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

2.7.6　個々の試験のまとめ

CSL ベーリング株式会社

目次

2.7.6. 個々の試験のまとめ 11
2.7.6.1. BE1116_1001 試験 15
2.7.6.1.1. 試験方法 15
2.7.6.1.2. 試験成績 20
2.7.6.1.3. まとめ 27
2.7.6.2. BE1116_3002 試験 28
2.7.6.2.1. 試験方法 28
2.7.6.2.2. 試験成績 39
2.7.6.2.3. まとめ 67
2.7.6.3. BE1116_3003 試験 68
2.7.6.3.1. 試験方法 68
2.7.6.3.2. 試験成績 79
2.7.6.3.3. まとめ 111
2.7.6.4. BE1116_3001 試験 112
2.7.6.4.1. 試験方法 112
2.7.6.4.2. 試験成績 118
2.7.6.4.3. まとめ 130
2.7.6.5. BE1116_7D-201KO 試験 131
2.7.6.5.1. 試験方法 131
2.7.6.5.2. 試験成績 135
2.7.6.5.3. まとめ 142
2.7.6.6. BE1116_7D-202KO 試験 144
2.7.6.6.1. 試験方法 144
2.7.6.6.2. 試験成績 149
2.7.6.6.3. まとめ 151
2.7.6.7. Preston 2002 試験 152
2.7.6.7.1. 試験方法 152
2.7.6.7.2. 試験成績 154
2.7.6.7.3. まとめ 159
2.7.6.8. Evans 2001 試験 160
2.7.6.8.1. 試験方法 160
2.7.6.8.2. 試験成績 161
2.7.6.8.3. まとめ 163
2.7.6.9. BE1116_3004 試験 164
2.7.6.9.1. 試験方法 164

2.7.6.9.2.　試験成績 174
2.7.6.9.3.　まとめ 193
2.7.6.10. 有害事象の要約 194
2.7.6.10.1.　BE1116_3002 試験 194
2.7.6.10.2.　BE1116_3003 試験 205
2.7.6.10.3.　BE1116_3001 試験 215
2.7.6.10.4.　BE1116_3004 試験 218
2.7.6.11. 死亡及び重篤な有害事象の叙述 221
2.7.6.11.1.　BE1116_3002 試験 221
2.7.6.11.2.　BE1116_3003 試験 221
2.7.6.11.3.　BE1116_3001 試験 221
2.7.6.11.4.　BE1116_3004 試験 221

図目次

図 2.7.6.2-1　被験者の内訳 40
図 2.7.6.2-2　投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線　（ITT-E） 52
図 2.7.6.2-3　無作為化から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線　（ITT-E） 53
図 2.7.6.3-1　被験者の内訳 80
図 2.7.6.3-2　投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT-E） 87
図 2.7.6.3-3　投与開始後 24 時間までの血液凝固第 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 の血漿中濃度（ITT-E） 89
図 2.7.6.3-4　無作為化から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線　（ITT-E） 96
図 2.7.6.3-5　BE1116 群の TEE が発現した被験者及び TEE が発現しなかった被験者における凝固因子濃度..... 108
図 2.7.6.3-6　正常範囲上限超の凝固因子濃度が認められた BE1116 群の被験者..... 109
図 2.7.6.9-1　被験者の内訳 174

表目次

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略 15
表 2.7.6.1-2　観察・検査及び評価スケジュール 19
表 2.7.6.1-3　人口統計学的特性（PP 解析対象集団） 20
表 2.7.6.1-4　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 PK パラメーター（PP 解析対象集団） 23
表 2.7.6.1-5　増分 IVR（PP 解析対象集団） 24
表 2.7.6.1-6　プロテイン S の PK パラメーター及び増分 IVR（PP 解析対象集団） 25
表 2.7.6.1-7　有害事象の概要（安全性解析対象集団） 26
表 2.7.6.1-8　凝固活性化マーカーの経時推移（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.6.2-1　試験方法の概略 28
表 2.7.6.2-2　観察・検査及び評価スケジュール 37
表 2.7.6.2-3　解析したデータセット 40
表 2.7.6.2-4　重大な治験実施計画書からの逸脱（ITT） 41
表 2.7.6.2-5　人口統計学的特性（ITT-E） 42
表 2.7.6.2-6　ベースラインの疾患特性（ITT-E） 43
表 2.7.6.2-7　止血効果の主要判定（ITT-E） 44
表 2.7.6.2-8　PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（ITT-E） 45
表 2.7.6.2-9　止血効果の副次的判定（ITT-E） 46
表 2.7.6.2-10　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 の血漿中濃度の増加（増分 IVR 及び従来の IVR による評価）（ITT-E） 47

表 2.7.6.2-11　投与開始後 24 時間までの血液凝固第 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 の血漿中濃度（ITT-E） 49
表 2.7.6.2-12　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（ITT-E） 50
表 2.7.6.2-13　投与後 45 日の全死因死亡率の要約（ITT-E） 54
表 2.7.6.2-14　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超のもの）：止血効果が「有効」であった被験者の割合（ITT-E） 56
表 2.7.6.2-15　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超のもの）：PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（ITT-E） 57
表 2.7.6.2-16　予定された投与量（ITT-S） 58
表 2.7.6.2-17　投与時間、総投与容量及び投与速度（ITT-S） 58
表 2.7.6.2-18　有害事象の概要（ITT-S） 59
表 2.7.6.2-19　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（ITT-S） 62
表 2.7.6.2-20　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象の発現率（ITT-S） 63
表 2.7.6.2-21　TEE の発現率（因果関係別）（ITT-S） 64
表 2.7.6.2-22　水分過負荷及び同様の心臓イベントの発現率（因果関係別）　（ITT-S） 65
表 2.7.6.2-23　凝固活性化マーカーの経時推移（ITT-S） 66
表 2.7.6.3-1　試験方法の概略 68
表 2.7.6.3-2　観察・検査及び評価スケジュール 78
表 2.7.6.3-3　解析したデータセット 81
表 2.7.6.3-4　人口統計学的特性（ITT-E） 82
表 2.7.6.3-5　VKA 療法実施の理由（ITT-E） 83
表 2.7.6.3-6　外科手術の種類（ITT-E） 83
表 2.7.6.3-7　止血効果の主要評価（ITT-E） 84
表 2.7.6.3-8　PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（ITT-E） 85
表 2.7.6.3-9　侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた止血効果（ITT-E） 85
表 2.7.6.3-10　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（ITT-E） 86
表 2.7.6.3-11　投与開始後 24 時間までの血液凝固第 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 の血漿中濃度（ITT-E） 88
表 2.7.6.3-12　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（ITT-E） 91
表 2.7.6.3-13　BE1116 による各因子に対する増分 IVR 及び従来の IVR の比較（ITT-E） 95
表 2.7.6.3-14　投与後 45 日の全死因死亡率の要約（ITT-E） 97

表 2.7.6.3-15　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超のもの）：止血効果が「有効」であった被験者の割合（ITT-E） 99
表 2.7.6.3-16　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超のもの）：PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（ITT-E） 100
表 2.7.6.3-17　予定された投与量（ITT-S） 101
表 2.7.6.3-18　投与時間、総投与容量及び投与速度（ITT-S） 101
表 2.7.6.3-19　有害事象の概要（ITT-S) 102
表 2.7.6.3-20　Day 45 までに死亡した被験者のカテゴリー別一覧（ITT-S） 104
表 2.7.6.3-21　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象の発現率（ITT-S） 106
表 2.7.6.3-22　TEE 発現状況（ITT-S） 107
表 2.7.6.3-23　水分過負荷及び同様の心臓イベント（ITT-S） 110
表 2.7.6.4-1　試験方法の概略 112
表 2.7.6.4-2　観察・検査及び評価スケジュール 117
表 2.7.6.4-3　解析したデータセット及び用量群ごとの被験者数 118
表 2.7.6.4-4　重大な治験実施計画書からの逸脱（ITT） 119
表 2.7.6.4-5　人口統計学的特性（ITT） 119
表 2.7.6.4-6　ベースラインの疾患特性（ITT） 120
表 2.7.6.4-7　経口抗凝固療法の理由（ITT） 121
表 2.7.6.4-8　増分 IVR（ITT） 123
表 2.7.6.4-9　用量群別の増分 IVR（ITT） 124
表 2.7.6.4-10　治験薬の各成分の用量群別の中央値（ITT） 125
表 2.7.6.4-11　用量群別の第 IX 因子の表示量に基づく投与量及び実際の投与量（安全性解析対象集団） 126
表 2.7.6.4-12　部分集団別の第 IX 因子の実際の投与量（安全性解析対象集団） 126
表 2.7.6.4-13　有害事象の概要（安全性解析対象集団） 127
表 2.7.6.4-14　死亡及びその他の重篤な有害事象の概要（安全性解析対象集団） 129
表 2.7.6.4-15　凝固活性化マーカーの経時的推移（安全性解析対象集団） 130
表 2.7.6.5-1　試験方法の概略 131
表 2.7.6.5-2　観察・検査スケジュール 135
表 2.7.6.5-3　人口統計学的特性（ITT） 136
表 2.7.6.5-4　治療 1 サイクル目の有効性評価項目（IVR）の中央値　（ITT） 138
表 2.7.6.5-5　Quick 値（%）（治療 1 サイクル目）（ITT） 139
表 2.7.6.5-6　治験薬の曝露状況–治療 1 サイクル目の初回投与（ITT） 140
表 2.7.6.6-1　試験方法の概略 144
表 2.7.6.6-2　観察・検査スケジュール 148
表 2.7.6.6-3　BE1116 による各因子に対する増分 IVR と従来の IVR との比較（ITT） 149

表 2.7.6.6-4　Quick 値の上昇及び aPTT 値の低下（ITT） 150
表 2.7.6.7-1　試験方法の概略 152
表 2.7.6.7-2　各測定時点における血液凝固因子の中央値及び範囲 155
表 2.7.6.8-1　試験方法の概略 160
表 2.7.6.8-2　各測定時点における臨床検査項目の中央値及び範囲 162
表 2.7.6.9-1　試験方法の概略 164
表 2.7.6.9-2　観察・検査及び評価スケジュール 172
表 2.7.6.9-3　人口統計学的及びベースラインの疾患特性 175
表 2.7.6.9-4　出血イベントの要約（出血群） 176
表 2.7.6.9-5　外科手術又は侵襲的処置の要約（手術群） 176
表 2.7.6.9-6　ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR 178
表 2.7.6.9-7　ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分の被験者ごとの PT-INR 179
表 2.7.6.9-8　BE1116 の止血効果（出血群） 180
表 2.7.6.9-9　BE1116 の止血効果（手術群） 180
表 2.7.6.9-10　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 の基準値 181
表 2.7.6.9-11　BE1116 投与前後の血液凝固第 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 の血漿中濃度（出血群、N = 6） 182
表 2.7.6.9-12　BE1116 投与前後の血液凝固第 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 の血漿中濃度（手術群、N = 5） 183
表 2.7.6.9-13　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 の増分 IVR 及び従来の IVR 185
表 2.7.6.9-14　BE1116 投与終了後 24 時間までの被験者群別の PT-INR 187
表 2.7.6.9-15　被験者ごとの PBL 及び ABL（手術群） 188
表 2.7.6.9-16　有害事象の概要 190
表 2.7.6.9-17　被験者ごとの重篤な有害事象 191
表 2.7.6.10-1　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3002 試験、ITT-S） 194
表 2.7.6.10-2　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3003 試験、ITT-S） 205
表 2.7.6.10-3　有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（3001 試験、安全性解析対象集団） 215
表 2.7.6.10-4　有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（BE1116_3004 試験、安全性解析対象集団） 218

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	25th quartile	第一四分位点
50%Q	50th quartile or median	第二四分位点又は中央値
75%Q	75th quartile	第三四分位点
ABL	Actual blood loss	実際の失血量
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT III	Antithrombin III	アンチトロンビン III
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System	解剖治療化学分類法
AUC	Area under the plasma concentration - time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
B19V	Parvovirus B19	パルボウイルス B19
BAL	Bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄検査
BID	Twice daily	1 日 2 回
BiPAP	Bi-level positive airway pressure	バイレベル気道陽圧
BMI	Body mass index	体格指数
BNP	B-type natriuretic peptide	B 型ナトリウム利尿ペプチド
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
CABG	Coronary artery bypass graft	冠動脈バイパス移植
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CK-MB	Creatine kinase MB subunit	心筋型クレアチンキナーゼ
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CO_2	Carbon dioxide	二酸化炭素
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPAP	Continuous positive airway pressure	持続的気道陽圧
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CT	Computerized tomography	コンピューター断層撮影
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
CV	Coefficient of variation	変動係数
DIC	Disseminated intravascular Coagulation	播種性血管内凝固症候群

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）
DSMB	Data Safety Monitoring Board	データ安全性モニタリング委員会
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
EAB	Endpoint Adjudication Board	評価項目判定委員会
ECG	Electrocardiogram	心電図
EF	Ejection fraction	左室駆出率
ETP	Endogenous thrombin potential	内因性トロンビン生成能
F_{1+2}	Prothrombin fragments 1 and 2	プロトロンビンフラグメント 1+2
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCS	Glasgow Coma Score	グラスゴー・コーマ・スケール
GERD	Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患
GGT	Gamma glutamyl transferase	γ–グルタミルトランスフェラーゼ
h	Hour	時間
HAV	Hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBc	Hepatitis B core antigen	B 型肝炎ウイルスコア抗原
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCO_3	Bicarbonate	重炭酸塩
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
HIV-2	Human immunodeficiency virus type 2	ヒト免疫不全ウイルス 2 型
ICH	Intracranial hemorrhage	頭蓋内出血
ICU	Intensive care unit	集中治療室
IMC	Intermediate care	中間集中治療
ITT	–	intention-to-treat 解析対象集団
ITT-E	–	intention-to-treat 有効性解析対象集団
ITT-S	–	intention-to-treat 安全性解析対象集団
IU	International unit(s)	国際単位
IV	Intravenous	静脈内
IVR	In vivo recovery	生体内回収率
LFT	Liver function test	肝機能検査
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	Mean cell volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
mRS	Modified Rankin Scale	修正ランキンスケール
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
N	Total number of subjects	総被験者数

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）
n	Number of subjects	被験者数
NA	Not applicable	該当せず
NR	Not recorded	記録なし
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
pCO_2	Partial pressure of carbon dioxide	二酸化炭素分圧
PBL	Predicted blood loss	予想失血量
PCC	Prothrombin complex concentrate	プロトロンビン複合体濃縮製剤
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PIC	Peripherally inserted central catheter	末梢挿入中心静脈カテーテル
PK	Pharmacokinetics	薬物動態、薬物動態学的
PLT	Platelet	血小板
pO_2	Partial pressure of oxygen	酸素分圧
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した
PP30min	Per protocol 30 minutes population	治験実施計画書に適合（30 分）した
PP3h	Per protocol 3 hours population	治験実施計画書に適合（3 時間）した
PRBC	Packed red blood cells	濃厚赤血球
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
PTT	Partial thromboplastin time	部分トロンボプラスチン時間
QD	Daily	1 日 1 回
QID	Four times daily	1 日 4 回
RBC	Red blood cell	赤血球
RDW	Red cell distribution width	赤血球分布幅
SAB	Safety Adjudication Board	安全性判定委員会
SAH	Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血
SpO_2	Oxygen saturation	酸素飽和度
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standard MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TAT	Thrombin-antithrombin-complex	トロンビン・アンチトロンビン複合体
TEE	Thromboembolic event	血栓塞栓症
TIBC	Total iron binding capacity	総鉄結合能
TID	Three times daily	1 日 3 回
TTE	Transthoracic echocardiogram	経胸壁心エコー
VKA	Vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬
Vss	Volume of distribution at steady state	定常状態分布容積
WBC	White blood cell	白血球

2.7.6. 個々の試験のまとめ

本項では，評価資料とした BE1116_3004 試験、BE1116_3003 試験、BE1116_3002 試験、BE1116_3001 試験及び BE1116_1001 試験並びに参考資料とした 7D-201KO 試験、7D-202KO 試験、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験の全 9 試験について，臨床試験一覧表と個々の試験の概要を記載した。

有害事象名は，治験総括報告書の作成に用いた ICH 国際医薬用語集のバージョン（バージョンは試験ごとに規定）を用いて日本語化した。

全臨床試験一覧表

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

全臨床試験一覧表（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

全臨床試験一覧表（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 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

2.7.6.1.　BE1116_1001 試験

［5.3.3.1.1 項、評価資料、第 I 相臨床試験］

標題：BE1116－健康被験者を対象とした第 I 相薬物動態試験

2.7.6.1.1.　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： 健康被験者に BE1116 を単回投与したときの薬物動態（PK）を評価する。 副次的目的： 健康被験者における BE1116 投与の安全性を評価する。
開発のフェーズ	第 I 相
試験デザイン	前向き、非盲検、非対照
対象	健康被験者
選択基準	- 18 歳以上 65 歳以下の男女 - 文書による同意が得られた者 - 体格指数（BMI）が 18～29 kg/m^2 の者 - 信頼できる避妊法（バリア法、子宮内避妊器具、避妊手術）を使用しており、スクリーニング時の妊娠検査が陰性の者 - 以下に定義する健康な状態にある者： 　- 身体所見が正常である者（又は、異常が認められる場合は、臨床的に重要な異常がない者） 　- 臨床検査結果が正常である者（又は、異常が認められる場合は、臨床的に重要な異常がない者） 　- 心電図（ECG）所見が正常である者（又は、異常が認められる場合は、臨床的に重要な異常がない者） 　- 血圧が正常である者（又は、異常が認められる場合は、臨床的に重要な異常がない者） 　- 脈拍が正常である者（又は、異常が認められる場合は、臨床的に重要な異常がない者）
除外基準	- 本試験への登録前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 - 本試験への組入れ前 3 箇月以内に血液又は血漿を献血した者 - ヒト血漿タンパク質に対する過敏症を有する者又は過敏症の既往歴を有する者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	- 血液凝固第 II、第 VII、第 IX 又は第 X 因子に対する阻害薬を使用した者 - 過去 4 週間以内にプロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）の投与を受けた者 - 過去 4 週間以内に血液又は血漿由来製剤の投与を受けた者 - ヘパリン起因性 2 型血小板減少症の既往歴を有する者 - プロテイン C 欠乏症を有する者（スクリーニング時のプロテイン C が基準値下限未満の者） - 深部静脈血栓症（DVT）又は肺塞栓症の既往歴を有する者 - 喫煙者 - 避妊薬を服用中の女性 - 妊婦、授乳婦又は授乳する可能性のある女性 - スクリーニング時に B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）に対する抗体又はヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）及び 2 型（HIV-2）に対する抗体が陽性の者 - 尿中アルコール検査が陽性である者又は過去 2 年以内にアルコール若しくは薬物乱用の既往歴を有する者
被験者数	目標症例数：15 例 目標症例数の設定根拠： 欧州医薬品委員会（現、ヒト用医薬品委員会）による「Note for guidance on the clinical investigation of human plasma derived factor VIII and IX products」では、PK 試験の被験者数を「12 例以上」とすることを推奨している。分析対象物質（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）ごとに、25%の被験者では評価可能な PK データが得られないと仮定し、本試験の被験者数は、ガイドラインの推奨である 12 例に 3 例を加えた 15 例とした。 登録被験者数：15 例 最大の解析対象集団（FAS）：15 例 （治験薬を一部でも投与され、治験薬の各成分［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］に関して評価可能なベースライン値及び 1 つ以上の評価可能なベースライン以降の値を有する被験者） 治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団：15 例 （FAS のうち、以下の条件を満たした被験者：治験薬投与が適切に行われ

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	た［予定された投与量の 75%以上］、観察期間が十分に長かった［各成分によって異なる］、各成分の血漿中濃度に 3 回以上連続した欠測値がなかった、各成分に関して治験薬投与前の血漿中濃度が得られた、治験薬投与前と比較して各成分の血漿中濃度が治験薬投与後 3 時間以内に最高 50%以上上昇した被験者） 安全性解析対象集団：15 例 （全ての被験者のうち、治験薬を一部でも投与された被験者）
治験薬	BE1116 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 及びプロテイン S を含有する PCC であった。BE1116 は、第 IX 因子の量として 500 IU バイアル（ロット番号：[redacted]）又は 250 IU バイアル（ロット番号：[redacted]）の凍結乾燥粉末として供給され、これを滅菌注射用水に溶解して静脈内（IV）注射又は注入液を調製した。
投与方法	Day 1 に第 IX 因子の表示量に基づき、50 IU/kg の BE1116 を単回 IV 投与（投与速度は最高 210 IU/分）した。
試験期間	最長 12 週間
併用禁止薬	該当なし
有効性評価	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 の血漿中濃度から算出した以下の PK パラメーター： - 増分生体内回収率（IVR） - 消失半減期（$t_{1/2}$） - 血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC） - クリアランス（CL） - 平均滞留時間（MRT） - 定常状態分布容積（V_{ss}）
安全性評価	- 治験薬投与後に発現した有害事象（以下、有害事象と表記） - バイタルサイン（血圧及び脈拍） - 身体検査 - 血液学的検査（血小板数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）、血液生化学的検査（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ－グルタミルトランスペプチダーゼ、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、クレアチニン、尿素、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びクロール）及び尿検査（pH、ケトン体、タンパク質、グルコース及び尿潜血） - 凝固活性化マーカー（プロトロンビンフラグメント 1+2［F_{1+2}］、トロンビン・アンチトロンビン複合体［TAT］及び D-ダイマー） - ウイルス血清学的検査｛ウイルス抗体の力価（HIV-1/2、A 型肝炎ウイルス［HAV］、HCV 及びパルボウイルス B19［B19V］）及び

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	HBsAg〕及びポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査（HAV、B 型肝炎ウイルス［HBV］、HCV、HIV-1 及び B19V）
統計手法	有効性： PK 解析は FAS 及び PP 解析対象集団を対象として実施した。 各成分の血漿中濃度 - 時間データを非線形回帰によって 1 コンパートメントモデル（第 VII 因子及び第 X 因子）又は 2 コンパートメントモデル（第 II 因子、第 IX 因子、プロテイン C 及びプロテイン S）に当てはめ、PK パラメーター（$t_{1/2}$、V_{ss}、CL 及び MRT）を推定した。ただし、AUC は線形台形法を用いて算出した。各成分の増分 IVR は、治験薬投与後 3 時間以内の最高血漿中濃度を用いて算出した。PK パラメーター及び増分 IVR は記述的に要約し、平均値の 90%信頼区間（CI）とともに示した。 安全性： 安全性解析対象集団を対象として、安全性データを記述的に解析した。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 18.0 により和訳した。有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別並びに因果関係別に集計した。
実施国及び実施施設数	1 施設（ドイツ）
実施期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の投与日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の追跡調査終了日）

表 2.7.6.1-2　観察・検査及び評価スケジュール

投与量： Day 1 に第 IX 因子の量として 50 IU/kg を投与	Week –4 まで	Day 1																Day 2		Day 3	Day 4	Day 5	Day 7	Day 8～11	Day 29～32	Day 84～87
	スクリーニング	投与前	投与終了後 5 分	投与終了後 10 分	投与終了後 15 分	投与終了後 30 分	投与終了後 1 時間	投与終了後 2 時間	投与終了後 3 時間	投与終了後 4 時間	投与終了後 4.5 時間	投与終了後 6 時間	投与終了後 8 時間	投与終了後 9 時間	投与終了後 12 時間	投与終了後 15 時間	投与終了後 18 時間	投与終了後 24 時間	投与終了後 32 時間	投与終了後 48 時間	投与終了後 72 時間	投与終了後 96 時間	投与終了後 144 時間	投与後 7～10 日	投与後 28～31 日	投与後約 12 週
文書による同意／選択基準／除外基準	X																									
身体検査	X	X																X						X		
バイタルサイン（血圧及び脈拍）	X	X				X	X	X		X			X		X			X						X		
12-誘導 ECG（異常所見）	X																									
妊娠検査（女性のみ）	X	X																								
採血：安全性	X[a)]	X[b)]																X[c)]						X[b)]		
採血：ウイルス血清学／PCR 検査	X[e)]	X[h)]																						X[g)]	X[f)]	X[d)]
採血：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	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
採血：F_{1+2}、D-ダイマー及び TAT		X			X				X									X								
採血：保存用検体		X																						X	X	X

a）=血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び薬物検査
b）=血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査
c）=血液学的検査
d）=ウイルス抗体（HCV、HIV-1/-2 及び HAV）及び HBsAg
e）=HBsAg 及びウイルス抗体（HCV 及び HIV-1/-2）
f）=ウイルス抗体（B19V 及び HAV）
g）=PCR 検査（B19V）
h）=ウイルス抗体（HAV、HCV、HIV-1/-2 及び B19V）、HBsAg 及び PCR 検査（HAV、HCV、HBV、HIV-1 及び B19V）
引用：5.3.3.1.1 項、Table II

2.7.6.1.2. 試験成績

2.7.6.1.2.1. 被験者の内訳

本試験では、15 例の被験者が登録され、15 例全てが治験薬の投与を受け、試験を完了した。15 例全ての被験者を FAS 並びに PP 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

PP 解析対象集団からの除外理由として規定された重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった。

2.7.6.1.2.2. 被験者背景

2.7.6.1.2.2.1. 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.1-3 に示す。

本試験の被験者 15 例のうち、7 例（46.7%）が女性、8 例（53.3%）が男性であった。平均年齢は 41.2 歳（範囲：18.0～62.0 歳）で、大部分（9 例）が 30 歳以上 50 歳未満であった。平均体重は 74.5 kg（範囲：58.6～94.5 kg）、平均 BMI は 24.3 kg/m^2（範囲：21.6～27.9 kg/m^2）であった。被験者は全て白人であった。

表 2.7.6.1-3 人口統計学的特性（PP 解析対象集団）

パラメーター	統計量	被験者数（%） (N = 15)
性別		
女性	n (%)	7 (46.7)
男性	n (%)	8 (53.3)
年齢（歳）	平均値（SD）	41.2 (12.6)
	中央値（範囲）	44 (18.0～62.0)
年齢層		
30 歳未満	n (%)	2 (13.3)
30 歳以上 50 歳未満	n (%)	9 (60.0)
50 歳以上	n (%)	4 (26.7)
人種		
白人	n (%)	15 (100)
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	24.3 (1.9)
	中央値（範囲）	24.1 (21.6～27.9)
体重（kg）	平均値（SD）	74.5 (9.6)
	中央値（範囲）	74.9 (58.6～94.5)

引用：5.3.3.1.1 項、Table 14.1.1 改変

2.7.6.1.2.3.　有効性の結果

2.7.6.1.2.3.1.　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 の血漿中濃度

第 IX 因子：第 IX 因子の血漿中濃度の中央値は、ベースラインで 85%（範囲：63～105%）であり、投与後 2 時間で 165%に上昇し、投与後約 48 時間にはベースライン値まで低下した。測定された全ての第 IX 因子血漿中濃度のうち最高値は 213%であり、投与後 1、2 及び 4.5 時間に認められた。

第 II 因子：第 II 因子の血漿中濃度の中央値は、ベースラインで 98%（範囲：78～115%）であり、投与後 15 分で 229%に上昇し、投与後 144 時間までベースライン値に低下することはなかった（投与後 144 時間ではまだ 113%であった）。測定された全ての第 II 因子血漿中濃度のうち最高値は 265%であり、投与後 10 及び 15 分に認められた。

第 VII 因子：第 VII 因子の血漿中濃度の中央値は、ベースラインで 93%（範囲：60～113%）であり、投与後 10 分で 160%に上昇し、投与後約 48 時間にはベースライン値まで低下した。測定された全ての第 VII 因子血漿中濃度のうち最高値は 203%であり、投与後 5 及び 10 分に認められた。

第 X 因子：第 X 因子の血漿中濃度の中央値は、ベースラインで 95%（範囲：70～113%）であり、投与後 15 分で 258%に上昇し、投与後 144 時間までベースライン値に低下することはなかった（投与後 144 時間ではまだ 115%であった）。測定された全ての第 X 因子血漿中濃度のうち最高値は 380%であり、投与後 1 時間に認められた。

プロテイン C：プロテイン C の血漿中濃度の中央値は、ベースラインで 110%（範囲：78～135%）であり、投与後 10 分で 270%に上昇し、投与後 144 時間までベースライン値に低下することはなかった（投与後 144 時間ではまだ 123%であった）。測定された全てのプロテイン C 血漿中濃度のうち最高値は 320%であり、投与後 2 時間に認められた。

2.7.6.1.2.3.2.　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 の薬物動態パラメーター

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 PK パラメーターを表 2.7.6.1-4 に示す。

治験薬の各成分の被験者ごとの血漿中濃度推移を、非線形回帰によって 1 コンパートメントモデル（第 VII 因子及び第 X 因子）又は 2 コンパートメントモデル（第 IX 因子、第 II 因子及びプロテイン C）に当てはめた。一般的に、第 IX 因子、第 II 因子及びプロテイン C の血漿中濃度推移には分布相が認められた。例外として、3 例の被験者における第 IX 因子及びプロテイン C の血漿中濃度推移並びに 2 例の被験者における第 II 因子の血漿中濃度推移は、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に良好に当てはまった。

V_{ss} の中央値は、第 VII 及び第 X 因子でそれぞれ 41.8 mL/kg（体重 70 kg の場合、約 2.9 L）及び 56.1 mL/kg（体重 70 kg の場合、約 3.9 L）であり、血漿容積の範囲内であった。第 IX 因子（92.4 mL/kg）、第 II 因子（71.0 mL/kg）及びプロテイン C（62.9 mL/kg）の V_{ss} は血漿容積よりもわずかに大きかった。

CL の中央値は、第 II 及び第 X 因子並びにプロテイン C では 1.0～1.25 mL/(kg･h)（体重 70 kg の場合、約 70～84 mL/h）の範囲であったが、第 IX 及び第 VII 因子では著しく高く、それぞれ 3.6 及び 7.1 mL/(kg･h)であった。第 IX 及び第 VII 因子の速やかな消失は、終末相における $t_{1/2}$ の中央値（それぞれ 16.7 時間及び 4.2 時間）にも反映されていた。第 II 及び第 X 因子並びにプロテイン C の終末相における $t_{1/2}$ は著しく長く、中央値はそれぞれ 59.7 時間、30.7 時間及び 47.2 時間であった。

ほとんど全ての PK パラメーターで大きなばらつきが認められた。特に第 IX 因子ではばらつきが大きく、終末相の $t_{1/2}$ 及び MRT の変動係数（CV）はそれぞれ 98%及び 105%であった。第 VII 因子（CV は最大 55%）及びプロテイン C（CV は最大 67%）の PK パラメーターのばらつきも大きかった。一貫してばらつきが小さかったのは、第 X 因子の PK パラメーターのみであった（CV は 12～27%）。

表 2.7.6.1-4　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 PK パラメーター（PP 解析対象集団）

分析対象物質(N = 15)	パラメーター	中央値（範囲）	平均値（90% CI）	SD	CV (%)
第 IX 因子	分布相 $t_{1/2}$ (h) [a)]	7.0 (2.9～14.2)	7.0 (5.5～8.6)	3.0	43
	終末相 $t_{1/2}$ (h)	16.7 (9.5～127.1)	42.4 (23.5～61.4)	41.6	98
	C_{max} (%)	170 (123～213)	172.3 (159.2～185.4)	28.8	17
	用量で補正した AUC (kg･h/dL)	27.5 (14.7～76.4)	34.2 (25.8～42.6)	18.5	54
	CL (mL/[kg･h])	3.6 (1.3～6.8)	3.7 (2.9～4.4)	1.6	44
	MRT (h)	21.6 (13.3～161.2)	47.3 (24.8～69.8)	49.5	105
	V_{ss} (mL/kg)	92.4 (56.5～210.9)	114.3 (89.4～139.1)	54.6	48
第 II 因子	分布相 $t_{1/2}$ (h) [b)]	6.2 (2.3～11.4)	6.2 (5.0～7.4)	2.4	39
	終末相 $t_{1/2}$ (h)	59.7 (25.0～135.3)	60.4 (48.8～72.0)	25.5	42
	C_{max} (%)	238 (195～265)	235.7 (225.9～245.5)	21.5	9
	用量で補正した AUC (kg･h/dL)	102.8 (59.9～211.3)	113.7 (97.2～130.2)	36.3	32
	CL (mL/[kg･h])	1.0 (0.5～1.7)	1.0 (0.8～1.1)	0.3	29
	MRT (h)	81.7 (36.1～185.8)	82.0 (66.4～97.6)	34.2	42
	V_{ss} (mL/kg)	71.0 (47.5～101.0)	71.4 (65.2～77.6)	13.7	19
第 VII 因子	終末相 $t_{1/2}$ (h)	4.2 (2.1～9.2)	5.0 (4.1～5.8)	1.9	38
	C_{max} (%)	170 (118～203)	165.0 (155～175)	22.5	14
	用量で補正した AUC (kg･h/dL)	14.2 (5.7～34.7)	17.1 (13.3～20.9)	8.3	49
	CL (mL/[kg･h])	7.1 (2.9～17.6)	7.4 (5.6～9.3)	4.1	55
	MRT (h)	6.1 (3.0～13.3)	7.1 (5.9～8.4)	2.7	38
	V_{ss} (mL/kg)	41.8 (29.2～68.8)	45.0 (40.1～49.9)	10.7	24
第 X 因子	終末相 $t_{1/2}$ (h)	30.7 (16.9～43.8)	31.8 (27.8～35.7)	8.7	27
	C_{max} (%)	263 (228～380)	273.4 (256～291)	39.1	14
	用量で補正した AUC (kg･h/dL)	80.2 (57.1～117.0)	82.5 (73.1～91.9)	20.7	25
	CL (mL/[kg･h])	1.25 (0.9～1.8)	1.3 (1.1～1.4)	0.3	24
	MRT (h)	44.3 (24.3～63.2)	45.9 (40.2～51.6)	12.6	27
	V_{ss} (mL/kg)	56.1 (39.3～65.2)	55.5 (52.5～58.6)	6.7	12

表 2.7.6.1-4　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 PK パラメーター（PP 解析対象集団）（続き）

分析対象物質(N = 15)	パラメーター	中央値（範囲）	平均値（90% CI）	SD	CV (%)
プロテイン C	分布相 $t_{1/2}$ (h) [a)]	6.7 (4.7～8.7)	6.8 (6.3～7.3)	1.0	15
	終末相 $t_{1/2}$ (h)	47.2 (9.3～121.7)	49.6 (34.7～64.5)	32.7	66
	C_{max} (%)	278 (225～320)	273.8 (260～288)	30.8	11
	用量で補正した AUC (kg･h/dL)	91.0 (30.6～180.5)	93.2 (72.6～113.7)	45.2	49
	CL (mL/[kg･h])	1.1 (0.6～3.3)	1.5 (1.0～1.9)	0.9	64
	MRT (h)	57.0 (13.4～161.4)	62.4 (43.3～81.6)	42.1	67
	V_{ss} (mL/kg)	62.9 (43.9～109.3)	62.2 (54.3～70.1)	17.4	28

a) N = 12
b) N = 14
引用：5.3.3.1.1 項、Table IV 改変

2.7.6.1.2.3.3.　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 の増分 IVR

増分 IVR を表 2.7.6.1-5 に示す。

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 の増分 IVR の中央値の範囲は、1.57（第 IX 因子）～2.76（プロテイン C）であった。

表 2.7.6.1-5　増分 IVR（PP 解析対象集団）

パラメーター (N = 15)	増分 IVR ([%/IU]/kg)[a)]			
	中央値（範囲）	平均値（90% CI）	SD	CV (%)
第 IX 因子	1.57 (1.11～2.59)	1.64 (1.46～1.83)	0.40	25
第 II 因子	2.11 (1.75～2.54)	2.17 (2.05～2.28)	0.26	12
第 VII 因子	2.43 (1.67～3.27)	2.47 (2.28～2.67)	0.42	17
第 X 因子	2.08 (1.64～3.19)	2.16 (1.99～2.32)	0.36	17
プロテイン C	2.76 (2.16～3.31)	2.82 (2.67～2.97)	0.32	12

a) 増分 IVR は以下の式を用いて算出した：
増分 IVR (%/[IU/kg]) = （治験薬投与後 3 時間までの血漿中の最大活性値－ベースライン値［%］）／（体重あたりの投与量［IU/kg］）
引用：5.3.3.1.1 項、Table V 改変

2.7.6.1.2.3.4.　その他の評価項目：プロテイン S

プロテイン S の PK パラメーター及び増分 IVR を表 2.7.6.1-6 に示す。

プロテイン S の血漿中濃度推移には分布相が認められたため、被験者ごとの血漿中濃度推移を非線形回帰によって 2 コンパートメントモデルに当てはめた。

プロテイン S の血漿中濃度の中央値は、ベースラインで 84%（範囲：69～123%）であり、投与後 30 分で 162%に上昇し、投与後約 144 時間にはベースライン値まで低下した。測定された全てのプロテイン S 血漿中濃度のうち最高値は 218%であり、投与後 30 分に認められた。

V_{ss} の中央値は 76.6 mL/kg（体重 70 kg の場合、約 5.4 L）であり、プロテイン S の分布は血漿容積よりもわずかに大きかった。CL の中央値は 1.1 mL/(kg･h)（体重 70 kg の場合、約 78 mL/h）であり、その範囲は 0.7～1.8 mL/(kg･h)であった。プロテイン S の PK パラメーターのばらつきは中程度であった（CV は 15～43%）。

表 2.7.6.1-6　プロテイン S の PK パラメーター及び増分 IVR（PP 解析対象集団）

パラメーター (N = 15)	中央値（範囲）	平均値（90% CI）	SD	CV (%)
増分 IVR ([%/IU]/kg) [a)]	2.02 (1.46～2.70)	1.99 (1.84～2.15)	0.34	17
分布相 $t_{1/2}$ (h)	4.7 (0.9～7.0)	4.2 (3.4～5.0)	1.8	43
終末相 $t_{1/2}$ (h)	49.1 (33.1～83.3)	50.4 (44.3～56.5)	13.4	27
C_{max} (%)	162 (138～218)	170.2 (158.4～182.0)	25.9	15
用量で補正した AUC (kg･h/dL)	90.0 (54.7～144.1)	89.9 (79.7～100.2)	22.5	25
CL (mL/[kg･h])	1.1 (0.7～1.8)	1.2 (1.0～1.3)	0.3	25
MRT (h)	69.2 (45.3～113.5)	70.3 (61.9～78.6)	18.3	26
V_{ss} (mL/kg)	76.6 (61.9～105.0)	78.8 (73.5～84.0)	11.6	15

a) 増分 IVR は以下の式を用いて算出した：
増分 IVR (%/[IU/kg]) =（治験薬投与後 3 時間までの血漿中の最大活性値－ベースライン値［%］）／（体重あたりの投与量［IU/kg］）
引用：5.3.3.1.1 項、Table VI 改変

2.7.6.1.2.4.　安全性の結果

2.7.6.1.2.4.1.　曝露状況

15 例の被験者が治験薬の単回投与を受けた。投与量は第 IX 因子の量として 50 IU/kg（表示量）とした。実際の投与量は予定された投与量よりも約 8%多かった。投与時間の中央値は 19 分（範囲：17～23 分）、総投与容量の中央値は 150 mL（範囲：117～189 mL）、投与速度の中央値は 200 IU/分（範囲：172～212 IU/分）であった。

2.7.6.1.2.4.2.　有害事象

2.7.6.1.2.4.2.1.　有害事象の概要

有害事象の記録期間は、治験薬の投与開始から Day 8～11 の来院での最終検査までとした。本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.1-7 に示す。

15 例中 1 例の被験者に 1 件の有害事象（鼻咽頭炎）が発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1-7　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

有害事象の分類	被験者数（%） (N = 15)
全ての有害事象 a)	1 (7)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 b)	0
重篤な有害事象	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0
死亡	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡	0
投与中止に至った有害事象	0
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象	0
重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象	0

a) 記録期間は、治験薬の投与開始から Day 8～11 の来院での最終検査までとした。
b) 治験薬との因果関係が否定できない事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と評価されたものと定義した。
引用：5.3.3.1.1 項、Table 14.3.1.1 改変

本試験で報告された有害事象は、15 例中 1 例の被験者に認められた 1 件の鼻咽頭炎（SOC：感染症および寄生虫症）のみであった。本事象は非重篤であり、治験責任医師によって治験薬と「関連なし」と判断された。本事象に対して何らかの処置は行われなかった。本事象は数日後に続発症を伴うことなく回復した。

2.7.6.1.2.4.2.2.　死亡、その他の重篤な有害事象

本試験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.4.2.3.　その他の重要な有害事象

本試験では、投与中止に至った有害事象又は有害事象による試験中止は認められなかった。

2.7.6.1.2.4.3.　臨床検査値、身体的所見及びバイタルサイン

血液学的検査及び血液生化学的検査の値、尿検査所見並びに身体検査の結果に、臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.1.2.4.4.　凝固活性化マーカー

凝固活性化マーカーの経時推移を表 2.7.6.1-8 に示す。

D-ダイマーの経時的変化は認められなかった。投与後 15 分に認められた F_{1+2} 及び TAT の上昇は、BE1116 に含有されたこれらのタンパク質成分に起因すると考えられた。被験者 3 例では投与後 3 時間に TAT の最高値（それぞれ、787、710 及び 937 µg/L）が認められ、この TAT 上昇は凝固の活性化と解釈することが可能であるが、臨床的相関は認められなかった。

表 2.7.6.1-8　凝固活性化マーカーの経時推移（安全性解析対象集団）

凝固活性化マーカー（基準値）	中央値（範囲）			
	投与前	投与後 15 分	投与後 3 時間	投与後 24 時間
F_{1+2} (nmol/L) （0.4～1.1 nmol/L）	1.3 (0.9～2.3)	30.0 (22.8～328.5)	6.2 (4.1～34.5)	1.3 (0.9～24.4)
TAT (µg/L) （1.0～4.1 µg/L）	43.3 (30.5～74.5)	264.6 (71.4～2260.8)	24.4 (8.9～936.6)	25.6 (1.0～1759.9)
D-ダイマー(µg/L) （130 µg/L 未満）	115 (25～353)	110.5 (25～359)	115 (25～411)	131 (25～869)

引用：5.3.3.1.1 項、Table X

2.7.6.1.2.4.5.　ウイルス安全性

治験薬投与による、HAV、HBV、HCV、HIV 及び B19V への感染の兆候は認められなかった。

2.7.6.1.3.　まとめ

本試験により初めて、健康被験者に PCC を単回 IV 投与したときの、プロトロンビン複合体に含有された凝固因子についての詳細な PK データが明らかになった。このデータから、BE1116 の単回 IV 投与により凝固因子の血漿中濃度が十分上昇することが確認された。

本試験の結果により、凝固活性化を示す臨床検査値異常の発現頻度が低かったことを含め、BE1116 の優れた安全性プロファイルが確認された。

2.7.6.2.　BE1116_3002 試験

［5.3.5.1.1.1 項、評価資料、第 III 相臨床試験］

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

2.7.6.2.1.　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： 経口ビタミン K 拮抗薬（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： プロトロンビン時間国際標準比（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）における BE1116 の有効性を血漿と比較する。 副次的目的： 以下の項目について、両投与群を比較する： - 血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度 - 投与開始後 3 時間及び 6 時間に評価した、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 - 無作為化から PT-INR 是正までの時間 - 濃厚赤血球（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 - 本試験で規定されていない血液製剤及び／又は止血薬の使用 - 投与後 45 日の全死因死亡率 - 安全性及び忍容性 その他の目的： - 投与開始後 30 分の PT-INR を両投与群間で比較する。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	- 頭蓋内出血（ICH）が認められる被験者について、修正ランキンスケール（mRS）により Day 45 の神経学的転帰を評価する。 - 治験責任医師による止血効果の判定を両投与群間で比較する。
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	前向き、無作為化、非盲検、対照、非劣性、多施設共同試験
対象	経口 VKA 療法に起因して血液凝固第 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、急性重篤出血の治療のため抗凝固作用の速やかな是正を要する被験者

選択基準	- 18 歳以上の男女
	- 経口 VKA 療法を受けている者
	- 急性重篤出血[a]を来している者。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される。
	  - 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
	- 治験薬投与開始前 3 時間以内の PT-INR が 2 以上である者
	- 文書による同意[b]が得られた者
	[a] 以下の部位の 1 つに生じた、又は徴候のみられた出血を含む：頭蓋内、腹腔内／後腹膜、胸部、関節、筋肉、胃腸、泌尿生殖器
	[b] 「文書による同意」とは、被験者又は指定された代理者のいずれかによる同意を意味する。被験者の治療が一刻を争う緊急時においては、独立倫理委員会／治験審査委員会によって認められる場合は、簡略化した同意の下で被験者を登録してもよいこととした。ただし、試験参加を継続するため、被験者は可能な限り速やかに適切な同意文書に署名しなければならないこととした。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
除外基準	- 予想される生存期間が 3 日未満である者又は 1 日以内に手術[a]を受ける予定の者 - VKA 療法の是正だけでは抑制又は回復できないと考えられる外傷性の急性出血を来している者 - 未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリンを登録前 24 時間以内に使用した者（又は治験薬投与開始後 24 時間以内に使用すると考えられる者） - ICH を有する被験者に関する除外基準： 　- グラスゴー・コーマ・スケール（GCS）が 7 未満 　- ABC/2 法［Huttner 2006］によって評価した脳内血腫量が 30 cc 超

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	- 硬膜下血腫については、最大厚 10 mm 以上、正中偏位 5 mm 以上 - くも膜下出血については、水頭症の所見 - テント下出血 - 硬膜外血腫 - 脳室内穿破を伴う出血 - ICH 以前の mRS スコアが 3 超 - 登録前 3 箇月以内の血栓症、心筋梗塞、播種性血管内凝固、脳血管発作、一過性脳虚血発作、不安定狭心症又は重度の末梢血管疾患の既往歴がある者 - 抗リン脂質抗体症候群又はループス抗凝固因子の既往歴がある者 - 登録時に敗血症が疑われる者又は敗血症と診断された者 - 試験への組入れ前 2 週間以内に、全血、血漿、血漿分画製剤又は血小板の輸血を受けた者（ただし、PRBC の輸血は除外基準に該当しない） - 大血管の破裂がある者（例：進行癌患者） - 既存の進行性の致死的疾患によって、余命が 2 箇月未満である者 - 血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子に対する既知の阻害薬を使用した者、プロテイン C 又はプロテイン S の先天的欠乏症、ヘパリン起因性血小板減少症（II 型） - 本試験への組入れ前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 - 本試験の治験薬の成分に対する過敏症がある者又は過敏症の既往歴がある者 - 妊婦又は授乳婦 - 本試験又は CSL ベーリング社が実施した他の BE1116 の試験に登録したことがある者 [a] 診断又は治療のため最小限の侵襲的手技（例：内視鏡検査、気管支鏡検査、中心静脈カテーテル）を要する急性重篤出血を来した被験者は、重篤出血の治療のために血漿が投与される場合は除外基準に該当しないこととした。
被験者数	目標症例数：合計 212 例（BE1116 群 106 例、血漿群 106 例） 目標症例数の設定根拠： 被験者数を推定する際、止血効果が「有効」と判定される被験者は、血漿群で 85%、BE1116 群で 90%と仮定した。この仮定に基づき、両投与群に

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	83 例を登録すれば、80%を超える検出力で非劣性を証明できると想定した。推定のための信頼区間（CI）の算出には、Miettinen-Nurminen のスコア検定を用いた。脱落率を 10%と仮定すると、目標症例数は、各群 92 例、合計で 184 例となった。 治験実施計画書改訂 3.0 版では、目に見える出血及び目に見えない筋骨格系出血を有する被験者の主要評価項目の定義を変更した。その結果、改訂 3.0 版以前に登録された被験者の一部で、新しい主要評価項目の評価ができなかった。主要評価項目の判定に十分なデータが不足している可能性がある被験者は 28 例であった。そこで、本試験の検出力を確保するため、本試験の目標被験者数を 184 例に 28 例を加えた 212 例に変更した。本試験では、層別無作為化法（biased coin assignment による最小法）により被験者を登録したため、脱落及び登録の継続を考慮に入れた層別無作為化法の限度の範囲内で、各層内での均衡は維持されると考えた。 Intention-to-treat 解析対象集団（ITT） （治験薬の投与を受けたかどうか又は何らかのベースライン後の評価を行ったかどうかに関わらず、2 つの投与群のいずれかに無作為割付けされた被験者）： 合計 216 例（BE1116 群 107 例、血漿群 109 例） Intention-to-treat 安全性解析対象集団（ITT-S） （ITT の被験者のうち、割り付けられた治験薬を一部でも投与された被験者）： 合計 212 例（BE1116 群 103 例、血漿群 109 例） Intention-to-treat 有効性解析対象集団（ITT-E） （ITT-S の被験者のうち、急性重篤出血を呈し、治験薬投与前の PT-INR が 1.3 超であった被験者）： 合計 202 例（BE1116 群 98 例、血漿群 104 例） 治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団 （ITT-E の被験者のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者）： 合計 190 例（BE1116 群 93 例、血漿群 97 例）
治験薬	被験薬、用量、投与方法、ロット番号： BE1116（ロット番号：[redacted]）は凍結乾燥粉末として供給され、これを滅菌注射用水 20 mL に溶解して、静脈内（IV）注射又は注入液を調製した。溶解液中には、1 mL あたり平均 25 国際単位（IU）の第 IX 因子が含まれた。本試験では、Day 1 に BE1116 を単回 IV 投与した（投与速度は最高 210 IU/分とした）。 対照薬、用量、投与方法、ロット番号： 本試験では、Day 1 に血漿を単回 IV 投与した。また、全被験者に対して、可能な限り早い時点でビタミン K を緩徐に IV 投与した。地域の臨床指針

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>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）。ビタミン K が市販されていない国の治験実施施設には、ビタミン K を供給した。</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>Day 1 に BE1116 又は血漿を単回 IV 投与した。
BE1116 の投与量は、以下のガイドラインに従って、第 IX 因子の量とベースラインの PT-INR に基づいて設定した。

<table><tr><th>ベースラインの PT-INR</th><th>BE1116 の投与量 a)
（第 IX 因子の量として［IU/kg］）</th></tr><tr><td>2～<4</td><td>25</td></tr><tr><td>4～6</td><td>35</td></tr><tr><td>>6</td><td>50</td></tr></table>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。

血漿の投与量は、ベースラインの PT-INR に基づき、以下のガイドラインに従って設定した。

<table><tr><th>ベースラインの PT-INR</th><th>血漿の投与量 a)（mL/kg）</th></tr><tr><td>2～<4</td><td>10</td></tr><tr><td>4～6</td><td>12</td></tr><tr><td>>6</td><td>15</td></tr></table>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。

ビタミン K の投与量はアメリカ胸部医学会ガイドラインに基づいて設定するか、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）。</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>最長 90 日間</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td>有効性評価</td><td>主要有効性評価項目：
主要評価項目は、治験薬投与開始から投与開始後 24 時間までの間に評価した止血効果とした。止血効果は、盲検化された独立委員会（評価項目判定委員会［EAB］）が事前に規定した定義に基づいて、「優」、「良」又は「劣／無」のいずれかに評価した。ただし、米国食品医薬品局（FDA）の要求に応じて、治験実施計画書改訂 3.0 版では、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測定時点を、旧版の投与開始後 3 時間及び 6 時間から、投与終了後 1 時間及び 4 時間に変更した。止血効果は「有効」又は「無効」の 2 値評価項目で判定し、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」とした。

共主要有効性評価項目：
有効性の共主要評価項目は、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。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	副次的有効性評価項目： - 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 の血漿中濃度の増加（増分生体内回収率［IVR］及び従来の IVR による評価） - 治験実施計画書旧版の規定による止血効果の評価（目に見える出血及び目に見えない筋骨格系出血を有する被験者で、投与開始後 3 時間及び 6 時間に評価を実施）に基づく止血効果の副次的判定 - 投与開始から PT-INR 是正までの時間 - 無作為化から PT-INR 是正までの時間 - 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 - 無作為化から投与開始後 24 時間までの、他の血液製剤及び／又は止血薬の使用 - 投与後 45 日の全死因死亡率 その他の有効性評価項目： - 投与開始後 30 分の PT-INR が 1.3 以下へ低下した被験者の割合 - ICH を有する被験者のみ：mRS スコアにより評価した 24 時間後及び Day 45 における神経学的転帰 - 治験責任医師による止血効果の判定 医療環境の利用： - 緊急治療室の滞在時間 - 入院時間（集中治療室・救急医療室滞在時間、一般病棟滞在時間） - 45 日以内に発症した治験薬に関連する合併症による再入院
安全性評価	- 治験薬投与後に発現した有害事象（以下有害事象と表記） - バイタルサイン（血圧、脈拍及び呼吸数） - 身体検査 - 血液学的検査（ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数） - 凝固活性化マーカー（プロトロンビンフラグメント 1+2［F_{1+2}］、トロンビン・アンチトロンビン複合体［TAT］及び D-ダイマー）並びに血栓症の臨床徴候及び症状 ウイルス安全性｛投与前後のウイルス抗体の力価（ヒト免疫不全ウイルス 1 型［HIV-1］及び 2 型［HIV-2］、A 型肝炎ウイルス［HAV］、C 型肝炎ウイルス［HCV］及びパルボウイルス B19［B19V］）、B 型肝炎ウイルス（HBV）表面抗原、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）解析（HAV、HBV、HCV、HIV-1 及び B19V）｝

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計手法	有効性： 主要評価項目及び共主要評価項目の有効性解析は全て、ITT、ITT-E 及び PP 解析対象集団を対象として実施した。ITT-E には、無作為化され、治験薬を一部でも投与された全ての被験者のうち、急性重篤出血を呈し、治験薬投与前の PT-INR が 1.3 超であった被験者を含めた。ただし、治験実施計画書改訂 3.0 版以前に目に見える出血群及び目に見えない筋骨格系出血群に登録され、EAB による主要評価項目判定のための情報が不足していた被験者は、止血効果の評価を「劣／無」とし、ITT-E から除外した。 主要評価項目： 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。 また、感度分析として、全ての被験者を投与終了後 4 時間に評価した解析及び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。 共主要評価項目： 主要評価項目で 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。 特定の部分集団（国／地域、年齢層、性別、人種、VKA の種類、VKA 療法の理由及び急性出血の種類を含む）に対して、主要評価項目及び共主要評価項目の解析を再度実施した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	副次的評価項目： 副次的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。 安全性： ITT-S 及び特定の部分集団を対象として、安全性データを記述的に解析した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 12.0 に従ってコード化した。有害事象、因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、因果関係が否定できない重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。また、有害事象を事前に規定した部分集団別（年齢層、性別、人種、国／地域、発現時期、VKA による前治療、VKA 療法の理由及び用量）に集計した。
実施国及び実施施設数	38 施設（米国内 26 施設及び米国外 12 施設）で試験を開始、うち 37 施設（米国内 25 施設及び米国外 12 施設）で被験者を登録
実施期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の追跡調査終了日）

表 2.7.6.2-2　観察・検査及び評価スケジュール

各被験者は、Day 1 に以下のいずれかの治験薬の単回投与を受けた： ベースラインの PT-INR に基づき、25、35 又は 50 IU/kg の第 IX 因子を投与するために十分な用量の BE1116 又は、ベースラインの PT-INR に基づき、10、12 又は 15 mL/kg の血漿 また、各被験者にビタミン K を緩徐に IV 投与した。	検査施設	Day 1											Day 10	Day 45	Day 90
		投与前	投与開始後 30 分	投与開始後 1 時間	投与終了後 30 分 j)	投与終了後 1 時間 l)	投与開始後 3 時間	投与終了後 4 時間 l)	投与開始後 6 時間	投与開始後 12 時間	投与開始後 24 時間	施設からの退院	投与開始後 7 ～ 11 日	投与開始後 43 ～ 51 日	投与開始後 86 ～ 96 日
文書による同意／選択・除外基準／無作為化		X													
ベースラインの疾患特性 a)		X													
身体検査 a)		X											X		
バイタルサイン（血圧、脈拍及び呼吸数）		X				X l)	X	X l)	X		X				
CT 検査（ICH を有する被験者）		X i)					X i)				X i)				
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ） g)	各施設の検査室	X													
採血：血液学的検査 b)		X k)					X		X		X				
ABO 式血液型検査		X													
凝固検査（PT-INR） b)		X	X	X	X		X		X	X	X				
採血：ウイルス血清学／PCR 検査 b)	Covance 社	X c)											X d)	X e)	X e)
採血：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 b)	CSL ベーリング社	X	X	X			X		X	X	X				
採血：D-ダイマー、TAT 及び F_{1+2} b)		X		X							X				
輸血の必要性											X h)				
採血：保存用検体	Covance 社	X											X	X	
止血効果 f)						X l)	X l)	X l)	X l)		X m)				
併用薬		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X n)	
神経学的転帰（GCS）（ICH を有する被験者）		X									X			X	
神経学的転帰（mRS）（ICH を有する被験者）		X									X	X		X	

a) 既往歴（経口 VKA 療法を含む）、生年月日、体重、身長、性別及び民族性。ICH を有する被験者では、急性 ICH を発症する前の mRS スコア及び GCS。身体検査は、以下の身体カテゴリーにおける異常の有無の確認からなる：一般的外観、皮膚、眼／耳／鼻／喉、心血管、胸部／胸、腹部、神経、リンパ節及び脊椎

／四肢。被験者は、その基礎疾患により血栓性疾患のリスクを有することから、深部静脈血栓症の徴候（例：一側性の浮腫及び／又は脚の痛み）及び肺塞栓症の徴候（例：胸痛、呼吸困難又は頻呼吸）には特に注意しなければならないこととした。

b) 部分的な血液学的検査（血小板数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）及び PT-INR は各施設の検査室で測定した。凝固因子及び凝固活性化マーカーの測定並びにウイルス安全性検査は中央検査機関で実施した。
c) ウイルス抗体（HAV、HCV、HIV-1/-2 及び B19V）、HBV 表面抗原及び PCR 解析（HAV、HBV、HCV、HIV-1 及び B19V）
d) PCR 解析（B19V）
e) ウイルス抗体（HIV-1/-2 及び HAV）及び PCR 解析（HAV、HBV、HCV 及び HIV-1）。Day 90 では、ウイルス抗体（HIV-1/-2）及び PCR 解析（HCV）のみ
f) 止血効果の評価と関連するその他の詳細についても記録した（内視鏡検査結果、経鼻胃管からの吸引、タール様便、血尿、CT 検査結果及び無作為化から投与後 24 時間までの目に見える出血に関する記述など）。
g) 地域の法律によって定められている場合は、妊娠検査は試験期間中 4 週間ごとに繰り返さなければならないこととした。
h) 無作為化から治験薬投与開始後 24 時間までの、他の血液製剤及び止血剤の使用についても記録した。
i) 各 ICH 被験者について、同一の CT 装置及び機器を用いて 3 回の CT スキャンを実施した。さらに、可能であれば、同一の放射線医師が画像を診断しなければならないこととした。治験実施計画書の要件を遵守するため、治験薬投与はベースラインの CT 検査の 1 時間以内に開始し、投与終了は初回 CT 検査から 2 時間を超えないことを目標とした。
j) 採血時間が許容時間内である場合、投与終了後 30 分の採血は、BE1116 群では投与開始後 1 時間の採血と組み合わせて実施してよいこととし、血漿群では投与開始後 1、3、6 又は 12 時間の採血と組み合わせて実施してよいこととした。
k) 治験薬投与前における血液学的検査のための血液検体は、投与開始前 30 分以内に採取しなければならないこととした。
l) 目に見える出血及び目に見えない筋骨格系出血の評価のみ
m) 投与開始後 24 時間における主要評価
n) 重篤な有害事象のみ

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 4

2.7.6.2.2.　試験成績

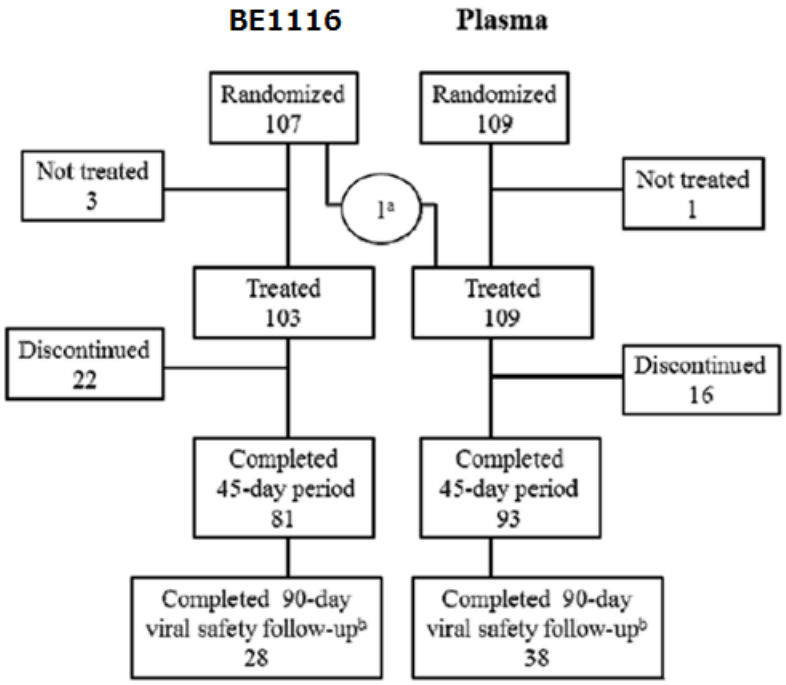
2.7.6.2.2.1.　　被験者の内訳

本試験における被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に、解析したデータセットを表 2.7.6.2-3 に示す。

本試験では合計 216 例を登録し、BE1116 群（107 例）又は血漿群（109 例）に無作為割付けした。合計 212 例が BE1116（103 例）又は血漿（109 例）の投与を受けた。治験薬投与を受けた被験者のうち、BE1116 群の 81 例（78.6%）及び血漿群の 93 例（85.3%）が Day 45 の追跡調査の来院を完了した。なお、治験実施計画書改訂 3.0 版において、FDA の要求に応じて試験期間を 45 日間から 90 日間に延長し、Day 90 に追加のウイルス安全性評価を実施した。治験薬投与を受けた被験者のうち、Day 90 の追跡調査の来院を完了した被験者は、BE1116 群では 28 例（27.2%）、血漿群では 38 例（34.9%）であった。Day 90 の追跡調査の来院以前に、無作為化された被験者のうち、BE1116 群の 25 例（23.4%）及び血漿群の 17 例（15.6%）が試験を中止した（治験薬投与前に試験中止した被験者を含む）。BE1116 群における中止理由は、死亡／重篤な有害事象（10 例）、追跡不能（9 例）、被験者の同意撤回（3 例）、その他の理由（2 例）及び有害事象（1 例）であった。血漿群における中止理由は、死亡／重篤な有害事象（5 例）、追跡不能（4 例）、被験者の同意撤回（7 例）及び治験実施計画書違反（1 例）であった。

本試験に組み入れられた被験者 216 例（BE1116 群 107 例、血漿群 109 例）を ITT とした。ITT-S には 212 例（BE1116 群 104 例、血漿群 108 例）を含めた。ただし、BE1116 群に無作為化されたが、血漿の投与を受けた被験者 314011 については、ITT 及び ITT-E では BE1116 群に含め、ITT-S では血漿群に含めた。そのため、ITT-S には、BE1116 の投与を受けた 103 例と血漿の投与を受けた 109 例が含まれた。ITT から 14 例（BE1116 群 9 例、血漿群 5 例）を除外した 202 例（BE1116 群 98 例、血漿群 104 例）を ITT-E とした。ITT-E から重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた 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）を PP 解析対象集団とした（図 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-3 参照）。

図 2.7.6.2-1　被験者の内訳



a) 被験者 314011 は BE1116 群に無作為化されたが、血漿の投与を受けた。
b) 治験実施計画書改訂 3.0 版によって追加された追跡調査
引用：5.3.5.1.1.1 項、Figure 1

表 2.7.6.2-3　解析したデータセット

データセット（解析対象集団）	被験者数（%）		
	BE1116 群 (N = 107)	血漿群 (N = 109)	全体 (N = 216)
ITT (as randomized)	107 (100)	109 (100)	216 (100)
ITT-S (as treated)	103 (96.3)	109 (100)	212 (98.1)
ITT-E (as randomized)	98 (91.6)	104 (95.4)	202 (93.5)
PP	93 (86.9)	97 (89.0)	190 (88.0)

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 10

重大な治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6.2-4 に示す。

重大な治験実施計画書からの逸脱があった被験者数は合計 15 例であり、BE1116 群（7 例）と血漿群（8 例）で同程度であった。

表 2.7.6.2-4　重大な治験実施計画書からの逸脱（ITT）

重大な治験実施計画書からの逸脱	被験者数（被験者番号）	
	BE1116 群 (N = 107)	血漿群 (N = 109)
重大な治験実施計画書からの逸脱が 1 件以上あった被験者数 [a)]	7	8
有効性の主要評価項目が欠測であった被験者数	4 (018002, 029001[b)], 052009[b)], 601001)	3 (018008, 027001, 030006)
実際の投与量が予定投与量の 70%未満であった被験者数 [c)]	0	4 (002006, 002016, 030022, 101010)
治験薬投与前の PT-INR が 2 未満であった被験者数	2 (030020, 038004)	1 (013005)
割付けと異なる治験薬の投与を受けた被験者数	1 (314011)	0

a) データベースロック前に、盲検化されたデータ検討会議で決定した。
b) 被験者 029001 及び 052009（治験実施計画書改訂 3.0 版以前に登録された、目に見えない筋骨格系出血の被験者）は ITT-E 及び PP 解析対象集団の両方から除外した。
c) 治験薬への不耐、有害事象又は医学的状態が原因であった場合を除く。
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 9

2.7.6.2.2.2.　被験者背景

2.7.6.2.2.2.1.　人口統計学的特性

本試験の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-5 に示す。

BE1116 群と血漿群の被験者の人口統計学的特性は類似していた。被験者のほとんどは白人（BE1116 群 94.9%、血漿群 84.6%）で、非ヒスパニック系／非ラテン系（BE1116 群 91.8%、血漿群 95.2%）であった。また、欧州の被験者（BE1116 群 30.6%、血漿群 30.8%）よりも米国の被験者（BE1116 群 69.4%、血漿群 69.2%）のほうが多かった。

表 2.7.6.2-5　人口統計学的特性（ITT-E）

パラメーター	統計量	BE1116 群 (N = 98)	血漿群 (N = 104)
性別			
女性	n (%)	48 (49.0)	53 (51.0)
男性	n (%)	50 (51.0)	51 (49.0)
年齢（歳）	平均値（SD）	69.8 (13.93)	69.8 (12.78)
	範囲	29.0～96.0	26.0～92.0
年齢層			
65 歳未満	n (%)	33 (33.7)	31 (29.8)
65 歳以上 75 歳未満	n (%)	24 (24.5)	29 (27.9)
75 歳以上	n (%)	41 (41.8)	44 (42.3)
人種			
白人	n (%)	93 (94.9)	88 (84.6)
白人以外	n (%)	5 (5.1)	16 (15.4)
民族性			
非ヒスパニック系／非ラテン系	n (%)	90 (91.8)	99 (95.2)
ヒスパニック系／ラテン系	n (%)	8 (8.2)	5 (4.8)
国／地域			
欧州	n (%)	30 (30.6)	32 (30.8)
米国	n (%)	68 (69.4)	72 (69.2)
体重（kg）	平均値（SD）	78.70 (23.30)	78.39 (21.12)
	範囲	45.4～200.5	46.4～142.3
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	27.66 (8.54)	27.64 (6.47)
	範囲	17.2～75.9	17.0～49.4

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 11

2.7.6.2.2.2.2.　ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.2-6 に示す。

BE1116 群と血漿群の被験者で、急性出血の種類及び経口 VKA 療法の理由は類似していた（表 2.7.6.2-6 参照）。VKA の初回投与から治験薬投与開始までの期間についても両投与群で同程度であり、中央値（範囲）は BE1116 群では 720 日（3～8476 日）、血漿群では 757 日（3～10734 日）であった。

表 2.7.6.2-6　ベースラインの疾患特性（ITT-E）

パラメーター	被験者数（%）	
	BE1116 群 (N = 98)	血漿群 (N = 104)
急性出血の種類		
目に見えない消化管出血	55 (56.1)	58 (55.8)
目に見える出血	16 (16.3)	21 (20.2)
頭蓋内出血	12 (12.2)	12 (11.5)
その他の目に見えない出血	8 (8.2)	6 (5.8)
目に見えない筋骨格系出血	7 (7.1)	7 (6.7)
経口 VKA 療法の理由		
不整脈	56 (57.1)	53 (51.0)
TEE	18 (18.4)	21 (20.2)
人工心臓弁又は人工関節	13 (13.3)	13 (12.5)
血管疾患	10 (10.2)	13 (12.5)
その他	1 (1.0)	4 (3.8)

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 12

2.7.6.2.2.2.3.　前治療及び併用療法

本試験への登録前 2 週間以内に使用された抗血栓薬は、BE1116 群と血漿群で類似していた。最もよく用いられた抗血栓薬はいずれの投与群においてもワルファリン、アセノクマロール及びクロピドグレルであった。

その他の前治療薬は、両投与群で全般的に一致していた。BE1116 群と血漿群で最もよく用いられた前治療薬には、β 遮断薬（BE1116 群 51%、血漿群 55%）、消化性潰瘍及び胃食道逆流症に対する薬剤（BE1116 群 46%、血漿群 52%）、脂質改善薬（単剤）（BE1116 群 44%、血漿群 44%）並びにアンジオテンシン変換酵素阻害薬（単剤）（BE1116 群 32%、血漿群 41%）が含まれた。

治験薬の投与開始後、最初の 24 時間に併用された抗血栓薬は両投与群で類似していた。最もよく用いられた抗血栓薬は、未分画及び低分子量ヘパリン並びにクロピドグレルであった。

Day 10 までに治験薬以外の血液製剤が用いられた被験者の割合は、BE1116 群で 53%、血漿群で 55%と、両投与群で同程度であった。これらの被験者のほとんどでは赤血球（BE1116 群 51%、血漿群 47%）又は治験薬以外の血漿（BE1116 群 10%、血漿群 15%）が用いられ、その他の製剤は 1 例又は 2 例の被験者で用いられた：ヘタスターチ（BE1116 群 2 例、血漿群 2 例）、血小板（BE1116 群 2 例、血漿群 1 例）、濃厚血小板（BE1116 群 1 例、血漿群 1 例）、ヒトアルブミン（BE1116 群 1 例）、アルブミン（BE1116 群 1 例）、ポリゲリン（血漿群 1 例）及び白血球除去赤血球（血漿群 1 例）。また、BE1116 群の 1 例は Day 4 に遺伝子組換え第 VIIa 因子の投与を受けた。

BE1116 群と血漿群の被験者で Day 10 までに最もよく用いられたその他の併用薬には、消化性潰瘍及び胃食道逆流症に対する薬剤、β 遮断薬、静注液中の添加剤、オピオイド及び緩下剤が含まれた。用いられたその他の併用薬は両投与群で類似していた。

2.7.6.2.2.3.　有効性の結果

2.7.6.2.2.3.1.　有効性の主要評価項目

2.7.6.2.2.3.1.1.　主解析

止血効果の主要判定を表 2.7.6.2-7 に示す。主要有効性解析は、盲検化された EAB が止血効果を「有効」(「優」又は「良」) と判定し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。

止血効果が「有効」の被験者の割合は、BE1116 群で 72.4%、血漿群で 65.4%であった。投与群間差（BE1116 群－血漿群）は 7.1%（95% CI：–5.8～19.9%）であり、BE1116 の血漿に対する非劣性（95% CI の下限−10%超）が証明されたが、優越性（95% CI の下限 0%超）は証明できなかった。

表 2.7.6.2-7　止血効果の主要判定（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」は、盲検化された EAB による止血効果の評価が「優」又は「良」の場合と定義した。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評価した。

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

2.7.6.2.2.3.1.2.　感度分析

FDA の要求に応じて、治験実施計画書改訂 3.0 版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評価項目を変更した。すなわち、止血効果の判定時点を、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 時間に変更した。したがって、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、以下の感度分析を実施した。

- 改訂 3.0 版以前に登録され、主要評価項目の判定に十分なデータが不足していたため ITT-E から除外された 2 例を含めた解析。ただし、当該被験者における止血効果の評価を「劣／無」とした場合（解析 1.1）と、EAB による副次的判定を用いた場合（副次的判定が得られない場合は止血効果の評価を「劣／無」とした）（解析 1.2）の 2 通りの解析を実施した。
- 投与終了後 4 時間（解析 2.1）及び 1 時間（解析 2.2）の各時点での解析。ただし、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では症例報告書の評価を使用し、それ以外の被験者では EAB による主要判定結果を使用した。

解析 1.1 における投与群間差（BE1116 群－血漿群）は 5.6%（95% CI：–7.2～18.4%）、解析 1.2 における投与群間差（BE1116 群－血漿群）は 7.6%（95% CI：–5.1～20.3%）であった。解析 2.1 における投与群間差（BE1116 群－血漿群）は 3.8%（95% CI：–9.4～17.0%）、解析 2.2 における投与群間差（BE1116 群－血漿群）は 2.6%（95% CI：–10.9～16.1%）であった。解析 2.2 において 95% CI の下限がわずかに−10%を下回ったことを除き、これら 4 つの感度分析の結果は主解析と同様であり、BE1116 の血漿に対する非劣性が証明された。

また、臨床検査のデータ及び検査法に不備が判明した[redacted]の 1 治験実施施設（施設番号：[redacted]）の被験者 19 例（BE1116 群 10 例、血漿群 9 例）を除外した解析を実施したところ、投与群間差（BE1116 群－血漿群）は 8.3%（95% CI：–5.4～22.1%）であり、主解析と同様に、BE1116 の血漿に対する非劣性（95% CI の下限−10%超）が証明されたが、優越性（95% CI の下限 0%超）は証明できなかった。

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=0.5042、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

2.7.6.2.2.3.2.　有効性の共主要評価項目

2.7.6.2.2.3.2.1.　主解析

PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合を表 2.7.6.2-8 に示す。

共主要評価項目である 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%）のほうが血漿群（9.6%）よりも高かった。投与群間差（BE1116 群－血漿群）は 52.6%（95% CI：39.4～65.9%）であり、BE1116 の血漿に対する非劣性（95% CI の下限−10%超）及び優越性（95% CI の下限 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から算出したリスク比（BE1116 群／血漿群）は 6.47（95% CI：3.52～11.90）であった。

表 2.7.6.2-8　PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（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)	
PT-INR の速やかな低下[a)]	61 (62.2) [52.6; 71.8]	10 (9.6) [3.9; 15.3]	52.6 [39.4; 65.9]

a) 投与終了後 30 分以内に PT-INR が 1.3 以下へ低下と定義
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 22

2.7.6.2.2.3.2.2.　感度分析

FDA の要求に応じて、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。本感度分析の結果は主解析と同様であり、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 61.2%、血漿群で 9.6%であった。リスク比（BE1116 群／血漿群）は 6.37（95% CI：3.46～11.72）であった。

また、臨床検査のデータ及び検査法に不備が判明した[redacted]の 1 治験実施施設（施設番号：[redacted]）の被験者 19 例（BE1116 群 10 例、血漿群 9 例）を除外した解析を実施したところ、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 62.5%、血漿群で 10.5%であった。投与群間差（BE1116 群－血漿群）は 52.0%（95% CI：38.1～65.9%）であり、BE1116 の血漿に対する非劣性（95% CI の下限−10%超）及び優越性（95% CI の下限 0%超）が証明された。

2.7.6.2.2.3.3.　有効性の副次的評価項目

2.7.6.2.2.3.3.1.　止血効果の副次的判定

止血効果の副次的判定を表 2.7.6.2-9 に示す。

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 による判定）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（95% CI の下限−10%超）が証明されたが、優越性（95% CI の下限 0%超）は証明できなかった。

表 2.7.6.2-9　止血効果の副次的判定（ITT-E）

判定	被験者数（%）[95% CI]		投与群間差（BE1116 群－血漿群）（%）[95% CI][b)]
	BR1116 群 (N = 98)	血漿群 (N = 104)	
止血効果が「有効」[a)]	72 (73.5) [64.7; 82.2]	70 (67.3) [58.3; 76.3]	6.2 [–6.5; 18.8]

a) 「有効」は、盲検化された EAB による止血効果の評価が「優」又は「良」の場合と定義した。なお、副次的判定では、投与開始後 3 時間及び 6 時間の測定時点を用いて評価した。
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 24 改変

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）。

2.7.6.2.2.3.3.2.　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 の血漿中濃度の増加（増分 IVR 及び従来の IVR による評価）

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 の血漿中濃度の増加（増分 IVR 及び従来の IVR による評価）を表 2.7.6.2-10 に示す。

BE1116 を投与したときの血液凝固第 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 の増分 IVR の範囲は、1.29 (IU/dL)/(IU/kg)（第 IX 因子）～2.17 (IU/dL)/(IU/kg)（プロテイン S）であった。また、従来の IVR の範囲は 56%（第 IX 因子）～96%（第 VII 因子）であった。

表 2.7.6.2-10　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 の血漿中濃度の増加（増分 IVR 及び従来の IVR による評価）（ITT-E）

パラメーター	N	平均値（SD）	最小値／最大値
第 II 因子			
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg])[a)]	97	2.00 (0.879)	–0.3/4.8
従来の IVR [%][a)]	91	85.83 (37.208)	–13.9/224.8
第 VII 因子			
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg])[a)]	97	2.15 (2.958)	–1.8/20.9
従来の IVR [%][a)]	91	96.09 (139.192)	–74.5/987.6
第 IX 因子			
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg])[a)]	97	1.29 (0.711)	–0.7/4.0
従来の IVR [%][a)]	91	55.98 (32.422)	–31.4/174.6
第 X 因子			
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg])[a)]	97	1.96 (0.871)	–0.2/4.7
従来の IVR [%][a)]	91	84.72 (36.622)	–8.0/221.8
プロテイン C			
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg])[a)]	97	2.04 (0.958)	–0.5/5.0
従来の IVR [%][a)]	91	88.59 (41.848)	–22.6/235.1
プロテイン S			
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg])[a)]	97	2.17 (1.661)	–2.2/9.7
従来の IVR [%][a)]	91	92.91 (76.539)	–99.1/504.7

a) 増分 IVR 及び従来の IVR は以下の式を用いて算出した：
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg]) =（血漿中の活性上昇量［IU/dL］）／（体重あたりの投与量［IU/kg］）、
従来の IVR (%) = 100 ×（実際の活性上昇値／上昇期待値）
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 27

2.7.6.2.2.3.3.3.　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

投与開始後 24 時間までの血液凝固第 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 の血漿中濃度を表 2.7.6.2-11 に示し、各時点の四分位点別、ベースラインの PT-INR に基づく用量別の血漿中濃度を表 2.7.6.2-12 に示す。

BE1116 群では、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 及びプロテイン S の血漿中濃度は投与開始後 30 分以内に 50%を超えて急速に上昇した。一方、血漿群における上昇ははるかに小さく、投与開始後 30 分の因子濃度が 50%に達したのはプロテイン C（50.9%）のみであった。BE1116 群における各因子濃度の上昇は、投与開始後 24 時間まで維持された。血漿群では、各因子濃度は緩やかに上昇し、投与開始後 24 時間にほとんどの因子で BE1116 群と同程度となった。各因子濃度には、投与開始後 3～24 時間の時点まで、投与群間で統計学的有意差が認められた（Wilcoxon 両側検定）。第 VII 及び第 IX 因子の血漿中濃度は、いずれの投与群においても最終測定時点まで持続的に上昇した。このことは、ビタミン K 投与による影響と一致していた。

BE1116 群では、ベースラインの PT-INR に基づく 3 用量群（25、35 又は 50 IU/kg）のいずれにおいても、血漿中の各因子濃度に堅調な上昇が認められた。投与開始後 30 分までに、全ての PT-INR に応じた用量別部分集団で PT-INR が速やかに是正され、各 PT-INR に応じた用量別部分集団の第一四分位点に当たる被験者でも正常な止血に十分な因子濃度が認められた（第一四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）。BE1116 の投与後、PT-INR に応じた用量別部分集団の第三四分位点で認められた因子濃度は基準値上限を超えなかった。消失半減期が最も長い因子である第 II 因子の場合でも、第三四分位点の被験者における投与開始後 24 時間の濃度は基準値の 100%未満であった。したがって、BE1116 を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超過することなく速やかに補充されることが確認された。

表 2.7.6.2-11　投与開始後 24 時間までの血液凝固第 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 の血漿中濃度（ITT-E）

分析対象物質	投与群	投与開始からの各時点における血漿中濃度（%、平均値［SD］）						
		投与前	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：N = 98（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：N = 104（各因子の解析に用いた最大の例数は、BE1116 群 N = 98 及び血漿群 N = 103 であった）。
* 血漿群との比較において統計学的有意差あり（Wilcoxon 両側検定）
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 29

表 2.7.6.2-12　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（ITT-E）

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 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 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 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 2.7.6.2-12　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（ITT-E）（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

各因子の解析に用いた最大の例数は、BE1116：N = 46（25 IU/kg）、N = 24（35 IU/kg）、N = 27（50 IU/kg）；血漿：N = 53（10 mL/kg）、N = 20（12 mL/kg）、N = 30（15 mL/kg）であった。
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 30

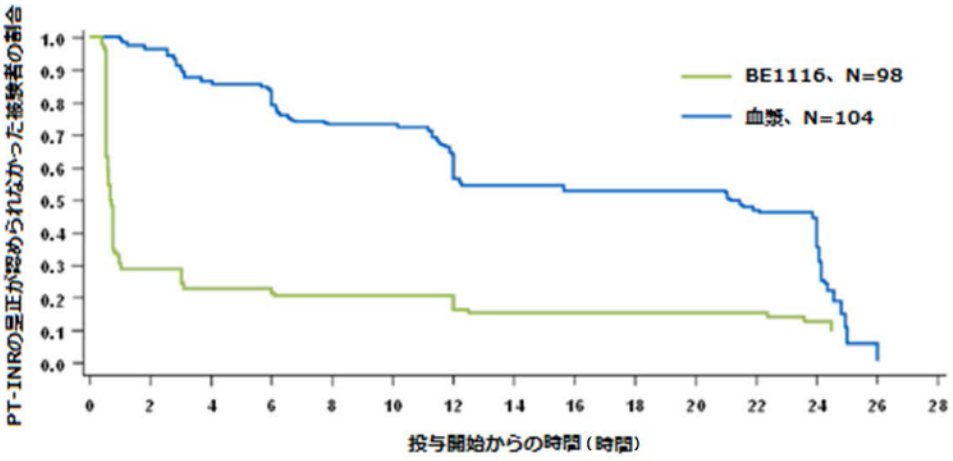
臨床検査のデータ及び検査法に不備が判明した[redacted]の 1 治験実施施設（施設番号：[redacted]）の被験者を除外した場合の血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度は、施設 314 の被験者を含んだ場合とほぼ同程度であった。

2.7.6.2.2.3.3.4.　PT-INR 是正までの時間

投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-2 に示す。

投与開始から PT-INR 是正までの時間は、BE1116 群のほうが血漿群よりも短かった。投与開始後 1 時間の時点では、BE1116 群の 69%の被験者で PT-INR が是正されたのに対して、血漿群で PT-INR が是正された被験者はいなかった。この傾向は投与開始後 3 時間（BE1116 群 71%、血漿群 9%）、6 時間（BE1116 群 78%、血漿群 16%）及び 12 時間（BE1116 群 80%、血漿群 36%）でも持続し、投与開始後 24 時間においても依然として認められた（BE1116 群 88%、血漿群 58%）。

図 2.7.6.2-2　投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線
（ITT-E）

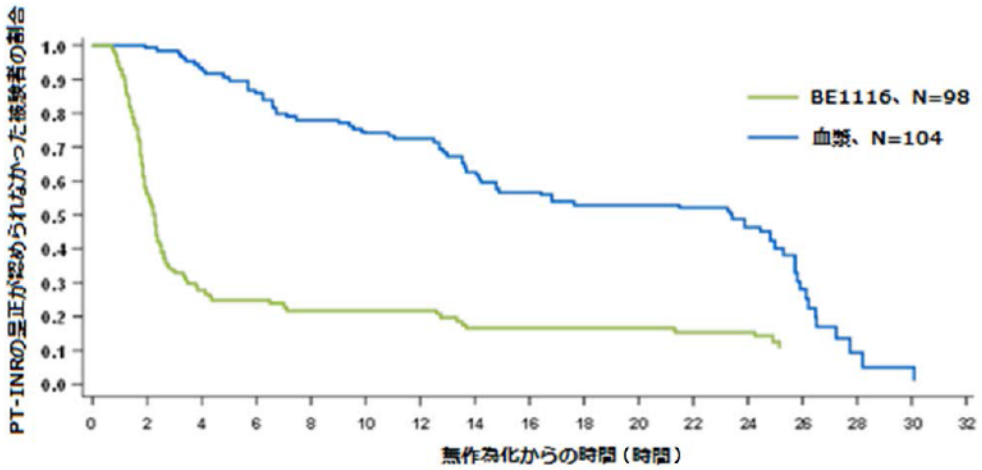


引用：5.3.5.1.1.1 項、Figure 2

無作為化から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2-3 に示す。

無作為化から PT-INR 是正までの時間についても、BE1116 群のほうが血漿群より短かった（図 2.7.6.2-3 参照）。初回測定時点（無作為化後 2.5 時間）では、PT-INR が是正された被験者の割合は BE1116 群で 59%であったのに対して、血漿群では 2%であった。この傾向は無作為化後 3 時間（BE1116 群 67%、血漿群 2%）及び 8 時間（BE1116 群 79%、血漿群 22%）でも持続し、無作為化後 14 時間においても依然として認められた（BE1116 群 84%、血漿群 38%）。

図 2.7.6.2-3　無作為化から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線
（ITT-E）



引用：5.3.5.1.1.1 項、Figure 3

2.7.6.2.2.3.3.5.　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

被験者あたりの PRBC の総輸血量（平均値±標準偏差［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）。

臨床検査のデータ及び検査法に不備が判明した[redacted]の 1 治験実施施設（施設番号：[redacted]）の被験者を除外した場合も、同様の結果が得られた。

2.7.6.2.2.3.3.6.　他の血液製剤及び／又は止血薬の使用（PRBC を除く）

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）。

2.7.6.2.2.3.3.7.　投与後 45 日の全死因死亡率

投与後 45 日の全死因死亡率の要約を表 2.7.6.2-13 に示す。

投与後 45 日において、BE1116 群の 9 例及び血漿群の 5 例に死亡が認められた。投与後 45 日で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。

表 2.7.6.2-13　投与後 45 日の全死因死亡率の要約（ITT-E）

パラメーター	BE1116 群 (N = 98)	血漿群 (N = 104)	BE1116 群／血漿群の リスク比 [95% CI]
死亡例数 投与後 45 日の死亡率（%）	9 9.2	5 4.8	- 1.91 [0.66; 5.50]

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 31

臨床検査のデータ及び検査法に不備が判明した[redacted]の 1 治験実施施設（施設番号：[redacted]）の被験者を除外した場合も、同様の結果が得られた。

2.7.6.2.2.3.4.　有効性のその他の評価項目

2.7.6.2.2.3.4.1.　投与開始後 30 分の PT-INR の 1.3 以下への低下

BE1116 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 58 例（59.2%）であった。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。血漿群で PT-INR 1.3 以下を達成し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。

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」とした場合の感度分析を実施した。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。

2.7.6.2.2.3.4.2.　目に見える出血を有する被験者に関するレスポンダー解析

目に見える出血を有する被験者（BE1116 群 16 例、血漿群 21 例）のうち、レスポンダー（投与開始から 24 時間以内に止血が完了することと定義）であった被験者の割合は、BE1116 群で 93.8%（16 例中 15 例）、血漿群で 85.7%（21 例中 18 例）であった。投与群間差（BE1116 群－血漿群）は 8.1%であり、統計学的に有意ではなかった（p=0.6184、Fisher 正確確率検定）。

2.7.6.2.2.3.4.3.　ICH を有する被験者おける神経学的転機

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 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 mRS スコアは 2.0 であったが、Day 45 には 1.7 に低下した。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。

2.7.6.2.2.3.4.4.　交絡因子の解析

ロジスティック回帰分析を用いて、有効性の主要評価項目に以下の交絡因子が及ぼす影響について評価した：特定の併用療法（強力な抗血小板療法及びヘパリン療法）、投与群（BE1116群及び血漿群）、出血の種類（目に見える出血、目に見えない消化管出血、頭蓋内出血、筋骨格系出血及びその他の目に見えない出血）。有効性の主要評価項目に強い影響を及ぼす交絡因子はなく、いずれの交絡因子も統計学的に有意ではなかった。

2.7.6.2.2.3.4.5.　治験責任医師による止血効果の判定

盲検化されていない治験責任医師が止血効果を「有効」（「優」又は「良」）と判定した被験者の割合は、BE1116 群（77 例、78.6%）と血漿群（76 例、73.1%）で同程度であり、盲検化された EAB による判定とほぼ一致していた。

2.7.6.2.2.3.5.　部分集団解析

国／地域、年齢層、性別、人種、VKA の種類、VKA 療法の理由及び急性重篤出血の種類を含む様々な部分集団を用いて、主な有効性評価項目に関する部分集団解析を実施した。多くの部分集団では被験者数が少なく意味のある解析ができなかったため、2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超であったものについて結果を示した。

2.7.6.2.2.3.5.1.　止血効果に関する部分集団解析

部分集団解析における止血効果が「有効」であった被験者の割合を表 2.7.6.2-14 に示す。

評価した部分集団の結果から、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 群と血漿群の間に著しい差はないことが一貫して確認された。例外として、年齢が 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）。

表 2.7.6.2-14　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超のもの）：止血効果が「有効」であった被験者の割合（ITT-E）

部分集団	止血効果が「有効」[a]であった被験者数／総被験者数（%）		p 値 [b]
	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
TEE	14/18 (77.8)	16/21 (76.2)	0.9078
急性重篤出血の種類			
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

a) 「有効」は、止血効果の評価が「優」又は「良」の場合と定義した。なお、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は、投与終了後 1 時間及び 4 時間の測定時点を用いて評価した。
b) Cochran-Mantel-Haenszel 両側検定
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 39

2.7.6.2.2.3.5.2.　PT-INR の速やかな低下に関する部分集団解析

部分集団解析における PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合を表 2.7.6.2-15 に示す。

いずれの部分集団においても、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、統計学的有意差が認められた。

表 2.7.6.2-15　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超のもの）: PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（ITT-E）

部分集団	PT-INR の速やかな低下[a]が認められた被験者数／総被験者数（%）		p 値[b]
	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
TEE	11/18 (61.1)	2/21 (9.5)	0.0008
急性重篤出血の種類			
目に見えない消化管出血	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

a) 投与終了後 30 分以内に PT-INR が 1.3 以下へ低下と定義
b) Cochran-Mantel-Haenszel 両側検定
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 40

2.7.6.2.2.3.5.3.　その他の部分集団解析

盲検化されていない治験責任医師が止血効果を「有効」（「優」又は「良」）と評価した被験者の割合に関する出血の種類ごとの解析、投与後 45 日の全死因死亡率に関する年齢層及び登録時の出血の種類ごとの解析、測定時間別の PT-INR に関する国／地域ごとの解析並びに凝固因子濃度に関する用量群ごとの解析の結果は、ITT-E 全体での解析結果とおおむね一致していた。

2.7.6.2.2.4.　安全性の結果

2.7.6.2.2.4.1.　曝露状況

本試験の被験者における予定された投与量を表 2.7.6.2-16 に示す。

合計 212 例の被験者が BE1116（103 例）又は血漿（109 例）の単回投与を受けた。投与量はベースラインの PT-INR 及び体重（最高 100 kg）に基づき、被験者ごとに設定した。BE1116 群及び血漿群のいずれにおいても、予定された投与量と実際の投与量はほぼ同程度であった。BE1116 群の実際の投与量は、予定された投与量の約 112%であった。血漿群の実際の投与量は、予定された投与量の 96%であった。両投与群において、最も多く投与されたのはベースラインの PT-INR に基づく 3 つの投与区分中の最低用量であった。

表 2.7.6.2-16　予定された投与量（ITT-S）

ベースラインの PT-INR	BE1116 群 (N = 103)			血漿群 (N = 109)	
	第 IX 因子の量 (IU/kg)	投与容量 a) (mL/kg)	n (%)	投与容量 (mL/kg)	n (%)
2～<4	25	1.0	48 (46.6)	10	58 (53.2)
4～6	35	1.4	26 (25.2)	12	20 (18.3)
>6	50	2.0	29 (28.2)	15	31 (28.4)

a) BE1116 は再溶解して 1 mL あたり 25 IU の第 IX 因子を含む溶液とした。
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 42

投与時間、総投与容量及び投与速度を表 2.7.6.2-17 に示す。

血漿群における投与時間及び総投与容量は、BE1116 群と比較してそれぞれ 7.2 倍及び 8.2 倍であった。

表 2.7.6.2-17　投与時間、総投与容量及び投与速度（ITT-S）

パラメーター	単位	平均値（SD）	
		BE1116 群 (N = 103)	血漿群 (N = 109)
投与時間	分	23.6 (31.65)	169.1 (142.54)
総投与容量	mL	105.2 (37.36)	864.8 (268.86)
投与速度	IU/分; mL/分	149.3 (58.77)	8.2 (6.10)
体重あたりの投与速度	Rate/kg	1.97 (0.812)	0.11 (0.086)

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 43

2.7.6.2.2.4.2.　有害事象

2.7.6.2.2.4.2.1.　有害事象の概要

有害事象の記録期間は、治験薬の投与開始から Day 10 の来院（許容期間：Day 7～11）までとした。ただし、重篤な有害事象の記録期間については、治験薬の投与開始から Day 45 の来院（許容期間：Day 43～51）までとした。本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.2-18 に示す。

有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、BE1116 群（66 例、64.1%）と血漿群（71 例、65.1%）で同程度であった。BE1116 群の 21 例（20.4%）及び血漿群の 15 例（13.8%）で、1 件以上の重度の有害事象が報告された。治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、BE1116 群の 10 例（9.7%）及び血漿群の 23 例（21.1%）で報告された。投与中止に至った有害事象は BE1116 群では認められなかったが、血漿群では 3 例（2.8%）で報告された（いずれも非重篤な有害事象であった）。重篤な有害事象は BE1116 群の 33 例（32.0%）及び血漿群の 26 例（23.9%）で報告された。治験薬との因果関係が否定できない重

篤な有害事象は、BE1116 群の 2 例（1.9%）及び血漿群の 4 例（3.7%）で報告された。BE1116 群の 11 例（10.7%）（Day 46 に死亡した被験者 002003 を含む）及び血漿群の 5 例（4.6%）に死亡が認められた。

表 2.7.6.2-18　有害事象の概要（ITT-S）

有害事象の分類	被験者数（%）	
	BE1116 群 (N = 103)	血漿群 (N = 109)
全ての有害事象 [a)]	66 (64.1)	71 (65.1)
重度の有害事象	21 (20.4)	15 (13.8)
中等度の有害事象	35 (34.0)	21 (19.3)
軽度の有害事象	55 (53.4)	62 (56.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 [b)]	10 (9.7)	23 (21.1)
投与中止に至った有害事象	0	3 (2.8)
重篤な有害事象 [c)]	33 (32.0)[d)]	26 (23.9)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	2 (1.9)	4 (3.7)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	0
死亡 [e)]	11 (10.7)	5 (4.6)
治験薬との因果関係が否定できない死亡（治験責任医師の判断）	1 (1.0)	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡（SAB の判断）	1 (1.0)	0

a) 有害事象：非重篤な有害事象は治験薬の投与開始から Day 10 の来院（許容期間：Day 7～11）まで記録し、重篤な有害事象は Day 45 の来院（許容期間：Day 43～51）まで記録した。
b) 因果関係が否定できない事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と評価されたものと定義した。
c) 重篤な有害事象：治験薬投与後に発現した重篤な有害事象
d) Day 45 来院の許容範囲外である Day 58 に重篤な有害事象を発現した 1 例を含む。
e) BE1116 群の死亡例数（11 例）には、Day 45 に試験を完了した後、Day 46 に死亡した被験者 002003 が含まれる。当該被験者の死亡は、治験責任医師により治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 44

SOC 及び PT ごとの有害事象の発現率を表 2.7.6.10-1 に示す。

有害事象の全体的な発現率は、BE1116 群（66 例、64.1%）と血漿群（71 例、65.1%）で同程度であった。PT 別では、BE1116 群で最も頻繁にみられた有害事象は頭痛（11 例、10.7%）であり、次いで末梢性浮腫（6 例、5.8%）及び不眠症（6 例、5.8%）であった。血漿群で最も頻繁にみられた有害事象は便秘（8 例、7.3%）であり、次いで末梢性浮腫（7 例、6.4%）及び低カリウム血症（6 例、5.5%）であった。その他の有害事象の発現率は、いずれの投与群においても 5%以下であった。

重度の有害事象は、BE1116 群の 21 例（20.4%）及び血漿群の 15 例（13.8%）で報告された。治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された重度の有害事象は、

BE1116 群の 2 例（1.9%）及び血漿群の 4 例（3.7%）で報告された。その内訳は、BE1116 群における末梢性浮腫（1 例）及び虚血性脳卒中（1 例）並びに血漿群における心筋虚血（2 例）、呼吸不全（1 例）及び水分過負荷（1 例）であった。

治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、BE1116 群の 10 例（9.7%）及び血漿群の 23 例（21.1%）で報告された。BE1116 群で最も頻繁にみられたのは INR 増加（2 例、1.9%）であった。血漿群で最も頻繁にみられたのは水分過負荷（3 例、2.8%）及び肺水腫（3 例、2.8%）であり、次いで末梢性浮腫（2 例、1.8%）、心筋虚血（2 例、1.8%）、輸血反応（2 例、1.8%）及び高熱（2 例、1.8%）であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象に、各投与群の 2 例以上で報告されたものはなかった。

2.7.6.2.2.4.2.2.　死亡

治験薬の投与開始から Day 45 までに合計 15 例が死亡し、その内訳は BE1116 群が 10 例、血漿群が 5 例であった。Day 30 の死亡率は 2 つの群で同程度であり、Day 30 までに BE1116 群で 6 例、血漿群で 5 例が死亡した。BE1116 群の残りの 4 例は Day 30 以降に死亡した。BE1116 群の 1 例で Day 7 に認められた死亡（突然死、被験者 101007）は、盲検化された安全性判定委員会（SAB）により治験薬と「関連あるかもしれない」と判断されたが、治験責任医師は当該事象を治験薬と「関連なし」と判断した。血漿群では、治験責任医師又は SAB により治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡は認められなかった。

BE1116 群では、Day 45 の試験完了後、Day 46 でさらに 1 例の死亡（虚血性脳卒中の重篤な有害事象が発現した 3 日後の死亡、被験者 002003）が認められた。当該重篤な有害事象は治験責任医師により治験薬と「関連あるかもしれない」と判断されたが、SAB は当該重篤な有害事象及び死亡について治験薬と「関連なし」と判断した。

ほとんどの死亡例では共通する顕著な特徴はなかったが、例外として併存疾患、高齢及び緩和ケア開始後の死亡（15 例中 12 例）が高頻度で認められた。大部分の死亡例は、様々な SOC の血栓塞栓症（TEE）以外の事象を発現した後に死亡しており、死因は明らかに基礎疾患又は症状によるものであった。

死亡した被験者の一覧を表 2.7.6.2-19 に、叙述を 2.7.6.11.1 項に示す。また、治験薬との因果関係が否定できない死亡が認められた被験者 101007 の叙述を以下に示す。

- 被験者 101007 は 5[redacted] 歳の男性であり、登録時に消化管出血、重い貧血（ヘモグロビン濃度 4.2 g/dL が 3.6 g/dL に低下）、汎血球減少症及び重度の血小板減少症（7×10^9/L）を来していた。既往歴として、免疫抑制療法で治療済の全身性病変を伴う[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を有していた。治験薬投与前の PT-INR は 3.4 であり、25 IU/kg の用量で BE1116 の投与を受け、ビタミン K 10 mg の IV 投与を 2 回受けた。本被験者は PRBC 3 単位及び血小板 3 単位の輸血を受け、抗凝固薬の投与を全て中止した後、2 日後に緊急治療室から直接退院した。

- SAB の評価:本被験者は消化管出血及び重い貧血を来していた。輸血後に退院したが、治験薬投与後 7 日の就寝中に死亡した。死因は不明である。しかしながら、複数の医学的問題を考慮すれば、肺塞栓症、脳血管発作、心筋梗塞、再出血、さらには白血球数が低値であったことから敗血症が、本被験者の死因に含まれる可能性がある。[redacted]の既往歴は血栓症疾患のリスクを増大する。治験薬投与と一致する時間経過（投与後 7 日）及び死因不明であることから、本被験者の死亡は治験薬投与と「関連あるかもしれない」と判断した。

表 2.7.6.2-19　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（ITT-S）

死亡日 a)	被験者番号（試験開始時の年齢）	死因（報告語）	SOC	用量	緩和ケア	治験責任医師による因果関係	SAB による因果関係
BE1116 群							
3	013003（8[redacted]歳）	頭蓋内出血の増大	神経系障害	50.5 IU/kg	有	関連なし	関連なし
5	021001（7[redacted]歳）	心原性心不全の緩徐な悪化	心臓障害	50.0 IU/kg	有	関連なし	関連なし
7	101007（5[redacted]歳）	突然死	全身障害および投与局所様態	25.0 IU/kg	無	関連なし	関連あるかもしれない
26	030034（6[redacted]歳）	敗血症（原因不明のブドウ球菌感染）	感染症および寄生虫症	50.0 IU/kg	有	関連なし	関連なし
29	052016（7[redacted]歳）	急性腎不全	腎および尿路障害	16.0 IU/kg	有	関連なし	関連なし
30	046005（8[redacted]歳）	膵癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	49.6 IU/kg	有	関連なし	関連なし
31	046002（5[redacted]歳）	心肺停止	心臓障害	50.0 IU/kg	無	関連なし	関連なし
33	011002（7[redacted]歳）	呼吸不全	呼吸器、胸郭および縦隔障害	34.6 IU/kg	有	関連なし	関連なし
34	029001（7[redacted]歳）	肺癌（ステージIV）	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	25.0 U/kg	有	関連なし	関連なし
38	043004（8[redacted]歳）	心筋梗塞	心臓障害	25.0 IU/kg	有	関連なし	関連なし b)
血漿群							
4	009001（8[redacted]歳）	全身性の感染	感染症および寄生虫症	14.3 mL/kg	有	関連なし	関連なし
7	003002（8[redacted]歳）	遠隔転移を伴う肺癌の悪化	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16.1 mL/kg	有	関連なし	関連なし
7	601003（8[redacted]歳）	出血性貧血の進行	血液およびリンパ系障害	12.0 mL/kg	無	関連なし	関連なし
14	039002（8[redacted]歳）	敗血症性ショック	感染症および寄生虫症	15.0 mL/kg	有	関連なし	関連なし
24	046003（7[redacted]歳）	肝不全の悪化	肝胆道系障害	15.0 mL/kg	有	関連なし	関連なし

a) 死亡日は治験薬の投与日を Day 1 とした日数とした。
b) 関連のある既往やその記録がなかったため、SAB は当該重篤な有害事象（心筋梗塞）を TEE とは判断しなかった。
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 52

2.7.6.2.2.4.2.3.　その他の重篤な有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象の発現率を表 2.7.6.2-20 に示す。

重篤な有害事象は BE1116 群の 32 例（31.1%）及び血漿群の 26 例（23.9%）で報告された。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、BE1116 群の 2 例（1.9%）及び血漿群の 4 例（3.7%）で報告された。その内訳は、BE1116 群における虚血性脳卒中（1 例）及び深部静脈血栓症（1 例）並びに血漿群における心筋虚血（2 例）、呼吸不全（1 例）及び水分過負荷（1 例）であった。

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を 2.7.6.11.1 項に示す。

表 2.7.6.2-20　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象の発現率（ITT-S）

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

a) 有害事象は MedDRA バージョン 12.0 に従ってコード化し、BE1116 群における発現率が高いものから一覧にした。同一の被験者に複数の重篤な有害事象が報告される場合もある。
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 53 改変

2.7.6.2.2.4.2.4.　中止に至った有害事象

血漿群において、3 件の投与中止に至った有害事象が認められた。その内訳は、水分過負荷（1 件、軽度）、輸血反応（1 件、軽度）及び高熱（1 件、中等度）であった。BE1116 群では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、死亡／重篤な有害事象により試験を完了しなかった被験者が BE1116 群の 10 例、血漿群の 5 例に認められた。BE1116 群の 10 例が試験を完了しなかった理由は、呼吸不全、頭蓋内出血の増大、心原性心不全の徐々の悪化、肺癌（ステージ IV）、敗血症（病因不明のブドウ球菌感染）、心筋梗塞、心肺停止、膵臓癌、急性腎不全及び突然死（各 1 例）であった。血漿群では、死亡／重篤な有害事象により 5 例が試験を中止した。中止理由は、転移性肺癌の悪化、全身感染、敗血症性ショック、肝不全の悪化及び出血後貧血の進行（各 1 例）であった。

2.7.6.2.2.4.2.5.　注目すべき有害事象

（1） TEE

TEE の発現率を表 2.7.6.2-21 に示す。

TEE（MedDRA 標準検索式［SMQ］［バージョン 12］により判定した事象及び SAB により追加で判定された事象と定義）は、BE1116 群の 8 例（7.8%）及び血漿群の 7 例（6.4%）に報告された。このうち、治験責任医師は BE1116 群の 4 例（3.9%）及び血漿群の 3 例（2.8%）の事象について、治験薬との因果関係が否定できないと判断した。

合計 15 例で報告された TEE のうち､9 例における事象は重篤な有害事象であった。盲検化された SAB はこれらの重篤な有害事象である TEE を全てレビューした。SAB は、BE1116 群の 2 例に発現した重篤な有害事象（深部静脈血栓症及び虚血性脳卒中）及び血漿群の 2 例に発現した重篤な有害事象（心筋虚血）について、治験薬と「関連あるかもしれない」と判断した。

表 2.7.6.2-21　TEE の発現率（因果関係別）（ITT-S）

PT[a)]	被験者数（%）			
	BE1116 群 (N = 103)		血漿群 (N = 109)	
	合計	因果関係が否定できない事象[b)]	合計	因果関係が否定できない事象[b)]
SMQ により判定した TEE				
虚血性脳卒中	3 (2.9)	1 (1.0)	0	0
四肢静脈血栓症	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0
深部静脈血栓症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
医療機器内血栓	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.9)	0
心筋梗塞	1 (1.0)[c)]	0	1 (0.9)	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
脳血管発作	0	0	1 (0.9)	0
脳血管障害	0	0	1 (0.9)	0
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.9)	0
SAB により追加で判定された TEE				
心筋虚血	0	0	2 (1.8)	2 (1.8)
TEE を発現した被験者の合計	8 (7.8)[d)]	4 (3.9)	7 (6.4)[e)]	3 (2.8)

a) 有害事象は MedDRA バージョン 12.0 に従ってコード化し、BE1116 群（合計）における発現率が高いものから一覧にした。同一の被験者に複数の TEE が報告される場合もある。
b) 因果関係が否定できない事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」､「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と評価されたものと定義した。治験薬との因果関係が不明の場合は、因果関係が否定できない事象に分類した。
c) 被験者 043004 に発現した心筋梗塞の重篤な有害事象は、SAB により TEE であると判断されなかった。その理由は「一致する既往歴や文書による記録がいずれもないこと」であった。
d) 被験者 013008 では、TEE が 2 件発現した（いずれも深部静脈血栓症）。
e) 被験者 002010 では、TEE が 2 件発現した（血栓性静脈炎及び心筋虚血）。
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 49

（2） 水分過負荷及び同様の心臓イベント

水分過負荷及び同様の心臓イベントの発現率を表 2.7.6.2-22 に示す。

血漿群では 14 例（12.8%）が水分過負荷及び同様の心臓イベント（水分過負荷並びに同様の病態生理学に基づく肺水腫、うっ血性心不全、慢性心不全及び心不全の事象と定義）を発現した。このうち 7 件について、治験責任医師は治験薬との因果関係が否定できないと判断した。BE1116 群では 6 例（5.8%）が水分過負荷及び同様の心臓イベントを発現したが、治験責任医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した事象はなかった。

表 2.7.6.2-22　水分過負荷及び同様の心臓イベントの発現率（因果関係別）

（ITT-S）

PT	被験者数（%）			
	BE1116 群 (N = 103)		血漿群 (N = 109)	
	合計	因果関係が否定できない事象 [a)]	合計	因果関係が否定できない事象 [a)]
全ての水分過負荷及び同様の心臓イベント	6 (5.8)	0	14 (12.8)[b)]	7 (6.4)
水分過負荷	0	0	4 (3.7)	3 (2.8)
肺水腫	2 (1.9)	0	4 (3.7)	3 (2.8)
心不全	4 (3.9)	0	7 (6.4)	1 (0.9)
うっ血性心不全	3 (2.9)	0	5 (4.6)	1 (0.9)
心不全	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0
慢性心不全	0	0	1 (0.9)	0

a) 因果関係が否定できない事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と評価されたものと定義した。治験薬との因果関係が不明の場合は、因果関係が否定できない事象に分類した。

b) 1 例（被験者 030007）では、水分過負荷及び慢性心不全の 2 つの事象が発現した。

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 51

（3） 遅発性出血

データ安全性モニタリング委員会（DSMB）の要請により、盲検化された SAB は遅発性出血の重篤な有害事象についてレビューした（ただし、レビューは探索的であり、データに従ったものではなかった）。遅発性出血の重篤な有害事象は DSMB によって「治験薬投与開始後 24 時間から 10 日の間に発現した出血の重篤な有害事象」と定義された。合計 5 件の重篤な有害事象をレビューし、そのうち 3 件（BE1116 群 2 件［被験者 052014 及び 038004］、血漿群 1 件［被験者 002011］）について遅発性出血の重篤な有害事象であることを確認した。これら 3 件の遅発性出血の重篤な有害事象は、抗凝固療法の再開（被験者 052014 及び 002011）又は転倒による傷害（被験者 038004）

に起因するものであり、治験薬との因果関係が否定できない事象はなかった。

2.7.6.2.2.4.2.6.　部分集団解析

いずれの部分集団解析（年齢層、性別、人種、国／地域、発現時期、VKA による前治療、VKA 療法の理由及び用量）でも BE1116 の安全性リスクが上昇した群は認められず、ほとんどの解析では部分集団に特異的な予測可能なパターン（年齢が上がると有害事象の発現率が高くなるなど）のみが両投与群で認められた。

2.7.6.2.2.4.2.7.　臨床検査値、身体的所見及びバイタルサイン

臨床検査結果、身体検査及びバイタルサインの評価において、臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

2.7.6.2.2.4.2.8.　凝固活性化マーカー

凝固活性化マーカーの経時推移を表 2.7.6.2-23 に示す。

凝固活性化マーカーは出血による影響を受けた可能性があり、BE1116 に含有される F_{1+2} 及び TAT の量にはばらつきが認められた。そのため、凝固活性化マーカーの変化量は、一部の被験者及び一部の採血時点でのみ解釈可能であった。

BE1116 群では、F_{1+2} 及び TAT の平均値は 1 時間の時点で上昇し、投与開始後 24 時間までにベースライン値に低下した。F_{1+2} 及び TAT 値に認められた上昇は、内因性の血栓形成促進因子の活性化よりも、外因性の F_{1+2} 及び TAT の投与と一致していた。フィブリンの代謝回転がごくわずかであったことと一致して、D-ダイマーの平均値は 1 時間又は 24 時間の時点でベースライン評価時から上昇していなかった。

表 2.7.6.2-23　凝固活性化マーカーの経時推移（ITT-S）

分析対象物質（基準値）	平均値（SD）					
	BE1116 群 (N = 103)			血漿群 (N = 109)		
	ベースライン	1 時間	24 時間	ベースライン	1 時間	24 時間
F_{1+2} (pmol/L) (69～229 pmol/L)	713.6 (3904.7)	2804.5 (2646.8)	944.8 (3938.9)	571.2 (2009.6)	716.3 (3151.7)	663.3 (2569.7)
TAT (µg/L) (1.0～4.1 µg/dL)	47.3 (335.9)	65.3 (240.5)	18.8 (27.1)	38.9 (160.4)	25.8 (82.9)	62.0 (407.1)
D-ダイマー(µg/L) (0～130 µg/dL)	265.0 (424.9)	451.9 (1811.5)	288.5 (316.7)	384.4 (1223.9)	394.2 (1172.1)	339.5 (741.8)

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 55

2.7.6.2.2.4.3.　ウイルス安全性

HBV、HCV 又は HIV-1/2 マーカーに、ウイルス曝露と一致する変化は認められなかった。HAV 及び B19V マーカーの変化の頻度は、血漿群で BE1116 群よりも高かった。血漿群の 1 例では、B19V の PCR 検査結果がベースラインの陰性から Day 10 に陽転し、この結果は有害事象として記録した。

2.7.6.2.3.　まとめ

本試験の結果は、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 によりビタミン K 依存性凝固因子が補充され、血漿と同程度の止血効果が得られること、及び BE1116 は血漿よりも速やかに PT-INR を低下させることを示す。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レベルを超過することはない。また、BE1116 の安全性プロファイルは血漿と同様である。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。

以上、経口 VKA 療法を受けており、急性重篤出血の治療にビタミン K 依存性凝固因子の速やかな補充を要する患者に対して、BE1116 は血漿に代わる安全かつ有効な選択肢である。

2.7.6.3.　BE1116_3003 試験

［5.3.5.1.2.1 項、評価資料、第 III 相臨床試験］

標題：緊急外科手術を要する患者を対象とし、ビタミン K 拮抗薬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

2.7.6.3.1.　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： 経口ビタミン K 拮抗薬（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： 術前のプロトロンビン時間国際標準比（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）における BE1116 の有効性を血漿と比較する。 副次的目的： 以下の項目について、両投与群を比較する： - 血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度 - 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 - 濃厚赤血球（PRBC）及び全血の合計輸血回数並びに手術中又は緊急外科手術から 24 時間の間に 1 回以上 PRBC の輸血を受けた被験者の割合 探索的目的： - 実際の失血量（ABL）と予想失血量（PBL）の差（ABL－PBL、予想外の失血量を含めた場合と含めない場合）を投与群ごとに比較し、外科手術の種類別に層別化する。 - 外科手術の種類及び PBL を共変量として、無作為化された被験者群間で ABL を比較する。 - 両投与群間で無作為化から PT-INR 是正までの時間を比較する。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	- 外科医又は執刀医による外科手術中の止血の評価（正常、軽度の異常、中等度の異常、重度の異常）を投与群ごと及びカテゴリーごとに集計する。 - 本試験で規定されていない血液製剤（PRBC を除く）の使用の有無及び本試験で規定されていない止血剤の使用の有無について、両投与群を比較する。 - 投与後 45 日の全死因死亡率を比較する。 - BE1116 の安全性及び忍容性を血漿と比較する。 - 血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の増分生体内回収率（IVR）及び従来の IVR を比較する。 - 外科手術前に得られた結果のみを用いて、投与開始後 1、3、6 及び 24 時間の PT-INR が低下した（PT-INR 1.3 以下）被験者の割合を比較する。 - 治験薬投与開始後、24 時間又は緊急の外科処置終了（いずれか遅い方）までの間の PRBC 及び全血輸血の合計回数及び 1 回以上輸血を受けた被験者の割合を両投与群間で比較する。 - 治験薬投与開始後 30 分の PT-INR を両投与群間で比較する。 - 頭蓋内出血（ICH）が認められる被験者のみ、修正ランキンスケール（mRS）により、ベースライン（無作為化前）、24 時間後、退院時及び Day 45 における神経学的転帰を評価する。 - 治験薬投与開始後 24 時間以内に、新たに処方された（新規の治療薬又は既存の治療薬の増量と定義）利尿薬の使用の有無を比較する。 - 治験薬投与開始後 24 時間以内に投与された利尿薬（mg）の総投与量を比較する。 - 創部ドレナージ（血性又は漿液性）の総容量を比較する。 - 治験薬投与後に血腫を発現した被験者の割合を比較する。 - 治験薬投与前のヘモグロビン値から外科処置終了後 24 時間のヘモグロビンの最小値までの変化量を比較する。
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	前向き、無作為化、非盲検、対照、非劣性、多施設共同試験
対象	経口 VKA 療法に起因して血液凝固第 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、緊急の外科手術又は侵襲的処置にあたって出血の周術期予防を要する被験者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
選択基準	- 18 歳以上の男女 - 経口 VKA 療法を受けている者 - 治験薬投与開始から 24 時間以内に緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する者 - VKA 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を要する者 - 治験薬投与開始前 3 時間以内の PT-INR が 2 以上である者 - 文書による同意が得られた者
除外基準	- 緊急の外科手術を要する者で、外科医の臨床的判断により、ABL を推定できないとされた者（動脈瘤破裂など） - BE1116 を投与せずとも、ビタミン K の静脈内（IV）投与及び VKA の中止のみで緊急外科手術開始前に凝固障害を十分是正できる者 - 治験薬投与の 3 時間以上前にビタミン K の IV 投与を受けた者又は治験薬投与の 6 時間以上前にビタミン K の経口投与を受けた者 - PT-INR を正常範囲内に低下させることに血栓塞栓性合併症の発症を招く許容しがたいリスクがある者（例：電気生理学的処置など、何らかの処置により脳卒中発症のリスクがあるため、PT-INR 低下が治療目標ではあるが、PT-INR の正常化が目標にはならない場合） - 綿密なモニタリング及び利尿薬の使用など内科的治療をするも、治験実施計画書で求められている治験薬の必要総量に忍容性を示さない可能性があると治験責任医師により判断された者 - 治験薬投与前に治験薬以外の血液製剤（PRBC の輸血は除外基準に該当しない）の使用が追加で必要となることが予想される者 - Day 10 より前に血小板輸血又はデスモプレシン投与が必要となることが予想される者 - VKA 療法の是正だけでは急性の出血性合併症の抑制又は回復が見込めないと考えられる急性の外傷及び／又は急性の出血性イベントを抑制できないと考えられる急性の外傷 - 無作為化前 24 時間以内の未分画ヘパリンあるいは低分子量ヘパリンを使用した者又は処置終了前に必要となる可能性がある者 - 登録前 3 箇月以内に血栓塞栓症（TEE）、心筋梗塞、不安定狭心症、重症な大動脈狭窄、脳血管発作、一過性脳虚血発作、重度の末梢

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	血管疾患又は播種性血管内凝固の既往歴がある者 - VKA 療法の是正だけでは回復できないと考えられる凝固障害のある者（強力な血小板凝集抑制薬［クロピドグレル又はプラスグレル］の投与を受けた者又は進行性の肝疾患のある者） - 抗リン脂質抗体症候群又はループス抗凝固因子抗体を有することが既知の者 - 登録時に重篤なウイルス感染症又は細菌感染症（例：髄膜炎、敗血症）が疑われる者又は確認された者 - 試験への組入れ前 2 週間以内に、全血、血漿、血漿分画製剤又は血小板の輸血を受けた者（ただし、PRBC の輸血は除外基準に該当しない） - 既存の進行性の致死的疾患によって、余命が 2 箇月未満である者 - 血液凝固第 II、第 VII、第 IX あるいは第 X 因子に対する阻害因子を有することが既知の者、プロテイン C 又はプロテイン S の遺伝的欠損症患者又はヘパリン誘発性血小板減少症 II 型患者 - 本試験への組入れ前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 - 治験薬の成分に対する過敏症がある者、過敏症の既往歴がある者 - 妊婦又は授乳婦 - 本試験又は CSL ベーリング社が治験依頼者である他の BE1116 の試験に登録予定の者 - ICH 患者に関する除外基準 　- グラスゴー・コーマ・スケール（GCS）が 10 未満 　- ICH を認める前の mRS のスコアが 3 超 　- 脳内出血 　- 硬膜外血腫 　- テント下出血 　- Hunt and Hess 分類 2 超［Hunt 1968］のくも膜下出血（SAH） 　- 硬膜下血腫については、以下のとおりとする。 　　- 急性硬膜下血腫であると判断された者（脳神経外科医の所見に基づく） 　　- 同時に SAH 又は脳実質挫傷を認める者
被験者数	計画時の被験者数は、無作為化対象例として 176 例であった。 目標症例数の設定根拠：

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	止血効果が「有効」と判定される被験者は、血漿群で 85%、BE1116 群で 90%と仮定した。この仮定に基づき、両群に 80 例を登録すれば、非劣性マージンを−10%として、80%を超える検出力で非劣性を証明できた。推定のための信頼区間（CI）の算出には、Newcombe-Wilson スコア法を用いた。脱落率を 10%と仮定すると、目標症例数は、各群 88 例、合計で 176 例となった。 実際の被験者数は、以下のとおりであった。 Intention-to-treat 解析対象集団（ITT）（同意取得した試験の適格者であり、治験薬の投与の有無あるいはベースライン後の評価の有無に関わらず、2 つの投与群のいずれかに無作為割付けされた被験者）： 合計 179 例（BE1116 群 89 例、血漿群 90 例） Intention-to-treat 安全性解析対象集団（ITT-S）（2 つの投与群のいずれかに無作為割付けされた ITT のうち、いずれかの治験薬の一部でも投与を受けた被験者）： 合計 176 例（BE1116 群 88 例、血漿群 88 例） Intention-to-treat 有効性解析対象集団（ITT-E）（2 つの投与群のいずれかに無作為割付けされた ITT-S のうち、治験薬投与前の PT-INR が 1.3 超かつ緊急の外科手術又は緊急の侵襲的処置を受けた被験者）： 合計 168 例（BE1116 群 87 例、血漿群 81 例） 治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団（2 つの投与群のいずれかに無作為割付けされた ITT-E のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱があった被験者を除外した被験者）： 合計 162 例（BE1116 群 86 例、血漿群 76 例）
治験薬	被験薬、用量、投与方法、ロット番号： BE1116（ロット番号：[redacted]）は、凍結乾燥粉末として供給され、これを滅菌注射用水 20 mL に溶解して、IV 注射又は注入液を調製した。溶解液中には、1 mL あたり平均 25 国際単位（IU）の第 IX 因子が含まれた。本試験では、Day 1 に BE1116 を単回 IV 投与した（投与速度は最高 210 IU/分とした）。 対照薬、用量、投与方法、ロット番号： 本試験では、Day 1 に血漿を単回 IV 投与した。また、全被験者に対して、可能な限り早い時点でビタミン K を経口投与又は緩徐に IV 投与した。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）。ビタミン K が市販されていない国の実施医療機関には、ビタミン K を供給した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>Day 1 に BE1116 又は血漿を単回 IV 投与した。
BE1116 の投与量は、以下のガイドラインに従って、第 IX 因子の量とベースラインの PT-INR に基づいて設定した。

<table><tr><th>ベースラインの PT-INR</th><th>BE1116 の投与量 a)
（第 IX 因子の量として［IU/kg］）</th></tr><tr><td>2～<4</td><td>25</td></tr><tr><td>4～6</td><td>35</td></tr><tr><td>>6</td><td>50</td></tr></table>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。

血漿の投与量は、ベースラインの PT-INR に基づき、以下のガイドラインに従って設定した。

<table><tr><th>ベースラインの PT-INR</th><th>血漿の投与量 a)（mL/kg）</th></tr><tr><td>2～<4</td><td>10</td></tr><tr><td>4～6</td><td>12</td></tr><tr><td>>6</td><td>15</td></tr></table>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。

ビタミン K の投与量はアメリカ胸部医学会ガイドラインに基づいて設定するか、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）。</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>最大 90 日間</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td>有効性評価</td><td>主要有効性評価項目：
主要有効性評価項目は、治験薬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に評価した止血効果とした。止血効果の判定は、「優」、「良」及び「劣／無」のいずれかとし、止血効果は、「有効」又は「無効」の 2 値評価項目で判定した。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」とした。
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出血量とした。ABL は、緊急の外科手術中の麻酔医による推定出血量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出血量及び外科手術・処置に伴う予測できない合併症による予想外の出血量の両方を含めた。

共主要有効性評価項目：</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	有効性の共主要有効性評価項目は、PT-INR の速やかな低下とした。 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 - 外科手術開始から手術開始後 24 時間までの間に輸血された赤血球（PRBC 又は全血）の総単位数 - 外科手術開始から手術開始後 24 時間までの間に赤血球（PRBC 又は全血）の輸血を受けた被験者の割合 - 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 探索的有効性評価項目： - 投与開始から開始後 24 時間まで又は外科手術終了まで（いずれか遅い方）の間に輸血された赤血球（PRBC 又は全血）の総単位数 - 投与開始から開始後 24 時間まで又は外科手術終了まで（いずれか遅い方）の間に輸血された赤血球（PRBC 又は全血）の輸血を受けた被験者の割合 - 投与開始後 30 分の PT-INR が 1.3 以下へ低下した被験者の割合 - ICH が認められる被験者については、ベースライン（無作為化前）、24 時間後、退院時及び Day 45 における mRS による神経学的転帰の評価 - 投与開始後 24 時間以内に、利尿薬が新たに処方された（新規の治療薬又は既存の治療薬の増量と定義）被験者の割合 - 投与開始後 24 時間以内に投与された利尿薬の総投与量（mg） - ABL と PBL の差を外科手術の種類別に投与群間で比較する。以下の 2 種類の解析を行う。（1）（ABL［手術合併症から生じた予想外の失血量を含める］ － ［PBL］）、（2）（ABL［手術合併症から生じた予想外の失血量は除外］ － ［PBL］） - 外科手術の種類及び PBL を共変量として、無作為化された被験者群間で ABL を比較する。 - 血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の増分 IVR 及び従来の IVR - 無作為化から PT-INR 是正までの時間 - 投与開始から 1、3、6 及び 24 時間後に PT-INR の低下（PT-INR 1.3

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	以下）（外科手術前に得られた結果のみを使用）を示した被験者の割合 - 緊急の外科手術の終了（皮膚縫合の終了又は同等の処置）直後の、その手術を行った外科医又は医師の臨床的判断による被験者の外科手術中の止血状態（「正常」、「軽度の異常」又は「中等度から重度の異常」） - 投与開始から開始後 24 時間まで又は緊急の外科処置の終了まで（いずれか遅い方）の間の、本試験で規定されていない血液製剤（PRBC を除く）又は治験薬以外の止血剤の使用の有無 - 投与後 45 日の全死因死亡率。これには死亡の件数及び割合も含める。 - 外科手術の種類別に層別化した場合としない場合の創部ドレナージ（血性又は漿液性）の総容量 - 外科手術の種類別に層別化した場合としない場合の治験薬投与後に創傷の血腫を発現した被験者の割合（創傷の血腫の外科的排出／ドレナージを要した被験者の部分集団も解析した） - 治験薬投与前のヘモグロビン値から外科的又は侵襲的処置終了後 24 時間のヘモグロビンの最小値までの変化量
安全性評価	- 治験薬投与後に発現した有害事象（以下、有害事象と表記） - バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数） - 身体検査 - 血液学的検査（ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数） - 凝固活性化マーカー（プロトロンビンフラグメント 1+2［F_{1+2}］、トロンビン・アンチトロンビン複合体［TAT］、D-ダイマー）並びに血栓症の臨床徴候及び症状 - ウイルス安全性｛投与前後のウイルス抗体の力価（ヒト免疫不全ウイルス 1 型［HIV-1］及び 2 型［HIV-2］、A 型肝炎ウイルス［HAV］、C 型肝炎ウイルス［HCV］及びパルボウイルス B19［B19V］）、B 型肝炎ウイルス（HBV）表面抗原、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）解析（HAV、HBV、HCV、HIV-1 及び B19V）｝ - 肝機能検査（LFT）（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アルカリホスファターゼ［ALP］、総ビリルビン） - 腎機能検査（血中尿素窒素［BUN］及びクレアチニン）

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計手法	有効性： 有効性評価項目の解析は全て、ITT、ITT-E 及び PP 解析対象集団を対象として実施した。ITT-E には、無作為化され、治験薬を一部でも投与された全ての被験者のうち、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要し、投与前 3 時間以内の PT-INR が 2 以上の被験者を含めた。 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% 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。 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。規定の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。 また、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、主要及び共主要有効性評価項目に関して非劣性を検定した。 副次的有効性評価項目： 副次的有効性評価項目の解析は全て、ITT-E 及び PP 解析対象集団を対象とした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。 特定の部分集団： 特定の部分集団（国／地域、年齢層、性別、人種、VKA 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再度実

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	施した。 安全性： ITT-S 及び ITT-S の特定の部分集団を対象として、安全性データを記述的に解析した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 12.0 に従ってコード化した。全ての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。また、有害事象を事前に規定した部分集団別（年齢、性別、人種、事象発現の時期、用量群、既往歴）に集計した。重篤な TEE、死亡及び遅発性出血は、盲検化された安全性判定委員会（SAB）が評価した。
実施国及び実施施設数	34 施設（米国内 20 施設、米国外 14 施設）で試験を開始、うち 33 施設（米国内 19 施設、米国外 14 施設）で患者を登録
実施期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の追跡調査終了日）

表 2.7.6.3-2　観察・検査及び評価スケジュール

試験日	Day 1[l)]						Day 10	Day 45	Day 90
治験薬投与開始からの時間	投与前	30 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	-	-	-
同意取得	X								
ベースラインの疾患特性[a)]	X								
身体検査[b)]	X						X		
バイタルサイン	X					X			
妊娠検査(妊娠の可能性がある女性)	X								
血液学的検査[c)]	X					X			
ABO 式血液型検査	X								
PT-INR[d)]	X	X	X	X	X	X			
ウイルス血清学的検査/PCR 検査	X[e)]						X[f)]	X[g)]	X[h)]
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	X	X	X	X	X	X			
D-ダイマー、TAT、F_{1+2}[i)]	X		X			X			
LFT[m)]	X						X		X
BUN 及びクレアチニン	X					X			
保存血液検体	X						X	X	X
GCS、ICH の被験者用	X							X	
mRS、ICH の被験者用[j)]	X					X		X	
治験薬の無作為化	X								
血液製剤[k)]	X---------- X								
止血剤[k)]	X---------- X								
有害事象及び他の併用薬	X---------- X								
重篤な有害事象	X---------- X								

a) 既往歴（経口 VKA 療法に起因するものも含む）、誕生日、体重、身長、性別、民族
b) 身体検査には、次に挙げる身体区分上の正常又は異常の確認も含める。すなわち、全身の外観、皮膚、眼／耳／鼻／咽頭、心血管系、胸部／乳房、腹部、神経性、リンパ節、脊椎／四肢。被験者は基礎疾患による血栓性事象を発現するリスクがあるため、深部静脈血栓症の徴候（例：片側浮腫及び／又は下肢の疼痛）及び／又は肺塞栓症の徴候（例：胸部痛、低酸素症、呼吸困難又は頻呼吸）には特に注意を払うこと。
c) 一部の血液学的検査：血小板、ヘモグロビン及びヘマトクリット
d) PT-INR 用の採血は、治験薬投与終了後 30 分にも採取する。ここで採取する治験薬投与終了後 30 分の PT-INR 用採血は、採血時間が同じ許容範囲に入る場合、治験薬投与開始後 1、3 又は 6 時間の PT-INR 用採血と兼ねることがある。
e) HAV、HCV、HIV-1/-2 及び B19V に対する抗体、HBV 表面抗原、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及び B19V 用 PCR 解析
f) B19V 用 PCR 解析
g) HIV-1/-2 及び HAV に対する抗体並びに HAV、HBV、HCV 及び HIV-1 用 PCR 解析
h) HIV-1/-2 に対する抗体及び HCV 用 PCR 解析
i) 凝固活性化マーカー
j) mRS は無作為化直前（治験薬投与開始前 3 時間未満）、24 時間目及び Day 45 に評価する。mRS は被験者の退院直前にも評価する。

k) 血液製剤及び止血剤は、無作為化から治験薬投与開始後及び／又は緊急の外科手術終了後 24 時間まで収集する。
l) 投与開始後 3 時間、6 時間及び手術直後又は処置直後に、治験責任医師は、手術又は処置後に発生しうる創傷部出血のおそれについて詳細な臨床状況を文書で記録すること。
m) LFT：ALT、AST、ALP、総ビリルビン
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 4

2.7.6.3.2.　試験成績

2.7.6.3.2.1.　被験者の内訳

本試験における被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に、解析したデータセットを表 2.7.6.3-3 に示す。

本試験では合計 181 例を登録し、BE1116 群（90 例）又は血漿群（91 例）に無作為割付けした。合計 176 例が BE1116（88 例）又は血漿（88 例）の投与を受けた。無作為化割付された被験者のうち 2 例は、登録基準に合致せず治験薬が投与されなかったため、いずれの解析対象集団にも含まれなかった。治験薬投与を受けた被験者（BE1116 群及び血漿群が各 88 例）のうち、BE1116 群の 18 例及び血漿群の 22 例が試験を中止した。BE1116 群における中止理由は、同意撤回（6 例）、その他（5 例）、死亡／重篤な有害事象（4 例）、追跡不能（2 例）及び治験実施計画書違反（1 例）であった。血漿群における中止理由は、治験実施計画書違反（7 例）、死亡／重篤な有害事象（6 例）、同意撤回（4 例）、その他（3 例）及び追跡不能（2 例）であった。

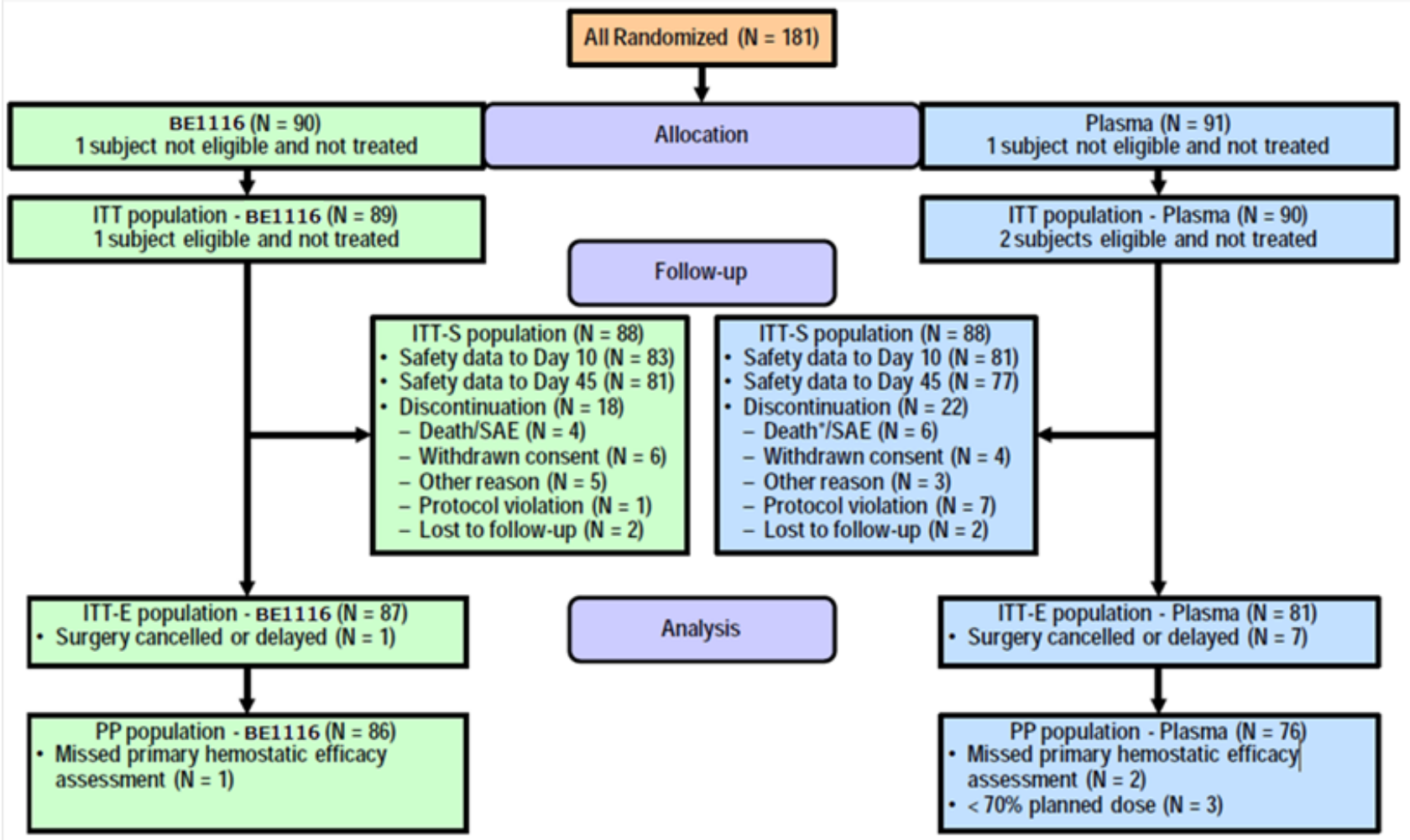
選択基準を満たさず投与を受けなかった各群 1 例を除外し、ITT とした。ITT は、179 例（BE1116 群 89 例、血漿群 90 例）で構成した。ITT には、無作為化され投与を受けた全ての被験者 176 例（BE1116 群 88 例、血漿群 88 例）及び無作為化され試験に適格であったが投与を受けなかった被験者 3 例（BE1116 群 1 例、血漿群 2 例）を含めた。

ITT-S は、計 176 例（BE1116 群 88 例、血漿群 88 例）で構成した。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 ITT の 3 例（BE1116 群 1 例、血漿群 2 例）を除外した。

ITT-E は、168 例（BE1116 群 87 例、血漿群 81 例）で構成した。ITT-S 176 例のうち、外科手術を実施しなかったか外科手術に遅延が生じた被験者 8 例（BE1116 群 1 例、血漿群 7 例）を除外した。

PP 解析対象集団は、162 例（BE1116 群 86 例、血漿群 76 例）で構成した。ITT-E 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の 70%未満であった被験者（血漿群 3 例）の計 6 例を PP 解析対象集団から除外した。

図 2.7.6.3-1　被験者の内訳



*血漿群の投与終了被験者 1 例が死亡（314311）、血漿群の治験実施計画書からの違反例が 1 例死亡（013308）。血漿群の合計死亡数は 8 例。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Figure 1

表 2.7.6.3-3　解析したデータセット

解析対象集団 [a)]	被験者数(%)		
	BE1116 群 (N = 90)	血漿群 (N = 91)	全体 [b)] (N = 181)
ITT	89 (98.9)	90 (98.9)	179 (98.9)
ITT-S	88 (97.8)	88 (96.7)	176 (97.2)
ITT-E	87 (96.7)	81 (89.0)	168 (92.8)
PP	86 (95.6)	76 (83.5)	162 (89.5)

a) 無作為化され、無作為化時の割付け用量を投与された全被験者
b) 2 例は無作為化されたが、治療を受けず本試験の選択基準も満たさなかった。この 2 例は ITT に含めなかった。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 11

重大な治験実施計画書からの逸脱があり PP 解析対象群から除外した被験者は、ITT-E のうち 6 例で、BE1116 群 1 例、血漿群 5 例であった。治験実施計画書からの逸脱の理由別では、主要有効性評価項目の止血効果のデータに欠測値がある被験者が BE1116 群で 1 例（被験者 065301）、血漿群で 2 例（被験者 005301、050302）であった。投与量が予定の 70%未満の被験者が BE1116 群で 0 例、血漿群で 3 例（被験者 002301、002308、030305）であった。

2.7.6.3.2.2.　被験者背景

2.7.6.3.2.2.1.　人口統計学的特性

本試験における人口統計学的特性を表 2.7.6.3-4 に示す。

BE1116 群及び血漿群の人口統計学的特性はおおむね一致していた。各投与群に組み入れた被験者の約 3 分の 1 が 75 歳以上であった。各投与群の被験者の 90%超が白人種であった。

表 2.7.6.3-4　人口統計学的特性（ITT-E）

パラメーター	統計量	BE1116 群 (N = 87)	血漿群 (N = 81)
性別			
男性	n (%)	50 (57.5)	50 (61.7)
女性	n (%)	37 (42.5)	31 (38.3)
年齢(歳)	平均値(SD)	69.4 (13.5)	66.0 (13.2)
	範囲	32.0～94.0	27.0～90.0
年齢			
<65 歳	n (%)	32 (36.8)	39 (48.1)
≥65～<75 歳	n (%)	21 (24.1)	19 (23.5)
≥75 歳	n (%)	34 (39.1)	23 (28.4)
人種			
白人	n (%)	81 (93.1)	77 (95.1)
アメリカンインディアン系先住民又はアラスカ先住民	n (%)	1 (1.1)	0 (0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	2 (2.3)	3 (3.7)
その他	n (%)	3 (3.4)	1 (1.2)
民族			
非ヒスパニック系／非ラテン系	n (%)	84 (96.6)	79 (97.5)
体重(kg)	平均値(SD)	80.5 (20.0)	81.5 (23.2)
	範囲	48.0～154.0	41.0～141.0
BMI(kg/m^2)	平均値(SD)	27.9 (6.4)	28.5 (7.9)
	範囲	16.0～47.3	15.2～55.1

引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 12

2.7.6.3.2.2.2.　ベースラインの疾患特性

VKA 療法実施の理由、外科手術の種類並びに前治療及び併用療法について、BE1116 群と血漿群を比較した結果、両群はほぼ同じであった。

2.7.6.3.2.2.3.　VKA 療法実施の理由

VKA 療法実施の理由のまとめを表 2.7.6.3-5 に示す。

経口 VKA 療法を行っている理由は、BE1116 群と血漿群とでほぼ同じであった。両群とも最も多い理由は不整脈であった。

表 2.7.6.3-5　VKA 療法実施の理由（ITT-E）

理由	被験者数(%)	
	BE1116 群 (N=87)	血漿群 (N=81)
不整脈	42 (48.3)	31 (38.3)
TEE	12 (13.8)	16 (19.8)
血管疾患	17 (19.5)	18 (22.2)
人工心臓弁又は人工関節	13 (14.9)	14 (17.3)
その他	3 (3.4)	2 (2.5)

引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 15

2.7.6.3.2.2.4.　外科手術の種類

BE1116 群及び血漿群の外科手術の種類を表 2.7.6.3-6 に示す。

BE1116 群及び血漿群の外科手術の種類は類似していた。被験者の半数以上が「その他」の範疇に該当した。

表 2.7.6.3-6　外科手術の種類（ITT-E）

手術の種類	被験者数(%)	
	BE1116 群 (N=87)	血漿群 (N=81)
その他の外科手術	50 (57.5)	47 (58.0)
広範囲に及ぶ整形外科手術	20 (23.0)	15 (18.5)
侵襲的処置	13 (14.9)	15 (18.5)
心胸郭の手術	3 (3.4)	3 (3.7)
脳神経系外科手術	1 (1.1)	1 (1.2)

引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 14

2.7.6.3.2.2.5.　前治療及び併用療法

本試験への登録前 2 週間以内に使用された抗血栓薬は、BE1116 群と血漿群で類似していた。BE1116 群と血漿群で最もよく用いられた抗血栓薬は、ワルファリン（BE1116 群 74.7%、血漿群 72.8%）及びアセノクマロール（BE1116 群 25.3%、血漿群 25.9%）であった。

その他の前治療薬は、両投与群で全般的に一致していた。BE1116 群と血漿群で最もよく用いられた前治療薬には、β 遮断薬（BE1116 群 49.4%、血漿群 50.6%）、脂質改善薬（単剤）（BE1116 群 39.1%、血漿群 43.2%）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（単剤）（BE1116 群 29.9%、血漿群 37.0%）、オピオイド（BE1116 群 32.2%、血漿群 30.9%）並びに消化性潰瘍及び胃食道逆流症に対する薬剤（BE1116 群 36.8%、血漿群 23.5%）が含まれた。

治験薬の投与開始後、最初の 24 時間に併用された抗血栓薬は両投与群で類似していた。最もよく用いられた抗血栓薬は、エノキサパリン、ワルファリン、ダルテパリン及びヘパリンであった。

治験薬の投与開始後、最初の 24 時間に併用された赤血球及び他の血液製剤を、本試験の副次的及び探索的目的として評価した。結果は第 2.7.6.3.2.3.4.1 項及び第 2.7.6.3.2.3.4.2 項（PRBC 又は全血）並びに第 2.7.6.3.2.3.5.13 項（本試験で規定されていない血液製剤及び治験薬以外の止血剤）に示した。

BE1116 群と血漿群の被験者で Day 10 までに最もよく用いられたその他の併用薬には、その他の鎮痛薬及び解熱薬、消化性潰瘍及び胃食道逆流症に対する薬剤並びにその他の β ラクタム系抗菌薬が含まれた。用いられたその他の併用薬は両投与群で類似していた。

2.7.6.3.2.3.　有効性の結果

2.7.6.3.2.3.1.　主要有効性評価項目

止血効果の主要判定の結果を表 2.7.6.3-7 に示す。

止血効果が「有効」の被験者の割合は、BE1116 群で 89.7%、血漿群で 75.3%であった。投与群間の差は、BE1116 群が 14.3%上回っており、95% CI の下限は 2.8%であった。投与群間差の解析により、BE1116 の血漿に対する非劣性（95% CI の下限−10%超）及び優越性（95% CI の下限 0%超）が証明された。

表 2.7.6.3-7　止血効果の主要評価（ITT-E）

評価	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)	
「有効」な止血 [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

2.7.6.3.2.3.2.　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を表 2.7.6.3-8 に示す。

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−10%超）及び優越性（95% CI の下限 0%超）が証明された。

表 2.7.6.3-8　PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（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)	
PT-INR の速やかな低下 [a)]	48 (55.2) [44.7, 65.6]	8 (9.9) [3.4, 16.4]	45.3 [31.9, 56.4]

a) 投与終了後 30 分以内に PT-INR が 1.3 以下へ低下と定義
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 22

2.7.6.3.2.3.3.　主要及び共主要有効性評価項目（侵襲的処置を受けた被験者を除く）

米国食品医薬品局（FDA）の要求に応じて、緊急の侵襲的処置の前に VKA 療法の是正を目的とした組入れ被験者を除いて共主要評価項目について解析を行った。止血効果及び PT-INR の低下は、全ての有効性解析対象集団（ITT、ITT-E 及び PP）において BE1116 の血漿に対する非劣性及び優越性が証明された。

止血効果について、侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた ITT-E の結果を表 2.7.6.3-9 に示す。

止血効果が「有効」の被験者の割合は、BE1116 群で 88%、血漿群 73%であった。投与群間の差の比較では、BE1116 群が 15.1%上回っており、95% CI の下限は 1.9%であった。治療差の解析により、血漿に対する BE1116 の非劣性及び優越性が証明された。

表 2.7.6.3-9　侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた止血効果（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 = 74)	血漿群 (N = 66)	
止血効果が「有効」[a)]	65 (87.8) [80.4, 95.3]	48 (72.7) [62.0, 83.5]	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 23 改変

PT-INR の速やかな低下について、侵襲性の診断的処置を受けた被験者を除いた ITT-E の結果を表 2.7.6.3-10 に示す。

速やかな PT-INR の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。投与群間の差の比較では、BE1116 群が 48.0 上回っており、95% CI の下限は 33.9%であった。治療差の解析により、血漿に対する BE1116 の非劣性及び優越性が証明された。

表 2.7.6.3-10　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（ITT-E）

判定	被験者数(%) [95% CI]		投与群間差（BE1116 群 − 血漿群）（%） [95% CI][a)]
	BE1116 群 (N = 74)	血漿群 (N = 66)	
PT-INR の速やかな低下	40 (54.1) [42.7, 65.4]	4 (6.1) [0.3, 11.8]	48.0 [33.9, 59.5]

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 24

2.7.6.3.2.3.4.　副次的有効性評価項目

2.7.6.3.2.3.4.1.　外科手術開始から手術開始後 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

FDA の要求に応じて、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の割合を解析した。ただし、いずれの投与群でも、PRBC 又は全血が必要となった被験者は極めて少なかった。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%）でほぼ同じであり、統計学的に有意な投与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）。

2.7.6.3.2.3.4.2.　外科手術開始から手術開始後 24 時間までの間に輸血された PRBC 又は全血の総単位数

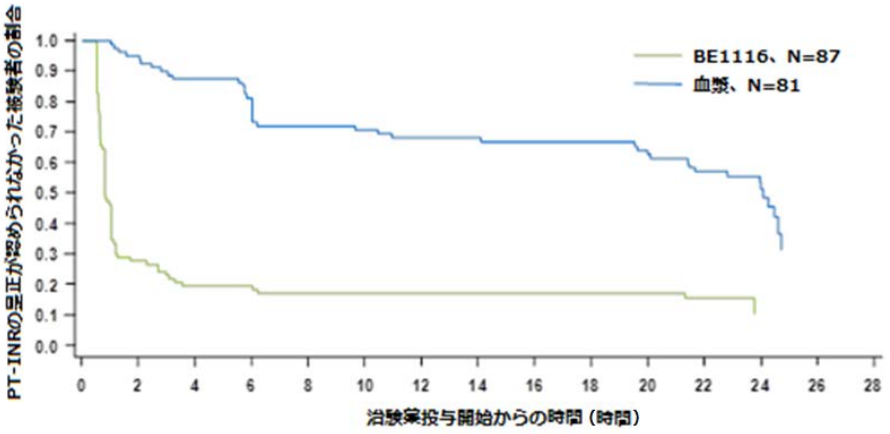
FDA の要求に応じて、外科手術開始から手術開始後 24 時間までの間に輸血された PRBC 又は全血の総単位数（PRBC の 1 単位は通常、ヘモグロビン濃度を 1 g/dL 上昇させ、ヘマトクリット値を 3%上昇させる量である）を解析した。ただし、いずれの投与群でも、PRBC 又は全血が必要となった被験者は極めて少なかった。PRBC 又は全血の輸血単位数（平均値 ± 標準偏差［SD］）は、BE1116 群（0.3 ± 0.9 単位）と血漿群（0.4 ± 1.02 単位）でほぼ同じであり、統計学的に有意な投与群間差は認められなかった（p = 0.9138、Wilcoxon 両側検定）。

2.7.6.3.2.3.4.3.　投与開始から PT-INR 是正までの時間

投与開始から PT-INR 是正までの時間についての検討結果を図 2.7.6.3-2 に示す。

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。投与後 1 時間では、BE1116 群の 54%の被験者で PT-INR が是正されたのに対して、血漿群で PT-INR が是正された被験者はいなかった。この傾向は投与開始から 3 時間後（BE1116 群 77%、血漿群 10%）、6 時間後（BE1116 群 81%、血漿群 20%）、12 時間後（BE1116 群 83%、血漿群 32%）及び 24 時間後（BE1116 群 87%、血漿群 48%）でも明らかであった。

図 2.7.6.3-2　投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT-E）



引用：5.3.5.1.2.1 項、Figure 4

2.7.6.3.2.3.4.4.　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

本試験における血液凝固因子の血漿中濃度を表 2.7.6.3-11 及び図 2.7.6.3-3 に示す。

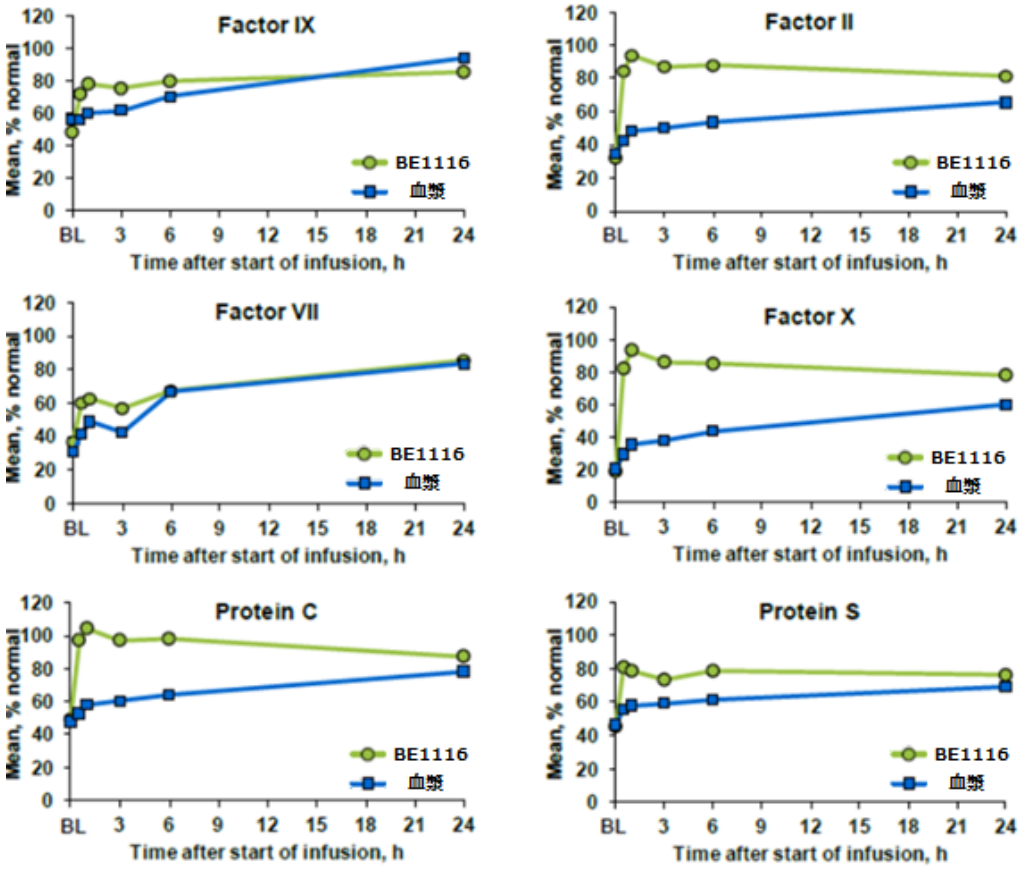
BE1116 はビタミン K 依存性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びに抗血栓性プロテイン C 及びプロテイン S の欠乏を速やかに補充し、かつ凝固因子の量は生理学的レベルを超過しないことが非常に明確に示された。BE1116 群で全ての因子濃度が投与後開始 30 分以内に 60%を超えて上昇したのに対して、血漿群の上昇度は大幅に低かった。投与開始後 30 分～6 時間以内の全ての因子濃度の上昇は、BE1116 群のほうが血漿群よりも有意に大きかった。

表 2.7.6.3-11　投与開始後 24 時間までの血液凝固第 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 の血漿中濃度（ITT-E）

分析対象物質	投与群	投与開始からの各時点における血漿中濃度（%、平均値［SD］）					
		投与前	30 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
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 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 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)

* 血漿群との比較において統計学的有意差あり（Wilcoxon 両側検定）
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 26

図 2.7.6.3-3　投与開始後 24 時間までの血液凝固第 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 の血漿中濃度（ITT-E）



引用：5.3.5.1.2.1 項、Figure 5

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 に基づく用量別の血漿中濃度を表 2.7.6.3-12 に示す。

時間の経過と共に血液凝固第 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 の血漿中濃度を測定し、PT-INR（2～4 未満、4～6 及び 6 超）に基づく用量別に測定結果を要約した。各部分集団で、投与前の凝固因子濃度は BE1116 群と血漿群とでほぼ同様であった。BE1116 の投与後、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子濃度は速やかに上昇し、投与開始後 30 分に概して 50%を上回った。BE1116 群の各因子濃度は確実に上昇し、その上昇には投与前の PT-INR グループ（及びそれぞれの BE1116 の用量：25、35 及び 50 IU/kg）に関係なく一貫性がみられた。これとは対照的に、血漿の投与後の因子濃度の上昇は、極めて緩徐であった。各 PT-INR に応じた用量別部分集団の第一四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（第一四分位点における最低の因子濃度は、35 IU/kg 部分集団における第 VII 因子の 21%であった）。また、各部分集団の第三四分位点に当たる被験者で認められた因子

濃度は概して、基準値上限を超えなかった。第三四分位点で最高の因子濃度を示したのは、50 IU/kg 部分集団における第 X 因子の 122%であり、24 時間後の濃度は 99.5%であった。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 依存性の凝固因子を速やかに補充することが確認された。

表 2.7.6.3-12　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（ITT-E）

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 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 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 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 2.7.6.3-12　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（ITT-E）（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	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：N = 87、血漿群：N = 81（各因子の解析に用いた最大の例数は、BE1116 群：N = 68（25 IU/kg）、N = 9（35 IU/kg）、N = 8（50 IU/kg）；血漿群：N = 60（10 mL/kg）、N = 11（12 mL/kg）、N = 8（15 mL/kg）であった）。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 27

2.7.6.3.2.3.5.　探索的評価項目

2.7.6.3.2.3.5.1.　治験薬投与開始から開始後 24 時間まで又は外科手術終了まで（いずれか遅い方）の間に輸血された PRBC 又は全血の総単位数

被験者ごとの PRBC 又は全血の輸血単位数（平均値 ± SD）は、BE1116 群（0.4 ± 0. 90 単位）と血漿群（0.4 ± 1.13 単位）でほぼ同じであり、統計学的に有意な投与群間差は認められなかった（p = 0.6357、Wilcoxon 両側検定）。

2.7.6.3.2.3.5.2.　治験薬投与開始から開始後 24 時間まで又は外科手術終了まで（いずれか遅い方）の間に赤血球（PRBC 又は全血）の輸血を受けた被験者の割合

PRBC 又は全血の輸血を 1 回以上受けた被験者の割合は、BE1116 群（16 例、18.4%）と血漿群（12 例、14.8%）でほぼ同じであり、統計学的に有意な投与群間差は認められなかった（p = 0.5355、カイ二乗両側検定）。

2.7.6.3.2.3.5.3.　投与開始後 30 分に PT-INR の低下（PT-INR 1.3 以下）が認められた被験者の割合

投与開始後 30 分に PT-INR の低下（PT-INR 1.3 以下）が認められた被験者の割合は、BE1116 群（48.3%）のほうが血漿群（0%）よりも高かった（分母がゼロのため、リスク比は求めていない）。PT-INR 低下の割合については、様々な種類の緊急外科手術が必要な被験者群の PT-INR 低下の割合と一貫性がみられた。

2.7.6.3.2.3.5.4.　ICH が認められた被験者の mRS による神経学的転帰の評価

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 のスコアが投与前（0.0）と Day 45（0.0）とで変化はみられなかった。

2.7.6.3.2.3.5.5.　治験薬投与開始後 24 時間以内に、利尿薬が新たに処方された被験者の割合

利尿薬が新たに処方された被験者の割合は、血漿群（81 例中 19 例、23.5%）が BE1116 群（87 例中 4 例、4.6%）よりも有意に高かった（p = 0.0004、カイ二乗両側検定）。

2.7.6.3.2.3.5.6.　治験薬投与開始後 24 時間以内に投与された利尿薬の総投与量（mg）

利尿薬（フロセミド）の総投与量（平均値 ± SD）は、血漿群（6.2 ± 14.71 mg）が BE1116 群（3.0 ± 20.12 mg）よりも高かった。

2.7.6.3.2.3.5.7.　外科手術の種類別にみた ABL と PBL の差

外科手術の種類別に層別化した部分集団間で ABL と PBL の差を比較したところ、BE1116 群では ABL が PBL よりも少ない結果が得られた。

2.7.6.3.2.3.5.8.　外科手術の種類及び PBL を共変量として、治療薬投与した被験者群間での ABL の比較

応答変数として ABL、説明変数として投与群及び外科手術又は処置の種類を使用して、ABL の推定値について共分散分析を行った。ABL の最小二乗平均値は血漿群（145.3 mL）よりも BE1116 群（91.6 mL）が少なかった。投与群の ABL の差（−53.7 mL）に対する 95% CI が 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。結果の頑健性を評価するため、追加説明変数を含めて再解析を行ったが、同じく統計学的有意性は示されなかった。

2.7.6.3.2.3.5.9.　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 の増分 IVR 及び従来の IVR

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 の血漿中濃度の増加（増分 IVR 及び従来の IVR による評価）を表 2.7.6.3-13 に示す。

BE1116 を投与後、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 の増分 IVR 及び従来の IVR を確認した。増分 IVR は 1.15（IU/dL）/（IU/kg）（第 IX 因子）～2.81（IU/dL）/（IU/kg）（プロテイン S）、従来の IVR は 44.82%（第 IX 因子）～109.25%（プロテイン S）であり、これまで得られた結果と同様の結果が示された。

表 2.7.6.3-13　BE1116 による各因子に対する増分 IVR 及び従来の IVR の比較（ITT-E）

パラメーター	N	平均値（SD）	最小値／最大値
第 II 因子			
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg])[a)]	83	2.14 (0.744)	−0.1/4.3
従来の IVR (%)[a)]	78	83.84 (29.103)	−3.9/159.7
第 VII 因子			
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg])[a)]	83	1.90 (4.498)	−23.2/23.5
従来の IVR (%)[a)]	78	78.73 (190.151)	−836.6/1154.0
第 IX 因子			
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg])[a)]	83	1.15 (0.572)	−0.1/2.9
従来の IVR (%)[a)]	78	44.82 (22.149)	−4.1/115.4
第 X 因子			
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg])[a)]	83	1.94 (0.685)	0/3.6
従来の IVR (%)[a)]	78	76.14 (27.811)	0/144.8
プロテイン C			
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg])[a)]	83	1.88 (0.676)	−0.3/3.6
従来の IVR (%)[a)]	78	72.91 (27.180)	−9.9/135.9
プロテイン S			
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg])[a)]	83	2.81 (1.952)	−0.6/8.0
従来の IVR (%)[a)]	78	109.25 (78.596)	−21.7/282.7

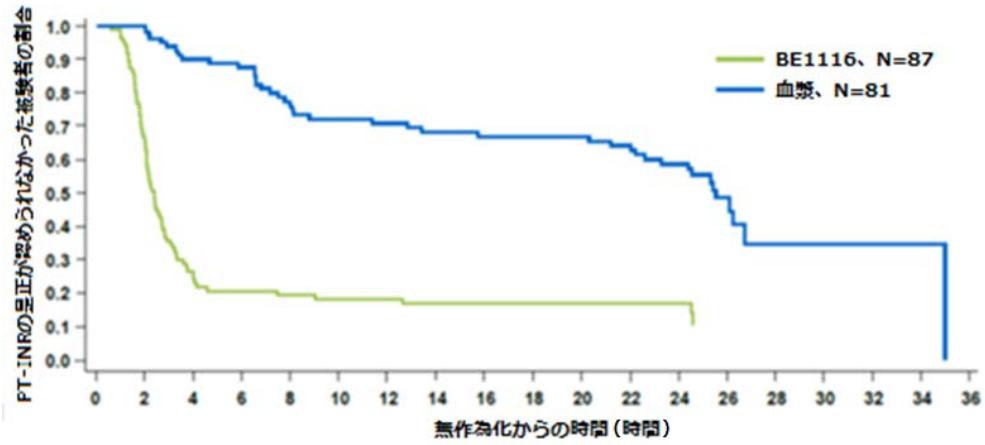
a) 増分 IVR 及び従来の IVR は以下の式を用いて算出した：
増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg]) =（血漿中の活性上昇量［IU/dL］）／（体重あたりの投与量［IU/kg］）、
従来の IVR (%) = 100 ×（実際の活性上昇値／上昇期待値）
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 29

2.7.6.3.2.3.5.10.　無作為化から PT-INR 是正までの時間

無作為化から PT-INR 是正までの時間について検討結果を図 2.7.6.3-4 に示す。

無作為化から PT-INR 是正達成までの時間は、BE1116 群が血漿群よりも早かった。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。

図 2.7.6.3-4　無作為化から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線
（ITT-E）



引用：5.3.5.1.2.1 項、Figure 6

2.7.6.3.2.3.5.11.　投与開始から 1、3、6 及び 24 時間後に PT-INR の低下（PT-INR 1.3 以下）を示した被験者の割合

投与開始から 1、3 及び 6 時間後に PT-INR の低下（PT-INR 1.3 以下）を示した被験者の割合（外科手術前に得られた結果のみを使用）は、BE1116 群が血漿群よりも統計学的に有意に高かった。

2.7.6.3.2.3.5.12.　被験者の外科手術中の止血状態

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。外科手術中の止血状態が「正常」と判断された被験者の割合は、BE1116 群が血漿群よりも統計学的に有意に高かった。

2.7.6.3.2.3.5.13.　本試験で規定されていない血液製剤（PRBC を除く）及び治験薬以外の止血剤の使用の有無

治験薬投与開始後、24 時間まで又は緊急の外科処置の終了まで（いずれか遅い方）の間に、本試験で規定されていない血液製剤（全血、血漿、血漿分画又は血小板）を使用した平均単位数（± SD）は、血漿群（0.4 ± 0.86 単位）が BE1116 群（0.2 ± 0.93 単位）よりも有意に多かった（p = 0.0153、Wilcoxon 両側検定）。同期間に、本試験で規定されていない止血剤は投与しなかった。

2.7.6.3.2.3.5.14.　投与後 45 日の全死因死亡率

投与後 45 日の全死因死亡率の要約を表 2.7.6.3-14 に示す。

ITT-E では、投与後 45 日で BE1116 群の 3 例及び血漿群の 7 例が死亡した。投与後 45 日の全死因死亡率のリスク比は 0.40 であった。リスク比の 95% CI に 1.0 が含まれたことから、この差は統計学的に有意ではないことが示された。

表 2.7.6.3-14　投与後 45 日の全死因死亡率の要約（ITT-E）

パラメーター	BE1116 群 (N = 87)	血漿群 (N = 81)	BE1116 群／血漿群のリスク比 (95% CI)
死亡件数	3	7	-
投与後 45 日の死亡率（%）	3.4	8.6	0.40 (0.11, 1.49)

差の中央値及び両側 95% CI の算出には Hodges-Lehman 法を用いた。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 32

2.7.6.3.2.3.5.15.　外科手術の種類別に層別化した場合としない場合の創部ドレナージ（血性又は漿液性）の総容量

創部ドレナージ量（mL）の平均値（±SD）は、BE1116 群が 27.1（±71.69）mL、血漿群が 36.9（± 121.36）mL であり、両群に統計学的な有意差はみられなかった（0［95% CI：0～0］）。外科手術の種類別の創部ドレナージの総容量の差について部分集団解析を行ったところ、一部に有意差がみられない部分集団があったほか、被験者数が極めて少なく意味のある結果が得られなかった部分集団もあった。

2.7.6.3.2.3.5.16.　治験薬投与後に創傷の血腫を発現した被験者の割合

治験薬投与後に創傷の血腫を発現した被験者数は、BE1116 群で 2 例（2.3%）、血漿群で 3 例（3.7%）であり、両群間に統計学的な有意差はみられなかった（–1.4［95% CI：–9.1～5.7］、p = 0.6730、Fisher の両側正確確率検定）。BE1116 群の 1 例（1.1%）及び血漿群の 3 例（3.7%）が、外科的排出／ドレナージを要する創傷性血腫を発現した。全体の解析結果と同じく、外科手術の種類別部分集団解析でも有意差は認められなかった（–2.6［95% CI：–10.1～4.0］、p = 0.3533）。

2.7.6.3.2.3.5.17.　治験薬投与前のヘモグロビン値から外科的又は侵襲的処置終了後 24 時間のヘモグロビン最小値までの変化量

因子として投与群、共変量として投与前のヘモグロビン値を使用して、共分散分析を行った。投与前ヘモグロビン値からの変化は、BE1116 群（–0.89 g/dL）が血漿群（–1.25 g/dL）よりも小さかった。最小二乗平均値の差（0.35 g/dL）の比較により、この差が統計学的に有意であることが示された（P = 0.0433）。

2.7.6.3.2.3.6.　部分集団解析

国／地域、年齢層、性別、人種、VKA 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を含む様々な部分集団を用いて、主な有効性評価項目に関する部分集団解析を実施した。多くの部分集団では被験者数が少なく意味のある解析ができなかったため、2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超であったものについて結果を示した。

2.7.6.3.2.3.7.　止血効果に関する部分集団解析

止血効果を「有効」(「優」又は「良」) と判定した被験者の割合に関する部分集団解析の結果を表 2.7.6.3-15 に示す。

止血効果に関する部分集団解析において、米国、75 歳以上、女性、「VKA 療法の種類」がワルファリン、「VKA 療法の理由」が不整脈及び「外科手術又は侵襲的処置の種類」がその他の外科手術の部分集団に属する被験者では、投与群間差の p 値は 0.05 未満であった (Cochran-Mantel-Haenszel 両側検定)。その他の部分集団では、BE1116 群と血漿群の止血効果の違いに統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6.3-15　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超のもの）：止血効果が「有効」であった被験者の割合（ITT-E）

部分集団	止血効果が「有効」[a]であった被験者数／総被験者数（%）		p 値 [b]
	BE1116 群 N = 87	血漿群 N = 81	
全体	78/87 (89.7)	61/81 (75.3)	0.0142
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 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
TEE	10/12 (83.3)	11/16 (68.8)	0.3865
血管疾患	15/17 (88.2)	18/18 (100)	0.1396
人工心臓弁又は人工関節	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
心胸郭の手術	3/3 (100)	3/3 (100)	NA
広範囲に及ぶ整形外科手術	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

a) 「有効」:「優」又は「良」。
b) Cochran-Mantel-Haenszel 両側検定
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 37

2.7.6.3.2.3.8.　PT-INR の速やかな低下に関する部分集団解析

PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合に関する部分集団解析の結果を表 2.7.6.3-16 に示す。

PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は、全体的に一貫しており、ほとんどの部分集団で血漿群と比較して BE1116 群で高く、統計学的有意差が認められた。

表 2.7.6.3-16　部分集団解析（2 つ以上の部分集団で被験者数が 20 例超のもの）: PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合（ITT-E）

部分集団	PT-INR の速やかな低下[a]が認められた被験者数／総被験者数（%）		p 値[b]
	BE1116 群 N = 87	血漿群 N = 81	
全体	48/87 (55.2)	8/81 (9.9)	<0.0001
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 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
TEE	6/12 (50.0)	2/16 (12.5)	0.0328
血管疾患	8/17 (47.1)	2/18 (11.1)	0.0204
人工心臓弁又は人工関節	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
心胸郭の手術	2/3 (66.7)	0/3 (0)	0.1138
広範囲に及ぶ整形外科手術	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

a) 投与終了後 30 分以内に PT-INR が 1.3 以下へ低下と定義
b) Cochran-Mantel-Haenszel 両側検定
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 38

2.7.6.3.2.3.9.　その他の部分集団解析

投与後 45 日の全死因死亡率に関する年齢層及び緊急の外科手術又は侵襲的処置の種類ごとの解析、測定時間別の PT-INR に関する国／地域ごとの解析並びに凝固因子濃度に関する用量群ごとの解析の結果は、ITT-E 全体での解析結果とおおむね一致していた。

また、FDA に依頼された、主要評価項目及び副次的評価項目に関する既往歴ごとの追加解析の結果は、ITT-E 全体での解析結果とおおむね一致していた。

2.7.6.3.2.4.　安全性の結果

2.7.6.3.2.4.1.　曝露状況

試験における被験者の曝露状況を表 2.7.6.3-17 に示す。

被験者 176 例が BE1116（88 例）又は血漿（88 例）の投与を受け、ITT-S に含まれた。予定投与量に対する実際の総投与量の割合は、BE1116 群で約 109%であり、血漿群で 98%であった。両投与群で、最も頻度が高い必要投与量は最低用量であった。

表 2.7.6.3-17　予定された投与量（ITT-S）

投与開始前の PT-INR	BE1116 群(N = 88)			血漿群(N = 88)	
	第 IX 因子の IU/kg	用量 a)	n (%)	mL/kg	n (%)
2～<4	25	1.0 mL/kg	69 (78.4)	10	65 (73.9)
4～6	35	1.4 mL/kg	10 (11.4)	12	15 (17.0)
>6	50	2.0 mL/kg	9 (10.2)	15	8 (9.1)

a) BE1116 は 1 mL あたりの第 IX 因子含有量が 25 IU となるよう再溶解した。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 39

本試験における治験薬の投与時間、総投与容量及び投与速度を表 2.7.6.3-18 に示す。

投与時間、投与量及び投与速度は治験薬の違いを反映し、血漿では BE1116 よりも投与量が多く、投与時間が長かった。血漿群における投与時間及び総投与容量は、BE1116 群と比較してそれぞれ 6.9 倍及び 9.1 倍であった。

表 2.7.6.3-18　投与時間、総投与容量及び投与速度（ITT-S）

パラメーター	単位 BE1116、血漿	平均値（SD）	
		BE1116 群(N = 88)	血漿群(N = 88)
投与時間	分	21.2 (14.3)	147.0 (116.5)
総投与容量	mL	90.3 (32.3)	820.8 (240.9)
投与速度	IU/分	139.3 (66.4)	—
	mL/分	—	9.2 (6.5)
体重あたりの投与速度	Rate/kg	1.8 (0.9)	0.12 (0.1)

引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 40

2.7.6.3.2.4.2.　有害事象

2.7.6.3.2.4.2.1.　有害事象の概要

有害事象の記録期間は、治験薬の投与開始から Day 10 の来院（許容期間：Day 7～11）までとした。重篤な有害事象の記録期間については、治験薬の投与開始から Day 45 の来院（許容期間：Day 43～51）までとした。本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.3-19 に示す。

有害事象の全体の発現率は、BE1116 群 49 例（55.7%）と血漿群 53 例（60.2%）で同程度であった。

ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。重度の有害事象はBE1116群の15例（17.0%）に、血漿群の16例（18.2%）に認められた。治験責任医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した有害事象の全体の発現率は、BE1116で8例（9.1%）、血漿で15例（17.0%）であった。いずれの群でも有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.3-19　有害事象の概要（ITT-S）

有害事象の分類	被験者数(%)	
	BE1116群 (N = 88)	血漿群 (N = 88)
全ての有害事象 a)	49 (55.7)	53 (60.2)
重度の有害事象	15 (17.0)	16 (18.2)
中等度の有害事象	25 (28.4)	28 (31.8)
軽度の有害事象	39 (44.3)	45 (51.1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 b)	8 (9.1)	15 (17.0)
投与中止に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象 c)	22 (25.0)	23 (26.1)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	3 (3.4)	3 (3.4)
死亡	4 (4.5) d)	8 (9.1)
治験薬との因果関係が否定できない死亡（治験責任医師の判断）	0	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡（SABの判断）	0	1 (1.7)

a) 有害事象：非重篤な有害事象は治験薬の投与開始からDay 10の来院（許容期間：Day 7～11）まで記録し、重篤な有害事象はDay 45の来院（許容期間：Day 43～51）まで記録した。
b) 因果関係が否定できない事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と評価されたものと定義した。関連が不明な有害事象は、治験薬投与に「関連あり」と判断した。
c) 重篤な有害事象：治験薬投与後に発現した重篤な有害事象。血漿群ではこのほかに、報告期間を過ぎた後重篤な有害事象を発現した被験者が1例あった。
d) BE1116群の死亡例のうち、1例はDay 45以降のDay 48に死亡した（心肺不全、被験者901301）。
引用：5.3.5.1.2.1項、Table 41

SOC及びPTごとの有害事象の発現率を表 2.7.6.10-2に示す。

有害事象の全体の発現率は、BE1116群49例（55.7%）と血漿群53例（60.2%）で同程度であった。PT別では、BE1116群で頻度の高かった有害事象は、貧血（11例、12.5%）、便秘（10例、11.4%）、低カリウム血症、低血圧及び悪心（いずれも7例、8.0%）並びに末梢性浮腫及び心房細動（いずれも6例、6.8%）であった。血漿群では、貧血（10例、11.4%）、低カリウム血症（8例、9.1%）並びに末梢性浮腫及び低血圧（いずれも6例、6.8%）であった。

重度の有害事象が31例に認められ、BE1116群の15例（17.0%）、血漿群の16例（18.2%）に発現した。2件の重度の有害事象が治験薬投与に「関連あり」と判断された。BE1116群の被験者030302に発現した1件の虚血性脳卒中は治験薬投与に「おそらく関連あり」と判断されたが、投与量に関する逸脱もみられた。BE1116群の被験者056317に発現した1件の深部静脈血栓症が「関連あるかもしれない」と判断された。

治験責任医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した有害事象の全体の発現率は、BE1116 群で 8 例（9.1%）、血漿群で 15 例（17.0%）であった。BE1116 群では、2 例以上の被験者で報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかったが、血漿群では水分過負荷、うっ血性心不全及び肺水腫がそれぞれ 2 例（2.3%）の被験者で報告された。

2.7.6.3.2.4.2.2.　死亡

治験薬の投与開始から Day 45 までに、BE1116 群で 3 例（3.4%）、血漿群で 8 例（9.1%）が死亡した（投与群間差は−5.7%［95% CI：−14.6～2.7%］）。BE1116 群の 1 例は、Day 45 以降に死亡した（心肺不全、Day 48、被験者 901301）。血漿の投与を受けた 1 例（被験者 030306）は、Day 5 に急性心筋梗塞を発現した後、Day 8 に心臓死し、SAB はこの死亡を TEE であり、血漿との因果関係を否定できないと判断した。血漿の投与を受けた 1 例（被験者 013308）は、Day 16 に肺塞栓症を発現後に死亡したが、SAB はこの死亡を TEE ではないと判断した。血漿の投与を受けた 1 例（被験者 113301）は、Day 17 に死亡し、原因は不明であった。残りの死亡は、様々な SOC の TEE 以外の事象を発現後に死亡し、死因は基礎疾患に起因するものと考えられた。

死亡した被験者の一覧を表 2.7.6.3-20 に、叙述を 2.7.6.11.2 項に示す。また、死亡が血漿との因果関係が否定できないと判断された被験者 030306 の叙述を以下に示す。

被験者 030306 は、6[redacted] 歳男性であり、[redacted]の施行準備にあたり、[redacted]のための侵襲的手技が予定されていたため、本試験に登録した。既往歴では特定できなかったが、入院歴及び身体検査所見から、心房細動、大動脈狭窄、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を認めた。治験薬投与前の PT-INR は 2.2 で、血漿 10 mL/kg の投与を受けた。血漿投与開始後の Day 4 に、予定の[redacted]後、ST 上昇型心筋梗塞を発症した。本事象発現後に実施した[redacted]時に、左前下行枝冠動脈に 99%の狭窄有りと診断され、[redacted]に成功した。このほかにも、心室細動及び心原性ショックを含む合併症があった。Day 6 に撮像した別の冠血管造影図から、新たに右冠動脈の完全閉塞があることがわかった。[redacted]を実施し、補助人工心臓を設置した。Day 7 に除細動を要する心室性頻脈性調律を認めた。血圧の上昇を試みたが、応答不十分で Day 8 に死亡した。治験責任医師は、この死亡は血漿投与に「関連なし」と判断した。

SAB の評価：治験責任医師により確認されたこの死亡は、ST 上昇型心筋梗塞に関連があると判断され、死亡診断書には急性心筋梗塞を発症した結果、心不全を来たして死亡したと記録された。SAB も同じく、治験薬投与 7 日後に死亡した原因は、急性心筋梗塞による可能性が高いと判断した。TEE（冠動脈閉塞）は治験薬との因果関係を否定されていないことから、この死亡も治験薬との因果関係を否定できないと判断した。治験薬の投与後、被験者は 4 日間安定していたことから、投与に起因していたとしても、治験薬投与後すぐには明らかな TEE を起こさなかったことになる。手術歴があることから、血圧低下、細動及び術中の心筋梗塞をはじめ、手術自体が危険因子であった。このため、死亡と治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」

ではなく「関連あるかもしれない」とした。術後の死亡でなければ、治験薬と「おそらく関連あり」としたほうが適切と考えられる。

表 2.7.6.3-20　Day 45 までに死亡した被験者のカテゴリー別一覧（ITT-S）

死亡日 a)	被験者番号（試験開始時の年齢）	治験責任医師の報告用語 盲検下での SAB による死因判断	用量	緩和ケア	治験責任医師による因果関係	SAB による因果関係
既存の悪性腫瘍又は疾患（BE1116 群）						
26	052303 （6[redacted] 歳）	進行期肺癌の悪化 ステージ IV の非小細胞肺癌。Day 1 に進行期肺癌の悪化と診断された。TEE 併発のエビデンスはなかった。	25 IU/kg	有	関連なし	関連なし
組み入れ時の病状（BE1116 群）						
7	502303 （6[redacted] 歳）	腸閉塞 b) 術後の下大静脈に至る腰静脈の破裂による出血後貧血。下大静脈の破裂は腎不全及び多臓器不全を誘発し死亡に至った。 (Sponsor note：下大静脈の穿孔は、切除を伴う電気生理学的検査によって引き起こされ、手術時に巨大後腹膜血腫が確認された。)	25 IU/kg	無	関連なし	関連なし
新規の病状（BE1116 群）						
6	902304 （7[redacted] 歳）	消化管または腹腔内出血 死因は不明。心臓病を有する老人男性の重篤出血が根本の又は誘発する要因となったと考えられるが、得られたデータからは明らかではない。死亡と治験薬との因果関係はないと考えられた。 （Sponsor note：うっ血性心不全及び脳血管発作の病歴あり。Day 6 のエノキサパリン投与時には出血は確認されなかったが、ヘマトクリット（23.3%まで）の減少及び血圧の低下、重度の腹痛より、消化管又は腹腔内の出血が推定された。血液製剤の不足のため輸血は行われなかった。）	25 IU/kg	無	関連なし	関連なし
既存の悪性腫瘍又は疾患（血漿群）						
13	005301 （8[redacted] 歳）	うっ血性心不全の悪化 うっ血性心不全：呼吸困難、急性の虚血性脳梗塞徴候の発症 2 日後の酸素需要の増加（左前頭部の塞栓性脳梗塞）。2 次的な TEE（肺塞栓症など）を示す確定的な記録はなかった。	10.7 mL/kg	有	関連なし	関連なし
22	204308 （7[redacted] 歳）	敗血症性ショック 敗血症性ショック：腹腔内感染及び肺炎の合併有り。多剤耐性の細菌種を培養で検出。	15.0 mL/kg	無	関連なし	関連なし
41	314311 （6[redacted] 歳）	腫瘍出血 乳癌の脳への転移：出血を伴う脳への転移から脳腫脹と昏睡状態となった。原因は原疾患の進行と一致する。	10 mL/kg	無	関連なし	関連なし
新規の病状（血漿群）						
6	204314 （7[redacted] 歳）	心肺停止 二次的に、COPD の存在下で気管支肺炎及び敗血症を発症	10 mL/kg	無	関連なし	関連なし
8	030306 （6[redacted] 歳）	急性心筋梗塞 急性心筋梗塞：リスクファクターとして、低血圧、心室細動及び術中心筋梗塞（ST 上昇）を含む手術の既往。	10 mL/kg	無	関連なし	関連あるかもしれない

表 2.7.6.3-20　Day 45 までに死亡した被験者のカテゴリー別一覧（ITT-S）（続き）

死亡日 a)	被験者番号（試験開始時の年齢）	治験責任医師の報告用語 盲検下での SAB による死因判断	用量	緩和ケア	治験責任医師による因果関係	SAB による因果関係
17	204303 （6[redacted] 歳）	心停止 c) 人工呼吸器関連肺炎に続発した敗血症：気管支肺胞洗浄にて抗生物質に耐性の緑膿菌を検出。二次的な汎発性腹膜炎を合併した急性胆嚢炎がその他の感染源として認めた。TEE の客観的なエビデンスはなかった。 （Sponsor note：うっ血性心不全、不安定狭心症、糖尿病、COPD 及び肥満の既往）	10.3 mL/kg	無	関連なし	関連なし
16	013308 （9[redacted] 歳）	肺塞栓症 心機能が低下していた被験者において、顕著な貧血がうっ血性心不全に至った。肺塞栓症又は TEE の客観的なエビデンスはなかった。 （Sponsor note：SAB により肺塞栓症と確定されなかった）	10 mL/kg	無	関連なし	関連なし
17	113301 （7[redacted] 歳）	死亡 詳細不明（自宅にて死亡）。肝硬変が死因となった可能性あり。血栓症の臨床症状なし。	8.9 mL/kg	無	関連なし	関連なし

a) 死亡日は治験薬の投与日を Day 1 とした日数とした。
b) SAB による死因は、術後の下大静脈の破裂であった（被験者 502303）。
c) SAB による死因は、人工呼吸器関連肺炎であった（被験者 204303）。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 50

2.7.6.3.2.4.2.3.　その他の重篤な有害事象

本試験において、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象の発現率の要約を表 2.7.6.3-21 に示す。

重篤な有害事象は BE1116 群の 22 例（25.0%）、血漿群の 23 例（26.1%）で報告された。治験責任医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した重篤な有害事象は、BE1116 群の 3 例（3.4%）に 4 件（虚血性脳卒中、深部静脈血栓症、血栓症及び静脈不全）、血漿群の 3 例（3.4%）に 3 件（塞栓性脳梗塞、深部静脈血栓症及び急性肺水腫）報告された。

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を 2.7.6.11.2 項に示す。

表 2.7.6.3-21　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象の発現率（ITT-S）

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

有害事象は MedDRA バージョン 12.0 に従ってコード化した。
治験薬投与後に発現した重篤な有害事象は、治験薬への曝露後に発現又は増悪した重篤な有害事象と定義した。治験薬投与後に発現した重篤な有害事象は Day 45 来院（許容期間：Day 43～51）まで記録した。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 14.3.1-6 改変

2.7.6.3.2.4.2.4.　中止に至った有害事象

いずれの群でも有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。なお、重篤な有害事象又は死亡により試験を完了しなかった被験者が BE1116 群で 4 例、血漿群で 6 例認められた。

2.7.6.3.2.4.2.5.　注目すべき有害事象

（1） TEE

治験薬投与後に発現した TEE は、以下の 2 つの方法を用いて TEE として特定されたものである。

- MedDRA 標準検索式用語である「動脈の塞栓および血栓」、「静脈の塞栓および血栓」及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」を使用して客観的に有害事象を特定。
- データ安全性モニタリング委員会（DSMB）が重篤な有害事象と判断した症例については SAB が盲検下で評価し、TEE であることを確認。

本試験で認められた TEE について表 2.7.6.3-22 に示す。

TEE が BE1116 群の 6 例（6.8%）に 7 件（四肢静脈血栓症、血栓症、深部静脈血栓症、脳血管発作、虚血性脳卒中、大静脈フィルター挿入、カテーテル合併症）発現した。血漿群では、TEE が 7 例（8.0%）に 7 件（急性心筋梗塞［2 例］、深部静脈血栓症、塞栓性脳梗塞、肺塞栓症、脳血管発作及び一過性脳虚血発作）発現した。治験責任医師が治験薬の投与と因果関係が否定できないと判断した TEE を発現した被験者は、BE1116 群で 4 例、血漿群で 2 例であった。9 例が重篤な TEE（BE1116 群 3 例、血漿

群 6 例）を発現した。このうち、SAB により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEE は、BE1116 群の 2 例、血漿群の 4 例で認められた。ほとんどの被験者が TEE のリスク因子を複数有し、TEE の発現時点で抗凝固療法の投与再開前であった。

表 2.7.6.3-22　TEE 発現状況（ITT-S）

TEE	被験者数(%)	
	BE1116 群 N = 88	血漿群 N = 88
TEE を発現した総被験者数	6 (6.8)	7 (8.0)[a)]
投与群間差(95% CI)	−1.1 (−10.3, 8.0)[a)]	
治験責任医師による「因果関係が否定できない」被験者数	4 (4.5)	2 (2.3)
重篤な TEE を発現した総被験者数	3 (3.4)	6 (6.8)[a)]
治験責任医師による「因果関係が否定できない」被験者数	3 (3.4)	2 (2.3)
SAB による「因果関係が否定できない」被験者数	2 (2.3)	4 (4.5)

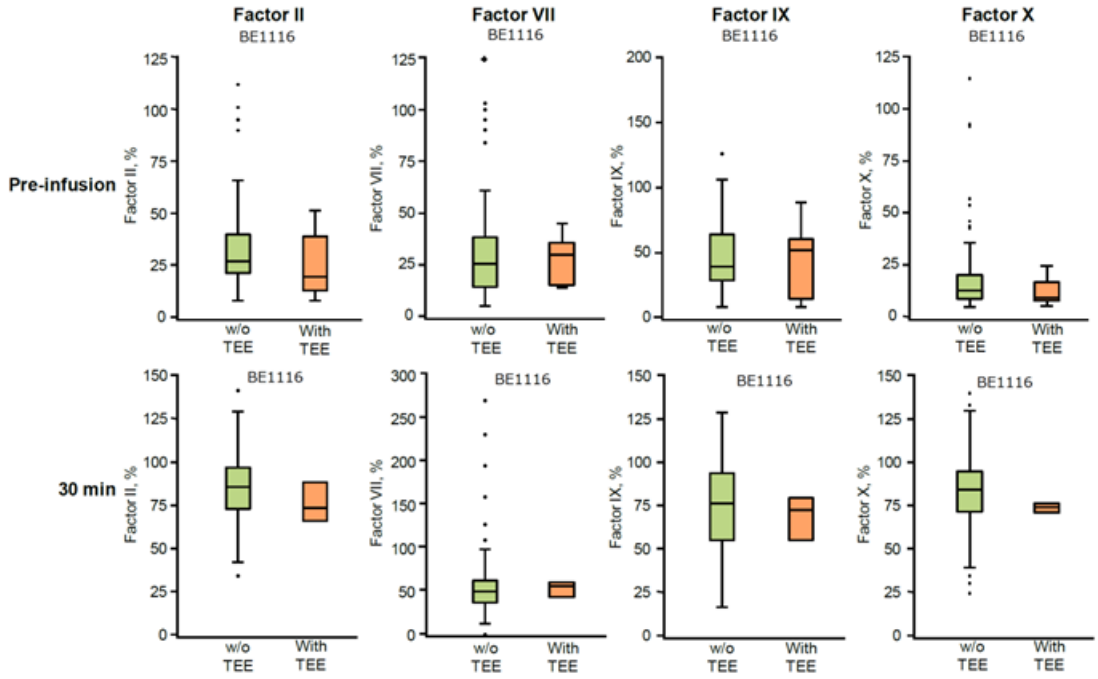
a) 被験者 056305 の脳血管発作は Day 56 に診断されたが、事象の発現時期が不明であったため、TEE の解析に含めた。
b) 割合の投与群間差は Newcombe-Wilson の連続性補正に伴う信頼区間で示した。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 45

緊急の外科的処置前に VKA 療法の是正を必要とする被験者において、凝固因子濃度と TEE との関連性を検討するため、ビタミン K 依存性凝固因子の探索的解析を実施した。TEE が発現した被験者と発現しなかった被験者とで凝固因子濃度の分布を比較した。また、凝固因子濃度が最も高い分類の被験者を対象として、TEE の発現頻度を評価した。いずれの解析でも、BE1116 投与後の凝固因子濃度の上昇と TEE との間に相関は認められなかった。

BE1116 の投与後に TEE が発現した被験者及び発現しなかった被験者について、投与前及び投与後 30 分の血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子濃度の分布を図 2.7.6.3-5 に示す。

投与後 30 分時点は、BE1116 群と血漿群との凝固因子濃度の差が最大となった時点である。この時点で、BE1116 群の TEE が発現した被験者と TEE が発現しなかった被験者との間で凝固因子濃度に重要な差は認められなかった。同じく、プロテイン C 及び S についても重要な差は認められず、24 時間の時点でも重要な差は認められなかった。

図 2.7.6.3-5　BE1116 群の TEE が発現した被験者及び TEE が発現しなかった被験者における凝固因子濃度

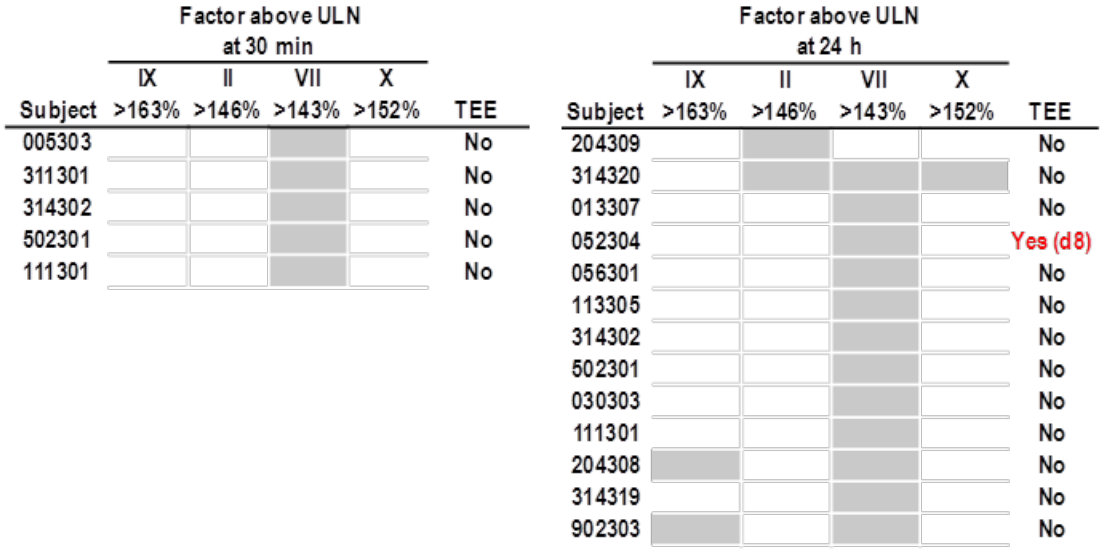


引用：5.3.5.1.2.1 項、Figure 7

投与後 30 分及び 24 時間の時点で、4 つの凝固因子濃度のうち 1 つ以上が正常範囲上限を超えた BE1116 群の被験者を図 2.7.6.3-6 に示す。

BE1116 が投与された 88 例のうち、投与後 30 分又は 24 時間の時点で凝固因子濃度が正常範囲上限を超え、かつ TEE が発現した被験者は 1 例（被験者 052304）のみであった。当該被験者では、投与後 24 時間時点での第 VII 因子濃度にのみ上昇がみられた。第 VII 因子の消失半減期は約 5 時間であるため、この上昇は内因性の合成に起因すると考えられ、BE1116 投与の影響ではない可能性が高い。したがって、BE1116 の投与後に凝固因子濃度が極端に上昇した被験者はほとんどおらず、極端に上昇した被験者でも全体と比べて TEE の発現が増加する傾向は認められなかった。

図 2.7.6.3-6　正常範囲上限超の凝固因子濃度が認められた BE1116 群の被験者



	Factor above ULN at 30 min				
	IX	II	VII	X	
Subject	>163%	>146%	>143%	>152%	TEE
005303					No
311301					No
314302					No
502301					No
111301					No

	Factor above ULN at 24 h				
	IX	II	VII	X	
Subject	>163%	>146%	>143%	>152%	TEE
204309					No
314320					No
013307					No
052304					Yes (d8)
056301					No
113305					No
314302					No
502301					No
030303					No
111301					No
204308					No
314319					No
902303					No

引用：5.3.5.1.2.1 項、Figure 8

（2）　水分過負荷及び同様の心臓イベント

水分過負荷事象とは、PT の水分過負荷、肺水腫、急性肺水腫、うっ血性心不全、慢性心不全、心不全に分類される事象を含むものとした。

本試験で認められた水分過負荷及び同様の心臓イベントについて表 2.7.6.3-23 に示す。

水分過負荷及び同様の心臓イベントが血漿群の 11 例（12.5%）に発現した。内訳は、肺水腫が 6 例（うち急性肺水腫が 1 例）、水分過負荷及びうっ血性心不全がそれぞれ 3 例であった。このうち、7 例の事象は血漿との因果関係が否定できないと判断された。上記の被験者はいずれも、水分過負荷の危険因子を 1 つ以上有していた。これに対して、BE1116 群では 3 例（3.4%）に同様の心臓イベント（2 例にうっ血性心不全及び 1 例に肺水腫）が認められ、血漿群に対して統計学的に有意な発現率の減少（−9.1%［95% CI：−18.6～−0.1%］）が認められた。また、この 3 例の事象は治験薬と「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.3-23　水分過負荷及び同様の心臓イベント（ITT-S）

	被験者数(%)	
	BE1116 群 N = 88	血漿群 N = 88
水分過負荷又は同様の心臓イベントを発現した総被験者数	3 (3.4)	11 (12.5)
投与群間差(95% CI)	−9.1 (−18.6, −0.1)[a)]	
治験責任医師による「因果関係が否定できない」被験者数	0	7 (8.0)
重篤な水分過負荷又は同様の心臓イベントを発現した総被験者数 治験責任医師による「因果関係が否定できない」被験者数	1 (1.1) 0	2 (2.3) 1 (1.1)

a) 割合の投与群間差は Newcombe-Wilson の連続性補正に伴う信頼区間で示した。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 48

（3） 遅発性出血

DSMB は、外科手術終了（創傷閉鎖時）後又は外科的処置後で、治験薬投与後 10 日以内に起こった出血を、重篤な有害事象である「遅発性出血」と定義した。DSMB は、盲検化された SAB に対して遅発性出血事象について再調査するよう要請した。SAB は、7 例に遅発性出血が起こった可能性があると判断し、1 件以外は全て遅発性出血であることを確認した。7 例の内訳は、3 例が BE1116 群（呼吸不全［被験者 029302］、上部消化管出血［被験者 050304］及び処置後の大静脈損傷［被験者 502303］）、4 例が血漿群（処置後分泌物［被験者 005304］、くも膜下出血、両側性の硬膜下血腫／硬膜下出血［被験者 053302］、処置後出血［被験者 056310］及び血腫［被験者 062301］）であった。SAB は、全ての遅発性出血事象を治験薬と「関連なし」と判断した。

2.7.6.3.2.4.3.　部分集団解析

部分集団解析では、BE1116 の有害事象について、安全性リスクの増大はどの部分集団にも認められなかった。年齢に基づく有害事象解析により、いずれの投与群でも、有害事象の発現頻度は年齢とともに高くなることが示された。これは、合併症が原因と考えられる。有害事象発現までの時間、予定用量群及び既往歴に基づく有害事象解析では、有害事象の頻度に明らかな傾向は認められなかった。

2.7.6.3.2.4.4.　臨床検査値、身体的所見及びバイタルサイン

臨床検査パラメーター及びバイタルサインの評価から、BE1116 群と血漿群の両群で、投与前値を超える、又は下回る変化が認められた。臨床検査値、身体検査及びバイタルサインの評価において、臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

2.7.6.3.2.4.5.　凝固活性化マーカー

凝固活性化マーカーが常にベースラインで上昇しており、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 1 時間の時点で上昇し、投与開始後 24 時間まで

にベースライン値に低下した。認められた値は、内因性の血栓形成促進因子の活性化よりも、外因性の F_{1+2} 及び TAT の投与と一致していた。フィブリンの代謝回転がごくわずかであったのと一致して、D-ダイマーの平均値は 1 時間又は 24 時間の時点でベースライン評価時から上昇していなかった。

2.7.6.3.2.4.6.　ウイルス安全性

HAV 血清マーカーについては、治験薬の投与前後で陽転例と陰転例が認められたが、HAV PCR は全例が陰性であった。HIV 血清マーカー及び HIV PCR について検討した結果、BE1116 群では治験薬の投与前後に変化は認められなかったが、血漿群で 1 例が PCR 陽性（定量限界未満）となった。HBV PCR では陽転例が 2 例（BE1116 群 1 例、血漿群 1 例）認められたが、いずれも定量限界未満であった。BE1116 群の 1 例は再検査で陰性となり、血漿群の 1 例は追跡不能であった。B19V PCR については、治験薬の投与前後で変化は認められなかった。HCV PCR について検討した結果、血漿群のみで陽転例（2 例）が認められた。1 例は定量限界未満で、1 例は有害事象として報告された。全体にウイルス安全性の問題は認められなかった。

2.7.6.3.3.　まとめ

本試験の結果から、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速やかな PT-INR の低下は血漿に対して優れていることが示された。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レベルを持続的に超過することはない。

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。BE1116 群の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度及び重症度は、血漿群で水分過負荷及び同様の心臓イベントの発現率が高かったことを除き、血漿群とおおむね同様であった。両投与群におけるほとんどの TEE 及び死亡例は、明らかに基礎疾患及び症状に起因していると判断された。BE1116 群では TEE による死亡は認められなかったが、血漿群で TEE と関連の可能性がある死亡が 1 例で認められた。臨床検査、身体検査又はバイタルサインの解析から重要な安全性の傾向は確認されなかった。

以上、経口 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 依存性凝固因子の補充を要する患者に対して、BE1116 は血漿に代わる安全かつ有効な選択肢である。

2.7.6.4.　BE1116_3001 試験

［5.3.5.2.1-1 項、評価資料、第 III 相臨床試験］

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

2.7.6.4.1.　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示す。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）値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に対する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。
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	前向き、国際共同、非盲検、非対照
対象	経口抗凝固薬（クマリン又はクマリン誘導体）投与に起因する後天性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子欠乏症を来し、緊急手術又は急性出血のために抗凝固作用の速やかな是正を要する被験者
選択基準	18 歳以上の男女 経口抗凝固薬（クマリン又はクマリン誘導体）投与後に、緊急の外科的介入又は侵襲的診断介入が必要となった者又は抗凝固薬（クマリン又はクマリン誘導体）投与後に、急性出血のために PT-INR 是正が必要となった者 PT-INR が 2 超の者 文書による同意が得られた者
除外基準	本試験への登録前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 本試験への登録前 2 週間以内に、全血、血漿又は血漿分画製剤の輸血を受けた者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>- 本試験の治験薬の成分に対する過敏症がある者又は過敏症の既往歴がある者
- ヘパリン起因性 2 型血小板減少症の既往歴がある者
- 血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子に対する阻害薬を使用した者
- プロテイン C の先天的欠乏症を有する者
- 既存の進行性の致死的疾患によって、余命が 3 箇月未満である者
- 深部静脈血栓症又は肺塞栓症に最近罹患した患者で、経口抗凝固薬による安定した目標治療域の維持が 2 週間未満である者
- 急性の狭心症、血栓症、心筋梗塞、播種性血管内凝固及び敗血症がある者並びに重度の虚血性血管障害がある者
- 妊婦、授乳婦又は授乳する可能性のある女性
- 本試験の本質、範囲及び起こり得る結果を理解できないような精神状態にある者
- 本試験に非協力的な態度及び／又は薬物嗜癖（アルコール乱用を含む）を示す者
- 本試験に登録したことがある者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>目標症例数：約 40 例
目標症例数の設定根拠：
本試験の目標症例数は、BE1116 の先行試験に基づいて設定した。目標症例数を 40 例とした場合、PT-INR が是正された被験者の割合に関する 95%信頼区間（CI）及び CI の幅は以下の表に示すとおりになると推定された。

<table>
<tr><th>PT-INR が是正された被験者の割合に関する仮定</th><th>95% CI[a)]</th><th>CI の幅</th></tr>
<tr><td>40 例中 20 例（50%）</td><td>34.4～65.6%</td><td>31.2%</td></tr>
<tr><td>40 例中 24 例（60%）</td><td>43.3～74.2%</td><td>31.1%</td></tr>
<tr><td>40 例中 30 例（75%）</td><td>59.1～87.3%</td><td>28.2%</td></tr>
<tr><td>40 例中 36 例（90%）</td><td>77.3～96.5%</td><td>19.2%</td></tr>
</table>
a) StatXact-5［Gajjar Y 2001］による Blyth C（1983）及び Casella G（1986）の方法に従って推定した。

登録被験者数：44 例

Intention-to-treat 解析対象集団（ITT）（全ての被験者のうち、治験薬を一部でも投与された被験者）：43 例

最大の解析対象集団（FAS）（ITT の被験者のうち、治験薬投与前 2 時間以内に測定されたベースラインの PT-INR が 2 超であった被験者）：38 例</td></tr>
</table>

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>治験実施計画書に適合（30 分）した（PP30min）解析対象集団（FAS の被験者のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者。ただし、以下に該当する被験者は除外することとした：治験薬投与が完全ではなかった被験者［予定された投与量の 90%未満］、投与終了後 30 分以内に全血、血漿又は血漿分画製剤の輸血を受けた被験者並びにベースラインの PT-INR 及び／又は「投与終了後 30 分の PT-INR」及び／又は「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に対する回避効果に関する治験責任医師の評価」の評価項目に関する PT-INR が欠測していた被験者）：34 例

治験実施計画書に適合（3 時間）した（PP3h）解析対象集団（PP30min 解析対象集団の被験者のうち、投与終了後 3 時間以内に全血、血漿又は血漿分画製剤の輸血を受けていない被験者）：29 例

安全性解析対象集団（全ての被験者のうち、治験薬を一部でも投与された被験者）：43 例</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>BE1116 は、第 IX 因子の量として 500 国際単位（IU）バイアル（ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）又は 250 IU バイアル（ロット番号：[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の凍結乾燥粉末として供給され、これを滅菌注射用水に溶解して、静脈内（IV）注射又は注入液を調製した。本試験では、Day 1 に BE1116 を単回 IV 投与した（投与速度は最高 210 IU/分とした）。また、全被験者に対して、治験薬投与時にビタミン K を緩徐に IV 投与することとした（ただし、ビタミン K の投与が適応とならない場合を除く）。ビタミン K の投与量は、当該地域の臨床指針に基づいて設定した（例：アメリカ胸部医学会ガイドラインの推奨では 5～10 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 時間ごと）。</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>Day 1 に BE1116 を単回 IV 投与した。
BE1116 の投与量は、以下のガイドラインに従って、第 IX 因子の量とベースラインの PT-INR に基づいて設定した。
<table>
<tr><th>ベースラインの PT-INR</th><th>BE1116 の投与量 a)
（第 IX 因子の量として［IU/kg］）</th></tr>
<tr><td>2～3.9</td><td>25</td></tr>
<tr><td>4～6</td><td>35</td></tr>
<tr><td>>6</td><td>50</td></tr>
</table>
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。</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>最長 3 箇月間</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td>有効性評価</td><td>主要有効性評価項目：
- 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</td></tr>
</table>

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	副次的有効性評価項目： - 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 の血漿中濃度の増加（増分生体内回収率［IVR］及び従来の IVR による評価） - 臨床的有効性：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に対する回避効果に関する治験責任医師の評価（「非常に良好」、「良好」、「議論の余地あり」、「なし」）
安全性評価	- 治験薬投与後に発現した有害事象（以下、有害事象と表記） - バイタルサイン（血圧、脈拍及び呼吸数） - 身体検査 - 血液学的検査（ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数） - 凝固活性化マーカー（プロトロンビンフラグメント 1+2［F_{1+2}］、トロンビン・アンチトロンビン複合体［TAT］及び D-ダイマー） - ウイルス血清学的検査｛ウイルス抗体の力価（ヒト免疫不全ウイルス 1 型［HIV-1］及び 2 型［HIV-2］、A 型肝炎ウイルス［HAV］、C 型肝炎ウイルス［HCV］及びパルボウイルス B19［B19V］）、B 型肝炎ウイルス（HBV）表面抗原及びポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査（HAV、HBV、HCV、HIV-1 及び B19V）｝
統計手法	有効性： 有効性解析は、ITT、FAS、PP30min 及び PP3h 解析対象集団及び特定の部分集団（手術の有無、年齢層［65 歳未満又は 65 歳以上］、用量群［25、35 又は 50 IU/kg］、性別）を対象として実施した。 主要評価項目： 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）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。 安全性：

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	安全性解析対象集団を対象として、安全性データを記述的に解析した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 9.1 に従ってコード化した。有害事象、因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、因果関係が否定できない重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。また、有害事象を事前に規定した部分集団別（手術の有無、年齢層［65 歳未満又は 65 歳以上］、用量群［25、35 又は 50 IU/kg］、性別）に集計した。
実施国及び実施施設数	15 施設（ドイツ 4 施設、ハンガリー3 施設、オーストリア 2 施設、リトアニア 2 施設、ポーランド 1 施設、イスラエル 1 施設、スイス 1 施設及びオランダ 1 施設）
実施期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の追跡調査終了日）

表 2.7.6.4-2　観察・検査及び評価スケジュール

Day 1 における投与量（単回投与）： 第 IX 因子の量として、25、35 及び 50 IU/kg（ベースラインの PT-INR に基づく） さらに、ビタミン K を緩徐に IV 投与した。 臨床的有効性は Day 1 の BE1116 投与後、適切な時点で評価した（例：手術／出血に対する処置の直後）	Day 1 投与前	Day 1 投与後 30 分	Day 1 投与後 1 時間	Day 1 投与後 3 時間	Day 1 投与後 6 時間	Day 1 投与後 12 時間	Day 2 投与後 24 時間	Day 3 投与後 48 時間	Day 8～11 投与後 7～10 日	Day 29～32 投与後 28～31 日	Day 78～92 投与後 約 12 週
文書による同意／選択・除外基準	X										
ベースラインの疾患特性 a)	X										
身体検査	X						X				
バイタルサイン（血圧、脈拍及び呼吸数）	X	X	X	X			X				
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	X										
血液学的検査 b)	X		X	X			X				
凝固検査（PT-INR 及びプロトロンビン時間）	X	X	X	X	X	X	X	X			
採血：ウイルス血清学／PCR 検査	X c)								X d)	X e)	X f)
採血：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	X	X	X	X	X	X	X	X			
採血：D-ダイマー及び TAT	X	X	X	X	X	X	X	X			
採血：F1+2	X	X	X	X	X	X	X	X			
採血：保存用検体	X								X	X	X

* 地域の法律によって定められている場合は、妊娠検査は試験期間中 4 週間ごとに繰り返さなければならないこととした。

a) 既往歴（抗凝固療法の理由を含む）、生年月日、体重、身長、性別及び民族性

b) ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数

c) ウイルス抗体（HAV、HCV、HIV-1/-2 及び B19V）、HBV 表面抗原及び PCR 検査（HAV、HBV、HCV、HIV-1 及び B19V）

d) PCR 検査（B19V）

e) ウイルス抗体（B19V 及び HAV）

f) ウイルス抗体（HCV、HIV-1/2 及び HAV）及び HBV 表面抗原

引用：5.3.5.2.1-1 項、Section 9.5.1.4

2.7.6.4.2. 試験成績

2.7.6.4.2.1. 被験者の内訳

解析したデータセット及び用量群ごとの被験者数を表 2.7.6.4-3 に示す。

本試験では 44 例の被験者を登録し、43 例に治験薬を投与した。登録された被験者のうち、9 例が試験を中止した。中止理由の内訳は、致死的な有害事象（5 例）、追跡不能（2 例）及び被験者の同意撤回（2 例。ただし、治験薬投与前に中止した 1 例を含む）であった。

治験薬投与を受けた全ての被験者 43 例を、ITT 及び安全性解析対象集団とした。FAS には、ITT から 5 例（ベースラインの PT-INR が 2 以下であった 2 例及びベースラインの PT-INR が治験薬投与前 2 時間以内に測定されなかった 3 例）を除外し、38 例を含めた。PP30min 解析対象集団には、FAS から重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた 4 例（投与終了後 30 分以内に全血、血漿又は血漿分画製剤の輸血を受けた 3 例及び実際の投与量が予定投与量の 90%未満だった 1 例）を除外し、34 例を含めた。PP3h 解析対象集団には、PP30min 解析対象集団から投与終了後 3 時間以内に全血、血漿又は血漿分画製剤の輸血を受けた 5 例を除外し、29 例を含めた。

表 2.7.6.4-3 解析したデータセット及び用量群ごとの被験者数

データセット（解析対象集団）	各用量群における被験者数				
	評価不能	25 IU/kg	35 IU/kg	50 IU/kg	合計
全ての登録された被験者	1[a)]	26	7	10	44
ITT	-	26	7	10	43
FAS	-	23	6	9	38
PP30min	-	22	4	8	34
PP3h	-	21	3	5	29
安全性解析対象集団	-	26	7	10	43

a) 被験者 5101 は治験薬投与前に試験を中止した。
引用：5.3.5.2.1-1 項、Table III

重大な治験実施計画書からの逸脱を表 2.7.6.4-4 に示す。

表 2.7.6.4-4　重大な治験実施計画書からの逸脱（ITT）

重大な治験実施計画書からの逸脱	被験者数（%） (N = 43)
投与終了後 3 時間以内に全血、血漿又は血漿分画製剤の輸血を受けた被験者数	10 (23.3)
投与終了後 30 分以内に全血、血漿又は血漿分画製剤の輸血を受けた被験者数	4 (9.3)
ベースラインの PT-INR 測定が許容時間内（治験薬投与前 2 時間以内）に行われなかった被験者数	3 (7.0)
ベースラインの PT-INR が 2 以下であった被験者数	2 (4.7)
投与終了後 30 分の PT-INR 測定が許容時間内（投与終了後 25 分～45 分）に行われなかった被験者数	1 (2.3)
実際の投与量が予定投与量の 90%未満であった被験者数	1 (2.3)

引用：5.3.5.2.1-1 項、Table 10.4.1 改変

2.7.6.4.2.2.　被験者背景

2.7.6.4.2.2.1.　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.4-5 に示す。

ITT では、被験者は全て白人で、男女比（21 例：22 例）は均衡がとれていた。年齢の中央値は 70 歳で、43 例中 34 例が 65 歳以上であった。体格指数（BMI）の中央値は 26 kg/m^2 であり、若干過体重であった。

表 2.7.6.4-5　人口統計学的特性（ITT）

パラメーター	被験者数	割合（%）
性別		
女性	22	51
男性	21	49
年齢（歳）	70 (22～85)[a)]	-
年齢層		
30 歳未満	2	5
30 歳以上 50 歳未満	2	5
50 歳以上 65 歳未満	5	12
65 歳以上	34	79
民族性		
白人	43	100
BMI（kg/m^2）	26 (18～39)[a)]	-
体重（kg）	74 (50～112)[a)]	-

a) 中央値（範囲）

引用：5.3.5.2.1-1 項、Table VII

2.7.6.4.2.2.2. ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.4-6 に示す。

26 例（60%）が緊急の外科的介入を必要としていた。急性出血を来した被験者は 17 例（40%）で、ほとんどは消化管出血であった。

表 2.7.6.4-6 ベースラインの疾患特性（ITT）

パラメーター	被験者数 (N = 43)
緊急の外科的介入	26
切開排膿	5
血管手術	5
虫垂切除	4
ヘルニア切開術／ヘルニア根治手術	4
胆嚢切除	2
腹部手術	2
穿孔術	1
腰椎穿刺	1
心臓ペースメーカー挿入	1
人工肩関節置換術	1
急性出血	17
消化管出血	8
皮下出血／筋肉内出血	3
硬膜下出血	1
頭蓋内出血	1
出血性関節症	1
膀胱出血	1
鼻出血	1
腹膜出血	1

引用：5.3.5.2.1-1 項、Table IX 改変

既往歴のうち、最も頻繁に認められた関連のある疾患は、心筋梗塞（6 例、14%）及び脳血管発作（3 例、7%）であった。

ほとんど全ての被験者が、関連のある併発疾患を有していた。最も頻繁に認められた併発疾患は、高血圧、心房細動、慢性閉塞性肺疾患、心筋虚血、糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、腎不全、静脈瘤及び心障害であった。

2.7.6.4.2.2.3. 前治療及び併用療法

2.7.6.4.2.2.3.1. 前治療

全ての被験者は、選択基準に規定されたとおり、経口抗凝固療法を受けていた。本試験への組入れ前に用いられた経口抗凝固薬は、アセノクマロール（40%）、フェンプロクモン（40%）

及びワルファリン（21%）の 3 種類であった。4 例の被験者ではアセチルサリチル酸も併用し、2 例の被験者ではヘパリンも併用していた。

本試験への組入れ前に最もよく用いられたその他の併用薬には、解剖治療化学分類法（ATC）のレベル 2 別に、レニン・アンジオテンシン系作用薬、利尿薬、心疾患治療、β 遮断薬、血清脂質降下薬、眼科用薬、糖尿病用薬、カルシウムチャネル遮断薬及び胃酸関連疾患用薬が含まれた。

経口抗凝固療法の理由を表 2.7.6.4-7 に示す。約 3 分の 2 の被験者は、血栓塞栓症（TEE）の予防又は治療を目的として経口抗凝固療法を受けていた。

表 2.7.6.4-7　経口抗凝固療法の理由（ITT）

パラメーター	被験者数（%） (N = 43)
心房細動	19 (44.2)
深部静脈血栓症	5 (11.6)
肺塞栓症	4 (9.3)
大動脈弁置換	2 (4.7)
僧帽弁置換	2 (4.7)
心筋梗塞	2 (4.7)
急性心筋梗塞	1 (2.3)
大動脈バイパス	1 (2.3)
心室瘤	1 (2.3)
静脈塞栓症	1 (2.3)
意味不明な障害	1 (2.3)
心筋虚血	1 (2.3)
血栓性静脈炎	1 (2.3)
血栓症	1 (2.3)
血栓症予防	1 (2.3)
血管ステント挿入	1 (2.3)
静脈血栓症	1 (2.3)

引用：5.3.5.2.1-1 項、Table 11.5.2

2.7.6.4.2.2.4.　併用療法

ITT では、43 例中 38 例（88%）がビタミン K の併用投与を受けた。その他の最もよく用いられた併用薬には、ATC のレベル 2 別に、抗血栓薬、胃酸関連疾患用薬、レニン・アンジオテンシン系作用薬、全身用抗菌薬、代用血液と灌流液、利尿薬、鎮痛薬、心疾患治療、眼科用薬、ミネラルサプリメント、β 遮断薬、鼻用製剤、精神抑制薬、麻酔薬、抗出血薬、血清脂質降下薬、カルシウムチャネル遮断薬、口腔科用製剤、糖尿病用薬、皮膚科用抗生物質と化学療法薬、婦人科用抗感染薬と消毒薬、抗原虫薬、鎮痙薬と抗コリン薬と消化管運動改善薬、外傷と潰瘍治療用製剤及び全身用副腎皮質ステロイドが含まれた。

2.7.6.4.2.3. 有効性の結果

2.7.6.4.2.3.1. 有効性の主要評価項目

2.7.6.4.2.3.1.1. PT-INR の速やかな低下

####### 2.7.6.4.2.3.1.1.1. 主解析

主要評価項目である PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は、ITT では 43 例中 40 例（93%、95% CI：81.5～98.1%）であった。PT-INR の速やかな低下が認められなかった 3 例では PT-INR は 1.4 であったが、臨床的観点からは、PT-INR はほぼ是正されたと考えることができた。

なお、PP30min 解析対象集団では、34 例中 32 例（94%、95% CI：81.1～99.0%）で、PT-INR の速やかな低下が認められた。

####### 2.7.6.4.2.3.1.1.2. 部分集団解析

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。また、各用量群間、女性及び男性の被験者間並びに各年齢層間でも、PT-INR の速やかな低下が認められた被験者の割合は同程度であった。

2.7.6.4.2.3.1.2. PT-INR の時間推移

####### 2.7.6.4.2.3.1.2.1. 主解析

ITT において、ベースラインにおける PT-INR の中央値は 3.3（範囲：1.9～17.4）であった。治験薬投与後、PT-INR の中央値は速やかに低下し、投与終了後 30 分で 1.2（範囲：1.0～1.4）となり、その後は投与終了後 48 時間まで 1.2～1.3 の間で変動した。投与終了後 30 分から 48 時間までの PT-INR の個別値における最大値は、投与終了後 48 時間における 2.2 であった。

####### 2.7.6.4.2.3.1.2.2. 部分集団解析

ベースラインにおける PT-INR の中央値、平均値及びばらつきは、手術を受けなかった被験者（中央値 5.4、平均値 7.1、範囲：1.9～17.4、標準偏差［SD］5.1）のほうが手術を受けた被験者（中央値 2.8、平均値 3.2、範囲：2.0～6.7、SD 1.2）よりも高かった。出血の頻度は PT-INR の増加に伴ってある程度増加するため、このことは予測されるものであった。手術を受ける被験者では、PT-INR が治療域内（すなわち、2～3）であることが期待される。治験薬投与後の PT-INR の分布は、手術を受けなかった被験者と手術を受けた被験者で類似していた。

各用量群の定義から予測されるように、ベースラインにおける PT-INR の中央値は 50 IU/kg 群（7.5）で最も高く、次いで 35 IU/kg 群（5.0）、25 IU/kg 群（2.8）の順であった。投与後 30 分での PT-INR の平均値及び中央値は、50 IU/kg 群で最も低かった。ベースライン以降の PT-INR の分布は、全ての用量群間で類似していた。

女性及び男性の被験者間で、PT-INR の分布及び時間推移に顕著な差はなかった。

ベースラインにおける PT-INR の中央値、平均値及びばらつきは、高齢被験者（65 歳以上）（中央値 3.6、平均値 5.2、範囲：2.0～17.4、SD 4.1）のほうが若年被験者（65 歳未満）（中央値 2.5、平均値 2.9、範囲：1.9～5.2、SD 1.2）よりも高かった。ベースライン以降の PT-INR の分布は、高齢被験者及び若年被験者間で類似していた。

2.7.6.4.2.3.2. 有効性の副次的評価項目

2.7.6.4.2.3.2.1. 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 の血漿中濃度の増加（増分 IVR 及び従来の IVR による評価）

増分 IVR を表 2.7.6.4-8 に示す。

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 の増分 IVR の範囲は、1.29 %/(IU/kg)（第 IX 因子）～2.33 %/(IU/kg)（プロテイン S）であった。また、従来の IVR の範囲は 51.3%（第 IX 因子）～95.1%（プロテイン S）であった。凝固因子の増分 IVR について得られたデータから、投与量 1 IU/kg につき、通常、第 IX、第 VII 及び第 X 因子の血漿中濃度が約 1.5%上昇し、第 II 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度が約 2%上昇すると予想された。

表 2.7.6.4-8 増分 IVR（ITT）

パラメーター (N = 42)	増分 IVR (%/[IU/kg])[a)]			
	中央値	範囲	平均値 [90% CI]	SD
第 IX 因子	1.29	0.67～3.43	1.37 [1.24～1.50]	0.50
第 II 因子	1.90	1.01～3.09	1.91 [1.78～2.05]	0.52
第 VII 因子	1.65	0.47～2.73	1.60 [1.46～1.74]	0.54
第 X 因子	1.84	1.07～3.04	1.93 [1.80～2.05]	0.47
プロテイン C	2.05	1.33～3.09	2.07 [1.96～2.18]	0.44
プロテイン S	2.33	1.02～4.49	2.44 [2.22～2.65]	0.82

a) 増分 IVR は以下の式を用いて算出した：
増分 IVR (%/[IU/kg]) = （治験薬投与後 3 時間までの血漿中の最大活性値－ベースライン値［%］）／（体重あたりの投与量［IU/kg］）
引用：5.3.5.2.1-1 項、Table XVI 改変

用量群別の増分 IVR を表 2.7.6.4-9 に示す。PT-INR のベースライン値が高いほど、各成分の増分 IVR は小さかった。

表 2.7.6.4-9　用量群別の増分 IVR（ITT）

パラメーター (N = 42)	用量群（ベースラインの PT-INR）	増分 IVR (%/[IU/kg])[a]		
		中央値	範囲	平均値 [90% CI]
第 IX 因子	25 IU/kg (PT-INR 2～<4)	1.33	0.93～3.43	1.51 [1.32～1.70]
	35 IU/kg (PT-INR 4～6)	1.11	0.94～1.92	1.28 [1.01～1.54]
	50 IU/kg (PT-INR >6)	1.03	0.67～1.74	1.09 [0.90～1.27][b]
第 II 因子	25 IU/kg (PT-INR 2～<4)	2.01	1.32～3.09	2.02 [1.85～2.19]
	35 IU/kg (PT-INR 4～6)	1.86	1.44～2.75	2.04 [1.63～2.45]
	50 IU/kg (PT-INR >6)	1.52	1.01～2.28	1.56 [1.32～1.81][b]
第 VII 因子	25 IU/kg (PT-INR 2～<4)	1.68	0.91～2.73	1.71 [1.56～1.87]
	35 IU/kg (PT-INR 4～6)	1.65	1.08～2.53	1.75 [1.31～2.19]
	50 IU/kg (PT-INR >6)	1.09	0.47～2.13	1.22 [0.91～1.52][b]
第 X 因子	25 IU/kg (PT-INR 2～<4)	1.88	1.45～2.91	1.95 [1.82～2.08]
	35 IU/kg (PT-INR 4～6)	1.64	1.53～3.04	2.09 [1.60～2.59]
	50 IU/kg (PT-INR >6)	1.62	1.07～2.58	1.76 [1.44～2.07]
プロテイン C	25 IU/kg (PT-INR 2～<4)	2.15	1.57～3.09	2.16 [2.01～2.31]
	35 IU/kg (PT-INR 4～6)	1.91	1.66～2.80	2.11 [1.77～2.44]
	50 IU/kg (PT-INR >6)	1.82	1.33～2.39	1.83 [1.63～2.02]
プロテイン S	25 IU/kg (PT-INR 2～<4)	2.84	1.47～4.49	2.81 [2.54～3.08]
	35 IU/kg (PT-INR 4～6)	1.92	1.04～2.53	1.88 [1.52～2.24][b]
	50 IU/kg (PT-INR >6)	1.98	1.02～2.53	1.89 [1.58～2.20][b]

a) 増分 IVR は以下の式を用いて算出した：
増分 IVR (%/[IU/kg]) = （治験薬投与後 3 時間までの血漿中の最大活性値－ベースライン値［%］）／（体重あたりの投与量［IU/kg］）
b) 25 IU/kg 群と重ならない CI
引用：5.3.5.2.1-1 項、Table XVII 改変

2.7.6.4.2.3.2.2.　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

治験薬の各成分の用量群別の中央値を表 2.7.6.4-10 に示す。

治験薬の単回投与により、治験薬の全成分の血漿中濃度が上昇し、各成分の中央値は正常又はほぼ正常に回復した。

表 2.7.6.4-10　治験薬の各成分の用量群別の中央値（ITT）

治験薬の成分	用量群（ベースラインのPT-INR）	ベースラインでの中央値（%）（範囲、%）	ベースライン後の中央値のうちの最大値（%）[a]	ベースライン後の全ての値の範囲（%）[b]
第 IX 因子	25 IU/kg (PT-INR 2～<4)	43 (26～113)	104	24～183
	35 IU/kg (PT-INR 4～6)	23 (12～40)	77.5	25～160
	50 IU/kg (PT-INR > 6)	14.5 (10～44)	87.5	36～143
第 II 因子	25 IU/kg (PT-INR 2～<4)	26 (14～60)	90	46～147
	35 IU/kg (PT-INR 4～6)	12 (4～13)	100	30～145
	50 IU/kg (PT-INR > 6)	4 (4～24)	108	32～155
第 VII 因子	25 IU/kg (PT-INR 2～<4)	23 (10～73)	83	18～146
	35 IU/kg (PT-INR 4～6)	16 (4～46)	69	8～114
	50 IU/kg (PT-INR > 6)	4 (4～26)	55.5	4～100
第 X 因子	25 IU/kg (PT-INR 2～<4)	13 (4～50)	93.5	33～190
	35 IU/kg (PT-INR 4～6)	4 (4～9)	117	32～185
	50 IU/kg (PT-INR > 6)	4 (4～24)	142	40～223
プロテイン C	25 IU/kg (PT-INR 2～<4)	43 (27～100)	110	54～180
	35 IU/kg (PT-INR 4～6)	37 (14～62)	133	40～171
	50 IU/kg (PT-INR > 6)	24.5 (9～54)	132	41～202
プロテイン S	25 IU/kg (PT-INR 2～<4)	36.9 (22～73)	78.4	36～108
	35 IU/kg (PT-INR 4～6)	17.3 (8～38)	60.2	15～101
	50 IU/kg (PT-INR > 6)	21.5 (16～28)	94.8	27～133

a) 投与後 30 分から 48 時間の間の PT-INR の中央値のうちの最大値
b) 投与後 30 分から 48 時間の間の PT-INR の個別値のうちの最小値及び最大値
引用：5.3.5.2.1-1 項、Table XVIII

2.7.6.4.2.3.2.3.　臨床的有効性：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に対する回避効果に関する治験責任医師の評価

ITT では、治験責任医師による臨床的有効性の評価が「非常に良好」であった被験者は 43 例中 40 例（93.0%）であった。

2.7.6.4.2.4.　安全性の結果

2.7.6.4.2.4.1.　曝露状況

用量群別の第 IX 因子の表示量に基づく投与量及び実際の投与量を表 2.7.6.4-11 に示す。

43 例の被験者が治験薬の単回投与を受けた。投与量はベースラインの PT-INR 及び体重（最高 100 kg）に基づき、被験者ごとに設定した（第 IX 因子の量として 25、35 又は 50 IU/kg）。いずれの用量群においても、実際の投与量（各ロットの力価に基づき算出）は予定された投与量よりも約 20%多かった。投与時間の中央値は 12 分（範囲：3～50 分）、総投与容量の中央値は 90 mL（範囲：50～220 mL）、投与速度の中央値は 188 IU/分（範囲：50～1000 IU/分）であった。

表 2.7.6.4-11　用量群別の第 IX 因子の表示量に基づく投与量及び実際の投与量（安全性解析対象集団）

用量群	n	表示量に基づく投与量 (IU/kg)[a)] 中央値（範囲）	実際の投与量 (IU/kg)[a)] 中央値（範囲）
25 IU/kg	26	25.3 (22.3～27.8)	29.6 (23.2～32.4)
35 IU/kg	7	35.3 (33.3～37.9)	42.4 (39.6～45.5)
50 IU/kg	10	50.0 (45.8～52.5)	59.9 (53.5～62.0)

a) 投与量は第 IX 因子の量として示した。
引用：5.3.5.2.1-1 項、Table XII 及び Table 11.39.2 改変

部分集団別の第 IX 因子の実際の投与量を表 2.7.6.4-12 に示す。

手術を受けた被験者における投与量の中央値は、急性出血を来して登録された被験者よりも低かった。このことは、これらの部分集団におけるベースラインの PT-INR の差に起因する。性別又は年齢層別の部分集団に関しては、投与量に顕著な差はなかった。

表 2.7.6.4-12　部分集団別の第 IX 因子の実際の投与量（安全性解析対象集団）

部分集団	実際の投与量 (IU) 中央値（範囲）	実際の投与量 (IU/kg) 中央値（範囲）
25 IU/ kg 群	2320 (1560～3000)	30 (23～32)
35 IU/ kg 群	3000 (2000～3600)	42 (40～46)
50 IU/ kg 群	4160 (3000～6400)	60 (54～62)
手術を受けた被験者	2320 (1560～3880)	30 (23～60)
手術を受けなかった被験者	3000 (1840～6400)	54 (28～62)

引用：5.3.5.2.1-1 項、Table XX 改変

2.7.6.4.2.4.2.　有害事象

2.7.6.4.2.4.2.1.　有害事象の概要

有害事象の記録期間は、治験薬の投与開始から最初のウイルス安全性評価（許容期間：Day 8～11）までとした。本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.4-13 に示す。

治験薬投与を受けた被験者 43 例のうち、25 例（58%）に 1 件以上の有害事象が発現した。治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 2 例（5%）で報告された。重篤な有害事象は 6 例（14%）に発現し、うち 1 例（2%）の事象は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。死亡は 3 例（7%）で報告され、う