	不明	不明／20[redacted]	大量出血	1500	腎及び肺塞栓症	報告なし	フィブリノゲン	回復
20[redacted]030294	不明	6[redacted]／20[redacted]	播種性血管内凝固及び PT-INR 上昇	1000	多臓器不全	播種性血管内凝固、敗血症	血漿	死亡
20[redacted]032474	3	2[redacted]／20[redacted]	大動脈解離の外科手術中の出血	2000	末梢動脈血栓症	報告なし	血液凝固第 VIIa 因子	回復
20[redacted]034049	不明	不明／20[redacted]	虚血性脳卒中	不明	虚血性脳卒中	報告なし	報告なし	不明

表 2.7.4-69　VKA 療法の是正以外を目的に治療を受けた患者に発現した市販後 TEE（1996～2015 年）（続き）

症例番号	発現日 a)	年齢（歳）／報告年	投与の目的	BE1116 の投与量（IU）	主要事象	その他の重大な事象	血漿／血液製剤の併用被疑薬	転帰
20[redacted]034742	不明	不明／20[redacted]	心肺の機械的治療中の PT-INR：12 未満	2000	血栓症	呼吸不全	報告なし	死亡
20[redacted]035001	1（11 分後）	3[redacted]／20[redacted]	緊急外科手術中の後天性凝固因子欠乏症	2000	肺塞栓症	肺動脈弁閉鎖不全症、右室不全、呼吸不全	報告なし	死亡
20[redacted]047384	2	5[redacted]／20[redacted]	肝硬変を有する外傷患者の開腹術における出血管理	2289	深部静脈血栓症	肺塞栓症、低酸素症、適応外使用	血漿、血小板	回復
20[redacted]046654	9	7[redacted]／20[redacted]	fluindione の偶発的過量投与	1000	虚血性脳卒中	神経学的代償不全、不全単麻痺、失見当識、傾眠	報告なし	軽快
20[redacted]044550	1	2[redacted]／20[redacted]	直視下心臓手術	1980	播種性血管内凝固	心室拡張、心臓内血栓、心室血栓症、肺動脈血栓症、血圧低下、大静脈血栓症、心房血栓症、急性右室不全、循環虚脱、呼吸不全、血小板減少症、血小板機能異常症	報告なし	死亡
20[redacted]049028	7	不明／20[redacted]	適応症不明の薬剤使用	不明	肺塞栓症	報告なし	報告なし	不明
20[redacted]053899	1	6[redacted]／20[redacted]	鼻出血	2744	脳血管発作	血小板減少症	報告なし	軽快
20[redacted]054143	≤ 10	9[redacted]／20[redacted]	頭蓋内出血（外傷による脳損傷）	1620	脳血管発作	血栓症	報告なし	未回復
20[redacted]051801	不明	不明／20[redacted]	不明	50 IU/kg × 2	肺塞栓症	報告なし	報告なし	死亡
20[redacted]051605	2	不明／20[redacted]	リバーロキサバンに関連する出血（適応外使用）	10 IU/kg	深部静脈血栓症	報告なし	報告なし	不明

表 2.7.4-69　VKA 療法の是正以外を目的に治療を受けた患者に発現した市販後 TEE（1996～2015 年）（続き）

症例番号	発現日 a)	年齢（歳）／報告年	投与の目的	BE1116 の投与量（IU）	主要事象	その他の重大な事象	血漿／血液製剤の併用被疑薬	転帰
20[redacted]054934	2	6[redacted]／20[redacted]	頭蓋内出血	4941	深部静脈血栓症	報告なし	報告なし	回復

a) 最終投与後の日

なお、これらの症例の多くでは部分的な情報しか得られなかった点に留意すること。20 例中 7 例で血漿又は血液製剤の併用が報告され、これが報告された事象の交絡因子となっている可能性がある。

2.7.4.6.1.3.　市販後 TEE の要約

45 件の市販後 TEE のうち、BE1116 の使用目的が VKA 療法の是正であった症例は 24 件（急性出血又は出血疑い 13 件、周術期又は術後予防／出血 10 件、不明 1 件）であった。全体として、自発報告された TEE の大部分が緊急の大手術処置の周術期若しくは術後、又は急性出血若しくは出血疑い時に発現した。BE1116 の使用目的は、ワルファリン作用の術前是正、術後出血、出血性ショック及び自発性急性出血であった。事象の大部分は、高齢の患者において、併存疾患（先天性心奇形、遠隔転移を伴う肺癌、心筋梗塞、冠動脈バイパスの既往歴、2 型糖尿病、機械的僧帽弁、虚血性心疾患、心房細動）、急性外傷（交通事故）、腹腔内感染（急性虫垂炎／腹膜炎の場合）及び外科手術（術後出血）又は主な侵襲的処置の合併症に起因する複雑な臨床状況において発現した。また、多くの症例で BE1116 と同時に血液製剤が投与された。そのため、BE1116 は報告されたこれらの TEE に対する多数の寄与因子の 1 つとして考えるべきではあるが、患者の臨床症状、既存のリスク因子、併存疾患、外科手術の種類及び合併症の方が原因である可能性が高い。

2.7.4.6.2.　感染性病原体の伝播疑い

個々の感染性病原体の伝播疑いの概要を表 2.7.4-70 に示す。

1996 年以降、感染性病原体の伝播疑いの報告が 25 件あり、その大部分（25 件中 24 件）はウイルス伝播疑いの報告であった。BE1116 と感染性病原体の伝播との因果関係は、以下の理由から確定することができなかった。

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

B19V 伝播の確定は報告されなかった。

製造工程のウイルスバリデーション試験、臨床試験及び市販後試験の結果は、一貫してウイルス伝播に関する BE1116 の安全性を示している。これらの報告において、BE1116 の投与を原因とするウイルス伝播を示唆するエビデンスは認められていない。

市販後調査期間中に感染性病原体の伝播疑いが 25 件報告されている。その大部分（25 件中 24 件）がウイルス伝播疑いの報告であり、1 件は腸球菌性敗血症の報告であった。ウイルス伝播疑いの内訳は、C 型肝炎の伝播疑いが 11 件、B 型肝炎の伝播疑いが 7 件、C 型肝炎及び A 型肝炎の伝播疑いが 2 件、B 型肝炎及び HIV の伝播疑いが 1 件、A 型肝炎の伝播疑いが 1 件、B19V の伝播疑いが 1 件、タイプ不明の肝炎に関する報告が 1 件であった。これらのウイルス伝播疑いのうち 21 件については BE1116 との因果関係が否定された。否定の根拠は、ウイルス伝播に別の原因があった、該当ロットが PCR 検査陰性であった、ロットが PCR 検査陰性の原材料から製造された、のいずれかであった。

表 2.7.4-70　ウイルス伝播疑いの市販後報告（1996～2015 年）

症例番号	年齢（歳）／報告年	投与の目的	発現までの期間	事象	血液製剤の併用被疑薬（単位）	その他の交絡因子（依頼者のコメント）
19[redacted]10042BW1	7[redacted]／19[redacted]	術後凝固障害	7 箇月	HCV 抗体+、HCV RNA+	PRBC 8、血漿 3	HCV の PCR 検査で BE1116 は非反応性
19[redacted]00229BWl	7[redacted]／19[redacted][b)]	総胆管の修正外科手術	8 週間	HAV、HBV、HCV の疑い	PRBC、血漿	HBV、HCV 伝播又は最近の HAV の血清学的マーカーはなし
19[redacted]00545BW	5[redacted]／19[redacted][b)]	出血性十二指腸潰瘍	5 箇月	HCV の疑い	PRBC 42、血小板 2、血漿 6	-
19[redacted]00212BW	不明／19[redacted][b)]	腸腰筋の出血	3 週間未満	HCV の疑い	-	BE1116 投与後 3 週間未満に HCV 抗体陽性（平均許容期間 82 日、BE1116 投与前の HCV 感染）
19[redacted]00486BW	3[redacted]／19[redacted]	交通事故	3 箇月	HCV 抗体+、HCV RNA+、一時的 HAV 抗体+	PRBC 18、血漿 6	HCV の PCR 検査で BE1116 は非反応性、一時的に HAV 抗体が 1 箇月間陽性（血漿による HAV 抗体の受動的伝播の可能性）
19[redacted]00793BWl	7[redacted]／19[redacted][b)]	大動脈解離	不明	HCV の疑い	-	検査結果、血清学的検査又は PCR 検査の開示なし
20[redacted]00031BW	3[redacted]／20[redacted][a),b)]	腎透析	11 箇月	HBsAg+	PRBC 27	-
20[redacted]00007BW2	7[redacted]／20[redacted][b)]	術後凝固障害	8 日	HBsAg 抗体+ HBsAg−	PRBC 24、血小板 9、血漿 32	BE1116 の投与後 8 日以内に HBV 抗体陽性（抗 HBs 抗体は感染後約 30 週間検出可能。HBV 血清学的検査は 10 箇月後に陰性、BE1116 投与前の HBV 感染、又はより可能性が高いこととして、32 単位の血漿による HBV 抗体の伝播）

表 2.7.4-70　ウイルス伝播疑いの市販後報告（1996～2015 年）（続き）

症例番号	年齢（歳）／報告年	投与の目的	発現までの期間	事象	血液製剤の併用被疑薬（単位）	その他の交絡因子（依頼者のコメント）
20[redacted]08322	不明／20[redacted][b)]	凝固障害	15 日	HCV 抗体+、HCV RNA+	-	BE1116 投与後 2 週間以内に HCV 抗体陽性（平均許容期間 82 日、BE1116 投与前の HCV 感染）
20[redacted]08525	2[redacted]／20[redacted][b)]	不明	5 箇月	HCV 抗体+	詳細不明の血液製剤	過去に HCV 検査の実施なし
20[redacted]08680	不明／20[redacted][b)]	不明	不明	HCV の疑い	PRBC 67、血小板 2、血漿 32	-
20[redacted]08824	4[redacted]／20[redacted][b)]	出血	17 箇月	HBV の疑い	-	BE1116 の投与 1 年後に HBV 血清学的検査は陰性
20[redacted]08825	6[redacted]／20[redacted][b)]	不明	不明	HCV 抗体+、HCV RNA+	詳細不明の血液製剤	過去に HCV 検査の実施なし
20[redacted]09323	6[redacted]／20[redacted][b)]	不明	5 箇月	HBV 抗体+ HBV DNA 増加	PRBC 及び血漿の量は不明	-
20[redacted]12866	2[redacted]／20[redacted][b)]	肝移植	17 箇月	HBV の疑い	-	（2 年前に抗 HBs 及び抗 HBc 抗体が陽性であったため、BE1116 投与前の HBV 感染）
20[redacted]14230	3[redacted]／20[redacted][b)]	出血性ショック	2 箇月未満	HIV 及び HBV の疑い	PRBC 及び血漿の大量輸血	HIV 感染を確認するための HIV 血清学的検査及び／又は PCR 検査の実施なし。BE1116 の投与後約 7 週間以内に抗 HBs 抗体陽性（抗 HBs 抗体は感染後約 30 週間検出可能）
20[redacted]14584	7[redacted]／20[redacted][b)]	出血性ショック	不明	HCV の疑い	PRBC 30、血小板 2、血漿 3	HCV 血清学的検査が陽性の時点で患者は HCV の PCR 検査陰性であり、2 年前に肝酵素上昇で入院歴があったが、HCV の診断は行われなかった。
20[redacted]022766	2[redacted]／20[redacted][b)]	大動脈瘤の外科手術	2 箇月	HCV の疑い HAV 抗体+	血液成分の量は不明	-

表 2.7.4-70　ウイルス伝播疑いの市販後報告（1996～2015 年）（続き）

症例番号	年齢（歳）／報告年	投与の目的	発現までの期間	事象	血液製剤の併用被疑薬（単位）	その他の交絡因子（依頼者のコメント）
20[redacted]025542	6[redacted]／20[redacted][b)]	不明	1 箇月超	HAV 抗体+	PRBC 6、血漿 5、静脈注射用免疫グロブリン	BE1116 の投与から肝炎症状発症までの期間：3 週間超（ALT 増加及び HAV IgM セロコンバージョンは、それぞれ感染後 3 週間及び 2 週間で発現、BE1116 による HAV 感染は否定でき、Ig 濃度又は担当医が指摘したベリーの摂取が HAV 抗体の原因の可能性あり）
20[redacted]027118	7[redacted]／20[redacted][b)]	胃腸出血	2 箇月	HBV の疑い	PRBC 2	-
20[redacted]034557	7[redacted]／20[redacted][b)]	心臓の外科手術（術後）	不明	HCV	血漿	43 例が同じ病院で同じロットの投与を受け、これ以上の感染の報告はなかった。
20[redacted]036510	7[redacted]／20[redacted][b)]	凝固異常（慢性出血及び肝硬変に起因）	22 時間	腸球菌性敗血症	-	患者の臨床状態及び入院により、*Enterococcus faecalis* への感染及びそれに続く敗血症といった院内感染のリスクが上昇した。
20[redacted]042304	[redacted]／20[redacted][b)]	血友病 A	不明	感染性病原体の伝播疑い（B19V 検査陽性）、血液凝固第 VIII 因子インヒビター	血液凝固第 VIII 因子濃縮製剤	無症候性の当該患者において、過去の B19V 感染を示唆する IgG 抗体が存在
20[redacted]045689	不明／20[redacted][b)]	血友病 B 患者における術後出血	不明	感染性病原体の伝播疑い（HCV）	血液凝固第 IX 因子	PCC 投与前後で HCV の検査結果が入手不可

表 2.7.4-70　ウイルス伝播疑いの市販後報告（1996～2015 年）（続き）

症例番号	年齢（歳）／報告年	投与の目的	発現までの期間	事象	血液製剤の併用被疑薬（単位）	その他の交絡因子（依頼者のコメント）
20[redacted]048283	5[redacted]／20[redacted][b)]	術後出血（心臓移植）	39 週間	製剤経由での感染性病原体の伝播疑い（HBV）、肝機能異常、肝不全	血漿、PRBC、濃厚血小板	報告されたロットに対して品質保証検査が実施され、製剤の安全性には影響がないことが確認された。

a) BE1116 の同一ロットについて、その他にウイルス伝播は報告されなかった。
b) BE1116 が HAV、HBV、HCV、HIV の PCR 検査に非反応性の提供血液及び血液分画プールから製造されていた。

2.7.4.6.3.　アレルギー性アナフィラキシー反応

市販後調査から 17 件のアレルギー性／過敏症反応又はアナフィラキシー反応が報告されている。この中には、アナフィラキシー反応又はアナフィラキシー反応疑いの 4 件（症例 20[redacted]09352、20[redacted]033429、20[redacted]032522、20[redacted]035716）及び抗血液凝固第 X 因子抗体を持つ患者（症例 20[redacted]033915）における重度のアナフィラキシーショック 1 件が含まれている。その他の内訳は、過敏症反応が 5 件、発疹が 3 件、紅斑が 2 件、過敏症反応が示唆される複数の症状（呼吸窮迫及び呼吸困難など）が 2 件であった。これらのアナフィラキシー反応及び過敏症反応のほとんどは、BE1116 との因果関係を否定することができなかった。

2.7.4.6.4.　治療効果の欠如

市販後調査期間中に BE1116 に伴う治療効果の欠如に関して 32 件の自発報告があり、うち 19 件は文献で報告された。これら 32 件の報告の内訳は、薬効欠如が 18 件、非承認適応に対する薬効欠如が 12 件、薬効低下が 1 件及び薬効不十分が 1 件であった。

自発報告並びに文献において、VKA 以外の抗凝固薬（リバーロキサバン、ダビガトラン、エドキサバン、アピキサバンなど）の是正を目的とした BE1116 の適応外使用例が報告されている。複数のガイドライン及び施設ガイドラインにおいて、VKA 以外の抗凝固薬による抗凝固状態の速やかな是正又は出血の治療に PCC の使用が推奨されている。VKA 以外の抗凝固薬の是正を目的とした BE1116 及び PCC の使用については、有効であった症例と有効性が欠如していた症例の両方が報告されている。VKA 以外の抗凝固薬の是正を目的とした BE1116 の使用に関し、新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.4.6.5.　投薬過誤

市販後に報告された投薬過誤を表 2.7.4-71 に示す。

市販後環境において、投薬過誤は 24 件報告された。特筆すべき点として、過量投与の症例で有害事象として報告されたものはなかった。

表 2.7.4-71　1996 年から 2015 年までに報告された市販後の投薬過誤

	件数
自発報告	24
調剤過誤	5
薬剤誤投与	3
過量投与	3
過小量投与	2
投薬過誤	2
企図的過少量投与	1
誤薬投与	1
誤った投与経路	1
製品使用過程における誤った技法	1
偶発的製品曝露	1
期限切れの製品使用	1
処方過誤	1
製品使用の問題	1
誤用量投与	1

2.7.4.6.6.　その他

2.7.4.6.6.1.　全般的事項

「その他」の分類には、特定の傾向がみられず、特定の安全性に関する懸念を生じない 37 件が含まれた。

2.7.4.6.6.2.　死亡

「その他」の分類において 6 件の死亡例が報告された（症例 20[redacted]12915、20[redacted]12095、20[redacted]09231、20[redacted]026895、20[redacted]032926、20[redacted]051885）。

2.7.4.6.7.　市販後使用試験（VKA 療法の是正以外の使用目的）

英国で市販後非介入、後向き、使用試験（BE1116_5001 試験）を実施した。この試験では、病院記録を後向きにレビューして、VKA 療法の是正以外の目的で BE1116 を使用した医師の診療傾向を検討した。患者は肝疾患、癌などの疾患により凝固異常が疑われ、侵襲的処置の実施前又は急性周術期出血に対して BE1116 若しくは血漿の投与又は BE1116 と血漿の併用投与を受けた。治験実施計画書に従って、治験責任医師が BE1116 と「関連あるかもしれない」と判断した事象（副作用）を投与後 24 時間まで収集した。

血漿投与後の副作用は収集しなかった。

445 例の医療記録をレビューした（BE1116 244 例、BE1116 及び血漿 128 例、血漿のみ 73 例）。BE1116 の投与（単独又は血漿併用）を受けた 372 例のうち、13 例で副作用が報告された。13 件の副作用報告のうち、8 件は TEE の報告で、5 件は薬効の欠如の報告であった。

8 件の TEE 報告は、事象と BE1116 投与との時間的関連性から、BE1116 と「関連あり」と判断された。しかし、患者の基礎疾患及び併用していた血液凝固因子療法がこれらの事象の発現に寄与した可能性がある。これらの TEE 患者の基礎疾患は、心機能低下、再発性急性前骨髄球性白血病、前立腺癌、冠動脈疾患、心筋梗塞、糖尿病、弁置換、弁修復、心不全、水分過負荷、肺水腫、高血圧であった。8 件の TEE のうち 2 件が死亡に至った。1 件の死亡例の報告は、心機能低下の既往歴があり、再発性急性前骨髄球性白血病による播種性血管内凝固のため治療を受けた 7[redacted] 歳女性患者に関するものであった。この患者はフィブリノゲンと血小板の投与も受け、急性心筋梗塞及び心停止を来した。別の 1 件の死亡例の報告は、前立腺癌、複数回の心筋梗塞、冠動脈バイパス移植、糖尿病の既往歴があり、冠動脈バイパス移植後に心筋梗塞を来した 7[redacted] 歳男性患者に関するものであった。

13 件の副作用報告に加えて、7 件の死亡報告を入手した。これらの報告において、治験責任医師は該当する事象を BE1116 と「関連なし」と判断した。治験実施計画書によると、「関連なし」の症例は報告の必要がなかった。そのため、これらの症例は誤って報告されたものであり、規制要件及び社内の標準業務手順を遵守する目的でのみ処理された。これらの事象とその転帰については、多臓器転移を伴う肺癌、うっ血性心不全、膵癌、尿路性敗血症、多臓器不全などの妥当な原因が他にあったため、治験責任医師は BE1116 との因果関係を「関連なし」と判断した。

試験デザイン（後向きの記録レビュー）及び評価項目の設定に加えて、本試験では BE1116 の用量が総じて低く、他の血液製剤、フィブリノゲン、遺伝子組換え血液凝固第 VIIa 因子による止血療法が制限されていなかったことから、BE1116 の安全性については限定的な結論しか得られなかった。本試験での BE1116 治療の適応症には、現在評価中の適応症である VKA の効果の是正は含まれなかった。

2.7.4.6.8.　市販後使用経験の要約

19 年以上に及ぶ BE1116 の市販後調査において、BE1116 の流通量は単回投与に換算して [redacted] 回と推定され、副作用は 201 件報告された（医師主導試験である Preston 2002 試験の 8 例及び非介入試験である BE1116_5001 試験の 13 例を含む）。入手した市販後調査データから、臨床試験で確立された BE1116 の安全性プロファイルが裏付けられると共に、これまでに未知であったリスクが示唆されることはなかった。

2.7.4.7.　付録

表 2.7.4-72　BE1116 の臨床試験の要約

試験の種類	試験識別番号	試験報告書の収載箇所	試験の目的	試験デザインと対照薬の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名 （年齢）	投与	試験の進行状況 報告書の種類
評価資料									
第 III 相–有効性及び安全性	BE1116_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 付録を含む完全な治験総括報告書（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 2.7.4-72　BE1116 の臨床試験の要約（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、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：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
第 I 相–薬物動態	BE1116_1001	5.3.3.1.1 項	薬物動態及び安全性	前向き、非盲検、非対照、単施設	BE1116：血液凝固第 IX 因子として 50 IU/kg の単回投与 IV 投与時間の中央値：19.0 分	15 例	健康被験者（18～62 歳）	単回投与	完了 付録を含む完全な CSR

表 2.7.4-72　BE1116 の臨床試験の要約（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
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
第 II 相–有効性	BE1116 / 7D-202KO	5.3.5.2.3 項	有効性及び安全性	前向き、非盲検、単群、非対照、多施設共同	BE1116：BE1116 2000 IU IV 投与時間：10 分	目標被験者数：5～10 例登録被験者数：2 例 被験者募集が困難であり、登録被験者数が目標に満たなかった。	先天性第 IX 因子欠乏症（血友病 B）被験者 （2[redacted] 歳及び 2[redacted] 歳）	単回投与	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	VKA 療法の速やかな是正を要する被験者 （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 例 a)	ワルファリン投与により PT-INR が 8.0 を超えており、重篤出血を有するか緊急の外科手術を要する被験者 （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