TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
1. 背景及び概観 2
2. 個々の試験結果の要約 2
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 2
4. 付録 3

LIST OF TABLES

Table 1 臨床試験における薬物濃度分析法の要約 3

1. 背景及び概観

本申請の対象となる製剤は「高血圧症」で承認されたものと同一である。また，本邦での「高血圧症」を効能・効果とする承認時以降，追加で実施された生物薬剤学試験はない。

申請に含まれる臨床試験では，外国人慢性うっ血性心不全患者での薬物動態試験（NE3-01-02-058 試験）および日本人慢性心不全患者を対象とした第 3 相試験（A6141114 試験）において，薬物動態解析用の採血を実施した。これらの試験で使用した分析法の概要を Table 1 に示した。

2. 個々の試験結果の要約

該当なし。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4. 付録

Table 1 臨床試験における薬物濃度分析法の要約

バリデーション報告書番号（添付資料番号）	測定物質	試料	抽出方法	測定方法	定量下限値（ng/mL）	日間測定（精度，%）	日間測定（真度，%）	定量範囲（ng/mL）	治験番号
M2002007 (5.3.1.4.1)	エプレレノン	ヘパリン血漿	固相抽出	LC-MS/MS[a]	10.0	≤13.8	94.5 ~ 103	10.0 ~ 2500	NE3-01-02-058
	SC-70303					≤9.18	94.4 ~ 103		
	SC-71597					≤11.8	88.0 ~ 101		
AA03043 (5.3.1.4.2)	エプレレノン	尿	固相抽出	LC-MS/MS[a]	49.8	≤6.73	100 ~ 110	49.8 ~ 9960	NE3-01-02-058
	SC-70303				50.2	≤10.5	98.4 ~ 102	50.2 ~ 10000	
	SC-71597				50.0	≤12.8	104 ~ 109	50.0 ~ 10000	
B0179004 (5.3.1.4.3)	エプレレノン	ヘパリン血漿	除蛋白	LC-MS/MS[a]	10.0	≤3.6	98.7 ~ 103.0	10.0 ~ 2500	A6141114

a. LC-MS/MS: liquid chromatography/tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法）

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
1. 背景及び概観 3
2. 個々の試験結果の要約 3
2.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 3
2.1.1. 薬物排出トランスポーターに関連した薬物相互作用（報告書番号 M30[redacted]121, M30[redacted]193） 3
2.2. 臨床薬理試験 3
2.2.1. エプレレノンの薬物動態に及ぼす慢性うっ血性心不全の影響を評価する単回および反復投与試験（058 試験） 3
2.2.2. 日本人慢性心不全患者での母集団薬物動態解析 8
2.2.2.1. 日本人慢性心不全患者での母集団薬物動態モデル 8
2.2.2.2. 日本人慢性心不全患者と外国人慢性心不全患者の薬物動態の比較 9
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 11
3.1. 慢性心不全患者での薬物動態の民族間比較 11
4. 特別な試験 11

LIST OF TABLES

Table 1. 外国人慢性うっ血性心不全患者（8 例）および健康被験者（8 例）にエプレレノン 50 mg を単回および反復経口投与したときのエプレレノン，SC-70303 および SC-71597 の薬物動態パラメータ［算術平均（変動係数%）］（058 試験） 6
Table 2. 外国人慢性うっ血性心不全患者（8 例）および健康被験者（8 例）にエプレレノン 50 mg を単回および反復経口投与したときのエプレレノン，SC-70303 および SC-71597 の薬物動態パラメータの比較（058 試験） 7
Table 3. 母集団薬物動態解析の対象となった日本人慢性心不全患者の共変量の要約統計（A6141114 試験） 8
Table 4. 日本人慢性心不全患者でのフルモデルで検討した共変量 8
Table 5. 日本人慢性心不全患者でのフルモデルのパラメータ（A6141114 試験） 9

LIST OF FIGURES

Figure 1. 外国人慢性うっ血性心不全患者（8 例）および健康被験者（8 例）にエプレレノン 50 mg を単回および反復経口投与したときのエプレレノン（SC-66110，上図），SC-70303（中図）および SC-71597（下図）の平均血漿中濃度推移 5

Figure 2. A6141114 試験の日本人慢性心不全患者でのフルモデルにて推定された個々の被験者の CL/F の推定値と，058 試験で得られている外国人慢性心不全患者のノンコンパートメント解析での CL/F の分布 10

1. 背景及び概観

本邦での「高血圧症」を効能・効果とする承認時に提出した臨床薬理試験以外に，外国人慢性うっ血性心不全患者での薬物動態を検討する試験（NE3-01-02-058 試験，以下 058 試験）が実施されている。日本人慢性心不全患者でのエプレレノンの薬物動態は，日本人慢性心不全患者を対象とした第 3 相試験（A6141114 試験）において母集団薬物動態解析用の採血を実施し検討した。また，エプレレノンが排出トランスポーターである P-gp の基質または阻害剤となる可能性について，Caco-2 細胞単層膜または MDR1 cDNA を導入した Caco-2 細胞を用いて検討した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

2.1.1. 薬物排出トランスポーターに関連した薬物相互作用（報告書番号 M30[redacted]121，M30[redacted]193）

Caco-2 細胞単層膜または MDR1 cDNA を導入した Caco-2 細胞を用いて，エプレレノンが排出トランスポーターである P-gp の基質または阻害剤として作用する可能性について検討した。

Caco-2 細胞単層膜および MDR1 cDNA を導入した Caco-2 細胞を用いて，エプレレノン（50 および 200 μM）存在下で低濃度（0.5 μM）の P-gp の基質であるジゴキシン，ビンブラスチンおよびドキソルビシンの双方向膜透過性の検討を行った結果，P-gp の阻害剤であるケトコナゾールおよびベラパミル（約 50%の阻害）と比較して，50 μM の濃度では P-gp の阻害作用はなかったが，200 μM の濃度で弱い阻害作用を示した（約 32%の阻害）ことから，IC_{50} 値は 200 μM 以上であることが示された。ヒトに臨床用量である 50 mg を 5 日間投与した時，定常状態における C_{max} は 1.418 μg/mL（058 試験）であり，ヒト消化管における管腔内での予測最高濃度は 483 μM となる。このとき予測最高濃度/IC_{50} は 2.4 以下となることから消化管における P-gp の in vivo での阻害作用は低いと考えられた。また，定常状態での総 C_{max} は 3.42 μM であり，総 C_{max}/IC_{50} は 0.017 と 0.1 以下であることから，腎臓における P-gp の in vivo での阻害についても否定できると考えた。よって，エプレレノンの P-gp 阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられた（報告書番号 M30[redacted]121）。

Caco-2 細胞単層膜を用いて，エプレレノンが P-gp の基質であるか調べた試験で，エプレレノン（0.05～50 μM）の flux ratio は培養時間に関わらず 0.889～1.14 であり，P-gp の陰性対照物質であるマンニトールの flux ratio（0.870～0.989）と同様で約 1 であったことから，エプレレノンは P-gp の基質ではないことが示された（報告書番号 M30[redacted]193）。

以上の検討結果より，エプレレノンは P-gp の基質とならず，また阻害薬として作用する可能性も低いことが示された。

2.2. 臨床薬理試験

2.2.1. エプレレノンの薬物動態に及ぼす慢性うっ血性心不全の影響を評価する単回および反復投与試験（058 試験）

外国人慢性うっ血性心不全患者 8 例および健康被験者 8 例に，エプレレノン 50 mg を単回および反復経口投与し，エプレレノンの薬物動態に及ぼす慢性うっ血性心不全の影響を検討した。各健康被験者は慢性うっ血性心不全患者と性別，年齢（±10 歳）および体重（±30%）を一致させた。

これらの被験者に第 1 日目にエプレレノン 50 mg を単回投与し，第 3～7 日目にエプレレノン 50 mg を 1 日 1 回投与した。第 1 日目の投与 10 分前から投与 48 時間後まで，および第 7 日目の投与前から投与 24 時間後までのエプレレノン（SC-66110），エプレレノンの開環体（以下，SC-70303）および主代謝物（以下，SC-71597）の薬物動態評価用として連続的に血液検体を採取

した。第 4～6 日目の投与前に薬物動態評価用のトラフ時の血液検体を採取した。第 1 日目の-10～0 時間（投与前），0～24 時間および 24～48 時間，ならびに第 7 日目の 0～24 時間にエプレレノン，SC-70303 および SC-71597 の薬物動態評価用の尿検体を採取した。

エプレレノン, SC-70303 および SC-71597 の平均血漿中濃度推移を Figure 1 に, 薬物動態パラメータを Table 1 および Table 2 に示す。

Figure 1. **外国人慢性うっ血性心不全患者（8 例）および健康被験者（8 例）にエプレレノン 50 mg を単回および反復経口投与したときのエプレレノン（SC-66110，上図），SC-70303（中図）および SC-71597（下図）の平均血漿中濃度推移**

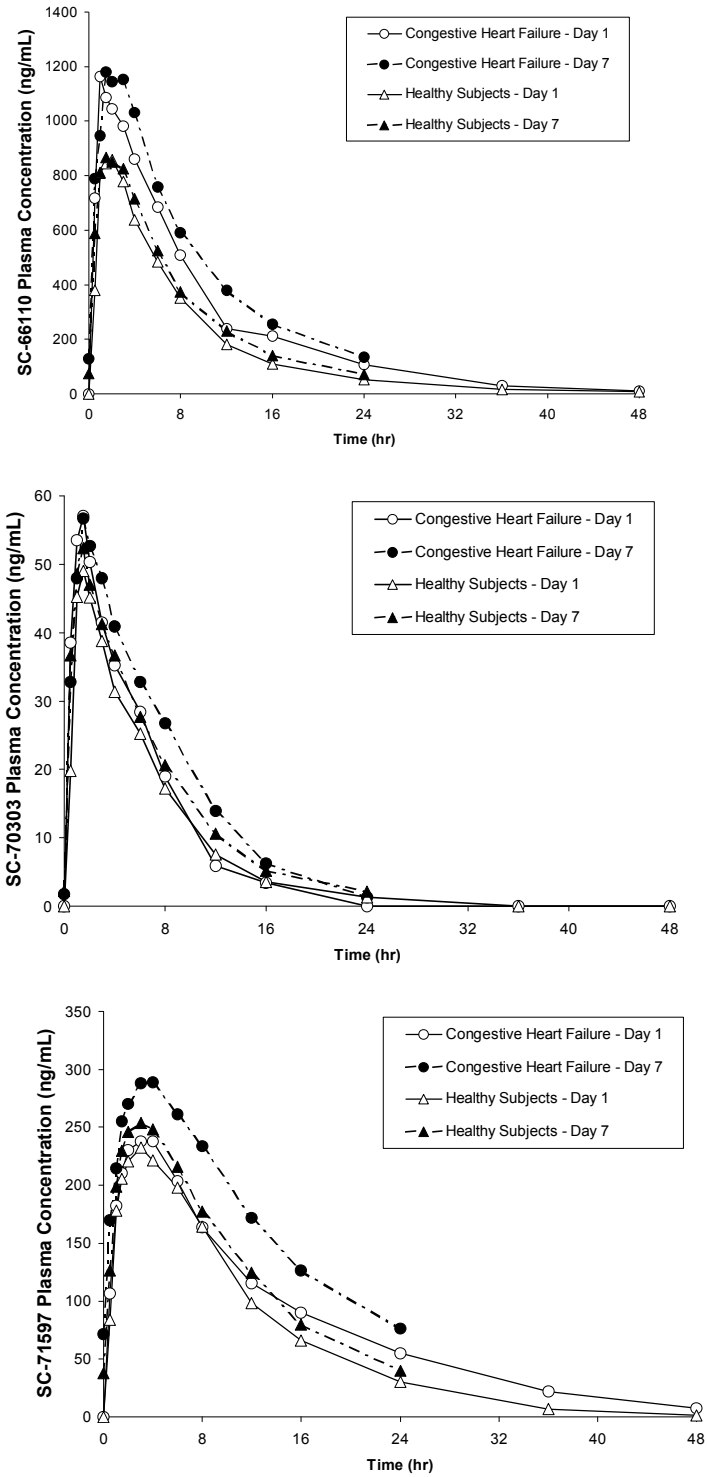


Table 1.　外国人慢性うっ血性心不全患者（8 例）および健康被験者（8 例）にエプレレノン 50 mg を単回および反復経口投与したときのエプレレノン，SC-70303 および SC-71597 の薬物動態パラメータ［算術平均（変動係数%）］（058 試験）

	第 1 日目		第 7 日目	
	慢性うっ血性心不全患者 N= 8	健康被験者 N = 8	慢性うっ血性心不全患者 N= 8	健康被験者 N = 8
エプレレノン				
AUC (hr•ng/mL)[a]	11070.6 (80.5%)	7737.3 (49.1%)	11622.0 (85.2%)	7892.8 (56.7%)
C_{max} (ng/mL)	1170.4 (48.4%)	1026.6 (16.2%)	1418.0 (55.3%)	1023.6 (26.0%)
T_{max} (hr)	1.6 (27.1%)	1.6 (46.8%)	1.6 (49.7%)	1.8 (37.4%)
$t_{½}$ (hr)	6.2 (45.4%)	5.2 (62.2%)	NAP	NAP
CL/F (L/hr)	6.3 (50.4%)	8.5 (67.5%)	6.1 (51.1%)	9.3 (88.0%)
CL/F/WT (L/hr70kg)	6.0 (87.1%)	7.9 (100.2%)	6.0 (88.9%)	9.0 (122.9%)
V_{ss}/F (L)	48.9 (38.8%)	48.8 (23.9%)	37.0 (34.0%)	44.5 (28.5%)
XU (µg)[b]	1330.0 (60.2%)	1435.1 (69.7%)	1208.3 (36.4%)	1569.9(118.8%)
SC-70303				
AUC (hr•ng/mL) [a]	504.4 (40.2%)	393.7 (55.4%)	427.1 (45.9%)	371.8 (70.3%)
C_{max} (ng/mL)	64.9 (63.7%)	56.1 (37.9%)	66.8 (39.5%)	59.0 (33.2%)
T_{max} (hr)	1.6 (42.3%)	1.5 (50.4%)	1.7 (41.6%)	1.6 (48.7%)
$t_{½}$ (hr)	6.7 (58.9%)	5.0 (55.4%)	NAP	NAP
XU (µg) [b]	3436.8 (42.7%)	3106.1 (63.2%)	3455.2 (45.7%)	3236.6 (92.1%)
SC-71597				
AUC (hr•ng/mL) [a]	3896.5 (34.4%)	3115.3 (31.0%)	4178.5 (34.6%)	3194.7 (35.8%)
C_{max} (ng/mL)	267.5 (41.4%)	252.9 (32.8%)	327.3 (34.8%)	290.5 (32.5%)
T_{max} (hr)	3.5 (61.0%)	3.1 (56.9%)	3.1 (55.8%)	3.2 (48.9%)
$t_{½}$ (hr)	8.4 (43.2%)	6.8 (46.1%)	NAP	NAP
XU (µg) [b]	8706.3 (44.8%)	9824.3 (24.5%)	8336.2 (37.2%)	8950.8 (17.0%)

AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積，C_{max}=最高血漿中濃度，T_{max}=最高血漿中濃度到達時間，$t_{½}$=消失半減期，CL/F=見かけのクリアランス，WT=体重，V_{ss}/F=見かけの定常状態における分布容積，XU=ゼロ時間から t 時間までの尿中排泄量

a. 第 1 日目：ゼロ時間から無限大時間までの AUC，第 7 日目：ゼロ時間から投与後 24 時間までの AUC

b. 第 1 日目：投与後 48 時間までの尿中排泄量，第 7 日目：投与後 24 時間までの尿中排泄量

NAP = 該当なし

Table 2.　外国人慢性うっ血性心不全患者（8 例）および健康被験者（8 例）にエプレレノン 50 mg を単回および反復経口投与したときのエプレレノン，SC-70303 および SC-71597 の薬物動態パラメータの比較（058 試験）

	最小二乗平均値[a]		比	比の	p値[b]
	慢性うっ血性心不全患者（CHF） (N=8)	健康被験者（Ctrl） (N=8)	（CHF/Ctrl）	90%信頼区間	
エプレレノン					
単回投与（第1日目）					
$AUC_{0\text{-}lqc}$ (hr•ng/mL)	8737.64	6796.36	1.286	(0.750, 2.203)	0.423
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (hr•ng/mL)	8957.38	6961.13	1.287	(0.747, 2.217)	0.427
C_{max} (ng/mL)	1080.86	1011.14	1.069	(0.796, 1.436)	0.696
CL/F (L/hr)	5.58	7.18	0.777	(0.451, 1.339)	0.427
反復投与（第7日目）					
$AUC_{0\text{-}24}$ (hr•ng/mL)	9331.42	6776.82	1.377	(0.754, 2.513)	0.364
C_{max} (ng/mL)	1277.44	984.86	1.297	(0.900, 1.869)	0.230
CL/F (L/hr)	5.36	7.38	0.726	(0.398, 1.325)	0.364
SC-70303					
単回投与（第1日目）					
$AUC_{0\text{-}lqc}$ (hr•ng/mL)	285.24	265.11	1.076	(0.641, 1.805)	0.806
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (hr•ng/mL)	469.92	349.23	1.346	(0.877, 2.065)	0.241
C_{max} (ng/mL)	56.67	51.31	1.104	(0.724, 1.685)	0.684
反復投与（第7日目）					
$AUC_{0\text{-}24}$ (hr•ng/mL)	395.09	302.11	1.308	(0.782, 2.186)	0.372
C_{max} (ng/mL)	63.59	54.92	1.158	(0.844, 1.589)	0.427
SC-71597					
単回投与（第1日目）					
$AUC_{0\text{-}lqc}$ (hr•ng/mL)	3426.01	2821.85	1.214	(0.910, 1.620)	0.254
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (hr•ng/mL)	3710.61	2990.00	1.241	(0.922, 1.670)	0.220
C_{max} (ng/mL)	247.44	234.25	1.056	(0.698, 1.599)	0.819
反復投与（第7日目）					
$AUC_{0\text{-}24}$ (hr•ng/mL)	3927.09	3032.24	1.295	(0.919, 1.825)	0.204
C_{max} (ng/mL)	310.24	271.79	1.141	(0.792, 1.646)	0.533

AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}24}$=ゼロ時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}lqc}$=ゼロ時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積, $AUC_{0\text{-}\infty}$=ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CHF=慢性うっ血性心不全患者，C_{max}=最高血漿中濃度，CL/F=見かけのクリアランス，Ctrl=健康被験者，ANCOVA=共分散分析

a. 被験者群を因子，体重を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。ANCOVA 実施前に，AUC，C_{max} および CL/F を自然対数に変換した。対数変換された PK パラメータの最小二乗平均値は元のスケールに逆変換された［Source: 058 試験総括報告書（5.3.3.2.1）Table T9.1.1］。

b. 設定した ANCOVA モデルに基づいて被験者群を比較した場合の p 値

反復投与時のエプレレノンのトラフ時の血漿中濃度推移より，健康被験者，慢性うっ血性心不全患者とも投与後 2 日以内に定常状態に達することが示唆された。単回投与後, 反復投与後ともに, エプレレノンの血漿中濃度は慢性うっ血性心不全患者で健康被験者と比較して高値を示す傾向にあった。SC-70303 の血漿中濃度は慢性うっ血性心不全患者と健康被験者で同様であったが, SC-71597 については慢性うっ血性心不全患者で健康被験者と比較して高値を示す傾向にあった。

エプレレノンの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）および最高血漿中濃度（C_{max}）は慢性うっ血性心不全患者で健康被験者と比較してそれぞれ, 単回投与後で 28.6%および 6.9%, 反復投与後で 37.7%および 29.7%高値を示した。見かけのクリアランス（CL/F）は，単回投与で 22.3%，反復投与で 27.4%低値を示した。SC-70303 および SC-71597 の AUC および C_{max} も，健康被験者と比較して高値を示す傾向にあった（上昇率は SC-70303 で 34.6%以下，SC-71597 で 29.5%以下）。エプレレノン，

SC-70303 および SC-71597 ともに，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）および消失半減期（$t_{½}$）は慢性うっ血性心不全患者と健康被験者で大きな違いは認められなかった。なお，慢性うっ血性心不全患者でのエプレレノンの AUC と C_{max} のばらつきは，健康被験者と比較して大きかったが，これは慢性うっ血性心不全患者のうち，1 例の被験者のエプレレノンの血漿中濃度が，他の慢性うっ血性心不全患者と比較して約 2 倍高値を示したことによると考えられた。当該被験者を除外した場合，エプレレノンの AUC および C_{max} の健康被験者に対する上昇率は 15.1%以下であった。

2.2.2. 日本人慢性心不全患者での母集団薬物動態解析

エプレレノンを日本人慢性心不全患者に投与した際の薬物動態を, A6141114 試験で得られたデータ（111 例，969 サンプル）を用いて母集団薬物動態解析の手法で検討した。また，フルモデル法を用いてエプレレノンの薬物動態に影響を及ぼす可能性のある背景因子を検討した。さらに，日本人慢性心不全患者でのフルモデル構築後，058 試験で得られた外国人慢性うっ血性心不全患者と外国人健康成人のデータを用いて，日本人と外国人の慢性心不全患者の薬物動態の比較を行った。解析に含まれた日本人慢性心不全患者の被験者背景を Table 3 に示す。

Table 3.　母集団薬物動態解析の対象となった日本人慢性心不全患者の共変量の要約統計（A6141114 試験）

共変量	要約統計量	
年齢（歳）	N	111
	平均（標準偏差）	69.0（8.73）
	中央値（最小 - 最大）	69（55 - 89）
性別		
男性	N（%）	85（76.6）
女性	N（%）	26（23.4）
体重（kg）	N	111
	平均（標準偏差）	59.8（12.5）
	中央値（最小 - 最大）	59.4（30.9 - 97.8）
CL_{cr}（mL/min）	N	111
	平均（標準偏差）	62.1（24.5）
	中央値（最小 - 最大）	55.4（20.1 - 138.2）

CL_{cr}：クレアチニンクリアランス

2.2.2.1. 日本人慢性心不全患者での母集団薬物動態モデル

エプレレノンの血漿中薬物動態は，一次吸収およびラグタイムを含む 1-コンパートメントモデルで記述された。フルモデル法で検討を行った共変量を Table 4 に示す。なお，解析計画時には，CYP3A4 の強力および中等度の阻害薬と，強力な誘導薬の併用も検討予定であったが，併用した被験者がほとんどいなかったため（強力な阻害薬 1 例，中等度の阻害薬 2 例），共変量としての検討は行わなかった。

Table 4.　日本人慢性心不全患者でのフルモデルで検討した共変量

共変量	影響を検討したパラメータ
年齢	CL/F
性別	CL/F，V/F
体重	CL/F，V/F
CL_{cr}	CL/F

CL_{cr}：クレアチニンクリアランス，CL/F：見かけのクリアランス，V/F：見かけの分布容積

最終フルモデルの共変量の影響は，以下の式でモデルに組み入れた。

連続変数： $TVP = P_{pop} \cdot (\frac{COV_i}{COV_{median}})^{\theta s}$

カテゴリカル変数： $TVP = P_{pop} \cdot \theta^{COV_i}$

TVP：薬物動態パラメータの個別推定値，P_{pop}：薬物動態パラメータの母集団推定値，COV_i：被験者 i のベースラインにおける変数の値，COV_{median}：ベースラインにおける変数の中央値，θ，θ^s：共変量の影響

最終フルモデルのパラメータを Table 5 に示す。

Table 5.　日本人慢性心不全患者でのフルモデルのパラメータ（A6141114 試験）

パラメータ（単位）		推定値	SE	95%CI
CL/F (L/h)		5.31	0.302	4.72, 5.90
	年齢	0.602	0.470	-0.319, 1.52
	性別	1.18	0.154	0.878, 1.48
	体重	0.278	0.341	-0.390, 0.946
	CL_{cr}	0.614	0.184	0.253, 0.975
V/F (L)		39.7	1.43	36.9, 42.5
	性別	0.924	0.0719	0.783, 1.06
	体重	0.678	0.158	0.368, 0.988
Ka (1/h)		5.68	1.18	3.37, 7.99
Lag time (h)		0.437	0.0108	0.416, 0.458
個体間変動				
ω^2-CL/F (CV%)		0.214 (46.3)	0.0323	0.151, 0.277
ω^2- V/F (CV%)		0.0455 (21.3)	0.0125	0.0210, 0.0700
ω^2-CL/F-V/F		0.085	0.0163	0.0531, 0.117
ω^2-Ka (CV%)		2.13 (146)	0.402	1.34, 2.92
個体内残差変動				
絶対誤差　標準偏差 (ng/mL)		28.5	4.05	20.6, 36.4
相対誤差　CV%		27.3%	1.05%	25.2%, 29.4%

CL/F：見かけのクリアランス，CL_{cr}：クレアチニンクリアランス，V/F：見かけの分布容積，Ka：吸収速度定数，SE：標準誤差，CI：信頼区間，CV：変動係数

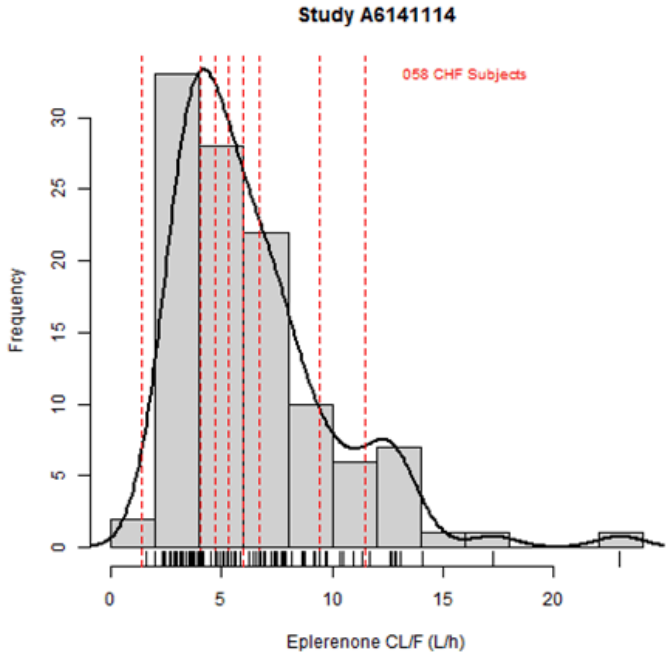
日本人慢性心不全患者でのフルモデルにおいて，パラメータの最終推定値の 95%信頼区間が 0（連続変数）もしくは 1（カテゴリカル変数）を含まなかったのは，CL/F に対するクレアチニンクリアランス[a]（CL_{cr}），V/F に対する体重の影響であった。CL/F に対する CL_{cr} の影響については，CL_{cr} が 80 mL/min からに 50 mL/min に低下した場合，CL/F は 25%低下すると推定された。V/F に対する体重の影響については，体重が 80 kg から 60 kg に低下した場合，18%低下すると推定された。

2.2.2.2. 日本人慢性心不全患者と外国人慢性心不全患者の薬物動態の比較

2.2.2.1 項に記載した A6141114 試験の日本人慢性心不全患者データで構築されたフルモデルを用いて推定された個々の被験者の CL/F の推定値と，058 試験で得られている外国人慢性心不全患者のノンコンパートメント解析での CL/F の分布を Figure 2 に示す。

[a] Cockcroft-Gault 式から算出される推定クレアチニンクリアランス

Figure 2. **A6141114 試験の日本人慢性心不全患者でのフルモデルにて推定された個々の被験者の CL/F の推定値と，058 試験で得られている外国人慢性心不全患者のノンコンパートメント解析での CL/F の分布**



図中黒実線は A6141114 試験の日本人慢性心不全患者でのフルモデルにて推定された個々の被験者の CL/F の推定値の分布の密度, 赤点線は 058 試験で得られている外国人慢性心不全患者のノンコンパートメント解析での CL/F の個々の被験者の値。

A6141114 試験の日本人慢性心不全患者の CL/F の推定値の分布と 058 試験の外国人慢性心不全患者の CL/F の値は重なっており，058 試験の外国人慢性心不全患者の CL/F の値は A6141114 試験の日本人慢性心不全患者の CL/F の推定値の分布に含まれていた。また，A6141114 試験の日本人慢性心不全患者のフルモデルでの CL/F の母集団平均値（5.31 L/h）は，058 試験の外国人慢性心不全患者の CL/F の平均値（第 1 日：6.3 L/h，第 7 日：6.1 L/h）と類似していた。

さらに，日本人慢性心不全患者で構築したフルモデルに，058 試験で得られた外国人慢性うっ血性心不全患者と外国人健康成人のデータ［16 例（慢性心不全患者 8 例，健康成人 8 例），464 サンプル］を加えてモデルを更新し，非日本人および心不全患者の影響を CL/F の共変量として検討した結果，非日本人の影響は 1.09 （0.745, 1.43）［パワーモデルでの影響の推定値（95%信頼区間），以下同様］，心不全患者の影響は 0.875 （0.587, 1.16）であり，ともに最終推定値の 95%信頼区間は 1 を含んでいた。このように，モデルを用いた検討においても日本人と外国人の間に明確な差異は検出されず，A6141114 試験の日本人慢性心不全患者のフルモデルでの CL/F の推定値の分布と 058 試験の外国人慢性心不全患者の CL/F の値の比較の結果と傾向は一致していた。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 慢性心不全患者での薬物動態の民族間比較

日本人と欧米人の健康成人の薬物動態については，高血圧症の申請時に比較を行っている（高血圧申請時申請概要ト 3 (4) 日本人と欧米人との薬物動態の比較）。欧米人を対象とした臨床薬理試験（001，004，005，030，031，042 および 046 試験）と，日本人を対象とした臨床薬理試験（400，401 および 053 試験）の成績を比較した結果，エプレレノンの薬物動態は 100 mg 反復投与後でよく一致しており，単回投与後および定常状態時の薬物動態パラメータに大きな違いは認められず，血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）および最高血漿中濃度（C_{max}）は，両民族ともに 200 mg までほぼ用量に比例して増加した。このように，健康成人において日本人と欧米人の間に薬物動態の差はないと考えられる。

慢性心不全患者での薬物動態については，外国人慢性心不全患者と健康成人との薬物動態を比較する試験（058 試験）が実施されている。日本人慢性心不全患者での薬物動態については，A6141114 試験で，母集団薬物動態解析用の検体を採取し検討を行った。その結果，2.2.2 項に記載したとおり，058 試験で得られた外国人慢性心不全患者での薬物動態パラメータと，A6141114 試験での日本人慢性心不全患者での薬物動態パラメータは類似しており，健康成人と同様に，日本人と外国人の慢性心不全患者の薬物動態も類似していると考えられる。

4. 特別な試験

該当なし。

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 7
略語・用語の定義一覧 8
1. 背景および概観 9
1.1. 試験デザイン 11
1.1.1. 組み入れ基準 11
1.1.1.1. A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験 11
1.1.1.2. 402 試験 14
1.1.1.3. EPHESUS 試験 14
1.1.1.4. 011 試験 14
1.1.2. 投与方法 15
1.1.2.1. A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験 15
1.1.2.2. 402 試験 16
1.1.2.3. EPHESUS 試験 16
1.1.2.4. 011 試験 17
1.2. 有効性の評価 17
1.2.1. 有効性評価項目 17
1.2.2. 有効性データの解析方法 20
1.2.2.1. 解析対象集団 20
1.2.2.2. 解析方法 21
2. 個々の試験結果の要約 23
2.1. 402 試験 24
2.2. A6141114 試験 24
2.3. EMPHASIS-HF 試験 25
2.4. EPHESUS 試験 26
2.5. 011 試験 26
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 26
3.1. 試験対象集団 26
3.1.1. 被験者の内訳 26
3.1.1.1. 402 試験 26
3.1.1.2. A6141114 試験 27

3.1.1.3. EMPHASIS-HF 試験 28
3.1.1.4. EPHESUS 試験 29
3.1.1.5. 011 試験 30
3.1.2. 人口統計学的特性およびベースライン疾患特性 30
3.1.2.1. 402 試験 30
3.1.2.2. A6141114 試験 32
3.1.2.3. EMPHASIS-HF 試験 36
3.1.2.4. EPHESUS 試験 38
3.1.2.5. 011 試験 40
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 42
3.2.1. 402 試験 42
3.2.1.1. 主要評価項目 42
3.2.1.2. 副次評価項目 45
3.2.2. A6141114 試験 45
3.2.2.1. 主要評価項目 45
3.2.2.2. 副次評価項目 47
3.2.2.3. その他の副次評価項目 53
3.2.3. EMPHASIS-HF 試験 56
3.2.3.1. 主要評価項目 56
3.2.3.2. 副次評価項目 57
3.2.4. EPHESUS 試験 60
3.2.4.1. 主要評価項目 61
3.2.4.2. 副次評価項目 62
3.2.5. 011 試験 63
3.2.5.1. 主要評価項目 63
3.2.5.2. 副次評価項目 64
3.2.6. A6141114 試験と EMPHASIS-HF 試験の比較 65
3.2.7. 有効性の結果のまとめ 65
3.3. 部分集団における結果の比較 66
3.3.1. A6141114 試験と EPHASIS-HF 試験の部分集団の比較 66
3.3.1.1. 年齢別 72
3.3.1.2. ベースライン時の eGFR 別 72

3.3.1.3. 心不全の前治療別 73
3.3.1.4. 既往歴別 75
3.3.2. 基礎心疾患別の部分集団の比較 76
3.3.2.1. 402 試験 76
3.3.2.2. A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験 79
3.3.2.3. まとめ 85
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 86
4.1. 本剤の初期用量を 25mg 1 日 1 回に設定した根拠 86
4.1.1. EPHESUS 試験の初期用量の設定について 86
4.1.2. EMPHASIS-HF 試験の初期用量の設定について 87
4.1.3. A6141114 試験の初期用量の設定について 88
4.1.3.1. エプレレノン 25 mg QD の薬理学的効果 88
4.1.3.2. 高カリウム血症のリスク最小化策 90
4.1.3.3. 外国の第 3 相試験および臨床の使用経験 90
4.1.4. 本邦の慢性心不全適応における初期用量の設定根拠 90
4.2. 本剤の最大用量（維持用量）を 50 mg 1 日 1 回に設定した根拠 90
4.2.1. EPHESUS 試験の最大用量の設定について 90
4.2.1.1. 鉱質コルチコイド受容体拮抗作用の検討 90
4.2.1.2. 黄体ホルモンへの作用の検討 91
4.2.2. EMPHASIS-HF 試験の最大用量の設定について 92
4.2.3. A6141114 試験の最大用量の設定について 92
4.2.3.1. 402 試験の成績 92
4.2.3.2. 外国の第 3 相試験および臨床の使用経験 93
4.2.4. 本邦の慢性心不全適応における最大用量の設定根拠 93
4.3. 血清カリウム値による用量調節方法の設定根拠 93
4.3.1. EPHESUS 試験の用量調節方法の設定について 93
4.3.2. EMPHASIS-HF 試験の用量調節方法の設定について 94
4.3.3. A6141114 試験の用量調節方法の設定について 94
4.3.4. 本邦の慢性心不全適応における用量調節方法の設定根拠 94
4.4. 腎機能低下患者における用法・用量の設定根拠 94
4.4.1. EMPHASIS-HF 試験の eGFR 30～49 mL/min/1.73 m^2 の被験者における投与方法の設定 94

4.4.2. 本邦の慢性心不全の開発において，eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の患者を投与対象とした理由および妥当性 95
4.4.3. A6141114 試験の eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者における投与方法の設定 96
4.4.4. 慢性心不全適応症における腎機能低下患者の使用上の注意について 96
4.4.4.1. 欧州での腎機能低下患者における使用上の注意の設定について 96
4.4.4.2. 本邦での腎機能低下患者における使用上の注意の設定について 97
4.5. 慢性心不全における用法・用量において腎機能の指標に CrCL を採用することの妥当性 98
4.5.1. CrCL と eGFR 98
4.5.2. 臨床試験における CrCL と eGFR 使用の経緯 98
4.5.3. 本剤の慢性心不全の用法・用量における腎機能の指標に CrCL を用いる理由 99
5. 効果の持続，耐薬性 99
6. 付録 99
7. 参考文献 103

LIST OF TABLES

Table 1. 有効性の評価に用いた臨床試験の一覧 10
Table 2. 無作為割り付け 1 週間後の投与量の調整（A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験） 15
Table 3. 第 4 週以降の投与量の調整（A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験） 16
Table 4. 各試験の有効性評価項目 18
Table 5. 試験の早期中止基準（EMPHASIS-HF 試験） 23
Table 6. 被験者の内訳（402 試験） 27
Table 7. 被験者の内訳（A6141114 試験） 28
Table 8. 被験者の内訳（EMPHASIS-HF 試験） 29
Table 9. 被験者の内訳（EPHESUS 試験） 29
Table 10. 被験者の内訳（011 試験） 30
Table 11. 人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（402 試験） 31
Table 12. 人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（A6141114 試験） 33
Table 13. 死亡例を含む治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者（無作為化例）および死亡例の主な人口統計学的および他のベースラインの特性（A6141114 試験） 35

Table 14. 死亡例を含む治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者（無作為化例）および死亡例に投与された主な心不全の前治療薬（FAS）（A6141114 試験）.....36
Table 15. 人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（EMPHASIS-HF 試験）.....37
Table 16. 人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（EPHESUS 試験）.....39
Table 17. 人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（011 試験）（無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者）.....41
Table 18. RAAS ホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率（ITT 集団，LOCF）（402 試験）.....43
Table 19. NYHA 心機能分類別の RAAS ホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率（ITT 集団，LOCF）（402 試験）.....44
Table 20. 坐位収縮期血圧および拡張期血圧のベースラインから第 12 週までの変化（ITT 集団，LOCF）（402 試験）.....45
Table 21. 心血管死または心不全による入院の解析結果（主解析）（FAS）（A6141114 試験）.....46
Table 22. NYHA 心機能分類別の心血管死または心不全による入院の解析結果（副次解析）（FAS）（A6141114 試験）.....46
Table 23. NYHA 心機能分類別の副次評価項目の解析結果（FAS）（A6141114 試験）.....48
Table 24. 全死亡のイベント別の集計（FAS）（A6141114 試験）.....50
Table 25. 心不全悪化による死亡と判定された死亡例（FAS）（A6141114 試験）.....51
Table 26. 全死亡のイベント別の主な心血管リスク因子（FAS）（A6141114 試験）.....52
Table 27. 血漿 BNP，血清 NT-pro BNP，LVEF および UACR のベースラインから 13 ヵ月までの変化量の ANCOVAa による最小二乗平均および 95%信頼区間：FAS，LOCF（A6141114 試験）.....53
Table 28. 心血管死または心不全による入院の解析結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）.....56
Table 29. 副次評価項目の解析結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）.....58
Table 30. 全死亡のイベント別の集計（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）.....60
Table 31. 全死亡のイベント別の集計（ITT 集団）（EPHESUS 試験）.....61
Table 32. NYHA 心機能分類別の主要評価項目の結果（ITT 集団）（EPHESUS 試験）.....61
Table 33. NYHA 心機能分類別の副次評価項目および心血管イベントによる入院の結果（ITT 集団）（EPHESUS 試験）.....63
Table 34. 年齢別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（NYHA 心機能分類全体およびクラス II）（FAS）（A6141114 試験）.....72
Table 35. 年齢別の心血管死または心不全による入院に関するに関する部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）.....72

Table 36. ベースライン時のeGFR別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（NYHA心機能分類全体およびクラスII）（FAS）（A6141114試験）.....73
Table 37. ベースライン時のeGFR別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF試験）.....73
Table 38. 心不全の前治療薬別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（NYHA心機能分類全体およびクラスII）（FAS）（A6141114試験）.....74
Table 39. 心不全の前治療薬別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF試験）.....74
Table 40. 既往歴別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（NYHA心機能分類全体およびクラスII）（FAS）（A6141114試験）.....75
Table 41. 既往歴別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF試験）.....76
Table 42. 心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれている集団と含まれていない集団別のRAASホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第12週までの平均変化率（ITT集団，LOCF）（402試験）.....77
Table 43. 基礎心疾患別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（FAS）（A6141114試験）.....79
Table 44. 基礎心疾患別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF試験）.....79
Table 45. 副次評価項目に関する基礎心疾患別の部分集団解析の結果（FAS）（A6141114試験）.....81
Table 46. 副次評価項目に関する基礎心疾患別の部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF試験）.....82
Table 47. 心血管死または心不全による入院に関する特発性拡張型心筋症の部分集団解析の結果（FAS）（A6141114試験）.....83
Table 48. 心血管死または心不全による入院に関する特発性拡張型心筋症の部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF試験）.....83
Table 49. 副次評価項目に関する特発性拡張型心筋症の部分集団解析の結果（FAS）（A6141114試験）.....84
Table 50. 副次評価項目に関する特発性拡張型心筋症の部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF試験）.....85
Table 51. 有効性の結果（ITT集団）（011試験）.....87
Table 52. RAASホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第12週までの平均変化率（ITT集団，LOCF）（402試験）.....89
Table 53. 有害事象の要約（402試験）.....93
Table 54. EMPHASIS-HF試験および英国慢性心不全適応における用法・用量.....97

Table 55. A6141114 試験および本邦の慢性心不全適応における用法・用量（案） 97
Table 56. CrCL と eGFR の比較 98
Table 57. 有効性試験の主な結果（A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験，EPHESUS 試験） 100

LIST OF FIGURES

Figure 1. 心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロット（FAS）（A6141114 試験） 47
Figure 2. 血漿 BNP のベースラインから各評価時点までの推移（A6141114 試験） 54
Figure 3. 血清 NT-pro BNP のベースラインから各評価時点までの推移（A6141114 試験） 54
Figure 4. LVEF のベースラインから各評価時点までの推移（A6141114 試験） 55
Figure 5. UACR のベースラインから各評価時点までの推移（A6141114 試験） 55
Figure 6. 心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロット（FAS）（EMPHASIS-HF 試験） 57
Figure 7. 全死亡の Kaplan-Meier プロット（FAS）（EMPHASIS-HF 試験） 59
Figure 8. 心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（フォレストプロット，FAS）（A6141114 試験） 68
Figure 9. 心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（フォレストプロット，FAS）（EMPHASIS-HF 試験） 70

略語・用語の定義一覧

略語，用語	省略していない表現または定義
ACE	angiotensin converting enzyme：アンジオテンシン変換酵素
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
ARB	angiotensin II receptor blocker：アンジオテンシンII受容体拮抗薬
BID	Bis in die：1日2回
BMI	body mass index：ボディ・マス・インデックス
BNP	brain natriuretic peptide：脳性ナトリウム利尿ペプチド
CKD	chronic kidney disease：慢性腎臓病
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CrCL	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス（本文中特筆なき場合は血清クレアチニン値を用いた推定クレアチニンクリアランスを指す）
CRT	cardiac resynchronization therapy：心臓再同期療法
CYP	cytochrome P450：チトクロムP450
DSMC	Data Safety Monitoring Committee：独立データモニタリング委員会
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
EOD	once every other day：隔日（投与）
ESC	Executive Steering Committee：治験調整委員会
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
HR	heart rate：心拍数
ICD	implantation of cardiac defibrillator：除細動器の植込み
ITT	intent-to-treat
K+	serum potassium：血清カリウム
LBB	left bundle branch：左脚
LOCF	last observation carried forward : 時系列データの欠測を最直前のデータで補完する方法
LVEF	left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MEB	Medicines Evaluation Board：オランダ医薬品評価委員会
MMRM	mixed model repeated measures：反復測定混合効果モデル
NKF	National Kidney Foundation：米国腎臓財団
NT-proANP	N-terminal pro-atrial natriuretic peptide : 心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide : 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
PP	pulse pressure：脈圧
QD	quodque die (once daily)：1日1回
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system：レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
RALES	Randomized Aldactone Evaluation Study
SAS	specific activity scale：身体活動能力
SBP	systolic blood pressure：収縮期血圧
TGA	Therapeutic Goods Administration：オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局
UACR	urinary albumin/creatinine ratio：尿中アルブミン／クレアチニン比

1. 背景および概観

日本循環器学会で作成された慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）において，慢性心不全は，狭義の意味からは，「慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し，末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり，肺，体静脈系または両系にうっ血を来たし日常生活に障害を生じた病態」と定義されており[1]，すべての器質的心疾患の終末的な病態で，運動耐容能の低下のためクオリティオブライフは低下し，致死的不整脈による突然死の頻度も高く，生命予後は極めて悪いとされている。

心不全においては交感神経系，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）が賦活され左室の進行性の拡大と収縮の低下，すなわちリモデリングが生じ，死亡，心不全の悪化などのイベントにつながると考えられており，このような神経内分泌系を阻害することにより，左室リモデリングを抑制し心不全の予後を改善することが最近の慢性心不全治療の中心となっている。RAAS を阻害するアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）については，外国における大規模試験の結果から，心不全患者の症状，心機能，生存率を改善することが証明されている[2,3,4,5,6,7,8]。しかし，これら ACE 阻害薬および ARB を長期間投与すると，初期には低下していたアルドステロンの血中濃度が再び増加する，いわゆるアルドステロン・ブレイクスルーが問題視されている。

アルドステロンはナトリウム貯留，マグネシウムおよびカリウムの損失，交感神経活性化，副交感神経抑制，心筋および血管の線維症，圧受容体機能不全，動脈コンプライアンス障害ならびに血管損傷を促進することが報告されており[9,10,11,12]，心不全の病態生理に重要な役割を果たしていると考えられる。

非選択的な抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンの重症慢性心不全患者を対象とした Randomized Aldactone Evaluation Study（RALES）が日本を含めた 15 ヵ国で実施され，重症慢性心不全患者において標準治療薬に抗アルドステロン薬を併用することが生命予後の改善につながることが証明された[13]。しかしながら，安全性においては，男性の女性化乳房，インポテンス，女性の乳房痛など，アンドロゲンおよびプロゲステロン受容体を介すると考えられる有害事象の発現率がプラセボ群に比較して有意に高い結果であったことから，より忍容性の高い抗アルドステロン薬が求められている。

エプレレノンは鉱質コルチコイド受容体に対する選択性が高い抗アルドステロン薬であり，非臨床試験において，鉱質コルチコイド受容体に対する親和性が，糖質コルチコイド，アンドロゲンおよびプロゲステロン受容体よりも高いことが示されていることから，性ホルモン関連副作用の少ない，心不全治療薬として有用性が期待される。

エプレレノンの有効性を 5 つの臨床試験結果から評価した。これらの試験の一覧を Table 1 に示した。本 2.7.3 項では，有効性を評価した 5 試験，すなわち日本人の症候性心不全患者を対象とした国内第 2 相用量反応試験［JE3[redacted]402 試験（以降，402 試験）］，日本人の慢性心不全患者を対象とした国内第 3 相試験（以降，A6141114 試験），外国人の慢性心不全患者を対象とした外国第 3 相試験［A6141079 試験（以降，EMPHASIS-HF 試験）］，外国人の急性心筋梗塞後の心不全患者を対象とした外国第 3 相試験［IE3-99-02-035 試験（以降，EPHESUS 試験）］および外国人の症候性心不全患者を対象とした外国第 2 相試験［IE3[redacted]011 試験（以降，011 試験）］の結果を提示した。なお，EMPHASIS-HF 試験については，2 回目の中間解析時にプラセボ群に

対するエプレレノン群の優越性が事前に定められた試験中止基準に合致し，2010 年 5 月 26 日に被験者登録が中止されたため, 2010 年 5 月 25 日をデータカットオフ日としたデータを提示した。

Table 1.　有効性の評価に用いた臨床試験の一覧

国内外	試験	開発相／試験デザイン／対象／投与期間	投与群	投与例数
慢性心不全または症候性心不全				
国内	JE3[redacted]402 試験	第 2 相／プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同／症候性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II～IV）／12 週間	エプレレノン 25 mg QD 50 mg QD 100 mg QD プラセボ	 37 39 38 38
	A6141114 試験	第 3 相／プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同／慢性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II～IV）／最長 48 ヵ月	エプレレノン 25 mgQD[a] プラセボ	111 110
外国	IE3[redacted]011 試験	第 2 相／プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同／症候性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II～IV）／16 週間	エプレレノン[b] 25 mg QD 25 mg BID 50 mg QD 100 mg QD スピロノラクトン プラセボ	 63 52 55 50 46 55
	A6141079（EMPHASIS-HF）試験	第 3 相／プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同／慢性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II）／イベントが 813 件集積されるまで[c]	エプレレノン[d] プラセボ	1360[e] 1369[e]
急性心筋梗塞後の心不全				
外国	IE3-99-02-035（EPHESUS）試験	第 3 相／プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同／急性心筋梗塞後の心不全患者（NYHA 心機能分類クラス I～IV）／死亡例が 1012 例に達するまで	エプレレノン プラセボ	3307 3301

QD=1 日 1 回，BID=1 日 2 回，DSMC=独立データモニタリング委員会，NYHA=ニューヨーク心臓協会

a 最初の 4 週間はエプレレノン 25 mg またはプラセボ（1 錠）を 1 日 1 回反復経口投与。ただし，eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者は隔日投与。無作為割り付け 1 週間後，血清カリウム値に従い投与量を調整し，その後も各来院時（2，3，4 ヵ月時は除く）に血清カリウム値に従い投与量を調整。

b 第 13 週以降は，用量を 2 倍に増量した。

c DSMC による 2 回目のレビュー時には 501 件の主要評価項目のイベントが解析およびレビューされ，プラセボ群に対するエプレレノン群の優越性が事前に定められた試験中止基準に合致したため，DSMC および治験調整委員会は被験者登録の中止を勧告した。この勧告を受け，2010 年 5 月 26 日に被験者登録を中止した。その後，治験実施計画書を改訂し，12 ヵ月間の非盲検期が追加された。

d 最初の 4 週間はエプレレノン 25 mg またはプラセボ（1 錠）を 1 日 1 回反復経口投与。ただし，eGFR が 30～49 mL/min/1.73 m^2[f] の被験者は隔日投与。無作為割り付け 1 週間後，血清カリウム値に従い投与量を調整し，その後も各来院時に血清カリウム値に従い投与量を調整。

e データカットオフ（2010 年 5 月 25 日）時点

f EMPHASIS-HF 試験の試験実施計画書の記載の原文に基づき「30～49 mL/min/1.73 m^2」と転記したが，eGFRの区分としては「30～＜50 mL/min/1.73 m^2」であった。

1.1. 試験デザイン

1.1.1. 組み入れ基準

1.1.1.1. A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験

A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験の組み入れ基準を以下に示した。

- 治験開始前に文書で同意を取得していること
- 同意取得時点で 55 歳以上の男女
- 以下に定義する虚血性または非虚血性の慢性収縮不全型心不全を有すること：
  - ✓ 罹病期間が 4 週間以上
  - ✓ 左室駆出率（LVEF）が 30%以下（QRS 幅が 130 msec 以上の場合は 35%以下）
  - ✓ 無作為割り付け時にニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類クラス II 以上（EMPHASIS-HF 試験ではクラス II）
  - ✓ 以下のいずれかの治療を受けていること：
    - ACE 阻害薬または ARB
    - β遮断薬
    - 利尿薬
- 無作為割り付け前 24 時間以内に測定した血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以下であること
- 無作為割り付け前 24 時間以内に測定した推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/分/1.73 m^2 以上であること
- 以下のいずれかの基準を満たすこと
  - ✓ 無作為割り付けは，基準となる心血管イベントによる入院の入院日から 6 ヵ月以内に実施しなければならない（臨床的に安定している場合は，基準となる心血管イベントによる入院中に被験者を無作為割り付けしてもよい）
  - ✓ 心血管イベントによる入院がない場合には，無作為割り付け前 15 日以内に測定した脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 250 pg/mL 以上または脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）が男性 500 pg/mL 以上，女性 750 pg/mL 以上であること
- 被験者が女性の場合，以下の基準を満たすこと

- ✓ 無作為割り付け前（EMPHASIS-HF 試験では治験薬初回投与前）72 時間以内の妊娠検査で陰性であること[a]
- ✓ 妊娠可能な女性の場合には，有効な避妊法を使用することに同意すること

- 過去に抗アルドステロン薬の投与を 7 日以上（EMPHASIS-HF 試験では 7 日を超えて）連続して受けていた被験者の場合，以下の基準を満たすこと
  - ✓ 抗アルドステロン薬投与初期に，臨床的に問題となる高カリウム血症または腎機能障害の発現がなかったこと
  - ✓ 無作為割り付け前 3 ヵ月以上前に抗アルドステロン薬を中止していること

  抗アルドステロン薬の投与が 7 日未満（EMPHASIS-HF 試験では 7 日以下）の被験者の場合，休薬期間は 48 時間以上とする。ただし，抗アルドステロン薬の投与が必要と判断された被験者の場合は，当該治験への参加を目的とした中止を行ってはならない。
- 心不全の主な原因が手術不可能な弁膜疾患であること
- さらに下記に該当する被験者を除外した。
  - ✓ 最適な治療下にあっても非労作時に症状がみられる重度の慢性収縮不全型心不全を有する者（A6141114 試験では非該当）
  - ✓ 無作為割り付け前 30 日以内に左室収縮不全および臨床心不全を伴う心筋梗塞を発現した者
  - ✓ 無作為割り付け前 30 日以内に脳卒中を発現した者
  - ✓ 無作為割り付け前 30 日以内に心臓手術を受けた者
  - ✓ 無作為割り付け前 30 日以内に経皮的冠動脈インターベンションを受けた者
  - ✓ 過去に抗アルドステロン薬の投与を 7 日以上（EMPHASIS-HF 試験では 7 日を超えて）連続して受けていた者で，中止日から無作為割り付けまで 3 ヵ月未満である者，あるいは臨床的に問題となる高カリウム血症または腎機能障害の発現がみられた者
  - ✓ A6141114 試験では，スピロノラクトンまたはカンレノ酸カリウムの投与が必要と治験担当医師が判断した者（EMPHASIS-HF 試験ではエプレレノン，スピロノラクトン，カンレノ酸カリウムの投与が必要な者で，RALES[13] 試験の組み入れ基準である LVEF が 35%以下で NYHA 心機能分類クラス IV と判定されたことがある者，もしくは EPHESUS 試

[a] A6141114 試験では子宮全摘出の者，医学的に卵巣不全が確認された者，閉経後であることが医学的に確認された者（66 歳以上の者または閉経後 24 ヵ月以上経過した者）は除外した。EMPHASIS-HF 試験では子宮全摘出の者または 66 歳以上の者は除外した。

験の組み入れ基準である急性心筋梗塞後の LVEF が 40%未満で心不全または糖尿病を有する者）

- ✓ コントロール不良な高血圧を有する者（収縮期血圧が 180 mmHg を超える，または拡張期血圧が 110 mmHg を超えると定義）
- ✓ 症候性低血圧を有する，または収縮期血圧が 85 mmHg 未満の者
- ✓ カリウム保持性利尿薬の投与が必要と治験担当医師が判断した者
- ✓ エプレレノンまたはスピロノラクトンに対する過敏症の既往を有する者
- ✓ 心原性ショックの状態にある者
- ✓ 心不全の主な原因が手術可能な弁膜疾患，心膜疾患，閉塞性心筋症または拘束性心筋症である者
- ✓ 大動脈内バルーンポンプまたはその他の機械的補助循環装置を使用している者
- ✓ 心臓移植を待機中の者
- ✓ 無作為割り付け前 24 時間以内に測定した血清カリウム値が 5.0 mmol/L を超える者
- ✓ 無作為割り付け前 24 時間以内に測定した eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満の者
- ✓ イトラコナゾール，リトナビル，ネルフィナビルを含む強力なチトクロム p450（CYP）3A4 阻害薬を併用している者（ただし，これらの薬剤に限らない）
- ✓ セイヨウオトギリソウ，リファンピシン，カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタールを含む CYP3A4 誘導薬を併用している者（ただし，これらの薬剤に限らない）
- ✓ スクリーニング時のヘモグロビンが 10 g/dL 未満の者
- ✓ 重大な肝疾患（例：ウイルス性肝炎の血清検査における陽性）を合併しているか，スクリーニング時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはアラニンアミノトランスフェラーゼが正常値上限の 3 倍を超える者
- ✓ 胃バイパス術，胃部分切除術またはエプレレノンの吸収に影響を及ぼす可能性があるその他の消化管手術実施後の者
- ✓ 重篤な病態（例：癌，後天性免疫不全症候群）を合併している者。ただし，過去に癌の病歴を有していても，余命が 5 年を超えると診断されている者は登録可能とする。
- ✓ 同意文書を提出することができない者
- ✓ 進行性の致死性疾患（うっ血性心不全を除く）を有する，または余命が 3 年未満の者
- ✓ 免疫抑制療法または抗腫瘍療法を受けている者

- ✓ アルコール乱用または薬物乱用の既往を有し，治験担当医師が当該治験への参加を不適切と判断した者
- ✓ これまでに当該治験に参加したことがある者
- ✓ 治験期間中に治験実施計画書で許可されていない薬物の使用を要することが予想される者
- ✓ 妊婦，授乳婦，妊娠の可能性がある女性で治験期間中に有効な避妊法を使用することに同意しない者
- ✓ 治験期間中または投与完了 30 日後までに全血または輸血用血液製剤の献血を行う予定がある者
- ✓ 治験期間中または当該治験への組み入れ前 30 日以内に他の治験薬または市販製品（医療機器を含む）の臨床試験に参加した者
- ✓ 他の重度の急性または慢性の医学的・精神的状態や臨床検査値異常があり，治験参加または治験薬投与によって危険性が増す可能性のある，あるいは治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある患者，もしくは治験担当医師が当該治験への参加を不適切と判断した患者

1.1.1.2. 402 試験

402 試験では，20 歳以上の男女で，症候性心不全（治験薬初回投与前 6 ヵ月以内の LVEF が 40%以下，登録前 6 ヵ月以内に NYHA 心機能分類クラス III または IV の既往歴を有する，登録時の NYHA 心機能分類がクラス II～IV である）の所見を有する者を組み入れた。ループ利尿薬の投与を受けている場合は治験薬初回投与前 2 週間以内に，ACE 阻害薬の投与を受けている場合は治験薬初回投与前 30 日以内に用量の変更がされていないこと，ジギタリス製剤の投与を受けている場合は，治験薬初回投与前 3 ヵ月以上前に投与が開始されており，治験薬初回投与前 30 日以内に用量の変更がされていないことを適格の条件とした。

1.1.1.3. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験では，21 歳以上の男女で，心不全，急性心筋梗塞（心筋酵素異常，12 誘導心電図による急性心筋梗塞の診断）および左室機能不全（心エコー検査，放射性核種血管造影または左室血管造影で LVEF が 40%以下）の臨床所見が認められた者を組み入れた。糖尿病を有する場合は心不全の臨床所見は不問とした。

1.1.1.4. 011 試験

011 試験では，18 歳以上の男女で，NYHA 心機能分類クラス II～IV の症候性心不全を有し，LVEF が 40%以下，ACE 阻害薬またはループ利尿薬を含む標準的な治療を継続している者を組み入れた。ジゴキシン投与の有無は不問とした。

1.1.2. 投与方法

1.1.2.1. A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験

A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験における投与方法を以下に示した。

最初の 4 週間はエプレレノン 25 mg またはプラセボ（1 錠）を 1 日 1 回（QD）投与した［eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2（EMPHASIS-HF 試験では 30～49 mL/min/1.73 m^2 [a]）の被験者には，エプレレノン 25 mg またはプラセボを隔日（EOD）投与した］。初回投与は無作為割り付け当日とした。2 回目以降は，毎朝水とともに投与した（食事の有無は問わない）。無作為割り付けの 1 週間後に Table 2 に示す血清カリウム値に従って投与量を調整することとした。

Table 2.　無作為割り付け 1 週間後の投与量の調整（A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験）

K^+（mmol/L）	eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2 [a]	eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2
<5.5	25 mg EODを継続	25 mg QDを継続
5.5～5.9	投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開	25 mg EODに減量
≥6.0	投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開	投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）本文 Table 3，A6141114 治験実施計画書 表 1
eGFR=推算糸球体濾過量，EOD=隔日，K^+=血清カリウム，QD=1 日 1 回
予定していない治験薬の中断が生じた場合には，治験担当医師の指示により投与を再開してもよい。治験薬の投与量は治験担当医師の指示に従うが，A6141114 試験では eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2 の場合は 25 mg QD を，eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の場合は 25 mg EOD を超えないこととする。また，EMPHASIS-HF 試験では eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2 の場合は 50 mg QD を，30～49 mL/min/1.73 m^2 [b] の場合は 25 mg QD を超えないこととする。
a. A6141114 試験では eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2，EMPHASIS-HF 試験では eGFR 30～49 mL/min/1.73 m^2 [b]
b. EMPHASIS-HF 試験の試験実施計画書の記載の原文に基づき「30～49 mL/min/1.73 m^2」と転記したが，eGFR の区分としては「30～＜50 mL/min/1.73 m^2」であった

第4週以降の各来院時[b]には Table 3 に示す血清カリウム値に従って投与量を調整することとした。さらに，投与量を調整した場合には，原則 1 週間後に血清カリウム値を確認した。

[a] EMPHASIS-HF 試験の試験実施計画書の記載の原文に基づき「30～49 mL/min/1.73 m^2」と転記したが，eGFRの区分としては「30～＜50 mL/min/1.73 m^2」であった。

[b] A6141114 試験は 2，3，4 ヵ月時は除く。

Table 3.　第 4 週以降の投与量の調整（A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験）

K^+（mmol/L）	eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2 [a]	eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2
<5.0	投与量が25 mg QDの場合，投与量維持（変更なし） 投与量が25 mg EODの場合，25 mg EODから25 mg QDに増量	投与量が50 mg QDの場合，投与量維持（変更なし） 投与量が25 mg QDの場合，25 mg QDから50 mg QDに増量 [b] 投与量が25 mg EODの場合，25 mg EODから25 mg QDに増量
5.0～5.4	投与量維持（変更なし）	投与量維持（変更なし）
5.5～5.9	投与量が25 mg QDの場合，25 mg QDから25 mg EODに減量 投与量が25 mg EODの場合，投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開	投与量が50 mg QDの場合，50 mg QDから25 mg QDに減量 投与量が25 mg QDの場合，25 mg QDから25 mg EODに減量 投与量が25 mg EODの場合，投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開
≥6.0	投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開	投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）本文 Table 4，A6141114 治験実施計画書 表 2

CYP=チトクロム P450，eGFR=推算糸球体濾過量，EOD=隔日，K^+=血清カリウム，QD=1 日 1 回

予定していない治験薬の中断が生じた場合には，治験担当医師の指示により投与を再開してもよい。治験薬の投与量は治験担当医師の指示に従うが，eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2 の場合は 50 mg QD を，eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2（EMPHASIS-HF 試験では 30～49 mL/min/1.73 m^2 [c]）の場合は 25 mg QD を超えないこととする。

a. A6141114 試験では eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2，EMPHASIS-HF 試験では eGFR 30～49 mL/min/1.73 m^2 [c]

b. 被験者が CYP3A4 阻害薬の投与を受けている場合には，治験薬の投与量は 25 mg QD を超えてはならない。

c. EMPHASIS-HF 試験の試験実施計画書の記載の原文に基づき「30～49 mL/min/1.73 m^2」と転記したが，eGFR の区分としては「30～＜50 mL/min/1.73 m^2」であった。

1.1.2.2. 402 試験

402 試験では，エプレレノン 25 mg，50 mg，100 mg およびプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与した。

1.1.2.3. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験では，エプレレノン 25 mg またはプラセボを 1 日 1 回経口投与し，エプレレノン群は第 4 週に血清カリウム値が 5.0 mmol/L 未満であった場合，50 mg QD に増量し，第 4 週に血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以上であった場合，第 5 週の値が 5.0 mmol/L 未満であれば 50 mg QD

に増量した。この場合，第 6 週の血清カリウム値を確認することとした。試験期間を通して投与量の調整は，直近の血清カリウム値に基づいて決定した[a]。

1.1.2.4. 011 試験

011 試験では，エプレレノン 25 mg QD，25 mg 1 日 2 回（BID），50 mg QD，100 mg QD またはスピロノラクトン 25 mg QD あるいはプラセボを 12 週間経口投与した。エプレレノン 100 mg QD 群は 50 mg QD で投与を開始し，第 2 週の来院時に 100 mg QD に増量し，第 12 週まで 100 mg QD の投与を受けた。エプレレノン群はその後 4 週間（第 13～16 週）は 2 倍量のエプレレノンの投与を受けた。スピロノラクトンの用量変更はなかった。

1.2. 有効性の評価

1.2.1. 有効性評価項目

各試験の有効性評価項目を Table 4 に示した。

[a] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）本文 6.4.1 項

Table 4.　各試験の有効性評価項目

<table>
<tr><th></th><th>402試験</th><th colspan="2">A6141114試験</th><th>EMPHASIS-HF試験</th><th>EPHESUS試験</th><th>011試験</th></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>下記項目の第12週（または最終来院時）のベースラインからの変化
・RAASホルモン[a]濃度
・神経体液性因子[b]濃度
・NYHA心機能分類</td><td colspan="2">・心血管死または心不全による入院[c]</td><td></td><td>全死亡
心血管死または心血管イベントによる入院[c]</td><td>下記項目の第12週および第16週のベースラインからの変化
NYHA心機能分類
ナトリウム貯留スコア</td></tr>
<tr><td rowspan="3">副次評価項目</td><td rowspan="3">下記項目の第12週（または最終来院時）のベースラインからの変化
・トラフ時の坐位収縮期血圧および拡張期血圧
・ACE阻害薬またはループ利尿薬の併用用量</td><td>・心血管死，心不全による入院または心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量[c]</td><td></td><td>・全死亡または心不全による入院[c]</td><td rowspan="3">心血管死
全死亡またはすべての入院[c]
心血管死または非致死性の急性心筋梗塞[c]</td><td rowspan="3">下記項目の第12週および第16週のベースラインからの変化
RAASホルモン[d]濃度
神経体液性因子[e]濃度
ナトリウム／カリウム腎排泄効果[f]
甲状腺機能[g]
黄体ホルモン[h]および男性ホルモン[i]
Quality of life　(QOL) [j]</td></tr>
<tr><td colspan="3">・全死亡
・心血管死
・すべての入院[c]
・心不全による入院[c]
・全死亡またはすべての入院[c]
・心不全死または心不全による入院[c]
・心血管イベントによる入院[c]
・致死性または非致死性心筋梗塞[c]
・致死性または非致死性脳卒中[c]
・心房細動または心房粗動の新規発症[c]
・糖尿病の新規発症
・腎機能悪化による入院[c]
・高カリウム血症による入院[c]</td></tr>
<tr><td>・心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量[c]
・血漿BNP
・血清NT-proBNP
・LVEF
・NYHA心機能分類
・SAS
・UACR</td><td>・ICD[c]
・CRTの施行[c]</td></tr>
</table>

Table 4.　各試験の有効性評価項目

	402試験	A6141114試験	EMPHASIS-HF試験	EPHESUS試験	011試験

ACE=アンジオテンシン変換酵素，BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，CRT=心臓再同期療法，ICD=除細動器の植込み，LVEF=左室駆出率，SAS=身体活動能力，NT-proANP=心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，NT-proBNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，NYHA=ニューヨーク心臓協会，RAAS=レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系，UACR=尿中アルブミン／クレアチニン比

a. 血漿総レニンおよび血漿活性レニン，血清および尿中アルドステロン

b. 血清 NT-proBNP，血漿 BNP，血漿 NT-proANP

c. ハザード比の算出に関して，同一被験者に同一の評価項目に該当するイベントが複数回発現した場合は，イベントが発現するまでの時間は無作為割り付けからそのうち最初に起こったイベントまでの時間を用いた。

d. 尿中アルドステロン，血漿レニン（総レニンおよび活性レニン）

e. 血漿 NT-proANP，血漿 BNP およびエンドセリン

f. 尿中ナトリウム／カリウム比，24 時間尿中ナトリウム

g. チロキシン，遊離チロキシン，甲状腺刺激ホルモン

h. エストラジオール，黄体形成ホルモン，卵胞刺激ホルモン

i. テストステロン（総濃度および遊離体濃度），ジヒドロテストステロン

j. Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire（MLHFQ），Short Form-12 Health Survey（SF-12），患者ユーティリティ質問票（EuroQOL），性機能障害質問票（SDQ）

A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験および EPHESUS 試験では，イベント／エンドポイント判定委員会により判定された評価項目についてはイベント／エンドポイント判定委員会での判定を解析に用いた。

A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験の主要評価項目である心血管死または心不全による入院に含まれる心血管死は，以下の原因による死亡と定義した。

- 心不全
- 心筋梗塞
- 不整脈
- 脳卒中または脳血管発作
- 心血管に関連するその他の原因（動脈瘤，肺塞栓症など）

また，A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験の副次評価項目である心不全による入院は，入院のための理由となる心血管系疾患等の退院時診断を伴う，病院環境（緊急治療室，観察室，入院加療，またはデイケア施設を含む同様の施設）における 1 泊以上の滞在と定義した。

A6141114 試験の心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量は，追加後 3 日以上経過または 50%以上の増量が 3 日以上持続した場合と定義した。

NYHA 心機能分類は以下の定義とし，組み入れにも評価にも同じ定義を用いた。なお，402 試験，A6141114 試験および 011 試験では NYHA 心機能分類クラス II～IV の者，EMPHASIS-HF 試験では NYHA 心機能分類クラス II の者を組み入れることとした。EPHESUS 試験では NYHA 心機能分類クラスの制限は設けなかった（NYHA 心機能分類クラス I～IV の者が組み入れられた）。

- クラス I : 心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では著しい疲労，動悸，呼吸困難または狭心痛を生じない。
- クラス II : 軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状である。日常的な身体活動で疲労，動悸，呼吸困難または狭心痛を生じる。
- クラス III : 高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状である。日常的な身体活動以下の労作で疲労，動悸，呼吸困難または狭心痛を生じる。
- クラス IV : 心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

1.2.2. 有効性データの解析方法

1.2.2.1. 解析対象集団

各試験の有効性の主要解析対象集団は，intent-to-treat（ITT）集団または full analysis set（FAS）とした。各試験の主要解析対象集団を以下に定義した。

- 402 試験（ITT 集団）：治験薬に無作為に割り付けられ，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者
- A6141114 試験（FAS）：治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者

- EMPHASIS-HF 試験（FAS）：治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者
- EPHESUS 試験（ITT 集団）：治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者
- 011 試験（ITT 集団）：治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン後に 1 回以上来院したすべての被験者

EPHESUS 試験については, ITT 集団を対象とした解析結果を 2.7.6 個々の試験のまとめに提示し，本 2.7.3 項では ITT 集団のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした解析結果を提示した。

1.2.2.2. 解析方法

各試験の主な評価項目の解析方法について以下に記載する。すべての評価項目については各試験の総括報告書に記載した。

1.2.2.2.1. 402 試験

RAAS ホルモン濃度，神経体液性因子濃度および血圧は last observation carried forward（LOCF）法を用いて解析した。ベースラインからの変化は，投与群および施設を因子，ベースラインを共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。本解析は，RAAS ホルモン濃度および神経体液性因子濃度の測定値の自然対数について実施した。最終的な ANCOVA モデルを実行する前に，投与群ごとの共変量の傾きの一様性の仮定を，ベースライン，投与群，投与群ーベースラインの交互作用を含む ANCOVA モデルで検討した。逐次検定法による調整済み p 値に加え，各投与群とプラセボ群の対比較から得た未調整 p 値（両側）を提示し，単調用量反応の仮定とは別に評価した。

NYHA 心機能分類の変化の群間比較は，施設ごとに層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。NYHA の用量依存的な変化は予測されなかったが，CMH の相関統計量を逐次検定法で検定した。

来院ごとの坐位収縮期血圧および拡張期血圧のベースラインからの変化は，RAAS ホルモンと同様に，投与群および施設を因子，ベースラインを共変量とする ANCOVA を用いて解析した。逐次検定法は実施せず，各投与群とプラセボ群の対比較から得た p 値（両側）のみを提示した。

1.2.2.2.2. A6141114 試験

主要評価項目である心血管死または心不全による入院の主解析では，FAS に対して無作為割り付けから主要評価項目のイベントが発現するまでの時間（time-to-event）について，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比とその 95%信頼区間を，NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。この両 NYHA 心機能分類を合わせた全集団の解析を主解析とした。

副次解析として，NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて，ハザード比および 95%信頼区間を算出した。また，共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルを用いたハザード比も算出した。さらに，NYHA 心機能分類に加え，「虚血性または非虚血性心不全」および「ベース

ライン時の BNP」の予後因子の一つを共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて，ハザード比および 95%信頼区間を算出した。本解析は主要評価項目のみとした。また，NYHA 心機能分類別（クラス II, III/IV）に，ベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2 および 30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて，ハザード比と 95%信頼区間を算出した。副次評価項目の time-to-event は主要評価項目と同様に解析することとしたが，イベント発現数が非常に少ない場合にはイベント発現数とその発現割合のみを算出することとした。

その他の副次評価項目については，血漿中 BNP と血清中 NT-proBNP のベースラインから 13 ヵ月目の変化を要約し，投与群間の比較では，NYHA 心機能分類，eGFR 割り付け層，各ベースライン値を共変量とする共分散分析モデル（ANCOVA）を用いて解析した。また，血漿中 BNP と血清中 NT-proBNP のベースラインから各来院時点との変化について要約統計量の算出を行うとともに，NYHA 心機能分類および eGFR 割り付け層を共変量とする反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて投与群間の比較を行った。LVEF と UACR についても BNP と同様に解析した。NYHA 心機能分類のベースラインからの変化を要約した。身体活動能力（SAS）指数を要約し，MMRM を用いて投与群間の比較を行った。

本治験では，安全性，有効性（無効中止）および必要症例数の再計算の 3 種類の中間解析を事前に計画していた。安全性の中間解析および有効性（無効中止）の中間解析における DSMC での非盲検下での評価により，治験の継続が勧告された。また，必要症例数の再計算により症例追加の必要はないことを確認した。

1.2.2.2.3. EMPHASIS-HF 試験

二重盲検期の有効性の主解析では, FAS に対してベースラインの予後因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いた。二重盲検期の有効性の主要評価項目および副次評価項目に対して，本 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。有効性の評価項目に対するすべての仮説検定は両側検定を用いた。主解析の仮説検定では p<0.049（中間解析のため調整された），副次解析の仮説検定では p<0.01 であった場合に，統計的に有意な結果が得られたと結論付けることとした。

有効性の中間解析は，主要評価項目のイベントが 271 件および 542 件集積された時点で実施することとした。有効性に関する試験の早期中止の統計的な判断は，心血管死または心不全による入院の初回発現までの時間に対する解析に基づいて実施した。試験の早期中止基準を Table 5 に示した。主要評価項目のイベントが 271 件集積された時点で，期待以上のベネフィット（両側検定において p<0.0001 でエプレレノン群の優越性が示される）またはエプレレノン群の方がプラセボ群と比べて著しく劣っていること（両側検定において p<0.001 でプラセボ群の優越性が示される）が観測された場合に，DSMC は試験の早期中止を勧告することとした。また，主要評価項目のイベントが 542 件集積された時点で，期待以上のベネフィット（両側検定において p<0.001 でエプレレノン群の優越性が示される）またはエプレレノン群の方がプラセボ群と比べて著しく劣っていること（両側検定において p<0.01 でプラセボ群の優越性が示される）が観測された場合に，DSMC は試験の早期中止を勧告することとした。さらに，2 回の中間解析のいずれかで全死亡についてエプレレノン群の方がプラセボ群と比べて劣っていた（p<0.01 でプラセボ群の優越性が示される）場合に，DSMC は試験の早期中止を勧告することとした。Haybittle-Peto の中止基準を適

用し，最終の主要解析での p 値は有意水準 0.049 と比較した。主要評価項目以外の評価項目では有意水準の調整は行わなかった。

Table 5.　試験の早期中止基準（EMPHASIS-HF 試験）

中間解析実施時期	評価項目		
	心血管死または心不全による入院		全死亡
	エプレレノン群の優越性	プラセボ群の優越性	プラセボ群の優越性
271件発現時	p<0.0001	p<0.001	p<0.01
542件発現時	p<0.001	p<0.01	p<0.01

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）本文 Table 5

イベント発現までの時間を含むすべての有効性の解析では log-rank 統計量を用いた。統計的な中止基準に合致した場合には，DSMC はそれまでの集積された有効性と安全性データを総合的に考慮し，治験調整委員会（ESC）に勧告することとした。

1.2.2.2.4. EPHESUS 試験

有効性の主要評価項目および副次評価項目について，本承認申請用に追加解析を行い，ベースライン時の NYHA 心機能分類別に結果を提示した。本解析は ITT 集団のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。プラセボ群に対するエプレレノン群のハザード比は地域で層別した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。ハザード比の 95%信頼区間についても提示した。また，地域で層別した log-rank 検定で比較した。

1.2.2.2.5. 011 試験

有効性の評価項目およびバイタルサインは，要約統計量（被験者数，平均値，標準誤差，中央値および範囲）を示した。ベースラインから第 12 週，ベースラインから第 16 週，第 12 週から第 16 週までの変化量は，施設[a]で層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて投与群間で比較した。実薬群とプラセボ群，エプレレノン各用量群とスピロノラクトン群との比較は，施設[a]で層別した CMH 検定を用いて実施した。用量反応性はスピアマンの順位相関係数を用いて検討した。ACE 阻害薬およびループ利尿薬の併用用量のベースラインからの変化量は，施設[a]で層別した CMH 検定を用いて投与群間で比較した。

また，A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験および EPHESUS 試験の有効性評価項目のハザード比の算出に関して，同一被験者に同一の評価項目に該当するイベントが複数回発現した場合は，イベントが発現するまでの時間は無作為割り付けからそのうち最初に起こったイベントまでの時間を用いた。

2. 個々の試験結果の要約

本項には有効性評価の対象とした 5 試験の結果の要約を示した。個々の試験結果の詳細は，2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

[a] 施設は国ごとに 6 つにグループ化された（US 1 ヵ国, EU 5 ヵ国）。

2.1. 402 試験

本試験は，日本人の症候性心不全患者に 3 用量（25 mg QD，50 mg QD，100 mg QD）のエプレレノンまたはプラセボを 12 週間投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した。被験者は 1:1:1:1 の割合でエプレレノンの各用量群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた。152 例（エプレレノン 25 mg QD 群 37 例, 50 mg QD 群 39 例, 100 mg QD 群 38 例，プラセボ群 38 例）が治験薬の投与を受け，126 例（エプレレノン 25 mg QD 群 29 例，50 mg QD 群 30 例，100 mg QD 群 34 例，プラセボ群 33 例）が試験を完了した。

エプレレノン 50 mg QD 群および 100 mg QD 群の血清アルドステロンは，プラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に増加した（50 mg QD 群 : p=0.0016，100 mg QD 群 : p<0.0005）。血清アルドステロンの増加には用量依存性がみられた。エプレレノン 3 群の血漿総レニンはプラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に増加し（25 mg QD 群：p=0.0071，50 mg QD 群：p<0.0005，100 mg QD 群：p<0.0005），血漿活性レニンについてもエプレレノン 3 群でプラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に増加した（25 mg QD 群 : p=0.0028，50 mg QD 群：p=0.0027，100 mg QD 群：p=0.0027）。100 mg QD 群の血清 NT-proBNP は，プラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に減少した（p=0.0095）。NYHA 心機能分類のベースラインからの変化は，エプレレノン 3 群とプラセボ群で有意な差はみられなかった。

本試験の被験者集団では，収縮期血圧または拡張期血圧に対するエプレレノンの臨床的に意味のある効果は認められなかった。ベースライン心不全治療薬の併用用量の変化については，併用用量を変更した被験者数が少なかったため，統計的な解析はできなかった。

2.2. A6141114 試験

本試験は，日本人の慢性心不全患者にエプレレノンまたはプラセボを最長 48 ヵ月間投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した。本試験は，最後に登録された被験者を 1 年間追跡調査した時点で終了した。221 例［エプレレノン群 111 例（NYHA 心機能分類クラス II : 91 例，クラス III/IV[a] : 20 例），プラセボ群 110 例（クラス II : 92 例，クラス III/IV : 18 例）］が治験薬の投与を受けた。

主要評価項目である心血管死または心不全による入院は，NYHA 心機能分類クラス II，クラス III/IV の両心機能分類を合わせた被験者全体では，エプレレノン群で 33/111 例（29.7%），プラセボ群で 36/110 例（32.7%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95% 信頼区間）[b]は 0.85（0.53, 1.36）であった。

副次評価項目では，全死亡および心血管死を除き全体的に主要評価項目と同様な結果が得られた。全死亡はエプレレノン群で 17/111 例（15.3%），プラセボ群で 10/110 例（9.1%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 1.77（0.81, 3.87）であった。心血管死はエプレレノン群で 14/111 例（12.6%），プラセボ群で 6/110 例（5.5%）にみられ，エプ

[a] ベースライン時クラス IV の被験者の組み入れはなかった［A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 24］。

[b] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

レレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 2.40（0.92, 6.24）であった。すべての入院はエプレレノン群で 45/111 例（40.5%），プラセボ群で 58/110 例（52.7%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.65（0.44, 0.97）であった。心不全による入院はエプレレノン群で 27/111 例（24.3%），プラセボ群で 33/110 例（30.0%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.75（0.45, 1.25）であった。心血管イベントによる入院はエプレレノン群で 35/111 例（31.5%），プラセボ群で 44/110 例（40.0%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.70（0.45, 1.10）であった[a]。

その他の副次評価項目では，血漿 BNP のベースラインから 13 ヵ月までの変化量はエプレレノン群でプラセボ群と比べて減少した。血清 NT-pro BNP も血漿 BNP と同様にエプレレノン群でプラセボ群と比べて減少する傾向がみられた。LVEF のベースラインから 13 ヵ月までの変化量はエプレレノン群でプラセボ群と比べて増加した。UACR および SAS のベースラインから 13 ヵ月または各評価時点までの平均変化量，および NYHA 心機能分類のベースラインから最終評価時の変化について，両投与群に大きな差はなかった。

2.3. EMPHASIS-HF 試験

本試験は，外国人の慢性心不全患者にエプレレノンまたはプラセボを投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した。治験実施計画書で規定された DSMC による 2 回目のレビュー時には，501 件の主要評価項目のイベントが解析およびレビューされ，プラセボ群に対するエプレレノン群の優越性が事前に定められた試験中止基準に合致したため，2010 年 5 月 26 日に被験者登録を中止した。データカットオフ日は 2010 年 5 月 25 日であった。データカットオフ時点で 2729 例（エプレレノン群 1360 例，プラセボ群 1369 例）が治験薬の投与を受け，1947 例（エプレレノン群 984 例，プラセボ群 963 例）が試験を継続していた。

データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）までに，主要評価項目である心血管死または心不全による入院はエプレレノン群 249 例（18.3%），プラセボ群 356 例（25.9%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 37.0%低下し，統計的に有意な差がみられた（p<0.0001）。

副次評価項目については，心不全による入院はエプレレノン群 164 例（12.0%），プラセボ群 253 例（18.4%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 42.4%低下し，統計的に有意な差がみられた（p<0.0001）。心血管死はエプレレノン群 147 例（10.8%），プラセボ群 185 例（13.5%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 24.3%低下した（p=0.0120）。全死亡はエプレレノン群 171 例（12.5%），プラセボ群 213 例（15.5%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 23.9%低下した（p=0.0081）。

[a] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

2.4. EPHESUS 試験

本試験は，外国人の急性心筋梗塞後の心不全患者にエプレレノンまたはプラセボを投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した。投与期間は死亡例が 1012 例に達するまでとした。6608 例（エプレレノン群 3307 例，プラセボ群 3301 例）が治験薬の投与を受けた。

主要評価項目である全死亡はエプレレノン群 478 例（14.4%），プラセボ群 554 例（16.7%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 15%低下し，統計的に有意な差がみられた（p=0.008）。心血管死または心血管イベントによる入院はエプレレノン群 885 例（26.7%），プラセボ群 993 例（30.0%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 13%低下し，統計的に有意な差がみられた（p=0.002）。

副次評価項目である心血管死，全死亡またはすべての入院，心血管死または非致死性の急性心筋梗塞についても，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが低下し，統計的に有意な差がみられた。

追加解析であるベースライン時の NYHA 心機能分類別（クラス I～IV）の結果についても，同様の傾向がみられた。

2.5. 011 試験

本試験は，症候性心不全患者を対象にエプレレノン，プラセボまたはスピロノラクトンを投与したときの有効性および安全性を評価する用量反応試験として実施した。321 例がエプレレノン各用量群，スピロノラクトン群およびプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた。内訳は，エプレレノン 25 mg QD 群 63 例，25 mg BID 群 52 例，50 mg QD 群 55 例，100 mg QD 群 50 例，スピロノラクトン群 46 例およびプラセボ群 55 例であった。このうち 275 例が第 13 週以降も投与を継続し，エプレレノン群は用量を 2 倍に増量した。内訳は，エプレレノン 25 mg QD 群 51 例（81.0%），25 mg BID 群 46 例（88.5%），50 mg QD 群 50 例（90.9%），100 mg QD 群 40 例（80.0%），スピロノラクトン群 38 例（82.6%）およびプラセボ群 50 例（90.9%）であった。

主要評価項目である NYHA 心機能分類およびナトリウム貯留スコアの結果から，エプレレノン投与による症候性心不全の徴候および症状に対する統計的に有意な効果は示されなかった。副次評価項目である尿中アルドステロンは，エプレレノン群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に増加したことから，エプレレノンがアルドステロン受容体を遮断する活性があることが示唆された。また，尿細管のアルドステロン遮断の結果として，エプレレノン群ではプラセボ群に比べて尿中ナトリウム／カリウム比および 24 時間尿中ナトリウムが高い傾向にあった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 被験者の内訳

3.1.1.1. 402 試験

402 試験における被験者の内訳を Table 6 に示した。161 例が治験薬に無作為に割り付けられ，152 例（エプレレノン 25 mg QD 群 37 例，50 mg QD 群 39 例，100 mg QD 群 38 例，プラセボ群 38 例）

が治験薬の投与を受けた[a]（ITT 集団）。いずれの投与群においても，被験者の多く（76.9%～89.5%）が試験を完了した。最も多い中止理由は，有害事象（5.3%～15.4%）であった。

Table 6.　被験者の内訳（402 試験）

	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD	50 mg QD	100 mg QD	
投与例	37	39	38	38
完了例	29 (78.4)	30 (76.9)	34 (89.5)	33 (86.8)
中止例	7 (18.9)	7 (17.9)	3 (7.9)	5 (13.2)
中止理由				
安全性の選択・除外基準違反	1 (2.7)	0	0	1 (2.6)
服薬不遵守	0	0	0	1 (2.6)
有害事象	5 (13.5)	6 (15.4)	2 (5.3)	2 (5.3)
高カリウム血症の発現	1 (2.7)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
同意撤回例	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	0
同意撤回の理由				
被験者からの申し出	0	2 (5.1)	1 (2.6)	0
治験管理上の理由	1 (2.7)	0	0	0

Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 Table 7　例数（%）
QD=1 日 1 回
被験者の割合は投与例を分母として算出した。

3.1.1.2. A6141114 試験

A6141114 試験における被験者の内訳を Table 7 に示した。221 例（エプレレノン群 111 例，プラセボ群 110 例）が治験に登録され，無作為化され，すべての被験者に治験薬が投与された（FAS）。最も多い中止理由は有害事象（エプレレノン群 14.4%，プラセボ群 16.4%），次いで被験者の死亡（エプレレノン群 5.4%，プラセボ群 4.5%）であった。

[a] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 7.1.1 項

Table 7. 被験者の内訳（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ
投与例	111 (100.0)	110 (100.0)
投与完了例	75 (67.6)	74 (67.3)
投与中止例	36 (32.4)	36 (32.7)
中止理由 [c]		
有害事象	16 (14.4)	18 (16.4)
臨床検査値異常	1 (0.9)	1 (0.9)
被験者死亡	6 (5.4)	5 (4.5)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	1 (0.9)
同意撤回	5 (4.5)	5 (4.5)
その他	8 (7.2)[a]	6 (5.5)[b]

Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 8 例数（%）

a. 服薬不遵守（2 例），他院受診を希望（1 例），転居（1 例），介護施設への入所（1 例），生活保護受給のため（2 例），成年後見制度の適用のため（1 例）

b. 他院受診を希望（2 例），服薬不遵守（1 例），規定通りの来院不可能（1 例），転院（1 例），心不全の悪化の再発（1 例）

c. 中止例および各中止理由の被験者の割合は，投与例を分母として算出した。

3.1.1.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験における被験者の内訳を Table 8 に示した。データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）で 2737 例（エプレレノン群 1364 例，プラセボ群 1373 例）が治験薬に無作為に割り付けられ（FAS），2729 例（エプレレノン群 1360 例，プラセボ群 1369 例）が治験薬の投与を受けた[a]。最も多い中止理由は死亡（エプレレノン群 11.3%，プラセボ群 13.0%），次いで同意撤回（エプレレノン群 7.4%，プラセボ群 8.3%）であった。

[a] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）本文 6.1 項

Table 8.　被験者の内訳（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン	プラセボ
無作為割り付け例	1364	1373
投与例 [a]	1360 (99.7)	1369 (99.7)
データカットオフ時点の継続例 [a]	984 (72.1)	963 (70.1)
中止例 [b]	376 (27.6)	406 (29.7)
中止理由		
死亡による中止	154 (11.3)	178 (13.0)
治験薬との関連を問わない	153 (11.3)	155 (11.3)
追跡不能	22 (1.6)	18 (1.3)
治験実施計画書からの逸脱	25 (1.8)	19 (1.4)
同意撤回	101 (7.4)	113 (8.3)
その他	5 (0.4)	5 (0.4)
治験薬との関連あり	29 (2.1)	27 (2.0)
有害事象	28 (2.1)	23 (1.7)
臨床検査値異常	1 (0.1)	4 (0.3)
治験薬との関連なし	40 (2.9)	46 (3.4)
有害事象	38 (2.8)	45 (3.3)
臨床検査値異常	2 (0.1)	1 (0.1)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.1.1, Table 13.1.4　例数（%）
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a.　被験者の割合は無作為割り付け例を分母として算出した。
b.　中止例および各中止理由の被験者の割合は，投与例を分母として算出した。

3.1.1.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験における被験者の内訳を Table 9 に示した。6632 例（エプレレノン群 3319 例，プラセボ群 3313 例）が治験薬に無作為に割り付けられ（ITT 集団），6608 例（エプレレノン群 3307 例，プラセボ群 3301 例）が治験薬の投与を受けた。最も多い中止理由は，被験者からの申し出（エプレレノン群 7.0%，プラセボ群 6.2%）であった。

Table 9.　被験者の内訳（EPHESUS 試験）

	エプレレノン	プラセボ
無作為割り付け例	3319	3313
投与例[a]	3307 (99.6)	3301 (99.6)
死亡	356 (10.7)	412 (12.4)
生存	2422 (73.0)	2395 (72.3)
追跡不能	1 (<0.1)	1 (<0.1)
中止例[b]	528 (16.0)	493 (14.9)
選択・除外基準違反	1 (<0.1)	3 (0.1)
治験実施計画書からの逸脱	65 (2.0)	53 (1.6)
スピロノラクトンの投与	32 (1.0)	44 (1.3)
有害な兆候または症状	144 (4.4)	142 (4.3)
治験参加前からの有害事象	0	1 (<0.1)
最終投与後7日以内の有害事象	3 (0.1)	6 (0.2)
カリウム値の上昇	35 (1.1)	23 (0.7)
治験管理上の理由	17 (0.5)	17 (0.5)
被験者からの申し出	231 (7.0)	204 (6.2)

Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T3.1，Table T3.2　例数（%）
a. 被験者の割合は無作為割り付け例を分母として算出した。
b. 中止例および各中止理由の被験者の割合は，投与例を分母として算出した。

3.1.1.5. 011 試験

011 試験における被験者の内訳を Table 10 に示した。321 例（エプレレノン 25 mg QD 群 63 例，25 mg BID 群 52 例，50 mg QD 群 55 例，100 mg QD 群 50 例，スピロノラクトン群 46 例，プラセボ群 55 例，以下同順）が各投与群に無作為に割り付けられ，治験薬の投与を受けた。このうち 275 例［51 例（81.0%），46 例（88.5%），50 例（90.9%），40 例（80.0%），38 例（82.6%），50 例（90.9%）］が第 13 週以降も投与を継続し，エプレレノン群では用量を 2 倍に増量した。最も多い中止理由は，有害事象［第 1～12 週：6 例（9.5%），4 例（7.7%），4 例（7.3%），3 例（6.0%），6 例（13.0%），2 例（3.6%），第 13～16 週：3 例（4.8%），2 例（3.8%），0 例，2 例（4.0%），0 例，1 例（1.8%）］であった。

Table 10.　被験者の内訳（011 試験）

	エプレレノン				スピロノラクトン 25 mg QD	プラセボ
	25 mg QD	25 mg BID	50 mg QD	100 mg QD		
無作為化例	63	52	55	50	46	55
ITT 集団	62 (98.4)	52 (100.0)	55 (100.0)	49 (98.0)	45 (97.8)	54 (98.2)
投与例（第 1～12 週）	63 (100.0)	52 (100.0)	55 (100.0)	50 (100.0)	46 (100.0)	55 (100.0)
完了例（第 1～12 週）	52 (82.5)	46 (88.5)	50 (90.9)	40 (80.0)	38 (82.6)	50 (90.9)
中止例（第 1～12 週）[b]	11 (17.5)	6 (11.5)	5 (9.1)	10 (20.0)	8 (17.4)	5 (9.1)
中止理由						
有害事象	6 (9.5)	4 (7.7)	4 (7.3)	3 (6.0)	6 (13.0)	2 (3.6)
高カリウム血症の発現	0	0	0	1 (2.0)	0	0
治験担当医師の判断	1 (1.6)	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	3 (6.0)	0	0
選択・除外基準違反	0	0	0	2 (4.0)	0	0
治験実施計画書不遵守	4 (6.3)	2 (3.8)	1 (1.8)	0	2 (4.3)	3 (5.5)
腎不全	0	0	0	1 (2.0)	0	0
投与例（第 13～16 週）	51[a] (81.0)	46 (88.5)	50 (90.9)	40 (80.0)	38 (82.6)	50 (90.9)
完了例（第 13～16 週）	48 (76.2)	43 (82.7)	50 (90.9)	38 (76.0)	37 (80.4)	49 (89.1)
中止例（第 13～16 週）[b]	3 (4.8)	3 (5.8)	0	2 (4.0)	1 (2.2)	1 (1.8)
中止理由						
有害事象	3 (4.8)	2 (3.8)	0	2 (4.0)	0	1 (1.8)
治験担当医師の判断	0	1 (1.9)	0	0	0	0
治験実施計画書不遵守	0	0	0	0	1 (2.2)	0

Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T3.1，T3.2　　例数（%）
BID=1 日 2 回，ITT=intent-to-treat，QD=1 日 1 回
a. 第 1～12 週投与完了例の 1 例は，有害事象により第 13 週以降の投与は継続されなかった。
b. 中止例および各中止理由の被験者の割合は，投与例を分母として算出した。

3.1.2. 人口統計学的特性およびベースライン疾患特性

3.1.2.1. 402 試験

402 試験における人口統計学的特性およびベースライン疾患特性を Table 11 に示した。被験者の大部分は男性（81.6%～89.5%）であり，平均年齢は 62.8～66.5 歳であった。人口統計学的特性およびベースライン疾患特性は投与群間でおおむね類似していた。

Table 11.　人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（402 試験）

	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD (N=37)	**50 mg QD (N=39)**	**100 mg QD (N=38)**	**(N=38)**
性別（例数，%）				
女性	6 (16.2)	6 (15.4)	7 (18.4)	4 (10.5)
男性	31 (83.8)	33 (84.6)	31 (81.6)	34 (89.5)
年齢（歳）（例数，%）				
<35	1 (2.7)	1 (2.6)	1 (2.6)	0
35-44	2 (5.4)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.3)
45-54	4 (10.8)	7 (17.9)	7 (18.4)	4 (10.5)
55-64	12 (32.4)	7 (17.9)	8 (21.1)	6 (15.8)
>64	18 (48.6)	22 (56.4)	21 (55.3)	26 (68.4)
平均値（標準偏差）	63.2 (12.6)	64.1 (12.4)	62.8 (11.3)	66.5 (10.5)
範囲	33-86	29-88	31-81	41-82
人種（例数，%）				
アジア人	37 (100.0)	39 (100.0)	38 (100.0)	38 (100.0)
体重（kg）				
女性				
平均値（標準偏差）	55.2 (6.5)	56.8 (16.9)	51.5 (10.3)	55.8 (9.4)
範囲	45.3-63.0	30.5-77.3	39.0-62.5	46.0-67.6
男性 [a]				
平均値（標準偏差）	69.0 (15.6)	60.9 (10.6)	65.0 (9.7)	61.1 (10.2)
範囲	42.1-120.7	40.0-86.0	50.3-92.0	41.5-81.5
身長（cm）				
女性				
平均値（標準偏差）	149.9 (4.7)	150.9 (4.3)	151.2 (3.9)	151.6 (6.1)
範囲	142.5-155.0	145.0-158.0	145.0-156.0	147.0-160.0
男性				
平均値（標準偏差）	164.9 (7.3)	162.2 (6.8)	164.6 (6.3)	164.3 (5.8)
範囲	150.0-183.4	150.0-173.0	152.5-180.5	152.0-178.0
BMI（kg/m^2）				
女性				
平均値（標準偏差）	24.7 (4.0)	25.0 (7.5)	22.4 (3.6)	24.2 (3.0)
範囲	20.4-29.7	13.7-33.5	17.1-26.4	21.2-27.2
男性				
平均値（標準偏差）	25.2 (4.4)	23.1 (3.3)	23.9 (2.6)	22.6 (3.3)
範囲	16.4-39.4	16.6-29.2	19.9-30.7	16.2-30.3
虚血性心不全の既往歴（例数，%）	18 (45.0)	21 (51.2)	16 (40.0)	22 (55.0)
心筋梗塞の既往歴（例数，%）	14 (35.0)	16 (39.0)	13 (32.5)	17 (42.5)
心不全による入院歴（例数，%）	34 (85.0)	38 (92.7)	37 (92.5)	35 (87.5)
NYHA 心機能分類（例数，%）				
クラス I	0	0	0	0
クラス II	24 (64.9)	24 (61.5)	26 (68.4)	26 (68.4)
クラス III	13 (35.1)	14 (35.9)	12 (31.6)	12 (31.6)
クラス IV	0	1 (2.6)	0	0
心疾患 [b]（例数，%）	(N=40)	(N=41)	(N=40)	(N=40)
虚血性心疾患	18 (45.0)	21 (51.2)	16 (40.0)	22 (55.0)
拡張型心筋症	17 (42.5)	21 (51.2)	20 (50.0)	17 (42.5)
陳旧性心筋梗塞	14 (35.0)	16 (39.0)	13 (32.5)	17 (42.5)
高血圧性心疾患	21 (52.5)	15 (36.6)	16 (40.0)	16 (40.0)

Table 11.　人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（402 試験）

	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD (N=37)	50 mg QD (N=39)	100 mg QD (N=38)	(N=38)

Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 Table T4，Table T5.2，T7.3
BMI=body mass index，NYHA=ニューヨーク心臓協会，QD=1 日 1 回
a. 一元配置分散分析法により投与群間に統計的に有意な差が認められた（p≤0.019）。
b. 無作為化例。被験者は 1 つ以上の項目に含まれる。

3.1.2.2. A6141114 試験

A6141114 試験における人口統計学的特性およびベースライン疾患特性を Table 12 に示した。被験者の大部分は男性（エプレレノン群 76.6%，プラセボ群 82.7%）であり，平均年齢はエプレレノン群で 69.0 歳，プラセボ群で 68.4 歳であった。人口統計学的特性およびベースライン疾患特性は両投与群でおおむね類似していた。過半数の被験者の基礎心疾患は非虚血性心不全（エプレレノン群 72.1%，プラセボ群 60.9%）で平均罹患期間はエプレレノン群 5.54 年，プラセボ群 4.49 年であった。心不全に至った主要な原因の中で最も多かったのは特発性拡張型心筋症（エプレレノン群 46.8%，プラセボ群 43.6%）であった。

Table 12.　人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（A6141114 試験）

	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
性別（例数，%）		
男性	85 (76.6)	91 (82.7)
女性	26 (23.4)	19 (17.3)
年齢（歳）		
＜65	41 (36.9)	36 (32.7)
65-74	38 (34.2)	47 (42.7)
≥75	32 (28.8)	27 (24.5)
平均値（標準偏差）	69.0 (8.7)	68.4 (7.7)
範囲	55 - 89	55 - 89
人種（例数，%）		
アジア人	111 (100.0)	110 (100.0)
体重（kg）		
平均値（標準偏差）	59.59 (12.56)	59.56 (11.13)
範囲	31.6 - 98.0	34.3 - 92.5
身長（cm）		
平均値（標準偏差）	162.18 (10.07)	161.68 (8.42)
範囲	137.6 - 180.4	128.7 - 179.5
BMI（kg/m^2）		
平均値（標準偏差）	22.53 (3.59)	22.69 (3.38)
範囲	12.8 - 32.7	15.9 - 31.9
NYHA 心機能分類（例数，%）		
クラス II	91 (82.0)	92 (83.6)
クラス III/IV	20 (18.0)	18 (16.4)
ベースライン時の eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）（例数，%）		
30～<50	37 (33.3)	39 (35.5)
≥50	74 (66.7)	71 (64.5)
30～<60	67 (60.4)	66 (60.0)
≥60	44 (39.6)	44 (40.0)
基礎心疾患		
虚血性心不全（例数，%）	31 (27.9)	43 (39.1)
罹患期間 平均値（年）	4.52	7.30
非虚血性心不全（例数，%）	80 (72.1)	67 (60.9)
罹患期間 平均値（年）	5.54	4.49
心不全に至った主要な原因（例数，%）		
虚血性心疾患	31 (27.9)	43 (39.1)
特発性拡張型心筋症	52 (46.8)	48 (43.6)
高血圧	9 (8.1)	6 (5.5)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.9)
アルコール関連	1 (0.9)	0 (0.0)
心房細動または心房粗動	4 (3.6)	2 (1.8)
その他	14 (12.6)	10 (9.1)
心筋梗塞の既往歴（例数，%）	28 (25.2)	39 (35.5)
スクリーニング時の糖尿病（例数，%）	37 (33.3)	51 (46.4)
スクリーニング時の心房細動または心房粗動（例数，%）	37 (33.3)	39 (35.5)
割り付け前 6 ヵ月以内の心血管イベントによる入院（例数，%）	69 (62.2)	57 (51.8)
割り付け前 6 ヵ月以内の心血管イベントによる入院時診断（例数，%）		
急性心筋梗塞-ST 上昇	5 (4.5)	1 (0.9)
心房性不整脈-心房細動または心房粗動	1 (0.9)	0 (0.0)
ICD または CRT のための待機的入院	3 (2.7)	2 (1.8)
心不全（初回または再発）	57 (51.4)	52 (47.3)

Table 12.　人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（A6141114 試験）

	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
不安定狭心症	0	1 (0.9)
心室性不整脈-心室性頻脈	3 (2.7)	1 (0.9)
割り付け前 6 ヵ月以内の心血管イベントによる入院から割り付けまでの日数	N=69	N=57
平均値（標準偏差）	77.4 (41.2)	74.4 (42.7)
心不全治療薬 [a]	N=110	N=110
ACE 阻害薬	56 (50.5)	54 (49.1)
ARB	41 (36.9)	40 (36.4)
β遮断薬	98 (88.3)	92 (83.6)
利尿薬	95 (85.6)	93 (84.5)
ジギタリス製剤	12 (10.8)	19 (17.3)

Source : A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 14，Table 14.4.2.8　例数（%）
BMI=body mass index，NYHA=ニューヨーク心臓協会，eGFR=推算糸球体濾過量，ACE=アンジオテンシン変換酵素，ARB=アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，CRT=心臓再同期療法，ICD=除細動器の植込み
a. 無作為割り付け時に心不全治療薬の投与を受けていた被験者。被験者は 1 つ以上の項目に含まれる。

本試験では両投与群あわせて 27 例（エプレレノン群 17 例，プラセボ群 10 例）の死亡例が認められた。そこで，死亡例を含む治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者（無作為化例）および死亡例の主な人口統計学的および他のベースラインの特性を Table 13 に示した。さらに，死亡例を含む治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者（無作為化例）および死亡例に投与された主な心不全治療薬を Table 14 に示した。

エプレレノン群の死亡例には，ベースライン時の LVEF が 15%以下，年齢が 75 歳以上，喫煙者，心不全の罹患歴が 10 年以上，SAS 指数が 4 未満の被験者が多く認められた（Table 13）。また，前治療に標準的心不全治療薬（ACE 阻害薬または ARB）の投与を受けていなかった被験者も多くみられた（Table 14）。エプレレノン群およびプラセボ群の死亡例で，治験薬の投与中止または終了後にスピロノラクトンの投与を受けていた被験者は，各群 1 例であったが，無作為化例全体では，エプレレノン群で 4 例，プラセボ群で 10 例であった[a]。

[a] A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.3.2.1, Table 16.2.5.2.3

Table 13. 死亡例を含む治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者（無作為化例）および死亡例の主な人口統計学的および他のベースラインの特性（A6141114 試験）

	無作為化例		死亡例	
	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)	エプレレノン (N=17)	プラセボ (N=10)
LVEF（%）				
≤15	5	0	2	0
＞15	106	110	15	10
年齢（歳）				
≥75（ベースライン時）	32	27	9	4
＜75	79	83	8	6
≥75（死亡時）	-	-	11	4
＜75	-	-	6	6
性別				
男性	85	91	12	10
女性	26	19	5	0
体重（kg）				
<40	5	3	2	0
≥40	106	105	15	10
喫煙者	18	13	4	1
心筋梗塞および脳卒中の既往歴	8	3	3	1
CRT の既往歴	16	10	5	1
NYHA 心機能分類				
クラス II	91	92	10	6
クラス III/IV	20	18	7	4
割り付け前 6 ヵ月以内の心血管イベントによる入院	69	57	8	6
基礎心疾患				
虚血性心疾患	31	43	7	4
非虚血性心疾患	80	67	10	6
心不全の罹患期間（年）				
≥10	24	27	7	1
<1	44	45	3	4
ベースライン時の eGFR（mL/min/1.73 m^2）				
30～<50	37	39	6	6
≥50	74	71	11	4
スクリーニング時の糖尿病	37	51	5	3
SAS 指数				
<4	29	31	10	4
≥4	82	79	7	6

Source : A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 15 （例数）
LVEF=左室駆出率，CRT=心臓再同期療法，NYHA=ニューヨーク心臓協会，eGFR=推算糸球体濾過量，SAS=身体活動能力

Table 14. 死亡例を含む治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者（無作為化例）および死亡例に投与された主な心不全の前治療薬（FAS）（A6141114 試験）

	無作為化例		死亡例	
	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)	エプレレノン (N=17)	プラセボ (N=10)
β遮断薬				
あり	98	94	14	9
なし	13	16	3	1
ACE 阻害薬または ARB				
あり	95	92	12	9
なし	16	18	5	1
β遮断薬，ACE 阻害薬または ARB				
あり	107	101	17	10
なし	4	9	0	0
アスピリン				
あり	47	59	8	7
なし	64	51	9	3

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 12 例数
ACE=アンジオテンシン変換酵素，ARB=アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，FAS=最大の解析対象集団

3.1.2.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験における人口統計学的特性およびベースライン疾患特性を Table 15 に示した。被験者の大部分は男性（エプレレノン群 77.3%，プラセボ群 78.1%）であり，約 83%が白人，平均年齢は約 69 歳であった。人口統計学的特性およびベースライン疾患特性は投与群間でおおむね類似していた。被験者の過半数が虚血性心不全（エプレレノン群 69.7%，プラセボ群 68.1%）で平均罹患期間はエプレレノン群 5.36 年，プラセボ群 5.34 年であった。

Table 15.　人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1364)	プラセボ (N=1373)
性別（例数，%）		
男性	1055 (77.3)	1072 (78.1)
女性	309 (22.7)	301 (21.9)
年齢（歳）（例数，%）		
<65	443 (32.5)	440 (32.0)
65-74	591 (43.3)	606 (44.1)
75-84	302 (22.1)	299 (21.8)
≥85	28 (2.1)	28 (2.0)
平均値（標準偏差）	68.7 (7.7)	68.6 (7.6)
範囲	50-95	43-91
人種（例数，%）		
白人	1127 (82.6)	1141 (83.1)
黒人	37 (2.7)	30 (2.2)
アジア人	158 (11.6)	158 (11.5)
その他	42 (3.1)	44 (3.2)
体重（kg）	(N=1362)	(N=1371)
平均値（標準偏差）	79.2 (16.9)	79.4 (16.9)
範囲	31.0-137.7	34.0-149.9
身長（cm）	(N=1360)	(N=1366)
平均値（標準偏差）	169.2 (9.3)	169.5 (9.6)
範囲	120.0-197.0	133.0-198.0
BMI（kg/m^2）	(N=1358)	(N=1364)
平均値（標準偏差）	27.5 (4.9)	27.5 (4.9)
範囲	15.0-50.8	13.2-57.8
ベースライン時の eGFR（$mL/min/1.73m^2$）（例数，%）	(N=1364) [c]	(N=1373) [c]
<50	224 (16.4)	236 (17.2)
≥50	1138 (83.4)	1135 (82.7)
<60	439 (32.2)	473 (34.5)
≥60	923 (67.7)	898 (65.4)
基礎心疾患		
虚血性心不全（例数，%）	951 (69.7)	935 (68.1)
罹患期間（年）	(N=950)	(N=935)
平均値（標準偏差）	5.36 (6.3)	5.34 (5.9)
非虚血性心不全（例数，%）	410 (30.1)	436 (31.8)
罹患期間（年）	(N=410)	(N=435)
平均値（標準偏差）	3.43 (4.8)	3.17 (4.4)
心不全に至った主要な原因 [a]	(N=1356)	(N=1369)
虚血性心疾患	927 (68.4)	913 (66.7)
特発性拡張型心筋症	299 (22.1)	310 (22.6)
高血圧	83 (6.1)	79 (5.8)
心房粗動／細動	23 (1.7)	29 (2.1)
アルコール性	7 (0.5)	6 (0.4)
糖尿病	3 (0.2)	3 (0.2)
その他	14 (1.0)	29 (2.1)
心筋梗塞の既往歴（例数，%）	686 (50.3)	695 (50.6)
スクリーニング時の糖尿病（例数，%）	459 (33.7)	400 (29.1)
スクリーニング時の心房細動または心房粗動（例数，%）	409 (30.0)	435 (31.7)
うっ血性心不全による入院歴（例数，%）	714 (52.3)	726 (52.9)
割り付け前 6 ヵ月以内の心血管イベントによる入院時診断（例数，%）		
心不全	740 (54.3)	756 (55.1)

Table 15.　人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1364)	プラセボ (N=1373)
急性冠症候群	202 (14.8)	188 (13.7)
不整脈	94 (6.9)	103 (7.5)
脳血管疾患	2 (0.1)	11 (0.8)
末梢血管障害	2 (0.1)	1 (0.1)
その他の心血管イベント	72 (5.3)	80 (5.8)
ICD または CRT のための待機的入院	46 (3.4)	40 (2.9)
入院から割り付けまでの日数（平均値，標準偏差）	57.7 (56.3)	56.1 (61.9)
心不全治療薬 [b]		
ACE 阻害薬	1068 (78.3)	1057 (77.0)
ARB	262 (19.2)	267 (19.4)
β遮断薬	1181 (86.6)	1193 (86.9)
利尿薬	1150 (84.3)	1176 (85.7)
ジギタリス製剤	363 (26.6)	377 (27.5)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2） Table 13.2.1，Table 13.2.2.1，Table 13.2.2.2，Table 13.2.2.3，Table 13.2.2.4，Table 13.3.2.5，amend-demographics B2.4.2
BMI=body mass index，CRT=心臓再同期療法，ICD=除細動器の植込み，ACE=アンジオテンシン変換酵素，ARB=アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

a. ベースライン時の心不全に至った主要な原因が欠測値である被験者を除く。

b. 被験者は 1 つ以上の項目に含まれる。

c. 欠測値 2 例を含む。

3.1.2.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験における人口統計学的特性およびベースライン疾患特性を Table 16 に示した。被験者の大部分は男性（エプレレノン群 71.7%，プラセボ群 70.4%）であり，平均年齢は約 64 歳であった。人口統計学的特性およびベースライン疾患特性は投与群間でおおむね類似していた。

Table 16.　人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（EPHESUS 試験）

	エプレレノン (N=3319)	プラセボ (N=3313)
性別（例数，%）		
女性	939 (28.3)	979 (29.6)
男性	2380 (71.7)	2334 (70.4)
年齢（歳）（例数，%）		
<35	8 (0.2)	19 (0.6)
35-44	154 (4.6)	157 (4.7)
45-54	600 (18.1)	566 (17.1)
55-64	916 (27.6)	872 (26.3)
65-74	1025 (30.9)	989 (29.9)
>74	616 (18.6)	710 (21.4)
平均値（標準偏差）	63.7 (11.3)	64.2 (11.7)
範囲	31-94	22-93
人種（例数，%）		
白人	2995 (90.2)	2989 (90.2)
黒人	30 (0.9)	44 (1.3)
アジア人	36 (1.1)	32 (1.0)
ヒスパニック／ラテンアメリカ系アメリカ人	197 (5.9)	188 (5.7)
その他	61 (1.8)	60 (1.8)
体重（kg）		
女性	(N=938)	(N=979)
平均値（標準偏差）	71.3 (13.9)	70.1 (14.5)
範囲	40.0-126.6	38.0-155.7
男性	(N=2380)	(N=2331)
平均値（標準偏差）	81.3 (14.4)	81.0 (14.1)
範囲	44.5-163.0	42.0-154.0
身長（cm）		
女性	(N=935)	(N=974)
平均値（標準偏差）	159.3 (6.5)	159.7 (7.1)
範囲	136.0-177.8	132.0-193.0
男性	(N=2374)	(N=2329)
平均値（標準偏差）	172.5 (7.4)	172.4 (7.3)
範囲	128.0-198.0	124.0-210.8
BMI（kg/m^2）		
女性	(N=935)	(N=974)
平均値（標準偏差）	28.1 (5.1)	27.4 (5.3)
範囲	16.0-49.3	16.0-52.7
男性	(N=2374)	(N=2328)
平均値（標準偏差）	27.3 (4.3)	27.2 (4.1)
範囲	16.4-53.8	15.4-55.3
急性心筋梗塞の診断（例数，%）		
新規のQ波心筋梗塞	2399 (72.3)	2304 (69.5)
新規の非Q波心筋梗塞	861 (25.9)	946 (28.6)
これまでの急性心筋梗塞の発現（回）（例数，%）		
0	2405 (72.5)	2424 (73.2)
1	646 (19.5)	649 (19.6)
2	202 (6.1)	172 (5.2)
3	41 (1.2)	49 (1.5)
4	16 (0.5)	7 (0.2)
≥5	8 (0.2)	7 (0.2)
心不全の既往歴（例数，%）	472 (14.2)	503 (15.2)
心不全による入院歴（例数，%）	243 (7.3)	269 (8.1)
急性心筋梗塞発現から割り付けまでの日数	(N=3319)	(N=3312)

Table 16.　人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（EPHESUS 試験）

	エプレレノン (N=3319)	プラセボ (N=3313)
平均値（標準偏差）	7.3 (3.0)	7.3 (3.0)
心不全治療薬 [a]		
ACE阻害薬	2634 (79.4)	2643 (79.8)
ARB	75 (2.3)	82 (2.5)
β遮断薬	2318 (69.8)	2301 (69.5)
利尿薬（ループ）	1614 (48.6)	1674 (50.5)
利尿薬（その他）	223 (6.7)	189 (5.7)
ジギタリス製剤	423 (12.7)	434 (13.1)

Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T4，Table T5.3，Table T5.4，Table T5.5，Table T6　例数（%）
BMI=body mass index，ACE=アンジオテンシン変換酵素，ARB=アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
a. 被験者は 1 つ以上の項目に含まれる。

3.1.2.5. 011 試験

011 試験における人口統計学的特性およびベースライン疾患特性を Table 17 に示した。

被験者全体（321 例）のうち男性は 250 例（77.9%），女性は 71 例（22.1%）であり，平均年齢は 60.3～62.1 歳であった。被験者の大部分は白人（278 例，86.6%）であり，残りは黒人（40 例，12.5%）またはヒスパニック（3 例，0.9%）であった。ベースライン特性（NYHA 心機能分類，ナトリウム貯留スコア，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数および体重）は各投与群で同様であった[a]。

[a] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 8.2 項

Table 17. 人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（011 試験）（無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者）

	エプレレノン				スピロノラクトン	プラセボ
	25 mg QD	25 mg BID	50 mg QD	100 mg QD	25 mg QD	
	(N=63)	(N=52)	(N=55)	(N=50)	(N=46)	(N=55)
性別（例数，%）						
男性	48 (76.2)	42 (80.8)	44 (80.0)	39 (78.0)	33 (71.7)	44 (80.0)
女性	15 (23.8)	10 (19.2)	11 (20.0)	11 (22.0)	13 (28.3)	11 (20.0)
年齢（歳）（例数，%）						
30～39	2 (3.2)	4 (7.7)	1 (1.8)	4 (8.0)	1 (2.2)	4 (7.3)
40～49	11 (17.5)	8 (15.4)	6 (10.9)	7 (14.0)	9 (19.6)	6 (10.9)
50～59	11 (17.5)	10 (19.2)	15 (27.3)	10 (20.0)	11 (23.9)	16 (29.1)
60～70	20 (31.7)	16 (30.8)	22 (40.0)	20 (40.0)	11 (23.9)	17 (30.9)
>70	19 (30.2)	14 (26.9)	11 (20.0)	9 (18.0)	14 (30.4)	12 (21.8)
平均値	61.8	60.9	62.1	60.6	62.0	60.3
標準偏差	12.50	13.05	11.35	12.35	12.98	12.17
範囲	37-86	31-82	36-87	34-87	38-87	32-85
人種（例数，%）						
白人	57 (90.5)	44 (84.6)	49 (89.1)	41 (82.0)	39 (84.8)	48 (87.3)
黒人	6 (9.5)	8 (15.4)	5 (9.1)	8 (16.0)	7 (15.2)	6 (10.9)
ヒスパニック	0	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	1 (1.8)
NYHA心機能分類[a]（例数，%）						
クラスII	22 (34.9)	22 (42.3)	18 (32.7)	24 (48.0)	19 (41.3)	21 (38.2)
クラスIII	38 (60.3)	27 (51.9)	37 (67.3)	25 (50.0)	27 (58.7)	34 (61.8)
クラスIV	3 (4.8)	3 (5.8)	0	1 (2.0)	0	0
平均値	2.7	2.6	2.7	2.5	2.6	2.6
標準偏差	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
ナトリウム貯留スコア[a,b]（例数，%）	(N=62)	(N=52)	(N=54)	(N=49)	(N=46)	(N=54)
-1～2	50 (80.6)	39 (75.0)	40 (74.1)	39 (79.6)	37 (80.4)	43 (79.6)
3～5	12 (19.4)	12 (23.1)	14 (25.9)	8 (16.3)	8 (17.4)	11 (20.4)
6～8	0	1 (1.9)	0	2 (4.1)	1 (2.2)	0
測定値なし	1	0	1	1	0	1
平均値	1.3	1.4	1.5	1.3	1.4	1.2
標準偏差	1.3	1.8	1.4	1.8	1.7	1.3

Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T4.1，T4.2
BID=1 日 2 回， NYHA=ニューヨーク心臓協会，QD=1 日 1 回
a. ベースラインデータ
b. ベースライン時のナトリウム貯留スコアが欠測値である被験者を除く。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

国内外第 3 相試験（A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験，EPHESUS 試験）について，有効性の主な結果を 2.7.3.6 項付録に示した。本項では個々の試験の結果を記述するとともに，A6141114 試験と EMPHASIS-HF 試験の比較した結果を記述した。

3.2.1. 402 試験

3.2.1.1. 主要評価項目

ITT 集団における RAAS ホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率（LOCF）を Table 18（全体）および Table 19（ベースライン時の NYHA 心機能分類別）に示した。なお，NYHA 心機能分類クラス IV の被験者はエプレレノン 50 mg QD 群の 1 例のみであったため，Table 19 に表示しなかった。

NYHA 心機能分類を合わせた全被験者では，エプレレノン 50 mg QD 群および 100 mg QD 群の血清アルドステロンは，プラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に増加した（50 mg QD 群：p=0.0016，100 mg QD 群：p<0.0005）。血清アルドステロンの増加には用量依存性がみられた。エプレレノン 3 群の血漿総レニンはプラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に増加し（25 mg QD 群：p=0.0071，50 mg QD 群：p<0.0005，100 mg QD 群：p<0.0005），血漿活性レニンについてもエプレレノン 3 群でプラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に増加した（25 mg QD 群：p=0.0028，50 mg QD 群：p=0.0027，100 mg QD 群：p=0.0027）。エプレレノン 100 mg QD 群の血清 NT-proBNP は，プラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に減少した（p=0.0095）（Table 18）。

NYHA 心機能分類別の両被験者集団（クラス II，クラス III）で，エプレレノン 3 群（25 mg QD 群，50 mg QD 群，100 mg QD 群）の血清アルドステロンは，プラセボ群と比べて増加し，用量依存性がみられた。また，両被験者集団で，エプレレノン 3 群の血漿総レニンは，プラセボ群と比べて増加する傾向がみられた。エプレレノン 3 群の血漿活性レニンは，NYHA 心機能分類クラス II の被験者集団で，プラセボ群と比べて増加する傾向がみられた。一方，NYHA 心機能分類クラス III の被験者集団では，エプレレノン 50 mg QD 群を除く 2 群の血漿活性レニンはプラセボ群と比べて増加する傾向がみられた。また，エプレレノン 3 群の血清 NT-proBNP は両被験者集団でプラセボ群と比べて減少する傾向がみられた（Table 19）。これらの結果は全体の結果とほぼ同様であった。

ITT 集団における NYHA 心機能分類のベースラインから第 12 週までの変化については，エプレレノン 3 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差はみられなかった[a]。

[a] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 7.3.1.2 項

Table 18. RAAS ホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率（ITT 集団，LOCF）（402 試験）

	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD	**50 mg QD**	**100 mg QD**	
血清アルドステロン（ng/dL）	(N=34)	(N=35)	(N=35)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	4.3	4.5	4.0	3.1
第 12 週（幾何平均値）	6.0	7.6	9.0	3.5
平均変化率（%）	42.5	73.4	137.7	9.0
95%信頼区間 [a]	(15.09, 76.45)	(40.04, 114.72)	(91.98, 194.27)	(-11.47, 34.27)
p 値 [b]	0.0407	0.0016	<0.0005	
血漿総レニン（mU/L）	(N=34)	(N=34)	(N=34)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	373.6	470.1	431.4	417.9
第 12 週（幾何平均値）	434.3	625.9	556.2	369.6
平均変化率（%）	14.6	35.0	27.5	-11.9
95%信頼区間 [a]	(-1.39, 33.11)	(16.08, 57.04)	(9.59, 48.46)	(-23.66, 1.73)
p 値 [b]	0.0071	<0.0005	<0.0005	
血漿活性レニン（mU/L）	(N=34)	(N=33)	(N=34)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	38.9	51.8	49.2	39.8
第 12 週（幾何平均値）	62.7	90.9	75.3	35.1
平均変化率（%）	55.2	79.9	54.2	-14.4
95%信頼区間 [a]	(14.94, 109.66)	(32.07, 145.01)	(13.68, 109.13)	(-35.79, 14.22)
p 値 [b]	0.0028	0.0027	0.0027	
血清 NT-proBNP（pmol/L）	(N=34)	(N=32)	(N=35)	(N=36)
ベースライン（幾何平均値）	415.2	419.8	486.6	486.8
第 12 週（幾何平均値）	390.7	423.8	408.2	500.7
平均変化率	-5.8	2.3	-16.1	3.5
95%信頼区間 [a]	(-15.02, 4.39)	(-8.13, 13.81)	(-24.38, -6.86)	(-6.41, 14.46)
p 値 [b]	0.4358	0.4358	0.0095	
血漿 BNP（pmol/L）	(N=35)	(N=34)	(N=33)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	23.0	21.5	28.3	28.5
第 12 週（幾何平均値）	20.2	23.9	25.6	28.6
平均変化率（%）	-13.4	4.5	-5.3	3.7
95%信頼区間 [a]	(-24.71, -0.37)	(-9.50, 20.64)	(-18.17, 9.51)	(-9.48, 18.88)
p 値 [b]	0.5283	0.5283	0.3929	
血漿 NT-proANP（pg/mL）	(N=35)	(N=34)	(N=34)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	2011.6	1917.4	2306.0	2494.0
第 12 週（幾何平均値）	1803.4	1840.9	2125.8	2587.0
平均変化率（%）	-9.5	-4.8	-4.3	4.3
95%信頼区間 [a]	(-21.96, 5.00)	(-18.24, 10.79)	(-17.79, 11.47)	(-9.72, 20.56)
p 値 [b]	0.2692	0.2692	0.2692	

Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 Table 11
ANCOVA=共分散分析，BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，ITT= intent-to-treat，LOCF= last observation carried forward，NT-proANP=心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，NT-proBNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，QD=1 日 1 回，RAAS=レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
a. 投与群内のベースラインからの平均変化率の 95%信頼区間（両側）は，投与群および施設を因子，ベースラインを共変量とする ANCOVA に基づき算出した。
b. 調整済み p 値。プラセボ群との比較は有効な最小用量を決定するために線形傾向対比を用いて規定していた逐次検定法に基づき実施した。片側 2.5%で検定した。p 値は投与群および施設を因子，ベースラインを共変量とする ANCOVA に基づき算出した。

Table 19. NYHA 心機能分類別の RAAS ホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率（ITT 集団，LOCF）（402 試験）

	NYHA 心機能分類クラス II				NYHA 心機能分類クラス III			
	エプレレノン			プラセボ	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD	50 mg QD	100 mg QD		25 mg QD	50 mg QD	100 mg QD	
血清アルドステロン（ng/dL）	(N=21)	(N=20)	(N=24)	(N=25)	(N=13)	(N=14)	(N=11)	(N=12)
ベースライン（幾何平均値）	5.3	5.5	4.5	3.2	3.1	3.2	3.0	3.1
第 12 週（幾何平均値）	7.2	9.6	10.4	3.5	4.5	5.0	6.6	3.4
平均変化率（%）	39.5	83.6	141.3	4.7	38.7	46.8	153.3	18.2
95%信頼区間 [a]	(10.09, 76.64)	(44.14, 133.89)	(92.87, 201.90)	(-16.59, 31.34)	(-14.94, 126.25)	(-9.71, 138.56)	(47.57, 334.92)	(-31.55, 104.22)
血漿総レニン（mU/L）	(N=21)	(N=19)	(N=23)	(N=25)	(N=13)	(N=14)	(N=11)	(N=12)
ベースライン（幾何平均値）	272.1	500.9	398.0	343.1	623.3	430.7	510.7	630.3
第 12 週（幾何平均値）	332.0	757.4	533.6	297.3	670.2	502.4	606.5	581.8
平均変化率（%）	18.9	55.4	35.2	-14.8	5.1	-0.8	9.3	-6.5
95%信頼区間 [a]	(-0.97, 42.70)	(28.18, 88.33)	(13.27, 61.29)	(-28.10, 0.94)	(-22.31, 42.18)	(-26.58, 34.05)	(-21.51, 52.33)	(-33.58, 31.59)
血漿活性レニン（mU/L）	(N=21)	(N=19)	(N=23)	(N=25)	(N=13)	(N=13)	(N=11)	(N=12)
ベースライン（幾何平均値）	25.0	62.0	45.1	27.0	79.5	39.0	58.8	89.4
第 12 週（幾何平均値）	40.7	132.4	72.5	25.0	126.0	53.4	81.6	71.1
平均変化率（%）	48.4	164.2	66.5	-16.0	73.7	-13.9	20.8	-4.0
95%信頼区間 [a]	(0.91, 118.18)	(75.04, 298.90)	(14.24, 142.61)	(-41.11, 19.93)	(3.31, 192.15)	(-50.58, 49.98)	(-34.23, 121.75)	(-46.81, 73.25)
血清 NT-proBNP（pmol/L）	(N=21)	(N=17)	(N=24)	(N=24)	(N=13)	(N=14)	(N=11)	(N=12)
ベースライン（幾何平均値）	381.0	364.6	424.0	464.4	477.1	491.6	657.3	534.8
第 12 週（幾何平均値）	351.9	346.4	359.1	460.9	462.8	511.0	540.0	590.8
平均変化率（%）	-7.2	-3.5	-18.8	2.0	3.7	14.7	-18.7	19.8
95%信頼区間 [a]	(-17.82, 4.87)	(-15.89, 10.72)	(-27.72, -8.87)	(-9.09, 14.36)	(-13.08, 23.66)	(-3.32, 36.09)	(-33.17, -1.14)	(-0.46, 44.06)
血漿 BNP（pmol/L）	(N=22)	(N=19)	(N=22)	(N=25)	(N=13)	(N=14)	(N=11)	(N=12)
ベースライン（幾何平均値）	22.6	18.7	25.4	29.4	23.7	25.8	35.1	26.9
第 12 週（幾何平均値）	17.6	19.6	24.2	27.7	25.7	29.6	28.7	30.5
平均変化率（%）	-22.4	-5.4	-1.1	1.7	23.7	31.9	-20.7	23.0
95%信頼区間 [a]	(-34.15, -8.66)	(-21.18, 13.43)	(-16.20, 16.83)	(-13.27, 19.15)	(-4.22, 59.78)	(2.39, 69.97)	(-39.68, 4.24)	(-7.17, 63.01)
血漿 NT-proANP（pg/mL）	(N=22)	(N=19)	(N=23)	(N=25)	(N=13)	(N=14)	(N=11)	(N=12)
ベースライン（幾何平均値）	1584.7	1582.5	1968.6	2501.2	3011.9	2503.1	3209.7	2478.9
第 12 週（幾何平均値）	1399.1	1419.2	1793.8	2335.7	2771.2	2491.5	3031.6	3200.9
平均変化率（%）	-14.3	-13.4	-7.4	-7.1	10.1	12.2	-4.6	41.7
95%信頼区間 [a]	(-29.59, 4.34)	(-30.04, 7.27)	(-23.86, 12.64)	(-23.26, 12.45)	(-12.86, 39.11)	(-11.17, 41.77)	(-26.25, 23.36)	(8.47, 85.18)

Source: 402 試験（5.3.5.1.1）Additional analysis Table 6.1.1A1, Table 6.1.1A2, Table 6.2.1A1, Table 6.2.1A2
BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，ITT= intent-to-treat，LOCF= last observation carried forward，NT-proANP=心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，NT-proBNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，QD=1 日 1 回，RAAS=レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系，NYHA=ニューヨーク心臓協会，ANCOVA=共分散分析
a. 投与群内のベースラインからの平均変化率の 95%信頼区間（両側）は，投与群および施設を因子，ベースラインを共変量とする ANCOVA に基づき算出した。

3.2.1.2. 副次評価項目

ITT 集団における坐位収縮期血圧および拡張期血圧のベースラインから第 12 週までの変化（LOCF）を Table 20 に示した。

ベースラインから第 12 週までの拡張期血圧の変化量について，エプレレノン 50 mg QD 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差がみられた。それ以外にエプレレノン群とプラセボ群との間に統計的に有意な差はみられなかった。これらの血圧の変化は，いずれも臨床的に意味のある変化ではなかった[a]。

Table 20. 坐位収縮期血圧および拡張期血圧のベースラインから第 12 週までの変化（ITT 集団，LOCF）（402 試験）

	エプレレノン			プラセボ
収縮期血圧/拡張期血圧（mmHg）	25 mg QD (N=36)	50 mg QD (N=38)	100 mg QD (N=38)	(N=38)
ベースライン（平均値）	124.8/74.0	121.1/74.0	123.4/74.4	121.4/73.2
調整済み平均変化量	-0.7/0.4	-2.8/-4.1	-1.8/-0.1	2.5/1.7
標準誤差	2.15/1.37	2.09/1.33	2.11/1.35	2.10/1.34
p 値 [a]	0.288/0.500	0.075/0.002	0.149/0.346	

Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T8.1
ANCOVA=共分散分析，ITT= intent-to-treat，LOCF= last observation carried forward，QD=1 日 1 回
a. p 値（両側）はプラセボ群との対比較に基づく。投与群および施設を因子，ベースラインを共変量とする ANCOVA に基づき算出した。

ACE 阻害薬またはループ利尿薬の併用用量の変化については，併用用量を変更した被験者数が少なかったため，統計的な解析はできなかった[b]。

3.2.2. A6141114 試験

3.2.2.1. 主要評価項目

有効性の主要評価項目は心血管死または心不全による入院であった。心血管死または心不全による入院はエプレレノン群で 33 例（29.7%），プラセボ群で 36 例（32.7%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）[c]は 0.85（0.53, 1.36）であった。EMPHASIS-HF 試験と同様にベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を Cox 比例ハザードモデルの共変量に用いた副次解析においても，主解析と一貫した結果がみられた［ハザード比（95%信頼区間）[d]：0.84（0.52, 1.35）］。

[a] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 7.3.6 項

[b] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 7.3.2.2 項

[c] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

[d] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 21. 心血管死または心不全による入院の解析結果（主解析）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)	ハザード比 [a]	95%信頼区間 [a]
心血管死または心不全による入院	33 (29.7)	36 (32.7)	0.85	(0.53, 1.36)

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 17 例数（%）
FAS=full analysis set，NYHA=ニューヨーク心臓協会，eGFR=推算糸球体濾過量
a. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2, ≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

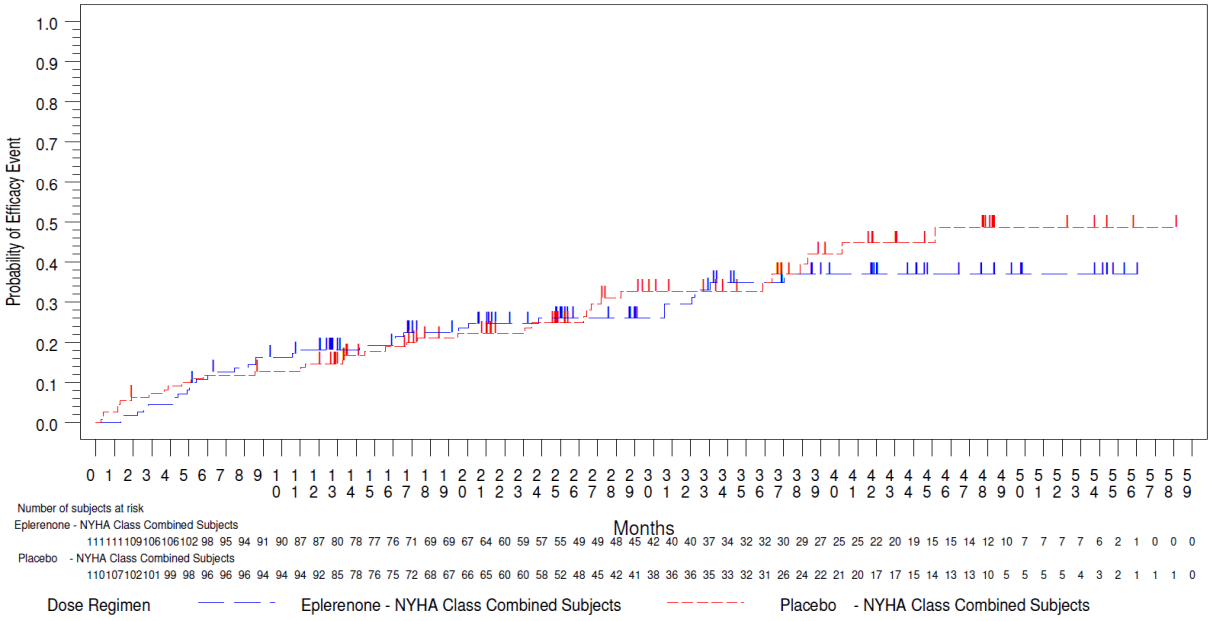
Table 22. NYHA 心機能分類別の心血管死または心不全による入院の解析結果（副次解析）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ	ハザード比	95%信頼区間
NYHA 心機能分類全体	(N=111)	(N=110)		
心血管死または心不全による入院	33 (29.7)	36 (32.7)	0.89[a]	(0.55, 1.42)[a]
			0.91[b]	(0.57, 1.47)[b]
			0.87[c]	(0.54, 1.39)[c]
			0.84[d]	(0.52, 1.35)[d]
クラス II	(N=91)	(N=92)		
心血管死または心不全による入院	21 (23.1)	25 (27.2)	0.81[e]	(0.45, 1.45)[e]
			0.75[f]	(0.42, 1.35)[f]
クラス III/IV	(N=20)	(N=18)		
心血管死または心不全による入院	12 (60.0)	11 (61.1)	0.95[e]	(0.41, 2.16)[e]
			1.01[f]	(0.44, 2.30)[f]

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 18 例数（%）
FAS=full analysis set，NYHA=ニューヨーク心臓協会，BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，eGFR=推算糸球体濾過量
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。
b. NYHA 心機能分類および基礎心疾患（虚血性，非虚血性）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
c. NYHA 心機能分類およびベースライン時の BNP（<中央値，≥中央値）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
d. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2, ≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
e. ベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
f. ベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロットを Figure 1 に示した。

Figure 1.　心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロット（FAS）（A6141114 試験）



Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Figure 1
FAS＝full analysis set，NYHA＝ニューヨーク心臓協会

3.2.2.2. 副次評価項目

ベースライン時の NYHA 心機能分類別の有効性の副次評価項目の解析結果を Table 23 に示した。副次評価項目では，全死亡および心血管死を除き全体的に主要評価項目と同様な結果が得られた。なお，一部の項目では，イベントの数が少なかった。

全死亡はエプレレノン群で 17/111 例（15.3%），プラセボ群で 10/110 例（9.1%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 1.77（0.81, 3.87）であった。心血管死はエプレレノン群で 14/111 例（12.6%），プラセボ群で 6/110 例（5.5%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 2.40（0.92, 6.24）であった。すべての入院はエプレレノン群で 45/111 例（40.5%），プラセボ群で 58/110 例（52.7%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.65（0.44, 0.97）であった。心不全による入院はエプレレノン群で 27/111 例（24.3%），プラセボ群で 33/110 例（30.0%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.75（0.45, 1.25）であった。心血管イベントによる入院はエプレレノン群で 35/111 例（31.5%），プラセボ群で 44/110 例（40.0%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.70（0.45, 1.10）であった[a]。

NYHA 心機能分類別の被験者集団の副次評価項目でも，各部分集団での被験者数が少なく，適切に比較することは難しいが，一部の評価項目を除き，全体の結果とほぼ同様であった。

[a] ハザード比（95%信頼区間）は，NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 23. NYHA 心機能分類別の副次評価項目の解析結果（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ	ハザード比	95% 信頼区間
NYHA 心機能分類全体（例数）	111	110		
クラス II	91	92		
クラス III/IV	20	18		
心血管死，心不全による入院，または心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量				
NYHA 心機能分類全体	42 (37.8)	45 (40.9)	0.86[a]	(0.56, 1.31)[a]
			0.86[b]	(0.56, 1.31)[b]
クラス II	29 (31.9)	33 (35.9)	0.86[c]	(0.52, 1.41)[c]
			0.82[d]	(0.49, 1.35)[d]
クラス III/IV	13 (65.0)	12 (66.7)	0.88[c]	(0.39, 1.94)[c]
			0.94[d]	(0.43, 2.07)[d]
全死亡				
NYHA 心機能分類全体	17 (15.3)	10 (9.1)	1.77[a]	(0.81, 3.87)[a]
			1.73[b]	(0.79, 3.78)[b]
クラス II	10 (11.0)	6 (6.5)	1.74[c]	(0.63, 4.80)[c]
			1.64[d]	(0.59, 4.53)[d]
クラス III/IV	7 (35.0)	4 (22.2)	1.89[c]	(0.55, 6.52)[c]
			1.86[d]	(0.54, 6.38)[d]
心血管死				
NYHA 心機能分類全体	14 (12.6)	6 (5.5)	2.40[a]	(0.92, 6.24)[a]
			2.39[b]	(0.92, 6.23)[b]
クラス II	9 (9.9)	4 (4.3)	2.33[c]	(0.72, 7.58)[c]
			2.27[d]	(0.70, 7.41)[d]
クラス III/IV	5 (25.0)	2 (11.1)	2.66[c]	(0.51, 13.83)[c]
			2.60[d]	(0.50, 13.49)[d]
すべての入院				
NYHA 心機能分類全体	45 (40.5)	58 (52.7)	0.65[a]	(0.44, 0.97)[a]
			0.65[b]	(0.44, 0.96)[b]
クラス II	29 (31.9)	44 (47.8)	0.57[c]	(0.35, 0.91)[c]
			0.54[d]	(0.34, 0.87)[d]
クラス III/IV	16 (80.0)	14 (77.8)	0.91[c]	(0.44, 1.89)[c]
			0.98[d]	(0.48, 2.03)[d]
心不全による入院				
NYHA 心機能分類全体	27 (24.3)	33 (30.0)	0.75[a]	(0.45, 1.25)[a]
			0.75[b]	(0.45, 1.25)[b]
クラス II	17 (18.7)	22 (23.9)	0.73[c]	(0.39, 1.38)[c]
			0.68[d]	(0.36, 1.29)[d]
クラス III/IV	10 (50.0)	11 (61.1)	0.81[c]	(0.34, 1.92)[c]
			0.85[d]	(0.36, 2.01)[d]
全死亡またはすべての入院				
NYHA 心機能分類全体	48 (43.2)	61 (55.5)	0.66[a]	(0.45, 0.97)[a]
			0.66[b]	(0.45, 0.96)[b]
クラス II	32 (35.2)	47 (51.1)	0.59[c]	(0.37, 0.92)[c]
			0.56[d]	(0.36, 0.88)[d]
クラス III/IV	16 (80.0)	14 (77.8)	0.91[c]	(0.44, 1.89)[c]
			0.98[d]	(0.48, 2.03)[d]
心不全死または心不全による入院				
NYHA 心機能分類全体	29 (26.1)	33 (30.0)	0.81[a]	(0.49, 1.33)[a]
			0.80[b]	(0.49, 1.33)[b]
クラス II	18 (19.8)	22 (23.9)	0.78[c]	(0.42, 1.45)[c]
			0.72[d]	(0.39, 1.35)[d]
クラス III/IV	11 (55.0)	11 (61.1)	0.88[c]	(0.38, 2.04)[c]
			0.93[d]	(0.40, 2.17)[d]

Table 23. NYHA 心機能分類別の副次評価項目の解析結果（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ	ハザード比	95% 信頼区間
心血管イベントによる入院				
NYHA 心機能分類全体	35 (31.5)	44 (40.0)	0.70[a]	(0.45, 1.10)[a]
			0.70[b]	(0.45, 1.10)[b]
クラス II	23 (25.3)	32 (34.8)	0.66[c]	(0.39, 1.13)[c]
			0.63[d]	(0.37, 1.08)[d]
クラス III/IV	12 (60.0)	12 (66.7)	0.85[c]	(0.38, 1.90)[c]
			0.89[d]	(0.40, 2.00)[d]
心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量				
NYHA 心機能分類全体	38 (34.2)	43 (39.1)	0.83[a]	(0.53, 1.28)[a]
			0.83[b]	(0.54, 1.29)[b]
クラス II	26 (28.6)	31 (33.7)	0.84[c]	(0.50, 1.42)[c]
			0.80[d]	(0.48, 1.36)[d]
クラス III/IV	12 (60.0)	12 (66.7)	0.82[c]	(0.37, 1.86)[c]
			0.90[d]	(0.40, 2.01)[d]
致死性または非致死性脳卒中				
NYHA 心機能分類全体	3 (2.7)	4 (3.6)	0.79[a]	(0.18, 3.53)[a]
			0.76[b]	(0.17, 3.39)[b]
クラス II	1 (1.1)	4 (4.3)	0.26[c]	(0.03, 2.32)[c]
			0.25[d]	(0.03, 2.29)[d]
クラス III/IV	2 (10.0)	0		
致死性または非致死性心筋梗塞				
NYHA 心機能分類全体	1 (0.9)	1 (0.9)	1.11[a]	(0.07, 17.85)[a]
			0.95[b]	(0.06, 15.12)[b]
クラス II	1 (1.1)	1 (1.1)	1.11[c]	(0.07, 17.85)[c]
			0.95[d]	(0.06, 15.12)[d]
クラス III/IV	0	0		
心房細動または心房粗動の新規発症				
NYHA 心機能分類全体	4 (3.6)	2 (1.8)	2.11[a]	(0.39, 11.56)[a]
			2.26[b]	(0.41, 12.47)[b]
NYHA 心機能分類全体 [a]	N=74	N=71		
	4 (5.4)	2 (2.8)	2.14 [g]	(0.39. 11.69)[g]
クラス II	1 (1.1)	2 (2.2)	0.51[c]	(0.05, 5.58)[c]
			0.54[d]	(0.05, 5.99)[d]
クラス III/IV	3 (15.0)	0		
糖尿病の新規発症				
NYHA 心機能分類全体	1 (0.9)	2 (1.8)	0.51[a]	(0.05, 5.66)[a]
			0.55[b]	(0.05, 6.09)[b]
NYHA 心機能分類全体 [b]	N=74	N=59		
	1 (1.4)	2 (3.4)	0.45[g]	(0.04, 4.96)[g]
クラス II	1 (1.1)	1 (1.1)	1.10[c]	(0.07, 17.66)[c]
			1.08[d]	(0.07, 17.25)[d]
クラス III/IV	0	1 (5.6)		
腎機能悪化による入院				
NYHA 心機能分類全体	2 (1.8)	2 (1.8)	1.13[a]	(0.16, 8.04)[a]
			0.92[b]	(0.13, 6.53)[b]
クラス II	1 (1.1)	2 (2.2)	0.57[c]	(0.05, 6.28)[c]
			0.43[d]	(0.04, 4.77)[d]
クラス III/IV	1 (5.0)	0		

Table 23. NYHA 心機能分類別の副次評価項目の解析結果（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ	ハザード比	95% 信頼区間
高カリウム血症による入院				
NYHA 心機能分類全体	0	0		
クラス II	0	0		
クラス III/IV	0	0		

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 19，scsa6140256a Table 12 例数（%）
NYHA＝ニューヨーク心臓協会，eGFR＝推算糸球体濾過量，FAS＝full analysis set
a. 心房細動の病歴がある被験者は除外した。
b. 糖尿病の病歴がある被験者は除外した。
c. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2, ≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
d. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2, ≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
e. ベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
f. ベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
g. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

イベント判定委員会[a]により盲検下で判定された全死亡のイベントを Table 24 に示した。最も多かったのは心不全悪化による死亡であった（エプレレノン群 7 例，プラセボ群 3 例）。

Table 24. 全死亡のイベント別の集計（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
全死亡	17 (15.3)	10 (9.1)
心血管死		
心不全悪化	7 (6.3)	3 (2.7)
心突然死	4 (3.6)	2 (1.8)
脳卒中-出血性	1 (0.9)	1 (0.9)
心筋梗塞	1 (0.9)	0
不整脈-心室細動	1 (0.9)	0
非心血管死		
癌	2 (1.8)	2 (1.8)
感染症	1 (0.9)	1 (0.9)
外傷	0	1 (0.9)

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 20 例数（%）
FAS=full analysis set

心不全悪化による死亡と判定された死亡例について，治験責任（分担）医師が報告したイベントおよび死亡の原因としてあげられた事象を Table 25 に示した。心不全悪化による死亡と判定されたプラセボ群の 3 例は，いずれも死亡時に心不全悪化以外に致死的な事象の発現は認められていなかった。一方，心不全悪化による死亡と判定されたエプレレノン群の 7 例中 4 例については，心不全悪化以外にも同時期に他の致死的な事象（横紋筋融解症，多臓器不全，播種性血管内凝固，肺気腫，敗血症，心サルコイドーシス等）が発現していた。これらの事象のうち，横紋筋融解症以外はすべて因果関係が

[a] イベント判定委員会により治験責任（分担）医師により報告されたすべての死亡，すべての入院，すべての脳卒中および心不全治療薬の追加または増量を判定した［A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 6 項］。

否定された。このように，エプレレノン群に心不全悪化による死亡が多く認められたが，これらの死亡には心不全以外の非可逆的かつ進行性の致死的な事象が多く認められていた[a]。

Table 25.　心不全悪化による死亡と判定された死亡例（FAS）（A6141114 試験）

被験者 ID	イベント判定委員会が判定した死亡イベント	治験責任（分担）医師が報告した死亡イベント	死亡の原因としてあげられた事象（安全性のデータベース）基本語（MedDRA v18.0）
エプレレノン群			
10141001	心不全悪化	心不全悪化	心不全
10171002	心不全悪化	他の心血管イベント	横紋筋融解症，多臓器不全，播種性血管内凝固，胃腸炎
10311001	心不全悪化	肺気腫	心不全，肺気腫
10451002	心不全悪化	心不全悪化	心不全
10471002	心不全悪化	心不全悪化	心不全，播種性血管内凝固，敗血症
10521002	心不全悪化	心不全悪化	心サルコイドーシス
10651005	心不全悪化	心不全悪化	心不全，状態悪化
プラセボ群			
10141005	心不全悪化	心不全悪化	心不全，状態悪化
10311004	心不全悪化	心不全悪化	心不全，疾患進行，心肥大
10451001	心不全悪化	心不全悪化	心不全，うっ血性心不全，心停止，呼吸停止

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 21
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities，FAS=full analysis set

また，全死亡のイベント別の主な心血管リスク因子を Table 26 に示した。エプレレノン群の全死亡のうち心血管死と判定されたのは 14 例であった。そのうち心血管死に影響する患者背景として，7 例に心筋梗塞の既往が，5 例に脳卒中の既往があり，7 例に心房細動または心房粗動が合併していた。心筋梗塞および脳梗塞の既往を両方有する被験者は 3 例であった。プラセボ群の全死亡のうち心血管死と判定されたのは 6 例であった。そのうち 2 例に心筋梗塞の既往が，1 例に脳卒中の既往があり，3 例に心房細動または心房粗動が合併していた。心筋梗塞および脳梗塞の既往を両方有する被験者はいなかった。このように，エプレレノン群の死亡例は多くの心血管リスクを有していた[b]。

[a] Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 13.1.2 項
[b] Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 13.1.2 項

Table 26.　全死亡のイベント別の主な心血管リスク因子（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン					プラセボ				
	全体	心筋梗塞の既往	脳卒中の既往	心筋梗塞および脳卒中の既往	心房細動または心房粗動の合併	全体	心筋梗塞の既往	脳卒中の既往	心筋梗塞および脳卒中の既往	心房細動または心房粗動の合併
全死亡	17	8	5	3	7	10	5	2	1	5
心血管死	14	7	5	3	7	6	2	1	0	3
心不全悪化	7	1	3	1	4	3	1	0	0	2
心突然死	4	3	1	1	2	2	1	0	0	0
脳卒中－出血性	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1
心筋梗塞	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈－心室細動	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
非心血管死	3	1	0	0	0	4	3	1	1	2
癌	2	1	0	0	0	2	1	0	0	1
感染症	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
外傷	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 22　例数
FAS=full analysis set

3.2.2.3. その他の副次評価項目

血漿 BNP，血清 NT-pro BNP，LVEF および UACR のベースラインから 13 ヵ月までの変化量の ANCOVA[a] による最小二乗平均および 95%信頼区間を Table 27 に要約した。また，血漿 BNP，血清 NT-pro BNP, LVEF および UACR のベースラインから各評価時点までの推移を Figure 2～Figure 5 に示した。

血漿 BNP はエプレレノン群でプラセボ群と比べてベースラインから減少した。血清 NT-pro BNP も血漿 BNP と同様にエプレレノン群でプラセボ群と比べてベースラインから減少する傾向がみられた。LVEF はエプレレノン群でプラセボ群と比べてベースラインから増加した。UACR のベースラインから 13 ヵ月までの平均変化量は両投与群でほぼ同様であった。

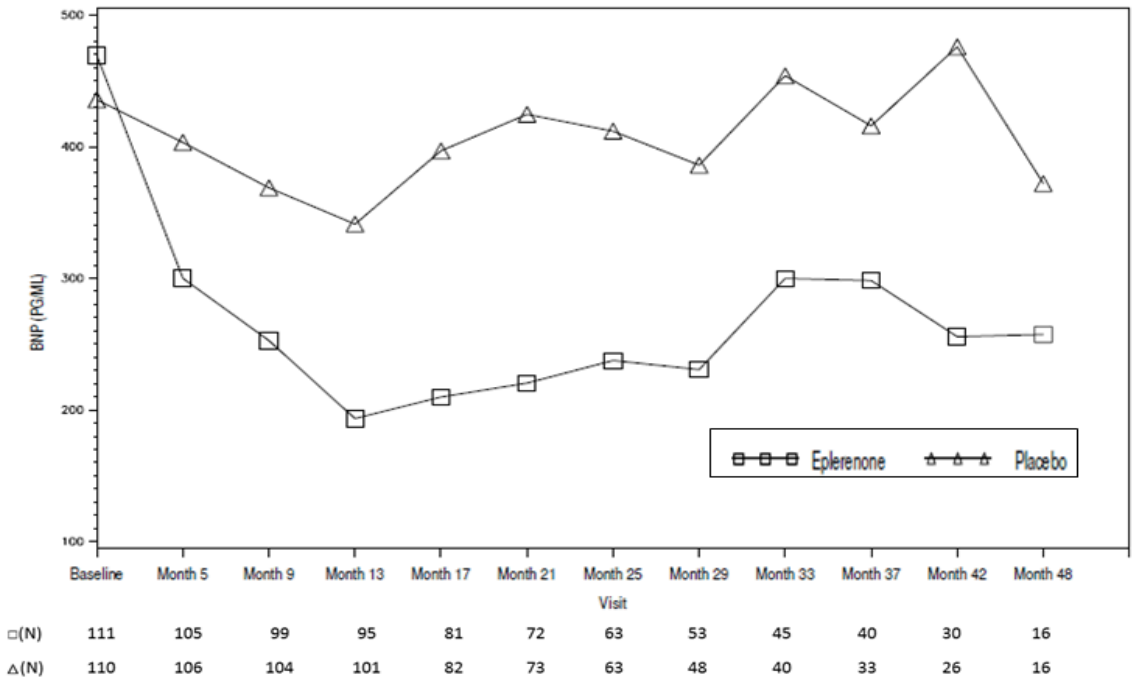
Table 27. 血漿 BNP，血清 NT-pro BNP，LVEF および UACR のベースラインから 13 ヵ月までの変化量の ANCOVA[a] による最小二乗平均および 95%信頼区間：FAS, LOCF（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ
血漿 BNP（pg/mL）	(N=109)	(N=110)
最小二乗平均（95%信頼区間）	-185.19 (-245.13, -125.26)	-82.89 (-142.53, -23.25)
エプレレノン-プラセボ（95%信頼区間）	-102.30 (-172.61, -32.00)	
血清 NT-pro BNP（pg/mL）	(N=109)	(N=110)
最小二乗平均（95%信頼区間）	-433.35 (-836.82, -29.88)	-245.63 (-645.57, 154.31)
エプレレノン-プラセボ（95%信頼区間）	-187.72 (-662.67, 287.23)	
LVEF（%）	(N=109)	(N=110)
最小二乗平均（95%信頼区間）	8.22 (6.02, 10.43)	5.04 (2.84, 7.25)
エプレレノン-プラセボ（95%信頼区間）	3.18 (0.56, 5.80)	
UACR（mg/gCr）	(N=109)	(N=108)
最小二乗平均（95%信頼区間）	-13.06 (-60.79, 34.68)	-11.02 (-58.94, 36.91)
エプレレノン-プラセボ（95%信頼区間）	-2.04 (-58.91, 54.83)	

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 23
BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，NT-pro BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，LVEF=左室駆出率，UACR=尿中アルブミン／クレアチニン比，FAS= full analysis set，LOCF=last observation carried forward
N=ベースライン時および投与後から 13 ヵ月時までの値が 1 回以上確認できた被験者数
a. NYHA 心機能分類，eGFR 割り付け層，各ベースライン値を共変量とする ANCOVA

[a] NYHA 心機能分類，eGFR 割り付け層，各ベースライン値を共変量とする ANCOVA

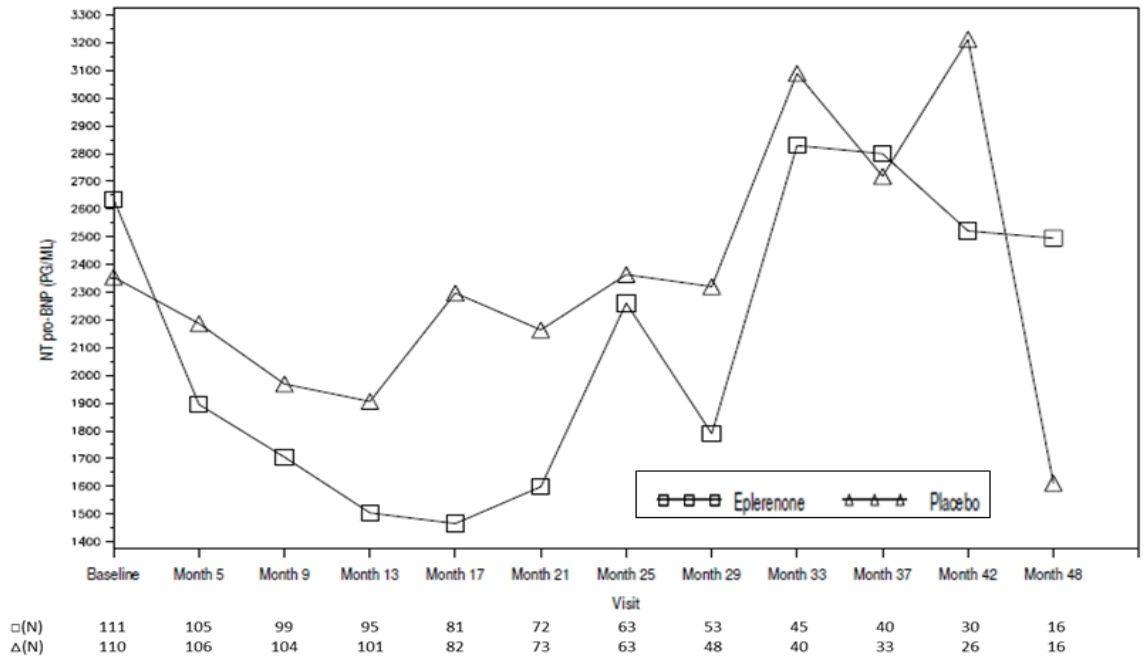
Figure 2.　血漿 BNP のベースラインから各評価時点までの推移（A6141114 試験）



	Baseline	Month 5	Month 9	Month 13	Month 17	Month 21	Month 25	Month 29	Month 33	Month 37	Month 42	Month 48
□(N)	111	105	99	95	81	72	63	53	45	40	30	16
△(N)	110	106	104	101	82	73	63	48	40	33	26	16

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Additional analysis Figure 1，Table 14.2.4.1
BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド

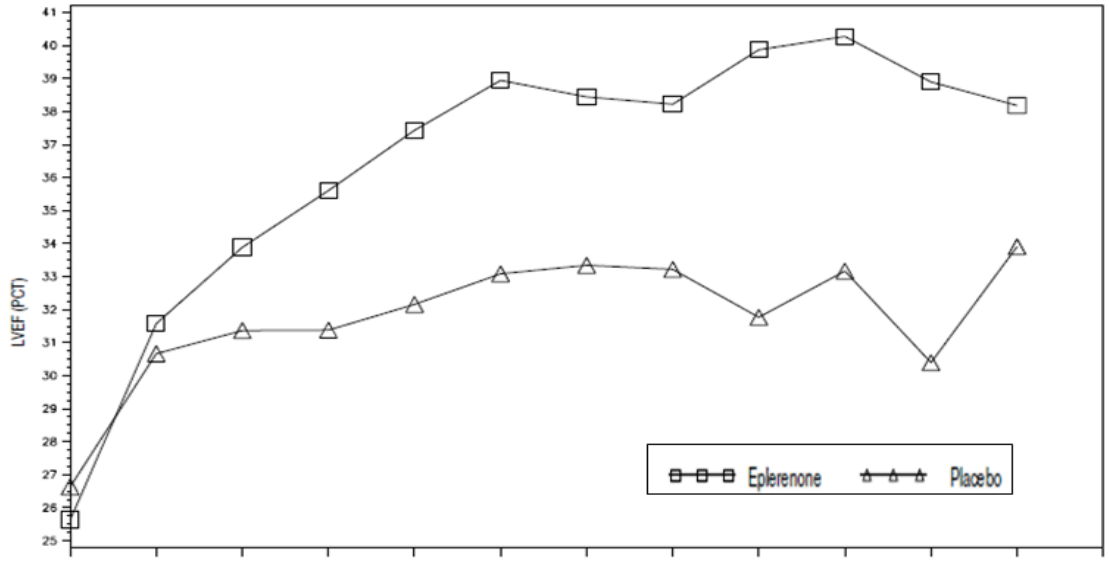
Figure 3.　血清 NT-pro BNP のベースラインから各評価時点までの推移（A6141114 試験）



	Baseline	Month 5	Month 9	Month 13	Month 17	Month 21	Month 25	Month 29	Month 33	Month 37	Month 42	Month 48
□(N)	111	105	99	95	81	72	63	53	45	40	30	16
△(N)	110	106	104	101	82	73	63	48	40	33	26	16

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Additional analysis Figure 2，Table 14.2.4.1
NT-pro BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント

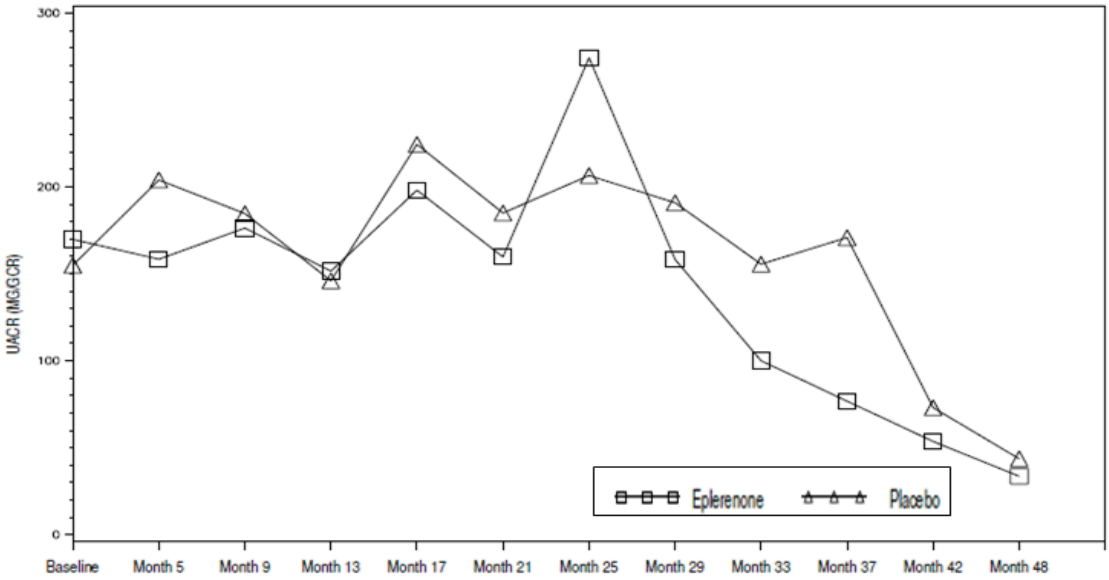
Figure 4.　LVEF のベースラインから各評価時点までの推移（A6141114 試験）



	Baseline	Month 5	Month 9	Month 13	Month 17	Month 21	Month 25	Month 29	Month 33	Month 37	Month 42	Month 48
□(N)	111	105	99	94	81	72	63	53	45	40	30	16
△(N)	110	106	104	101	82	73	64	48	39	33	26	16

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Additional analysis Figure 3，Table 14.2.4.1
LVEF=左室駆出率

Figure 5.　UACR のベースラインから各評価時点までの推移（A6141114 試験）



	Baseline	Month 5	Month 9	Month 13	Month 17	Month 21	Month 25	Month 29	Month 33	Month 37	Month 42	Month 48
□(N)	111	104	98	94	80	72	62	50	43	39	27	16
△(N)	108	105	103	99	82	73	63	47	39	33	25	16

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Additional analysis Figure 4，Table 14.2.4.1
UACR=尿中アルブミン／クレアチニン比

NYHA 心機能分類については，ベースラインから最終評価時にかけて悪化した被験者は，エプレレノン群の 6 例（クラス II：5 例，クラス III/IV：1 例）およびプラセボ群の 4 例（クラス II：3 例，クラス III/IV：1 例）であった。ベースラインから最終評価にかけて改善した被験者の割合は，クラス II の被験者集団では，エプレレノン群でプラセボ群と比べて低かったが［エプレレノン群 15 例（13.5%），プラセボ群 21 例（19.1%）］，クラス III の被験者集団では，エプレレノン群でプラセボ群と比べて高かった［エプレレノン群 10 例（9.0%），プラセボ群 5 例（4.5%）］。また，SAS については，両投与群のベースラインから各評価時までの平均変化量はいずれも小さかった[a]。

3.2.3. EMPHASIS-HF 試験

3.2.3.1. 主要評価項目

有効性の主要評価項目は心血管死または心不全による入院であった。データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）までに，心血管死または心不全による入院はエプレレノン群 249 例（18.3%），プラセボ群 356 例（25.9%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 37.0%低下し，統計的に有意な差がみられた（p<0.0001，Table 28）。

Table 28.　心血管死または心不全による入院の解析結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

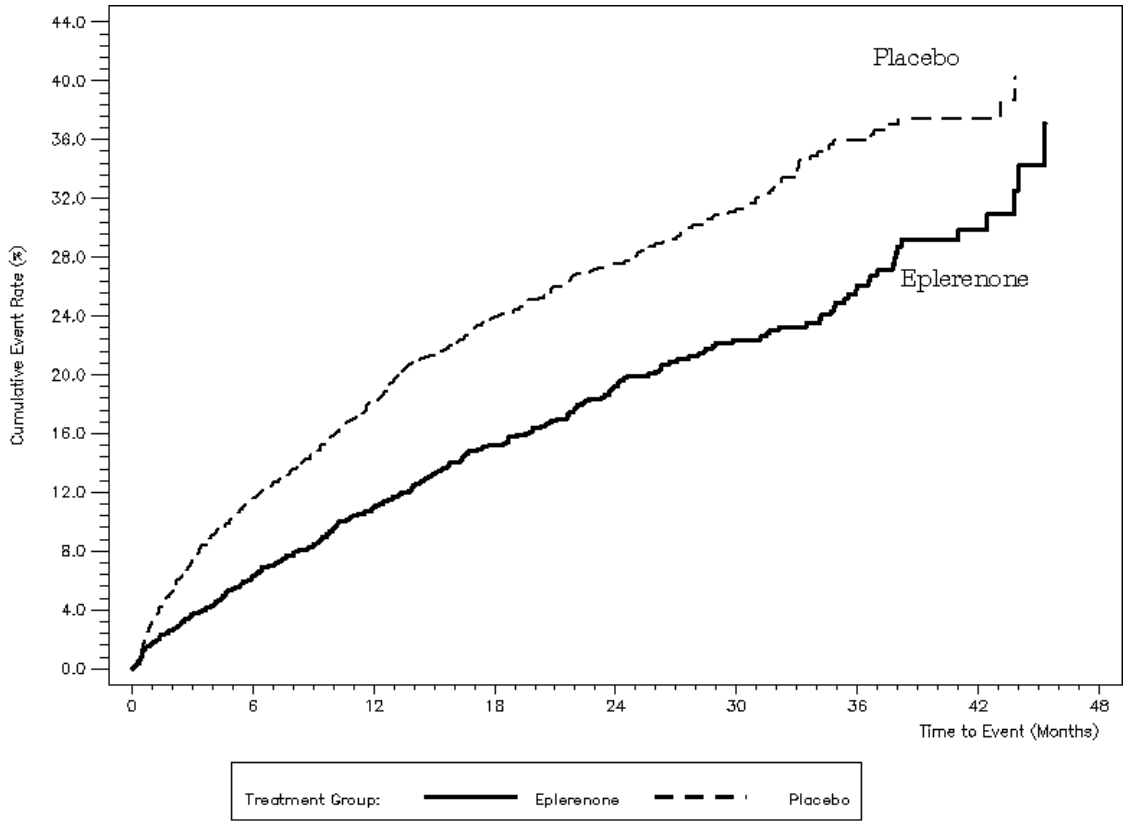
	エプレレノン (N=1364) n (%)	プラセボ (N=1373) n (%)	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	p 値
心血管死または心不全による入院	249 (18.3)	356 (25.9)	0.630	(0.535, 0.741)	<0.0001

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.2.1
BMI=body mass index，eGFR=推算糸球体濾過量，FAS=full analysis set，HR=心拍数，LBB=左脚，LVEF=左室駆出率，SBP=収縮期血圧
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ハザード比，ハザード比の 95%信頼区間および p 値は，投与群を主因子とし，年齢，eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2），LVEF，BMI，ヘモグロビン，HR，SBP，糖尿病，高血圧の病歴，心筋梗塞の既往，ベースラインの LBB ブロックおよび QRS ならびに心房細動を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロットを Figure 6 に示した。

[a] Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 11.4.1.2 項

Figure 6.　心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロット（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）



Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）本文 Figure 1
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

3.2.3.2. 副次評価項目

データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）の有効性の副次評価項目の解析結果を Table 29 に示した。副次評価項目の 1 つ以上の項目に該当した被験者はエプレレノン群で 516 例（37.8%），プラセボ群で 638 例（46.5%）であった[a]。

全死亡はエプレレノン群 171 例（12.5%），プラセボ群 213 例（15.5%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 23.9%低下した（p=0.0081）。

全死亡または心不全による入院, すべての入院, 心不全による入院, 全死亡またはすべての入院, 心不全死または心不全による入院，心血管イベントによる入院について，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意なリスク低下が認められた。

[a] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.1.2

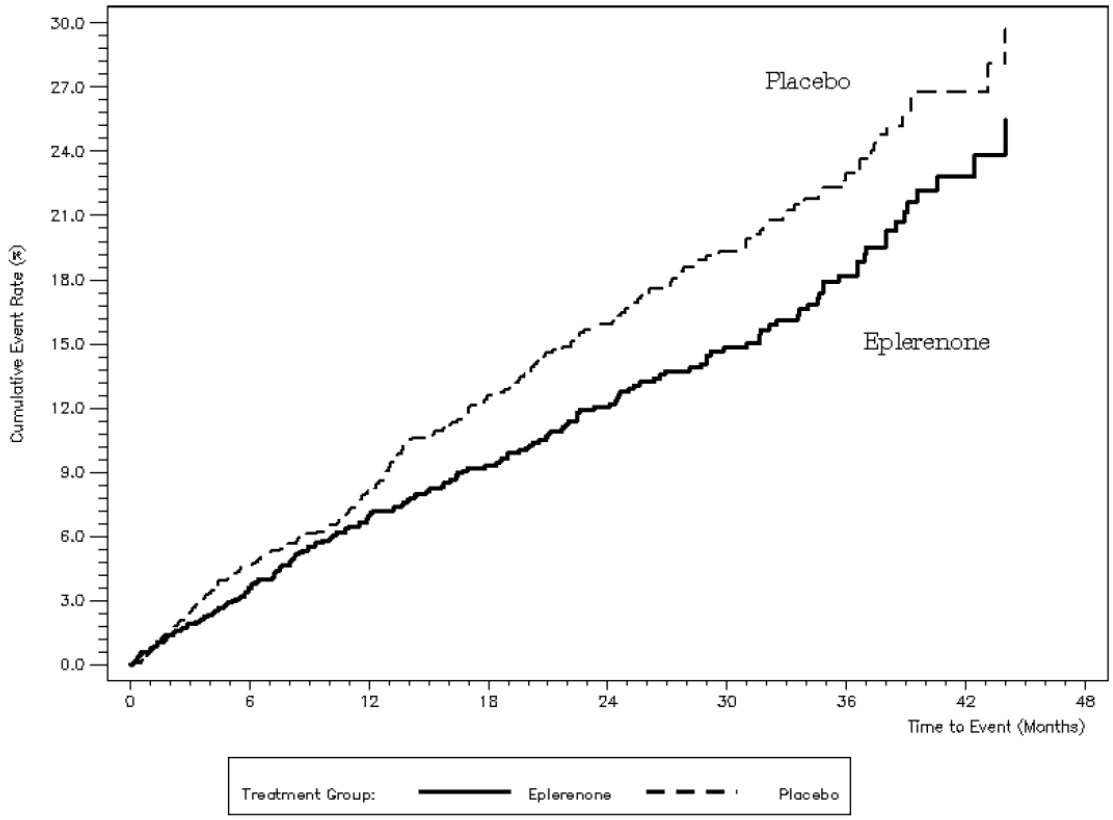
Table 29. 副次評価項目の解析結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1364) n (%)	プラセボ (N=1373) n (%)	ハザード比	ハザード比の95%信頼区間	p 値
全死亡または心不全による入院	270 (19.8)	376 (27.4)	0.647	(0.552, 0.757)	<0.0001
全死亡	171 (12.5)	213 (15.5)	0.761	(0.622, 0.932)	0.0081
心血管死	147 (10.8)	185 (13.5)	0.757	(0.609, 0.941)	0.0120
すべての入院	408 (29.9)	491 (35.8)	0.768	(0.673, 0.876)	<0.0001
心不全による入院	164 (12.0)	253 (18.4)	0.576	(0.473, 0.702)	<0.0001
全死亡またはすべての入院	462 (33.9)	569 (41.4)	0.751	(0.664, 0.849)	<0.0001
心不全死または心不全による入院	170 (12.5)	262 (19.1)	0.577	(0.475, 0.701)	<0.0001
心血管イベントによる入院	304 (22.3)	399 (29.1)	0.694	(0.598, 0.806)	<0.0001
致死性または非致死性心筋梗塞	45 (3.3)	33 (2.4)	1.316	(0.839, 2.064)	0.2321
致死性または非致死性脳卒中	21 (1.5)	26 (1.9)	0.789	(0.443, 1.406)	0.4213
ICD	61 (4.5)	59 (4.3)	0.994	(0.694, 1.424)	0.9754
CRTの施行	33 (2.4)	41 (3.0)	0.770	(0.485, 1.220)	0.2652
腎機能悪化による入院	9 (0.7)	8 (0.6)	0.971	(0.366, 2.578)	0.9537
高カリウム血症による入院	4 (0.3)	3 (0.2)	1.154	(0.251, 5.312)	0.8539
心房細動または心房粗動の新規発症	32/950 [a] (3.4)	52/937 [a] (5.5)	0.585	(0.376, 0.910)	0.0175
糖尿病の新規発症	34/904 [b] (3.8)	40/973 [b] (4.1)	0.885	(0.559, 1.400)	0.6009

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.3.1，Table 13.4.4.1
BMI=body mass index，CRT=心臓再同期療法，eGFR=推算糸球体濾過量，FAS=full analysis set，HR=心拍数，ICD=除細動器の植込み，LBB=左脚，LVEF=左室駆出率，SBP=収縮期血圧
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ハザード比，ハザード比の 95%信頼区間および p 値は，投与群を主因子とし，年齢，eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2），LVEF，BMI，ヘモグロビン，HR，SBP，糖尿病，高血圧の病歴，心筋梗塞の既往，ベースラインの LBB ブロックおよび QRS ならびに心房細動を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。ただし，「心房細動または心房粗動の新規発症」および「糖尿病の新規発症」の算出については，糖尿病および心房細動を共変量から除外した。
a. 心房細動の病歴がある被験者は除外した。
b. 糖尿病の病歴がある被験者は除外した。

全死亡の Kaplan-Meier プロットを Figure 7 に示した。

Figure 7.　全死亡の Kaplan-Meier プロット（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）



Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）本文 Figure 5
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

エンドポイント判定委員会[a]により盲検下で判定された全死亡のイベントを Table 30 に示した。最も多かったのは心突然死による死亡であった（エプレレノン群 60 例，プラセボ群 76 例）。

[a] エンドポイント判定委員会により治験責任（分担）医師により報告された主要評価項目，心房細動または心房粗動の新規発症および糖尿病の新規発症を除く副次評価項目を判定した［EMPHASIS-HF 試験総括報告書（5.3.5.1.2）本文 5.4 項］。

Table 30.　全死亡のイベント別の集計（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1364)		プラセボ (N=1373)	
全死亡	171	(12.5)	213	(15.5)
心血管死				
心不全悪化	45	(3.3)	61	(4.4)
心突然死	60	(4.4)	76	(5.5)
心筋梗塞	13	(1.0)	8	(0.6)
不整脈－心停止	1	(0.1)	2	(0.1)
不整脈－心室細動	5	(0.4)	4	(0.3)
不整脈－心室性頻脈	1	(0.1)	1	(0.1)
脳卒中－出血性	2	(0.1)	2	(0.1)
脳卒中－虚血性	4	(0.3)	3	(0.2)
その他の心血管イベント	3	(0.2)	3	(0.2)
非心血管死				
癌	9	(0.7)	9	(0.7)
胃腸疾患	1	(0.1)	0	
肝疾患	2	(0.1)	0	
感染症	3	(0.2)	6	(0.4)
肺疾患	1	(0.1)	1	(0.1)
敗血症	4	(0.3)	9	(0.7)
外傷	2	(0.1)	1	(0.1)
その他の非心血管イベント	2	(0.1)	2	(0.1)
不明	13	(1.0)	25	(1.8)

Source: EMPHASIS-HF_Additional Analyses（5.3.5.3.1）Table 2.1a　例数（%）
FAS=full analysis set

3.2.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験には NYHA 心機能分類クラス I～IV の患者が組み入れられた。本項では，本承認申請用に追加解析を行ったベースライン時の NYHA 心機能分類別の結果を提示した。本解析は ITT 集団のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。

なお，ベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有さない被験者を含めた ITT 集団の結果は 2.7.6 個々の試験のまとめに提示した。

イベント判定委員会[a]により盲検下で判定された全死亡のイベントを Table 31 に示した。最も多かったのは心突然死による死亡であった（エプレレノン群 162 例，プラセボ群 201 例）。

[a] イベント判定委員会により治験責任（分担）医師により報告された NYHA 心機能分類および QOL 以外のすべての評価項目を判定した［EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）本文 5 項］。

Table 31. 全死亡のイベント別の集計（ITT 集団）（EPHESUS 試験）

	エプレレノン (N=3319)		プラセボ (N=3313)	
全死亡	478	(14.4)	554	(16.7)
心血管死	407	(12.3)	483	(14.6)
心突然死	162	(4.9)	201	(6.1)
急性心筋梗塞	78	(2.4)	94	(2.8)
心不全	104	(3.1)	127	(3.8)
脳卒中	26	(0.8)	28	(0.8)
動脈瘤	1	(0.0)	1	(0.0)
肺塞栓症	4	(0.1)	4	(0.1)
その他の心血管イベント	32	(1.0)	28	(0.8)
非心血管死	60	(1.8)	54	(1.6)
敗血症	9	(0.3)	7	(0.2)
肺炎	10	(0.3)	8	(0.2)
癌	20	(0.6)	19	(0.6)
その他の非心血管イベント	21	(0.6)	20	(0.6)
目撃者のいない死[a]	0		1	(0.0)
不明	11	(0.3)	16	(0.5)

Source: EPHESUS_Additional Analyses（5.3.5.3.2）Table T7.1 例数（%）
ITT=intent-to-treat
a. 目撃者のいない死：死亡後 72 時間以内に発見されなかった場合。

3.2.4.1. 主要評価項目

有効性の主要評価項目は全死亡，心血管死または心血管イベントによる入院であった。ベースライン時の NYHA 心機能分類別の主要評価項目の結果を Table 32 に示した。

NYHA 心機能分類全体の全死亡はエプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 15%低下し，心血管死または心血管イベントによる入院は相対的にリスクが 13%低下した。この結果は ITT 集団の結果と同様であった[a]。また，NYHA 心機能分類クラス I～IV のいずれの被験者集団においても同様の傾向がみられた。

Table 32. NYHA 心機能分類別の主要評価項目の結果（ITT 集団）（EPHESUS 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比[a]	ハザード比の 95%信頼区間[b]
全死亡				
NYHA心機能分類全体	425/3189 (13.3)	493/3179 (15.5)	0.85	(0.75, 0.97)
クラスI	83/939 (8.8)	101/949 (10.6)	0.84	(0.63, 1.12)
クラスII	193/1662 (11.6)	225/1649 (13.6)	0.83	(0.69, 1.01)
クラスIII	115/527 (21.8)	140/533 (26.3)	0.84	(0.65, 1.07)
クラスIV	34/61 (55.7)	27/48 (56.3)	0.89	(0.53, 1.50)
心血管死または心血管イベントによる入院				
NYHA心機能分類全体	820/3189 (25.7)	921/3179 (29.0)	0.87	(0.79, 0.95)
クラスI	180/939 (19.2)	220/949 (23.2)	0.82	(0.67, 1.00)
クラスII	387/1662 (23.3)	444/1649 (26.9)	0.84	(0.73, 0.96)
クラスIII	212/527 (40.2)	220/533 (41.3)	0.96	(0.79, 1.15)
クラスIV	41/61 (67.2)	37/48 (77.1)	0.86	(0.54, 1.36)

[a] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T8.1

Table 32. NYHA 心機能分類別の主要評価項目の結果（ITT 集団）（EPHESUS 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比[a]	ハザード比の 95%信頼区間[b]

Source: EPHESUS_Additional Analyses（5.3.5.3.2）Table T8.1A，Table T8.1A1～Table T8.1A4
ITT=intent-to-treat，NYHA=ニューヨーク心臓協会
被験者は複数の評価項目に該当する場合がある。解析は，事象が最初に発現するまでの期間に基づいて実施した。
ITT 集団のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。
a. 地域で層別し，投与群を因子とした比例ハザードモデルに基づく。
b. Wald 型の 95%信頼区間

3.2.4.2. 副次評価項目

有効性の副次評価項目（心血管死，全死亡またはすべての入院，心血管死または非致死性の急性心筋梗塞）および心血管イベントによる入院について，ベースライン時の NYHA 心機能分類別の結果を Table 33 に示した。

NYHA 心機能分類全体の心血管死，全死亡またはすべての入院，心血管死または非致死性の急性心筋梗塞は，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクがそれぞれ 17%，7%，13%低下した。この結果は ITT 集団の結果と同様であった[a]。NYHA 心機能分類全体の心血管イベントによる入院は，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 11%低下した。また，NYHA 心機能分類クラス I～IV のいずれの被験者集団においても同様の傾向がみられた。

[a] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T8.2

Table 33. NYHA 心機能分類別の副次評価項目および心血管イベントによる入院の結果（ITT 集団）（EPHESUS 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比[a]	ハザード比の 95%信頼区間[b]
心血管死				
NYHA心機能分類全体	359/3189 (11.3)	424/3179 (13.3)	0.83	(0.72, 0.96)
クラスI	70/939 (7.5)	86/949 (9.1)	0.83	(0.61, 1.14)
クラスII	159/1662 (9.6)	197/1649 (11.9)	0.78	(0.63, 0.96)
クラスIII	102/527 (19.4)	117/533 (22.0)	0.89	(0.68, 1.16)
クラスIV	28/61 (45.9)	24/48 (50.0)	0.85	(0.49, 1.50)
全死亡またはすべての入院				
NYHA心機能分類全体	1642/3189 (51.5)	1728/3179 (54.4)	0.93	(0.87, 1.00)
クラスI	432/939 (46.0)	464/949 (48.9)	0.94	(0.83, 1.08)
クラスII	826/1662 (49.7)	877/1649 (53.2)	0.92	(0.83, 1.01)
クラスIII	331/527 (62.8)	341/533 (64.0)	0.97	(0.84, 1.13)
クラスIV	53/61 (86.9)	46/48 (95.8)	0.80	(0.53, 1.20)
心血管死または非致死性の急性心筋梗塞				
NYHA心機能分類全体	533/3189 (16.7)	603/3179 (19.0)	0.87	(0.78, 0.98)
クラスI	110/939 (11.7)	134/949 (14.1)	0.83	(0.65, 1.07)
クラスII	252/1662 (15.2)	292/1649 (17.7)	0.84	(0.71, 0.99)
クラスIII	140/527 (26.6)	150/533 (28.1)	0.96	(0.76, 1.21)
クラスIV	31/61 (50.8)	27/48 (56.3)	0.86	(0.51, 1.47)
心血管イベントによる入院				
NYHA心機能分類全体	651/3189 (20.4)	711/3179 (22.4)	0.89	(0.80, 0.99)
クラスI	145/939 (15.4)	174/949 (18.3)	0.83	(0.67, 1.04)
クラスII	305/1662 (18.4)	332/1649 (20.1)	0.89	(0.76, 1.04)
クラスIII	171/527 (32.4)	176/533 (33.0)	0.96	(0.78, 1.19)
クラスIV	30/61 (49.2)	29/48 (60.4)	0.80	(0.47, 1.35)

Source: EPHESUS_Additional Analyses（5.3.5.3.2）Table T8.2A，Table T8.2A1～Table T8.2A4
ITT=intent-to-treat，NYHA=ニューヨーク心臓協会
被験者は複数の評価項目に該当する場合がある。解析は，事象が最初に発現するまでの期間に基づいて実施した。
ITT 集団のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。
a. 地域で層別し，投与群を因子とした比例ハザードモデルに基づく。
b. Wald 型の 95%信頼区間

3.2.5. 011 試験

3.2.5.1. 主要評価項目

NYHA 心機能分類については, いずれの投与群（エプレレノン 25 mg QD, 25 mg BID, 50 mg QD, 100 mg QD，スピロノラクトン 25 mg QD，プラセボ）においてもベースラインから第 12 週または第 16 週まで, および第 12 週から第 16 週までわずかな改善がみられた[a]。心機能の改善は NYHA 心機能分類の 1 度レベル分以上の改善と定義していたが, この基準を満たした投与群はなかった。第 12 週の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化量について，エプレレノン 50 mg QD 群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられたが，それ以外の実薬群とプラセボ群との対比較では統計的に有意な差はみられなかった。また，第 16 週の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化量について，いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な

[a] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 8.4.1.1.1 項，Table T7.1.1～T7.1.5

差はみられなかった。第 12 週および第 16 週の NYHA 心機能分類ならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性は認められなかった。

ナトリウム貯留スコアについては，いずれの投与群においてもベースラインから第 12 週または第 16 週までわずかな改善がみられた[a]。第 12 週および第 16 週のナトリウム貯留スコアのベースラインからの変化量について，いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差はみられなかった。第 12 週および第 16 週のナトリウム貯留スコアならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性は認められなかった。

3.2.5.2. 副次評価項目

尿中アルドステロンについては，エプレレノン群で用量依存的に増加した[b]。第 12 週の尿中アルドステロンのベースラインからの変化量について，エプレレノン 25 mg QD 群以外の実薬群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた。また，第 16 週の尿中アルドステロンのベースラインからの変化量について，いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた。第 12 週および第 16 週の尿中アルドステロンならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性が認められた。

血漿総レニンについては，ベースラインから第 12 週までの変化量にエプレレノン 25 mg QD 群以外の実薬群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた[c]。また，第 16 週の血漿総レニンのベースラインからの変化量について，いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた。第 12 週および第 16 週の血漿総レニンならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性が認められた。

血漿活性レニンについては，ベースラインから第 12 週までの変化量にエプレレノン 50 mg QD 群，100 mg QD 群およびスピロノラクトン群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた[d]。また，第 16 週の血漿活性レニンのベースラインからの変化量について，エプレレノン 25 mg QD 群，25 mg BID 群および 100 mg QD 群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた。第 12 週および第 16 週の血漿活性レニンならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性が認められた。

NT-proANP, BNP およびエンドセリンのベースラインから第 12 週および第 16 週までの変化量について，いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差はみられなかった[e]。第 12 週および第 16 週の NT-proANP および BNP はいずれの投与群においてもベースラインに比べて低下した。第 12 週および第 16 週のエンドセリンのベースラインからの変化（増加または減少）はわずかであった。第 12 週のエンドセリンを除く，第 12 週および第 16 週の NT-proANP, BNP およびエンドセリン，ならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性は認められなかった。

[a] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 8.4.1.1.2 項，Table T8.1.1～T8.1.5

[b] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 8.4.1.2.1 項，Table T9.1.1～T9.1.5

[c] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 8.4.1.2.2 項，Table T10.1.1～T10.1.5

[d] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 8.4.1.2.2 項，Table T11.1.1～T11.1.5

[e] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 8.4.1.2.3 項～8.4.1.2.5 項，Table T12.1.1～T12.1.5，Table T13.1.1～T13.1.5，Table T14.1.1～T14.1.5

3.2.6. A6141114 試験と EMPHASIS-HF 試験の比較

A6141114 試験に組み入れられた被験者数は 221 例（エプレレノン群 111 例，プラセボ群 110 例）で，EMPHASIS-HF 試験の 2737 例（エプレレノン群 1364 例，プラセボ群 1373 例）の 1 割未満であった。両試験において，人口統計学的特性およびその他の疾患特性では，年齢や性別の分布についてはおおむね類似していた。一方，腎機能低下患者の割合が日本人の方が外国人よりも高く，虚血性心不全の割合は外国人で高い傾向が認められた。ベースライン時の被験者の基礎心疾患については，約 7 割の被験者が，A6141114 試験では非虚血性心不全で，EMPHASIS-HF 試験では虚血性心不全であった。

日本人の慢性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II～IV）を対象とした A6141114 試験では，両 NYHA 心機能分類クラスを合わせた被験者全体での主要評価項目の主解析の結果，ハザード比の点推定値［ハザード比 [a]（95%信頼区間）：0.85（0.53, 1.36）］が事前に規定した 1 を下回り，外国人の慢性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II）を対象とした EMPHASIS-HF 試験［ハザード比（95%信頼区間）：0.630（0.535, 0.741）］と一貫した結果が得られた。EMPHASIS-HF 試験と同様にベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を Cox 比例ハザードモデルの共変量に用いた主要評価項目の副次解析の結果［ハザード比（95%信頼区間）：0.84（0.52, 1.35）］も EMPHASIS-HF 試験の結果と同様な結果であった。また，本治験の NYHA 心機能分類クラス II の被験者集団の主要評価項目でもハザード比の点推定値［ハザード比[a]（95%信頼区間）：0.81（0.45, 1.45）］が 1 を下回り， EMPHASIS-HF 試験と同様な結果が得られた。

A6141114 試験の EMPHASIS-HF 試験と共通の副次評価項目では，両 NYHA 心機能分類クラスを合わせた被験者全体での解析の結果，すべての入院，心不全による入院，全死亡またはすべての入院，心不全死または心不全による入院，心血管イベントによる入院，致死性または非致死性脳卒中，および糖尿病の新規発症において，EMPHASIS-HF 試験と同様な結果であった。NYHA 心機能分類クラス II の被験者集団の解析の結果でも，すべての入院，心不全による入院，全死亡またはすべての入院，心不全死または心不全による入院，心血管イベントによる入院，致死性または非致死性脳卒中，心房細動または心房粗動の新規発症，および腎機能悪化による入院において，EMPHASIS-HF 試験と同様な結果であった。全死亡，心血管死および一部イベント数が少なかった項目を除き，A6141114 試験の副次評価項目の結果は全体的に EMPHASIS-HF 試験と同様であった。

A6141114 試験の死亡例は，治験に組み入れられた 221 例中 27 例（エプレレノン群：17 例，プラセボ群：10 例）に認められ，EMPHASIS-HF 試験では 2737 例中 384 例（エプレレノン群：171 例，プラセボ群：213 例）に認められた。A6141114 試験は，比較的に発現率の小さいエンドポイントである死亡について，A6141114 試験単独で解釈するのには試験の規模が小さいことを考慮する必要があると考えられる[b]。

3.2.7. 有効性の結果のまとめ

日本人の症候性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II～IV）を対象とした 402 試験では，血清アルドステロンの増加に用量依存性がみられた。エプレレノン 3 群の第 12 週の血漿総レニンおよび血漿活性レニンはプラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に増加し，エプレレノン 100 mg QD 群の第 12 週の血清 NT-proBNP はプラセボ群と比較してベースラインから統計的

[a] ベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

[b] Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 13.1.2 項

に有意に減少した。NYHA 心機能分類のベースラインから第 12 週までの変化は，エプレレノン 3 群とプラセボ群で統計的に有意な差はみられなかった。

外国人の慢性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II）を対象とした EMPHASIS-HF 試験では，主要評価項目である心血管死または心不全による入院について，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意なリスク低下が認められた。副次評価項目のうち全死亡または心不全による入院，すべての入院，心不全による入院，全死亡またはすべての入院，心不全死または心不全による入院，心血管イベントによる入院についても，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意なリスク低下が認められた。

日本人の慢性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II～IV）を対象とした A6141114 試験では，主要評価項目の主解析の結果，ハザード比の点推定値が事前に規定した 1 を下回り，外国人の慢性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II）を対象とした EMPHASIS-HF 試験と一貫した結果が得られた。EMPHASIS-HF 試験と同様にベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を Cox 比例ハザードモデルの共変量に用いた主要評価項目の副次解析の結果も EMPHASIS-HF 試験の結果と一貫した結果であった。また， A6141114 試験の副次評価項目の結果は，全死亡，心血管死および一部イベント数が少なかった項目を除き，全体的に EMPHASIS-HF 試験と同様であった。A6141114 試験の死亡例はエプレレノン群 17 例およびプラセボ群 10 例に認められた。治験薬の投与期間中の死亡例は両投与群で同程度であった。エプレレノン群に認められた死亡例の大部分は治験薬の投与中止後 30 日以上経過していた（2.7.4.2.1.2.2 項）。最も多かった心不全悪化による死亡例において，エプレレノン群ではプラセボ群に比べて死亡時に心不全悪化以外の致死的な事象を発現していた被験者が多かった。また，エプレレノン群の死亡例では高齢や心筋梗塞および脳卒中の既往歴などのリスク因子が多く認められた。さらに，エプレレノン群の死亡例では標準的心不全治療薬の投与を受けていない被験者も多くみられた[a]。

外国人の急性心筋梗塞後の心不全患者（NYHA 心機能分類クラス I～IV）を対象とした EPHESUS 試験では，主要評価項目および副次評価項目のいずれにおいても，ベースライン時の NYHA 心機能分類の重症度によらずエプレレノン群でプラセボ群に比べてリスク低下が認められた。

外国人の症候性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II～IV）を対象とした 011 試験では，NYHA 心機能分類およびナトリウム貯留スコアの結果から，エプレレノン投与による症候性心不全の徴候および症状に対する統計的に有意な効果は示されなかった。

3.3. 部分集団における結果の比較

3.3.1. A6141114 試験と EPHASIS-HF 試験の部分集団の比較

A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験では，主要評価項目である心血管死または心不全による入院について部分集団解析を実施した。解析結果を Figure 8 および Figure 9 に示した。A6141114 試験では，一部の部分集団においては，被験者数が少なく結果の解釈が困難であるが，被験者全体の結果と明らかに異なる傾向はみられなかった。EMPHASIS-HF 試験では，被験者数の少なかった一部の部分集団を除き，いずれの部分集団においても，エプレレノン群でプラセボ群に比べて一貫したリスク低下が認められた。

部分集団解析に用いた患者背景とその水準を以下に示した。

[a] A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 13.1.2 項

- 性別（男，女）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上；75 歳未満，75 歳以上）
- 地域（アジア／中東／アフリカ，東ヨーロッパ，南アメリカ／北アメリカ，西ヨーロッパ／オーストラリア）（EMPHASIS-HF 試験のみ）
- ベースライン時の収縮期血圧（中央値未満，中央値以上）
- ベースライン時の脈圧（PP）（中央値未満，中央値以上）
- ベースライン時の心拍数（PR/HR）（中央値未満，中央値以上）
- ベースライン時の eGFR（50 mL/min/1.73 m^2 未満，50 mL/min/1.73 m^2 以上；60 mL/min/1.73 m^2 未満，60 mL/min/1.73 m^2 以上）（EMPHASIS-HF 試験では，60 mL/min/1.73 m^2 未満，60 mL/min/1.73 m^2 以上）
    - ベースライン時の NYHA 心機能分類（クラス II，クラス III または IV）（EMPHASIS-HF 試験ではクラス I または II，クラス III または IV）
- ベースライン時の基礎心疾患（虚血性，非虚血性）
- 心不全の前治療薬
    - ✓ β遮断薬，ACE 阻害薬および ARB の使用歴（あり，なし）
    - ✓ β遮断薬の使用歴（あり，なし）
    - ✓ ACE 阻害薬または ARB の使用歴（あり，なし）
- ベースライン時の LVEF（30%未満，30%以上）
- 既往歴
    - ✓ 心房細動の病歴（あり，なし）
    - ✓ 糖尿病の病歴（あり，なし）
    - ✓ 高血圧の病歴（あり，なし）
- 無作為割り付け前 180 日以内の心血管イベントによる入院（あり，なし）
- 除細動器の植込み（ICD）または心臓再同期療法（CRT）の既往（あり，なし）
- ベースライン時の QRS（130 msec 超，130 msec 以下）
- ベースライン時の左脚（LBB）ブロック（あり，なし）

Figure 8.　心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（フォレストプロット，FAS）（A6141114 試験）

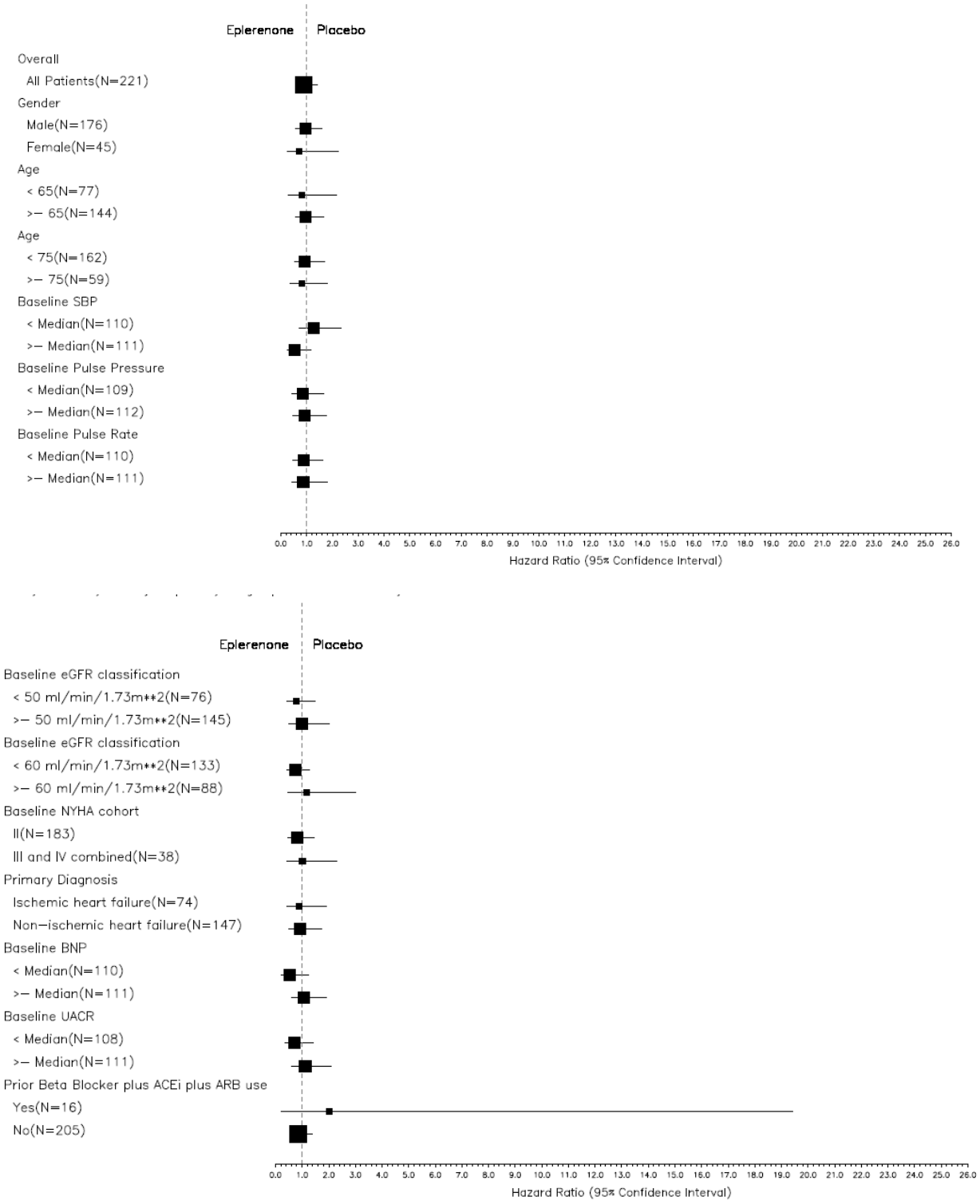
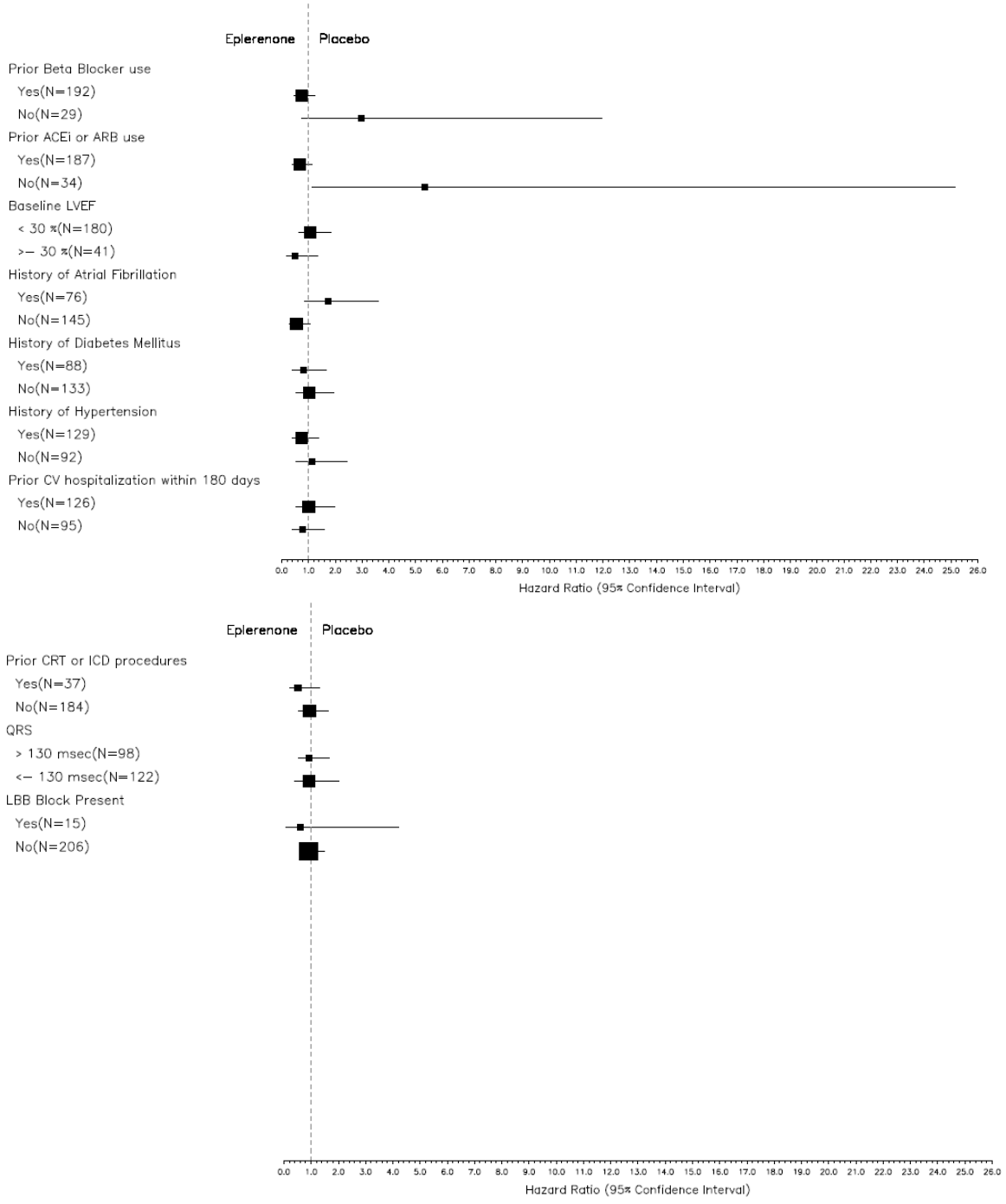


Figure 8.　心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（フォレストプロット，FAS）（A6141114 試験）



Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Figure 2
SBP=収縮期血圧，eGFR=推算糸球体濾過量，NYHA=ニューヨーク心臓協会，BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，UACR=尿中アルブミン／クレアチニン比，ACEi=アンジオテンシン変換酵素阻害薬，ARB=アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，LVEF=左室駆出率，CV=心血管，CRT=心臓再同期療法，ICD=除細動器の植込み，LBB=左脚
ハザード比（95%信頼区間）
■の大きさが標本サイズの大きさを表す。

Figure 9.　心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（フォレストプロット，FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

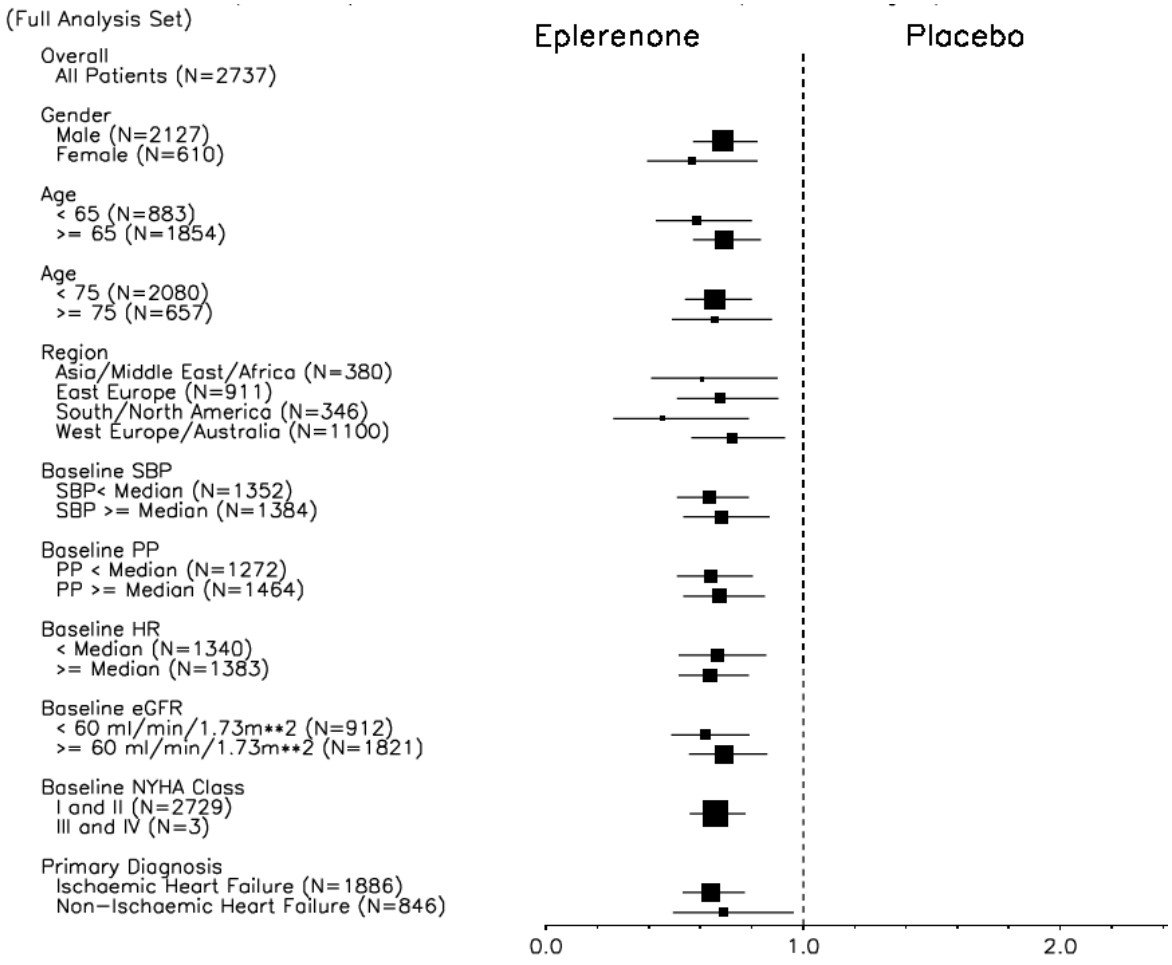
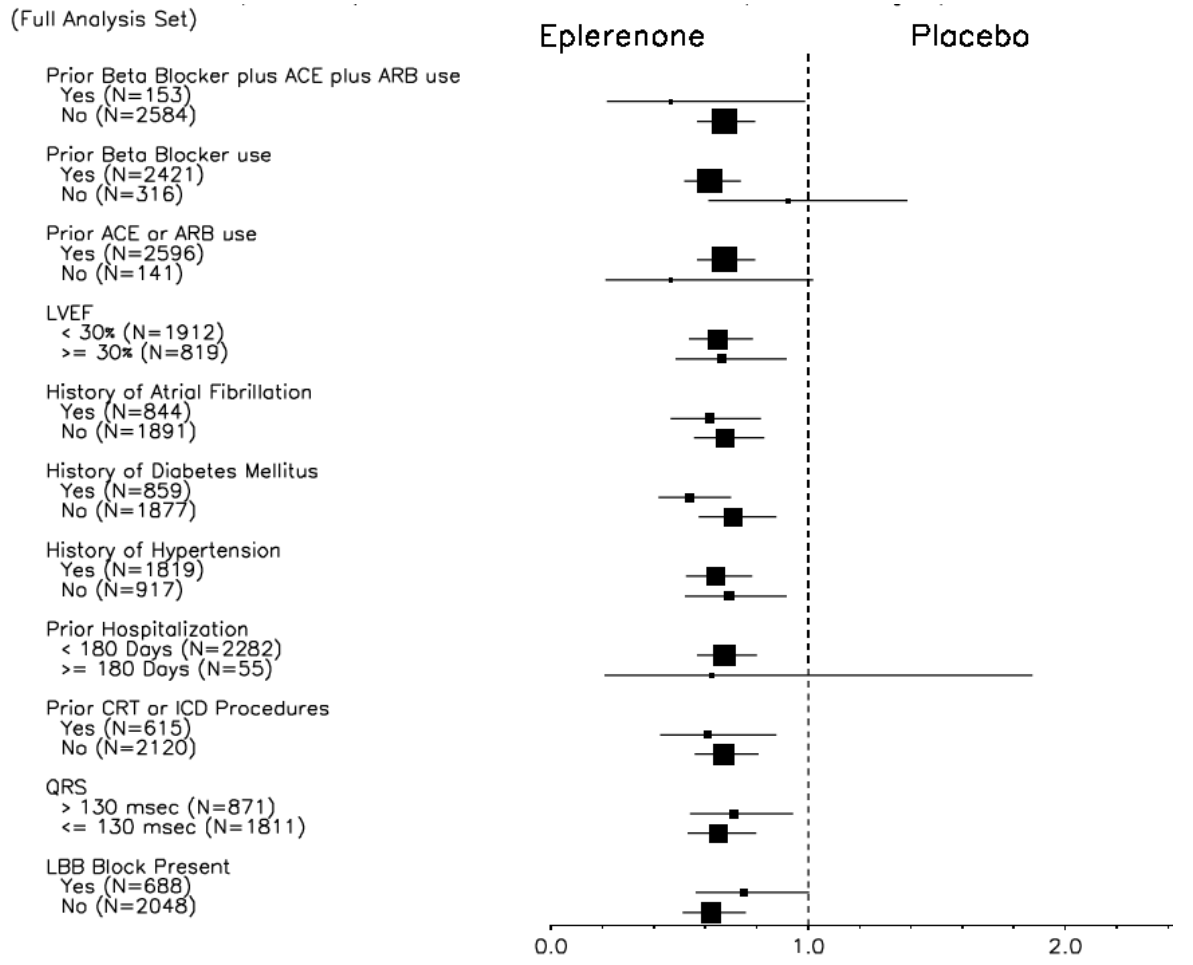


Figure 9.　心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（フォレストプロット，FAS）（EMPHASIS-HF 試験）



Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Figure 14.4.6
ACE=アンジオテンシン変換酵素阻害薬，ARB=アンジオテンシンII受容体拮抗薬，CRT=心臓再同期療法，eGFR=推算糸球体濾過量，FAS= full analysis set，HR=心拍数，ICD=除細動器の植込み，LBB=左脚，LVEF=左室駆出率，NYHA=ニューヨーク心臓協会，PP=脈圧，SBP=収縮期血圧
ハザード比（95%信頼区間）
■の大きさが標本サイズの大きさを表す。

3.3.1.1. 年齢別

心血管死または心不全による入院について，年齢別に部分集団解析を実施し，その結果を Table 34（A6141114 試験）および Table 35（EMPHASIS-HF 試験）に示した。両試験とも，すべての部分集団で，プラセボ群と比較してエプレレノン群でリスクは低かった。

Table 34. 年齢別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（NYHA 心機能分類全体およびクラス II）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [a]
NYHA 心機能分類全体	N=111	N=110		
<65 歳	8/41 (19.5)	8/36 (22.2)	0.81	(0.30, 2.16)
≥65 歳	25/70 (35.7)	28/74 (37.8)	0.96	(0.56, 1.65)
クラス II	N=91	N=92		
<65 歳	5/36 (13.9)	5/29 (17.2)	0.70	(0.20, 2.46)
≥65 歳	16/55 (29.1)	20/63 (31.7)	0.91	(0.47, 1.76)
NYHA 心機能分類全体	N=111	N=110		
<75 歳	22/79 (27.8)	23/83 (27.7)	0.94	(0.52, 1.69)
≥75 歳	11/32 (34.4)	13/27 (48.1)	0.81	(0.36, 1.82)
クラス II	N=91	N=92		
<75 歳	13/65 (20.0)	17/73 (23.3)	0.77	(0.38, 1.59)
≥75 歳	8/26 (30.8)	8/19 (42.1)	0.85	(0.32, 2.27)

Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.2.3.3，A6141114 試験 Additional Analyses for CTD（5.3.5.3.6）Table 13
FAS=full analysis set，NYHA=ニューヨーク心臓協会
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 35. 年齢別の心血管死または心不全による入院に関するに関する部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間	p 値
<65 歳	63/443 (14.2)	103/440 (23.4)	0.585	(0.428, 0.800)	0.0008
≥65 歳	186/921 (20.2)	253/933 (27.1)	0.690	(0.571, 0.834)	0.0001
<75 歳	171/1034 (16.5)	249/1046 (23.8)	0.658	(0.541, 0.799)	<0.0001
≥75 歳	78/330 (23.6)	107/327 (32.7)	0.657	(0.490, 0.879)	0.0048

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.6.2，Table 13.4.6.3
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

3.3.1.2. ベースライン時の eGFR 別

心血管死または心不全による入院について，ベースライン時の eGFR 値別に部分集団解析を実施し，その結果を Table 36（A6141114 試験）および Table 37（EMPHASIS-HF 試験）に示した。eGFR 値≥ 60 mL/min/1.73 m^2 の集団を除いて，両試験ともいずれの部分集団においても，プラセボ群と比較してエプレレノン群でリスクは低かった。

Table 36. ベースライン時の eGFR 別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（NYHA 心機能分類全体およびクラス II）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間
NYHA心機能分類全体	N=111	N=110		
< 50 mL/min/1.73 m^2	18/37 (48.6)	21/39 (53.8)	0.79	(0.42, 1.48)
≥ 50 mL/min/1.73 m^2	15/74 (20.3)	15/71 (21.1)	0.99	(0.49, 2.03)
クラスII	N=91	N=92		
< 50 mL/min/1.73 m^2	12/28 (42.9)	14/31 (45.2)	0.83	(0.38, 1.81)
≥ 50 mL/min/1.73 m^2	9/63 (14.3)	11/61 (18.0)	0.79	(0.33, 1.91)
NYHA心機能分類全体	N=111	N=110		
< 60 mL/min/1.73 m^2	24/67 (35.8)	27/66 (40.9)	0.74	(0.42, 1.28)
≥ 60 mL/min/1.73 m^2	9/44 (20.5)	9/44 (20.5)	1.18	(0.47, 3.00)
クラスII	N=91	N=92		
< 60 mL/min/1.73 m^2	16/54 (29.6)	19/54 (35.2)	0.70	(0.36, 1.37)
≥ 60 mL/min/1.73 m^2	5/37 (13.5)	6/38 (15.8)	1.01	(0.31, 3.32)

Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.2.3.3，A6141114 試験 Additional Analyses for CTD（5.3.5.3.6）Table 13
FAS=full analysis set，eGFR=推算糸球体濾過量，NYHA=ニューヨーク心臓協会
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 37. ベースライン時の eGFR 別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間	p 値
< 60 mL/min/1.73 m^2	107/439 (24.4)	163/473 (34.5)	0.620	(0.486, 0.792)	0.0001
≥ 60 mL/min/1.73 m^2	142/923 (15.4)	193/898 (21.5)	0.691	(0.556, 0.858)	0.0008

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.6.8
eGFR=推算糸球体濾過量，FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

3.3.1.3. 心不全の前治療別

心血管死または心不全による入院について，心不全の前治療別に部分集団解析を実施し，その結果を Table 38（A6141114 試験）と Table 39（EMPHASIS-HF 試験）に示した。被験者数が少なく，適切に比較することが難しい一部の集団を除き，両試験ともすべての部分集団において，プラセボ群と比較してエプレレノン群でリスクは低かった。

Table 38. 心不全の前治療薬別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（NYHA 心機能分類全体およびクラス II）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間
NYHA心機能分類全体	N=111	N=110		
β遮断薬，ACE 阻害薬および ARB				
あり	3/9 (33.3)	1/7 (14.3)	2.01	(0.21, 19.41)
なし	30/102 (29.4)	35/103 (34.0)	0.85	(0.52, 1.38)
クラスII	N=91	N=92		
β遮断薬，ACE 阻害薬および ARB				
あり	2/7 (28.6)	0/5 (0)	-	-
なし	19/84 (22.6)	25/87 (28.7)	0.74	(0.41, 1.35)
NYHA心機能分類全体	N=111	N=110		
β遮断薬				
あり	27/98 (27.6)	33/94 (35.1)	0.75	(0.45, 1.25)
なし	6/13 (46.2)	3/16 (18.8)	2.98	(0.74, 11.96)
クラスII	N=91	N=92		
β遮断薬				
あり	18/83 (21.7)	23/80 (28.8)	0.73	(0.39, 1.35)
なし	3/8 (37.5)	2/12 (16.7)	2.13	(0.35, 12.85)
NYHA心機能分類全体	N=111	N=110		
ACE阻害薬またはARB				
あり	25/95 (26.3)	34/92 (37.0)	0.68	(0.40, 1.14)
なし	8/16 (50.0)	2/18 (11.1)	5.33	(1.13, 25.15)
クラスII	N=91	N=92		
ACE阻害薬またはARB				
あり	15/78 (19.2)	24/76 (31.6)	0.57	(0.30, 1.08)
なし	6/13 (46.2)	1/16 (6.3)	8.60	(1.03, 71.50)

Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.2.3.3，A6141114 試験 Additional Analyses for CTD（5.3.5.3.6）Table 13
FAS=full analysis set，ACE=アンジオテンシン変換酵素，ARB=アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，NYHA=ニューヨーク心臓協会
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 39. 心不全の前治療薬別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間	p 値
β遮断薬， ACE阻害薬およびARB					
あり	11/78 (14.1)	18/75 (24.0)	0.465	(0.219, 0.988)	0.0464
なし	238/1286 (18.5)	338/1298 (26.0)	0.672	(0.569, 0.793)	<0.0001
β遮断薬					
あり	203/1205 (16.8)	309/1216 (25.4)	0.618	(0.517, 0.737)	<0.0001
なし	46/159 (28.9)	47/157 (29.9)	0.922	(0.614, 1.385)	0.6959
ACE阻害薬またはARB					
あり	240/1301 (18.4)	335/1295 (25.9)	0.672	(0.570, 0.794)	<0.0001
なし	9/63 (14.3)	21/78 (26.9)	0.466	(0.213, 1.019)	0.0556

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.6.11～Table 13.4.6.13
ACE=アンジオテンシン変換酵素，ARB=アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

3.3.1.4. 既往歴別

心血管死または心不全による入院について，既往歴別に部分集団解析を実施し，その結果を Table 40（A6141114 試験）および Table 41（EMPHASIS-HF 試験）に示した。A6141114 試験の被験者全体（NYHA 心機能分類全体）では，心房細動の既往を有する部分集団，糖尿病および高血圧の既往を有さない部分集団を除き，プラセボ群と比較してエプレレノン群でリスクは低かった。NYHA 心機能分類クラス II の被験者集団では，心房細動の既往を有する部分集団を除き，プラセボ群に比べてエプレレノン群でリスクが低かった。EMPHASIS-HF 試験では，すべての部分集団で，プラセボ群よりエプレレノン群でリスクが低かった。

Table 40. 既往歴別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（NYHA 心機能分類全体およびクラス II）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間
NYHA 心機能分類全体	N=111	N=110		
心房細動				
あり	18/37 (48.6)	12/39 (30.8)	1.73	(0.83, 3.61)
なし	15/74 (20.3)	24/71 (33.8)	0.55	(0.29, 1.05)
クラス II	N=91	N=92		
心房細動				
あり	11/30 (36.7)	6/31 (19.4)	1.97	(0.73, 5.33)
なし	10/61 (16.4)	19/61 (31.1)	0.47	(0.22, 1.01)
NYHA 心機能分類全体	N=111	N=110		
糖尿病				
あり	12/37 (32.4)	20/51 (39.2)	0.81	(0.39, 1.65)
なし	21/74 (28.4)	16/59 (27.1)	1.03	(0.53, 1.97)
クラス II	N=91	N=92		
糖尿病				
あり	7/28 (25.0)	14/44 (31.8)	0.78	(0.31, 1.93)
なし	14/63 (22.2)	11/48 (22.9)	0.92	(0.42, 2.02)
NYHA 心機能分類全体	N=111	N=110		
高血圧				
あり	18/63 (28.6)	24/66 (36.4)	0.75	(0.41, 1.38)
なし	15/48 (31.3)	12/44 (27.3)	1.14	(0.53, 2.44)
クラス II	N=91	N=92		
高血圧				
あり	13/52 (25.0)	17/56 (30.4)	0.79	(0.38, 1.62)
なし	8/39 (20.5)	8/36 (22.2)	0.86	(0.32, 2.30)

Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.2.3.3，A6141114 試験（5.3.5.3.4）Additional analysis Table 13
FAS=full analysis set，NYHA=ニューヨーク心臓協会
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 41. 既往歴別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間	p 値
心房細動					
あり	81/409 (19.8)	123/435 (28.3)	0.617	(0.466, 0.817)	0.0007
なし	167/954 (17.5)	233/937 (24.9)	0.678	(0.556, 0.827)	0.0001
糖尿病					
あり	99/459 (21.6)	141/400 (35.3)	0.541	(0.418, 0.699)	<0.0001
なし	149/904 (16.5)	215/973 (22.1)	0.710	(0.576, 0.875)	0.0013
高血圧					
あり	165/910 (18.1)	241/909 (26.5)	0.641	(0.526, 0.782)	<0.0001
なし	83/453 (18.3)	115/464 (24.8)	0.692	(0.522, 0.918)	0.0106

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.6.15～Table 13.4.6.17
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

3.3.2. 基礎心疾患別の部分集団の比較

402 試験では主要評価項目である RAAS ホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率，A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験では主要評価項目である心血管死または心不全による入院および副次評価項目について，部分集団解析を実施した。

3.3.2.1. 402 試験

402 試験では，ベースライン時に有していた心不全に至った主要な原因（虚血性または非虚血性，あるいは慢性心不全に至った主要な原因）のデータは収集していなかったため，現病歴の心疾患として虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞と診断されている集団および診断されていない集団で部分集団解析を実施した。

主要評価項目である RAAS ホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率を部分集団別に Table 42 に示した。両集団とも，エプレレノン 3 群の血漿総レニンおよび血漿活性レニンは，プラセボ群と比べてベースラインからの平均変化率が大きかった。血清 NT-proBNP は，虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞と診断されている集団では，プラセボ群と比べてエプレレノン 3 群のベースラインからの変化率は小さかった。一方，心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれていない部分集団では，プラセボ群と比べて，エプレレノン 25 mgQD 群および 100 mgQD 群でベースラインからの変化率は小さかった。これらの結果は全体の結果とほぼ同様であった（3.2.1.1）。

Table 42. 心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれている集団と含まれていない集団別の RAAS ホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率（ITT 集団，LOCF）（402 試験）

	心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれている集団				心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれていない集団			
	エプレレノン			プラセボ	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD	50 mg QD	100 mg QD		25 mg QD	50 mg QD	100 mg QD	
血清アルドステロン（ng/dL）	(N=16)	(N=17)	(N=12)	(N=21)	(N=18)	(N=18)	(N=23)	(N=16)
ベースライン（幾何平均値）	3.0	3.9	3.2	2.3	6.0	5.1	4.4	4.8
第 12 週（幾何平均値）	4.0	5.5	7.2	2.9	8.7	10.2	10.2	4.5
平均変化率（%）	37.5	58	157.3	20.7	60.4	93.4	119.3	2.2
95%信頼区間 [a]	(-6.58, 102.47)	(6.67, 133.91)	(62.93, 306.25)	(-14.67, 70.64)	(24.56, 106.66)	(51.17, 147.51)	(75.68, 173.64)	(-22.00, 33.98)
血漿総レニン（mU/L）	(N=15)	(N=17)	(N=12)	(N=21)	(N=19)	(N=17)	(N=22)	(N=16)
ベースライン（幾何平均値）	404.3	461.9	476	401.9	351.0	478.5	408.9	439.9
第 12 週（幾何平均値）	418.5	592.2	700.0	364.0	447.2	661.5	490.6	377.2
平均変化率（%）	4.8	29.9	49.5	-12.3	30.6	44.6	14.1	-15.4
95%信頼区間 [a]	(-19.92, 37.23)	(0.14, 68.50)	(9.80, 103.51)	(-30.10, 10.05)	(8.74, 56.77)	(19.34, 75.19)	(-3.52, 34.94)	(-30.72, 3.31)
血漿活性レニン（mU/L）	(N=15)	(N=16)	(N=12)	(N=21)	(N=19)	(N=17)	(N=22)	(N=16)
ベースライン（幾何平均値）	41.6	40.6	42.8	37.1	36.8	65.3	53.1	43.8
第 12 週（幾何平均値）	51.7	65.7	103.4	31.3	73.0	123.4	63.4	40.7
平均変化率（%）	21.0	61.9	157.2	-22.8	115.0	96.1	11.1	-5.5
95%信頼区間 [a]	(-28.42, 104.45)	(-3.90, 172.81)	(37.66, 380.54)	(-50.85, 21.32)	(49.04, 210.14)	(33.59, 187.96)	(-20.74, 55.73)	(-36.87, 41.59)
血清 NT-proBNP（pmol/L）	(N=16)	(N=16)	(N=12)	(N=20)	(N=18)	(N=16)	(N=23)	(N=16)
ベースライン（幾何平均値）	389.9	375.2	541.5	487.9	439.2	469.6	460.2	485.3
第 12 週（幾何平均値）	393.1	371.9	410.4	535.2	388.7	482.9	407.1	460.7
平均変化率（%）	0.5	1.6	-23.1	12.0	-13.2	6.9	-11.1	-4.7
95%信頼区間 [a]	(-14.87, 18.72)	(-13.85, 19.76)	(-36.80, -6.35)	(-3.36, 29.89)	(-24.38, -0.45)	(-7.59, 23.71)	(-21.61, 0.91)	(-17.95, 10.78)
血漿 BNP（pmol/L）	(N=16)	(N=17)	(N=12)	(N=21)	(N=19)	(N=17)	(N=21)	(N=16)
ベースライン（幾何平均値）	23.0	20.2	29.5	27.6	23.0	22.9	27.6	29.8
第 12 週（幾何平均値）	22.2	23.7	21.5	28.5	18.7	24.1	28.3	28.7
平均変化率（%）	-7.2	12.6	-26.7	9.0	-20.1	0.2	8.9	4.1
95%信頼区間 [a]	(-25.27, 15.16)	(-9.30, 39.73)	(-43.32, -5.12)	(-9.98, 31.92)	(-34.52, -2.45)	(-18.33, 22.85)	(-9.39, 30.86)	(-16.12, 29.24)
血漿 NT-proANP（pg/mL）	(N=16)	(N=17)	(N=12)	(N=21)	(N=19)	(N=17)	(N=22)	(N=16)
ベースライン（幾何平均値）	2146.5	1921.2	2515.5	2601.6	1904.6	1913.7	2199.1	2359.5
第 12 週（幾何平均値）	2119.5	1870.2	1929.3	2882.2	1574.0	1812.1	2241.2	2245.0
平均変化率（%）	1.3	2.3	-21.6	13.1	-20.3	-9.1	6.3	-0.1
95%信頼区間 [a]	(-15.70, 21.70)	(-14.78, 22.87)	(-36.75, -2.75)	(-3.58, 32.65)	(-37.61, 1.81)	(-29.49, 17.24)	(-14.87, 32.78)	(-23.42, 30.42)

Table 42. 心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれている集団と含まれていない集団別の RAAS ホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率（ITT 集団，LOCF）（402 試験）

	心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれている集団				心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれていない集団			
	エプレレノン			プラセボ	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD	50 mg QD	100 mg QD		25 mg QD	50 mg QD	100 mg QD	

Source：402 試験（5.3.5.1.1）Additional analysis Table T6.1.1B1，Table T6.1.1B2，Table T6.2.1B1，Table T6.2.1B2
BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，ITT= intent-to-treat，LOCF= last observation carried forward，NT-proANP=心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，NT-proBNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，QD=1 日 1 回，RAAS=レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
a. 投与群内のベースラインからの平均変化率の 95%信頼区間（両側）は，投与群および施設を因子，ベースラインを共変量とする ANCOVA に基づき算出した。

3.3.2.2. A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験

A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験について，ベースライン時の基礎心疾患（虚血性または非虚血性）別の部分集団解析を実施した。また，心不全に至った主要な原因のうち，両試験で多く認められた特発性拡張型心筋症についても部分集団解析を実施した（3.1.2）。

3.3.2.2.1. 虚血性または非虚血心不全

A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験の主要評価項目である心血管死または心不全による入院に関するベースライン時の基礎心疾患（虚血性もしくは非虚血性）別の部分集団解析の結果を Table 43 および Table 44 に示した。

A6141114 試験の虚血性心不全の患者は約 3 割，非虚血性心不全の患者は約 7 割であった。また，EMPHASIS-HF 試験では，心不全の原因のデータを有する被験者の割合はエプレレノン群で 99.8%（1361/1364 例），プラセボ群で 99.9%（1371/1373 例）であり，虚血性心不全の患者は約 7 割，非虚血性心不全の患者は約 3 割であった。両試験において，虚血性心不全および非虚血性心不全のいずれの集団においても，プラセボ群と比較してエプレレノン群でリスクは低かった。これらの結果は被験者全体の結果と同様であった（3.2.2.2，3.2.3.2）。

Table 43. 基礎心疾患別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [a]
虚血性心不全	11/31 (35.5)	17/43(39.5)	0.89	(0.42, 1.91)
非虚血性心不全	22/80 (27.5)	19/67 (28.4)	0.93	(0.50, 1.72)

Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.2.3.3
FAS=full analysis set
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 44. 基礎心疾患別の心血管死または心不全による入院に関する部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [b]
虚血性心不全	189/951 (19.9)	271/935 (29.0)	0.641	(0.532, 0.772)
非虚血性心不全	58/410 (14.1)	84/436 (19.3)	0.689	(0.493, 0.963)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.4.6.10
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ベースライン時の Primary diagnosis が欠測値である被験者を除く。
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。
b. Wald 型の 95%信頼区間

また，A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験の副次評価項目の基礎心疾患別の解析結果を Table 45 および Table 46 に示した。

A6141114 試験では，一部の評価項目については，各部分集団での被験者数やイベント発現例数が少なく，適切に比較することは難しいが，虚血性心不全の被験者集団では，全死亡および心血

管死を除きエプレレノン群のイベント発現リスクはプラセボ群に比べて低い傾向が認められた。この結果は全体の結果とほぼ同様であった（3.2.3.2）。非虚血性心不全の被験者集団では，心血管死，心不全による入院，または心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量，全死亡，心血管死，および心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量，心房細動または心房粗動の新規発症を除きエプレレノン群のイベント発現リスクはプラセボ群に比べて低い傾向が認められた。

EMPHASIS-HF 試験では，一部の評価項目については，各部分集団での被験者数やイベント発現例数が少なく，適切に比較することは難しいが，全般的に虚血性心不全および非虚血性心不全のいずれの集団においてもエプレレノン群のイベント発現リスクはプラセボ群に比べて低い傾向が認められた。

Table 45. 副次評価項目に関する基礎心疾患別の部分集団解析の結果（FAS）（A6141114 試験）

	虚血性心不全				非虚血性心不全			
	エプレレノン (N=31) n (%)	プラセボ (N=43) n (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [a]	エプレレノン (N=80) n (%)	プラセボ (N=67) n (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [a]
心血管死，心不全による入院，または心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量	13 (41.9)	23 (53.5)	0.75	(0.38, 1.48)	29 (36.3)	22 (32.8)	1.07	(0.61, 1.86)
全死亡	7 (22.6)	4 (9.3)	2.42	(0.71, 8.30)	10 (12.5)	6 (9.0)	1.44	(0.52, 3.97)
心血管死	6 (19.4)	2 (4.7)	4.11	(0.83, 20.44)	8 (10.0)	4 (6.0)	1.72	(0.52, 5.72)
すべての入院	13 (41.9)	27 (62.8)	0.64	(0.33, 1.24)	32 (40.0)	31 (46.3)	0.70	(0.43, 1.16)
心不全による入院	8 (25.8)	16 (37.2)	0.68	(0.29, 1.59)	19 (23.8)	17 (25.4)	0.90	(0.47, 1.74)
全死亡またはすべての入院	16 (51.6)	28 (65.1)	0.76	(0.41, 1.40)	32 (40.0)	33 (49.3)	0.66	(0.40, 1.07)
心不全死または心不全による入院	8 (25.8)	16 (37.2)	0.68	(0.29, 1.59)	21 (26.3)	17 (25.4)	1.00	(0.53, 1.89)
心血管イベントによる入院	12 (38.7)	22 (51.2)	0.69	(0.34, 1.40)	23 (28.8)	22 (32.8)	0.79	(0.44, 1.42)
心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量	11 (35.5)	22 (51.2)	0.70	(0.34, 1.43)	27 (33.8)	21 (31.3)	1.05	(0.59, 1.86)
致死性または非致死性心筋梗塞	1 (3.2)	1 (2.3)	1.53	(0.10, 24.54)	0	0	-	-
致死性または非致死性脳卒中	1 (3.2)	1 (2.3)	1.29	(0.08, 20.77)	2 (2.5)	3 (4.5)	0.58	(0.10, 3.46)
心房細動または心房粗動の新規発症	0	0	-	-	4 (5.0)	2 (3.0)	1.78	(0.33, 9.74)
糖尿病の新規発症	0	0	-	-	1 (1.3)	2 (3.0)	0.44	(0.04, 4.85)
腎機能悪化による入院	0	2 (4.7)	-	-	2 (2.5)	0	-	-
高カリウム血症による入院	0	0	-	-	0	0	-	-

Source: A6141114 試験（5.3.5.1.4）Additional analysis Table 15.1, Table 15.2
FAS=full analysis set
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 46. 副次評価項目に関する基礎心疾患別の部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	虚血性心不全				非虚血性心不全			
	エプレレノン (N=951) n (%)	プラセボ (N=935) n (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [b]	エプレレノン (N=410) n (%)	プラセボ (N=436) n (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [b]
全死亡または心不全による入院	205 (21.6)	283 (30.3)	0.665	(0.556, 0.797)	63 (15.4)	92 (21.1)	0.682	(0.495, 0.940)
全死亡	133 (14.0)	162 (17.3)	0.787	(0.626, 0.990)	36 (8.8)	50 (11.5)	0.708	(0.461, 1.088)
心血管死	115 (12.1)	145 (15.5)	0.760	(0.595, 0.971)	30 (7.3)	39 (8.9)	0.759	(0.471, 1.221)
すべての入院	312 (32.8)	353 (37.8)	0.818	(0.703, 0.953)	95 (23.2)	137 (31.4)	0.676	(0.520, 0.878)
心不全による入院	121 (12.7)	188 (20.1)	0.593	(0.472, 0.745)	42 (10.2)	65 (14.9)	0.647	(0.439, 0.953)
全死亡またはすべての入院	348 (36.6)	413 (44.2)	0.779	(0.675, 0.898)	112 (27.3)	154 (35.3)	0.707	(0.555, 0.903)
心不全死または心不全による入院	127 (13.4)	194 (20.7)	0.602	(0.482, 0.753)	42 (10.2)	68 (15.6)	0.618	(0.421, 0.909)
心血管イベントによる入院	234 (24.6)	299 (32.0)	0.715	(0.603, 0.849)	69 (16.8)	100 (22.9)	0.686	(0.505, 0.933)
致死性または非致死性心筋梗塞	42 (4.4)	31 (3.3)	1.315	(0.827, 2.091)	3 (0.7)	2 (0.5)	1.471	(0.246, 8.809)
致死性または非致死性脳卒中	15 (1.6)	20 (2.1)	0.721	(0.369, 1.409)	6 (1.5)	6 (1.4)	0.987	(0.318, 3.061)
除細動器の植込み	38 (4.0)	34 (3.6)	1.088	(0.685, 1.729)	23 (5.6)	25 (5.7)	0.918	(0.521, 1.618)
心臓再同期療法の施行	21 (2.2)	20 (2.1)	1.015	(0.550, 1.874)	12 (2.9)	21 (4.8)	0.558	(0.274, 1.134)
腎機能悪化による入院	6 (0.6)	6 (0.6)	0.958	(0.309, 2.970)	3 (0.7)	2 (0.5)	1.477	(0.246, 8.853)
高カリウム血症による入院	3 (0.3)	3 (0.3)	0.972	(0.196, 4.815)	1 (0.2)	0		

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report (5.3.5.1.2) Table 13.4.6.10
FAS=full analysis set
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。
b. Wald 型の 95%信頼区間
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ベースライン時の Primary diagnosis が欠測値である被験者を除く。

3.3.2.2.2. 特発性拡張型心筋症

A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験での，主要評価項目である心血管死または心不全による入院に関する特発性拡張型心筋症の部分集団解析の結果を Table 47 および Table 48 に示した。

両試験ともに，特発性拡張型心筋症の部分集団での主要評価項目である心血管死または心不全による入院に関して，プラセボ群よりエプレレノン群でリスクが低かった。これらの結果は被験者全体の結果と同様であった（3.2.2.2 項および 3.2.3.2 項）。

Table 47. 心血管死または心不全による入院に関する特発性拡張型心筋症の部分集団解析の結果（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間
特発性拡張型心筋症	14/52 (26.9)	15/48 (31.3)	0.77	(0.37, 1.60)

Source: A6141114（5.3.5.1.4）Additional analysis Table 11.1
FAS=full analysis set，NYHA=ニューヨーク心臓協会
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 48. 心血管死または心不全による入院に関する特発性拡張型心筋症の部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [b]
特発性拡張型心筋症	46/299 (15.4)	58/310 (18.7)	0.787	(0.534, 1.159)

Source: EMPHASIS-HF_Additional Analyses（5.3.5.3.1）Additional analysis Table1.2
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ベースライン時の心不全に至った主要な原因が欠測値である被験者を除く。
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。
b. Wald 型の 95%信頼区間

また，A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験での特発性拡張型心筋症の部分集団における副次評価項目の結果を Table 49 および Table 50 に示した。両試験ともに，各部分集団での被験者数やイベント発現例数が少なく，適切に比較することは難しい一部の評価項目を除き，全般的にはエプレレノン群のイベント発現リスクはプラセボ群に比べて低い傾向が認められた。

Table 49. 副次評価項目に関する特発性拡張型心筋症の部分集団解析の結果（FAS）（A6141114試験）

	エプレレノン (N=52) n (%)	プラセボ (N=48) n (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の95%信頼区間
心血管死，心不全による入院，または心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量	19 (36.5)	16 (33.3)	1.01	(0.52, 1.96)
全死亡	5 (9.6)	3 (6.3)	1.47	(0.35, 6.15)
心血管死	3 (5.8)	2 (4.2)	1.31	(0.22, 7.85)
すべての入院	20 (38.5)	21 (43.8)	0.73	(0.39, 1.36)
心不全による入院	13 (25.0)	14 (29.2)	0.77	(0.36, 1.65)
全死亡またはすべての入院	20 (38.5)	22 (45.8)	0.69	(0.38, 1.27)
心不全死または心不全による入院	14 (26.9)	14 (29.2)	0.83	(0.40, 1.75)
心血管イベントによる入院	15 (28.8)	16 (33.3)	0.76	(0.37, 1.53)
心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量	18 (34.6)	16 (33.3)	0.96	(0.49, 1.88)
致死性または非致死性心筋梗塞	0	0		
致死性または非致死性脳卒中	0	2 (4.2)		
心房細動または粗動の新規発症	4 (7.7)	1 (2.1)	3.67	(0.41, 32.89)
糖尿病の新規発症	1 (1.9)	2 (4.2)	0.46	(0.04, 5.03)
腎機能悪化による入院	1 (1.9)	0		
高カリウム血症による入院	0	0		

Source: A6141114（5.3.5.3.4）Additional analysis Table 11.2，Table 11.3
FAS=full analysis set，NYHA=ニューヨーク心臓協会
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 50. 副次評価項目に関する特発性拡張型心筋症の部分集団解析の結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=299) n (%)	プラセボ (N=310) n (%)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%信頼区間 [b]
全死亡または心不全による入院	48 (16.1)	61 (19.7)	0.780	(0.534, 1.138)
全死亡	24 (8.0)	37 (11.9)	0.619	(0.370, 1.036)
心血管死	21 (7.0)	32 (10.3)	0.629	(0.363, 1.091)
すべての入院	70 (23.4)	93 (30.0)	0.733	(0.537, 1.000)
心不全による入院	36 (12.0)	41 (13.2)	0.873	(0.558, 1.366)
全死亡またはすべての入院	81 (27.1)	107 (34.5)	0.735	(0.551, 0.982)
心不全死または心不全による入院	36 (12.0)	44 (14.2)	0.814	(0.524, 1.265)
心血管イベントによる入院	54 (18.1)	65 (21.0)	0.822	(0.573, 1.180)
致死性または非致死性心筋梗塞	2 (0.7)	1 (0.3)	1.981	(0.180, 21.872)
致死性または非致死性脳卒中	2 (0.7)	5 (1.6)	0.375	(0.073, 1.936)
除細動器の植込み	21 (7.0)	19 (6.1)	1.076	(0.578, 2.003)
心臓再同期療法の施行	10 (3.3)	13 (4.2)	0.745	(0.326, 1.700)
腎機能悪化による入院	1 (0.3)	2 (0.6)	0.483	(0.044, 5.354)
高カリウム血症による入院	0	0		

Source: EMPHASIS-HF_Additional Analyses（5.3.5.3.1）Table 1.3
FAS=full analysis set
a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。
b. Wald 型の 95%信頼区間
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ベースライン時の心不全に至った主要な原因が欠測値である被験者を除く。

3.3.2.3. まとめ

402 試験, A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験の各試験の主要評価項目の部分集団解析の結果，一部の症例数が少ない部分集団を除き，被験者全体の集団と同様にエプレレノン群のイベント発現リスクはプラセボ群に比べて低い傾向が認められた。A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験の副次評価項目の結果は，A6141114 試験の非虚血性心不全の被験者集団の一部の結果を除き，両試験のいずれの部分集団でも，被験者全体の集団と同様であった。なお，A6141114 試験では，一部の評価項目については，各部分集団での被験者数やイベント発現例数が少なく，適切に比較することは難しかった。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

慢性心不全に対するエプレレノンの推奨用法・用量を設定するにあたり，国内第 2 相用量反応試験（402 試験）および外国第 2 相用量反応試験（011 試験），国内第 3 相試験（A6141114 試験）および外国第 3 相試験（EPHESUS 試験，EMPHASIS-HF 試験）から得られた臨床情報を中心に評価した。

推奨用法・用量（案）：

通常、成人にはエプレレノンとして 1 日 1 回 25 mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から 4 週間以降を目安に 1 日 1 回 50 mg へ増量する。

ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1 日 1 回隔日 25 mg から投与を開始し、最大用量は 1 日 1 回 25 mg とする。

なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

用法・用量に関連する使用上の注意（案）：

1) 中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/分以上 50 mL/分未満）のある患者においては、1 日 1 回隔日 25 mg から投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から 4 週間以降を目安に 1 日 1 回 25 mg へ増量する。なお、最大用量は 1 日 1 回 25mg とすること。

2) 定期的に血清カリウム測定を行い，用法・用量を調節すること。

4.1. 本剤の初期用量を 25mg 1 日 1 回に設定した根拠

4.1.1. EPHESUS 試験の初期用量の設定について

EPHESUS 試験の用法・用量は，主に欧米人症候性心不全患者を対象とした第 2 相用量反応試験（IE3[redacted]011 試験，以下 011 試験）に基づいて設定した。

011 試験は症候性心不全患者を対象に，エプレレノン，プラセボまたはスピロノラクトンを投与したときの有効性および安全性を評価する用量反応試験として実施された。合計 321 例がエプレレノン各用量群，スピロノラクトン群およびプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた。内訳は，エプレレノン 25 mg QD（1 日 1 回）群 63 例，25 mg BID（1 日 2 回）群 52 例，50 mg QD 群 55 例，100 mg QD 群 50 例，スピロノラクトン群 46 例およびプラセボ群 55 例であった。無作為化の後，治験薬の投与を 1 回以上受け，投与後に 1 回以上来院した 317 例の被験者を Intent-to-treat（ITT）集団に含め，主要な有効性の解析対象集団とした。

鉱質コルチコイド受容体に対するエプレレノンの拮抗作用を確認するために，尿中アルドステロン，血漿レニン（総レニンおよび活性レニン）を測定して評価した。ITT 集団におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）ホルモン濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化量を Table 51 に示した。

Table 51.　有効性の結果（ITT 集団）（011 試験）

ベースラインから第 12 週までの変化量	エプレレノン群				スピロノラクトン群	プラセボ群
	25 mg QD	25 mg BID	50 mg QD	100 mg QD	25 mg QD	
尿中アルドステロン (nmol/24 hr)**	7.8† (N=55)	29.9* (N=47)	30.5* (N=46)	23.4* (N=46)	24.3* (N=42)	0.1 (N=51)
血漿総レニン(mU/L)**	519.8 (N=58)	442.5* (N=46)	649.4* (N=49)	770.4* (N=48)	485.3* (N=42)	46.6 (N=52)
血漿活性レニン(mU/L)**	275.1 (N=58)	169.0 (N=46)	323.2* (N=49)	236.3* (N=48)	200.4* (N=42)	9.2 (N=52)

Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T 9.1.1, T 9.1.2, T 10.1.1, T 10.1.2, T 11.1.1, T 11.1.2
BID=1 日 2 回，ITT=Intent-to-treat，QD=1 日 1 回
* プラセボ群との対比較で統計的に有意な差
† スピロノラクトン群との対比較で統計的に有意な差
** 統計的に有意な用量反応性［スピアマンの順位相関係数を用いて，有意水準 5%（両側）で検討した］

尿中アルドステロンのベースラインから第 12 週までの変化量については，エプレレノン 25 mg BID 群，50 mg QD 群および 100 mg QD 群において，プラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた。エプレレノン 25 mg QD 群においてもプラセボ群と比べて増加する傾向がみられた。なお, 尿中アルドステロンの第 12 週の平均値については, 25 mg QD を含むいずれのエプレレノン群においてもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた（2.7.6 Table 6-5）。血漿総レニンのベースラインから第 12 週までの変化量については，エプレレノン 25 mg BID 群，50 mg QD 群および 100 mg QD 群において，血漿活性レニンのベースラインから第 12 週までの変化量については，エプレレノン 50 mg QD 群および 100 mg QD 群において，それぞれプラセボ群と比べて統計的に有意な差が認められた。血漿総レニンと血漿活性レニンともにエプレレノン 25 mg QD 群においてもプラセボ群と比べて増加する傾向がみられた。

また，ナトリウムおよびカリウムの腎排泄に対するエプレレノンの抗アルドステロン作用を評価するために尿中ナトリウム／カリウム比を測定した。尿中ナトリウム／カリウム比については，第 12 週の平均値において，25 mg QD 群を含むいずれのエプレレノン群でもプラセボ群に比べて高い傾向にあり，100 mg QD 群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた[a]。

011 試験の結果より，エプレレノン 25 mg QD 群においても，鉱質コルチコイド受容体に対する薬理学的作用を示唆する結果が得られた。

また, 心不全治療の実臨床においてアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）が広く使用されていることが知られており，EPHESUS 試験においても ACE 阻害薬または ARB の併用が予想されることから，併用による高カリウム血症発現のリスクを低減させるために，低用量である 25 mg QD から投与を開始することとした。

4.1.2. EMPHASIS-HF 試験の初期用量の設定について

EMPHASIS-HF 試験は，EPHESUS 試験が終了して心筋梗塞後の心不全の適応症が承認された後に計画した第 3 相試験であった。25 mg QD を初期用量に用いた EPHESUS 試験において，エプレ

[a] Source: 011 試験総括報告書本文 8.4.1.4.1 項，Table T21.1.1～T21.1.2

レノンの有効性および安全性が確認されたため，EMPHASIS-HF 試験は EPHESUS 試験および欧米で既承認効能・効果である心筋梗塞後心不全と同様に初期用量を 25 mg 1 日 1 回とした。

4.1.3. A6141114 試験の初期用量の設定について

A6141114 試験の初期用量は，以下の観点から設定した。

4.1.3.1. エプレレノン 25 mg QD の薬理学的効果

[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 年[redacted] 月にかけて，日本人症候性心不全患者 161 例を対象に，3 用量のエプレレノン（25 mg QD，50 mg QD または 100 mg QD）またはプラセボを 12 週間投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量反応試験（402 試験）を実施した。適格性が確認された被験者は，プラセボ群，エプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群および 100 mg QD 群のいずれかに 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けられた。

402 試験では，エプレレノンの鉱質コルチコイド受容体に対する拮抗作用を検討するために，血清アルドステロン，血漿レニン（総レニンおよび活性レニン）を測定した。RAAS ホルモン濃度のベースラインから第 12 週までの変化を Table 52 に示した。

血清アルドステロンの第 12 週までの平均変化率については，エプレレノン 50 mg QD 群および 100 mg QD 群においてプラセボ群との比較で統計的な有意差が認められた。なお，エプレレノン 25 mg QD 群の平均変化率においても，有意差はみられなかったもののプラセボ群と比べ増加傾向がみられた。血漿活性レニンおよび血漿総レニンの第 12 週の平均変化率については，25 mg QD 群を含むすべての用量のエプレレノン群においてプラセボ群との比較で統計的な有意差が認められた。

このことから，日本人においてエプレレノン 25 mg QD 投与が鉱質コルチコイド受容体に対する薬理学的作用を有することが示唆された。

Table 52. RAAS ホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率（ITT 集団，LOCF）（402 試験）

	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD	**50 mg QD**	**100 mg QD**	
血清アルドステロン（ng/dL）	(N=34)	(N=35)	(N=35)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	4.3	4.5	4.0	3.1
第 12 週（幾何平均値）	6.0	7.6	9.0	3.5
平均変化率	42.5	73.4	137.7	9.0
95%信頼区間 [a]	(15.09, 76.45)	(40.04, 114.72)	(91.98, 194.27)	(-11.47, 34.27)
p 値 [b]	0.0407	0.0016	<0.0005	
血漿総レニン（mU/L）	(N=34)	(N=34)	(N=34)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	373.6	470.1	431.4	417.9
第 12 週（幾何平均値）	434.3	625.9	556.2	369.6
平均変化率	14.6	35.0	27.5	-11.9
95%信頼区間 [a]	(-1.39, 33.11)	(16.08, 57.04)	(9.59, 48.46)	(-23.66, 1.73)
p 値 [b]	0.0071	<0.0005	<0.0005	
血漿活性レニン（mU/L）	(N=34)	(N=33)	(N=34)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	38.9	51.8	49.2	39.8
第 12 週（幾何平均値）	62.7	90.9	75.3	35.1
平均変化率	55.2	79.9	54.2	-14.4
95%信頼区間 [a]	(14.94, 109.66)	(32.07, 145.01)	(13.68, 109.13)	(-35.79, 14.22)
p 値 [b]	0.0028	0.0027	0.0027	
血清 NT-proBNP（pmol/L）	(N=34)	(N=32)	(N=35)	(N=36)
ベースライン（幾何平均値）	415.2	419.8	486.6	486.8
第 12 週（幾何平均値）	390.7	423.8	408.2	500.7
平均変化率	-5.8	2.3	-16.1	3.5
95%信頼区間 [a]	(-15.02, 4.39)	(-8.13, 13.81)	(-24.38, -6.86)	(-6.41, 14.46)
p 値 [b]	0.4358	0.4358	0.0095	
血漿 BNP（pmol/L）	(N=35)	(N=34)	(N=33)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	23.0	21.5	28.3	28.5
第 12 週（幾何平均値）	20.2	23.9	25.6	28.6
平均変化率	-13.4	4.5	-5.3	3.7
95%信頼区間 [a]	(-24.71, -0.37)	(-9.50, 20.64)	(-18.17, 9.51)	(-9.48, 18.88)
p 値 [b]	0.5283	0.5283	0.3929	
血漿 NT-proANP（pg/mL）	(N=35)	(N=34)	(N=34)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	2011.6	1917.4	2306.0	2494.0
第 12 週（幾何平均値）	1803.4	1840.9	2125.8	2587.0
平均変化率	-9.5	-4.8	-4.3	4.3
95%信頼区間 [a]	(-21.96, 5.00)	(-18.24, 10.79)	(-17.79, 11.47)	(-9.72, 20.56)
p 値 [b]	0.2692	0.2692	0.2692	

Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 Table 11

ANCOVA=共分散分析，BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，ITT= intent-to-treat，LOCF= last observation carried forward，NT-proANP=心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，NT-proBNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，QD=1 日 1 回，RAAS=レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

a. 投与群内のベースラインからの平均変化率の 95%信頼区間（両側）は，投与群および施設を因子，ベースラインを共変量とする ANCOVA に基づき算出した。

b. 調整済み p 値。プラセボ群との比較は有効な最小用量を決定するために線形傾向対比を用いて規定していた逐次検定法に基づき実施した。片側 2.5%で検定した。p 値は投与群および施設を因子，ベースラインを共変量とする ANCOVA に基づき算出した。

4.1.3.2. 高カリウム血症のリスク最小化策

A6141114 試験の計画当時，EPHESUS 試験は既に終了しており，EMPHASIS-HF 試験は進行中であった。EPHESUS 試験において，ACE 阻害薬，ARB との併用割合が高く，A6141114 試験も高い併用割合が予想されていた。心不全治療の実臨床において ACE 阻害薬または ARB の併用割合が高いことを考慮し，高カリウム血症のリスクを最小化するために，低用量である 25 mg QD から投与を開始することとした。

4.1.3.3. 外国の第 3 相試験および臨床の使用経験

EPHESUS 試験は 25 mg QD を初期用量，50 mg QD を最大用量とし，本薬の安全性と有効性が確認された。その後，海外では心筋梗塞後心不全適応において 25 mg QD を初期用量，50 mg QD を最大用量とした用法・用量が承認された。EMPHASIS-HF 試験はこれらのことを踏まえ，EPHESUS 試験および海外の心筋梗塞後心不全適応の推奨用法・用量と同様に，25 mg QD を初期用量とした。

402 試験では血清アルドステロンを，011 試験では尿中アルドステロンをそれぞれ評価し，いずれの試験においても用量依存的な増加が認められたことから，日本人と外国人におけるエプレレノンの臨床推奨用量は同様であると考えた。

以上のことから，A6141114 試験は EPHESUS 試験および EMPHASIS-HF 試験と同様に，25 mg QD を初期用量とした。

4.1.4. 本邦の慢性心不全適応における初期用量の設定根拠

A6141114 試験の結果，有効性の主要評価項目である心血管死または心不全による入院の主解析では，エプレレノン群 33/111 例（29.7%），プラセボ群 36/110 例（32.7%）にみられ，ハザード比の点推定値［ハザード比（95%信頼区間）：0.85（0.53, 1.36）］が事前に規定した 1 を下回り，EMPHASIS-HF 試験と一貫した結果が得られた（2.7.3 Table 21）。有効性の副次評価項目でも，全死亡および心血管死を除いて全体的に主要評価項目と一貫した結果が得られた。安全性において，全体的に EMPHASIS-HF 試験と大きく変わらない結果が得られた。

EPHESUS 試験，EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験において，25 mg QD を初期用量とし，有効性と安全性が確認された。また，実臨床において ACE 阻害薬，ARB との併用が予想される。そこで，本邦の慢性心不全適応における初期用量は上記の臨床成績と安全性を考慮して 25 mg QD に設定した。

4.2. 本剤の最大用量（維持用量）を 50 mg 1 日 1 回に設定した根拠

4.2.1. EPHESUS 試験の最大用量の設定について

EPHESUS 試験の用法・用量は，主に 011 試験に基づいて設定した。

4.2.1.1. 鉱質コルチコイド受容体拮抗作用の検討

011 試験において，エプレレノンの鉱質コルチコイド受容体に対する拮抗作用を評価するために，尿中アルドステロン，血漿レニン（総レニンおよび活性レニン）を測定した（Table 51）。

尿中アルドステロン濃度は，エプレレノン群で用量依存的に増加した。また，ベースラインから第 12 週までの変化量について，エプレレノン 25 mg QD 群以外の実薬群（25 mg BID，50 mg QD および 100 mg QD）とプラセボ群との対比較において統計的に有意な差が認められ，そのうち 50 mg QD 群が最も大きい平均変化量となった[a]。

血漿総レニンについては，ベースラインから第 12 週までの変化量にエプレレノン 25 mg QD 群以外の実薬群とプラセボ群との対比較において，統計的に有意な差が認められた（Table 51）。血漿活性レニンについては，ベースラインから第 12 週までの変化量にエプレレノン 50 mg QD 群，100 mg QD 群とプラセボ群との対比較において，統計的に有意な差を認めた（Table 51）。血漿活性レニンについては，尿中アルドステロン濃度と同様に，第 12 週時のベースラインからの変化量はエプレレノン 50 mg QD 群で最も大きい平均変化量を示した。

また，ナトリウムおよびカリウムの腎排泄に対するエプレレノンの抗アルドステロン作用を評価するために尿中ナトリウム／カリウム比を測定した。尿中ナトリウム／カリウム比については，第 12 週の平均値において，いずれのエプレレノン群でもプラセボ群に比べて高い傾向にあり，100 mg QD 群とプラセボ群との対比較において統計的に有意な差が認められた[b]。

以上のことから，エプレレノンの鉱質コルチコイド受容体に対する薬理学的作用に用量依存性が示唆され，エプレレノン 50 mg QD はエプレレノン 100 mg QD と同程度の鉱質コルチコイド受容体拮抗作用が示された。

4.2.1.2. 黄体ホルモンへの作用の検討

エプレレノンは鉱質コルチコイド受容体に対する選択性が高く，プロゲステロン様および抗アンドロゲンプロファイルはスピロノラクトンよりも顕著に減弱化されている。この高い選択性により，特に非特異的ステロイド受容体結合に伴う副作用，すなわち性ホルモンに関連する副作用を避ける上でエプレレノンの方がスピロノラクトンよりも優れていると考える。011 試験では，エプレレノンの鉱質コルチコイド受容体に対する選択性を評価するために，黄体ホルモン［卵胞刺激ホルモン（FSH），エストラジオール，黄体形成ホルモン（LH）］の変化を測定した。

男性被験者においてエストラジオールは，第 12 週から第 16 週までの変化量については，統計的に有意な用量反応性が認められた[c]。

男性被験者の LH のベースラインから第 12 週までの変化量において，プラセボ群，エプレレノン 25 mg QD 群，25 mg BID 群および 50 mg QD 群とスピロノラクトン群の対比較で有意な差が認められた。一方で，最高用量であるエプレレノン 100 mg QD 群とスピロノラクトン群との対比較において統計的に有意な差は認められなかった[d]。

---

[a] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 8.4.1.2.1 項，Table T9.1.1～T9.1.2

[b] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 8.4.1.4.1 項，Table T21.1.1～T21.1.2

[c] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 8.4.1.3.2 項，Table T17.1.4～T17.1.5

[d] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 8.4.1.3.4 項，Table T19.1.1～T19.1.2

このように，エプレレノン 100 mg QD 群では，黄体ホルモンに対する選択性が低下する傾向が示唆されたが，011 試験においては，エプレレノンの高用量群で性ホルモンに関連する有害事象の発現率が明らかに高くなる傾向は認められなかった[a]。

以上の結果を踏まえて，鉱質コルチコイド受容体に対して競合拮抗する薬理的作用の強度が期待され，同時に選択性を併せ持つことが期待されるエプレレノン 50 mg QD が EPHESUS 試験における最大用量（維持用量）として設定した。

4.2.2. EMPHASIS-HF 試験の最大用量の設定について

EMPHASIS-HF 試験は，EPHESUS 試験が終了して心筋梗塞後の心不全の適応症が承認された後に計画した第 3 相試験であった。50 mg QD を最大用量に用いた EPHESUS 試験において，エプレレノンの有効性および安全性が確認されたため，EMPHASIS-HF 試験は EPHESUS 試験および心筋梗塞後の心不全の適応症と同様に最大用量を 50 mg 1 日 1 回とした。

4.2.3. A6141114 試験の最大用量の設定について

A6141114 試験の最大用量は，以下の観点から設定した。

4.2.3.1. 402 試験の成績

RAAS ホルモン濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率を Table 52 に示した。

薬理学的指標である血清アルドステロンは，エプレレノン 50 mg QD 群および 100 mg QD 群でプラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に増加し，用量依存性がみられた[b]。

血漿総レニンおよび血漿活性レニンについては，エプレレノン全用量群においてプラセボ群との有意差が認められた。

有害事象の要約を Table 53 に示した。因果関係を否定できない有害事象，重篤な有害事象および有害事象による投与中止の発現率は，いずれも各エプレレノン群とプラセボ群で同程度であり，エプレレノンの忍容性は良好であった。また，有害事象として報告された高カリウム血症[c]は，25 mg QD 群で 1 例，50 mg QD 群および 100 mg QD 群で各 2 例，プラセボ群で 3 例であり，高カリウム血症の発現率においてもプラセボ群と各エプレレノン群に差は認められなかった。有害事象，臨床検査値，バイタルサインおよび 12 誘導心電図の結果から，エプレレノンは各用量群において忍容性が高いことが示された。

[a] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 9.3.4.4 項，Table T49

[b] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 7.3.1.1 項

[c] MedDRA の基本語に「カリウム」が含まれる有害事象名のうち，低カリウム血症ではない有害事象を対象とした。

Table 53.　有害事象の要約（402 試験）

	エプレレノン						プラセボ	
	25 mg QD (N=37)		50 mg QD (N=39)		100 mg QD (N=38)		(N=38)	
有害事象	25	(67.6)	28	(71.8)	26	(68.4)	29	(76.3)
因果関係を否定できない有害事象	9	(24.3)	13	(33.3)	9	(23.7)	14	(36.8)
重篤な有害事象	2	(5.4)	4	(10.3)	2	(5.3)	2	(5.3)
有害事象による投与中止	6	(16.2)	7	(17.9)	3	(7.9)	3	(7.9)

Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T9.1，Table T9.4，Table T10，Table T11　例数（%）
QD=1 日 1 回

4.2.3.2. 外国の第 3 相試験および臨床の使用経験

EPHESUS 試験は 25 mg QD を初期用量，50 mg QD を最大用量とし，本薬の安全性と有効性が確認された。その後，海外では，心筋梗塞後の心不全適応において最大 50 mg QD の用量が承認され，実臨床においても本用量に安全性上の問題は確認されなかった。EMPHASIS-HF 試験ではこれらのことを踏まえ，EPHESUS 試験および海外の心筋梗塞後の心不全適応の推奨用法・用量と同様に，50 mg QD を最大用量とした。

402 試験では血清アルドステロンを，011 試験では尿中アルドステロンをそれぞれ評価し，いずれの試験においても用量依存的な増加が認められ，50 mg QD 以上の用量でプラセボ群と比べて統計的に有意な増加が認められたことから，日本人と外国人におけるエプレレノンの臨床的に推奨される最大用量は同様であると考えた。また，日本人においても 50 mg QD の用量で安全性に問題は認められなかった。

以上のことから，402 試験の結果に基づき，EMPHASIS-HF 試験と同様の用法・用量を用いることは臨床的に妥当であると考え，A6141114 試験も最大用量を 50 mg QD に設定した。

4.2.4. 本邦の慢性心不全適応における最大用量の設定根拠

EPHESUS 試験，EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験（4.1.4 項）において，50 mg QD を最大用量（維持用量）とし，有効性と安全性が確認された。そこで，本邦の慢性心不全適応における最大用量は上記の臨床成績に基づき，50 mg QD を最大用量に設定した。

4.3. 血清カリウム値による用量調節方法の設定根拠

4.3.1. EPHESUS 試験の用量調節方法の設定について

エプレレノンは，鉱質コルチコイド受容体を競合的に拮抗する作用を有する抗アルドステロン薬である。薬理学的な作用メカニズムとしてアルドステロン作用を抑制することでカリウムイオンの排泄が抑制されるため，高カリウム血症の発現に注意を払う必要がある。

上記を考慮し，高カリウム血症の発現を最小化するために，無作為割り付けの 1 週間後および 4 週以降に血清カリウム値に従って投与量を調節する規定を，NYHA 心機能分類クラス III-IV の重症心不全患者を対象とするスピロノラクトンの臨床試験（RALES 試験）[13] で用いた用量調節方法を参考に設定した。

RALES 試験では，スピロノラクトンまたはプラセボ 25 mg QD を初期用量とし，無作為割り付けの 1 週間後および 4 週間後，血清カリウム値に従って初期用量の維持または減量を設定した。無作為割り付けの 8 週間後，忍容性が良ければ，50 mg QD へ増量した。血清カリウム値が 5.6～5.9 mmol/L になった場合は減量とし，血清カリウム値が 6.0 mmol/L 以上になった場合は投与中断とした。

上記の調節方法を適用した RALES 試験において，スピロノラクトンは良好なリスク･ベネフィットを示したため，RALES 試験の経験を参考に，EPHESUS 試験における本薬の用量の調節方法を設定した。

4.3.2. EMPHASIS-HF 試験の用量調節方法の設定について

EMPHASIS-HF 試験は，EPHESUS 試験が終了し，心筋梗塞後の心不全の適応症が承認された後に計画した第 3 相試験であった。血清カリウム値に基づく用量調節方法を用いた EPHESUS 試験において，エプレレノンの有効性および安全性が確認されたため，EMPHASIS-HF 試験は EPHESUS 試験および心筋梗塞後心不全の適応症の用量調節方法を適用した。

4.3.3. A6141114 試験の用量調節方法の設定について

本用量調節方法に従って実施された EPHESUS 試験において，エプレレノンは良好なリスク・ベネフィットを示した。心筋梗塞後心不全の適応を取得した際，この調節方法が推奨用法・用量となった。その後，EMPHASIS-HF 試験は EPHESUS 試験で規定された心筋梗塞後心不全の適応症の用量調節方法を適用した。

402 試験の成績を踏まえて，日本人と外国人における本薬の臨床推奨用量は同様と推定されたこと，上述のように EMPHASIS-HF 試験は EPHESUS 試験と同様の用量調節方法を用いたこと，外国ではこの調節方法により心筋梗塞後心不全の適応症が承認された後，安全性上の問題が確認されなかったことから，A6141114 試験も同様な調節方法を採用した。

4.3.4. 本邦の慢性心不全適応における用量調節方法の設定根拠

EPHESUS 試験，EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験（4.1.4 項）において，血清カリウム値に基づき用量調節を行い，有効性と安全性が確認された。そこで，本邦の慢性心不全適応における用量調節方法は上記の臨床成績に基づき，血清カリウム値に基づき調整する方法を採用した。

4.4. 腎機能低下患者における用法・用量の設定根拠

4.4.1. EMPHASIS-HF 試験の eGFR 30～49 mL/min/1.73 m^2 [a]の被験者における投与方法の設定

EMPHASIS-HF 試験が計画された当時，欧州における本薬の承認適応症は心筋梗塞後の心不全のみであり，この適応においては CrCL 50 mL/min 未満の患者への投与は禁忌としていた（米国における禁忌は CrCL 30 mL/min 以下であった）。しかしながら，慢性心不全では腎機能が低下している患者が多いことを考慮し，EMPHASIS-HF 試験のデザイン時には，欧州では禁忌であった

[a] EMPHASIS-HF 試験の試験実施計画書の記載の原文に基づき「30～49 mL/min/1.73 m^2」と転記したが，eGFR の区分としては「30～＜50 mL/min/1.73 m^2」であった。

中等度の腎機能低下患者（ベースライン時 eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2）に対しても安全性に配慮しながら投与できる方法を検討することとした。具体的には，欧州においてeGFR 50 mL/min/1.73 m^2 未満の患者における投与経験はなかったことを考慮し，安全性確保の観点から腎機能低下患者においては高カリウム血症が発現するリスクを最小化するために，ベースライン時 eGFR 30～49 mL/min/1.73 m^2 [a]の被験者には，エプレレノン 25 mg またはプラセボを隔日投与し，忍容性が良ければ 25 mg QD に増量するという投与量の調整方法を採用した。

上記の腎機能低下患者における投与方法はEMPHASIS-HF試験終了まで継続され, EMPHASIS-HF試験では，腎機能低下患者においても本薬の有用性が示された（2.7.3 Table 37）。

4.4.2. 本邦の慢性心不全の開発において, eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の患者を投与対象とした理由および妥当性

既承認効能・効果である高血圧症では，中等度以上の腎機能障害（CrCL が 50 mL/min 未満）のある患者は禁忌である。今回の慢性心不全の開発においては，慢性心不全の病態や患者背景，医療ニーズ等を考慮した上，中等度の腎機能障害のある患者（eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2）を投与対象とした。

心不全は生活習慣病の高血圧症と異なり，すべての心疾患の終末像と言われており，心不全患者は日常生活が著しく障害され，生活の質は低下し，突然死の頻度も高く，生命予後は極めて悪いとされている。厚生労働省の統計によると，本邦では心疾患はすべての死因の 15.5%を占め，悪性新生物に次いで第 2 位となっている[b]。心疾患による死因のうち，心不全死は最も多く，すべての死因の 5.5%を占めている[c]。本邦の疫学データから，心不全患者の 1 年死亡率は約 7～9%と報告されている[14,15,16]。また, 慢性心不全の患者では, 腎機能が低下している患者が多く認められる。CHART[15] および CHART-2 試験 [16] では，本邦の stage C/D の心不全患者の約半数が慢性腎臓病（CKD）を合併していた。JCARE-CARD 試験[17]では，約 7 割の心不全患者が CKD を合併していた。このような患者においては，適切に安全管理を行いながら本剤による治療を行うことで，リスクを上回る治療上の有益性を得ることが可能と考える。

以上の観点から，リスク・ベネフィットのバランスを考慮し，投与量調整を行うことにより腎機能が低下した慢性心不全患者も本薬の投与対象とする臨床試験を計画した。すなわち，EMPHASIS-HF 試験と同様に，A6141114 試験も eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の中等度の腎機能低下の患者を投与対象とした。

A6141114 試験の実施中に結果が得られたEMPHASIS-HF試験により, 腎機能低下患者（eGFR 30～<60 mL/min/1.73 m^2）においても本薬の有効性および安全性が示された（2.7.3 Table 37）。この結

[a] EMPHASIS-HF 試験の試験実施計画書の記載の原文に基づき「30～49 mL/min/1.73 m^2」と転記したが，eGFR の区分としては「30～＜50 mL/min/1.73 m^2」であった。

[b] 厚生労働省　平成 23 年人口動態統計月報年計（概数）の概況，結果の概要 3 の(2)
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai11/kekka03.html#k3_2（2015 年 11 月閲覧）

[c] 厚生労働省　平成 23 年人口動態統計月報年計（概数）の概況，統計表 第 6 表
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai11/toukei06.html（2015 年 11 月閲覧）

果により，欧州では慢性心不全の適応追加が承認され，その際に中等度の腎機能障害患者も投与可能となった。EMPHASIS-HF 試験の成績および欧州の適応追加を受け，A6141114 試験は中等度の腎機能が低下した患者（eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2）を投与対象とした開発を継続したことは妥当であったと考える。

4.4.3. A6141114 試験の eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者における投与方法の設定

A6141114 試験の目的は EMPHASIS-HF 試験との一貫性の評価であること，402 試験の成績を踏まえて日本人と外国人における本薬の臨床推奨用量は同様と推定されたこと，さらに本邦では eGFR <50 mL/min/1.73 m^2 の患者における投与経験がなかったことも考慮し，EMPHASIS-HF 試験と同じ用法・用量を適用した。すなわち，安全性確保の観点から腎機能低下患者においては高カリウム血症が発現するリスクを最小化する目的で，ベースライン時 eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者には，25 mg EOD から開始し，忍容性が良ければ 25 mg QD に増量するという投与量の調整法を採用した。

4.4.4. 慢性心不全適応症における腎機能低下患者の使用上の注意について

4.4.4.1. 欧州での腎機能低下患者における使用上の注意の設定について

EMPHASIS-HF 試験の主要評価項目および副次評価項目の部分集団解析の結果から，ベースライン時 eGFR が 30～<60 mL/min/1.73 m^2 である被験者群とベースライン時 eGFR が ≥60 mL/min/1.73 m^2 である被験者群の両方においてエプレレノンの有効性が確認された。さらに，ベースライン時 eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者群は，ベースライン時 eGFR が 50～<60 mL/min/1.73 m^2 の被験者群とほぼ同様の結果であり，全体の主解析の結果と同様であった（2.5.6 Table 22）。以上の通り，ベースライン時 eGFR にかかわらず，有効性が確認された。

EMPHASIS-HF 試験における安全性の成績について，eGFR の程度別（eGFR <50 mL/min/1.73 m^2，eGFR 50～<60 mL/min/1.73 m^2，eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2）の解析を 2.7.4 Table 66 に示した。いずれの集団においても良好な忍容性が確認された。

EMPHASIS-HF 試験の成績に基づき，欧州において[redacted]，慢性心不全の効能追加を目的とする承認申請がされた。[redacted]用法・用量に関する議論の中で，eGFR <50 mL/min/1.73 m^2，eGFR 50～<60 mL/min/1.73 m^2，eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2 いずれの集団においても同程度の有効性・安全性が確認されたため，用量調整に用いる腎機能分類は米国腎臓財団（NKF）ガイドライン[18]による分類と整合することが妥当であると判断した。その結果，欧州では，CrCL 30～<60 mL/min の患者に初期用量および最大用量の調整を行うこととした（Table 54）。

Table 54.　EMPHASIS-HF 試験および英国慢性心不全適応における用法・用量

腎機能	EMPHASIS-HF 試験		英国慢性心不全適応の用法・用量	
	eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2	eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2	CrCL 30～60 mL/min	CrCL >60 mL/min
初期用量	25 mg EOD	25 mg QD	25 mg EOD	25 mg QD
最大用量	25 mg QD	50 mg QD	25 mg QD	50 mg QD
用量調節	血清カリウム値に基づいて調節する			

CrCL=クレアチニンクリアランス，eGFR=推算糸球体濾過量，EOD=隔日，QD=1 日 1 回

4.4.4.2. 本邦での腎機能低下患者における使用上の注意の設定について

本邦では，A6141114 試験の試験で得られた結果，ならびに既承認効能・効果での注意喚起との整合性を考慮し，CrCL 30～<50 mL/min の患者において初期用量および最大用量の調整を行うことを設定した。その理由を以下に記載する。

1. EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験の両試験において，ベースライン時 eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2 と eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2 で投与方法のグループを分けた。両試験の結果より試験で用いたデザインに沿って，本邦の用法・用量を設定することは妥当であると考えた。

2. eGFR のカットオフ値を 50 mL/min/1.73 m^2 から 60 mL/min/1.73 m^2 に変更する場合，eGFR 50～<60 mL/min/1.73 m^2 の集団の最大用量は試験に用いられた 50 mg QD から 25 mg QD になる。EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験の成績において，eGFR 50～<60 mL/min/1.73 m^2 の集団において，用量を減量させる必要性を示唆する安全性上の問題は確認されなかった。

3. 本薬の既承認効能・効果である高血圧症では，中等度以上の腎機能障害を CrCL 50 mL/min 未満と定義している。添付文書内での整合性も考慮し，同じ腎機能分類を使用することは妥当であると考えた。

以上の理由から，試験デザインに沿って，CrCL が 30～<50 mL/min の患者において「本薬 25 mg を 1 日 1 回隔日から投与を開始し，忍容性が良好であれば投与開始後から 4 週間以内に 25 mg 1 日 1 回へ増量する」とした（Table 55）。なお，慢性心不全の効能において腎機能の指標として CrCL を採用する妥当性は次の項に述べる。

Table 55.　A6141114 試験および本邦の慢性心不全適応における用法・用量（案）

腎機能	A6141114 試験		国内慢性心不全適応の用法・用量（案）	
	eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2	eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2	CrCL 30～<50 mL/min	CrCL ≥50 mL/min
初期用量	25 mg EOD	25 mg QD	25 mg EOD	25 mg QD
最大用量	25 mg QD	50 mg QD	25 mg QD	50 mg QD
用量調節	血清カリウム値に基づいて調節する			

CrCL=クレアチニンクリアランス，eGFR=推算糸球体濾過量，EOD=隔日，QD=1 日 1 回

4.5. 慢性心不全における用法・用量において腎機能の指標に CrCL を採用することの妥当性

4.5.1. CrCL と eGFR

CrCL（mL/min）は，内因性のクレアチニンがほぼ一定に産生され，またそのほとんどが糸球体濾過により体外に排泄されることを踏まえて考案された腎機能の指標である。CrCL は個体あたりの値が算出されるため，個々の体格の影響が反映された指標となっている。正確には 24 時間の蓄尿による尿中クレアチニン濃度と尿量，血清クレアチニン濃度を用いて算出する。ただし，この 24 時間法による CrCL の算出では不完全な蓄尿による誤差が生じるという欠点があり，さらにクレアチニンの一部は尿細管で分泌されるため，CrCL は正確に測定しても真の糸球体濾過量よりも高めの値を示す。また日常診療においては，24 時間の蓄尿を常に行うことは困難であることから，血清クレアチニンと年齢，体重，性別を用いた Cockcroft-Gault 式等の簡易推定式による値が広く用いられている。

eGFR（mL/min/1.73 m^2）は，CKD の診断に用いられる腎機能の指標である。また，本邦の CKD 診療ガイド（2012 年版）[19]では，血清クレアチニン，性別および年齢を用いた日本人に適合した推定式が設定されていることから，この指標を用いることにより日本人での CKD の診断がより適切に行われていると考えられる。しかしながら，この eGFR の推算式は，体表面積が 1.73 m^2 の標準的な体型（170 cm，63 kg）に補正した場合の eGFR（mL/min/1.73 m^2）を算出する簡易法であることから，より正確な腎機能評価を要する場合には，イヌリンクリアランスや蓄尿による CrCL の測定を行うことが望ましいとされている。腎機能に基づく薬物投与量の設定においては，体表面積の小さな患者では eGFR（mL/min/1.73 m^2）をそのまま用いると過剰投与の危険性があるため，体表面積あたりではない値（mL/min）に変換することが推奨されている。

CrCL と eGFR のそれぞれのメリット，デメリットを Table 56 に示した。

Table 56. CrCL と eGFR の比較 [19]

腎機能の指標	メリット	デメリット
CrCL	・体格の影響を反映した個体あたりの指標である。	・真の糸球体濾過量よりも高値を示す傾向にある。
eGFR	・CKD の診断に用いられる標準的指標である。 ・日本人に適合した推定式が設定されている。	・体表面積が 1.73 m^2 の標準的な体型（170 cm，63 kg）に補正した場合の値であるため，薬物投与量の設定にそのまま用いることは推奨されない。

4.5.2. 臨床試験における CrCL と eGFR 使用の経緯

011 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日，EPHESUS 試験は 1999 年 12 月 27 日～2002 年 11 月 30 日，402 試験は[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された。これらの試験開始時には，一般的に汎用されていた CrCL を腎機能の評価指標として採用していた。

その後，2005 年に現在世界で標準的に用いられている NKF のガイドラインの中で eGFR を用いた腎機能の分類が発表された[18]。本邦においても，2007 年の「CKD 診療ガイド」初版から eGFR が提唱されてきた[19]。

このように, CKD の診断に使用する腎機能の指標に eGFR を使用することがガイドラインにも記載されるようになってから，2006 年に開始された EMPHASIS-HF 試験，2010 年に開始された A6141114 試験においては eGFR を腎機能の評価指標として採用した。

このように，エプレレノンの開発においては，試験が実施された時期に CKD の診断の指標として適切と考えられる腎機能の指標を用いて試験を実施した。また，A6141114 試験においては，EMPHASIS-HF 試験との一貫性評価を目的としているため，EMPHASIS-HF 試験の評価指標に合わせることも eGFR を使用した理由の 1 つであった。

4.5.3. 本剤の慢性心不全の用法・用量における腎機能の指標に CrCL を用いる理由

上述の通り，EMPHASIS-HF 試験および A6141114 試験では CKD の診断の指標として用いられている eGFR（mL/min/1.73 m^2）に基づいて投与量を調節して試験を実施した。しかし，体表面積で補正された値である eGFR では，実診療においてより多様な患者に投与される場合，特に体格の小さな患者においては実際の腎機能よりも高めに見積もってしまう可能性がある。一方，CrCL は真の糸球体濾過量よりは高めに見積もられる可能性はあるものの，個々の患者の体格を反映した指標である。どちらも糸球体濾過量を推定する指標として広く認識された腎機能の指標である。

本剤においては，既承認適応症である高血圧において既に禁忌等での腎機能の指標として CrCL を用いていることから，添付文書内での整合性も考慮し，慢性心不全適応の添付文書での腎機能の指標は CrCL を用いることとした。

5. 効果の持続，耐薬性

効果の持続および耐薬性については検討していない。

6. 付録

Table 57.　有効性試験の主な結果（A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験，EPHESUS 試験）

試験	国内試験 A6141114 試験		外国試験 EMPHASIS-HF 試験		外国試験 EPHESUS 試験	
対象患者	慢性心不全患者 （NYHA 心機能分類クラス II～IV）		慢性心不全患者 （NYHA 心機能分類クラス II）		急性心筋梗塞後の心不全患者 （NYHA 心機能分類クラス I～IV）	
投与群	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)	エプレレノン (N=1364)	プラセボ (N=1373)	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
評価項目	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
	ハザード比（95%信頼区間）[a]		ハザード比（95%信頼区間）[b]		ハザード比（95%信頼区間）[c]	
心血管死または心不全による入院	33 (29.7)	36 (32.7)	249 (18.3)	356 (25.9)	NA	
	0.85 (0.53, 1.36)		0.630 (0.535, 0.741)			
心血管死，心不全による入院または心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量	42 (37.8)	45 (40.9)	NA		NA	
	0.86 (0.56, 1.31)					
全死亡または心不全による入院	NA		270 (19.8)	376 (27.4)	NA	
			0.647 (0.552, 0.757)			
全死亡	17 (15.3)	10 (9.1)	171 (12.5)	213 (15.5)	425/3189 (13.3)	493/3179 (15.5)
	1.77 (0.81, 3.87)		0.761 (0.622, 0.932)		0.85 (0.75, 0.97)	
心血管死	14 (12.6)	6 (5.5)	147 (10.8)	185 (13.5)	359/3189 (11.3)	424/3179 (13.3)
	2.40 (0.92, 6.24)		0.757 (0.609, 0.941)		0.83 (0.72, 0.96)	
すべての入院	45 (40.5)	58 (52.7)	408 (29.9)	491 (35.8)	NA	
	0.65 (0.44, 0.97)		0.768 (0.673, 0.876)			
心不全による入院	27 (24.3)	33 (30.0)	164 (12.0)	253 (18.4)	NA	
	0.75 (0.45, 1.25)		0.576 (0.473, 0.702)			
全死亡またはすべての入院	48 (43.2)	61 (55.5)	462 (33.9)	569 (41.4)	1642/3189 (51.5)	1728/3179 (54.4)
	0.66 (0.45, 0.97)		0.751 (0.664, 0.849)		0.93 (0.87, 1.00)	
心不全死または心不全による入院	29 (26.1)	33 (30.0)	170 (12.5)	262 (19.1)	NA	
	0.81 (0.49, 1.33)		0.577 (0.475, 0.701)			
心血管イベントによる入院	35 (31.5)	44 (40.0)	304 (22.3)	399 (29.1)	651/3189 (20.4)	711/3179 (22.4)
	0.70 (0.45, 1.10)		0.694 (0.598, 0.806)		0.89 (0.80, 0.99)	

Table 57. 有効性試験の主な結果（A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験，EPHESUS 試験）

試験	国内試験 A6141114 試験		外国試験 EMPHASIS-HF 試験		外国試験 EPHESUS 試験	
対象患者	慢性心不全患者 （NYHA 心機能分類クラス II～IV）		慢性心不全患者 （NYHA 心機能分類クラス II）		急性心筋梗塞後の心不全患者 （NYHA 心機能分類クラス I～IV）	
投与群	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)	エプレレノン (N=1364)	プラセボ (N=1373)	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
評価項目	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
	ハザード比（95%信頼区間）[a]		ハザード比（95%信頼区間）[b]		ハザード比（95%信頼区間）[c]	
心血管死または心血管イベントによる入院	NA		NA		820/3189 (25.7)	921/3179 (29.0)
					0.87 (0.79, 0.95)	
心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量	38 (34.2)	43 (39.1)	NA		NA	
	0.83 (0.53, 1.28)					
致死性または非致死性心筋梗塞	1 (0.9)	1 (0.9)	45 (3.3)	33 (2.4)	NA	
	1.11 (0.07, 17.85)		1.316 (0.839, 2.064)			
心血管死または非致死性の急性心筋梗塞	NA		NA		533/3189 (16.7)	603/3179 (19.0)
					0.87 (0.78, 0.98)	
致死性または非致死性脳卒中	3 (2.7)	4 (3.6)	21 (1.5)	26 (1.9)	NA	
	0.79 (0.18, 3.53)		0.789 (0.443, 1.406)			
心房細動または心房粗動の新規発症	4 (3.6)	2 (1.8)	32/950 [d] (3.4)	52/937 [d] (5.5)	NA	
	2.11 (0.39, 11.56)		0.585 (0.376, 0.910)			
糖尿病の新規発症	1 (0.9)	2 (1.8)	34/904 [e] (3.8)	40/973 [e] (4.1)	NA	
	0.51 (0.05, 5.66)		0.885 (0.559, 1.400)			
腎機能悪化による入院	2 (1.8)	2 (1.8)	9 (0.7)	8 (0.6)	NA	
	1.13 (0.16, 8.04)		0.971 (0.366, 2.578)			
高カリウム血症による入院	0	0	4 (0.3)	3 (0.2)	NA	
			1.154 (0.251, 5.312)			

Source: Table 21, Table 23, Table 28, Table 29, Table 32, Table 33

NYHA=ニューヨーク心臓協会，NA=該当なし，eGFR=推算糸球体濾過量，LVEF=左室駆出率，BMI=body mass index，HR=心拍数，SBP=収縮期血圧，LBB=左脚

a. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

b. 投与群を主因子とし，年齢，eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2），LVEF，BMI，ヘモグロビン，HR，SBP，糖尿病，高血圧の病歴，心筋梗塞の既往，ベースラインの LBB ブロックおよび QRS ならびに心房細動を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

c. ハザード比は地域で層別し，投与群を因子とした比例ハザードモデルに基づく。Wald 型の 95%信頼区間
d. 心房細動の病歴がある被験者は除外
e. 糖尿病の病歴がある被験者は除外

7. 参考文献

1 循環器病の診断と治療に関するガイドライン.慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf（2014 年 11 月閲覧）

2 The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987(23); 316:1429-35.

3 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327(10):685-91.

4 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325(5):293-302.

5 Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362(9386):772-6.

6 Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349(20):1893-906.

7 Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345(23):1667-75.

8 McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362(9386):767-71.

9 Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. J Card Fail. 1996; 2(1):47-54.

10 Struthers AD. Why does spironolactone improve mortality over and above an ACE inhibitor in chronic heart failure? Br J Clin Pharmacol 1999; 47(5):479-82.

11 MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces the early morning rise in heart rate in heart failure patients. Cardiovasc Res 1997; 35(1):30-4.

12 Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. Hypertension 1994; 24(5):571-5.

13 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341(10):709-17.

14 Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al. JCARE-CARD Investigators. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). Circ J. 2009; 73:1893-900.

15 Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. CHART Investigators. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. Circ J. 2004; 68:427-34.

[16] Shiba N, Nochioka K, Miura M, et al. CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. Circ J. 2011; 75:823-33.

[17] Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. Chronic Kidney Disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). Circ J. 2009; 73:1442-7.

[18] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005; 67:2089-100.

[19] CKD 診療ガイド 2012. 日本腎臓学会編
http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKDguide2012.pdf（2015 年 11 月閲覧）

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
略語・用語の定義一覧 8
1. 医薬品への曝露 9
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 9
1.1.1. 安全性評価に用いた試験 9
1.1.2. 安全性データの評価および解析方法 10
1.1.2.1. 解析対象集団 10
1.1.2.2. 有害事象 11
1.1.2.3. 死亡およびその他の重篤な有害事象 11
1.1.2.4. 有害事象による中止 12
1.1.2.5. 臨床検査値異常 12
1.1.2.6. バイタルサイン 12
1.2. 全般的な曝露状況 12
1.2.1. 402 試験 12
1.2.2. A6141114 試験 12
1.2.3. EMPHASIS-HF 試験 14
1.2.4. EPHESUS 試験 15
1.2.5. 011 試験 15
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 15
1.3.1. 402 試験 15
1.3.2. A6141114 試験 15
1.3.3. EMPHASIS-HF 試験 17
1.3.4. EPHESUS 試験 19
1.3.5. 011 試験 19
2. 有害事象 19
2.1. 有害事象の解析 19
2.1.1. 比較的よくみられる有害事象 19
2.1.1.1. 402 試験 19
2.1.1.2. A6141114 試験 25
2.1.1.3. EMPHASIS-HF 試験 29
2.1.1.4. EPHESUS 試験 31

2.1.1.5. 011 試験 39
2.1.2. 死亡 39
2.1.2.1. 402 試験 39
2.1.2.2. A6141114 試験 39
2.1.2.3. EMPHASIS-HF 試験 40
2.1.2.4. EPHESUS 試験 40
2.1.2.5. 011 試験 40
2.1.3. その他の重篤な有害事象 41
2.1.3.1. 402 試験 41
2.1.3.2. A6141114 試験 42
2.1.3.3. EMPHASIS-HF 試験 46
2.1.3.4. EPHESUS 試験 47
2.1.3.5. 011 試験 49
2.1.4. その他の重要な有害事象 49
2.1.4.1. 投与中止に至った有害事象 49
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 54
2.1.5.1. 器官別の有害事象 54
2.1.5.2. 高カリウム血症 58
2.1.5.3. 低カリウム血症 61
2.1.5.4. 腎機能関連の有害事象 62
2.1.5.5. 性ホルモン関連の有害事象 66
2.2. 個別有害事象の文章による説明 68
3. 臨床検査値の評価 68
3.1. 臨床検査値のベースラインからの変化，臨床検査値異常 68
3.1.1. 402 試験 68
3.1.2. A6141114 試験 69
3.1.3. EMPHASIS-HF 試験 71
3.1.4. EPHESUS 試験 71
3.1.5. 011 試験 72
3.2. 高カリウム血症および低カリウム血症 72
3.2.1. 402 試験 72
3.2.2. A6141114 試験 72

3.2.3. EMPHASIS-HF 試験 73
3.2.4. EPHESUS 試験 73
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 74
4.1. バイタルサイン 74
4.1.1. 402 試験 74
4.1.2. A6141114 試験 75
4.1.3. EMPHASIS-HF 試験 75
4.1.4. EPHESUS 試験 75
4.1.5. 011 試験 76
4.2. 身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 76
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 76
5.1. 内因性要因 76
5.1.1. 年齢 76
5.1.1.1. A6141114 試験 76
5.1.1.2. EMPHASIS-HF 試験 79
5.1.2. 基礎心疾患 81
5.1.2.1. 402 試験 81
5.1.2.2. 基礎心疾患（虚血性または非虚血性） 84
5.1.2.3. 特発性拡張型心筋症 86
5.1.3. 腎機能 88
5.1.3.1. A6141114 試験 88
5.1.3.2. EMPHASIS-HF 試験 92
5.2. 外因性要因 97
5.3. 薬物相互作用 97
5.4. 妊娠および授乳時の使用 97
5.5. 過量投与 97
5.6. 薬物乱用 97
5.7. 離脱症状および反跳現象 97
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 97
6. 市販後データ 98
7. 付録 99
8. 参考文献 99

LIST OF TABLES

Table 1. 本承認申請に含めた臨床試験の一覧 9
Table 2. 治験薬の投与期間（A6141114 試験） 13
Table 3. 全体および eGFR 値別の治験薬の投与量（A6141114 試験） 13
Table 4. 投与期間（FAS[a]）（EMPHASIS-HF 試験） 14
Table 5. 治験薬の投与量（FAS[a]）（EMPHASIS-HF 試験） 15
Table 6. 人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（FAS）（A6141114 試験） 16
Table 7. 人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（FAS）（EMPHASIS-HF 試験） 18
Table 8. いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象 （402 試験） 21
Table 9. いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（NYHA 心機能分類別）（402 試験） 22
Table 10. NYHA 心機能分類別の因果関係を問わない有害事象の要約（A6141114 試験） 26
Table 11. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない主な有害事象（A6141114 試験） 27
Table 12. 有害事象の要約（EMPHASIS-HF 試験） 29
Table 13. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験） 30
Table 14. NYHA 心機能分類別の因果関係を問わない有害事象の要約（EPHESUS 試験） 32
Table 15. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（重症度別）（EPHESUS 試験） 33
Table 16. 死亡例の一覧（402 試験） 39
Table 17. 死亡例の一覧（011 試験） 41
Table 18. 重篤な有害事象の一覧（402 試験） 42
Table 19. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 2 例以上の被験者に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象（A6141114 試験） 44
Table 20. いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象（EMPHASIS-HF 試験） 46
Table 21. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 1%以上の被験者に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象 （EPHESUS 試験） 48
Table 22. NYHA 心機能分類別の治験薬の投与中止に至った有害事象（A6141114 試験） 50

Table 23. いずれかの投与群で 0.2%以上の被験者に認められた投与中止に至った有害事象（EMPHASIS-HF 試験） 51
Table 24. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 0.2%以上の被験者に認められた投与中止に至った有害事象（EPHESUS 試験） 53
Table 25. 因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約（402 試験） 54
Table 26. 因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約（A6141114 試験） 55
Table 27. 因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約（EMPHASIS-HF 試験） 56
Table 28. 因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約（EPHESUS 試験） 57
Table 29. NYHA 心機能分類別の高カリウム血症ならびに低カリウム血症に関する有害事象（A6141114 試験） 58
Table 30. NYHA 心機能分類別の高カリウム血症ならびに低カリウム血症に関する有害事象（EPHESUS 試験） 60
Table 31. 器官別大分類「泌尿器系障害」に該当する有害事象（402 試験） 62
Table 32. 器官別大分類「腎および尿路障害」に該当する有害事象（A6141114 試験） 63
Table 33. 器官別大分類「腎および尿路障害」に該当する有害事象（EMPHASIS-HF 試験） 64
Table 34. 器官別大分類「泌尿器系障害」に該当する有害事象（EPHESUS 試験） 65
Table 35. 器官別大分類「生殖系および乳房障害」に該当する有害事象（EMPHASIS-HF 試験） 66
Table 36. 器官別大分類「女性生殖（器）障害」または「男性生殖（器）障害」に該当する有害事象（EPHESUS 試験） 67
Table 37. 治験薬の投与後に認められた臨床検査値異常（402 試験） 69
Table 38. 臨床検査値異常（A6141114 試験） 70
Table 39. 治験薬の投与後に認められた臨床検査値異常（EMPHASIS-HF 試験） 71
Table 40. 高カリウム血症の発現率（402 試験） 72
Table 41. 高カリウム血症および低カリウム血症の発現率（A6141114 試験） 73
Table 42. 高カリウム血症および低カリウム血症の発現率（EMPHASIS-HF 試験） 73
Table 43. 高カリウム血症および低カリウム血症の発現率（EPHESUS 試験） 74
Table 44. ベースラインから第 12 週までのバイタルサインの平均変化量（402 試験） 74
Table 45. ベースラインから最終評価時までのバイタルサインの平均変化量 （A6141114 試験） 75
Table 46. ベースラインから最終評価時までのバイタルサインの平均変化量（EMPHASIS-HF 試験） 75
Table 47. ベースラインから最終評価時までのバイタルサインの平均変化量（EPHESUS 試験） 76

Table 48. 年齢別（75 歳未満, 75 歳以上）の因果関係を問わない有害事象の要約（A6141114 試験） 77
Table 49. いずれかの投与群またはいずれかの年齢群（75 歳未満，75 歳以上）で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験） 78
Table 50. 年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の因果関係を問わない有害事象の要約（EMPHASIS-HF 試験） 80
Table 51. いずれかの投与群またはいずれかの年齢群（75 歳未満，75 歳以上）で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験） 80
Table 52. いずれかの投与群 2 例以上の被験者に認められた心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれている集団と含まれていない集団別の因果関係を問わない有害事象（402 試験） 82
Table 53. 心不全の基礎心疾患別の有害事象の要約（A6141114 試験） 84
Table 54. 基礎心疾患別の高カリウム血症および低カリウム血症に関する有害事象（A6141114 試験） 85
Table 55. 心不全の基礎心疾患別の有害事象の要約（EMPHASIS-HF 試験） 85
Table 56. 心不全の基礎心疾患別の高カリウム血症および低カリウム血症に関する有害事象（EMPHASIS-HF 試験） 86
Table 57. 特発性拡張型心筋症の部分集団における有害事象の要約（A6141114 試験） 86
Table 58. 特発性拡張型心筋症の部分集団の高カリウム血症および低カリウム血症に関する有害事象（A6141114 試験） 87
Table 59. 特発性拡張型心筋症の部分集団における有害事象の要約（EMPHASIS-HF 試験） 87
Table 60. 特発性拡張型心筋症の部分集団の高カリウム血症および低カリウム血症に関する有害事象（EMPHASIS-HF 試験） 88
Table 61. eGFR 別の有害事象の要約（A6141114 試験） 89
Table 62. 臨床検査値による高カリウム血症 [a] および低カリウム血症 [b] の発現率（A6141114 試験） 89
Table 63. 基本語に「カリウム」を含む有害事象（A6141114 試験） 90
Table 64. 有害事象による投与中止のうち，基本語に「カリウム」を含む有害事象（A6141114 試験） 91
Table 65. 副次評価項目の結果（腎機能悪化および高カリウム血症による入院例数）（A6141114 試験） 91
Table 66. eGFR 別の有害事象の要約（EMPHASIS-HF 試験） 93
Table 67. 臨床検査値による高カリウム血症 [a] および低カリウム血症 [b] の発現率（EMPHASIS-HF 試験） 94
Table 68. 基本語に「カリウム」を含む有害事象（EMPHASIS-HF 試験） 95

Table 69. 投与中止に至った有害事象のうち基本語に「カリウム」を含む事象（EMPHASIS-HF 試験） 96

Table 70. 副次評価項目（腎機能悪化および高カリウム血症による入院例数）の結果（FAS[a]）（EMPHASIS-HF 試験） 96

略語・用語の定義一覧

略語，用語	省略していない表現または定義
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
BID	Bis in die (twice a day)：1日2回
BL	baseline：ベースライン
BMI	body mass index：ボディ・マス・インデックス
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
DSMC	Data Safety Monitoring Committee：独立データモニタリング委員会
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
GGT	γ-glutamyltransferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase：グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
J-ART	Japanese-Adverse Reaction Terminology
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal：正常値下限
LOCF	last observation carried forward：時系列データの欠測を最直前のデータで補完する方法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH国際医薬用語集
NOS	not otherwise specified：詳細不明
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
QD	quodque die (once daily)：1日1回
ULN	upper limit of normal：正常値上限
RALES	Randomized Aldactone Evaluation Study
SD	standard deviation：標準偏差
SE	standard error：標準誤差
WHO-ART	World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

1.1.1. 安全性評価に用いた試験

本承認申請にはエプレレノンを用いた臨床試験 6 試験を含めた（Table 1）。このうち，本 2.7.4 項では，外国第 1 相試験 1 試験（NE3-01-02-058 試験）を除く 5 試験，すなわち日本人の症候性心不全患者を対象とした国内第 2 相用量反応試験［JE3[redacted]402 試験（以降，402 試験）］，日本人の慢性心不全患者を対象とした国内第 3 相試験（以降，A6141114 試験），外国人の慢性心不全患者を対象とした外国第 3 相試験［A6141079 試験（以降，EMPHASIS-HF 試験）］，外国人の急性心筋梗塞後の心不全患者を対象とした外国第 3 相試験[IE3-99-02-035 試験(以降, EPHESUS 試験）］および外国人の症候性心不全患者を対象とした外国第 2 相試験［IE3[redacted]011 試験（以降，011 試験）］の結果を提示した。なお，EMPHASIS-HF 試験については，2 回目の中間解析時にプラセボ群に対するエプレレノン群の優越性が事前に定められた試験中止基準に合致し，2010 年 5 月 26 日に被験者登録が中止されたため, 2010 年 5 月 25 日をデータカットオフ日としたデータを提示した。

本 2.7.4 項に提示していない NE3-01-02-058 試験の安全性データは 2.7.6 項「個々の試験のまとめ」に提示した。

Table 1.　本承認申請に含めた臨床試験の一覧

国内外	試験	開発相／試験デザイン／対象／投与期間	投与群	投与例数
慢性うっ血性心不全患者または健康被験者				
外国	NE3-01-02-058試験	第1相／2期，非盲検／慢性うっ血性心不全患者または健康被験者／単回および反復投与	エプレレノン 50 mg単回投与 50 mg QD反復投与	16[a]
慢性心不全または症候性心不全				
国内	JE3[redacted]402 試験	第 2 相／プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同／症候性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II～IV）／12 週間	エプレレノン 25 mg QD 50 mg QD 100 mg QD プラセボ	 37 39 38 38
	A6141114 試験	第 3 相／プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同／慢性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II～IV）／最長 48 ヵ月	エプレレノン 25 mg QD[b] プラセボ	111 110
外国	IE3[redacted]011 試験	第 2 相／プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同／症候性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II～IV）／16 週間	エプレレノン[c] 25 mg QD 25 mg BID 50 mg QD 100 mg QD スピロノラクトン プラセボ	 63 52 55 50 46 55
	A6141079（EMPHASIS-HF）試験	第 3 相／プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同／慢性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II）／イベントが 813 件集積されるまで[d]	エプレレノン[e] プラセボ	1360[f] 1369[f]

Table 1.　本承認申請に含めた臨床試験の一覧

国内外	試験	開発相／試験デザイン／対象／投与期間	投与群	投与例数
急性心筋梗塞後の心不全				
外国	IE3-99-02-035（EPHESUS）試験	第 3 相／プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同／急性心筋梗塞後の心不全患者（NYHA 心機能分類クラス I～IV）／死亡例が 1012 例に達するまで	エプレレノン プラセボ	3307 3301

QD=1 日 1 回，BID=1 日 2 回，DSMC=独立データモニタリング委員会，NYHA=ニューヨーク心臓協会

a 内訳：健康被験者 8 例，慢性うっ血性心不全患者 8 例

b 最初の 4 週間はエプレレノン 25 mg またはプラセボ（1 錠）を 1 日 1 回反復経口投与。ただし，eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者は隔日投与。無作為割り付け 1 週間後，血清カリウム値に従い投与量を調節し，その後も各来院時（2，3，4 ヵ月時は除く）に血清カリウム値に従い投与量を調節。

c 第 13 週以降は，用量を 2 倍に増量した。

d DSMC による 2 回目のレビュー時には 501 件の主要評価項目のイベントが解析およびレビューされ，プラセボ群に対するエプレレノン群の優越性が事前に定められた試験中止基準に合致したため，DSMC および治験調整委員会は被験者登録の中止を勧告した。この勧告を受け，2010 年 5 月 26 日に被験者登録を中止した。その後，治験実施計画書を改訂し，12 ヵ月間の非盲検期が追加された。

e 最初の 4 週間はエプレレノン 25 mg またはプラセボ（1 錠）を 1 日 1 回反復経口投与。ただし，eGFR が 30～49 mL/min/1.73 m^2 [g] の被験者は隔日投与。無作為割り付け 1 週間後，血清カリウム値に従い投与量を調節し，その後も各来院時に血清カリウム値に従い投与量を調節。

f データカットオフ（2010 年 5 月 25 日）時点

g EMPHASIS-HF 試験の試験実施計画書の記載の原文に基づき「30～49 mL/min/1.73 m^2」と転記したが，eGFR の区分としては「30～＜50 mL/min/1.73 m^2」であった。

1.1.2. 安全性データの評価および解析方法

1.1.2.1. 解析対象集団

1.1.2.1.1. 402 試験，A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験

安全性の解析は，治験薬に無作為に割り付けられ，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とした（安全性解析対象集団）。ただし，EMPHASIS-HF 試験の有効性の評価項目である全死亡の解析は，治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者（Full Analysis Set：FAS）を対象とした。

1.1.2.1.2. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験では，ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類クラスの制限は設けず，クラス I～IV の患者を組み入れたことから，本承認申請用に追加解析を行い，比較的よくみられる有害事象，死亡，その他の重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象については，ベースライン時の NYHA 心機能分類クラス別に結果を提示した。このとき，比較的よくみられる有害事象，その他の重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象については，安全性解析対象集団のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。なお，有効性の評価項目である全死亡の解析は，治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。

1.1.2.1.3. 011 試験

有害事象および臨床検査値の解析では，無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とした。

1.1.2.2. 有害事象

有害事象は，治験薬が投与された被験者に認められたあらゆる好ましくない医療上の事象と定義し，重症度，治験薬との因果関係等の情報を収集した。因果関係の判定は治験担当医師が行い，402 試験では「明らかにあり」，「たぶんあり」，「あるかもしれない」，「なし」の 4 段階で判定し，このうち「明らかにあり」，「たぶんあり」，「あるかもしれない」を治験薬との因果関係を否定できない有害事象として集計した。A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験では「なし」，「あり／不明」の 2 段階で判定し，「あり／不明」と判定されたものを治験薬との因果関係を否定できない有害事象として集計した。また，011 試験および EPHESUS 試験では「たぶんあり」，「ないとはいえない」，「なし」の 3 段階で判定し，「たぶんあり」，「ないとはいえない」と判定されたものを治験薬との因果関係を否定できない有害事象として集計した。

有害事象の重症度は，重度，中等度，軽度で評価した。

有害事象は，治験担当医師が症例報告書に記載した有害事象名を基本語に読み替えて表記･集計した。402 試験，EPHESUS 試験および 011 試験では World Health Organization-Adverse Reaction Terminology（WHO-ART）で集計し，器官別大分類は WHO-ART を Japanese-Adverse Reaction Terminology（J-ART）で，基本語は WHO-ART を Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）/J で翻訳した。A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験では MedDRA で集計し，MedDRA-J で翻訳した。MedDRA-J は A6141114 試験が version 18.0 で，それ以外は version 17.0 を用いた。

有害事象の集計では，治験薬を 1 回以上投与された被験者において認められ，かつ投与開始後に発現した有害事象を対象とした。基本語ごとの発現率の算出では，同一症例の同一基本語事象が複数件発現した場合にも 1 例での発現として取り扱い，同様に，器官別大分類ごとの発現率の算出では，同一症例で同一の器官別大分類事象が複数件発現した場合にも 1 例での発現として取り扱った。また，同一症例において，重症度が異なる同一基本語事象が複数件発現した場合は，より重度の重症度にて集計した。

1.1.2.3. 死亡およびその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は，以下に該当するあらゆる好ましくない医療上のできごととした[a]。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（死亡の危険に直面したもの）

[a] EPHESUS 試験では上記の定義に加えて，「被験者を危険にさらす可能性のある重要な医療上のできごと，あるいはその他の重篤な事象の発現を防ぐために医学的または外科的介入を要する重要な医療上のできごと（適切な医学的判断に基づく）」に該当する事象についても重篤な有害事象の報告要件とした。

- 入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損を来すもの

1.1.2.4. 有害事象による中止

治験担当医師は中止の主な理由を判定し，有害事象による治験の中止は他の原因による中止と区別して集計した。

1.1.2.5. 臨床検査値異常

客観的な基準に基づき，臨床検査値異常が認められた被験者の例数と割合を算出した。また，ベースラインからの変化量を算出した。

1.1.2.6. バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧および心拍数について，ベースラインからの変化量を算出した。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 402 試験

402 試験の投与期間は 12 週間であり，合計 152 例が治験薬の投与を受けた[a]。

1.2.2. A6141114 試験

A6141114 試験の治験薬の投与期間を Table 2 に，投与量を Table 3 に示した。

治験薬の平均投与期間は 780.9 日（エプレレノン群 786.8 日，プラセボ群 774.9 日）であった。また，治験薬の投与期間の中央値はエプレレノン群で 749.0 日，プラセボ群で 741.5 日であり，両投与群に大きな違いはみられなかった。両投与群ともに，投与期間は 360～539 日の被験者数が最も多かった（Table 2）。

被験者全体の投与量の平均値は，5 ヵ月時にエプレレノン群で 38.42 mg/日，プラセボ群で 39.03 mg/日であり，最終評価時にエプレレノン群で 36.59 mg/日，プラセボ群で 35.86 mg/日であった。また，ベースライン時の推算糸球体濾過量（eGFR）値が 50 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者で，5 ヵ月時に最大投与量の 50 mg 1 日 1 回（OD）投与に増量していた被験者の割合はエプレレノン群で 81.7%（58/71 例），プラセボ群で 91.0%（61/67 例）であった（Table 3）。

[a] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 6.1 項，7.2.1 項

Table 2.　治験薬の投与期間（A6141114 試験）

投与期間（日）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
投与期間の分布，例数（%）		
<30	2 (1.8)	2 (1.8)
30～119	5 (4.5)	3 (2.7)
120～179	3 (2.7)	0 (0.0)
180～359	8 (7.2)	6 (5.5)
360～539	22 (19.8)	26 (23.6)
540～719	10 (9.0)	14 (12.7)
720～899	16 (14.4)	21 (19.1)
900～1079	6 (5.4)	12 (10.9)
1080～1259	15 (13.5)	9 (8.2)
1260～1439	22 (19.8)	13 (11.8)
≥1440	2 (1.8)	4 (3.6)
平均値（標準偏差）	786.8 (443.7)	774.9 (395.4)
中央値	749.0	741.5
範囲	26～1450	1～1450

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 25

Table 3.　全体および eGFR 値別の治験薬の投与量（A6141114 試験）

	全体		eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2		eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2	
	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)	エプレレノン (N=37)	プラセボ (N=39)	エプレレノン (N=74)	プラセボ (N=71)
最大用量[a]に達した被験者数（%）						
1 カ月時	1/111 (0.9)	2/109 (1.8)	0/37 (0)	1/39 (2.6)	1/74 (1.4)	1/70 (1.4)
5 カ月時	84/102 (82.4)	96/105 (91.4)	26/31 (83.9)	35/38 (92.1)	58/71 (81.7)	61/67 (91.0)
13 カ月時	69/83 (83.1)	80/86 (93.0)	24/26 (92.3)	28/29 (96.6)	45/57 (78.9)	52/57 (91.2)
25 カ月時	44/52 (84.6)	46/50 (92.0)	15/16 (93.8)	14/14 (100.0)	29/36 (80.6)	32/36 (88.9)
37 カ月時	31/36 (86.1)	20/26 (76.9)	13/14 (92.9)	2/6 (33.3)	18/22 (81.8)	18/20 (90.0)
42 カ月時	18/21 (85.7)	17/18 (94.4)	7/8 (87.5)	3/4 (75.0)	11/13 (84.6)	14/14 (100.0)
投与終了時	87/100 (87.0)	88/99 (88.9)	28/32 (87.5)	32/33 (97.0)	59/68 (86.8)	56/66 (84.8)
最終評価時	94/111 (84.7)	98/110 (89.1)	31/37 (83.8)	38/39 (97.4)	63/74 (85.1)	60/71 (84.5)
投与量（mg/日），平均値（標準偏差）						
1 カ月時	20.37 (6.34)	20.42 (7.08)	11.77 (0.30)	12.12 (1.94)	24.67 (2.08)	25.05 (3.96)
5 カ月時	38.42 (13.46)	39.03 (12.97)	22.89 (4.88)	23.95 (3.54)	45.20 (9.89)	47.58 (7.29)
13 カ月時	37.40 (13.63)	39.56 (12.90)	22.81 (5.14)	24.56 (2.34)	44.06 (10.79)	47.19 (8.60)
25 カ月時	38.14 (13.47)	40.71 (12.50)	23.64 (3.78)	24.13 (2.85)	44.58 (10.92)	47.15 (7.95)
37 カ月時	37.14 (13.20)	40.13 (15.42)	24.08 (3.37)	15.65 (5.38)	45.45 (9.87)	47.48 (7.69)
42 カ月時	37.50 (13.70)	42.60 (14.94)	23.43 (4.45)	16.60 (10.32)	46.15 (9.39)	50.03 (0.09)
投与終了時	37.71 (14.26)	37.42 (14.57)	21.14 (5.97)	21.79 (5.67)	45.51 (9.54)	45.23 (10.86)
最終評価時	36.59 (14.71)	35.86 (15.21)	20.76 (6.37)	21.11 (6.21)	44.51 (10.75)	43.96 (12.31)

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 26，Additional Analyses for CTD (5.3.5.3.6) Table 16
eGFR=推算糸球体濾過量，QD=1 日 1 回
a eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 50 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者では 25 mg QD，eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者では 50 mg QD

1.2.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験の投与期間を Table 4 に，治験薬の投与量を Table 5 に示した。

EMPHASIS-HF 試験では, エプレレノン群 1360 例, プラセボ群 1369 例が治験薬の投与を受けた[a]。投与期間の中央値はエプレレノン群で 533.0 日，プラセボ群で 494.0 日であり，投与群間で大きな違いはみられなかった。いずれの投与群においても投与期間が 366～730 日の被験者数が最も多く，次いで投与期間が 731～1095 日の被験者数が多かった（Table 4）。

5 ヵ月時に 50 mg QD 投与に増量していた被験者の割合はエプレレノン群で 61.3%, プラセボ群で 66.3%であった。投与量の平均値は，5 ヵ月時にはエプレレノン群で 39.5 mg/日，プラセボ群で 41.1 mg/日であり，データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）ではエプレレノン群で 37.4 mg/日，プラセボ群で 39.2 mg/日であった（Table 5）。

Table 4. 投与期間（FAS[a]）（EMPHASIS-HF 試験）

投与期間（日）	エプレレノン (N=1364)	プラセボ (N=1373)
投与期間の分布（例数）		
0	4	4
1	5	12
2-14	40	38
15-28	29	27
29-90	89	93
91-180	137	121
181-270	93	115
271-365	90	118
366-730	364	346
731-1095	312	322
1096-1460	199	173
≥1461	2	4
中央値	533.0	494.0
範囲	0-1504	0-1499

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.3.1.1
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a. 治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者

[a] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.1.1

Table 5.　治験薬の投与量（FAS[a]）（EMPHASIS-HF 試験）

投与量		エプレレノン (N=1364)	プラセボ (N=1373)
50 mg/日の被験者数（%）	1ヵ月時	645/1290 (50.0)	704/1306 (53.9)
	5ヵ月時	691/1128 (61.3)	751/1133 (66.3)
	1年時	564/876 (64.4)	597/853 (70.0)
	2年時	331/531 (62.3)	355/509 (69.7)
	カットオフ時	742/1364 (54.4)	825/1373 (60.1)
平均値（標準偏差）（mg/日）	1ヵ月時	36.5 (13.9)	37.6 (13.7)
	5ヵ月時	39.5 (13.6)	41.1 (12.7)
	1年時	40.2 (13.5)	42.1 (12.2)
	2年時	39.9 (13.2)	42.1 (12.2)
	カットオフ時	37.4 (14.2)	39.2 (13.6)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.3.1.3
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a. 治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者

1.2.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験では，エプレレノン群 3307 例，プラセボ群 3301 例が治験薬の投与を受けた。投与例の投与期間の中央値はエプレレノン群で 440.0 日，プラセボ群で 441.0 日であり，投与群間で同様であった[a]。

1.2.5. 011 試験

011 試験では，321 例が治験薬の投与を受けた。内訳は，エプレレノン 25 mg QD 群 63 例，25 mg 1 日 2 回（BID）群 52 例，50 mg QD 群 55 例，100 mg QD 群 50 例，スピロノラクトン群 46 例およびプラセボ群 55 例であった。このうち 275 例が第 13 週以降も投与を継続し，エプレレノン群は用量を 2 倍に増量した。内訳は，エプレレノン 25 mg QD 群 51 例（81.0%），25 mg BID 群 46 例（88.5%），50 mg QD 群 50 例（90.9%），100 mg QD 群 40 例（80.0%），スピロノラクトン群 38 例（82.6%）およびプラセボ群 50 例（90.9%）であった。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1. 402 試験

402 試験では，被験者の大部分は男性（81.6%～89.5%）であり，平均年齢は 62.8～66.5 歳であった。人口統計学的特性およびベースライン疾患特性は投与群間でおおむね類似していた（2.7.3.3.1.2.1 項）。

1.3.2. A6141114 試験

A6141114 試験における人口統計学的特性およびベースライン疾患特性を Table 6 に示した。被験者の大部分は男性（エプレレノン群 76.6%，プラセボ群 82.7%）であり，平均年齢はエプレレノン

[a] 治験薬の一時中止期間を含む［EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T14.3］。

群で 69.0 歳，プラセボ群で 68.4 歳であった。被験者のベースライン時の心不全の基礎心疾患の大部分は非虚血性心不全［エプレレノン群 72.1%（平均罹患期間：5.54 年），プラセボ群 60.9%（平均罹患期間：4.49 年）］であり，このうち心不全に至った主要な原因は特発性拡張型心筋症（エプレレノン群 46.8%，プラセボ群 43.6%）であった。人口統計学的特性およびベースライン疾患特性は両投与群でおおむね類似していた。

Table 6.　人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン (N=111)	**プラセボ (N=110)**
性別（例数，%）		
男性	85 (76.6)	91 (82.7)
女性	26 (23.4)	19 (17.3)
年齢（歳）		
<65	41 (36.9)	36 (32.7)
65-74	38 (34.2)	47 (42.7)
≥75	32 (28.8)	27 (24.5)
平均値（標準偏差）	69.0 (8.7)	68.4 (7.7)
範囲	55 - 89	55 - 89
人種（例数，%）		
アジア人	111 (100.0)	110 (100.0)
体重（kg）		
平均値（標準偏差）	59.59 (12.56)	59.56 (11.13)
範囲	31.6 - 98.0	34.3 - 92.5
身長（cm）		
平均値（標準偏差）	162.18 (10.07)	161.68 (8.42)
範囲	137.6 - 180.4	128.7 - 179.5
BMI（kg/m^2）		
平均値（標準偏差）	22.53 (3.59)	22.69 (3.38)
範囲	12.8 - 32.7	15.9 - 31.9
NYHA 心機能分類（例数，%）		
クラス II	91 (82.0)	92 (83.6)
クラス III/IV	20 (18.0)	18 (16.4)
ベースライン時の eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）（例数，%）		
30～<50	37 (33.3)	39 (35.5)
≥50	74 (66.7)	71 (64.5)
30～<60	67 (60.4)	66 (60.0)
≥60	44 (39.6)	44 (40.0)
基礎心疾患		
虚血性心不全（例数，%）	31 (27.9)	43 (39.1)
罹患期間 平均値（年）	4.52	7.30
非虚血性心不全（例数，%）	80 (72.1)	67 (60.9)
罹患期間 平均値（年）	5.54	4.49
心不全に至った主要な原因（例数，%）		
虚血性心疾患	31 (27.9)	43 (39.1)
特発性拡張型心筋症	52 (46.8)	48 (43.6)
高血圧	9 (8.1)	6 (5.5)
糖尿病	0	1 (0.9)
アルコール関連	1 (0.9)	0
心房細動または心房粗動	4 (3.6)	2 (1.8)
その他	14 (12.6)	10 (9.1)
心筋梗塞の既往歴（例数，%）	28 (25.2)	39 (35.5)
スクリーニング時の糖尿病（例数，%）	37 (33.3)	51 (46.4)

Table 6.　人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
スクリーニング時の心房細動または心房粗動（例数，%）	37 (33.3)	39 (35.5)
割り付け前 6 ヵ月以内の心血管イベントによる入院（例数，%）	69 (62.2)	57 (51.8)
割り付け前 6 ヵ月以内の心血管イベントによる入院時診断（例数，%）	N=69	N=57
急性心筋梗塞－ST 上昇	5 (4.5)	1 (0.9)
心房性不整脈－心房細動または心房粗動	1 (0.9)	0
ICD または CRD のための待機的入院	3 (2.7)	2 (1.8)
心不全（初回または再発）	57 (51.4)	52 (47.3)
不安定狭心症	0	1 (0.9)
心室性不整脈－心室性頻脈	3 (2.7)	1 (0.9)
割り付け前 6 ヵ月以内の心血管イベントによる入院から割り付けまでの日数	N=69	N=57
平均値（標準偏差）	77.4 (41.2)	74.4 (42.7)
心不全治療薬 [a]	N=110	N=110
ACE 阻害薬	56 (50.5)	54 (49.1)
ARB	41 (36.9)	40 (36.4)
β遮断薬	98 (88.3)	92 (83.6)
利尿薬	95 (85.6)	93 (84.5)
ジギタリス製剤	12 (10.8)	19 (17.3)

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 11，Table 14　例数（%）
BMI=body mass index，NYHA=ニューヨーク心臓協会，eGFR=推算糸球体濾過量，ACE=アンジオテンシン変換酵素，ARB=アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，CRT=心臓再同期療法，ICD=除細動器の植込み
a 無作為割り付け時に心不全治療薬の投与を受けていた被験者。被験者は 1 つ以上の項目に含まれる。

1.3.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験の人口統計学的特性およびベースライン疾患特性を Table 7 に示した。両投与群とも被験者の大部分は男性（エプレレノン群 77.3%，プラセボ群 78.1%）であり，約 83%（エプレレノン群 82.6%，プラセボ群 83.1%）が白人，平均年齢は約 69 歳（エプレレノン群 68.7 歳，プラセボ群 68.6 歳）であった。人口統計学的特性およびベースライン疾患特性は投与群間でおおむね類似していた。被験者の過半数が虚血性心不全［エプレレノン群 69.7%（平均罹患期間：5.36 年），プラセボ群 68.1%（平均罹患期間：5.34 年）］であった。

Table 7.　人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1364)	プラセボ (N=1373)
性別（例数，%）		
男性	1055 (77.3)	1072 (78.1)
女性	309 (22.7)	301 (21.9)
年齢（歳）（例数，%）		
<65	443 (32.5)	440 (32.0)
65-74	591 (43.3)	606 (44.1)
75-84	302 (22.1)	299 (21.8)
≥85	28 (2.1)	28 (2.0)
平均値（標準偏差）	68.7 (7.7)	68.6 (7.6)
範囲	50-95	43-91
人種（例数，%）		
白人	1127 (82.6)	1141 (83.1)
黒人	37 (2.7)	30 (2.2)
アジア人	158 (11.6)	158 (11.5)
その他	42 (3.1)	44 (3.2)
体重（kg）	(N=1362)	(N=1371)
平均値（標準偏差）	79.2 (16.9)	79.4 (16.9)
範囲	31.0-137.7	34.0-149.9
身長（cm）	(N=1360)	(N=1366)
平均値（標準偏差）	169.2 (9.3)	169.5 (9.6)
範囲	120.0-197.0	133.0-198.0
BMI（kg/m^2）	(N=1358)	(N=1364)
平均値（標準偏差）	27.5 (4.9)	27.5 (4.9)
範囲	15.0-50.8	13.2-57.8
ベースライン時の eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）	(N=1362)	(N=1371)
<50	224 (16.4)	236 (17.2)
≥50	1138 (83.4)	1135 (82.7)
<60	439 (32.2)	473 (34.5)
≥60	923 (67.7)	898 (65.4)
基礎心疾患		
虚血性心不全（例数，%）	951 (69.7)	935 (68.1)
罹患期間（年）	(N=950)	(N=935)
平均値（標準偏差）	5.36 (6.3)	5.34 (5.9)
非虚血性心不全（例数，%）	410 (30.1)	436 (31.8)
罹患期間（年）	(N=410)	(N=435)
平均値（標準偏差）	3.43 (4.8)	3.17 (4.4)
心不全に至った主要な原因 [a]	(N=1356)	(N=1369)
虚血性心疾患	927 (68.4)	913 (66.7)
特発性拡張型心筋症	299 (22.1)	310 (22.6)
高血圧	83 (6.1)	79 (5.8)
心房粗動／細動	23 (1.7)	29 (2.1)
アルコール性	7 (0.5)	6 (0.4)
糖尿病	3 (0.2)	3 (0.2)
その他	14 (1.0)	29 (2.1)
心筋梗塞の既往歴（例数，%）	686 (50.3)	695 (50.6)
スクリーニング時の糖尿病（例数，%）	459 (33.7)	400 (29.1)
スクリーニング時の心房細動または心房粗動（例数，%）	409 (30.0)	435 (31.7)
うっ血性心不全による入院歴（例数，%）	714 (52.3)	726 (52.9)
割り付け前6ヵ月以内の心血管イベントによる入院時診断（例数，%）		
心不全	740 (54.3)	756 (55.1)
急性冠症候群	202 (14.8)	188 (13.7)

Table 7.　人口統計学的特性およびベースライン疾患特性（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1364)	プラセボ (N=1373)
不整脈	94 (6.9)	103 (7.5)
脳血管疾患	2 (0.1)	11 (0.8)
末梢血管障害	2 (0.1)	1 (0.1)
その他の心血管イベント	72 (5.3)	80 (5.8)
ICD または CRT のための待機的入院	46 (3.4)	40 (2.9)
入院から割り付けまでの日数（平均値，標準偏差）	57.7 (56.3)	56.1 (61.9)
心不全治療薬 [b]	(N=1356)	(N=1365)
ACE 阻害薬	1068 (78.3)	1057 (77.0)
ARB	262 (19.2)	267 (19.4)
β遮断薬	1181 (86.6)	1193 (86.9)
利尿薬	1150 (84.3)	1176 (85.7)
ジギタリス製剤	363 (26.6)	377 (27.5)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.2.1，Table 13.2.2.1，Table 13.2.2.2，例数（%）Table 13.2.2.3，Table 13.2.2.4，Table 13.3.2.5，amend-demographics B2.4.2
BMI=body mass index，CRT=心臓再同期療法，FAS=full analysis set，ICD=除細動器の植込み，ACE=アンジオテンシン変換酵素，ARB=アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a. ベースライン時のPrinciple aetiologyが欠測値である被験者を除く。
b. 複数の治療薬を受けた被験者はそれぞれで集計される。

1.3.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験では，被験者の大部分は男性（エプレレノン群 71.7%，プラセボ群 70.4%）であり，平均年齢は約 64 歳（エプレレノン群 63.7 歳，プラセボ群 64.2 歳）であった。また，白人の割合は約 90%（エプレレノン群 90.2%，プラセボ群 90.2%）であった。人口統計学的特性およびベースライン疾患特性は投与群間でおおむね類似していた（2.7.3.3.1.2.4 項）。

1.3.5. 011 試験

011 試験では，被験者の大部分は男性（77.9%）であり，平均年齢は 60.3～62.1 歳（6 投与群の平均値の範囲）であった。ベースライン特性（NYHA 心機能分類，ナトリウム貯留スコア，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数および体重）は各投与群で同様であった（2.7.3.3.1.2.5 項）。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1. 402 試験

402 試験において，いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象を Table 8 に示した。また，ベースライン時の NYHA 心機能分類別にいずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象を Table 9 に示した。なお，NYHA 心機能分類別クラス IV の被験者はエプレレノン群の 1 例のみであったため Table 9 には含めていない。

因果関係を問わない有害事象の発現率は，エプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群，100 mg QD 群およびプラセボ群で，それぞれ 67.6%（25/37 例），71.8%（28/39 例），68.4%（26/38 例）および 76.3%（29/38 例）であった。最も発現率の高かった因果関係を問わない有害事象は，インフルエンザ様症候群（それぞれ 10.8%，12.8%，23.7%および 23.7%）であった。因果関係を否定できない有害事象の発現率は，エプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群，100 mg QD 群およびプラセボ群で，それぞれ 24.3%，33.3%，23.7%および 36.8%であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高い傾向はみられなかった[a]。有害事象として報告された高カリウム血症は, 25 mg QD 群で 1 例, 50 mg QD 群および 100 mg QD 群で各 2 例，プラセボ群で 3 例であり，いずれも因果関係を否定できないと判断された（Table 8）。

NYHA 心機能分類別の有害事象の発現率は，1 群あたりの症例数が少なく明確な結論付けはできないが，エプレレノン群ではプラセボ群と比べて NYHA 心機能分類別の部分集団間で大きく発現率が異なっているような有害事象は認められず，全体とほぼ同様の傾向であった（Table 9）。

[a] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T9.4

Table 8.　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（402 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン 25 mg QD (N=37)	 50 mg QD (N=39)	 100 mg QD (N=38)	プラセボ (N=38)
有害事象発現例	25 (67.6)	28 (71.8)	26 (68.4)	29 (76.3)
自律神経系障害				
高血圧	0	1 (2.6)	0	2 (5.3)
一般的全身障害				
非心臓性胸痛	0	4 (10.3)	4 (10.5)	1 (2.6)
浮腫	0	0	0	2 (5.3)
インフルエンザ様症候群	4 (10.8)	5 (12.8)	9 (23.7)	9 (23.7)
事故による外傷	0	2 (5.1)	3 (7.9)	2 (5.3)
中枢・末梢神経系障害				
浮動性めまい	3 (8.1)	3 (7.7)	1 (2.6)	3 (7.9)
感覚鈍麻	0	2 (5.1)	0	1 (2.6)
消化管障害				
下痢	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
悪心	0	1 (2.6)	0	2 (5.3)
嘔吐	0	2 (5.1)	0	0
肝臓・胆管系障害				
GGT増加	1 (2.7)	1 (2.6)	0	5 (13.2)
血清GOT増加	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.3)
血清GPT増加	1 (2.7)	2 (5.1)	0	3 (7.9)
代謝・栄養障害				
クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.7)	2 (5.1)	3 (7.9)	3 (7.9)
高血糖	0	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
高カリウム血症	1 (2.7)	2 (5.1)	2 (5.3)	3 (7.9)
高トリグリセリド血症	1 (2.7)	0	1 (2.6)	2 (5.3)
高尿酸血症	0	2 (5.1)	2 (5.3)	1 (2.6)
LDH増加	0	1 (2.6)	2 (5.3)	1 (2.6)
精神障害				
不眠症	0	2 (5.1)	0	0
呼吸器系障害				
咳嗽	3 (8.1)	0	0	0
呼吸困難	1 (2.7)	0	1 (2.6)	2 (5.3)
咽頭炎	2 (5.4)	0	1 (2.6)	0
上気道感染	1 (2.7)	0	0	3 (7.9)
泌尿器系障害				
アルブミン尿	1 (2.7)	1 (2.6)	0	3 (7.9)
BUN増加	1 (2.7)	2 (5.1)	4 (10.5)	1 (2.6)
クレアチニン増加	0	0	4 (10.5)	1 (2.6)
血管（心臓外）障害				
脳血管障害	0	2 (5.1)	0	0
白血球・網内系障害				
単球増加症	1 (2.7)	3 (7.7)	0	0

Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 Table 13　例数（%）

BUN=血中尿素窒素，GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ，GOT=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，GPT=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology，LDH=乳酸脱水素酵素，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，QD=1 日 1 回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J v17.0 で読み替えた。

Table 9.　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（NYHA 心機能分類別）（402 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J v17.0）	NYHA II				NYHA III			
	エプレレノン			プラセボ	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD (N=24)	50 mg QD (N=24)	100 mg QD (N=26)	(N=26)	25 mg QD (N=13)	50 mg QD (N=14)	100 mg QD (N=12)	(N=12)
有害事象発現例	18 (75.0)	19 (79.2)	14 (53.8)	21 (80.8)	7 (53.8)	8 (57.1)	12 (100)	8 (66.7)
自律神経系障害	2 (8.3)	2 (8.3)	0	2 (7.7)	0	0	1 (8.3)	0
高血圧	0	1 (4.2)	0	2 (7.7)	0	0	0	0
しぶり	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
一般的全身障害	6 (25.0)	8 (33.3)	4 (15.4)	10 (38.5)	2 (15.4)	4 (28.6)	11 (91.7)	5 (41.7)
非心臓性胸痛	0	2 (8.3)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	2 (14.3)	3 (25.0)	0
浮腫	0	0	0	2 (7.7)	0	0	0	0
疲労	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (8.3)
発熱	0	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
インフルエンザ様症候群	3 (12.5)	4 (16.7)	4 (15.4)	6 (23.1)	1 (7.7)	1 (7.1)	5 (41.7)	3 (25.0)
事故による外傷	0	1 (4.2)	0	1 (3.8)	0	1 (7.1)	3 (25.0)	1 (8.3)
心・血管障害（一般）	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (7.7)	1 (7.1)	0	0
心不全	0	1 (4.2)	0	0	1 (7.7)	0	0	0
特異的 ECG 異常	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
中枢・末梢神経系障害	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (7.7)	3 (11.5)	2 (15.4)	2 (14.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
浮動性めまい	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (3.8)	3 (11.5)	2 (15.4)	2 (14.3)	0	0
感覚鈍麻	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (8.3)
錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
消化管障害	2 (8.3)	4 (16.7)	1 (3.8)	4 (15.4)	1 (7.7)	3 (21.4)	1 (8.3)	0
下痢	0	1 (4.2)	0	1 (3.8)	1 (7.7)	1 (7.1)	1 (8.3)	0
消化不良	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
悪心	0	1 (4.2)	0	2 (7.7)	0	0	0	0
歯の障害	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
嘔吐	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (3.8)	2 (7.7)	0	0	1 (8.3)	0
期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
肝臓・胆管系障害	1 (4.2)	2 (8.3)	0	3 (11.5)	0	1 (7.1)	1 (8.3)	2 (16.7)
肝細胞損傷	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
GGT 増加	1 (4.2)	1 (4.2)	0	3 (11.5)	0	0	0	2 (16.7)

Table 9.　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（NYHA 心機能分類別）（402 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J v17.0）	NYHA II				NYHA III			
	エプレレノン			プラセボ	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD (N=24)	50 mg QD (N=24)	100 mg QD (N=26)	(N=26)	25 mg QD (N=13)	50 mg QD (N=14)	100 mg QD (N=12)	(N=12)
血清 GOT 増加	1 (4.2)	2 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
血清 GPT 増加	1 (4.2)	2 (8.3)	0	2 (7.7)	0	0	0	1 (8.3)
代謝・栄養障害	4 (16.7)	5 (20.8)	5 (19.2)	7 (26.9)	2 (15.4)	4 (28.6)	6 (50.0)	2 (16.7)
クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (4.2)	1 (3.8)	3 (11.5)	1 (7.7)	1 (7.1)	2 (16.7)	0
高コレステロール血症	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (8.3)	0
高血糖	0	2 (8.3)	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (8.3)
高カリウム血症	1 (4.2)	2 (8.3)	0	2 (7.7)	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)
高マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
高リン酸塩血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
高トリグリセリド血症	1 (4.2)	0	1 (3.8)	2 (7.7)	0	0	0	0
高尿酸血症	0	1 (4.2)	2 (7.7)	0	0	1 (7.1)	0	1 (8.3)
低コレステロール血症	0	0	1 (3.8)	0	1 (7.7)	0	0	0
低カリウム血症	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (8.3)	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
LDH 増加	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	1 (7.1)	1 (8.3)	0
口渇	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
筋・骨格系障害	1 (4.2)	0	2 (7.7)	0	1 (7.7)	1 (7.1)	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
関節症	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.1)	0	0
腱障害	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
血小板・出血疑血障害	1 (4.2)	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (8.3)
凝固障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
精神障害	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	1 (7.1)	0	0
不眠症	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	0
呼吸器系障害	5 (20.8)	0	2 (7.7)	6 (23.1)	2 (15.4)	0	1 (8.3)	2 (16.7)
咳嗽	2 (8.3)	0	0	0	1 (7.7)	0	0	0
呼吸困難	1 (4.2)	0	0	2 (7.7)	0	0	1 (8.3)	0
喀血	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

Table 9.　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（NYHA 心機能分類別）（402 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J v17.0）	NYHA II				NYHA III			
	エプレレノン			プラセボ	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD (N=24)	50 mg QD (N=24)	100 mg QD (N=26)	(N=26)	25 mg QD (N=13)	50 mg QD (N=14)	100 mg QD (N=12)	(N=12)
咽頭炎	2 (8.3)	0	1 (3.8)	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (8.3)
皮膚・皮膚付属器障害	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (3.8)	0	1 (7.7)	0	2 (16.7)	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
そう痒症	0	1 (4.2)	0	0	1 (7.7)	0	0	0
発疹	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
泌尿器系障害	2 (8.3)	2 (8.3)	4 (15.4)	2 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.1)	3 (25.0)	2 (16.7)
アルブミン尿	1 (4.2)	0	0	1 (3.8)	0	1 (7.1)	0	2 (16.7)
BUN 増加	0	2 (8.3)	3 (11.5)	1 (3.8)	1 (7.7)	0	1 (8.3)	0
クレアチニン増加	0	0	1 (3.8)	0	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)
腎機能異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
血管（心臓外）障害	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	0
脳血管障害	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	0
視覚障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
白血球・網内系障害	1 (4.2)	2 (8.3)	0	2 (7.7)	2 (15.4)	0	0	1 (8.3)
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (8.3)
単球増加症	0	2 (8.3)	0	0	1 (7.7)	0	0	0

Source: Query Responses for PEC 20150601 (5.3.5.3.5) Table T9.1A1，Table T9.1A2　例数（%）

BUN=血中尿素窒素，GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ，GOT=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，GPT=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology，LDH=乳酸脱水素酵素，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，QD=1 日 1 回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology，NYHA=ニューヨーク心臓協会

器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J v17.0 で読み替えた。

2.1.1.2. A6141114 試験

A6141114 試験の NYHA 心機能分類別の因果関係を問わない有害事象を Table 10 に要約した。エプレレノン群の有害事象の発現率［クラス II：90.1%（82/91 例），III/IV：100.0%（20/20 例）］は，両クラスの被験者数は大きく異なるものの，クラス II の被験者集団に比べてクラス III/IV の被験者集団でやや高い傾向がみられた。プラセボ群においても同様であった［クラス II：92.4%（85/92 例），III/IV：100.0%（18/18 例）］。

A6141114 試験について，いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象を NYHA 心機能分類別に Table 11 に示した。

被験者全体での因果関係を問わない有害事象の発現率は，エプレレノン群で 91.9%（102/111 例），プラセボ群で 93.6%（103/110 例）であった。エプレレノン群の主な因果関係を問わない有害事象（発現率 10%以上）は，心不全（エプレレノン群 35.1%，プラセボ群 42.7%，以降同順），鼻咽頭炎（33.3%，36.4%），転倒（18.0%，18.2%）および挫傷（10.8%，4.5%）であった。因果関係を否定できない有害事象の発現率は，エプレレノン群で 30.6%，プラセボ群で 26.4%であった。エプレレノン群の主な因果関係を否定できない有害事象（発現率 3%以上）は，浮動性めまい（5.4%，1.8%），血圧低下（3.6%，1.8%），脱水（3.6%，0%），高カリウム血症（3.6%，2.7%）および低血圧（3.6%，3.6%）であった[a]。

エプレレノン群の NYHA 心機能分類クラス II の被験者集団に比べてクラス III/IV の被験者集団で発現率が高かった主な有害事象は，肝機能異常［クラス II：1.1%（1/91 例），III/IV：15.0%（3/20 例）］および浮動性めまい［クラス II：4.4%（4/91 例），III/IV：20.0%（4/20 例）］であった。

[a] Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 12.2.1，12.2.2 項

Table 10.　NYHA 心機能分類別の因果関係を問わない有害事象の要約（A6141114 試験）

NYHA 心機能分類	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
NYHA 心機能分類全体		
評価可能例数	111	110
有害事象発現件数	662	764
有害事象発現例数（%）	102 (91.9)	103 (93.6)
重篤な有害事象発現例数（%）	52 (46.8)	65 (59.1)
重度の有害事象発現例数（%）	30 (27.0)	37 (33.6)
有害事象による投与中止例数（%）	19 (17.1)	20 (18.2)
有害事象による減量／投与一時中止例数（%）	20 (18.0)	17 (15.5)
クラス II		
評価可能例数	91	92
有害事象発現件数	463	604
有害事象発現例数（%）	82 (90.1)	85 (92.4)
重篤な有害事象発現例数（%）	36 (39.6)	51 (55.4)
重度の有害事象発現例数（%）	17 (18.7)	29 (31.5)
有害事象による投与中止例数（%）	11 (12.1)	16 (17.4)
有害事象による減量／投与一時中止例数（%）	16 (17.6)	14 (15.2)
クラス III/IV		
評価可能例数	20	18
有害事象発現件数	199	160
有害事象発現例数（%）	20 (100.0)	18 (100.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	16 (80.0)	14 (77.8)
重度の有害事象発現例数（%）	13 (65.0)	8 (44.4)
有害事象による投与中止例数（%）	8 (40.0)	4 (22.2)
有害事象による減量／投与一時中止例数（%）	4 (20.0)	3 (16.7)

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 27
NYHA=ニューヨーク心臓協会

Table 11. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない主な有害事象（A6141114 試験）

	エプレレノン			プラセボ		
器官別大分類 **基本語（MedDRA-J v18.0）**	**NYHA別全体** **(N=111)**	**クラスII** **(N=91)**	**クラスIII/IV** **(N=20)**	**NYHA別全体** **(N=110)**	**クラスII** **(N=92)**	**クラスIII/IV** **(N=18)**
血液およびリンパ系障害	15 (13.5)	10 (11.0)	5 (25.0)	14 (12.7)	10 (10.9)	4 (22.2)
貧血	8 (7.2)	7 (7.7)	1 (5.0)	6 (5.5)	6 (6.5)	0
心臓障害	48 (43.2)	36 (39.6)	12 (60.0)	59 (53.6)	45 (48.9)	14 (77.8)
心不全	39 (35.1)	28 (30.8)	11 (55.0)	47 (42.7)	34 (37.0)	13 (72.2)
心室性頻脈	6 (5.4)	4 (4.4)	2 (10.0)	4 (3.6)	1 (1.1)	3 (16.7)
眼障害	13 (11.7)	10 (11.0)	3 (15.0)	17 (15.5)	13 (14.1)	4 (22.2)
白内障	6 (5.4)	4 (4.4)	2 (10.0)	6 (5.5)	3 (3.3)	3 (16.7)
胃腸障害	42 (37.8)	32 (35.2)	10 (50.0)	44 (40.0)	37 (40.2)	7 (38.9)
慢性胃炎	6 (5.4)	5 (5.5)	1 (5.0)	3 (2.7)	2 (2.2)	1 (5.6)
便秘	8 (7.2)	6 (6.6)	2 (10.0)	18 (16.4)	15 (16.3)	3 (16.7)
下痢	7 (6.3)	6 (6.6)	1 (5.0)	10 (9.1)	9 (9.8)	1 (5.6)
痔核	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (5.0)	6 (5.5)	6 (6.5)	0
肝胆道系障害	5 (4.5)	1 (1.1)	4 (20.0)	13 (11.8)	9 (9.8)	4 (22.2)
肝機能異常	4 (3.6)	1 (1.1)	3 (15.0)	7 (6.4)	6 (6.5)	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	73 (65.8)	59 (64.8)	14 (70.0)	69 (62.7)	57 (62.0)	12 (66.7)
気管支炎	7 (6.3)	5 (5.5)	2 (10.0)	8 (7.3)	4 (4.3)	4 (22.2)
結膜炎	7 (6.3)	5 (5.5)	2 (10.0)	5 (4.5)	3 (3.3)	2 (11.1)
胃腸炎	7 (6.3)	7 (7.7)	0	6 (5.5)	4 (4.3)	2 (11.1)
鼻咽頭炎	37 (33.3)	30 (33.0)	7 (35.0)	40 (36.4)	35 (38.0)	5 (27.8)
肺炎	7 (6.3)	4 (4.4)	3 (15.0)	8 (7.3)	6 (6.5)	2 (11.1)
上気道感染	5 (4.5)	4 (4.4)	1 (5.0)	6 (5.5)	5 (5.4)	1 (5.6)
傷害，中毒および処置合併症	29 (26.1)	19 (20.9)	10 (50.0)	32 (29.1)	24 (26.1)	8 (44.4)
挫傷	12 (10.8)	7 (7.7)	5 (25.0)	5 (4.5)	5 (5.4)	0
転倒	20 (18.0)	12 (13.2)	8 (40.0)	20 (18.2)	15 (16.3)	5 (27.8)
臨床検査	26 (23.4)	20 (22.0)	6 (30.0)	20 (18.2)	18 (19.6)	2 (11.1)
血圧低下	6 (5.4)	5 (5.5)	1 (5.0)	5 (4.5)	5 (5.4)	0
代謝および栄養障害	39 (35.1)	27 (29.7)	12 (60.0)	41 (37.3)	33 (35.9)	8 (44.4)
脱水	11 (9.9)	6 (6.6)	5 (25.0)	5 (4.5)	4 (4.3)	1 (5.6)
糖尿病	8 (7.2)	5 (5.5)	3 (15.0)	9 (8.2)	7 (7.6)	2 (11.1)
高カリウム血症	8 (7.2)	7 (7.7)	1 (5.0)	6 (5.5)	4 (4.3)	2 (11.1)
高尿酸血症	11 (9.9)	10 (11.0)	1 (5.0)	14 (12.7)	10 (10.9)	4 (22.2)
低カリウム血症	2 (1.8)	0	2 (10.0)	11 (10.0)	9 (9.8)	2 (11.1)

Table 11. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない主な有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v18.0）	エプレレノン			プラセボ		
	NYHA別全体 (N=111)	クラスII (N=91)	クラスIII/IV (N=20)	NYHA別全体 (N=110)	クラスII (N=92)	クラスIII/IV (N=18)
筋骨格系および結合組織障害	32 (28.8)	24 (26.4)	8 (40.0)	31 (28.2)	26 (28.3)	5 (27.8)
背部痛	11 (9.9)	9 (9.9)	2 (10.0)	9 (8.2)	8 (8.7)	1 (5.6)
四肢痛	6 (5.4)	4 (4.4)	2 (10.0)	3 (2.7)	3 (3.3)	0
神経系障害	23 (20.7)	13 (14.3)	10 (50.0)	22 (20.0)	19 (20.7)	3 (16.7)
浮動性めまい	8 (7.2)	4 (4.4)	4 (20.0)	5 (4.5)	4 (4.3)	1 (5.6)
腎および尿路障害	14 (12.6)	7 (7.7)	7 (35.0)	22 (20.0)	16 (17.4)	6 (33.3)
腎機能障害	5 (4.5)	3 (3.3)	2 (10.0)	10 (9.1)	7 (7.6)	3 (16.7)
生殖系および乳房障害	2 (1.8)	2 (2.2)	0	3 (2.7)	3 (3.3)	0
女性	**N=26**	**N=19**	**N=7**	**N=19**	**N=16**	**N=3**
萎縮性外陰腟炎	0	0	0	1 (5.3)	1 (6.3)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	19 (17.1)	15 (16.5)	4 (20.0)	34 (30.9)	25 (27.2)	9 (50.0)
咳嗽	8 (7.2)	8 (8.8)	0	9 (8.2)	7 (7.6)	2 (11.1)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	7 (6.4)	4 (4.3)	3 (16.7)
上気道の炎症	1 (0.9)	1 (1.1)	0	9 (8.2)	5 (5.4)	4 (22.2)
皮膚および皮下組織障害	30 (27.0)	21 (23.1)	9 (45.0)	31 (28.2)	26 (28.3)	5 (27.8)
湿疹	4 (3.6)	2 (2.2)	2 (10.0)	6 (5.5)	3 (3.3)	3 (16.7)
血管障害	25 (22.5)	20 (22.0)	5 (25.0)	18 (16.4)	14 (15.2)	4 (22.2)
高血圧	9 (8.1)	8 (8.8)	1 (5.0)	3 (2.7)	3 (3.3)	0
低血圧	4 (3.6)	2 (2.2)	2 (10.0)	7 (6.4)	5 (5.4)	2 (11.1)

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.1.2.1，Table 14.3.1.2.6 例数（%）
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities，NYHA=ニューヨーク心臓協会

2.1.1.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験の因果関係を問わない有害事象の要約を Table 12 に示した。エプレレノン群およびプラセボ群の有害事象の発現率は同程度であった（エプレレノン群 72.0%，プラセボ群 73.6%）。

EMPHASIS-HF 試験において，いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象を Table 13 に示した。

因果関係を問わない有害事象の発現率は，エプレレノン群で 72.0%（979/1360 例），プラセボ群で 73.6%（1007/1369 例）であった。エプレレノン群で発現率の高かった因果関係を問わない有害事象は，心不全（エプレレノン群 17.4%，プラセボ群 21.8%，以下同順），高カリウム血症（8.0%，3.7%），呼吸困難（4.3%，5.1%），腎機能障害（4.2%，2.6%）および浮動性めまい（4.0%，4.4%）であった。因果関係を否定できない有害事象の発現率は，エプレレノン群で 20.6%，プラセボ群で 15.9%であり，いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた因果関係を否定できない有害事象は高カリウム血症（6.6%，2.8%）のみであった[a]。

Table 12. 有害事象の要約（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
有害事象発現件数	3431	3530
有害事象発現例数（%）	979 (72.0)	1007 (73.6)
重篤な有害事象発現例数（%）	509 (37.4)	614 (44.9)
重度の有害事象発現例数（%）	368 (27.1)	444 (32.4)
有害事象による中止例数（%）	188 (13.8)	222 (16.2)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	229 (16.8)	185 (13.5)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）本文 Table 19
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

[a] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.1.4, Table 13.6.1.6

Table 13. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
有害事象発現例	979 (72.0)	1007 (73.6)
心臓障害		
狭心症	24 (1.8)	31 (2.3)
心房細動	48 (3.5)	63 (4.6)
心不全	236 (17.4)	298 (21.8)
心筋梗塞	29 (2.1)	29 (2.1)
心室性頻脈	25 (1.8)	31 (2.3)
胃腸障害		
便秘	28 (2.1)	13 (0.9)
下痢	33 (2.4)	42 (3.1)
悪心	29 (2.1)	38 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	50 (3.7)	56 (4.1)
死亡	26 (1.9)	35 (2.6)
疲労	38 (2.8)	47 (3.4)
末梢性浮腫	44 (3.2)	62 (4.5)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	52 (3.8)	53 (3.9)
鼻咽頭炎	45 (3.3)	42 (3.1)
肺炎	32 (2.4)	36 (2.6)
上気道感染	36 (2.6)	32 (2.3)
尿路感染	29 (2.1)	28 (2.0)
代謝および栄養障害		
糖尿病	29 (2.1)	25 (1.8)
痛風	29 (2.1)	32 (2.3)
高カリウム血症	109 (8.0)	50 (3.7)
低カリウム血症	16 (1.2)	30 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	31 (2.3)	35 (2.6)
四肢痛	27 (2.0)	25 (1.8)
神経系障害		
浮動性めまい	55 (4.0)	60 (4.4)
頭痛	29 (2.1)	29 (2.1)
失神	34 (2.5)	28 (2.0)
腎および尿路障害		
腎不全	26 (1.9)	32 (2.3)
腎機能障害	57 (4.2)	36 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
咳嗽	51 (3.8)	41 (3.0)
呼吸困難	58 (4.3)	70 (5.1)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	29 (2.1)	15 (1.1)
血管障害		
高血圧	28 (2.1)	39 (2.8)
低血圧	46 (3.4)	37 (2.7)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.1.1，Table 13.6.1.3 例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
本報告書作成時点でエプレレノン群 7 例，プラセボ群 9 例の事象が MedDRA 基本語にコーディングされなかった。

2.1.1.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験の NYHA 心機能分類別の因果関係を問わない有害事象の要約を Table 14 に示した。エプレレノン群の NYHA 心機能分類別の因果関係を問わない有害事象の発現率［クラス I：79.1%（743/939 例），II：76.0%（1261/1660 例），III：85.6%（451/527 例），IV：91.8%（56/61 例）］は，クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団でやや高い傾向がみられた。プラセボ群においても同様であった［クラス I：79.5%（754/948 例），II：76.7%（1264/1648 例），III：85.3%（454/532 例），IV：97.9%（47/48 例）］。

EPHESUS 試験について，ベースライン時の NYHA 心機能分類別にいずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（重症度別）を Table 15 に示した。

エプレレノン群の NYHA 心機能分類クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団で発現率が高かった主な有害事象は，心不全（クラス I：7.7%，II：10.2%，III：18.0%，IV：39.3%），心筋梗塞（クラス I：6.3%，II：7.1%，III：12.5%，IV：18.0%），左心不全（クラス I：2.9%，II：4.3%，III：7.6%，IV：13.1%），低血圧（クラス I：2.9%，II：3.2%，III：5.9%，IV：8.2%），腎機能障害（クラス I：1.8%，II：3.0%，III：3.8%，IV：9.8%），肺炎（クラス I：1.8%，II：2.8%，III：3.8%，IV：11.5%）および不眠症（クラス I：2.8%，II：1.9%，III：4.0%，IV：13.1%）であったが，プラセボ群でも同様の傾向がみられた。また，重症度の分布についてもエプレレノン群とプラセボ群で同様であった。

Table 14. NYHA 心機能分類別の因果関係を問わない有害事象の要約（EPHESUS 試験）

	NYHA I				NYHA II				NYHA III				NYHA IV				全体			
	エプレレノン (N=939)		プラセボ (N=948)		エプレレノン (N=1660)		プラセボ (N=1648)		エプレレノン (N=527)		プラセボ (N=532)		エプレレノン (N=61)		プラセボ (N=48)		エプレレノン (N=3187)		プラセボ (N=3176)	
有害事象発現例数（%）	743	(79.1)	754	(79.5)	1261	(76.0)	1264	(76.7)	451	(85.6)	454	(85.3)	56	(91.8)	47	(97.9)	2511	(78.8)	2519	(79.3)
重篤な有害事象発現例数（%）	388	(41.3)	424	(44.7)	758	(45.7)	798	(48.4)	326	(61.9)	337	(63.3)	52	(85.2)	46	(95.8)	1524	(47.8)	1605	(50.5)
重度の有害事象発現例数（%）	206	(21.9)	251	(26.5)	448	(27.0)	455	(27.6)	221	(41.9)	246	(46.2)	42	(68.9)	42	(87.5)	917	(28.8)	994	(31.3)
有害事象による中止例数（%）	41	(4.4)	31	(3.3)	73	(4.4)	63	(3.8)	30	(5.7)	44	(8.3)	6	(9.8)	9	(18.8)	150	(4.7)	147	(4.6)

Source: EPHESUS_Additional Analyses (5.3.5.3.2) Appendix 2.4.1A, Appendix 2.4.1A1～2.4.1A4, Table T17.1A, Table T17.1A1～T17.1A4, Table T18.1.2A, Table T18.1.2A1～T18.1.2A4
NYHA=ニューヨーク心臓協会
ベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。

Table 15. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（重症度別）（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART）	エプレレノン					プラセボ				
基本語（MedDRA-J v17.0）	NYHA別 全体 (N=3187)	クラスI (N=939)	クラスII (N=1660)	クラスIII (N=527)	クラスIV (N=61)	NYHA別 全体 (N=3176)	クラスI (N=948)	クラスII (N=1648)	クラスIII (N=532)	クラスIV (N=48)
有害事象発現例	2511 (78.8)	743 (79.1)	1261 (76.0)	451 (85.6)	56 (91.8)	2519 (79.3)	754 (79.5)	1264 (76.7)	454 (85.3)	47 (97.9)
自律神経系障害										
高血圧増悪	43 (1.3)	6 (0.6)	30 (1.8)	7 (1.3)	0	63 (2.0)	16 (1.7)	39 (2.4)	8 (1.5)	0
軽度	17 (0.5)	3 (0.3)	13 (0.8)	1 (0.2)	0	19 (0.6)	3 (0.3)	13 (0.8)	3 (0.6)	0
中等度	21 (0.7)	2 (0.2)	13 (0.8)	6 (1.1)	0	34 (1.1)	10 (1.1)	19 (1.2)	5 (0.9)	0
重度	5 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)	0	0	10 (0.3)	3 (0.3)	7 (0.4)	0	0
低血圧	116 (3.6)	27 (2.9)	53 (3.2)	31 (5.9)	5 (8.2)	106 (3.3)	26 (2.7)	47 (2.9)	28 (5.3)	5 (10.4)
軽度	42 (1.3)	13 (1.4)	23 (1.4)	6 (1.1)	0	35 (1.1)	14 (1.5)	15 (0.9)	6 (1.1)	0
中等度	55 (1.7)	11 (1.2)	21 (1.3)	20 (3.8)	3 (4.9)	48 (1.5)	11 (1.2)	23 (1.4)	12 (2.3)	2 (4.2)
重度	19 (0.6)	3 (0.3)	9 (0.5)	5 (0.9)	2 (3.3)	23 (0.7)	1 (0.1)	9 (0.5)	10 (1.9)	3 (6.3)
失神	67 (2.1)	16 (1.7)	38 (2.3)	12 (2.3)	1 (1.6)	57 (1.8)	14 (1.5)	24 (1.5)	18 (3.4)	1 (2.1)
軽度	13 (0.4)	2 (0.2)	10 (0.6)	1 (0.2)	0	19 (0.6)	5 (0.5)	7 (0.4)	6 (1.1)	1 (2.1)
中等度	34 (1.1)	6 (0.6)	19 (1.1)	8 (1.5)	1 (1.6)	19 (0.6)	5 (0.5)	12 (0.7)	2 (0.4)	0
重度	20 (0.6)	8 (0.9)	9 (0.5)	3 (0.6)	0	19 (0.6)	4 (0.4)	5 (0.3)	10 (1.9)	0
一般的全身障害										
無力症	87 (2.7)	21 (2.2)	46 (2.8)	17 (3.2)	3 (4.9)	63 (2.0)	17 (1.8)	29 (1.8)	14 (2.6)	3 (6.3)
軽度	42 (1.3)	8 (0.9)	27 (1.6)	6 (1.1)	1 (1.6)	32 (1.0)	10 (1.1)	13 (0.8)	9 (1.7)	0
中等度	33 (1.0)	10 (1.1)	14 (0.8)	9 (1.7)	0	25 (0.8)	7 (0.7)	14 (0.8)	3 (0.6)	1 (2.1)
重度	12 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.3)	2 (0.4)	2 (3.3)	6 (0.2)	0	2 (0.1)	2 (0.4)	2 (4.2)
背部痛	88 (2.8)	34 (3.6)	36 (2.2)	15 (2.8)	3 (4.9)	91 (2.9)	29 (3.1)	41 (2.5)	20 (3.8)	1 (2.1)
軽度	47 (1.5)	17 (1.8)	16 (1.0)	12 (2.3)	2 (3.3)	56 (1.8)	19 (2.0)	24 (1.5)	12 (2.3)	1 (2.1)
中等度	38 (1.2)	17 (1.8)	18 (1.1)	2 (0.4)	1 (1.6)	30 (0.9)	7 (0.7)	15 (0.9)	8 (1.5)	0
重度	3 (<0.1)	0	2 (0.1)	1 (0.2)	0	5 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.1)	0	0
非心臓性胸痛	211 (6.6)	88 (9.4)	81 (4.9)	37 (7.0)	5 (8.2)	201 (6.3)	78 (8.2)	86 (5.2)	30 (5.6)	7 (14.6)
軽度	115 (3.6)	55 (5.9)	36 (2.2)	21 (4.0)	3 (4.9)	117 (3.7)	55 (5.8)	38 (2.3)	21 (3.9)	3 (6.3)
中等度	80 (2.5)	27 (2.9)	38 (2.3)	13 (2.5)	2 (3.3)	67 (2.1)	17 (1.8)	39 (2.4)	8 (1.5)	3 (6.3)
重度	16 (0.5)	6 (0.6)	7 (0.4)	3 (0.6)	0	17 (0.5)	6 (0.6)	9 (0.5)	1 (0.2)	1 (2.1)
末梢性浮腫	86 (2.7)	23 (2.4)	47 (2.8)	14 (2.7)	2 (3.3)	107 (3.4)	31 (3.3)	43 (2.6)	32 (6.0)	1 (2.1)
軽度	54 (1.7)	20 (2.1)	30 (1.8)	4 (0.8)	0	62 (2.0)	23 (2.4)	29 (1.8)	10 (1.9)	0
中等度	26 (0.8)	3 (0.3)	13 (0.8)	8 (1.5)	2 (3.3)	41 (1.3)	7 (0.7)	13 (0.8)	20 (3.8)	1 (2.1)
重度	6 (0.2)	0	4 (0.2)	2 (0.4)	0	4 (0.1)	1 (0.1)	1 (<0.1)	2 (0.4)	0
疲労	93 (2.9)	35 (3.7)	41 (2.5)	15 (2.8)	2 (3.3)	89 (2.8)	28 (3.0)	38 (2.3)	23 (4.3)	0
軽度	56 (1.8)	22 (2.3)	26 (1.6)	7 (1.3)	1 (1.6)	42 (1.3)	15 (1.6)	20 (1.2)	7 (1.3)	0
中等度	34 (1.1)	13 (1.4)	13 (0.8)	7 (1.3)	1 (1.6)	42 (1.3)	12 (1.3)	17 (1.0)	13 (2.4)	0
重度	3 (<0.1)	0	2 (0.1)	1 (0.2)	0	5 (0.2)	1 (0.1)	1 (<0.1)	3 (0.6)	0

Table 15. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（重症度別）（EPHESUS 試験）

	エプレレノン					プラセボ				
器官別大分類（J-ART）	NYHA別全体	クラスI	クラスII	クラスIII	クラスIV	NYHA別全体	クラスI	クラスII	クラスIII	クラスIV
基本語（MedDRA-J v17.0）	(N=3187)	(N=939)	(N=1660)	(N=527)	(N=61)	(N=3176)	(N=948)	(N=1648)	(N=532)	(N=48)
発熱	65 (2.0)	15 (1.6)	34 (2.0)	13 (2.5)	3 (4.9)	65 (2.0)	22 (2.3)	27 (1.6)	14 (2.6)	2 (4.2)
軽度	40 (1.3)	11 (1.2)	19 (1.1)	9 (1.7)	1 (1.6)	48 (1.5)	18 (1.9)	19 (1.2)	10 (1.9)	1 (2.1)
中等度	20 (0.6)	3 (0.3)	13 (0.8)	2 (0.4)	2 (3.3)	16 (0.5)	4 (0.4)	7 (0.4)	4 (0.8)	1 (2.1)
重度	5 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.4)	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	0
事故による外傷	47 (1.5)	15 (1.6)	22 (1.3)	9 (1.7)	1 (1.6)	67 (2.1)	15 (1.6)	30 (1.8)	20 (3.8)	2 (4.2)
軽度	18 (0.6)	8 (0.9)	7 (0.4)	3 (0.6)	0	29 (0.9)	5 (0.5)	14 (0.8)	9 (1.7)	1 (2.1)
中等度	23 (0.7)	7 (0.7)	12 (0.7)	3 (0.6)	1 (1.6)	31 (1.0)	9 (0.9)	12 (0.7)	9 (1.7)	1 (2.1)
重度	6 (0.2)	0	3 (0.2)	3 (0.6)	0	7 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)	2 (0.4)	0
末梢性疼痛	61 (1.9)	16 (1.7)	33 (2.0)	12 (2.3)	0	65 (2.0)	24 (2.5)	22 (1.3)	17 (3.2)	2 (4.2)
軽度	24 (0.8)	8 (0.9)	12 (0.7)	4 (0.8)	0	40 (1.3)	19 (2.0)	13 (0.8)	7 (1.3)	1 (2.1)
中等度	34 (1.1)	7 (0.7)	19 (1.1)	8 (1.5)	0	24 (0.8)	5 (0.5)	9 (0.5)	9 (1.7)	1 (2.1)
重度	3 (<0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0
突然死	104 (3.3)	19 (2.0)	50 (3.0)	30 (5.7)	5 (8.2)	161 (5.1)	38 (4.0)	76 (4.6)	45 (8.5)	2 (4.2)
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重度	104 (3.3)	19 (2.0)	50 (3.0)	30 (5.7)	5 (8.2)	161 (5.1)	38 (4.0)	76 (4.6)	45 (8.5)	2 (4.2)
心・血管障害（一般）										
心不全	360 (11.3)	72 (7.7)	169 (10.2)	95 (18.0)	24 (39.3)	443 (13.9)	83 (8.8)	202 (12.3)	133 (25.0)	25 (52.1)
軽度	36 (1.1)	16 (1.7)	16 (1.0)	3 (0.6)	1 (1.6)	54 (1.7)	12 (1.3)	28 (1.7)	14 (2.6)	0
中等度	161 (5.1)	29 (3.1)	84 (5.1)	40 (7.6)	8 (13.1)	179 (5.6)	41 (4.3)	81 (4.9)	51 (9.6)	6 (12.5)
重度	163 (5.1)	27 (2.9)	69 (4.2)	52 (9.9)	15 (24.6)	210 (6.6)	30 (3.2)	93 (5.6)	68 (12.8)	19 (39.6)
左心不全	147 (4.6)	27 (2.9)	72 (4.3)	40 (7.6)	8 (13.1)	187 (5.9)	55 (5.8)	75 (4.6)	50 (9.4)	7 (14.6)
軽度	12 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.4)	3 (0.6)	0	7 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	3 (0.6)	0
中等度	40 (1.3)	7 (0.7)	21 (1.3)	12 (2.3)	0	56 (1.8)	19 (2.0)	22 (1.3)	14 (2.6)	1 (2.1)
重度	95 (3.0)	17 (1.8)	45 (2.7)	25 (4.7)	8 (13.1)	124 (3.9)	34 (3.6)	51 (3.1)	33 (6.2)	6 (12.5)
不安定狭心症	302 (9.5)	70 (7.5)	162 (9.8)	63 (12.0)	7 (11.5)	304 (9.6)	84 (8.9)	163 (9.9)	52 (9.8)	5 (10.4)
軽度	40 (1.3)	11 (1.2)	20 (1.2)	8 (1.5)	1 (1.6)	38 (1.2)	12 (1.3)	19 (1.2)	6 (1.1)	1 (2.1)
中等度	143 (4.5)	30 (3.2)	83 (5.0)	26 (4.9)	4 (6.6)	160 (5.0)	38 (4.0)	94 (5.7)	26 (4.9)	2 (4.2)
重度	119 (3.7)	29 (3.1)	59 (3.6)	29 (5.5)	2 (3.3)	106 (3.3)	34 (3.6)	50 (3.0)	20 (3.8)	2 (4.2)
中枢・末梢神経系障害										
浮動性めまい	209 (6.6)	62 (6.6)	96 (5.8)	46 (8.7)	5 (8.2)	190 (6.0)	52 (5.5)	89 (5.4)	44 (8.3)	5 (10.4)
軽度	135 (4.2)	38 (4.0)	65 (3.9)	28 (5.3)	4 (6.6)	124 (3.9)	38 (4.0)	59 (3.6)	26 (4.9)	1 (2.1)
中等度	63 (2.0)	22 (2.3)	27 (1.6)	13 (2.5)	1 (1.6)	59 (1.9)	12 (1.3)	26 (1.6)	17 (3.2)	4 (8.3)
重度	11 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.2)	5 (0.9)	0	7 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.2)	0

Table 15. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（重症度別）（EPHESUS 試験）

	エプレレノン					プラセボ				
器官別大分類（J-ART）	NYHA別全体	クラスI	クラスII	クラスIII	クラスIV	NYHA別全体	クラスI	クラスII	クラスIII	クラスIV
基本語（MedDRA-J v17.0）	(N=3187)	(N=939)	(N=1660)	(N=527)	(N=61)	(N=3176)	(N=948)	(N=1648)	(N=532)	(N=48)
頭痛	119 (3.7)	42 (4.5)	50 (3.0)	25 (4.7)	2 (3.3)	116 (3.7)	36 (3.8)	60 (3.6)	19 (3.6)	1 (2.1)
軽度	79 (2.5)	29 (3.1)	29 (1.7)	19 (3.6)	2 (3.3)	89 (2.8)	29 (3.1)	47 (2.9)	12 (2.3)	1 (2.1)
中等度	38 (1.2)	13 (1.4)	20 (1.2)	5 (0.9)	0	22 (0.7)	5 (0.5)	11 (0.7)	6 (1.1)	0
重度	2 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	5 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.2)	0
消化管障害										
腹痛	97 (3.0)	30 (3.2)	39 (2.3)	25 (4.7)	3 (4.9)	101 (3.2)	31 (3.3)	38 (2.3)	28 (5.3)	4 (8.3)
軽度	49 (1.5)	15 (1.6)	23 (1.4)	11 (2.1)	0	60 (1.9)	19 (2.0)	21 (1.3)	17 (3.2)	3 (6.3)
中等度	41 (1.3)	13 (1.4)	15 (0.9)	10 (1.9)	3 (4.9)	33 (1.0)	11 (1.2)	12 (0.7)	10 (1.9)	0
重度	7 (0.2)	2 (0.2)	1 (<0.1)	4 (0.8)	0	8 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.3)	1 (0.2)	1 (2.1)
便秘	95 (3.0)	23 (2.4)	47 (2.8)	19 (3.6)	6 (9.8)	89 (2.8)	20 (2.1)	36 (2.2)	30 (5.6)	3 (6.3)
軽度	66 (2.1)	15 (1.6)	31 (1.9)	15 (2.8)	5 (8.2)	61 (1.9)	16 (1.7)	24 (1.5)	19 (3.6)	2 (4.2)
中等度	28 (0.9)	8 (0.9)	15 (0.9)	4 (0.8)	1 (1.6)	26 (0.8)	4 (0.4)	10 (0.6)	11 (2.1)	1 (2.1)
重度	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	0	2 (<0.1)	0	2 (0.1)	0	0
下痢	111 (3.5)	30 (3.2)	51 (3.1)	28 (5.3)	2 (3.3)	109 (3.4)	32 (3.4)	45 (2.7)	27 (5.1)	5 (10.4)
軽度	63 (2.0)	16 (1.7)	33 (2.0)	12 (2.3)	2 (3.3)	63 (2.0)	16 (1.7)	28 (1.7)	15 (2.8)	4 (8.3)
中等度	44 (1.4)	14 (1.5)	15 (0.9)	15 (2.8)	0	41 (1.3)	14 (1.5)	16 (1.0)	10 (1.9)	1 (2.1)
重度	4 (0.1)	0	3 (0.2)	1 (0.2)	0	5 (0.2)	2 (0.2)	1 (<0.1)	2 (0.4)	0
消化不良	125 (3.9)	45 (4.8)	64 (3.9)	14 (2.7)	2 (3.3)	116 (3.7)	33 (3.5)	57 (3.5)	22 (4.1)	4 (8.3)
軽度	81 (2.5)	30 (3.2)	41 (2.5)	8 (1.5)	2 (3.3)	85 (2.7)	25 (2.6)	41 (2.5)	17 (3.2)	2 (4.2)
中等度	41 (1.3)	15 (1.6)	22 (1.3)	4 (0.8)	0	26 (0.8)	7 (0.7)	14 (0.8)	3 (0.6)	2 (4.2)
重度	3 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (0.4)	0	5 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.4)	0
悪心	134 (4.2)	33 (3.5)	66 (4.0)	31 (5.9)	4 (6.6)	129 (4.1)	36 (3.8)	47 (2.9)	40 (7.5)	6 (12.5)
軽度	70 (2.2)	22 (2.3)	33 (2.0)	13 (2.5)	2 (3.3)	80 (2.5)	25 (2.6)	27 (1.6)	23 (4.3)	5 (10.4)
中等度	54 (1.7)	9 (1.0)	26 (1.6)	17 (3.2)	2 (3.3)	36 (1.1)	8 (0.8)	15 (0.9)	13 (2.4)	0
重度	10 (0.3)	2 (0.2)	7 (0.4)	1 (0.2)	0	13 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.3)	4 (0.8)	1 (2.1)
嘔吐	74 (2.3)	18 (1.9)	40 (2.4)	15 (2.8)	1 (1.6)	54 (1.7)	19 (2.0)	17 (1.0)	17 (3.2)	1 (2.1)
軽度	32 (1.0)	8 (0.9)	20 (1.2)	4 (0.8)	0	29 (0.9)	11 (1.2)	10 (0.6)	7 (1.3)	1 (2.1)
中等度	38 (1.2)	10 (1.1)	17 (1.0)	10 (1.9)	1 (1.6)	21 (0.7)	7 (0.7)	5 (0.3)	9 (1.7)	0
重度	4 (0.1)	0	3 (0.2)	1 (0.2)	0	4 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.2)	0
心拍数・心リズム障害										
心室性不整脈	72 (2.3)	19 (2.0)	40 (2.4)	12 (2.3)	1 (1.6)	73 (2.3)	24 (2.5)	35 (2.1)	13 (2.4)	1 (2.1)
軽度	36 (1.1)	11 (1.2)	19 (1.1)	6 (1.1)	0	39 (1.2)	12 (1.3)	20 (1.2)	6 (1.1)	1 (2.1)
中等度	30 (0.9)	6 (0.6)	19 (1.1)	5 (0.9)	0	24 (0.8)	10 (1.1)	10 (0.6)	4 (0.8)	0
重度	6 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (1.6)	10 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.3)	3 (0.6)	0

Table 15. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（重症度別）（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART）	エプレレノン					プラセボ				
基本語（MedDRA-J v17.0）	NYHA別 全体 (N=3187)	クラスI (N=939)	クラスII (N=1660)	クラスIII (N=527)	クラスIV (N=61)	NYHA別 全体 (N=3176)	クラスI (N=948)	クラスII (N=1648)	クラスIII (N=532)	クラスIV (N=48)
心房細動	146 (4.6)	29 (3.1)	79 (4.8)	36 (6.8)	2 (3.3)	155 (4.9)	35 (3.7)	75 (4.6)	39 (7.3)	6 (12.5)
軽度	53 (1.7)	12 (1.3)	28 (1.7)	12 (2.3)	1 (1.6)	41 (1.3)	12 (1.3)	22 (1.3)	6 (1.1)	1 (2.1)
中等度	77 (2.4)	13 (1.4)	45 (2.7)	19 (3.6)	0	86 (2.7)	20 (2.1)	41 (2.5)	22 (4.1)	3 (6.3)
重度	16 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.4)	5 (0.9)	1 (1.6)	28 (0.9)	3 (0.3)	12 (0.7)	11 (2.1)	2 (4.2)
心室性頻脈	65 (2.0)	15 (1.6)	31 (1.9)	15 (2.8)	4 (6.6)	59 (1.9)	12 (1.3)	23 (1.4)	20 (3.8)	4 (8.3)
軽度	10 (0.3)	4 (0.4)	5 (0.3)	1 (0.2)	0	13 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.4)	4 (0.8)	0
中等度	23 (0.7)	8 (0.9)	9 (0.5)	3 (0.6)	3 (4.9)	20 (0.6)	4 (0.4)	8 (0.5)	7 (1.3)	1 (2.1)
重度	31 (1.0)	3 (0.3)	16 (1.0)	11 (2.1)	1 (1.6)	26 (0.8)	5 (0.5)	9 (0.5)	9 (1.7)	3 (6.3)
代謝・栄養障害										
高コレステロール血症	100 (3.1)	35 (3.7)	53 (3.2)	11 (2.1)	1 (1.6)	118 (3.7)	34 (3.6)	64 (3.9)	20 (3.8)	0
軽度	72 (2.3)	25 (2.7)	38 (2.3)	8 (1.5)	1 (1.6)	80 (2.5)	21 (2.2)	44 (2.7)	15 (2.8)	0
中等度	26 (0.8)	8 (0.9)	15 (0.9)	3 (0.6)	0	36 (1.1)	13 (1.4)	19 (1.2)	4 (0.8)	0
重度	2 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	0	2 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0
高血糖	65 (2.0)	16 (1.7)	32 (1.9)	12 (2.3)	5 (8.2)	77 (2.4)	27 (2.8)	36 (2.2)	12 (2.3)	2 (4.2)
軽度	39 (1.2)	8 (0.9)	20 (1.2)	8 (1.5)	3 (4.9)	54 (1.7)	20 (2.1)	25 (1.5)	8 (1.5)	1 (2.1)
中等度	23 (0.7)	8 (0.9)	11 (0.7)	3 (0.6)	1 (1.6)	20 (0.6)	5 (0.5)	11 (0.7)	3 (0.6)	1 (2.1)
重度	3 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	1 (1.6)	3 (<0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0
高カリウム血症	108 (3.4)	28 (3.0)	61 (3.7)	17 (3.2)	2 (3.3)	65 (2.0)	30 (3.2)	24 (1.5)	11 (2.1)	0
軽度	68 (2.1)	22 (2.3)	36 (2.2)	8 (1.5)	2 (3.3)	35 (1.1)	18 (1.9)	13 (0.8)	4 (0.8)	0
中等度	27 (0.8)	4 (0.4)	16 (1.0)	7 (1.3)	0	26 (0.8)	10 (1.1)	10 (0.6)	6 (1.1)	0
重度	13 (0.4)	2 (0.2)	9 (0.5)	2 (0.4)	0	4 (0.1)	2 (0.2)	1 (<0.1)	1 (0.2)	0
高尿酸血症	83 (2.6)	22 (2.3)	38 (2.3)	19 (3.6)	4 (6.6)	108 (3.4)	36 (3.8)	54 (3.3)	17 (3.2)	1 (2.1)
軽度	66 (2.1)	17 (1.8)	33 (2.0)	14 (2.7)	2 (3.3)	86 (2.7)	29 (3.1)	44 (2.7)	12 (2.3)	1 (2.1)
中等度	17 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.3)	5 (0.9)	2 (3.3)	21 (0.7)	6 (0.6)	10 (0.6)	5 (0.9)	0
重度	0	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0
筋・骨格系障害										
関節痛	70 (2.2)	24 (2.6)	32 (1.9)	13 (2.5)	1 (1.6)	87 (2.7)	27 (2.8)	35 (2.1)	21 (3.9)	4 (8.3)
軽度	43 (1.3)	18 (1.9)	20 (1.2)	4 (0.8)	1 (1.6)	51 (1.6)	17 (1.8)	20 (1.2)	13 (2.4)	1 (2.1)
中等度	26 (0.8)	6 (0.6)	11 (0.7)	9 (1.7)	0	35 (1.1)	10 (1.1)	14 (0.8)	8 (1.5)	3 (6.3)
重度	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	0
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害										
狭心症	445 (14.0)	136 (14.5)	221 (13.3)	80 (15.2)	8 (13.1)	406 (12.8)	104 (11.0)	203 (12.3)	88 (16.5)	11 (22.9)
軽度	168 (5.3)	59 (6.3)	83 (5.0)	23 (4.4)	3 (4.9)	146 (4.6)	44 (4.6)	70 (4.2)	30 (5.6)	2 (4.2)
中等度	228 (7.2)	66 (7.0)	109 (6.6)	49 (9.3)	4 (6.6)	200 (6.3)	46 (4.9)	108 (6.6)	40 (7.5)	6 (12.5)
重度	49 (1.5)	11 (1.2)	29 (1.7)	8 (1.5)	1 (1.6)	60 (1.9)	14 (1.5)	25 (1.5)	18 (3.4)	3 (6.3)

Table 15. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（重症度別）（EPHESUS 試験）

	エプレレノン					プラセボ				
器官別大分類（J-ART）	NYHA別全体	クラスI	クラスII	クラスIII	クラスIV	NYHA別全体	クラスI	クラスII	クラスIII	クラスIV
基本語（MedDRA-J v17.0）	(N=3187)	(N=939)	(N=1660)	(N=527)	(N=61)	(N=3176)	(N=948)	(N=1648)	(N=532)	(N=48)
冠動脈疾患	96 (3.0)	21 (2.2)	55 (3.3)	17 (3.2)	3 (4.9)	87 (2.7)	25 (2.6)	49 (3.0)	13 (2.4)	0
軽度	16 (0.5)	6 (0.6)	9 (0.5)	1 (0.2)	0	26 (0.8)	7 (0.7)	17 (1.0)	2 (0.4)	0
中等度	53 (1.7)	11 (1.2)	31 (1.9)	11 (2.1)	0	30 (0.9)	9 (0.9)	16 (1.0)	5 (0.9)	0
重度	27 (0.8)	4 (0.4)	15 (0.9)	5 (0.9)	3 (4.9)	31 (1.0)	9 (0.9)	16 (1.0)	6 (1.1)	0
心筋梗塞	254 (8.0)	59 (6.3)	118 (7.1)	66 (12.5)	11 (18.0)	254 (8.0)	58 (6.1)	134 (8.1)	52 (9.8)	10 (20.8)
軽度	8 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.6)	0	9 (0.3)	2 (0.2)	6 (0.4)	1 (0.2)	0
中等度	60 (1.9)	10 (1.1)	30 (1.8)	20 (3.8)	0	55 (1.7)	14 (1.5)	32 (1.9)	9 (1.7)	0
重度	186 (5.8)	47 (5.0)	85 (5.1)	43 (8.2)	11 (18.0)	190 (6.0)	42 (4.4)	96 (5.8)	42 (7.9)	10 (20.8)
精神障害										
うつ病	46 (1.4)	13 (1.4)	25 (1.5)	8 (1.5)	0	65 (2.0)	22 (2.3)	34 (2.1)	7 (1.3)	2 (4.2)
軽度	25 (0.8)	6 (0.6)	16 (1.0)	3 (0.6)	0	29 (0.9)	10 (1.1)	16 (1.0)	3 (0.6)	0
中等度	21 (0.7)	7 (0.7)	9 (0.5)	5 (0.9)	0	32 (1.0)	11 (1.2)	16 (1.0)	3 (0.6)	2 (4.2)
重度	0	0	0	0	0	4 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.2)	0
不眠症	86 (2.7)	26 (2.8)	31 (1.9)	21 (4.0)	8 (13.1)	103 (3.2)	25 (2.6)	42 (2.5)	33 (6.2)	3 (6.3)
軽度	60 (1.9)	20 (2.1)	23 (1.4)	10 (1.9)	7 (11.5)	70 (2.2)	23 (2.4)	29 (1.8)	16 (3.0)	2 (4.2)
中等度	25 (0.8)	5 (0.5)	8 (0.5)	11 (2.1)	1 (1.6)	31 (1.0)	2 (0.2)	12 (0.7)	16 (3.0)	1 (2.1)
重度	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	0	2 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0
赤血球障害										
貧血	110 (3.5)	26 (2.8)	58 (3.5)	23 (4.4)	3 (4.9)	91 (2.9)	27 (2.8)	39 (2.4)	21 (3.9)	4 (8.3)
軽度	59 (1.9)	13 (1.4)	34 (2.0)	11 (2.1)	1 (1.6)	42 (1.3)	16 (1.7)	15 (0.9)	9 (1.7)	2 (4.2)
中等度	42 (1.3)	10 (1.1)	22 (1.3)	9 (1.7)	1 (1.6)	44 (1.4)	11 (1.2)	22 (1.3)	9 (1.7)	2 (4.2)
重度	9 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.1)	3 (0.6)	1 (1.6)	5 (0.2)	0	2 (0.1)	3 (0.6)	0
呼吸器系障害										
気管支炎	104 (3.3)	22 (2.3)	53 (3.2)	24 (4.6)	5 (8.2)	136 (4.3)	39 (4.1)	62 (3.8)	33 (6.2)	2 (4.2)
軽度	51 (1.6)	12 (1.3)	26 (1.6)	12 (2.3)	1 (1.6)	63 (2.0)	18 (1.9)	31 (1.9)	14 (2.6)	0
中等度	43 (1.3)	8 (0.9)	24 (1.4)	8 (1.5)	3 (4.9)	65 (2.0)	21 (2.2)	27 (1.6)	15 (2.8)	2 (4.2)
重度	10 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.2)	4 (0.8)	1 (1.6)	8 (0.3)	0	4 (0.2)	4 (0.8)	0
咳嗽	164 (5.1)	49 (5.2)	71 (4.3)	39 (7.4)	5 (8.2)	203 (6.4)	59 (6.2)	80 (4.9)	58 (10.9)	6 (12.5)
軽度	101 (3.2)	32 (3.4)	45 (2.7)	23 (4.4)	1 (1.6)	148 (4.7)	48 (5.1)	57 (3.5)	42 (7.9)	1 (2.1)
中等度	62 (1.9)	17 (1.8)	26 (1.6)	15 (2.8)	4 (6.6)	50 (1.6)	10 (1.1)	21 (1.3)	14 (2.6)	5 (10.4)
重度	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0	5 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.4)	0
呼吸困難	235 (7.4)	63 (6.7)	112 (6.7)	56 (10.6)	4 (6.6)	301 (9.5)	75 (7.9)	136 (8.3)	80 (15.0)	10 (20.8)
軽度	84 (2.6)	28 (3.0)	38 (2.3)	16 (3.0)	2 (3.3)	111 (3.5)	37 (3.9)	52 (3.2)	21 (3.9)	1 (2.1)
中等度	121 (3.8)	32 (3.4)	57 (3.4)	31 (5.9)	1 (1.6)	150 (4.7)	30 (3.2)	73 (4.4)	43 (8.1)	4 (8.3)
重度	30 (0.9)	3 (0.3)	17 (1.0)	9 (1.7)	1 (1.6)	40 (1.3)	8 (0.8)	11 (0.7)	16 (3.0)	5 (10.4)

Table 15. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（重症度別）（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART）	エプレレノン					プラセボ				
基本語（MedDRA-J v17.0）	NYHA別 全体 (N=3187)	クラスI (N=939)	クラスII (N=1660)	クラスIII (N=527)	クラスIV (N=61)	NYHA別 全体 (N=3176)	クラスI (N=948)	クラスII (N=1648)	クラスIII (N=532)	クラスIV (N=48)
肺炎	90 (2.8)	17 (1.8)	46 (2.8)	20 (3.8)	7 (11.5)	118 (3.7)	30 (3.2)	51 (3.1)	31 (5.8)	6 (12.5)
軽度	27 (0.8)	6 (0.6)	15 (0.9)	5 (0.9)	1 (1.6)	13 (0.4)	3 (0.3)	8 (0.5)	2 (0.4)	0
中等度	43 (1.3)	8 (0.9)	21 (1.3)	10 (1.9)	4 (6.6)	68 (2.1)	18 (1.9)	30 (1.8)	17 (3.2)	3 (6.3)
重度	20 (0.6)	3 (0.3)	10 (0.6)	5 (0.9)	2 (3.3)	37 (1.2)	9 (0.9)	13 (0.8)	12 (2.3)	3 (6.3)
上気道感染	155 (4.9)	45 (4.8)	76 (4.6)	33 (6.3)	1 (1.6)	168 (5.3)	48 (5.1)	84 (5.1)	35 (6.6)	1 (2.1)
軽度	107 (3.4)	35 (3.7)	58 (3.5)	14 (2.7)	0	113 (3.6)	36 (3.8)	61 (3.7)	16 (3.0)	0
中等度	46 (1.4)	9 (1.0)	17 (1.0)	19 (3.6)	1 (1.6)	50 (1.6)	12 (1.3)	20 (1.2)	17 (3.2)	1 (2.1)
重度	2 (<0.1)	1 (0.1)	1 (<0.1)	0	0	5 (0.2)	0	3 (0.2)	2 (0.4)	0
泌尿器系障害										
クレアチニン増加	80 (2.5)	14 (1.5)	48 (2.9)	14 (2.7)	4 (6.6)	50 (1.6)	14 (1.5)	24 (1.5)	11 (2.1)	1 (2.1)
軽度	51 (1.6)	12 (1.3)	27 (1.6)	11 (2.1)	1 (1.6)	42 (1.3)	12 (1.3)	21 (1.3)	8 (1.5)	1 (2.1)
中等度	25 (0.8)	2 (0.2)	19 (1.1)	2 (0.4)	2 (3.3)	8 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.6)	0
重度	4 (0.1)	0	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (1.6)	0	0	0	0	0
血尿	68 (2.1)	17 (1.8)	30 (1.8)	17 (3.2)	4 (6.6)	52 (1.6)	16 (1.7)	19 (1.2)	15 (2.8)	2 (4.2)
軽度	58 (1.8)	15 (1.6)	24 (1.4)	15 (2.8)	4 (6.6)	41 (1.3)	12 (1.3)	15 (0.9)	12 (2.3)	2 (4.2)
中等度	9 (0.3)	2 (0.2)	6 (0.4)	1 (0.2)	0	8 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.2)	2 (0.4)	0
重度	1 (<0.1)	0	0	1 (0.2)	0	3 (<0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0
腎機能異常	92 (2.9)	17 (1.8)	49 (3.0)	20 (3.8)	6 (9.8)	75 (2.4)	20 (2.1)	29 (1.8)	23 (4.3)	3 (6.3)
軽度	38 (1.2)	7 (0.7)	22 (1.3)	8 (1.5)	1 (1.6)	33 (1.0)	8 (0.8)	15 (0.9)	10 (1.9)	0
中等度	40 (1.3)	10 (1.1)	23 (1.4)	6 (1.1)	1 (1.6)	26 (0.8)	7 (0.7)	9 (0.5)	9 (1.7)	1 (2.1)
重度	14 (0.4)	0	4 (0.2)	6 (1.1)	4 (6.6)	16 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.3)	4 (0.8)	2 (4.2)
尿路感染	108 (3.4)	27 (2.9)	50 (3.0)	28 (5.3)	3 (4.9)	109 (3.4)	22 (2.3)	56 (3.4)	28 (5.3)	3 (6.3)
軽度	75 (2.4)	18 (1.9)	37 (2.2)	17 (3.2)	3 (4.9)	73 (2.3)	16 (1.7)	36 (2.2)	19 (3.6)	2 (4.2)
中等度	28 (0.9)	7 (0.7)	11 (0.7)	10 (1.9)	0	30 (0.9)	5 (0.5)	16 (1.0)	8 (1.5)	1 (2.1)
重度	5 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.2)	0	6 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.2)	0
血管（心臓外）障害										
脳血管障害	98 (3.1)	23 (2.4)	55 (3.3)	18 (3.4)	2 (3.3)	98 (3.1)	22 (2.3)	54 (3.3)	21 (3.9)	1 (2.1)
軽度	18 (0.6)	7 (0.7)	6 (0.4)	4 (0.8)	1 (1.6)	18 (0.6)	6 (0.6)	9 (0.5)	3 (0.6)	0
中等度	29 (0.9)	9 (1.0)	19 (1.1)	0	1 (1.6)	38 (1.2)	8 (0.8)	22 (1.3)	8 (1.5)	0
重度	51 (1.6)	7 (0.7)	30 (1.8)	14 (2.7)	0	42 (1.3)	8 (0.8)	23 (1.4)	10 (1.9)	1 (2.1)

Source: EPHESUS_Additional Analyses（5.3.5.3.2）Appendix 2.4.1A，Appendix 2.4.1A1～2.4.1A4 例数（%）

J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, NYHA=ニューヨーク心臓協会, WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J v17.0 で読み替えた。

安全性解析対象集団のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。

2.1.1.5. 011 試験

011 試験では，第 1～12 週には合計 321 例のうち 217 例（67.6%）に，第 13～16 週には合計 275 例のうち 113 例（41.1%）に有害事象が発現した[a]。エプレレノン群およびスピロノラクトン群では，プラセボ群に比べて高カリウム血症の発現率が高かった。これは，エプレレノンおよびスピロノラクトンの薬理作用から予測されたものであった。一方，プラセボ群（5.5%）では両実薬群（2.2%以下）に比べて低カリウム血症の発現率が高かった。また，エプレレノン群およびスピロノラクトン群では，プラセボ群に比べて血中尿素窒素（BUN）増加の発現率が高く，咳嗽の発現率が低かった（第 1～12 週）[b]。

2.1.2. 死亡

2.1.2.1. 402 試験

402 試験における死亡例の一覧を Table 16 に示した。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡はエプレレノン 100 mg QD 群 1 例，プラセボ群 1 例で報告された[c]。

Table 16. 死亡例の一覧（402 試験）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	死因（基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係
エプレレノン 100 mg QD	47/12-3	81	男	日本人	100	死亡 NOS	104	1	重度	あるかもしれない
プラセボ	236/59-4	74	男	日本人	0	肺塞栓症	78	1	重度	あるかもしれない

Source: 402試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文Table 15，Appendix 3.7.1
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，NOS=not otherwise specified，QD=1日1回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
基本語は WHO-ART を MedDRA-J v17.0 で読み替えた。

2.1.2.2. A6141114 試験

A6141114 試験では，有効性の評価項目である全死亡は，治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者のうちエプレレノン群 17 例（クラス II；10 例，クラス III/IV；7 例），プラセボ群 10 例（クラス II；6 例，クラス III/IV；4 例）で報告された。A6141114 試験の死亡例の一覧を 7 項に示した。

これらの死亡と治験薬の投与との時間的関連性をみてみると，死亡により治験薬の投与中止に至った被験者は，エプレレノン群で 6 例，プラセボ群で 5 例であり，また，死亡による治験薬の投与中止に至っていない被験者のうち治験薬の投与中止後 30 日以内の死亡例は，両投与群でそれぞれ 1 例であり，いずれも両投与群で同程度であった。一方，死亡による治験薬の投与中止に至っていない被験者のうち治験薬の投与中止後 30 日以上経過した後の死亡例は，エプレレノン群で 10 例，プラセボ群で 4 例であった[d]。最も多かった死因は心不全悪化であった（エプレレノン群 7 例，プラセボ群 3 例）。プラセボ群の 3 例は，いずれも死亡時に心不全悪化以外に致死的な

[a] Source:011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 9.2.1 項
[b] Source:011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T37
[c] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 7.4.2.1 項
[d] A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 13.1.2 項

事象の発現は認められていなかったが，エプレレノン群の 7 例中 4 例については，心不全悪化以外にも同時期に他の致死的な事象（横紋筋融解症，多臓器不全，播種性血管内凝固，肺気腫，敗血症，心サルコイドーシス等）が発現していた。

2.1.2.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験では，データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）までに有効性の評価項目である全死亡は，治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者のうちエプレレノン群 171 例，プラセボ群 213 例で報告された[a]。エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 23.9%低下した。EMPHASIS-HF 試験の二重盲検期完了までの死亡例の一覧および非盲検期の死亡例の一覧を 7 項に示した。

2.1.2.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験では，有効性の評価項目である全死亡は，治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者のうちエプレレノン群 478 例，プラセボ群 554 例で報告された[b]。ベースライン時の NYHA 心機能分類別の全死亡の結果[c]は主要評価項目の項（2.7.3.3.2.4.1 項）に示した。NYHA 心機能分類別全体の全死亡はエプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 15%低下し，NYHA 心機能分類クラス I～IV においても同様の傾向がみられた。有効性の評価項目以外の死亡[d]は 10 例（エプレレノン群 6 例，プラセボ群 4 例）で報告された。これらの評価項目以外の死亡はイベント判定委員会による判定は受けなかった[e]。EPHESUS 試験の死亡例の一覧を 7 項に示した。

2.1.2.5. 011 試験

011 試験における死亡例の一覧を Table 17 に示した。スクリーニングから治験薬最終投与後 62 日までの試験観察期間中に 13 例が死亡した。このうち 10 例（エプレレノン 25 mg QD 群 2 例，25 mg BID 群 2 例，50 mg QD 群 1 例，100 mg QD 群 2 例，スピロノラクトン群 2 例およびプラセボ群 1 例）は投与期間中の死亡または投与期間中に発現した有害事象による死亡であった。それ以外にエプレレノン 25 mg QD 群，25 mg BID 群および 50 mg QD 群の各 1 例が治験薬最終投与後 24 日以降に死亡した。

---

[a] 症例報告書「End of Study」ページ「Patient Status」に基づく死亡例（エプレレノン群 170 例，プラセボ群 206 例）とは一致しない［Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）症例報告書，Table 13.1.3，Table 13.4.3.1］。

[b] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T8.1

[c] 治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。

[d] 評価項目以外のイベントは 2002 年 8 月 30 日以降に発現し，二重盲検下での治験薬の最終投与後 30 日以内に発現したものと定義した。

[e] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）本文 7.4.2.1 項

Table 17. 死亡例の一覧（011 試験）

投与群	被験者番号	年齢（歳）/ 性別/人種	死因（基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係
エプレレノン 25 mg QD	US0013/013[a]	64/男/白人	心不全	不明	不明	不明	不明
	NE0020/181	72/男/白人	突然死	102	-	重度	なし
	PL0069/499	54/男/白人	心筋梗塞による心停止	82	1	重度	なし
エプレレノン 25 mg BID	US0007/054[a]	70/女/黒人	不整脈および心停止	不明	不明	不明	不明
	NE0021/201	82/男/白人	尿毒症	85	-	-	なし
	PL0068/286	47/女/白人	突然死	92	1	重度	なし
エプレレノン 50 mg QD	US0017/059[a]	63/男/黒人	脳血管発作	不明	不明	不明	不明
	PL0066/276	69/男/白人	突然死	22	1	重度	なし
エプレレノン 100 mg QD	NE0023/197	67/男/白人	癌	75	8	重度	なし
	PL0065/246	63/男/白人	心停止	98	1	重度	なし
スピロノラクトン 25 mg QD	PL0066/271	59/男/白人	突然死	38	1	重度	なし
	FR0106/350	58/男/白人	脳血管障害	44	3	重度	なし
プラセボ	PL0069/253	67/男/白人	突然死	44	1	重度	なし

Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 Table 9.d, Appendix 3.3, Appendix 3.16.2
BID=1 日 2 回, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD=1 日 1 回, WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
基本語は WHO-ART を MedDRA-J v17.0 で読み替えた。
a. 最終投与後 24 日以降の死亡

2.1.3. その他の重篤な有害事象

2.1.3.1. 402 試験

402 試験における重篤な有害事象の一覧を Table 18 に示した。治験薬の投与期間中または治験薬の最終投与後 30 日以内に, 重篤な有害事象はエプレレノン 25 mg QD 群 2/37 例, 50 mg QD 群 4/39 例, 100 mg QD 群 2/38 例, プラセボ群 2/38 例で報告された[a]。これらのうち治験薬との因果関係を否定できないと判断された重篤な有害事象は各群 1 例にみられた。

[a] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 7.4.2.2 項, Table T11

Table 18. 重篤な有害事象の一覧（402 試験）

投与群	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	投与量(mg/日)	重篤な有害事象（基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰
エプレレノン 25 mg QD	278/70-2	77	男	日本人	25	上気道性喘鳴	7	2	中等度	なし	軽快
					25	呼吸困難	7	2	中等度	なし	軽快
	296/74-4	54	男	日本人	25	心不全	57	16	重度	たぶんあり	軽快
					25	胸水	57	16	重度	たぶんあり	軽快
エプレレノン 50 mg QD	22/06-2	74	男	日本人	50	脳血管障害	4	7	重度	あるかもしれない	未回復
	78/20-2	53	男	日本人	50	心不全	50	22	中等度	なし	回復
					50	心室性頻脈	50	22	中等度	なし	回復
	237/60-1	42	男	日本人	50	高血圧	1	1	中等度	なし	回復
					50	悪心	1	3	中等度	なし	回復
					50	嘔吐	1	3	中等度	なし	回復
	295/74-3	68	男	日本人	50	吐血	62	1	重度	なし	回復
					50	胃粘膜の異形成	62	29	重度	なし	回復
エプレレノン 100 mg QD	47/12-3	81	男	日本人	100	死亡NOS	104	1	重度	あるかもしれない	その他
	103/26-3	61	男	日本人	100	心室細動	40	71	重度	なし	軽快
プラセボ	236/59-4	74	男	日本人	0	血小板減少症	57	5	重度	なし	悪化
					0	腎機能異常	61	18	重度	あるかもしれない	未回復
					0	凝固障害	65	14	重度	あるかもしれない	未回復
					0	肺塞栓症	78	1	重度	あるかもしれない	その他
	164/41-4	63	男	日本人	0	浮腫	52	3	重度	なし	回復
					0	呼吸困難	52	3	重度	なし	回復

Source: 402試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文Table 15，Appendix 3.7.1
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，NOS=not otherwise specified，QD=1日1回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
基本語はWHO-ARTをMedDRA-J v17.0で読み替えた。

2.1.3.2. A6141114 試験

A6141114 試験では，重篤な有害事象の発現例数は，エプレレノン群 52 例（46.8%），プラセボ群 65 例（59.1%）であった[a]。重篤な有害事象のうち，器官別大分類で心臓障害に分類されるものが最も多く報告された（エプレレノン群 31.5%，プラセボ群 39.1%）。

ベースライン時の NYHA 心機能分類別にいずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を Table 19 に示した。

エプレレノン群の主な重篤な有害事象（4 例以上）は，心不全（エプレレノン群 27 例，プラセボ群 31 例，以下同順），心室性頻脈（5 例，3 例）および肺炎（4 例，5 例）であった。プラセボ群の主な重篤な有害事象（4 例以上）は，心不全，肺炎および狭心症（2 例，4 例）であった。因

[a] Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.3.1.2.1

果関係を否定できない重篤な有害事象はエプレレノン群で脳梗塞 2 例，気胸，肺炎および横紋筋融解症各 1 例，プラセボ群で心突然死 2 例，狭心症，急性腎不全，失神，腎機能障害，意識消失および糖尿病各 1 例であった[a]。

エプレレノン群の NYHA 心機能分類クラス II の被験者集団に比べてクラス III/IV の被験者集団で発現率が高かった主な重篤な有害事象は，うっ血性心不全［クラス II : 0%（0/91 例），III/IV : 10.0%（2/20 例）］，肺炎［クラス II : 1.1%（1/91 例），III/IV : 15.0%（3/20 例）］，敗血症［クラス II : 1.1%（1/91 例），III/IV : 10.0%（2/20 例）］および脳梗塞［クラス II : 1.1%（1/91 例），III/IV : 10.0%（2/20 例）］であった。これらの事象については，いずれもプラセボ群では同様の傾向はみられなかった。

A6141114 試験の重篤な有害事象の一覧を 7 項に示した。

[a] A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 12.3.1.2 項

Table 19. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 2 例以上の被験者に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v18.0）	エプレレノン			プラセボ		
	NYHA別全体 (N=111)	クラスII (N=91)	クラスIII/IV (N=20)	NYHA別全体 (N=110)	クラスII (N=92)	クラスIII/IV (N=18)
血液およびリンパ系障害	4 (3.6)	3 (3.3)	1 (5.0)	0	0	0
播種性血管内凝固	2 (1.8)	2 (2.2)	0	0	0	0
心臓障害	35 (31.5)	24 (26.4)	11 (55.0)	43 (39.1)	32 (34.8)	11 (61.1)
狭心症	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (5.0)	4 (3.6)	3 (3.3)	1 (5.6)
心房細動	1 (0.9)	0	1 (5.0)	2 (1.8)	2 (2.2)	0
心不全	27 (24.3)	17 (18.7)	10 (50.0)	31 (28.2)	20 (21.7)	11 (61.1)
慢性心不全	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (1.1)	0
うっ血性心不全	2 (1.8)	0	2 (10.0)	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (5.6)
冠動脈狭窄	2 (1.8)	2 (2.2)	0	2 (1.8)	2 (2.2)	0
心室性頻脈	5 (4.5)	3 (3.3)	2 (10.0)	3 (2.7)	0	3 (16.7)
眼障害	3 (2.7)	3 (3.3)	0	3 (2.7)	2 (2.2)	1 (5.6)
白内障	2 (1.8)	2 (2.2)	0	3 (2.7)	2 (2.2)	1 (5.6)
胃腸障害	6 (5.4)	3 (3.3)	3 (15.0)	3 (2.7)	3 (3.3)	0
胃腸出血	1 (0.9)	1 (1.1)	0	2 (1.8)	2 (2.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.6)	4 (4.4)	0	5 (4.5)	4 (4.3)	1 (5.6)
心突然死	1 (0.9)	1 (1.1)	0	2 (1.8)	2 (2.2)	0
肝胆道系障害	0	0	0	3 (2.7)	1 (1.1)	2 (11.1)
胆嚢炎	0	0	0	3 (2.7)	1 (1.1)	2 (11.1)
感染症および寄生虫症	13 (11.7)	6 (6.6)	7 (35.0)	14 (12.7)	11 (12.0)	3 (16.7)
医療機器関連感染	0	0	0	2 (1.8)	2 (2.2)	0
胃腸炎	2 (1.8)	2 (2.2)	0	1 (0.9)	0	1 (5.6)
肺炎	4 (3.6)	1 (1.1)	3 (15.0)	5 (4.5)	4 (4.3)	1 (5.6)
細菌性肺炎	0	0	0	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (5.6)
敗血症	3 (2.7)	1 (1.1)	2 (10.0)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	4 (3.6)	0	4 (20.0)	4 (3.6)	2 (2.2)	2 (11.1)
脊椎圧迫骨折	2 (1.8)	0	2 (10.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (2.7)	1 (1.1)	2 (10.0)	3 (2.7)	2 (2.2)	1 (5.6)
糖尿病	1 (0.9)	0	1 (5.0)	2 (1.8)	2 (2.2)	0
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）	6 (5.4)	4 (4.4)	2 (10.0)	6 (5.5)	5 (5.4)	1 (5.6)
肺の悪性新生物	2 (1.8)	2 (2.2)	0	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (5.6)

Table 19. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 2 例以上の被験者に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v18.0）	エプレレノン			プラセボ		
	NYHA別全体 (N=111)	クラスII (N=91)	クラスIII/IV (N=20)	NYHA別全体 (N=110)	クラスII (N=92)	クラスIII/IV (N=18)
神経系障害	5 (4.5)	1 (1.1)	4 (20.0)	6 (5.5)	5 (5.4)	1 (5.6)
脳梗塞	3 (2.7)	1 (1.1)	2 (10.0)	2 (1.8)	2 (2.2)	0
腎および尿路障害	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (5.0)	4 (3.6)	4 (4.3)	0
腎不全	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (1.1)	0
腎機能障害	0	0	0	3 (2.7)	3 (3.3)	0
血管障害	3 (2.7)	2 (2.2)	1 (5.0)	3 (2.7)	2 (2.2)	1 (5.6)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (5.6)

Source : A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.3.1.2.3 例数（%）

MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities, NYHA=ニューヨーク心臓協会

2.1.3.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験において，データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）までに報告された重篤な有害事象の発現率は，エプレレノン群 37.4%（509/1360 例），プラセボ群 44.9%（614/1369 例）であった[a]。

いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象を Table 20 に示した。重篤な有害事象のうち，器官別大分類で心臓障害に分類されるものが最も多く報告された（エプレレノン群 22.5%，プラセボ群 28.7%）[b]。重篤な有害事象として報告された高カリウム血症の発現率は，エプレレノン群（1.2%）でプラセボ群（0.5%）に比べてやや高かったが，それ以外にエプレレノン群でプラセボ群に比べて顕著に発現率が高い事象はなかった。

EMPHASIS-HF 試験の二重盲検期完了までの重篤な有害事象の一覧および非盲検期の重篤な有害事象の一覧を 7 項に示した。

Table 20. いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
重篤な有害事象発現例	509 (37.4)	614 (44.9)
心臓障害		
不安定狭心症	24 (1.8)	23 (1.7)
不整脈	9 (0.7)	20 (1.5)
心房細動	22 (1.6)	30 (2.2)
心停止	13 (1.0)	15 (1.1)
心不全	187 (13.8)	243 (17.8)
うっ血性心不全	13 (1.0)	19 (1.4)
心筋梗塞	29 (2.1)	29 (2.1)
心室性頻脈	17 (1.3)	27 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	21 (1.5)	28 (2.0)
死亡	26 (1.9)	34 (2.5)
突然死	10 (0.7)	24 (1.8)
感染症および寄生虫症		
肺炎	22 (1.6)	29 (2.1)
代謝および栄養障害		
高カリウム血症	16 (1.2)	7 (0.5)
神経系障害		
脳血管発作	15 (1.1)	19 (1.4)
失神	25 (1.8)	21 (1.5)
腎および尿路障害		
腎機能障害	25 (1.8)	18 (1.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	14 (1.0)	28 (2.0)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.2.1，Table 13.6.2.3　例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

[a] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.2.1
[b] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.2.3

2.1.3.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験については，ベースライン時の NYHA 心機能分類別にいずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 1%以上の被験者に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象を Table 21 に示した。

エプレレノン群の NYHA 心機能分類別の重篤な有害事象の発現率［クラス I：41.3%（388/939 例），II：45.7%（758/1660 例），III：61.9%（326/527 例），IV：85.2%（52/61 例）］は，各クラスの被験者数は大きく異なるものの，クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団でやや高い傾向がみられた。プラセボ群においても同様の傾向がみられた［クラス I：44.7%（424/948 例），II：48.4%（798/1648 例），III：63.3%（337/532 例），IV：95.8%（46/48 例）］。

エプレレノン群の NYHA 心機能分類クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団で発現率が高かった主な重篤な有害事象は，低血圧（クラス I：0.4%，II：0.5%，III：1.5%，IV：4.9%），突然死（クラス I：2.2%，II：3.1%，III：6.1%，IV：9.8%），心不全（クラス I：6.2%，II：8.6%，III：16.1%，IV：39.3%），左心不全（クラス I：2.9%，II：4.0%，III：7.0%，IV：13.1%），心室性頻脈（クラス I：1.0%，II：1.4%，III：2.3%，IV：4.9%），心筋梗塞（クラス I：6.4%，II：7.2%，III：12.7%，IV：18.0%），肺炎（クラス I：1.1%，II：1.2%，III：2.7%，IV：6.6%）および腎機能異常（クラス I：1.1%，II：1.0%，III：1.1%，IV：8.2%）であったが，プラセボ群でも同様の傾向がみられた。

EPHESUS 試験の重篤な有害事象の一覧を 7 項に示した。

Table 21. いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 1%以上の被験者に認められた因果関係を問わない重篤な有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART）	エプレレノン					プラセボ				
基本語（MedDRA-J v17.0）	NYHA別全体 (N=3187)	クラスI (N=939)	クラスII (N=1660)	クラスIII (N=527)	クラスIV (N=61)	NYHA別全体 (N=3176)	クラスI (N=948)	クラスII (N=1648)	クラスIII (N=532)	クラスIV (N=48)
重篤な有害事象発現例	1524 (47.8)	388 (41.3)	758 (45.7)	326 (61.9)	52 (85.2)	1605 (50.5)	424 (44.7)	798 (48.4)	337 (63.3)	46 (95.8)
自律神経系障害										
低血圧	23 (0.7)	4 (0.4)	8 (0.5)	8 (1.5)	3 (4.9)	32 (1.0)	6 (0.6)	13 (0.8)	10 (1.9)	3 (6.3)
失神	42 (1.3)	10 (1.1)	23 (1.4)	8 (1.5)	1 (1.6)	37 (1.2)	9 (0.9)	17 (1.0)	11 (2.1)	0
一般的全身障害										
非心臓性胸痛	74 (2.3)	31 (3.3)	33 (2.0)	8 (1.5)	2 (3.3)	70 (2.2)	24 (2.5)	37 (2.2)	6 (1.1)	3 (6.3)
突然死	111 (3.5)	21 (2.2)	52 (3.1)	32 (6.1)	6 (9.8)	168 (5.3)	40 (4.2)	78 (4.7)	48 (9.0)	2 (4.2)
心・血管障害（一般）										
心不全	309 (9.7)	58 (6.2)	142 (8.6)	85 (16.1)	24 (39.3)	370 (11.6)	66 (7.0)	178 (10.8)	106 (19.9)	20 (41.7)
左心不全	138 (4.3)	27 (2.9)	66 (4.0)	37 (7.0)	8 (13.1)	170 (5.4)	50 (5.3)	69 (4.2)	44 (8.3)	7 (14.6)
不安定狭心症	277 (8.7)	66 (7.0)	147 (8.9)	59 (11.2)	5 (8.2)	272 (8.6)	76 (8.0)	145 (8.8)	45 (8.5)	6 (12.5)
心拍数・心リズム障害										
心停止	35 (1.1)	9 (1.0)	14 (0.8)	9 (1.7)	3 (4.9)	34 (1.1)	8 (0.8)	16 (1.0)	8 (1.5)	2 (4.2)
心房細動	67 (2.1)	12 (1.3)	37 (2.2)	17 (3.2)	1 (1.6)	76 (2.4)	16 (1.7)	40 (2.4)	18 (3.4)	2 (4.2)
心室細動	31 (1.0)	9 (1.0)	11 (0.7)	7 (1.3)	4 (6.6)	28 (0.9)	5 (0.5)	13 (0.8)	6 (1.1)	4 (8.3)
心室性頻脈	47 (1.5)	9 (1.0)	23 (1.4)	12 (2.3)	3 (4.9)	43 (1.4)	9 (0.9)	17 (1.0)	13 (2.4)	4 (8.3)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害										
狭心症	180 (5.6)	56 (6.0)	89 (5.4)	31 (5.9)	4 (6.6)	176 (5.5)	47 (5.0)	92 (5.6)	30 (5.6)	7 (14.6)
冠動脈疾患	85 (2.7)	19 (2.0)	47 (2.8)	16 (3.0)	3 (4.9)	77 (2.4)	21 (2.2)	44 (2.7)	12 (2.3)	0
心筋梗塞	258 (8.1)	60 (6.4)	120 (7.2)	67 (12.7)	11 (18.0)	260 (8.2)	60 (6.3)	137 (8.3)	52 (9.8)	11 (22.9)
呼吸器系障害										
呼吸困難	68 (2.1)	16 (1.7)	32 (1.9)	19 (3.6)	1 (1.6)	97 (3.1)	23 (2.4)	45 (2.7)	23 (4.3)	6 (12.5)
肺炎	48 (1.5)	10 (1.1)	20 (1.2)	14 (2.7)	4 (6.6)	79 (2.5)	27 (2.8)	30 (1.8)	20 (3.8)	2 (4.2)
泌尿器系障害										
腎機能異常	38 (1.2)	10 (1.1)	17 (1.0)	6 (1.1)	5 (8.2)	27 (0.9)	9 (0.9)	9 (0.5)	7 (1.3)	2 (4.2)
血管（心臓外）障害										
脳血管障害	86 (2.7)	19 (2.0)	47 (2.8)	18 (3.4)	2 (3.3)	87 (2.7)	21 (2.2)	48 (2.9)	17 (3.2)	1 (2.1)

Source: EPHESUS_Additional Analyses（5.3.5.3.2）Table T18.1.2A, Table T18.1.2A1～Table T18.1.2A4 例数（%）

J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, NYHA=ニューヨーク心臓協会, WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J v17.0 で読み替えた。

安全性解析対象集団のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。

2.1.3.5. 011 試験

011 試験の重篤な有害事象は 40 例（エプレレノン 25 mg QD 群 9 例，25 mg BID 群 9 例，50 mg QD 群 7 例，100 mg QD 群 5 例，スピロノラクトン群 6 例およびプラセボ群 4 例）に認められた。主な重篤な有害事象は心不全および突然死であった。011 試験の第 1～12 週および第 13～16 週に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象は 2.7.6 項に示した。

2.1.4. その他の重要な有害事象

エプレレノンは抗アルドステロン薬であり，その作用機序から高カリウム血症の発現に注意を払う必要がある（2.1.5.2 項）。本項では，投与中止に至った有害事象について要約した。

2.1.4.1. 投与中止に至った有害事象

2.1.4.1.1. 402 試験

402 試験では，有害事象により投与を中止した被験者の割合はエプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群，100 mg QD 群およびプラセボ群で，それぞれ 16.2%（6/37 例），17.9%（7/39 例），7.9%（3/38 例）および 7.9%（3/38 例）であり，用量依存的な増加傾向はみられなかった[a]。最も多く報告された投与中止に至った有害事象は高カリウム血症（エプレレノン 25 mg QD 群 1 例，50 mg QD 群 2 例，100 mg QD 群 1 例およびプラセボ群 1 例）であった。

2.1.4.1.2. A6141114 試験

A6141114 試験では，有害事象により投与を中止した被験者の割合はエプレレノン群で 17.1%（19/111 例），プラセボ群で 18.2%（20/110 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高い傾向はみられなかった[b]。ベースライン時の NYHA 心機能分類別の投与中止に至った有害事象を Table 22 に示した。「心臓障害」の器官別大分類に該当する有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者数は，エプレレノン群（4.5%）ではプラセボ群（8.2%）と比べて少なかった。また，エプレレノン群の NYHA 心機能分類別の有害事象により投与を中止した被験者の割合［クラス II：12.1%（11/91 例），III/IV：40.0%（8/20 例）］は，各クラスの被験者数は大きく異なるものの，クラス II の被験者集団に比べてクラス III/IV の被験者集団で高い傾向がみられた。プラセボ群でも，クラス II の被験者集団に比べてクラス III/IV の被験者集団で若干高い傾向がみられた［クラス II：17.4%（16/91 例），III/IV：22.2%（4/20 例）］[b]。

[a] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T10
[b] Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.3.1.2.1

Table 22. NYHA 心機能分類別の治験薬の投与中止に至った有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v18.0）	エプレレノン			プラセボ		
	NYHA別全体 (N=111)	クラスII (N=91)	クラスIII/IV (N=20)	NYHA別全体 (N=110)	クラスII (N=92)	クラスIII/IV (N=18)
心臓障害	5 (4.5)	3 (3.3)	2 (10.0)	9 (8.2)	6 (6.5)	3 (16.7)
心不全	4 (3.6)	2 (2.2)	2 (10.0)	8 (7.3)	5 (5.4)	3 (16.7)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
心サルコイドーシス	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0	0	0
悪心	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.9)	1 (1.1)	0	2 (1.8)	2 (2.2)	0
医療機器関連感染	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
播種性結核	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
胃腸炎	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (2.7)	2 (2.2)	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (1.1)	0
脱水	1 (0.9)	0	1 (5.0)	0	0	0
高カリウム血症	2 (1.8)	2 (2.2)	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
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）	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (5.0)	3 (2.7)	3 (3.3)	0
結腸癌	1 (0.9)	0	1 (5.0)	0	0	0
肺の悪性新生物	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0	0	0
再発食道癌	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
遠隔転移を伴う前立腺癌	0	0	0	1 (1.1)[a]	1 (1.3)[b]	0
直腸癌	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
神経系障害	6 (5.4)	2 (2.2)	4 (20.0)	1 (0.9)	1 (1.1)	0
脳梗塞	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (5.0)	1 (0.9)	1 (1.1)	0
認知症	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (1.8)	0	2 (10.0)	0	0	0
くも膜下出血	1 (0.9)	0	1 (5.0)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	2 (1.8)	2 (2.2)	0
腎不全	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
腎機能障害	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9)	1 (1.1)	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
薬疹	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
痒疹	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (5.6)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (5.6)

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.1.2.1，Table 14.3.1.2.4 例数（%）
MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities，NYHA=ニューヨーク心臓協会
a: N=91, b: N=76

2.1.4.1.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験では，有害事象により投与を中止した被験者の割合はエプレレノン群で 13.8%（188/1360 例），プラセボ群で 16.2%（222/1369 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高い傾向はみられなかった。いずれかの投与群で 0.2%以上の被験者に認められた投与中止に至った有害事象を Table 23 に示した。多く報告された投与中止に至った有害事象は心不全（エプレレノン群 4.0%，プラセボ群 4.4%），死亡（エプレレノン群 1.2%，プラセボ群 0.9%），高カリウム血症（エプレレノン群 1.1%，プラセボ群 0.9%）および腎機能障害（エプレレノン群 1.0%，プラセボ群 0.4%）であった。

Table 23. いずれかの投与群で 0.2%以上の被験者に認められた投与中止に至った有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
有害事象による投与中止例	188 (13.8)	222 (16.2)
心臓障害		
急性心筋梗塞	3 (0.2)	0
心停止	2 (0.1)	7 (0.5)
心不全	54 (4.0)	60 (4.4)
うっ血性心不全	3 (0.2)	7 (0.5)
心筋梗塞	2 (0.1)	6 (0.4)
心室細動	2 (0.1)	5 (0.4)
心室性頻脈	2 (0.1)	4 (0.3)
胃腸障害		
下痢	3 (0.2)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
死亡	16 (1.2)	12 (0.9)
疲労	1 (0.1)	3 (0.2)
心突然死	1 (0.1)	7 (0.5)
突然死	6 (0.4)	10 (0.7)
感染症および寄生虫症		
肺炎	3 (0.2)	3 (0.2)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	0	3 (0.2)
代謝および栄養障害		
高カリウム血症	15 (1.1)	12 (0.9)
低カリウム血症	0	3 (0.2)
神経系障害		
脳血管発作	2 (0.1)	7 (0.5)
失神	3 (0.2)	0
腎および尿路障害		
腎不全	1 (0.1)	6 (0.4)
腎機能障害	13 (1.0)	6 (0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
肺水腫	2 (0.1)	3 (0.2)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	3 (0.2)	1 (0.1)
血管障害		
低血圧	0	3 (0.2)

例数（%）

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.1.1，EMPHASIS-HF_Additional Analyses（5.3.5.3.1）Table B5.5
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

2.1.4.1.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験については，ベースライン時の NYHA 心機能分類別にいずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 0.2%以上の被験者に認められた投与中止に至った有害事象を Table 24 に示した。エプレレノン群の NYHA 心機能分類別の有害事象により投与を中止した被験者の割合［クラス I：4.4%（41/939 例），II：4.4%（73/1660 例），III：5.7%（30/527 例），IV：9.8%（6/61 例）］は，各クラスの被験者数は大きく異なるものの，クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団でやや高い傾向がみられた。プラセボ群においても同様の傾向がみられた［クラス I：3.3%（31/948 例），II：3.8%（63/1648 例），III：8.3%（44/532 例），IV：18.8%（9/48 例）］。エプレレノン群で最も多く報告された投与中止に至った有害事象は高カリウム血症（NYHA 心機能分類別全体で 0.7%）であった。

Table 24.　いずれかの投与群の NYHA 心機能分類別全体で 0.2%以上の被験者に認められた投与中止に至った有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン					プラセボ				
	NYHA別全体 (N=3187)	クラスI (N=939)	クラスII (N=1660)	クラスIII (N=527)	クラスIV (N=61)	NYHA別全体 (N=3176)	クラスI (N=948)	クラスII (N=1648)	クラスIII (N=532)	クラスIV (N=48)
有害事象による投与中止例	150 (4.7)	41 (4.4)	73 (4.4)	30 (5.7)	6 (9.8)	147 (4.6)	31 (3.3)	63 (3.8)	44 (8.3)	9 (18.8)
自律神経系障害										
低血圧	7 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	3 (0.6)	0	2 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)	0
心・血管障害（一般）										
心不全	11 (0.3)	2 (0.2)	7 (0.4)	0	2 (3.3)	27 (0.9)	2 (0.2)	13 (0.8)	9 (1.7)	3 (6.3)
左心不全	6 (0.2)	2 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (3.3)	6 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.4)	1 (2.1)
不安定狭心症	3 (<0.1)	1 (0.1)	1 (<0.1)	1 (0.2)	0	4 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0
中枢・末梢神経系障害										
浮動性めまい	6 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (<0.1)	2 (0.2)	0	0	0
消化管障害										
下痢	6 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)	0	4 (0.1)	1 (0.1)	1 (<0.1)	2 (0.4)	0
消化不良	0	0	0	0	0	6 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.2)	0
悪心	6 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (<0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0
代謝・栄養障害										
高カリウム血症	21 (0.7)	4 (0.4)	15 (0.9)	2 (0.4)	0	10 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.3)	2 (0.4)	0
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害										
心筋梗塞	12 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.4)	3 (0.6)	0	6 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.4)	0
呼吸器系障害										
呼吸困難	5 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)	0	0	4 (0.1)	0	3 (0.2)	1 (0.2)	0
泌尿器系障害										
腎機能異常	13 (0.4)	3 (0.3)	7 (0.4)	2 (0.4)	1 (1.6)	12 (0.4)	2 (0.2)	7 (0.4)	2 (0.4)	1 (2.1)
血管（心臓外）障害										
脳血管障害	12 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.4)	4 (0.8)	0	7 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)	0

Source: EPHESUS_Additional Analyses（5.3.5.3.2）Table T17.1A，Table T17.1A1～Table T17.1A4　　例数（%）

J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, NYHA=ニューヨーク心臓協会, WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J v17.0 で読み替えた。

安全性解析対象集団のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。

2.1.4.1.5. 011 試験

011 試験の第 1～12 週に有害事象により投与を中止した被験者は 29 例（エプレレノン 25 mg QD 群 7 例，25 mg BID 群 5 例，50 mg QD 群 4 例，100 mg QD 群 5 例，スピロノラクトン群 6 例およびプラセボ群 2 例）であった[a]。第 13～16 週に有害事象により投与を中止した被験者は 7 例（エプレレノン 50 mg QD 群 3 例，50 mg BID 群 1 例，200 mg QD 群 2 例およびプラセボ群 1 例）であった。投与中止に至った主な有害事象は突然死および高カリウム血症であった[b]。

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

本項では，因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約，高カリウム血症（重要な特定されたリスク），腎機能関連の有害事象（重要な潜在的リスク），低カリウム血症および性ホルモン関連の有害事象について記述した。

2.1.5.1. 器官別の有害事象

2.1.5.1.1. 402 試験

402 試験の因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約を Table 25 に示した。最も発現率の高かった器官別大分類は一般的全身障害（エプレレノン 25 mg QD 群 21.6%, 50 mg QD 群 30.8%, 100 mg QD 群 39.5%, プラセボ群 39.5%）であり，次いで代謝・栄養障害（エプレレノン 25 mg QD 群 16.2%，50 mg QD 群 23.1%，100 mg QD 群 28.9%，プラセボ群 23.7%）であった。

Table 25.　因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約（402 試験）

	エプレレノン			プラセボ
器官別大分類（J-ART）	25 mg QD (N=37)	50 mg QD (N=39)	100 mg QD (N=38)	(N=38)
有害事象発現例	25 (67.6)	28 (71.8)	26 (68.4)	29 (76.3)
自律神経系障害	2 (5.4)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.3)
一般的全身障害	8 (21.6)	12 (30.8)	15 (39.5)	15 (39.5)
心・血管障害（一般）	2 (5.4)	2 (5.1)	0	0
中枢・末梢神経系障害	3 (8.1)	4 (10.3)	3 (7.9)	4 (10.5)
内分泌障害	0	0	1 (2.6)	0
消化管障害	3 (8.1)	7 (17.9)	2 (5.3)	4 (10.5)
聴覚・前庭障害	0	0	0	1 (2.6)
心拍数・心リズム障害	2 (5.4)	1 (2.6)	2 (5.3)	2 (5.3)
肝臓・胆管系障害	1 (2.7)	3 (7.7)	1 (2.6)	5 (13.2)
代謝・栄養障害	6 (16.2)	9 (23.1)	11 (28.9)	9 (23.7)
筋・骨格系障害	2 (5.4)	1 (2.6)	2 (5.3)	0
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	0	0	1 (2.6)
新生物（腫瘍）	0	0	1 (2.6)	0
血小板・出血疑血障害	1 (2.7)	0	0	2 (5.3)
精神障害	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
赤血球障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
呼吸器系障害	7 (18.9)	0	3 (7.9)	8 (21.1)
皮膚・皮膚付属器障害	2 (5.4)	1 (2.6)	3 (7.9)	0
泌尿器系障害	3 (8.1)	3 (7.7)	7 (18.4)	4 (10.5)
血管（心臓外）障害	0	2 (5.1)	0	0

[a] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T41
[b] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T47

Table 25. 因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約（402 試験）

器官別大分類（J-ART）	エプレレノン 25 mg QD (N=37)	エプレレノン 50 mg QD (N=39)	エプレレノン 100 mg QD (N=38)	プラセボ (N=38)
視覚障害	0	0	0	1 (2.6)
白血球・網内系障害	3 (8.1)	3 (7.7)	0	3 (7.9)

Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T9.1 例数（%）
J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology，QD=1 日 1 回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
器官別大分類は WHO-ART を J-ART で読み替えた。

2.1.5.1.2. A6141114 試験

A6141114 試験における因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約を Table 26 に示した。最も発現率が高かった器官別大分類は感染症および寄生虫症（エプレレノン群 65.8%，プラセボ群 62.7%）であった。その他にエプレレノン群で比較的発現率の高かった器官別大分類（発現率 30%以上）は心臓障害（エプレレノン群 43.2%，プラセボ群 53.6%，以下同順），胃腸障害（37.8%，40.0%）および代謝および栄養障害（35.1%，37.3%）であった。

Table 26. 因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA-J v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
有害事象発現例	102 (91.9)	103 (93.6)
血液およびリンパ系障害	15 (13.5)	14 (12.7)
心臓障害	48 (43.2)	59 (53.6)
眼障害	13 (11.7)	17 (15.5)
胃腸障害	42 (37.8)	44 (40.0)
肝胆道系障害	5 (4.5)	13 (11.8)
感染症および寄生虫症	73 (65.8)	69 (62.7)
傷害，中毒および処置合併症	29 (26.1)	32 (29.1)
臨床検査	26 (23.4)	20 (18.2)
代謝および栄養障害	39 (35.1)	41 (37.3)
筋骨格系および結合組織障害	32 (28.8)	31 (28.2)
腎および尿路障害	14 (12.6)	22 (20.0)
生殖系および乳房障害	2 (1.8)	3 (2.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	19 (17.1)	34 (30.9)
皮膚および皮下組織障害	30 (27.0)	31 (28.2)
血管障害	25 (22.5)	18 (16.4)

Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.3.1.2.2 例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

2.1.5.1.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験における因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約を Table 27 に示した。最も発現率の高かった器官別大分類は心臓障害（エプレレノン群 30.7%，プラセボ群 35.5%）であった。この他にエプレレノン群で比較的発現率の高かった器官別大分類（発現率 15%以上）は感染症および寄生虫症（エプレレノン群 21.7%，プラセボ群 22.2%），代謝および栄養障害（エプレレノン群 17.2%，プラセボ群 12.8%），一般・全身障害および投与部位の状態（エプレレノン群 15.5%，プラセボ群 19.5%）であった。

Table 27.　因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
有害事象発現例	979 (72.0)	1007 (73.6)
血液およびリンパ系障害	38 (2.8)	34 (2.5)
心臓障害	418 (30.7)	486 (35.5)
先天性，家族性および遺伝性障害	2 (0.1)	1 (0.1)
耳および迷路障害	19 (1.4)	23 (1.7)
内分泌障害	18 (1.3)	18 (1.3)
眼障害	31 (2.3)	38 (2.8)
胃腸障害	178 (13.1)	184 (13.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	211 (15.5)	267 (19.5)
肝胆道系障害	21 (1.5)	28 (2.0)
免疫系障害	5 (0.4)	8 (0.6)
感染症および寄生虫症	295 (21.7)	304 (22.2)
傷害，中毒および処置合併症	79 (5.8)	84 (6.1)
臨床検査	109 (8.0)	92 (6.7)
代謝および栄養障害	234 (17.2)	175 (12.8)
筋骨格系および結合組織障害	178 (13.1)	148 (10.8)
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）	42 (3.1)	49 (3.6)
神経系障害	187 (13.8)	182 (13.3)
精神障害	66 (4.9)	63 (4.6)
腎および尿路障害	126 (9.3)	101 (7.4)
生殖系および乳房障害	29 (2.1)	42 (3.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	191 (14.0)	200 (14.6)
皮膚および皮下組織障害	88 (6.5)	63 (4.6)
外科および内科処置	41 (3.0)	62 (4.5)
血管障害	139 (10.2)	152 (11.1)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.1.2　例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
本報告書作成時点でエプレレノン群 7 例，プラセボ群 9 例の事象が MedDRA 基本語にコーディングされなかった。

2.1.5.1.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験における因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約を Table 28 に示した。最も発現率の高かった器官別大分類は一般的全身障害（エプレレノン群 26.4%，プラセボ群 27.5%）であった。この他にエプレレノン群で比較的発現率の高かった器官別大分類（発現率 20%以上）は心筋・心内膜・心膜・弁膜障害（エプレレノン群 24.3%，プラセボ群 23.1%），心・血管障害（一般）（エプレレノン群 22.7%，プラセボ群 26.4%），呼吸器系障害（エプレレノン群 22.0%，プラセボ群 24.3%）であった。

Table 28.　因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の要約（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
有害事象発現例	2608 (78.9)	2623 (79.5)
適用部位障害	29 (0.9)	43 (1.3)
自律神経系障害	293 (8.9)	293 (8.9)
一般的全身障害	872 (26.4)	909 (27.5)
心・血管障害（一般）	752 (22.7)	870 (26.4)
中枢・末梢神経系障害	492 (14.9)	449 (13.6)
膠原病	0	3 (<0.1)
女性生殖（器）障害[a]	17 (1.8)	17 (1.7)
男性生殖（器）障害[b]	59 (2.5)	65 (2.8)
内分泌障害	34 (1.0)	23 (0.7)
胎児障害	0	1 (<0.1)
消化管障害	659 (19.9)	583 (17.7)
聴覚・前庭障害	16 (0.5)	16 (0.5)
心拍数・心リズム障害	472 (14.3)	460 (13.9)
肝臓・胆管系障害	161 (4.9)	164 (5.0)
代謝・栄養障害	568 (17.2)	635 (19.2)
筋・骨格系障害	209 (6.3)	213 (6.5)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	802 (24.3)	761 (23.1)
新生物（腫瘍）	57 (1.7)	58 (1.8)
血小板・出血疑血障害	97 (2.9)	110 (3.3)
精神障害	238 (7.2)	272 (8.2)
赤血球障害	132 (4.0)	123 (3.7)
抵抗機構障害	112 (3.4)	98 (3.0)
呼吸器系障害	729 (22.0)	803 (24.3)
皮膚・皮膚付属器障害	220 (6.7)	223 (6.8)
その他の特殊感覚障害	7 (0.2)	6 (0.2)
泌尿器系障害	473 (14.3)	419 (12.7)
血管（心臓外）障害	254 (7.7)	223 (6.8)
視覚障害	80 (2.4)	97 (2.9)
白血球・網内系障害	50 (1.5)	33 (1.0)

Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T16.1　例数（%）
J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
器官別大分類は WHO-ART を J-ART で読み替えた。
a. 発現率は女性被験者数（エプレレノン群 937 例，プラセボ群 975 例）を分母として算出した。
b. 発現率は男性被験者数（エプレレノン群 2370 例，プラセボ群 2326 例）を分母として算出した。

2.1.5.1.5. 011 試験

011 試験の第 1～12 週で最も発現率の高かった器官別大分類は一般的全身障害（エプレレノン 25 mg QD 群 17.5%，25 mg BID 群 30.8%，50 mg QD 群 29.1%，100 mg QD 群 20.0%，スピロノラクトン群 23.9%およびプラセボ群 23.6%，以下同順）であり，次いで呼吸器系障害（17.5%，25.0%，23.6%，22.0%，13.0%および 36.4%）であった[a]。第 13～16 週で最も発現率の高かった器官別大分類は代謝・栄養障害（エプレレノン 50 mg QD 群 9.8%，50 mg BID 群 10.9%，100 mg QD 群 10.0%，200 mg QD 群 20.0%，スピロノラクトン群 15.8%およびプラセボ群 16.0%）であった[b]。

[a] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T39
[b] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T45

2.1.5.2. 高カリウム血症

本項では，有害事象として報告された高カリウム血症について要約した。臨床検査のカリウム値に基づく高カリウム血症は，有害事象として報告された高カリウム血症とは区別して 3.2 項に示した。

2.1.5.2.1. 402 試験

402 試験では，高カリウム血症の発現率はエプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群，100 mg QD 群およびプラセボ群で，それぞれ 2.7%（1/37 例），5.1%（2/39 例），5.3%（2/38 例）および 7.9%（3/38 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高い傾向はみられなかった[a]。また，エプレレノン 25 mg QD 群の重度の 1 例を除いて，本事象の重症度は軽度または中等度であった[b]。

2.1.5.2.2. A6141114 試験

A6141114 試験では，高カリウム血症の発現率はエプレレノン群 7.2%（8/111 例），プラセボ群 5.5%（6/110 例）であり，両投与群ほぼ同程度であった。これらの事象はいずれも軽度または中等度であった[c]。また，エプレレノン群の NYHA 心機能分類別の高カリウム血症の発現率は，クラス II［エプレレノン群 7.7%（7/91 例）］とクラス III/IV［5.0%（1/20 例）］でほぼ同程度であった（Table 29）。

Table 29. NYHA 心機能分類別の高カリウム血症ならびに低カリウム血症に関する有害事象（A6141114 試験）

基本語（MedDRA-J v18.0）	エプレレノン			プラセボ		
	NYHA別全体 (N=111)	クラスII (N=91)	クラスIII/IV (N=20)	NYHA別全体 (N=110)	クラスII (N=92)	クラスIII/IV (N=18)
因果関係を問わない有害事象						
高カリウム血症（%）	8 (7.2)	7 (7.7)	1 (5.0)	6 (5.5)	4 (4.3)	2 (11.1)
低カリウム血症（%）	2 (1.8)	0	2 (10.0)	11 (10.0)	9 (9.8)	2 (11.1)
因果関係を否定できない有害事象						
高カリウム血症（%）	4 (3.6)	3 (3.3)	1 (5.0)	3 (2.7)	1 (1.1)	2 (11.1)
低カリウム血症（%）	0	0	0	0	0	0

Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.3.1.2.6，Table 14.3.1.3.6.1　例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，NYHA=ニューヨーク心臓協会

2.1.5.2.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験では，高カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 8.0%（109/1360 例），プラセボ群で 3.7%（50/1369 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高かった[d]。これらの事象の大部分は軽度または中等度であった。重度と判定された高カリウム血症はエプレレノン群 8 例，プラセボ群 4 例に認められたが，被験者はいずれも本事象から回復した（高カリウム血

[a] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T9.1
[b] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Appendix 2.4
[c] Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 12.3.1.3 項
[d] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.1.3

症発現時の治験薬に対する措置の内訳は，エプレレノン群：投与中止 3 例，一時中止 3 例，措置なし 2 例，プラセボ群：投与中止 1 例，一時中止 1 例，措置なし 2 例）[a]。

2.1.5.2.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験では，高カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 3.4%（113/3307 例），プラセボ群で 2.0%（66/3301 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高かった[b]。これらの事象の大部分は軽度または中等度であった。重度と判定された高カリウム血症はエプレレノン群 13 例，プラセボ群 5 例に認められたが，被験者はいずれも本事象から回復した[c]。また，エプレレノン群の NYHA 心機能分類別の高カリウム血症の発現率［クラス I：3.0%（28/939 例），II：3.7%（61/1660 例），III：3.2%（17/527 例），IV：3.3%（2/61 例）］は，各クラスの被験者数は大きく異なるものの，クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団で高くなる傾向はみられなかった。プラセボ群でも同様であった［クラス I：3.2%（30/948 例），II：1.5%（24/1648 例），III：2.1%（11/532 例），IV：0%（0/48 例）］（Table 30）。

[a] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.1.3，B6
[b] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T16.1
[c] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Appendix 2.4.1，Appendix 3.7

Table 30. NYHA 心機能分類別の高カリウム血症ならびに低カリウム血症に関する有害事象（EPHESUS 試験）

	エプレレノン					プラセボ				
基本語（MedDRA-J v17.0）	NYHA別全体 (N=3187)	クラスI (N=939)	クラスII (N=1660)	クラスIII (N=527)	クラスIV (N=61)	NYHA別全体 (N=3176)	クラスI (N=948)	クラスII (N=1648)	クラスIII (N=532)	クラスIV (N=48)
因果関係を問わない有害事象										
高カリウム血症（%）	108 (3.4)	28 (3.0)	61 (3.7)	17 (3.2)	2 (3.3)	65 (2.0)	30 (3.2)	24 (1.5)	11 (2.1)	0
低カリウム血症（%）	15 (0.5)	4 (0.4)	7 (0.4)	3 (0.6)	1 (1.6)	48 (1.5)	6 (0.6)	19 (1.2)	19 (3.6)	4 (8.3)
因果関係を否定できない有害事象										
高カリウム血症（%）	90 (2.8)	21 (2.2)	52 (3.1)	16 (3.0)	1 (1.6)	53 (1.7)	29 (3.1)	19 (1.2)	5 (0.9)	0
低カリウム血症（%）	9 (0.3)	0	0	0	0	0	0	5 (0.3)	4 (0.8)	0

Source: EPHESUS_Additional Analyses（5.3.5.3.2）Appendix 2.4.1A，Appendix 2.4.1A1～2.4.1A4，Appendix 2.4.1B，Appendix 2.4.1B1～2.4.1B4 例数（%）

J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, NYHA=ニューヨーク心臓協会, WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

基本語は WHO-ART を MedDRA-J v17.0 で読み替えた。

安全性解析対象集団のうちベースライン時の NYHA 心機能分類のデータを有する被験者を対象とした。

2.1.5.2.5. 011 試験

011 試験では，第 1～12 週に発現した高カリウム血症の発現率はエプレレノン 25 mg QD 群 3.2%（2/63 例），25 mg BID 群 5.8%（3/52 例），50 mg QD 群 7.3%（4/55 例），100 mg QD 群 12.0%（6/50 例），スピロノラクトン群 8.7%（4/46 例）およびプラセボ群 1.8%（1/55 例）であった[a]。また，第 13～16 週に発現した高カリウム血症の発現率はエプレレノン 50 mg QD 群 3.9%（2/51 例），50 mg BID 群 0%（0/46 例），100 mg QD 群 6.0%（3/50 例），200 mg QD 群 5.0%（2/40 例），スピロノラクトン群 5.3%（2/38 例）およびプラセボ群 2.0%（1/50 例）であった[b]。

2.1.5.3. 低カリウム血症

本項では，有害事象として報告された低カリウム血症について要約した。臨床検査のカリウム値に基づく低カリウム血症は，有害事象として報告された低カリウム血症とは区別して 3.2 項に示した。

2.1.5.3.1. 402 試験

402 試験では，低カリウム血症の発現率はエプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群，100 mg QD 群およびプラセボ群で，それぞれ 2.7%（1/37 例），2.6%（1/39 例），2.6%（1/38 例）および 0%（0/38 例）であった[c]。

2.1.5.3.2. A6141114 試験

A6141114 試験では，低カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 1.8%（2/111 例），プラセボ群で 10.0%（11/110 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて発現率が低かった。これらの事象はいずれも軽度であった。また，エプレレノン群の低カリウム血症は，NYHA 心機能分類別ではクラス III/IV［10.0%（2/20 例）］の被験者のみにみられ，いずれも因果関係は否定された。プラセボ群の NYHA 心機能別の低カリウム血症の発現率は，クラス II とクラス III/IV の被験者で同程度であった［クラス II：9.8%（9/92 例），III/IV：11.1%（2/18 例）］（Table 29）。

2.1.5.3.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験では，低カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 1.2%（16/1360 例），プラセボ群で 2.2%（30/1369 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて低かった[d]。

2.1.5.3.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験では，低カリウム血症の発現率はエプレレノン群で 0.5%（15/3307 例），プラセボ群で 1.5%（49/3301 例）であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて低かった[e]。また，エプレレノン群の NYHA 心機能分類別の低カリウム血症の発現率［クラス I：0.4%（4/939 例），II：0.4%（7/1660 例），III：0.6%（3/527 例），IV：1.6%（1/61 例）］は，各クラスの被験者数は大きく異なるものの，クラス I または II の被験者集団に比べてクラス III または IV の被験者集団で若

[a] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T42
[b] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T43
[c] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T9.1
[d] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.1.3
[e] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T16.1

干高くなる傾向がみられた。プラセボ群でも同様の傾向みられた［クラスI：0.6%（6/948 例），II：1.2%（19/1648 例），III：3.6%（19/532 例），IV：8.3%（4/48 例）］（Table 30）。

2.1.5.3.5. 011 試験

011 試験では，第1～12 週に発現した低カリウム血症の発現率はエプレレノン 25 mg QD 群 0%（0/63 例），25 mg BID 群 0%（0/52 例），50 mg QD 群 1.8%（1/55 例），100 mg QD 群 2.0%（1/50 例），スピロノラクトン群 2.2%（1/46 例）およびプラセボ群 5.5%（3/55 例）であった[a]。また，第 13～16 週に発現した低カリウム血症の発現率はエプレレノン 50 mg QD 群 0%（0/51 例），50 mg BID 群 2.2%（1/46 例），100 mg QD 群 2.0%（1/50 例），200 mg QD 群 0%（0/40 例），スピロノラクトン群 0%（0/38 例）およびプラセボ群 4.0%（2/50 例）であった[b]。

2.1.5.4. 腎機能関連の有害事象

本項では，腎機能関連の有害事象について要約した。402 試験および EPHESUS 試験では，器官別大分類（J-ART）「泌尿器系障害」に該当する有害事象を，EMPHASIS-HF 試験では，器官別大分類（MedDRA-J）「腎および尿路障害」に該当する有害事象を示した。

2.1.5.4.1. 402 試験

402 試験において，器官別大分類（J-ART）「泌尿器系障害」に該当する有害事象を Table 31 に示した。エプレレノン 100 mg QD 群（18.4%）ではそれ以外の投与群（7.7%～10.5%）に比べて泌尿器系障害に該当する有害事象の発現率が高かった。エプレレノン 100 mg QD 群では血中尿素窒素（BUN）増加，クレアチニン増加がそれぞれ 4 例に認められたが，重症度はクレアチニン増加の 1 例（中等度）を除いて軽度であった[c]。腎機能異常はプラセボ群の 1 例のみに認められた。

Table 31.　器官別大分類「泌尿器系障害」に該当する有害事象（402 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン 25 mg QD (N=37)	エプレレノン 50 mg QD (N=39)	エプレレノン 100 mg QD (N=38)	プラセボ (N=38)
泌尿器系障害	3 (8.1)	3 (7.7)	7 (18.4)	4 (10.5)
アルブミン尿	1 (2.7)	1 (2.6)	0	3 (7.9)
BUN増加	1 (2.7)	2 (5.1)	4 (10.5)	1 (2.6)
クレアチニン増加	0	0	4 (10.5)	1 (2.6)
血尿	1 (2.7)	0	1 (2.6)	0
腎機能異常	0	0	0	1 (2.6)

Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T9.1　例数（%）
BUN=血中尿素窒素，J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，QD=1 日 1 回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J v17.0 で読み替えた。

2.1.5.4.2. A6141114 試験

A6141114 試験において，器官別大分類（MedDRA-J）の「腎および尿路障害」に該当する有害事象を Table 32 に示した。エプレレノン群で 14 例（12.6%），プラセボ群で 22 例（20.0%）に認め

[a] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T39
[b] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T43
[c] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Appendix 2.4

られた。これらの事象の大部分は軽度または中等度であった。重度と判定された腎機能関連の有害事象はエプレレノン群で 1 例（慢性腎臓病，治験薬一時中止），プラセボ群で 1 例（腎不全，治験薬投与中止）に認められ，いずれも重篤な有害事象であったが，回復した。因果関係はいずれも否定された[a]。

Table 32.　器官別大分類「腎および尿路障害」に該当する有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
腎および尿路障害	14 (12.6)	22 (20.0)
急性腎不全	0	2 (1.8)
膀胱憩室	1 (0.9)	0
尿路結石	0	1 (0.9)
慢性腎臓病	4 (3.6)	2 (1.8)
糖尿病性腎症	1 (0.9)	0
排尿困難	0	1 (0.9)
血尿	1 (0.9)	3 (2.7)
腎結石症	0	1 (0.9)
腎硬化症	0	1 (0.9)
ネフローゼ症候群	1 (0.9)	0
神経因性膀胱	1 (0.9)	0
腎動脈瘤	0	1 (0.9)
腎不全	2 (1.8)	1 (0.9)
腎機能障害	5 (4.5)	10 (9.1)
尿道痛	1 (0.9)	0
尿閉	0	1 (0.9)

Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.3.1.2.6　　例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

2.1.5.4.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験において，器官別大分類（MedDRA-J）「腎および尿路障害」に該当する有害事象を Table 33 に示した。いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた腎および尿路障害に該当する有害事象は，腎不全（エプレレノン群 1.9%，プラセボ群 2.3%）および腎機能障害（エプレレノン群 4.2%，プラセボ群 2.6%）であった。腎機能障害の発現率はエプレレノン群（4.2%）でプラセボ群（2.6%）に比べてやや高く，治験薬との因果関係を否定できないと判断された腎機能障害はエプレレノン群で 1.4%，プラセボ群で 0.9%であった[b]。腎および尿路障害に該当する有害事象について，これらの有害事象以外にエプレレノン群でプラセボ群に比べて顕著に発現率が高い事象はなかった。

[a] Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 12.3.1.3 項
[b] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.1.6

Table 33.　器官別大分類「腎および尿路障害」に該当する有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
腎および尿路障害	126 (9.3)	101 (7.4)
急性腎前性腎不全	1 (0.1)	0
無緊張性膀胱	0	1 (0.1)
膀胱刺激症状	1 (0.1)	0
膀胱腫瘤	0	1 (0.1)
膀胱結石	0	1 (0.1)
尿路結石	1 (0.1)	1 (0.1)
出血性膀胱炎	1 (0.1)	0
非感染性膀胱炎	1 (0.1)	0
糖尿病性腎症	1 (0.1)	0
排尿困難	3 (0.2)	6 (0.4)
血尿	6 (0.4)	14 (1.0)
尿路出血	1 (0.1)	0
水腎症	0	2 (0.1)
高血圧性腎症	1 (0.1)	0
尿意切迫	1 (0.1)	2 (0.1)
腎結石症	0	1 (0.1)
神経因性膀胱	0	1 (0.1)
夜間頻尿	3 (0.2)	0
閉塞性尿路疾患	0	1 (0.1)
乏尿	1 (0.1)	1 (0.1)
頻尿	5 (0.4)	2 (0.1)
多尿	2 (0.1)	2 (0.1)
膿尿	0	1 (0.1)
腎動脈狭窄症	1 (0.1)	0
腎仙痛	1 (0.1)	1 (0.1)
腎嚢胞	2 (0.1)	0
腎不全	26 (1.9)	32 (2.3)
急性腎不全	8 (0.6)	9 (0.7)
慢性腎不全	5 (0.4)	1 (0.1)
腎機能障害	57 (4.2)	36 (2.6)
腎臓痛	0	3 (0.2)
腹圧性尿失禁	1 (0.1)	0
尿道閉塞	0	1 (0.1)
切迫性尿失禁	1 (0.1)	0
尿失禁	2 (0.1)	1 (0.1)
尿閉	6 (0.4)	0
尿路閉塞	0	1 (0.1)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.1.3　例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

2.1.5.4.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験において，器官別大分類（J-ART）「泌尿器系障害」に該当する有害事象を Table 34 に示した。いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた泌尿器系障害に該当する有害事象は，クレアチニン増加（エプレレノン群 2.4%，プラセボ群 1.5%），血尿（エプレレノン群 2.1%，プラセボ群 1.7%），腎機能障害（エプレレノン群 2.9%，プラセボ群 2.4%）および尿路感染（エプレレノン

群 3.4%，プラセボ群 3.4%）であった。泌尿器系障害に該当する有害事象のうち，エプレレノン群でプラセボ群に比べて顕著に発現率が高い事象はなかった。

Table 34.　器官別大分類「泌尿器系障害」に該当する有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
泌尿器系障害	473 (14.3)	419 (12.7)
アルブミン尿	61 (1.8)	53 (1.6)
膀胱結石	4 (0.1)	5 (0.2)
膀胱癌	4 (0.1)	2 (<0.1)
膀胱乳頭腫	0	1 (<0.1)
BUN増加	52 (1.6)	32 (1.0)
クレアチニン増加	81 (2.4)	51 (1.5)
膀胱炎	24 (0.7)	31 (0.9)
出血性膀胱炎	1 (<0.1)	0
排尿困難	9 (0.3)	15 (0.5)
糸球体腎炎	1 (<0.1)	0
血尿	70 (2.1)	55 (1.7)
水腎症	4 (0.1)	1 (<0.1)
排尿異常	3 (<0.1)	4 (0.1)
排尿頻回	6 (0.2)	5 (0.2)
腎炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎硬化症	2 (<0.1)	0
ネフローゼ	1 (<0.1)	1 (<0.1)
夜間頻尿	6 (0.2)	4 (0.1)
乏尿	3 (<0.1)	6 (0.2)
多尿	7 (0.2)	2 (<0.1)
腎盂腎炎	11 (0.3)	7 (0.2)
膿尿	20 (0.6)	21 (0.6)
腎結石	15 (0.5)	13 (0.4)
腎嚢胞	15 (0.5)	12 (0.4)
急性腎不全	3 (<0.1)	4 (0.1)
腎機能異常	96 (2.9)	79 (2.4)
糸球体性腎機能異常	1 (<0.1)	0
腎臓痛	2 (<0.1)	9 (0.3)
腎尿細管障害	0	1 (<0.1)
有痛性排尿困難	1 (<0.1)	0
尿道障害	1 (<0.1)	2 (<0.1)
尿失禁	8 (0.2)	5 (0.2)
尿閉	17 (0.5)	12 (0.4)
尿路感染	111 (3.4)	113 (3.4)
尿意切迫	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿検査異常	2 (<0.1)	3 (<0.1)

Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T16.1　例数（%）
BUN=血中尿素窒素，J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J v17.0 で読み替えた。

2.1.5.4.5. 011 試験

011 試験において，第 1～12 週に発現した器官別大分類（J-ART）「泌尿器系障害」に該当するいずれかの投与群において 2 例以上の被験者に認められた有害事象は，アルブミン尿［エプレレ

ノン 25 mg QD 群 3.2%（2/63 例），25 mg BID 群 1.9%（1/52 例），50 mg QD 群 7.3%（4/55 例），100 mg QD 群 2.0%（1/50 例），スピロノラクトン群 0%（0/46 例）およびプラセボ群 1.8%（1/55 例），以下同順］，腎機能障害［1.6%（1/63 例），3.8%（2/52 例），3.6%（2/55 例），0%（0/50 例），0%（0/46 例），0%（0/55 例）］および尿路感染［3.2%（2/63 例），3.8%（2/52 例），0%（0/55 例），0%（0/50 例），0%（0/46 例），1.8%（1/55 例）］であった[a]。第 13～16 週に発現した器官別大分類（J-ART）「泌尿器系障害」に該当するいずれかの投与群において 2 例以上の被験者に認められた有害事象はなかった[b]。

2.1.5.5. 性ホルモン関連の有害事象

非選択的な抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンの重症慢性心不全患者を対象とした Randomized Aldactone Evaluation Study（RALES）では男性の女性化乳房，インポテンス，女性の乳房痛など，アンドロゲンおよびプロゲステロン受容体を介すると考えられる有害事象の発現率がプラセボ群に比較して有意に高い結果であったことから[1]，性ホルモン関連の有害事象について本項に要約した。402 試験および EPHESUS 試験では，器官別大分類（J-ART）「女性生殖（器）障害」または「男性生殖（器）障害」に該当する有害事象を，EMPHASIS-HF 試験では，器官別大分類（MedDRA-J）「生殖系および乳房障害」に該当する有害事象を示した。

2.1.5.5.1. 402 試験

402 試験では，器官別大分類（J-ART）「女性生殖（器）障害」または「男性生殖（器）障害」に該当する有害事象はみられなかった。

2.1.5.5.2. A6141114 試験

A6141114 試験では，器官別大分類（MedDRA-J）の「生殖系および乳房障害」に該当する有害事象はエプレレノン群で 2 例（1.8%）（良性前立腺肥大症 2 例），プラセボ群で 3 例（2.7%）（良性前立腺肥大症 2 例，萎縮性外陰腟炎 1 例）に認められた。これらの事象はいずれも軽度であった[c]。

2.1.5.5.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験において，器官別大分類（MedDRA-J）「生殖系および乳房障害」に該当する有害事象を Table 35 に示した。いずれの有害事象も発現率は 1%未満であり，エプレレノン群でプラセボ群に比べて発現率が高い傾向はみられなかった。

Table 35.　器官別大分類「生殖系および乳房障害」に該当する有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
生殖系および乳房障害	29 (2.1)	42 (3.1)
萎縮性外陰腟炎	0	1 (0.1)
亀頭炎	0	1 (0.1)
良性前立腺肥大症	7 (0.5)	9 (0.7)
乳房障害	1 (0.1)	1 (0.1)
乳房痛	0	2 (0.1)

[a] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T39
[b] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T43
[c] Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.3.1.2.6

Table 35. 器官別大分類「生殖系および乳房障害」に該当する有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
乳房腫脹	0	1 (0.1)
乳房圧痛	0	1 (0.1)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.1)	0
子宮内膜増殖症	0	1 (0.1)
精巣上体炎	1 (0.1)	0
勃起不全	2 (0.1)	8 (0.6)
女性化乳房	9 (0.7)	9 (0.7)
乳頭痛	1 (0.1)	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.1)
陰茎浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
陰茎痛	0	2 (0.1)
閉経後出血	1 (0.1)	0
前立腺症	1 (0.1)	1 (0.1)
前立腺炎	2 (0.1)	4 (0.3)
前立腺腫大	1 (0.1)	1 (0.1)
陰嚢腫瘤	1 (0.1)	0
陰嚢浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
子宮ポリープ	1 (0.1)	0

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.1.3 例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

2.1.5.5.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験において，器官別大分類（J-ART）「女性生殖（器）障害」または「男性生殖（器）障害」に該当する有害事象を Table 36 に示した。いずれの有害事象も発現率は 1%未満であり，エプレレノン群とプラセボ群で発現率は同程度であった。

Table 36. 器官別大分類「女性生殖（器）障害」または「男性生殖（器）障害」に該当する有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン	プラセボ
女性	(N=937)	(N=975)
女性生殖（器）障害	17 (1.8)	17 (1.7)
女性乳房の新生物	1 (0.1)	1 (0.1)
女性乳房の悪性新生物	3 (0.3)	0
女性乳房痛	1 (0.1)	3 (0.3)
子宮内膜増殖症	0	1 (0.1)
白帯下	1 (0.1)	0
急性女性乳腺炎	1 (0.1)	1 (0.1)
月経障害	4 (0.4)	4 (0.4)
子宮癌	0	1 (0.1)
子宮障害NOS	2 (0.2)	1 (0.1)
子宮類線維症	0	3 (0.3)
腟炎	3 (0.3)	2 (0.2)
萎縮性腟炎	1 (0.1)	1 (0.1)
男性	(N=2370)	(N=2326)
男性生殖（器）障害	59 (2.5)	65 (2.8)

Table 36. 器官別大分類「女性生殖（器）障害」または「男性生殖（器）障害」に該当する有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン	プラセボ
良性前立腺肥大症	22 (0.9)	21 (0.9)
陰嚢浮腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)
精巣上体炎	0	2 (<0.1)
女性化乳房	12 (0.5)	14 (0.6)
インポテンス	21 (0.9)	20 (0.9)
リビドー減退	0	1 (<0.1)
精巣炎	0	1 (<0.1)
前立腺障害	4 (0.2)	7 (0.3)
精巣疾患	0	3 (0.1)

Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T16.1 例数（%）
J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，NOS=not otherwise specified，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J v17.0 で読み替えた。

2.1.5.5.5. 011 試験

011 試験において，第 1～12 週に発現した器官別大分類（J-ART）「女性生殖（器）障害」または「男性生殖（器）障害」に該当する有害事象は，女性乳房痛がエプレレノン 25 mg QD 群 1.6%（1/63 例），前立腺障害が 25 mg QD 群 1.6%（1/63 例）およびスピロノラクトン群 2.2%（1/46 例）および精液検査異常がエプレレノン 25 mg BID 群 1.9%（1/52 例）に認められた[a]。第 13～16 週には器官別大分類（J-ART）「女性生殖（器）障害」または「男性生殖（器）障害」に該当する有害事象は，女性乳房痛がエプレレノン 50 mg QD 群 2.0%（1/51 例），月経中間期出血が 100 mg QD 群 2.0%（1/50 例），前立腺障害が 100 mg QD 群 2.0%（1/50 例）およびプラセボ群 2.0%（1/50 例）に認められた[b]。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

死亡およびその他の重篤な有害事象の叙述は，2.7.6 個々の試験のまとめに記述した。

3. 臨床検査値の評価

3.1. 臨床検査値のベースラインからの変化，臨床検査値異常

3.1.1. 402 試験

402 試験では，最終評価時の臨床検査値のベースラインからの平均変化量について，好塩基球数，ナトリウム，クロール，カルシウムおよびコレステロールでいずれかのエプレレノン群とプラセボ群との間に統計的に有意な差がみられたが，臨床的に意味のある差ではなかった[c]。

402 試験で治験薬の投与後に認められた臨床検査値異常を Table 37 に示した。尿タンパクおよび尿糖を除き，臨床検査値異常が認められた被験者は少なかった（各群 2 例以下）。また，尿タン

[a] Source:011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T38
[b] Source:011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T43
[c] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 7.4.3 項，Table T12

パクおよび尿糖の検査値異常が認められた被験者の割合について，エプレレノン各群とプラセボ群との間に統計的に有意な差はみられなかった[a]。

Table 37. 治験薬の投与後に認められた臨床検査値異常（402 試験）

		エプレレノン			プラセボ
検査項目	基準	25 mg QD n/N (%)	50 mg QD n/N (%)	100 mg QD n/N (%)	n/N (%)
ヘモグロビン	<7.0 g/dLまたはベースラインから3.0 g/dL超の減少	1/37 (2.7)	0/38	0/37	0/38
	>18.0 g/dL	1/37 (2.7)	0/38	1/37 (2.7)	0/38
赤血球数	<3.0 x 10^{12}/L	1/37 (2.7)	0/38	0/37	0/37
分葉核好中球数	<1.00 x 10^{9}/L	0/35	0/38	1/36 (2.8)	0/38
リンパ球数	<0.50 x 10^{9}/L	1/37 (2.7)	0/38	0/37	0/38
尿酸	<119 µmol/L	0/37	0/38	0/37	1/38 (2.6)
	>714 µmol/L	0/37	1/38 (2.6)	0/37	1/38 (2.6)
プロトロンビン時間	>36 sec	1/37 (2.7)	0/38	0/37	0/38
総ビリルビン	>35 µmol/L	2/37 (5.4)	0/38	0/37	0/38
アルカリホスファターゼ	>500 U/L	1/37 (2.7)	0/38	0/37	0/38
GGT	>150 U/L	0/37	1/38 (2.6)	0/37	1/38 (2.6)
クレアチニン	>265 µmol/L	0/37	0/38	0/37	1/38 (2.6)
BUN	>14.3 mmol/L	0/37	1/38 (2.6)	0/37	1/37 (2.7)
カリウム	>5.5 mmol/L	1/37 (2.7)	2/38 (5.3)	0/37	1/38 (2.6)
マグネシウム	>1.50 mmol/L	0/37	0/38	0/37	1/38 (2.6)
トリグリセリド	>5.65 mmol/L	1/37 (2.7)	1/38 (2.6)	2/37 (5.4)	0/38
尿pH	>8.5	0/37	1/37 (2.7)	0/36	0/38
尿タンパク	> +	3/36 (8.3)	4/37 (10.8)	1/35 (2.9)	7/38 (18.4)
尿糖	> +	3/35 (8.6)	4/37 (10.8)	1/36 (2.8)	1/38 (2.6)

Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T15
BUN=血中尿素窒素，GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ，n/N：臨床検査値異常発現例/評価対象例，QD=1 日 1 回

3.1.2. A6141114 試験

A6141114 試験では，いずれの臨床検査項目（血液学的，血液生化学および尿検査）でもベースラインから最終来院時までの変化量の中央値は小さく，臨床上意義のある変化はみられなかった。eGFR の算出値，血清クレアチニンおよび血清カリウムの実測値の推移について，両投与群で明らかな差は認められなかった。また，eGFR，血清クレアチニンおよび血清カリウムのベースラインから最終来院時までの変化量は小さく，両投与群で明らかな差はみられなかった[b]。

A6141114 試験で治験薬の投与後に認められた臨床検査値異常を Table 38 に示した。エプレレノン群で 30%以上に認められた臨床検査値異常は尿酸（エプレレノン群 44.1%，プラセボ群 32.7%，以下同順），尿潜血陽性（36.9%, 40.9%），クレアチニン（34.2%, 40.9%），トリグリセリド（34.2%, 36.4%）および血中尿素窒素（33.3%，29.1%）であった。

[a] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T15
[b] Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 12.4.2.1 項

Table 38. 臨床検査値異常（A6141114 試験）

検査項目	基準	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
ヘモグロビン	<0.8 x LLN	15 (13.5)	13 (11.8)
ヘマトクリット	<0.8 x LLN	12 (10.8)	10 (9.1)
赤血球数	<0.8 x LLN	18 (16.2)	14 (12.7)
血小板数	<0.5 x LLN	2 (1.8)	3 (2.7)
	>1.75 x ULN	1 (0.9)	0
白血球数	>1.5 x ULN	1 (0.9)	2 (1.8)
リンパ球（%）	<0.8 x LLN	27 (24.3)	23 (20.9)
	>1.2 x ULN	1 (0.9)	0
好中球（%）	<0.8 x LLN	1 (0.9)	1 (0.9)
	>1.2 x ULN	1 (0.9)	1 (0.9)
好酸球（%）	>1.2 x ULN	14 (12.6)	11 (10.0)
単球（%）	>1.2 x ULN	12 (10.8)	9 (8.2)
総ビリルビン	>1.5 x ULN	11 (9.9)	10 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	>3.0 x ULN	4 (3.6)	4 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	>3.0 x ULN	5 (4.5)	2 (1.8)
乳酸脱水素酵素	>3.0 x ULN	2 (1.8)	0
アルカリホスファターゼ	>3.0 x ULN	2 (1.8)	1 (0.9)
総蛋白	<0.8 x LLN	3 (2.7)	3 (2.7)
アルブミン	<0.8 x LLN	6 (5.4)	7 (6.4)
血中尿素窒素	>1.3 x ULN	37 (33.3)	32 (29.1)
クレアチニン	>1.3 x ULN	38 (34.2)	45 (40.9)
尿酸	>1.2 x ULN	49 (44.1)	36 (32.7)
コレステロール	>1.3 x ULN	5 (4.5)	2 (1.8)
トリグリセリド	>1.3 x ULN	38 (34.2)	40 (36.4)
ナトリウム	<0.95 x LLN	3 (2.7)	3 (2.7)
カリウム	<0.9 x LLN	3 (2.7)	8 (7.3)
	>1.1 x ULN	3 (2.7)	3 (2.7)
クロール	<0.9 x LLN	2 (1.8)	0
カルシウム	<0.9 x LLN	1 (0.9)	0
マグネシウム	<0.9 x LLN	9 (8.1)	5 (4.5)
	>1.1 x ULN	7 (6.3)	6 (5.5)
血糖	>1.5 x ULN	29 (26.1)	32 (29.1)
ヘモグロビン A1c	>1.3 x ULN	11 (9.9)	14 (12.7)
クレアチンキナーゼ	>2.0 x ULN	1 (0.9)	7 (6.4)
尿比重	<1.003	2 (1.8)	2 (1.8)
	>1.030	1 (0.9)	0
尿 pH	>8	1 (0.9)	2 (1.8)
尿糖（定性）	≥1	13 (11.7)	18 (16.4)
尿ケトン（定性）	≥1	1 (0.9)	2 (1.8)
尿蛋白（定性）	≥1	14 (12.6)	24 (21.8)
尿潜血（定性）	≥1	41 (36.9)	45 (40.9)

Source：A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）本文 Table 35 例数（%）
LLN=基準値下限，ULN=基準値上限

3.1.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験では，クレアチニン，カリウムおよび BUN を除いて，臨床検査値のベースラインからの変化量の中央値は小さく，エプレレノン群とプラセボ群で同程度であった[a]。クレアチニンのベースラインから最終評価時までの平均変化量（標準偏差）はエプレレノン群およびプラセボ群でそれぞれ 0.09（0.37）mg/dL および 0.04（0.40）mg/dL であった（p=0.0157）。カリウムにおいてもエプレレノン群およびプラセボ群でそれぞれ 0.16（0.56）mmol/L および 0.05（0.53）mmol/L であり，投与群間に統計的に有意な差がみられた（p<0.0001）。推算糸球体濾過量（eGFR）のベースラインからの変化量は小さく，臨床的に意味のあるものではなかった。

EMPHASIS-HF 試験で治験薬の投与後に認められた臨床検査値異常を Table 39 に示した。エプレレノン群で 10%以上に認められた臨床検査値異常は，正常値上限（ULN）の 1.3 倍を超える BUN（エプレレノン群 32.6%，プラセボ群 28.2%），ULN の 1.3 倍を超えるクレアチニン（エプレレノン群 19.8%, プラセボ群 14.8%）, ULN の 1.5 倍を超える総ビリルビン（エプレレノン群 11.8%, プラセボ群 10.3%）であった。

Table 39.　治験薬の投与後に認められた臨床検査値異常（EMPHASIS-HF 試験）

		エプレレノン	プラセボ
検査項目	**基準**	**n/N (%)**	**n/N (%)**
ヘモグロビン	<0.8 x LLN	0/34	2/35 (5.7)
総ビリルビン	>1.5 x ULN	4/34 (11.8)	3/29 (10.3)
ALT	>3.0 x ULN	1/38 (2.6)	1/32 (3.1)
アルブミン	<0.8 x LLN	14/1125 (1.2)	16/1125 (1.4)
	>1.2 x ULN	2/1125 (0.2)	2/1125 (0.2)
BUN	>1.3 x ULN	380/1164 (32.6)	326/1157 (28.2)
クレアチニン	>1.3 x ULN	232/1170 (19.8)	173/1167 (14.8)
ナトリウム	<0.95 x LLN	2/105 (1.9)	1/85 (1.2)
	>1.05 x ULN	1/105 (1.0)	0/85
カリウム	<0.9 x LLN	45/1336 (3.4)	51/1340 (3.8)
	>1.1 x ULN	118/1336 (8.8)	77/1340 (5.7)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.7.3
ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ，BUN=血中尿素窒素，LLN=正常値下限，n/N：臨床検査値異常発現例/評価対象例，ULN=正常値上限

3.1.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験では，最終評価時の臨床検査値のベースラインからの平均変化量について，ヘマトクリット，赤血球数，カリウム，総タンパク，アルブミン，アルカリホスファターゼ，乳酸脱水素酵素（LDH），ナトリウム，無機リン，総ビリルビンおよび BUN でエプレレノン群とプラセボ群との間に統計的に有意な差がみられたが，臨床的に意味のある差ではなかった[b]。

EPHESUS 試験で治験薬の投与後に認められた臨床検査値異常のうち，エプレレノン群とプラセボ群との間に統計的に有意な差がみられた項目は，5.5 mmol/L を超えるカリウム（エプレレノン

[a] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）本文 9.4.1 項
[b] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）本文 7.4.3.1 項，7.4.3.2 項

群 15.7%，プラセボ群 11.3%）および尿定性で+を超える尿タンパク（エプレレノン群 0.5%，プラセボ群 1.1%）のみであった[a]。

3.1.5. 011 試験

011 試験では，試験期間中にエプレレノン群で，クレアチニン増加，血中尿素窒素（BUN）増加，カリウム上昇，ナトリウム減少がみられたが，臨床的に意味のある変化ではなかった[b]。

3.2. 高カリウム血症および低カリウム血症

エプレレノンは抗アルドステロン薬であり，その作用機序から高カリウム血症の発現に注意を払う必要がある。本項では，臨床検査のカリウム値に基づく高カリウム血症および低カリウム血症について要約した。有害事象として報告された高カリウム血症および低カリウム血症は 2.1.5.2 項および 2.1.5.3 項に示し，臨床検査のカリウム値に基づくものとは区別して示した。

3.2.1. 402 試験

402 試験における高カリウム血症の発現率（臨床検査のカリウム値に基づく）を Table 40 に示した。高カリウム血症の発現率について，エプレレノン各群とプラセボ群との間に統計的に有意な差はみられなかった[c]。

402 試験では，臨床検査のカリウム値に基づく低カリウム血症については解析を実施しなかった。

Table 40.　高カリウム血症の発現率（402 試験）

	エプレレノン			プラセボ
カリウム値基準	25 mg QD (N=37)	50 mg QD (N=39)	100 mg QD (N=38)	(N=38)
>5.5 mmol/L	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
≥6.0 mmol/L	1 (2.7)	2 (5.1)	0	0
2回以上連続で>5.5 mmol/L	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0
≥6.0 mmol/Lまたは2回以上連続で>5.5 mmol/L	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	0

Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.1　例数（%）
QD=1 日 1 回
Fisher の正確確率検定に基づく。エプレレノン各群とプラセボ群との間の比較では，いずれの項目においても p>0.20 であった。

3.2.2. A6141114 試験

A6141114 試験における高カリウム血症および低カリウム血症の発現率（臨床検査のカリウム値に基づく）を Table 41 に示した。3.5 mEq/L または 4 mEq/L 未満のカリウム値が認められた被験者の割合はエプレレノン群（それぞれ 9.9%，49.5%）でプラセボ群（それぞれ 20.0%，64.5%）に比べて低かった。5.5 mEq/L また 6 mEq/L を超えるカリウム値が認められた被験者の割合は両投与群で同様であった。

[a] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T20
[b] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文シノプシス
[c] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）本文 7.4.5.2 項

Table 41. 高カリウム血症および低カリウム血症の発現率（A6141114 試験）

カリウム値基準	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
<3.5 mEq/L	11 (9.9)	22 (20.0)
<4 mEq/L	55 (49.5)	71 (64.5)
>5.5 mEq/L	3 (2.7)	3 (2.7)
>6 mEq/L	1 (0.9)	1 (0.9)

Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.3.4.7.3 例数（%）

3.2.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験における高カリウム血症および低カリウム血症の発現率（臨床検査のカリウム値に基づく）を Table 42 に示した。5.5 mmol/L を超えるカリウム値が認められた被験者の割合はエプレレノン群（11.8%）でプラセボ群（7.2%）に比べて高く，投与群間に統計的に有意な差がみられた（p<0.0001）。一方，3.5 mmol/L または 4.0 mmol/L 未満のカリウム値が認められた被験者の割合はエプレレノン群（それぞれ 7.5%，38.8%）でプラセボ群（それぞれ 11.0%，48.4%）に比べて低く，投与群間に統計的に有意な差がみられた（それぞれ p=0.0017，p<0.0001）。

Table 42. 高カリウム血症および低カリウム血症の発現率（EMPHASIS-HF 試験）

カリウム値基準	エプレレノン (N=1336) n (%)	プラセボ (N=1340) n (%)	p値[a]
>5.5 mmol/L	158 (11.8)	96 (7.2)	<0.0001
>6.0 mmol/L	33 (2.5)	25 (1.9)	0.2917
<3.5 mmol/L	100 (7.5)	148 (11.0)	0.0017
<4.0 mmol/L	519 (38.8)	648 (48.4)	<0.0001

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）本文 Table 25
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a. Fisher の正確確率検定に基づく。

3.2.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験における高カリウム血症および低カリウム血症の発現率（臨床検査のカリウム値に基づく）を Table 43 に示した。5.5 mmol/L を超えるカリウム値が認められた被験者の割合はエプレレノン群（15.6%）でプラセボ群（11.2%）に比べて高く，投与群間に統計的に有意な差がみられた（p<0.001）。一方，3.5 mmol/L 未満のカリウム値が認められた被験者の割合はエプレレノン群（8.4%）でプラセボ群（13.1%）に比べて低く，投与群間に統計的に有意な差がみられた（p<0.001）。

Table 43. 高カリウム血症および低カリウム血症の発現率（EPHESUS 試験）

カリウム値基準	エプレレノン (N=3251) n (%)	プラセボ (N=3237) n (%)	p値[a]
>5.5 mmol/L	508 (15.6)	363 (11.2)	<0.001
≥6.0 mmol/L	180 (5.5)	126 (3.9)	0.002
2回以上連続で>5.5 mmol/L	99 (3.0)	55 (1.7)	<0.001
<3.5 mmol/L	273 (8.4)	424 (13.1)	<0.001

Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T24，Appendix 2.17.1
a. log-rank 検定に基づく。

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

4.1.1. 402 試験

402 試験におけるベースラインから第 12 週までのバイタルサインの平均変化量を Table 44 に示した。拡張期血圧の平均変化量について，エプレレノン 50 mg QD 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差がみられたが（p=0.002）[a]，全般的にいずれの投与群においてもバイタルサインの平均変化量は小さかった。

有害事象として低血圧が 2 例（エプレレノン 25 mg QD 群 1 例，50 mg QD 群 1 例），体位性低血圧が 1 例（エプレレノン 25 mg QD 群）で報告された[b]。このうちエプレレノン 25 mg QD 群 1 例の体位性低血圧は治験薬との因果関係を否定できないと判断されたが[c]，重症度は軽度であり被験者は本事象から回復した[d]。

Table 44. ベースラインから第 12 週までのバイタルサインの平均変化量（402 試験）

	エプレレノン						プラセボ	
	25 mg QD (N=36)		50 mg QD (N=38)		100 mg QD (N=38)		(N=38)	
	BL 平均値	平均変化量[a] (SE)	BL 平均値	平均変化量[a] (SE)	BL 平均値	平均変化量[a] (SE)	BL 平均値	平均変化量[a] (SE)
収縮期血圧[b]（mmHg）	124.8	-0.7 (2.15)	121.1	-2.8 (2.09)	123.4	-1.8 (2.11)	121.4	2.5 (2.10)
拡張期血圧[b]（mmHg）	74.0	0.4 (1.37)	74.0	-4.1 (1.33)	74.4	-0.1 (1.35)	73.2	1.7 (1.34)
心拍数[c]（bpm）	75.5	-3.4 (2.17)	69.2	1.2 (2.17)	73.4	-0.6 (1.92)	72.8	-1.4 (1.74)

Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T8.1，Table T16
BL=ベースライン，LOCF=last observation carried forward，QD=1 日 1 回，SE=標準誤差
a. 調整済み平均変化量
b. 欠測補完には LOCF を用いた。
c. 欠測補完は行わなかった。評価対象例はエプレレノン 25 mg QD 群 29 例，50 mg QD 群 30 例，100 mg QD 群 34 例，プラセボ群 33 例であった。

[a] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T8.1
[b] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T9.1
[c] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table T9.4
[d] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Appendix 3.7.1

4.1.2. A6141114 試験

有害事象として高血圧がエプレレノン群の 8.1%，プラセボ群の 2.7%，低血圧がエプレレノン群の 3.6%，プラセボ群の 6.4%，起立性低血圧がプラセボ群の 0.9%で報告された[a]。

Table 45. ベースラインから最終評価時までのバイタルサインの平均変化量（A6141114 試験）

	エプレレノン		プラセボ	
	BL平均値 (N=111)	平均変化量(SD) (N=111)	BL平均値 (N=110)	平均変化量(SD) (N=110)
収縮期血圧（mmHg）	118.1	-2.2 (19.6)	117.2	0.3 (20.0)
拡張期血圧（mmHg）	70.0	-1.8 (13.5)	68.9	0.4 (13.0)
心拍数（bpm）[a]	74.0	-2.0 (14.8)	74.5	-1.5 (14.8)

Source: A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.3.4.2.1, Table 14.3.4.2.2
BL=ベースライン，SD=標準偏差

4.1.3. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験におけるベースラインから最終評価時までのバイタルサインの平均変化量を Table 46 に示した。収縮期血圧および拡張期血圧の平均変化量について，エプレレノン群とプラセボ群との間に統計的に有意な差がみられたが（それぞれ p=0.0005 および 0.0014）[b]，全般的にバイタルサインの平均変化量は小さかった。

有害事象として低血圧がエプレレノン群の 3.4%，プラセボ群の 2.7%，起立性低血圧がエプレレノン群の 0.5%，プラセボ群の 0.7%で報告された[c]。これらの発現率について，エプレレノン群とプラセボ群との間に大きな差はみられなかった。

Table 46. ベースラインから最終評価時までのバイタルサインの平均変化量（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン		プラセボ	
	BL平均値 (N=1363)	平均変化量(SD) (N=1339)	BL平均値 (N=1373)	平均変化量(SD) (N=1342)
収縮期血圧（mmHg）	124.3	-2.5 (17.9)	123.9	-0.3 (17.1)
拡張期血圧（mmHg）	74.6	-1.8 (11.7)	74.7	-0.7 (11.3)
心拍数（bpm）[a]	71.6	-0.5 (13.6)	71.9	-0.3 (13.7)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.9.2
BL=ベースライン，SD=標準偏差
a. エプレレノン群における心拍数の評価対象例は，BL が 1362 例，平均変化量が 1338 例であった。

4.1.4. EPHESUS 試験

EPHESUS 試験におけるベースラインから最終評価時までのバイタルサインの平均変化量を Table 47 に示した。収縮期血圧，拡張期血圧および心拍数の平均変化量について，エプレレノン群とプラセボ群との間に統計的に有意な差がみられたが（それぞれ p<0.001，p<0.001 および

[a] Source: A6141114 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.6
[b] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.9.2
[c] Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.1.3

p=0.021）[a]，エプレレノン群の収縮期血圧および拡張期血圧の変化量はプラセボ群に比べて小さかった。

有害事象として低血圧がエプレレノン群の 3.6%，プラセボ群の 3.3%，体位性低血圧がエプレレノン群の 0.7%，プラセボ群の 0.3%で報告された[b]。

Table 47.　ベースラインから最終評価時までのバイタルサインの平均変化量（EPHESUS 試験）

	エプレレノン (N=3036)		プラセボ (N=3049)	
	BL平均値	平均変化量[a] (SE)	BL平均値	平均変化量[a] (SE)
収縮期血圧（mmHg）	120.8	3.2 (0.4)	120.6	6.2 (0.4)
拡張期血圧（mmHg）	73.2	2.0 (0.2)	72.5	3.5 (0.2)
心拍数（bpm）[b]	76.6	-6.4 (0.3)	76.3	-5.5 (0.3)

Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T21
BL=ベースライン，SE=標準誤差
a. 調整済み平均変化量
b. 心拍数の評価対象例は，エプレレノン群が 3029 例，プラセボ群が 3048 例であった。

4.1.5. 011 試験

011 試験では血圧，心拍数および体重はほとんどの群で減少したが，ベースラインから第 12 週，ベースラインから第 16 週，第 12 週から第 16 週のバイタルサインの平均変化量に用量反応性はみられなかった[c]。

4.2. 身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

402 試験，A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験，EPHESUS 試験および 011 試験のいずれにおいても，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目について，特筆すべき事項は認められなかった[d]。

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

5.1.1. 年齢

5.1.1.1. A6141114 試験

A6141114 試験では，EMPHASIS-HF 試験と合わせ年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の部分集団解析を実施した。年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の因果関係を問わない有害事象の要約を Table 48 に示した。エプレレノン群の 75 歳以上の被験者では 75 歳未満の被験者に比べて，重篤な有害事象，重度の有害事象の発現率が高い傾向がみられたが，プラセボ群でも同様であった。

[a] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T21
[b] Source: EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table T16.1
[c] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）本文 9.6 項
[d] Source: 402 試験総括報告書（5.3.5.1.1）シノプシス，A6141114 試験総括報告書（5.3.5.1.4）シノプシス，EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）本文 9.5.2 項，EPHESUS 試験総括報告書（5.3.5.1.3）シノプシス，011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）シノプシス

Table 48. 年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の因果関係を問わない有害事象の要約（A6141114 試験）

	75 歳未満		75 歳以上	
	エプレレノン (N=79)	プラセボ (N=83)	エプレレノン (N=32)	プラセボ (N=27)
有害事象発現件数	491	567	171	197
有害事象発現例数（%）	73 (92.4)	76 (91.6)	29 (90.6)	27 (100.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	32 (40.5)	44 (53.0)	20 (62.5)	21 (77.8)
重度の有害事象発現例数（%）	14 (17.7)	24 (28.9)	16 (50.0)	13 (48.1)
有害事象による中止例数（%）	9 (11.4)	17 (20.5)	10 (31.3)	3 (11.1)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	14 (17.7)	11 (13.3)	6 (18.8)	6 (22.2)

Source: Additional Analyses for CTD (5.3.5.3.6) Table 4.1，Table 4.2

いずれかの投与群またはいずれかの年齢群（75 歳未満，75 歳以上）で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象を Table 49 に示した。

75 歳以上のエプレレノン群で発現率の高かった因果関係を問わない有害事象は，心不全および鼻咽頭炎であり，エプレレノン群全体での結果（2.1.1.2 項）と類似していた。

Table 49. いずれかの投与群またはいずれかの年齢群（75 歳未満，75 歳以上）で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

	75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類 基本語（MedDRA-J v18.0）	エプレレノン (N=79)	プラセボ (N=83)	エプレレノン (N=32)	プラセボ (N=27)
有害事象発現例	73 (92.4)	76 (91.6)	29 (90.6)	27 (100.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	5 (6.3)	3 (3.6)	3 (9.4)	3 (11.1)
鉄欠乏性貧血	2 (2.5)	1 (1.2)	0	3 (11.1)
腎性貧血	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (3.1)	2 (7.4)
心臓障害				
狭心症	2 (2.5)	1 (1.2)	0	3 (11.1)
心房細動	3 (3.8)	1 (1.2)	2 (6.3)	1 (3.7)
心不全	28 (35.4)	35 (42.2)	11 (34.4)	12 (44.4)
慢性心不全	2 (2.5)	2 (2.4)	0	2 (7.4)
心室性頻脈	4 (5.1)	3 (3.6)	2 (6.3)	1 (3.7)
眼障害				
白内障	3 (3.8)	4 (4.8)	3 (9.4)	2 (7.4)
胃腸障害				
慢性胃炎	6 (7.6)	3 (3.6)	0	0
便秘	7 (8.9)	12 (14.5)	1 (3.1)	6 (22.2)
下痢	4 (5.1)	7 (8.4)	3 (9.4)	3 (11.1)
胃ポリープ	2 (2.5)	0	0	2 (7.4)
痔核	1 (1.3)	3 (3.6)	1 (3.1)	3 (11.1)
大腸ポリープ	4 (5.1)	1 (1.2)	0	2 (7.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	1 (1.3)	0	1 (3.1)	2 (7.4)
発熱	4 (5.1)	2 (2.4)	0	1 (3.7)
肝胆道系障害				
肝機能異常	1 (1.3)	7 (8.4)	3 (9.4)	0
感染症および寄生虫症				
気管支炎	7 (8.9)	6 (7.2)	0	2 (7.4)
結膜炎	3 (3.8)	5 (6.0)	4 (12.5)	0
膀胱炎	0	2 (2.4)	1 (3.1)	2 (7.4)
胃腸炎	6 (7.6)	5 (6.0)	1 (3.1)	1 (3.7)
帯状疱疹	0	4 (4.8)	2 (6.3)	0
鼻咽頭炎	28 (35.4)	33 (39.8)	9 (28.1)	7 (25.9)
歯周炎	5 (6.3)	1 (1.2)	0	0
咽頭炎	1 (1.3)	1 (1.2)	0	3 (11.1)
肺炎	5 (6.3)	6 (7.2)	2 (6.3)	2 (7.4)
上気道感染	4 (5.1)	6 (7.2)	1 (3.1)	0
尿路感染	4 (5.1)	3 (3.6)	0	0
傷害，中毒および処置合併症				
挫傷	7 (8.9)	3 (3.6)	5 (15.6)	2 (7.4)
転倒	13 (16.5)	15 (18.1)	7 (21.9)	5 (18.5)
脊椎圧迫骨折	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (9.4)	0
臨床検査				
血中カリウム増加	3 (3.8)	0	0	2 (7.4)
血圧低下	5 (6.3)	4 (4.8)	1 (3.1)	1 (3.7)
血中尿酸増加	0	2 (2.4)	2 (6.3)	0
肝機能検査異常	0	0	0	2 (7.4)
代謝および栄養障害				
食欲減退	0	0	0	3 (11.1)

Table 49. いずれかの投与群またはいずれかの年齢群（75 歳未満，75 歳以上）で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v18.0）	75 歳未満		75 歳以上	
	エプレレノン (N=79)	プラセボ (N=83)	エプレレノン (N=32)	プラセボ (N=27)
有害事象発現例	73 (92.4)	76 (91.6)	29 (90.6)	27 (100.0)
脱水	7 (8.9)	3 (3.6)	4 (12.5)	2 (7.4)
糖尿病	7 (8.9)	9 (10.8)	1 (3.1)	0
高カリウム血症	7 (8.9)	4 (4.8)	1 (3.1)	2 (7.4)
高尿酸血症	8 (10.1)	11 (13.3)	3 (9.4)	3 (11.1)
低カリウム血症	2 (2.5)	6 (7.2)	0	5 (18.5)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	8 (10.1)	7 (8.4)	3 (9.4)	2 (7.4)
筋痙縮	0	1 (1.2)	2 (6.3)	0
筋骨格痛	3 (3.8)	1 (1.2)	0	2 (7.4)
四肢痛	4 (5.1)	2 (2.4)	2 (6.3)	1 (3.7)
神経系障害				
浮動性めまい	5 (6.3)	5 (6.0)	3 (9.4)	0
腎および尿路障害				
慢性腎臓病	3 (3.8)	0	1 (3.1)	2 (7.4)
血尿	0	1 (1.2)	1 (3.1)	2 (7.4)
腎機能障害	4 (5.1)	7 (8.4)	1 (3.1)	3 (11.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	4 (5.1)	8 (9.6)	4 (12.5)	1 (3.7)
口腔咽頭痛	1 (1.3)	0	0	2 (7.4)
睡眠時無呼吸症候群	0	5 (6.0)	0	2 (7.4)
上気道の炎症	1 (1.3)	4 (4.8)	0	5 (18.5)
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	3 (3.8)	4 (4.8)	1 (3.1)	2 (7.4)
皮下出血	1 (1.3)	2 (2.4)	0	3 (11.1)
そう痒症	3 (3.8)	2 (2.4)	1 (3.1)	3 (11.1)
発疹	0	4 (4.8)	2 (6.3)	0
血管障害				
高血圧	8 (10.1)	3 (3.6)	1 (3.1)	0
低血圧	2 (2.5)	6 (7.2)	2 (6.3)	1 (3.7)

Source: Additional Analyses for CTD (5.3.5.3.6) Table 4.1，Table 4.2，Table 5.1，Table 5.2　　例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

5.1.1.2. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験では, エプレレノンが 2004 年に欧州で承認を取得した際に規制当局と合意に至った「承認後に実施すべき事項」を踏まえて，年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の部分集団解析を実施した。

EMPHASIS-HF 試験における年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の因果関係を問わない有害事象の要約を Table 50 に示した。エプレレノン群の 75 歳以上の被験者では 75 歳未満の被験者に比べて，有害事象, 重篤な有害事象, 重度の有害事象, 中止に至った有害事象, 減量または一時中止に至った有害事象の発現率がやや高い傾向がみられたが，プラセボ群においても同様であった。

Table 50. 年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の因果関係を問わない有害事象の要約（EMPHASIS-HF 試験）

	75 歳未満		75 歳以上	
	エプレレノン (N=1030)	プラセボ (N=1042)	エプレレノン (N=330)	プラセボ (N=327)
有害事象発現件数	2451	2572	980	958
有害事象発現例数（%）	721 (70.0)	757 (72.6)	258 (78.2)	250 (76.5)
重篤な有害事象発現例数（%）	368 (35.7)	441 (42.3)	141 (42.7)	173 (52.9)
重度の有害事象発現例数（%）	257 (25.0)	317 (30.4)	111 (33.6)	127 (38.8)
有害事象による中止例数（%）	128 (12.4)	160 (15.4)	60 (18.2)	62 (19.0)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	161 (15.6)	132 (12.7)	68 (20.6)	53 (16.2)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.3.1
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

いずれかの投与群またはいずれかの年齢群（75 歳未満，75 歳以上）で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象を Table 51 に示した。

75 歳以上のエプレレノン群で発現率の高かった因果関係を問わない有害事象は，心不全，高カリウム血症，腎機能障害および気管支炎であり，エプレレノン群全体での結果（2.1.1.3 項）と類似していた。

Table 51. いずれかの投与群またはいずれかの年齢群（75 歳未満，75 歳以上）で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

	75 歳未満		75 歳以上	
器官別大分類 基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン (N=1030)	プラセボ (N=1042)	エプレレノン (N=330)	プラセボ (N=327)
有害事象発現例	721 (70.0)	757 (72.6)	258 (78.2)	250 (76.5)
心臓障害				
心不全	161 (15.6)	202 (19.4)	75 (22.7)	96 (29.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	29 (2.8)	30 (2.9)	9 (2.7)	17 (5.2)
末梢性浮腫	34 (3.3)	45 (4.3)	10 (3.0)	17 (5.2)
感染症および寄生虫症				
気管支炎	35 (3.4)	31 (3.0)	17 (5.2)	22 (6.7)
代謝および栄養障害				
高カリウム血症	78 (7.6)	38 (3.6)	31 (9.4)	12 (3.7)
神経系障害				
浮動性めまい	42 (4.1)	39 (3.7)	13 (3.9)	21 (6.4)
腎および尿路障害				
腎機能障害	37 (3.6)	25 (2.4)	20 (6.1)	11 (3.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	46 (4.5)	51 (4.9)	12 (3.6)	19 (5.8)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report（5.3.5.1.2）Table 13.6.3.1，Table 13.6.3.3 例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
本報告書作成時点でエプレレノン群7例，プラセボ群9例の事象がMedDRA基本語にコーディングされなかった。

5.1.2. 基礎心疾患

402 試験では，心不全の基礎心疾患（虚血性もしくは非虚血性あるいは慢性心不全に至った主要な原因）のデータは収集していなかったため，現病歴の心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれている集団および含まれていない集団別の部分集団解析を実施した。A6141114 試験および EMPHASIS-HF 試験では，基礎心疾患別（虚血性または非虚血性）の部分集団解析を実施した。また，両試験で非虚血性心不全の中で多く認められた特発性拡張型心筋症についても部分集団解析を実施した。

5.1.2.1. 402 試験

現病歴の心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれている集団および含まれていない集団別に，いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象を Table 52 に示した。

各投与群の 1 群あたりの例数が少ないものの，プラセボ群と比較して，心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれている集団および含まれていない集団で大きく発現状況が異なる有害事象はなく，全体の結果（2.1.1.1 項）とほぼ同様であった。

Table 52. いずれかの投与群 2 例以上の被験者に認められた心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれている集団と含まれていない集団別の因果関係を問わない有害事象（402 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J v17.0）	心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれている集団				心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれていない集団			
	エプレレノン			プラセボ	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD (N=17)	50 mg QD (N=20)	100 mg QD (N=15)	(N=22)	25 mg QD (N=20)	50 mg QD (N=19)	100 mg QD (N=23)	(N=16)
有害事象発現例	11 (64.7)	14 (70.0)	12 (80.0)	16 (72.7)	14 (70.0)	14 (73.7)	14 (60.9)	13 (81.3)
一般的全身障害	3 (17.6)	7 (35.0)	7 (46.7)	9 (40.9)	5 (25.0)	5 (26.3)	8 (34.8)	6 (37.5)
非心臓性胸痛	0	3 (15.0)	2 (13.3)	1 (4.5)	0	1 (5.3)	2 (8.7)	0
浮腫	0	0	0	2 (9.1)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (5.9)	2 (10.0)	4 (26.7)	4 (18.2)	3 (15.0)	3 (15.8)	5 (21.7)	5 (31.3)
事故による外傷	0	2 (10.0)	2 (13.3)	1 (4.5)	0	0	1 (4.3)	1 (6.3)
中枢・末梢神経系障害	2 (11.8)	2 (10.0)	2 (13.3)	3 (13.6)	1 (5.0)	2 (10.5)	1 (4.3)	1 (6.3)
浮動性めまい	2 (11.8)	2 (10.0)	0	2 (9.1)	1 (5.0)	1 (5.3)	1 (4.3)	1 (6.3)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (4.5)	0	2 (10.5)	0	0
消化管障害	2 (11.8)	3 (15.0)	0	2 (9.1)	1 (5.0)	4 (21.1)	2 (8.7)	2 (12.5)
嘔吐	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0
肝臓・胆管系障害	1 (5.9)	2 (10.0)	1 (6.7)	4 (18.2)	0	1 (5.3)	0	1 (6.3)
GGT 増加	1 (5.9)	1 (5.0)	0	4 (18.2)	0	0	0	1 (6.3)
血清 GOT 増加	1 (5.9)	2 (10.0)	1 (6.7)	1 (4.5)	0	0	0	1 (6.3)
血清 GPT 増加	1 (5.9)	2 (10.0)	0	2 (9.1)	0	0	0	1 (6.3)
代謝・栄養障害	1 (5.9)	5 (25.0)	4 (26.7)	3 (13.6)	5 (25.0)	4 (21.1)	7 (30.4)	6 (37.5)
クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (6.7)	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (10.5)	2 (8.7)	2 (12.5)
高血糖	0	2 (10.0)	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (6.3)
高カリウム血症	0	2 (10.0)	1 (6.7)	1 (4.5)	1 (5.0)	0	1 (4.3)	2 (12.5)
高グリセリド血症	0	0	1 (6.7)	0	1 (5.0)	0	0	2 (12.5)
高尿酸血症	0	0	1 (6.7)	0	0	2 (10.5)	1 (4.3)	1 (6.3)
精神障害	0	0	0	0	1 (5.0)	2 (10.5)	1 (4.3)	1 (6.3)
不眠症	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0
呼吸器系障害	4 (23.5)	0	2 (13.3)	7 (31.8)	3 (15.0)	0	1 (4.3)	1 (6.3)
咳嗽	2 (11.8)	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0
呼吸困難	1 (5.9)	0	0	2 (9.1)	0	0	1 (4.3)	0
上気道感染	1 (5.9)	0	0	3 (13.6)	0	0	0	0
泌尿器系障害	1 (5.9)	2 (10.0)	4 (26.7)	1 (4.5)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (13.0)	3 (18.8)
アルブミン尿	0	1 (5.0)	0	1 (4.5)	1 (5.0)	0	0	2 (12.5)
BUN 増加	1 (5.9)	1 (5.0)	2 (13.3)	0	0	1 (5.3)	2 (8.7)	1 (6.3)

Table 52.　いずれかの投与群 2 例以上の被験者に認められた心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれている集団と含まれていない集団別の因果関係を問わない有害事象（402 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J v17.0）	心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれている集団				心疾患の診断名に虚血性心疾患もしくは陳旧性心筋梗塞が含まれていない集団			
	エプレレノン			プラセボ	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD (N=17)	50 mg QD (N=20)	100 mg QD (N=15)	(N=22)	25 mg QD (N=20)	50 mg QD (N=19)	100 mg QD (N=23)	(N=16)
クレアチニン増加	0	0	3 (20.0)	0	0	0	1 (4.3)	1 (6.3)
白血球・網内系障害	1 (5.9)	2 (10.0)	0	0	2 (10.0)	1 (5.3)	0	3 (18.8)
単球増加症	0	2 (10.0)	0	0	1 (5.0)	1 (5.3)	0	0

Source: Query Responses for PEC 20150601 (5.3.5.3.5) Table T9.1B1，T9.1B2　例数（%）

BUN=血中尿素窒素，GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ，GOT=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，GPT=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology，LDH=乳酸脱水素酵素，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，QD=1 日 1 回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J v17.0 で読み替えた。

5.1.2.2. 基礎心疾患（虚血性または非虚血性）

A6141114 試験では，基礎心疾患（虚血性または非虚血性）別の部分集団解析を実施した。また，非虚血性心不全の中で多く認められた特発性拡張型心筋症についても部分集団解析を実施した。

5.1.2.2.1. A6141114 試験

A6141114 試験における基礎心疾患（虚血性または非虚血性）別の因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 53 に示した。

治験薬との因果関係に関わらず，有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による中止例，有害事象による減量または一時中止例の発現率は，全般的に，虚血性心不全および非虚血性心不全の部分集団どちらの集団でも，エプレレノン群とプラセボ群で同程度か，プラセボ群でやや高かった。

Table 53.　心不全の基礎心疾患別の有害事象の要約（A6141114 試験）

	虚血性心不全		非虚血性心不全	
	エプレレノン (N=31)	プラセボ (N=43)	エプレレノン (N=80)	プラセボ (N=67)
因果関係を問わない有害事象				
有害事象発現例数（%）	28 (90.3)	39 (90.7)	74 (92.5)	64 (95.5)
重篤な有害事象発現例数（%）	17 (54.8)	31 (72.1)	35 (43.8)	34 (50.7)
重度の有害事象発現例数（%）	10 (32.3)	18 (41.9)	20 (25.0)	19 (28.4)
有害事象による中止例数（%）	4 (12.9)	8 (18.6)	15 (18.8)	12 (17.9)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	4 (12.9)	9 (20.9)	16 (20.0)	8 (11.9)
因果関係を否定できない有害事象				
有害事象発現例数（%）	13 (41.9)	10 (23.3)	21 (26.3)	19 (28.4)
重篤な有害事象発現例数（%）	2 (6.5)	5 (11.6)	2 (2.5)	3 (4.5)
重度の有害事象発現例数（%）	0	1 (2.3)	3 (3.6)	1 (1.5)
有害事象による中止例数（%）	0	1 (2.3)	5 (6.3)	1 (1.5)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	3 (9.7)	2 (4.7)	5 (6.3)	3 (4.5)

Source: Additional Analyses for CTD (5.3.5.3.6) Table 6.1，Table 6.2，Table 6.3，Table 6.4

また，心不全の基礎心疾患別の高カリウム血症および低カリウム血症の発現率に関する有害事象の発現率を Table 54 に示した。高カリウム血症の発現率は虚血性心不全の部分集団では，エプレレノン群でプラセボ群に比べて高い傾向が認められたが，非虚血性心不全の部分集団では両群で同様の傾向であった。低カリウム血症の発現率はいずれの部分集団でもエプレレノン群でプラセボ群に比べて低い傾向が認められた。

Table 54. 基礎心疾患別の高カリウム血症および低カリウム血症に関する有害事象（A6141114 試験）

	虚血性心不全		非虚血性心不全	
基本語（MedDRA-J v18.0）	エプレレノン (N=31)	プラセボ (N=43)	エプレレノン (N=80)	プラセボ (N=67)
因果関係を問わない有害事象				
高カリウム血症	5 (16.1)	3 (7.0)	3 (3.8)	3 (4.5)
低カリウム血症	1 (3.2)	7 (16.3)	1 (1.3)	4 (6.0)
因果関係を否定できない有害事象				
高カリウム血症	3 (9.7)	1 (2.3)	1 (1.3)	2 (3.0)
低カリウム血症	0	0	0	0

Source: Additional Analyses for CTD (5.3.5.3.6) Table 7.1，Table 7.2，Table 7.3，Table 7.4 例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

5.1.2.2.2. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験におけるベースライン時の心不全の基礎心疾患（虚血性または非虚血性）別の因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 55 に示した。なお，安全性解析対象集団で基礎心疾患のデータを有する被験者の割合はエプレレノン群で 99.9%（1358/1360 例），プラセボ群で 99.9%（1367/1369 例）であった。

有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による中止例，有害事象による減量または一時中止例の発現率は，虚血性心不全および非虚血性心不全のどちらの部分集団でも，エプレレノン群とプラセボ群で大きく変わらなかった。

Table 55. 心不全の基礎心疾患別の有害事象の要約（EMPHASIS-HF 試験）

	虚血性心不全		非虚血性心不全	
	エプレレノン (N=949)	プラセボ (N=931)	エプレレノン (N=409)	プラセボ (N=436)
因果関係を問わない有害事象				
有害事象発現例数（%）	696 (73.3)	696 (74.8)	281 (68.7)	309 (70.9)
重篤な有害事象発現例数（%）	377 (39.7)	438 (47.0)	130 (31.8)	174 (39.9)
重度の有害事象発現例数（%）	276 (29.1)	329 (35.3)	90 (22.0)	114 (26.1)
有害事象による中止例数（%）	141 (14.9)	161 (17.3)	46 (11.2)	60 (13.8)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	172 (18.1)	134 (14.4)	56 (13.7)	51 (11.7)
因果関係を否定できない有害事象				
有害事象発現例数（%）	192 (20.2)	144 (15.5)	87 (21.3)	74 (17.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	28 (3.0)	18 (1.9)	9 (2.2)	12 (2.8)
重度の有害事象発現例数（%）	22 (2.3)	8 (0.9)	8 (2.0)	10 (2.3)
有害事象による中止例数（%）	36 (3.8)	27 (2.9)	10 (2.4)	15 (3.4)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	89 (9.4)	52 (5.6)	31 (7.6)	13 (3.0)

Source: Query Responses for PEC 20150601 (5.3.5.3.5) Table 1.4，Table 1.5，Table 1.8，Table 1.9
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ベースライン時の Primary diagnosis が欠測値である被験者を除く。

心不全の基礎心疾患別の高カリウム血症および低カリウム血症に関する有害事象の発現率を Table 56 に示した。高カリウム血症の発現率はいずれの部分集団でもエプレレノン群でプラセボ群に比べて高い傾向が認められた。低カリウム血症の発現率はいずれの部分集団でもエプレレノン群でプラセボ群に比べて低い傾向が認められた。

Table 56. 心不全の基礎心疾患別の高カリウム血症および低カリウム血症に関する有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

	虚血性心不全		非虚血性心不全	
基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン (N=949)	プラセボ (N=931)	エプレレノン (N=409)	プラセボ (N=436)
因果関係を問わない有害事象				
高カリウム血症	85 (9.0)	37 (4.0)	24 (5.9)	13 (3.0)
低カリウム血症	13 (1.4)	22 (2.4)	3 (0.7)	8 (1.8)
因果関係を否定できない有害事象				
高カリウム血症	71 (7.5)	30 (3.2)	19 (4.6)	8 (1.8)
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.2)

Source: Query Responses for PEC 20150601 (5.3.5.3.5) Table 1.6, Table 1.7, Table 1.10, Table 1.11 例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ベースライン時の Primary diagnosis が欠測値である被験者を除く。

5.1.2.3. 特発性拡張型心筋症

5.1.2.3.1. A6141114 試験

A6141114 試験の特発性拡張型心筋症の部分集団の因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 57 に示した。特発性拡張型心筋症の部分集団では全体と同様の傾向が認められた（2.1.1.2 項）。

Table 57. 特発性拡張型心筋症の部分集団における有害事象の要約（A6141114 試験）

	エプレレノン (N=52)	プラセボ (N=48)
因果関係を問わない有害事象		
有害事象発現例数（%）	46 (88.5)	45 (93.8)
重篤な有害事象発現例数（%）	21 (40.4)	23 (47.9)
重度の有害事象発現例数（%）	13 (25.0)	13 (27.1)
有害事象による中止例数（%）	10 (19.2)	9 (18.8)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	10 (19.2)	6 (12.5)
因果関係を否定できない有害事象		
有害事象発現例数（%）	12 (23.1)	14 (29.2)
重篤な有害事象発現例数（%）	1 (1.9)	2 (4.2)
重度の有害事象発現例数（%）	1 (1.9)	0
有害事象による中止例数（%）	4 (7.7)	1 (2.1)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	2 (3.8)	2 (4.2)

Source: Additional Analyses for CTD (5.3.5.3.6) Table 8.1, Table 8.2

特発性拡張型心筋症の部分集団の高カリウム血症および低カリウム血症に関する有害事象の発現率を Table 58 に示した。特発性拡張型心筋症の高カリウム血症および低カリウム血症の発現率は，全体と同様の傾向を示した（2.1.1.2 項）。

Table 58. 特発性拡張型心筋症の部分集団の高カリウム血症および低カリウム血症に関する有害事象（A6141114 試験）

	特発性拡張型心筋症	
	エプレレノン	プラセボ
基本語（MedDRA-J v18.0）	**(N=52)**	**(N=48)**
因果関係を問わない有害事象		
高カリウム血症	3 (5.8)	1 (2.1)
低カリウム血症	1 (1.9)	2 (4.2)
因果関係を否定できない有害事象		
高カリウム血症	1 (1.9)	1 (2.1)
低カリウム血症	0	0

Source: Additional Analyses for CTD (5.3.5.3.6) Table 9.1, Table 9.2 例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

5.1.2.3.2. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験の特発性拡張型心筋症の部分集団の因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 59 に示した。特発性拡張型心筋症の部分集団では全体と同様の傾向が認められた（2.1.1.3 項）。

Table 59. 特発性拡張型心筋症の部分集団における有害事象の要約（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=298)	プラセボ (N=310)
因果関係を問わない有害事象		
有害事象発現例数（%）	203 (68.1)	216 (69.7)
重篤な有害事象発現例数（%）	101 (33.9)	122 (39.4)
重度の有害事象発現例数（%）	64 (21.5)	80 (25.8)
有害事象による中止例数（%）	34 (11.4)	42 (13.5)
有害事象による減量または一時中止例数 (%)	43 (14.4)	32 (10.3)
因果関係を否定できない有害事象		
有害事象発現例数（%）	65 (21.8)	51 (16.5)
重篤な有害事象発現例数（%）	6 (2.0)	9 (2.9)
重度の有害事象発現例数（%）	5 (1.7)	6 (1.9)
有害事象による中止例数（%）	7 (2.3)	9 (2.9)
有害事象による減量または一時中止例数 (%)	23 (7.7)	8 (2.6)

Source: Query Responses for PEC 20150601 (5.3.5.3.5) Table 1.12, Table 1.13
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ベースライン時の Primary diagnosis が欠測値である被験者を除く。

また，特発性拡張型心筋症の部分集団の高カリウム血症および低カリウム血症に関する有害事象の発現率を Table 60 に示した。特発性拡張型心筋症の高カリウム血症および低カリウム血症の発現率は，全体と同様の傾向を示した（2.1.1.3 項）。

Table 60. 特発性拡張型心筋症の部分集団の高カリウム血症および低カリウム血症に関する有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

基本語（MedDRA-J v17.0）	エプレレノン (N=298)	プラセボ (N=310)
因果関係を問わない有害事象		
高カリウム血症	18 (6.0)	6 (1.9)
低カリウム血症	3 (1.0)	5 (1.6)
因果関係を否定できない有害事象		
高カリウム血症	15 (5.0)	5 (1.6)
低カリウム血症	0	1 (0.3)

Source：Query Responses for PEC 20150601 (5.3.5.3.5) Table 1.14, Table 1.15 例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ベースライン時の Primary diagnosis が欠測値である被験者を除く。

5.1.3. 腎機能

5.1.3.1. A6141114 試験

A6141114 試験では，eGFR の程度別（eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 未満，eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満，eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上）の部分集団解析を実施した。

eGFR の程度別の因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 61 に示した。エプレレノン群で，eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 未満の部分集団で有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による中止例および有害事象による減量または一時中止例の発現率が他の 2 集団に比べ若干高くなる傾向がみられたが，プラセボ群でも同様の傾向がみられた。

eGFR の程度別の臨床検査値による高カリウム血症および低カリウム血症の発現率を Table 62 に示した。eGFR の部分集団間で大きな違いは認められなかった。

eGFR の程度別の基本語に「カリウム」を含む有害事象の発現率および eGFR の程度別の投与中止に至った基本語に「カリウム」を含む有害事象の発現率を Table 63 および Table 64 に示した。エプレレノン群での基本語に「カリウム」を含む有害事象の発現率は，eGFR の高い集団に比べ eGFR の低い集団で高くなる一貫した傾向はみられなかった。プラセボ群も同様の傾向であった。高カリウム血症により投与中止に至った被験者は，エプレレノン群およびプラセボ群ともに，eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 未満の部分集団だけに認められた。

eGFR の程度別の安全性に関する副次評価項目である腎機能悪化および高カリウム血症による入院例数を Table 65 に示した。腎機能悪化による入院は，エプレレノン群およびプラセボ群ともに，eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 未満の部分集団だけに認められた。高カリウム血症による入院は，両投与群で認められなかった。

Table 61. eGFR 別の有害事象の要約（A6141114 試験）

	30 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 50 mL/min/1.73 m^2		50 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2		eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2	
	エプレレノン (N=37)	プラセボ (N=39)	エプレレノン (N=30)	プラセボ (N=27)	エプレレノン (N=44)	プラセボ (N=44)
因果関係を問わない有害事象						
有害事象発現例数（%）	35 (94.6)	39 (100.0)	29 (96.7)	21 (77.8)	38 (86.4)	43 (97.7)
重篤な有害事象発現例数（%）	25 (67.6)	29 (74.4)	10 (33.3)	15 (55.6)	17 (38.6)	21 (47.7)
重度の有害事象発現例数（%）	15 (40.5)	18 (46.2)	6 (20.0)	8 (29.6)	9 (20.5)	11 (25.0)
有害事象による中止例数（%）	11 (29.7)	12 (30.8)	3 (10.0)	2 (7.4)	5 (11.4)	6 (13.6)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	12 (32.4)	10 (25.6)	3 (10.0)	1 (3.7)	5 (11.4)	6 (13.6)
因果関係を否定できない有害事象						
有害事象発現例数（%）	14 (37.8)	13 (33.3)	9 (30.0)	5 (18.5)	11 (25.0)	11 (25.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	2 (5.4)	3 (7.7)	2 (6.7)	2 (7.4)	0	3 (6.8)
重度の有害事象発現例数（%）	2 (5.4)	1 (2.6)	1 (3.3)	1 (3.7)	0	0
有害事象による中止例数（%）	4 (10.8)	1 (2.6)	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	5 (13.5)	4 (10.3)	1 (3.3)	0	2 (4.5)	1 (2.3)

Source: Additional Analyses for CTD (5.3.5.3.6) Table 1.1，Table 1.2，Table 1.3，Table 1.4，Table 1.5，Table 1.6
eGFR=推算糸球体濾過量

Table 62. 臨床検査値による高カリウム血症 [a] および低カリウム血症 [b] の発現率（A6141114 試験）

	30 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 50 mL/min/1.73 m^2		50 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2		eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2	
	エプレレノン (N=37)	プラセボ (N=39)	エプレレノン (N=30)	プラセボ (N=27)	エプレレノン (N=44)	プラセボ (N=44)
>6 mmol/L	1 (2.7)	1 (2.6)	0	0	0	0
>5.5 mmol/L	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (3.3)	1 (3.7)	1 (2.3)	0
<4 mmol/L	17 (45.9)	21 (53.8)	15 (50.0)	18 (66.7)	23 (52.3)	32 (72.7)
<3.5 mmol/L	5 (13.5)	8 (20.5)	0	7 (25.9)	6 (13.6)	7 (15.9)

Source: Additional Analyses for CTD (5.3.5.3.6) Table 10
治験薬投与後に 1 回以上規定したカリウム基準値に達した被験者数（%）
N=治験薬投与後に 1 回以上カリウム値が得られた被験者数，eGFR=推算糸球体濾過量
a. >5.5 mmol/L または>6 mmol/L を基準とした。
b. <4 mmol/L または<3.5 mmol/L を基準とした。

Table 63.　基本語に「カリウム」を含む有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v18.0）	30 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 50 mL/min/1.73 m^2		50 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2		eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2	
	エプレレノン (N=37)	プラセボ (N=39)	エプレレノン (N=30)	プラセボ (N=27)	エプレレノン (N=44)	プラセボ (N=44)
因果関係を問わない有害事象						
臨床検査	2 (5.4)	2 (5.1)	0	0	2 (4.5)	0
血中カリウム減少	1 (2.7)	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	1 (2.7)	2 (5.1)	0	0	2 (4.5)	0
代謝および栄養障害	7 (18.9)	9 (23.1)	0	3 (11.1)	3 (6.8)	4 (9.1)
高カリウム血症	6 (16.2)	5 (12.8)	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)
低カリウム血症	1 (2.7)	5 (12.8)	0	3 (11.1)	1 (2.3)	3 (6.8)
因果関係を否定できない有害事象						
臨床検査	1 (2.7)	1 (2.6)	0	0	2 (4.5)	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	2 (4.5)	0
血中カリウム増加	1 (2.7)	1 (2.6)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (8.1)	2 (5.1)	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
高カリウム血症	3 (8.1)	2 (5.1)	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0

Source: Additional Analyses for CTD (5.3.5.3.6) Table 2.1，Table 2.2，Table 2.3，Table 2.4，Table 2.5，Table 2.6　例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，eGFR=推算糸球体濾過量

Table 64.　有害事象による投与中止のうち，基本語に「カリウム」を含む有害事象（A6141114 試験）

	30 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 50 mL/min/1.73 m^2		50 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2		eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2	
器官別大分類 基本語（MedDRA-J v18.0）	エプレレノン (N=37)	プラセボ (N=39)	エプレレノン (N=30)	プラセボ (N=27)	エプレレノン (N=44)	プラセボ (N=44)
因果関係を問わない有害事象						
代謝および栄養障害	2 (5.4)	1 (2.6)	0	0	0	0
高カリウム血症	2 (5.4)	1 (2.6)	0	0	0	0
因果関係を否定できない有害事象						
代謝および栄養障害	1 (2.7)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (2.7)	0	0	0	0	0

Source: Additional Analyses for CTD (5.3.5.3.6) Table 3.1，Table 3.2，Table 3.3，Table 3.4，Table 3.5，Table 3.6　例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，eGFR=推算糸球体濾過量

Table 65.　副次評価項目の結果（腎機能悪化および高カリウム血症による入院例数）（A6141114 試験）

	30 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 50 mL/min/1.73 m^2		50 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2		eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2	
	エプレレノン (N=37)	プラセボ (N=39)	エプレレノン (N=30)	プラセボ (N=27)	エプレレノン (N=44)	プラセボ (N=44)
腎機能悪化による入院例数（%）	2 (5.4)	2 (5.1)	0	0	0	0
高カリウム血症による入院例数（%）	0	0	0	0	0	0

Source: Additional Analyses for CTD (5.3.5.3.6) Table 12.1，Table12.2，Table 12.3
eGFR=推算糸球体濾過量

5.1.3.2. EMPHASIS-HF 試験

EMPHASIS-HF 試験でも，eGFR の程度別（eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 未満，eGFR 50 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満，eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上）の部分集団解析を実施した。

eGFR の程度別の，因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の要約を Table 66 に示した。エプレレノン群で，因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の発現率が eGFR の低い集団で若干高くなる傾向がみられたが，プラセボ群でも同様の傾向がみられた。有害事象による中止の発現率はエプレレノン群およびプラセボ群で同程度であった。

eGFR の程度別の, 臨床検査値に基づく高カリウム血症および低カリウム血症の発現率を Table 67 に示した。eGFR の程度別の部分集団間で大きな違いは認められなかった。

eGFR の程度別の，基本語に「カリウム」を含む有害事象の発現率および投与中止に至った有害事象の発現率を Table 68 および Table 69 に示した。高カリウム血症の発現率が eGFR の高い集団と比べ eGFR の低い集団で高くなる傾向がみられた。また，投与中止に至った高カリウム血症の発現頻度もエプレレノン群とプラセボ群ともに eGFR の部分集団間に大きな違いは認められなかった。

eGFR の程度別の，安全性に関する副次評価項目である腎機能悪化および高カリウム血症による入院例数を Table 70 に示した。エプレレノン群の腎機能悪化および高カリウム血症による入院例数は，eGFR の部分集団間で大きな違いは認められなかった。

Table 66. eGFR 別の有害事象の要約（EMPHASIS-HF 試験）

	eGFR < 50 mL/min/1.73 m^2		50 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2		eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2	
	エプレレノン (N=221)	プラセボ (N=235)	エプレレノン (N=215)	プラセボ (N=236)	エプレレノン (N=922)	プラセボ (N=896)
因果関係を問わない有害事象						
有害事象発現例数（%）	175 (79.2)	190 (80.9)	159 (74.0)	176 (74.6)	644 (69.8)	640 (71.4)
重篤な有害事象発現例数（%）	104 (47.1)	138 (58.7)	85 (39.5)	116 (49.2)	319 (34.6)	360 (40.2)
重度の有害事象発現例数（%）	82 (37.1)	117 (49.8)	60 (27.9)	84 (35.6)	225 (24.4)	243 (27.1)
有害事象による中止例数（%）	44 (19.9)	63 (26.8)	26 (12.1)	42 (17.8)	117 (12.7)	117 (13.1)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	56 (25.3)	45 (19.1)	45 (20.9)	44 (18.6)	128 (13.9)	96 (10.7)
因果関係を否定できない有害事象						
有害事象発現例数（%）	60 (27.1)	45 (19.1)	45 (20.9)	41 (17.4)	174 (18.9)	132 (14.7)
重篤な有害事象発現例数（%）	10 (4.5)	10 (4.3)	5 (2.3)	8 (3.4)	22 (2.4)	12 (1.3)
重度の有害事象発現例数（%）	7 (3.2)	6 (2.6)	3 (1.4)	4 (1.7)	20 (2.2)	8 (0.9)
有害事象による中止例数（%）	10 (4.5)	15 (6.4)	6 (2.8)	10 (4.2)	29 (3.1)	17 (1.9)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	36 (16.3)	15 (6.4)	21 (9.8)	14 (5.9)	64 (6.9)	36 (4.0)

Source: Query Resposes for Additional Consultation 20150303 (5.3.5.3.4) Table 3.1a，3.2a，3.3a，3.5a，3.6a，3.7a
eGFR=推算糸球体濾過量
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ベースライン時 eGFR が欠測値であるエプレレノン群 2 例，プラセボ群 2 例を除く。

Table 67. 臨床検査値による高カリウム血症[a]および低カリウム血症[b]の発現率（EMPHASIS-HF 試験）

	30 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 50 mL/min/1.73 m^2		50 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2		eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2	
	エプレレノン (N=219)	プラセボ (N=233)	エプレレノン (N=215)	プラセボ (N=236)	エプレレノン (N=922)	プラセボ (N=896)
n（%）	211	227	210	233	912	877
>6 mmol/L	3 (1.42)	8 (3.52)	5 (2.38)	7 (3.00)	25 (2.74)	10 (1.14)
>5.5 mmol/L	38 (18.01)	20 (8.81)	31 (14.76)	22 (9.44)	88 (9.65)	53 (6.04)
<4 mmol/L	90 (42.65)	104 (45.81)	78 (37.14)	109 (46.78)	351 (38.49)	433 (49.37)
<3.5 mmol/L	17 (8.06)	29 (12.78)	9 (4.29)	17 (7.30)	74 (8.11)	102 (11.63)

Source: Additional Analyses for CTD (5.3.5.3.6) Table 2.2a, 2.3a, 2.4a 例数（%）

N=治験薬投与後に 1 回以上カリウム値が得られた被験者数，n=ベースライン後 1 回以上規定したカリウム基準値に達した被験者数，eGFR=推算糸球体濾過量

データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

a. >5.5 mmol/L または>6 mmol/L を基準とした。

b. <4 mmol/L または<3.5 mmol/L を基準とした。

Table 68.　基本語に「カリウム」を含む有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v17.0）	eGFR < 50 mL/min/1.73 m^2		50 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2		eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2	
	エプレレノン (N=221)	プラセボ (N=235)	エプレレノン (N=215)	プラセボ (N=236)	エプレレノン (N=922)	プラセボ (N=896)
因果関係を問わない有害事象						
臨床検査	23 (10.4)	21 (8.9)	20 (9.3)	18 (7.6)	66 (7.2)	53 (5.9)
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.4)	0	0
血中カリウム増加	2 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	9 (1.0)	3 (0.3)
代謝および栄養障害	61 (27.6)	41 (17.4)	44 (20.5)	35 (14.8)	129 (14.0)	99 (11.0)
高カリウム血症	34 (15.4)	15 (6.4)	20 (9.3)	13 (5.5)	55 (6.0)	22 (2.5)
低カリウム血症	5 (2.3)	7 (3.0)	3 (1.4)	10 (4.2)	8 (0.9)	13 (1.5)
因果関係を否定できない有害事象						
臨床検査	7 (3.2)	3 (1.3)	7 (3.3)	6 (2.5)	26 (2.8)	15 (1.7)
血中カリウム増加	2 (0.9)	0	1 (0.5)	0	9 (1.0)	2 (0.2)
代謝および栄養障害	35 (15.8)	14 (6.0)	21 (9.8)	11 (4.7)	51 (5.5)	34 (3.8)
高カリウム血症	28 (12.7)	10 (4.3)	19 (8.8)	9 (3.8)	43 (4.7)	19 (2.1)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Source: Query Responses for Additional Consultation 20150303 (5.3.5.3.4) Table 4.1a，4.2a，4.3a，4.5a，4.6a，4.7a　例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，eGFR=推算糸球体濾過量
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ベースライン時 eGFR が欠測値であるエプレレノン群 2 例，プラセボ群 2 例を除く。

Table 69. 投与中止に至った有害事象のうち基本語に「カリウム」を含む事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類 基本語（MedDRA-J v17.0）	eGFR < 50 mL/min/1.73 m²		50 mL/min/1.73 m² ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m²		eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²	
	エプレレノン (N=221)	プラセボ (N=235)	エプレレノン (N=215)	プラセボ (N=236)	エプレレノン (N=922)	プラセボ (N=896)
因果関係を問わない有害事象						
臨床検査	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	0	4 (0.4)
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	3 (1.4)	5 (2.1)	3 (1.4)	6 (2.5)	12 (1.3)	7 (0.8)
高カリウム血症	2 (0.9)	5 (2.1)	3 (1.4)	5 (2.1)	10 (1.1)	2 (0.2)
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)
因果関係を否定できない有害事象						
代謝および栄養障害	2 (0.9)	5 (2.1)	2 (0.9)	4 (1.7)	9 (1.0)	4 (0.4)
高カリウム血症	2 (0.9)	5 (2.1)	2 (0.9)	4 (1.7)	8 (0.9)	2 (0.2)

Source: Query Responses for Additional Consultation 20150303 (5.3.5.3.4) Table 5.1a，5.2a，5.3a，5.5a，5.6a，5.7a 例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，eGFR=推算糸球体濾過量
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ベースライン時 eGFR が欠測値であるエプレレノン群 2 例，プラセボ群 2 例を除く。

Table 70. 副次評価項目（腎機能悪化および高カリウム血症による入院例数）の結果（FAS[a]）（EMPHASIS-HF 試験）

	30 mL/min/1.73 m² ≤ eGFR < 50 mL/min/1.73 m²		50 mL/min/1.73 m² ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m²		eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²	
	エプレレノン (N=222)	プラセボ (N=234)	エプレレノン (N=215)	プラセボ (N=237)	エプレレノン (N=923)	プラセボ (N=898)
腎機能悪化による入院例数（%）	3 (1.4)	6 (2.6)	2 (0.9)	2 (0.8)	4 (0.4)	0
高カリウム血症による入院例数（%）	0	2 (0.9)	1 (0.5)	0	3 (0.3)	1 (0.1)

Source: EMPHASIS-HF 試験 Amended primary clinical study report (5.3.5.1.2) Table 13.2.2.3，Table 13.4.6.8，B2.2.5，B4.1
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
FAS=full analysis set，eGFR=推算糸球体濾過量
ベースライン時 eGFR が欠測値であるエプレレノン群 2 例，プラセボ群 2 例を除く。
ベースライン時 eGFR が<30 mL/min/1.73 m² であるエプレレノン群 2 例，プラセボ群 2 例を除く。
a. 治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者

5.2. 外因性要因

外因性要因がエプレレノンの安全性に及ぼす影響についての評価は行っていない。

5.3. 薬物相互作用

エプレレノンの高血圧症の承認取得以降，新たな薬物相互作用試験は実施していない。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

EMPHASIS-HF 試験では，エプレレノン群の男性 1 例に妊娠時の薬物曝露（医師報告用語：精液をとおした薬物曝露）が有害事象として報告された。本事象は軽度であり，重篤な有害事象とは判断されなかった。本事象による治験薬の中止または減量もなかった。EPHESUS 試験では，プラセボ群の 1 例に妊娠が報告されたが，有害事象として報告されなかった。本被験者は試験終了時に妊娠継続中であったが，エプレレノンの曝露ではなかったため，フォローアップは実施しなかった。402 試験，A6141114 試験および 011 試験では，有害事象として報告された妊娠および子宮内曝露はなかった。

5.5. 過量投与

402 試験，A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験，EPHESUS 試験および 011 試験において，エプレレノンの過量投与が有害事象として報告されたものはなかった。

5.6. 薬物乱用

エプレレノンに乱用の可能性を示唆する薬理特性はない。

402 試験，A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験，EPHESUS 試験および 011 試験において，エプレレノンの乱用およびエプレレノンへの薬物依存が有害事象として報告されたものはなかった。

5.7. 離脱症状および反跳現象

エプレレノンが離脱症状および反跳現象を示す証拠は報告されていない。

402 試験，A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験 EPHESUS 試験および 011 試験において，エプレレノンに関する離脱症候群の有害事象の報告はなかった。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

エプレレノンが自動車運転，機械操作の能力を妨げる，または精神機能を損なうことを示す証拠は報告されていない。

402 試験，A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験 EPHESUS 試験および 011 試験において，器官別大分類「精神障害」に該当する有害事象の発現率は，エプレレノン群とプラセボ群で同程度であった。浮動性めまいの発現率は，402 試験，A6141114 試験，EMPHASIS-HF 試験および EPHESUS 試験ではエプレレノン群とプラセボ群で同程度であり，011 試験ではエプレレノン群でプラセボ

群と比べて若干高かった［第 1 週～第 12 週[a]：エプレレノン 25 mg QD 群 9.5%（6/63 例），25 mg BID 群 11.5%（6/52 例），50 mg QD 群 14.5%（8/55 例），100 mg QD 群 6.0%（3/50 例），プラセボ群 5.5%（3/55 例），第 13 週～第 16 週[b]：エプレレノン 25 mg QD 群 2.0%（1/51 例），25 mg BID 群 0%（0/46 例），50 mg QD 群 4.0%（2/50 例），100 mg QD 群 7.5%（3/40 例），プラセボ群 4.0%（2/50 例）］。

6. 市販後データ

国内においてエプレレノンは「高血圧症」を効能・効果として 2007 年 7 月 31 日に承認され，2015 年 10 月に再審査申請が行われた。

エプレレノンの最新の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）（調査単位期間：2014 年 5 月 24 日～2015 年 5 月 23 日）を以下に要約した。

- エプレレノンは，含量 25 mg，50 mg および 100 mg のフィルムコート錠として販売されている。
- これまでに全世界で累積して 19,030 例がエプレレノンの企業主導型臨床試験に参加し，10,383 例がエプレレノンの投与を受けたと推定される。エプレレノンが最初に承認されて以来，全世界でのエプレレノンへの曝露量は累積して 3,007,498 人・年と推定される。今回の調査期間中における全世界でのエプレレノンへの曝露量は，約 504,224 人・年と推定される。
- エプレレノンは 76 ヵ国で承認され，57 ヵ国で販売されている。調査単位期間中，エプレレノンに関して安全性の理由で保健当局（HA）または製造販売業者（MAH）がとった措置はなかった。
- 本 PSUR の安全性参照情報（RSI）は，2013 年 11 月 26 日付のエプレレノンの中核データシート（CDS）である。調査単位期間中，安全性に関連する CDS の変更はなかった。
- エプレレノンの重要な特定されたリスクは，心筋梗塞，高カリウム血症および腎機能障害である。重要な潜在的リスクは認められていない。エプレレノンに関する不足情報は，重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）における使用，重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス C）における使用，血清カリウム値が 5.0 mmol/L を超える患者における使用および妊婦または授乳婦における使用である。エプレレノンが安全に使用されるよう適切な情報を RSI に含めることによって，エプレレノンの使用に伴う重要なリスクを最小限に抑えられる。エプレレノンのベネフィットひとつひとつと照らし合わせてリスク評価が実施されてきた。現在得られている安全性および有効性データに基づくと，エプレレノンの全般的なベネフィット - リスクプロファイルに変化は生じていない。エプレレノンの RSI の変更および追加のリスク最小化活動は不要である。

[a] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T37

[b] Source: 011 試験総括報告書（5.3.5.1.5）Table T43

7. 付録

Serious Adverse Event and Death Listings

8. 参考文献

[1] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341:709-17.

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
エプレレノン	10011001	63	男	白人	25	上室性頻脈	348	1	中等度	なし	回復	なし
					25	狭心症	381	5	中等度	なし	回復	なし
					25	狭心症	494	9	中等度	なし	回復	一時中止
					25	呼吸困難	494	9	中等度	なし	回復	一時中止
	10011005	66	男	白人	50	転倒	353	1	軽度	なし	回復	なし
					50	大腿骨頚部骨折	353	9	軽度	なし	回復	なし
					12.5	完全房室ブロック	450	16	中等度	なし	回復	なし
					12.5	医療機器リード損傷	1324	3	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	1324	11	重度	なし	回復	なし
					12.5	心房細動	1324	101	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	1415	19	重度	なし	回復	なし
					12.5	瘻孔	1449	3	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	1453	25	重度	なし	回復	なし
	10011013	60	男	白人	50	心不全	1049	14	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	1252	5	重度	なし	回復	なし
					50	心突然死	1273	1	重度	なし	回復*	なし
	10011015	64	男	白人	12.5	心不全	312	6	中等度	なし	回復	なし
	10011017	79	男	白人	25	胸痛	345	5	中等度	なし	回復	なし
					25	左室不全	451	1	重度	なし	回復	なし
	10011019	81	男	白人	25	貧血	544	11	重度	なし	回復	なし
					25	結腸新生物	609	23	重度	なし	回復	なし
					25	結腸切除	631		重度	なし	未回復	なし
	10011020	70	男	白人	50	心不全	621	44	中等度	なし	回復	なし
					50	心臓ペースメーカー挿入	664	1	中等度	なし	回復	なし
	10021001	67	女	白人	25	腹痛	575	14	中等度	なし	回復	なし
					25	胃炎	582		中等度	なし	未回復	なし
					25	低血糖症	1336	2	中等度	なし	回復	なし
	10021003	64	男	白人	25	糖尿病	707	8	中等度	なし	回復	なし
	10021005	67	男	白人	25	心室性不整脈	763	135	中等度	なし	回復	なし
					25	大脳萎縮	763		中等度	なし	未回復	なし
					25	鉄欠乏性貧血	1055		中等度	なし	未回復	なし
					25	肺新生物	1056		重度	なし	未回復	なし
					25	心肺不全	1225	2	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	1225	2	重度	なし	回復	なし
					25	腎機能障害	1225	2	重度	なし	回復	なし
	10041003	61	男	白人	50	転倒	139	6	軽度	なし	回復	投与中止
					50	脳振盪	139	6	中等度	なし	回復	投与中止
	10041008	85	男	白人	12.5	貧血	402		重度	なし	未回復	なし
					12.5	結腸新生物	408		重度	あり	未回復	なし
	10041009	64	女	白人	12.5	脳血管発作	201		重度	なし	未回復	投与中止
	10051003	69	女	白人	25	上肢骨折	124	3	中等度	なし	回復	なし
					25	転倒	124	3	中等度	なし	回復	なし
					25	高血圧	477	7	中等度	なし	回復	なし
	10051006	74	男	白人	25	心房粗動	111	5	中等度	なし	回復	なし
	10061007	68	男	白人	50	慢性膵炎	216	23	中等度	なし	回復	なし
	10161011	60	男	アジア人	50	心突然死	400	1	重度	なし	回復*	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	10161017	65	男	アジア人	50	ウイルス感染	473	53	重度	なし	回復	なし
	10161021	60	女	アジア人	25	突然死	243		重度	なし		投与中止
	10161022	65	男	アジア人	25	死亡	29	1	重度	あり	回復*	なし
	10171005	60	男	アジア人	50	死亡	363	1	重度	なし	回復*	なし
	10171006	94	女	アジア人	25	下気道感染	29	8	中等度	なし	回復	なし
					50	左室不全	716	4	軽度	なし	回復	なし
					50	心不全	732	3	軽度	なし	回復	なし
	10181001	60	男	アジア人	50	糖尿病性足病変	482	9	重度	なし	回復	なし
					50	糖尿病性ニューロパチー	482		重度	なし	未回復	なし
					50	糖尿病性腎症	482		重度	なし	未回復	なし
					25	糖尿病性足病変	758	6	重度	なし	回復	なし
					25	壊疽	934	5	重度	なし	回復	なし
	10181006	65	女	アジア人	50	心不全	38		重度	なし	未回復	投与中止
					50	尿路性敗血症	44		重度	なし	未回復	なし
					50	心停止	54		重度	なし	未回復	なし
	10181013	70	男	アジア人	25	心停止	12		重度	なし	未回復	なし
	10181015	64	女	アジア人	25	不安定狭心症	546	1	重度	なし	回復	なし
	10181017	75	女	アジア人	12.5	心不全	164	4	重度	なし	回復	なし
	10191002	65	女	アジア人	25	心不全	187	10	重度	なし	回復	投与中止
					25	心不全	347	13	重度	なし	回復	なし
					25	尿路性敗血症	347	13	重度	なし	回復	なし
	10191008	75	男	アジア人	50	心突然死	876		重度	なし	未回復	なし
	10191012	60	男	アジア人	12.5	低カリウム血症	35	4	重度	なし	回復	なし
					12.5	心突然死	59	1	重度	なし	回復*	なし
	10211004	69	男	アジア人	50	四肢痛	467	2	重度	なし	回復	なし
					50	微小血管症	467		重度	なし	未回復	なし
					50	心停止	473	1	重度	なし	回復	なし
	10211005	80	男	アジア人	50	心不全	349	2	重度	なし	回復	投与中止
	10211009	61	男	アジア人	50	血腫	382	5	重度	なし	回復	なし
	10211011	67	女	アジア人	50	心不全	288	4	中等度	あり	回復	投与中止
	10211015	67	男	アジア人	25	突然死	8		重度	なし	未回復	なし
	10211017	65	男	アジア人	50	脳血管発作	276	5	重度	なし	回復	投与中止
	10211020	61	女	アジア人	25	心不全	20		重度	なし	未回復	投与中止
	10211024	64	女	アジア人	50	胃腸炎	210	6	重度	なし	回復	なし
					50	便秘	942		軽度	なし	未回復	なし
	10211025	60	男	アジア人	25	末梢動脈閉塞性疾患	39	4	重度	なし	回復	なし
	10211030	72	男	アジア人	50	心不全	662	12	中等度	なし	回復	なし
	10241006	70	男	アジア人	50	急性肺水腫	113	11	重度	なし	回復	投与中止
	10241009	62	女	アジア人	50	構語障害	868	9	重度	あり	回復	一時中止
	10241015	57	女	アジア人	25	気管支炎	13	30	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	13	30	重度	なし	回復	投与中止
					25	痔核	35	8	重度	なし	回復	なし
					25	死亡	55		重度	なし	未回復	なし
	10241016	69	男	アジア人	50	白内障手術	237	2	重度	なし	回復	なし
	10241017	67	男	アジア人	50	心筋梗塞	255	5	重度	なし	回復	投与中止
					50	低血糖症	303	2	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					50	心筋梗塞	303	5	重度	なし	回復	なし
	10241018	66	男	アジア人	50	高カリウム血症	125	1	重度	あり	回復	投与中止
					50	急性肺水腫	125	25	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	125	25	重度	なし	回復	なし
					50	完全房室ブロック	125	32	重度	なし	回復	なし
					50	下気道感染	155	3	重度	なし	回復	なし
					50	左室不全	182	3	重度	なし	回復	なし
					50	慢性腎不全	182	3	重度	なし	回復	一時中止
	10251003	73	男	アジア人	50	心室性頻脈	246	1	重度	なし	回復	一時中止
					50	不安定狭心症	246	6	重度	なし	回復	一時中止
					25	心不全	627	5	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	634	13	重度	なし	回復	なし
					25	徐脈	664	17	重度	なし	回復	なし
					25	無力症	664	17	重度	なし	回復	なし
					25	心室性頻脈	680	1	重度	なし	回復	なし
	10251014	63	男	アジア人	50	心不全	194	1	重度	なし	回復	なし
	10251017	73	男	アジア人	50	嘔吐	103	8	重度	なし	回復	なし
					50	湿性咳嗽	342	7	重度	なし	回復	なし
	10251027	75	男	アジア人	12.5	低血糖症	634	3	重度	なし	回復	投与中止
					12.5	血小板減少症	644	21	重度	なし	回復	投与中止
					12.5	尿量減少	644	21	重度	なし	回復	投与中止
					12.5	死亡	669	1	重度	なし	回復*	投与中止
	10251028	57	男	アジア人	25	突然死	35	1	重度	なし	回復*	なし
	10321002	80	男	白人	12.5	急性心筋梗塞	268	11	中等度	なし	回復	一時中止
					12.5	胸痛	299	8	中等度	なし	回復	投与中止
					12.5	心不全	475	8	中等度	なし	回復	なし
	10331001	80	女	白人	50	心停止	359	2	重度	あり	回復	なし
	10331005	72	男	白人	50	うっ血性心不全	78	7	重度	なし	回復	なし
					25	うっ血性心不全	353	10	重度	なし	回復	なし
	10331008	64	男	白人	12.5	胆嚢炎	504	1	中等度	なし	回復	なし
	10331013	64	男	アジア人	50	心室性不整脈	148		軽度	なし	未回復	なし
	10371004	56	女	その他（ヒスパニック系）	25	心室細動	41		重度	なし	未回復	投与中止
	10381001	69	男	その他（ヒスパニック系）	12.5	心不全	5	5	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	43	4	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	417	3	中等度	なし	回復	一時中止
					12.5	心房細動	417	3	中等度	なし	回復	一時中止
					12.5	肺炎	417	3	軽度	なし	回復	なし
					25	心不全	957	1	重度	なし	回復	なし
	10381004	67	男	その他（ヒスパニック系）	50	胆管閉塞	413	38	重度	なし	回復	なし
	10381012	72	女	その他（ヒスパニック系）	25	心不全	124	2	軽度	なし	回復	なし
					50	心不全	502	2	中等度	なし	回復	なし
	10491002	82	男	白人	25	死亡	308	1	重度	なし	回復*	投与中止
	10491008	62	男	白人	25	心不全	15	36	重度	なし	回復	投与中止
					25	壊疽	962	29	重度	なし	回復	なし
					25	突然死	1017	1	重度	なし	回復*	なし
	10491010	77	男	白人	25	心不全	872	14	軽度	なし	回復	投与中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					25	心不全	1088	5	中等度	なし	回復	なし
					25	関節炎	1172	14	軽度	なし	回復	なし
					25	鼻出血	1172	14	重度	なし	回復	なし
	10491014	79	女	白人	50	冠動脈疾患	863	22	中等度	なし	回復	なし
	10491017	60	男	白人	25	突然死	1053	1	重度	なし	回復*	投与中止
	10491019	61	男	白人	50	死亡	270	1	重度	なし	回復*	投与中止
	10491026	80	女	白人	12.5	高カリウム血症	923	6	中等度	なし	回復	投与中止
					12.5	腎不全	923		中等度	なし	未回復	なし
					12.5	洞不全症候群	938	7	中等度	なし	回復	なし
	10491027	82	女	白人	12.5	心不全	140	22	重度	なし	回復	なし
	10491032	79	男	白人	12.5	死亡	328	1	重度	なし	回復*	なし
	10491038	70	女	白人	12.5	心不全	701	6	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心房細動	701		中等度	なし	未回復	なし
	10491039	70	男	白人	50	心筋梗塞	64	8	重度	なし	回復	なし
					50	失神	123	6	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	151	12	重度	なし	回復	投与中止
	10511007	71	男	白人	25	脳血管発作			重度	なし	回復	なし
					25	心不全	505	9	重度	なし	回復	なし
	10521003	64	女	白人	25	子宮頚部円錐切除	275	2	軽度	なし	回復	なし
	10521006	56	男	白人	25	壊疽	25	33	重度	なし	回復	なし
					25	壊疽	165	3	重度	なし	回復	なし
					25	動脈造影	165	3	重度	なし	回復	なし
					12.5	心房細動	854		中等度	なし	未回復	なし
	10531001	69	男	白人	50	心不全	213	8	中等度	なし	回復	なし
					50	末梢性虚血	475	3	重度	なし	回復	なし
					50	高カリウム血症	501	10	重度	あり	回復	投与中止
					50	徐脈	501	10	重度	あり	回復	投与中止
					50	胸水症	564	35	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	564	35	重度	なし	回復	なし
					50	肺炎	564	35	重度	なし	回復	なし
	10531002	75	男	白人	25	一過性脳虚血発作	27	5	重度	なし	回復	なし
	10531005	64	男	白人	50	胸痛	421	4	重度	なし	回復	なし
	10531006	71	男	白人	25	心不全	15	19	重度	なし	回復	なし
					25	心室性不整脈	33	7	重度	なし	回復	なし
					25	胃腸出血	284	18	重度	なし	回復	なし
	10531011	67	男	白人	25	振戦	33	4	中等度	なし	回復	なし
					25	浮動性めまい	33	4	中等度	なし	回復	なし
	10551001	68	男	白人	50	うっ血性心不全	43	5	中等度	なし	回復	なし
					50	安静時呼吸困難	43	5	重度	なし	回復	なし
					50	胸痛	43	5	重度	なし	回復	なし
					50	肺水腫	43	5	重度	なし	回復	なし
					50	安静時呼吸困難	201	10	重度	なし	回復	なし
					50	胸痛	201	10	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	201	10	重度	なし	回復	なし
	10551003	75	女	白人	50	急性心筋梗塞	165	7	重度	なし	回復	なし
					50	不安定狭心症	296	12	重度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					50	心房細動	300	2	重度	なし	回復	なし
					50	心筋梗塞	307	21	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	307	21	重度	なし	回復	なし
					50	肺炎	307	21	重度	なし	回復	なし
					50	アレルギー性皮膚炎	309	4	中等度	なし	回復	なし
					50	心肺不全	327	1	重度	なし	回復	なし
	10551005	61	男	白人	12.5	心突然死	994	1	重度	なし	回復*	なし
	10571003	67	男	白人	25	良性前立腺肥大症	735	32	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	1155	31	重度	なし	回復	なし
					25	気管支炎	1155	45	中等度	なし	回復	なし
					25	多発ニューロパチー	1219	10	重度	なし	回復	なし
	10571004	77	男	白人	50	昏睡	77	10	重度	なし	回復	投与中止
					50	心室性頻脈	77	10	重度	なし	回復	なし
	10571008	58	男	白人	50	壊疽	40	23	重度	なし	回復	なし
					25	慢性心不全	191	19	重度	なし	回復	なし
	10581002	74	女	白人	25	結腸癌	283	15	重度	なし	回復	なし
	10641005	60	男	白人	25	肺炎	391	7	重度	なし	回復	なし
	10691002	68	男	白人	50	胆嚢炎	1015	39	中等度	なし	回復	一時中止
					50	高カリウム血症	1120	29	中等度	あり	回復	一時中止
					12.5	高カリウム血症	1498		中等度	あり	未回復	なし
	10691004	80	女	白人	25	うっ血性心不全	441	33	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	793	12	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	892	5	重度	なし	回復	なし
					25	死亡	896	1	重度	なし	回復*	なし
	10711001	63	男	白人	50	胆嚢炎	1089	12	重度	なし	回復	一時中止
	10711004	65	女	白人	25	心房細動	599	2	重度	なし	回復	なし
	10711006	71	女	白人	25	壊死性膵炎	829	148	重度	なし	回復	投与中止
	10731003	71	男	白人	50	気管支炎	964	8	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	968	4	重度	なし	回復	なし
	10731006	72	男	白人	50	気管支肺炎	277	5	中等度	なし	回復	なし
	10731014	67	男	白人	50	心不全	104	4	重度	なし	回復	なし
					50	死亡	107	1	重度	なし	回復*	なし
	10731019	55	男	白人	50	肺水腫	118	1	重度	なし	回復	なし
	10741002	86	男	白人	25	心不全	402	8	重度	なし	回復	なし
					25	気管支炎	465	43	重度	なし	回復	なし
					25	膀胱炎	465	43	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	465	49	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	512	2	重度	なし	回復	なし
	10741004	75	男	白人	25	心不全	653	8	重度	なし	回復	なし
	10741009	74	男	白人	50	結腸直腸癌	589	350	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	932	7	重度	なし	回復	なし
	10741012	73	男	白人	50	脱水	218	4	中等度	なし	回復	なし
					50	心臓除細動	245	1	重度	なし	回復	投与中止
	10741016	65	女	白人	50	脳血管発作	707	7	重度	なし	回復	なし
	10741023	73	女	白人	50	心室性頻脈	215	17	重度	なし	回復	なし
	10751001	78	男	白人	50	悪液質			重度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					50	胸痛	1084	197	重度	なし	回復	なし
					50	敗血症	1096	185	重度	なし	回復	なし
					50	壊死	1195	86	重度	なし	回復	なし
	10751002	78	男	白人	50	鼡径ヘルニア	977	8	重度	なし	回復	なし
	10751005	78	男	白人	25	一過性脳虚血発作	114	7	重度	なし	回復	なし
					25	気管支癌	141	495	重度	なし	回復	なし
	10761002	64	男	白人	50	膵炎	1021	26	重度	なし	回復	なし
					50	心室細動	1048	35	重度	なし	回復	一時中止
	10761003	61	男	白人	25	心不全	13	12	重度	なし	回復	投与中止
					25	心不全	29	14	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	465	9	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	520	10	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	648	15	重度	なし	回復	なし
					25	心室細動	662	39	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	775	8	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	1222	1	重度	なし	回復	なし
	10761011	64	男	白人	25	脳血管発作	19	21	重度	なし	回復	増量
					50	脳血管発作	648	9	重度	なし	回復	なし
	10801004	76	男	白人	25	心不全	519	11	重度	なし	回復	なし
	10811001	71	男	白人	50	失神	474	2	重度	なし	回復	なし
					25	急性腎不全	1162	10	中等度	なし	回復	一時中止
					25	心原性ショック	1241	10	重度	なし	回復	一時中止
	10811004	62	男	白人	50	心不全	309	2	重度	なし	回復	なし
	10811005	61	男	白人	50	失神	616	1	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	616	61	重度	なし	回復	なし
					50	呼吸困難	733	2	中等度	なし	回復	なし
					50	呼吸障害	733	2	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	750	14	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	767	14	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	799	8	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	851	12	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	871	12	重度	なし	回復	なし
					25	死亡	882	1	重度	なし	回復*	なし
	10811008	59	男	白人	50	肺塞栓症	194	1	重度	なし	回復	なし
	10821001	80	女	白人	25	心不全	458	7	軽度	なし	回復	なし
					25	心筋梗塞	1054	1	重度	なし	回復	投与中止
	10821004	64	男	白人	50	急性心筋梗塞	471	14	重度	なし	回復	なし
					50	痛風	478	7	軽度	なし	回復	なし
					50	急性腎不全	480	5	重度	なし	回復	なし
	10821006	82	男	白人	50	胃腸炎	853	10	重度	なし	回復	なし
	10841011	73	男	白人	25	心不全	296	13	重度	なし	回復	なし
	10861001	81	男	黒人	25	起坐呼吸	297	5	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	297	5	中等度	なし	回復	なし
					25	労作性呼吸困難	297	5	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	341	17	軽度	なし	回復	なし
					25	冠動脈狭窄	389	1	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					25	心不全	541	8	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	941	5	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	951	8	重度	なし	回復	なし
	10861004	71	女	白人	25	心不全	121	28	重度	なし	回復	なし
					25	精神運動亢進	209	5	重度	なし	回復	一時中止
					25	低ナトリウム血症	209	5	重度	なし	回復	一時中止
					25	心不全	213	19	重度	なし	回復	一時中止
					25	ＩＮＲ増加	238	16	重度	なし	回復	なし
					25	下痢	238	16	重度	なし	回復	なし
					25	疲労	238	16	重度	なし	回復	なし
					25	不安	325	3	重度	なし	回復	なし
					25	疼痛	325	3	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	328	10	重度	なし	回復	なし
					25	低ナトリウム血症	400	19	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	400	36	重度	なし	回復	なし
					25	腎機能障害	400	36	重度	なし	回復	投与中止
	10861006	63	男	白人	25	四肢壊死	15		中等度	なし	未回復	なし
					50	胃腸炎	855	18	重度	なし	回復	なし
					50	低ナトリウム血症	870	16	軽度	なし	回復	なし
					50	腎不全	870	20	中等度	なし	回復	なし
					50	肝不全	871	30	重度	なし	回復	一時中止
					50	心不全	875	26	重度	なし	回復	なし
					50	低カリウム血症	885	7	重度	なし	回復	なし
	10871002	66	男	白人	50	死亡	562	1	重度	なし	回復*	なし
	10871007	58	女	白人	12.5	心不全	685	5	中等度	なし	回復	なし
					12.5	死亡	705	1	重度	なし	回復*	なし
	10881002	67	男	白人	25	心房細動	110	13	軽度	なし	回復	なし
	10921003	77	男	白人	25	心室性頻脈	23	1	重度	あり	回復	なし
					25	血中クレアチニン増加	23	3	中等度	あり	回復	なし
					25	血中尿素増加	23	3	中等度	あり	回復	なし
					25	急性心筋梗塞	23	24	重度	あり	回復	投与中止
					25	心房細動	26	2	中等度	なし	回復	なし
					25	心房粗動	26	2	中等度	なし	回復	なし
					25	植込み型除細動器挿入	43	1	重度	なし	回復	なし
	10921004	82	男	白人	50	植込み型除細動器挿入	410	1	重度	なし	回復	なし
					50	気管支肺炎	606	2	重度	なし	回復	なし
	10921007	65	男	白人	50	心不全	807	20	重度	なし	回復	なし
	10921009	61	男	白人	50	心臓除細動	36	2	重度	なし	回復	なし
	10931002	79	男	白人	12.5	ポダグラ	425	22	重度	なし	回復	投与中止
					12.5	椎間板炎	427	275	重度	なし	回復	なし
	10931003	55	男	白人	50	落ち着きのなさ	519	6	中等度	なし	回復	なし
					50	胃潰瘍	692	7	重度	なし	回復	なし
	10931006	70	男	白人	50	心房細動	486	7	中等度	なし	回復	なし
	10931011	71	男	白人	25	心電図ＱＴ延長	87	7	中等度	なし	回復	なし
	10941002	77	男	白人	50	不安定狭心症	1093	4	重度	なし	回復	なし
	10941003	72	男	白人	25	不安定狭心症	329	3	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	10951001	56	男	白人	12.5	胸水	19	19	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	19	19	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	542	11	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	742	8	中等度	なし	回復	なし
					50	失神	770	1	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	981	6	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	997	8	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	1099	8	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	1113		重度	なし	未回復	投与中止
					50	肺炎	1115	2	重度	なし	回復	なし
	10951003	60	男	白人	50	肺炎	1158	8	中等度	なし	回復	なし
	10951007	64	女	白人	50	閉経後出血	508	2	中等度	なし	回復	なし
	10961002	80	男	白人	50	結腸ポリープ	406	2	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	419	12	中等度	あり	回復	なし
					50	肺炎	419	12	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	825	10	中等度	なし	回復	投与中止
	10961005	84	男	白人	12.5	心筋梗塞	652	7	重度	なし	回復	なし
					12.5	錯乱状態	711	27	重度	なし	回復	投与中止
					12.5	末梢動脈閉塞性疾患	711	27	重度	なし	回復	なし
					12.5	肺炎	735	3	重度	なし	回復	なし
					12.5	死亡	737	1	重度	なし	回復*	なし
	10961012	62	男	白人	50	うっ血性心筋症	77	7	中等度	なし	回復	なし
					50	糖尿病	77	28	中等度	なし	回復	なし
					50	精巣上体炎	239	7	中等度	なし	回復	なし
					50	脱水	239	7	中等度	なし	回復	なし
					50	背部痛	516	2	中等度	なし	回復	なし
	10961013	66	男	白人	50	頚動脈狭窄	949	16	重度	なし	回復	なし
					50	腸骨動脈閉塞	949	30	重度	なし	回復	なし
					50	末梢動脈閉塞性疾患	949	30	重度	なし	回復	なし
	10961014	68	男	白人	50	うつ病	200	45	中等度	なし	回復	なし
					50	脊椎骨折	267	9	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	669	13	重度	なし	回復	投与中止
					50	心不全	747	8	中等度	なし	回復	なし
	10971005	60	男	白人	50	２型糖尿病	38	12	中等度	なし	回復	なし
					50	基底細胞癌	505	31	中等度	なし	回復	なし
	10971007	71	男	白人	25	転倒	115	1	中等度	なし	回復	なし
					25	上肢骨折	115	163	中等度	なし	回復	なし
					25	徐脈性不整脈	810	5	中等度	なし	回復	なし
	10981001	76	男	白人	25	貧血	14	9	重度	なし	回復	なし
	10981005	61	男	白人	25	突然死	58		重度	なし	未回復	なし
	11031002	76	男	白人	25	胸痛	13	2	中等度	なし	回復	なし
	11031004	68	男	白人	50	心不全	55	2	軽度	なし	回復	なし
	11041003	70	男	白人	25	不整脈	204	24	中等度	なし	回復	なし
	11051003	73	男	白人	25	鼓膜穿孔	600	3	軽度	なし	回復	なし
	11051005	71	男	白人	50	一過性脳虚血発作	379	9	中等度	なし	回復	なし
					50	脳血管発作	392	16	中等度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	11051006	75	男	白人	25	心室細動	15	1	重度	なし	回復	なし
	11091001	65	男	白人	50	回転性めまい	1078	22	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	1295	91	軽度	なし	回復	なし
	11091003	69	男	白人	25	気管支肺炎	1197	5	中等度	なし	回復	なし
	11091008	71	男	白人	50	便秘	235	6	中等度	なし	回復	なし
	11091010	71	男	白人	50	尿路感染	150	11	中等度	なし	回復	なし
	11101002	56	男	白人	25	心不全	520	33	中等度	なし	回復	なし
					25	気管支癌	748		重度	なし	未回復	投与中止
	11101004	71	女	白人	50	臍ヘルニア			軽度	なし	回復	なし
					50	心不全	405	9	中等度	なし	回復	一時中止
	11101008	64	男	白人	50	鼠径ヘルニア	588	91	中等度	なし	回復	なし
	11101010	61	女	白人	25	腎機能障害	560	29	軽度	なし	回復	なし
					25	脱水	560	29	軽度	なし	回復	なし
					25	糖尿病	560	29	中等度	なし	回復	なし
					25	リウマチ性多発筋痛	560	198	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	674	47	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	744		重度	なし	未回復	なし
					25	心室細動	757		重度	なし	未回復	なし
	11101012	57	男	黒人	25	気管支の良性新生物	307	28	中等度	なし	回復	なし
					25	胸水	341	22	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	526	11	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	775	9	中等度	なし	回復	なし
					25	低ナトリウム血症	859	10	中等度	なし	回復	なし
					25	血液量減少症	927	5	軽度	なし	回復	なし
					25	高カリウム血症	927	5	軽度	なし	回復	なし
					25	腎不全	927	5	重度	なし	回復	なし
					25	脱水	927	5	軽度	なし	回復	なし
					25	低ナトリウム血症	927	5	軽度	なし	回復	なし
					25	疼痛	1116	40	中等度	なし	回復	なし
					25	肝酵素上昇	1146	10	中等度	なし	回復	なし
					25	低ナトリウム血症	1146		中等度	なし	未回復	なし
	11101014	76	男	白人	25	徐脈性不整脈	922	4	中等度	なし	回復	なし
	11101015	86	男	白人	25	変形性関節症	454	10	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	461	3	重度	なし	回復	なし
					25	変形性関節症	602	4	中等度	なし	回復	なし
					25	僧帽弁閉鎖不全症	624	29	中等度	なし	回復	なし
					25	転倒	826	1	重度	なし	回復	なし
					25	脊椎骨折	826	17	重度	なし	回復	なし
	11101018	67	女	白人	25	喉頭の良性新生物	649	3	中等度	なし	回復	なし
					25	慢性副鼻腔炎	649	3	中等度	なし	回復	なし
	11101019	60	女	白人	25	２型糖尿病	219	15	中等度	あり	回復	なし
					25	腰髄神経根障害	488	150	中等度	なし	回復	なし
	11101021	72	男	白人	25	心室細動	60	1	重度	あり	回復	なし
					25	心房細動	98	5	中等度	なし	回復	なし
					25	頻脈	98	5	中等度	なし	回復	なし
	11101022	81	男	白人	25	冠動脈疾患	240	64	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					25	鼠径ヘルニア	240	168	中等度	なし	回復	なし
					25	胸水	304	293	中等度	なし	回復	なし
					25	貧血	305		中等度	なし	未回復	なし
					25	脊柱管狭窄症	513	6	中等度	なし	回復	なし
					50	脊椎すべり症	650	4	中等度	なし	回復	なし
	11101028	68	男	白人	25	蜂巣炎	649	103	中等度	なし	回復	なし
	11101036	81	男	白人	25	医療機器破損	297	11	重度	なし	回復	なし
	11131002	60	男	白人	50	頚動脈狭窄	1110	51	重度	なし	回復	なし
					50	頚動脈雑音	1110	51	中等度	なし	回復	なし
					50	冠動脈狭窄	1122	81	重度	なし	回復	なし
					50	移植血管閉塞	1283	50	中等度	なし	回復	なし
					50	冠動脈閉塞	1321	15	中等度	なし	回復	なし
	11141002	68	男	白人	50	冠血管造影	717	83	軽度	なし	回復	なし
	11141004	76	男	白人	50	心不全	786		中等度	なし	未回復	なし
	11151004	71	男	白人	50	２型糖尿病	334	26	重度	なし	回復	投与中止
					50	急性心筋梗塞	334	26	重度	なし	回復	投与中止
					50	呼吸不全	334	26	重度	なし	回復	投与中止
					50	心原性ショック	334	26	重度	なし	回復	投与中止
					50	心停止	334	26	重度	なし	回復	投与中止
					50	心房細動	334	26	重度	なし	回復	投与中止
					50	脳損傷	334	26	重度	なし	回復	投与中止
					50	肺炎	334	26	重度	なし	回復	投与中止
	11151005	71	男	白人	50	心室細動	604	1	重度	なし	回復	投与中止
					50	植込み型除細動器挿入	619	1	重度	なし	回復	投与中止
	11161004	65	女	白人	50	心不全	167	12	中等度	なし	回復	投与中止
					50	肺炎	167	12	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	387	14	重度	なし	回復	なし
					50	慢性閉塞性肺疾患	387	14	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	491	15	重度	なし	回復	なし
					50	乳房新生物	491		重度	あり	未回復	なし
					50	心不全	611	16	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	664	12	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	755	12	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	939	11	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	969	14	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	1172	8	重度	なし	回復	なし
					50	浮腫	1172	8	軽度	なし	回復	なし
					50	腹水	1172	8	軽度	なし	回復	なし
					50	心不全	1210	17	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	1278	33	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	1409	16	重度	なし	回復	なし
					50	心血管障害	1424	1	重度	なし	回復	なし
	11161008	67	女	白人	12.5	うっ血性心不全	210	12	重度	なし	回復	なし
					12.5	高血圧	210	12	重度	なし	回復	なし
					12.5	心筋虚血	210	12	重度	なし	回復	なし
					12.5	失神	288	8	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					12.5	腎機能障害	288	8	重度	なし	回復	なし
					12.5	不安定狭心症	920	26	重度	なし	回復	なし
					12.5	心筋梗塞	1052	7	重度	なし	回復	なし
					12.5	心血管障害	1118	1	重度	なし	回復	なし
	11161010	73	男	白人	12.5	心停止	957	1	重度	なし	回復	なし
	11161012	67	男	白人	50	心不全	111	50	重度	なし	回復	投与中止
	11161014	54	男	白人	12.5	心室性頻脈	208	9	重度	なし	回復	なし
	11191002	61	男	白人	50	喀血	569	6	中等度	なし	回復	なし
					50	気管支拡張症	609	25	中等度	なし	回復	なし
					50	気管支炎	871	8	重度	なし	回復	なし
					50	前立腺癌	1158		中等度	あり	未回復	なし
	11191007	52	男	白人	50	アルコール性肝炎	158	20	重度	なし	回復	投与中止
					50	心不全	158	20	重度	なし	回復	なし
	11201002	62	男	白人	50	心不全	404	13	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	501		重度	なし	未回復	なし
	11211001	71	男	白人	25	心不全	819	6	重度	なし	回復	一時中止
					25	肺炎	819	6	重度	なし	回復	一時中止
					25	白内障	975	4	軽度	なし	回復	なし
					25	心突然死	1031	1	重度	なし	回復*	なし
	11211006	65	男	白人	25	胆石症	1	155	中等度	なし	回復	一時中止
	11211007	72	女	白人	12.5	心不全	330	3	軽度	なし	回復	なし
	11221002	60	女	白人	50	急性肺水腫	679	3	重度	なし	回復	なし
					50	呼吸困難	679	3	重度	なし	回復	なし
					50	左室不全	679	3	重度	なし	回復	なし
					50	肺感染	757	5	重度	なし	回復	なし
					50	肺水腫	757	5	重度	なし	回復	なし
					50	心筋梗塞	1265	7	重度	なし	回復	一時中止
	11231002	55	男	その他（ラテン・アメリカ系）	25	心不全	1279	29	重度	なし	回復	投与中止
	11231003	59	男	黒人	25	心不全	738		重度	なし	未回復	なし
					25	腎機能障害	1103		重度	なし	未回復	投与中止
	11231008	72	男	白人	25	デング熱	970	15	中等度	なし	回復	なし
	11231014	60	男	白人	25	心不全	201		重度	なし	不明	なし
	11241004	61	女	白人	25	気道感染	608	5	重度	なし	回復	投与中止
	11271001	77	男	白人	25	腸憩室	213	6	中等度	なし	回復	一時中止
					25	直腸炎	213	6	中等度	なし	回復	一時中止
					25	骨髄線維症	634	13	中等度	なし	回復	なし
	11291004	80	男	白人	25	急性呼吸不全	434	18	重度	なし	回復	なし
					25	急性呼吸不全	601	5	重度	なし	回復	なし
					25	心停止	622		重度	なし	未回復	なし
	11291005	75	女	白人	50	心不全	653	7	重度	なし	回復	なし
					50	心房細動	653	7	中等度	なし	回復	なし
	11301005	62	男	白人	50	死亡			重度	なし	回復*	なし
					50	心不全	63	10	重度	なし	回復	なし
	11301006	83	男	白人	25	鼠径ヘルニア	322	9	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	936	113	重度	なし	回復	投与中止
					25	敗血症性ショック	957	5	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					25	肺炎	957	28	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	1048		重度	なし	未回復	なし
	11321007	70	男	アジア人	12.5	鼻出血	591	2	重度	なし	回復	なし
	11351002	77	男	白人	50	尿路感染	376	11	中等度	なし	回復	なし
	11391007	58	男	白人	50	失神	318	35	重度	なし	回復	なし
	11391009	68	女	白人	50	胸痛	488	10	重度	なし	回復	なし
	11391015	79	男	アジア人	50	心房細動	190	5	中等度	なし	回復	なし
	11431001	82	男	白人	25	心不全	302	47	重度	なし	回復	投与中止
					25	腎機能障害	302	47	重度	なし	回復	投与中止
					25	心臓再同調療法	326	2	重度	なし	回復	なし
					25	心タンポナーデ	333	1	重度	なし	回復	なし
					25	心嚢液貯留	333	1	重度	なし	回復	なし
	11441001	64	男	白人	12.5	腎機能障害	200	4	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	470	99	重度	なし	回復	なし
					12.5	紫斑	612	27	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	612	27	重度	なし	回復	なし
					12.5	腎機能障害	612	27	重度	なし	回復	投与中止
	11461003	80	男	白人	25	心不全	69	4	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	496	4	重度	なし	回復	一時中止
					25	心不全	536	7	中等度	なし	回復	なし
					25	頻脈	536	7	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	634	5	中等度	なし	回復	なし
					25	尿路感染	665	4	中等度	なし	回復	なし
					25	蜂巣炎	665	4	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	751	12	中等度	なし	回復	投与中止
					25	心不全	791	6	重度	なし	回復	なし
	11461007	77	女	白人	50	心不全	466	3	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	739	10	重度	なし	回復	投与中止
					50	心室性頻脈	797	5	重度	なし	回復	なし
	11461008	74	男	白人	50	心不全	847	11	重度	なし	回復	なし
	11471001	75	女	白人	12.5	肺塞栓症	282	1	重度	なし	回復	なし
	11481001	76	女	白人	25	医療機器機能不良	497	7	中等度	なし	回復	なし
					25	甲状腺機能低下症	528	25	中等度	なし	回復	なし
					12.5	腎機能障害	686	60	重度	なし	回復	投与中止
					12.5	心不全	741		重度	なし	未回復	なし
	11481003	61	男	白人	50	狭心症	1243	19	中等度	なし	回復	なし
	11491001	82	男	白人	25	肺炎	623	5	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	630	3	重度	なし	回復	投与中止
					25	心停止	632	1	重度	なし	回復	なし
	11501006	71	男	白人	25	慢性閉塞性肺疾患	177	9	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	222	24	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	267	11	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	674		重度	なし	未回復	なし
					25	腎機能障害	674		中等度	なし	未回復	なし
	11501007	72	男	白人	12.5	心不全	835	3	中等度	なし	回復	なし
	11501010	68	男	白人	50	肺感染	71	18	重度	なし	回復	一時中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					50	心不全	88	1	重度	なし	回復	なし
	11501012	66	男	白人	50	心室性頻脈	395	161	中等度	なし	回復	なし
	11501014	73	男	白人	25	急性肺水腫	566	6	中等度	なし	回復	一時中止
	11501015	78	男	白人	25	気道感染	187	11	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	289	18	重度	なし	回復	一時中止
					12.5	腎機能障害	289	18	重度	なし	回復	一時中止
					12.5	心筋梗塞	290	17	重度	なし	回復	一時中止
	11501023	66	男	白人	25	気道感染	578	7	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	578	7	中等度	なし	回復	なし
					25	胃腸炎	603	7	中等度	なし	回復	なし
					25	急性肺水腫	936	25	中等度	なし	回復	なし
	11501026	75	男	白人	25	低カリウム血症	176	8	重度	なし	回復	減量
	11501035	64	男	白人	25	意識消失	650	4	中等度	なし	回復	なし
	11501041	63	男	白人	50	不安定狭心症	353	34	中等度	なし	回復	なし
	11531002	78	男	白人	12.5	心不全	278	10	重度	なし	回復	なし
					12.5	不整脈	281	7	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	522	4	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	715	1	軽度	なし	回復	なし
	11601001	84	男	白人	50	心不全	565	15	重度	なし	回復	なし
					50	心筋梗塞	631	1	重度	なし	回復	一時中止
					25	呼吸困難	661	6	重度	なし	回復	一時中止
					25	心不全	661	6	重度	なし	回復	なし
					25	心筋虚血	741	1	重度	なし	回復	なし
	11651006	81	男	白人	50	心筋梗塞	345	14	重度	なし	回復	なし
	11651009	62	男	白人	50	心停止	166	1	重度	なし	回復	一時中止
					50	脳低酸素症	166		中等度	なし	未回復	一時中止
	11671001	76	女	白人	25	副腎新生物	96	11	軽度	なし	回復	なし
					25	心不全	1171	8	重度	なし	回復	なし
					25	胸痛	1209	5	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	1250	26	重度	なし	回復	なし
	11671004	70	男	白人	50	失神	571	21	重度	なし	回復	なし
	11701005	60	男	黒人	25	心不全	11	1	重度	なし	回復	なし
					25	肺水腫	11	1	重度	なし	回復	投与中止
	11701007	69	男	白人	25	一過性脳虚血発作	493	2	軽度	なし	回復	なし
					25	慢性閉塞性肺疾患	793	8	中等度	なし	回復	なし
	11701009	62	男	黒人	25	胃腸炎	243	10	重度	なし	回復	なし
					25	貧血	243	10	重度	なし	回復	なし
	11701012	62	男	白人	25	不安定狭心症	638	17	中等度	なし	回復	なし
	11701016	71	男	黒人	25	心不全	421	2	重度	なし	回復	なし
					25	肺炎	421	2	軽度	なし	回復	なし
					25	死亡	422	1	重度	なし	回復*	なし
	11701025	70	男	白人	25	不安定狭心症	265	6	重度	なし	回復	なし
	11701028	72	男	白人	12.5	肺炎	387	5	中等度	なし	回復	なし
	11701030	79	女	その他（有色人種）	25	心不全	608	5	軽度	なし	回復	なし
	11701033	69	男	白人	25	高血糖	436	3	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	568	8	中等度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	11701034	61	男	白人	25	心不全	517	4	中等度	なし	回復	なし
	11701038	60	男	白人	25	狭心症	274	37	中等度	なし	回復	なし
	11701039	58	男	白人	25	死亡	438	1	重度	なし	回復*	なし
					25	心筋梗塞	438	1	重度	なし	回復	なし
	11701045	82	男	白人	25	心不全	223	3	軽度	なし	回復	なし
	11701056	61	男	白人	25	死亡	64	1	重度	なし	回復*	なし
	11701057	67	男	白人	25	肺炎	106	7	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	108	5	中等度	なし	回復	なし
	11711004	62	男	アジア人	25	うっ血性心不全	144	21	重度	なし	回復	一時中止
					25	急性腎不全	144	21	中等度	なし	回復	一時中止
					25	代謝性アシドーシス	144	21	中等度	なし	回復	一時中止
					25	脱水	144	21	中等度	なし	回復	一時中止
					25	痛風	144	21	重度	なし	回復	一時中止
					25	ブドウ球菌性菌血症	149	16	重度	なし	回復	一時中止
					25	急性心筋梗塞	232	16	重度	なし	回復	一時中止
					25	術後創感染	260	24	重度	なし	回復	なし
					25	腎不全	508	4	重度	なし	回復	なし
					25	痛風	508	4	重度	なし	回復	なし
					25	痛風	584	2	重度	なし	回復	なし
					25	肺炎	951	10	中等度	なし	回復	なし
					12.5	浮動性めまい	1051	3	軽度	あり	回復	一時中止
	11711005	71	男	アジア人	50	不安定狭心症	39	8	重度	なし	回復	なし
					50	不安定狭心症	51	4	中等度	なし	回復	なし
					50	不安定狭心症	87	4	重度	なし	回復	一時中止
					50	ブドウ球菌性菌血症	90	10	中等度	なし	回復	一時中止
					50	血栓性静脈炎	90	10	中等度	なし	回復	一時中止
					50	急性心筋梗塞	120	9	重度	なし	回復	一時中止
					50	大動脈瘤	120		軽度	なし	未回復	一時中止
					50	急性心筋梗塞	178	4	重度	なし	回復	なし
					50	頭痛	271	14	中等度	なし	回復	なし
					50	胸痛	273	3	中等度	なし	回復	なし
					50	不安定狭心症	347	3	中等度	なし	回復	なし
					50	不安定狭心症	377	3	中等度	なし	回復	なし
					50	虚血性心筋症	487	9	重度	なし	回復	投与中止
					50	腎機能障害	487		重度	なし	未回復	一時中止
					50	肺炎	487		重度	なし	未回復	一時中止
					50	痙攣	487		重度	なし	未回復	一時中止
	11711009	78	女	アジア人	50	狭心症	78	4	重度	なし	回復	なし
					50	不安定狭心症	463	4	中等度	なし	回復	なし
					50	胸痛	507	9	重度	なし	回復	なし
					50	硬膜下血腫	508	8	重度	なし	回復	なし
					50	頚動脈瘤	512	4	重度	なし	回復	なし
					50	心筋梗塞	994	2	重度	なし	回復	なし
	11711016	63	男	アジア人	50	良性前立腺肥大症	29	4	中等度	なし	回復	なし
					50	うっ血性心不全	205	3	中等度	なし	回復	一時中止
					50	コントロール不良の糖尿病	314	7	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					50	うっ血性心不全	348	7	中等度	なし	回復	一時中止
	11731005	78	男	白人	50	心筋梗塞	761	11	重度	なし	回復	なし
					50	急性心筋梗塞	792	8	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	792	8	重度	なし	回復	なし
	11731009	78	女	白人	50	塞栓症	58	20	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	285	16	重度	なし	回復	なし
	11751001	59	男	白人	25	心不全	1098		重度	なし	未回復	なし
	11751007	67	男	白人	25	尿路感染	795	26	中等度	なし	回復	一時中止
					25	肺水腫	803	18	中等度	なし	回復	一時中止
	11781003	73	男	白人	50	失神	234	2	軽度	なし	回復	なし
					50	失神	704	1	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	730	14	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	1165		重度	なし	未回復	なし
					50	心不全	1206		重度	なし	未回復	なし
	11791004	75	男	白人	50	心停止	31	1	重度	なし	回復	なし
	11801007	72	女	白人	50	心筋梗塞	1109	5	重度	なし	回復	投与中止
	11801017	60	女	白人	50	不安定狭心症	862	3	重度	なし	回復	なし
	11851004	65	男	アジア人	25	呼吸困難	564	2	軽度	なし	回復	なし
					25	食欲減退	564	2	軽度	なし	回復	なし
					25	末梢性浮腫	564	2	軽度	なし	回復	なし
	11851008	63	男	アジア人	12.5	心房細動	9	48	重度	あり	回復	投与中止
					12.5	伝導障害	9	48	中等度	あり	回復	投与中止
					12.5	腹部不快感	12	5	重度	あり	回復	なし
					12.5	嘔吐	12	5	重度	あり	回復	なし
					12.5	死亡	142	1	重度	なし	回復*	なし
	11851017	57	男	黒人	12.5	脳血管発作	7	9	中等度	なし	回復	一時中止
	11851021	62	男	アジア人	50	突然死	250	1	重度	なし	回復*	なし
	11861002	79	男	黒人	50	肝腎不全	485	3	重度	なし	回復	なし
	11861004	78	男	黒人	25	死亡	155	1	重度	なし	回復*	投与中止
	11871003	55	男	白人	50	心室性頻脈	374	1	中等度	なし	回復	なし
	11881001	78	男	白人	12.5	心停止	15	1	重度	なし	回復	なし
					12.5	敗血症性ショック	15	1	重度	なし	回復	なし
	11921001	70	女	アジア人	25	肺炎	464	5	重度	なし	回復	なし
	11921008	75	女	アジア人	25	心不全	716	7	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	953	6	重度	なし	回復	なし
					25	心停止	1015	2	重度	なし	回復	なし
	11921010	65	男	アジア人	25	心不全	339	9	軽度	なし	回復	なし
					50	心不全	602	11	重度	なし	回復	一時中止
	11921014	70	男	アジア人	50	心不全	323	5	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	620	4	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	786	5	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	808		中等度	なし	不明	なし
	11931001	75	女	白人	12.5	心不全	45	9	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	54	12	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	65	1	重度	なし	回復	なし
	11941001	70	男	白人	12.5	心不全	29	17	中等度	なし	回復	投与中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					12.5	脳血管発作	29	18	中等度	なし	回復	投与中止
					12.5	うっ血性心筋症	219	30	中等度	なし	回復	なし
					12.5	上室性不整脈	460	14	重度	なし	回復	なし
					12.5	高血圧	1156	7	重度	なし	回復	なし
	11941002	80	男	白人	25	失神	637	13	重度	あり	回復	なし
					25	大腿骨骨折	637	13	重度	なし	回復	なし
	11971004	69	男	白人	50	心不全	73	36	重度	なし	回復	なし
					50	突然死	113	1	重度	なし	回復*	投与中止
	11971008	70	男	白人	50	心不全	1070	36	重度	なし	回復	なし
	11971013	72	男	白人	25	心不全	3	2	重度	なし	回復	投与中止
	11981004	57	男	白人	50	結腸新生物	732	20	重度	なし	回復	投与中止
					50	肝転移	732		重度	なし	未回復	投与中止
					50	下痢	868	9	重度	なし	回復	なし
					50	好中球減少症	868	9	重度	なし	回復	なし
					50	腎感染	868	9	重度	なし	回復	投与中止
	11991005	66	男	白人	50	心筋梗塞	108	7	中等度	なし	回復	なし
					50	心筋梗塞	517	11	重度	なし	回復	なし
	11991010	76	男	白人	50	急性冠動脈症候群	419	7	中等度	なし	回復	一時中止
					50	心不全	419	7	中等度	なし	回復	一時中止
					50	脳血管発作	632	17	重度	なし	回復	なし
	12021005	69	男	白人	25	心不全	1012	4	中等度	なし	回復	なし
					25	大動脈瘤	1222		重度	なし	未回復	なし
	12061002	60	男	アジア人	25	心不全	3	6	軽度	なし	回復	なし
					50	心不全	997	7	重度	あり	回復	なし
					50	心室性頻脈	999	2	軽度	なし	回復	なし
					50	高カリウム血症	1148	1	中等度	あり	回復	投与中止
					50	心室性頻脈	1148	1	重度	なし	回復	投与中止
					50	心不全	1148	1	重度	なし	回復	投与中止
	12061007	70	男	アジア人	50	急性胆嚢炎	367	9	中等度	なし	回復	なし
	12061012	70	男	アジア人	50	腹痛	690	1	重度	なし	回復	なし
	12061013	60	男	アジア人	50	胃腸炎	118	3	重度	なし	回復	なし
					50	急性心不全	391	12	重度	あり	回復	なし
	12061018	73	男	アジア人	50	心不全	74	7	中等度	なし	回復	なし
					50	乳房膿瘍	117	6	中等度	なし	回復	なし
					50	不安定狭心症	170	4	中等度	なし	回復	なし
	12091001	68	男	白人	50	感染性胆嚢炎	1231	40	中等度	なし	回復	なし
	12091008	62	男	白人	25	心筋梗塞	52	10	中等度	なし	回復	一時中止
					12.5	心不全	308	5	中等度	なし	回復	なし
					12.5	腎移植	625	15	重度	なし	回復	
	12091011	66	男	白人	50	死亡	557	1	重度	なし	回復*	投与中止
	12091013	78	女	白人	50	虚血性脳卒中	721	14	中等度	なし	回復	なし
	12091015	76	男	白人	12.5	心筋虚血	41	1	重度	なし	回復	なし
	12111002	64	男	白人	50	死亡	332	1	重度	なし	回復*	投与中止
	12111006	71	女	白人	50	死亡	495	1	重度	なし	回復*	投与中止
	12131004	77	男	白人	25	死亡	78	1	重度	なし	回復*	投与中止
	12131006	73	男	白人	25	不安定狭心症	28	22	重度	なし	回復	投与中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					25	心筋梗塞	50	2	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	50	2	重度	なし	回復	なし
	12131012	64	男	白人	50	心不全	794	27	重度	なし	回復	減量
					25	心房細動	808	11	重度	なし	回復	なし
					25	脳血管発作	811	1	重度	なし	回復	なし
					25	肺塞栓症	814	14	重度	なし	回復	なし
					50	突然死	935		重度	なし	未回復	なし
	12131014	57	女	白人	25	心不全	732	5	重度	なし	回復	なし
	12141001	67	男	白人	25	死亡	219	1	重度	なし	回復*	なし
	12141003	66	男	白人	25	心房細動	296	135	中等度	なし	回復	なし
					25	心房細動	554	7	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	554	17	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	1201	12	重度	なし	回復	投与中止
	12151003	66	男	アジア人	50	尿閉	994	8	中等度	なし	回復	なし
					50	尿閉	1073	6	中等度	なし	回復	なし
					50	心房細動	1084	4	中等度	なし	回復	なし
					50	肝機能検査異常	1084		中等度	なし	未回復	なし
					50	心不全	1084	13	中等度	なし	回復	なし
					50	血尿	1086	7	軽度	なし	回復	なし
					50	下気道感染	1087	7	軽度	なし	回復	なし
	12151009	69	男	アジア人	12.5	心不全	105	5	重度	なし	回復	なし
					12.5	全身健康状態低下	129	3	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	206		重度	なし	未回復	一時中止
	12161004	70	男	アジア人	50	統合失調症、妄想型	185	27	中等度	なし	回復	なし
	12161006	77	男	アジア人	50	突然死	426	1	重度	なし	回復*	なし
	12161007	68	男	アジア人	50	過量投与	751		軽度	なし	未回復	なし
	12161010	83	男	アジア人	25	痛風	92	2	軽度	なし	回復	なし
	12191004	60	男	白人	50	心不全	1109	10	中等度	なし	回復	なし
	12191005	69	男	白人	50	突然死	1272	1	重度	なし	回復*	なし
	12191021	69	男	白人	50	突然死	651	1	重度	なし	回復*	なし
	12211001	76	男	白人	25	脳血管発作	119	106	重度	なし	回復	投与中止
					25	徐脈	228	14	重度	なし	回復	なし
					25	脳血管発作	243	2	重度	なし	回復	なし
	12211002	78	男	白人	25	良性前立腺肥大症	1282	15	重度	なし	回復	一時中止
	12211006	68	男	白人	25	膀胱新生物	1018		重度	あり	未回復	投与中止
	12211011	65	男	白人	50	脳血管発作	37	12	中等度	なし	回復	なし
	12221001	74	男	白人	50	心不全	861	18	重度	なし	回復	投与中止
	12221004	63	男	白人	50	脳症	440	7	中等度	なし	回復	なし
					50	胃癌	716		重度	なし	未回復	投与中止
	12261005	68	男	白人	50	多発性骨髄腫	908		重度	なし	未回復	なし
	12261008	66	男	白人	25	肺炎	10	12	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	1119	46	重度	なし	回復	投与中止
					25	心不全	1294	23	重度	なし	回復	なし
	12261012	76	男	白人	25	関節炎	807		中等度	なし	未回復	なし
					25	関節リウマチ	815		中等度	なし	未回復	なし
					25	心室性不整脈	869	34	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12261013	68	男	白人	25	不安定狭心症	316	28	中等度	なし	回復	なし
					25	貧血	317	27	中等度	なし	回復	なし
					25	突然死	366		重度	なし	未回復	なし
	12281002	74	男	白人	12.5	植込み型除細動器挿入	107	2	中等度	なし	回復	なし
					25	循環虚脱	170	4	中等度	なし	回復	なし
	12281004	65	女	白人	25	心不全	878	7	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	878	7	中等度	なし	回復	なし
	12281006	86	男	白人	12.5	心停止	87		重度	なし	未回復	投与中止
	12281011	55	男	白人	50	心不全	116		重度	なし	未回復	投与中止
	12281012	71	女	白人	50	不整脈	40	37	中等度	なし	回復	なし
					25	変形性関節症	258	6	中等度	なし	回復	なし
	12291002	63	男	白人	50	メレナ	993	10	重度	なし	回復	なし
	12291007	84	男	アジア人	12.5	呼吸困難	128	21	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	136	5	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	162	23	重度	なし	回復	なし
	12301001	79	女	白人	25	大腿骨頚部骨折	555	20	重度	なし	回復	なし
					25	腎機能障害	676	6	中等度	あり	回復	なし
					25	尿路感染	676	6	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	677	5	重度	なし	回復	投与中止
	12311001	77	男	白人	50	網膜剥離	201	1	重度	なし	回復	なし
					50	胆嚢炎	296	141	中等度	なし	回復	なし
					25	腎機能障害	953	6	重度	なし	回復	一時中止
					25	心臓性喘息	953	30	重度	なし	回復	一時中止
					25	急性冠動脈症候群	1194	8	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	1195	7	重度	なし	回復	なし
	12311003	60	男	白人	50	死亡	167	1	重度	なし	回復*	なし
	12311012	60	男	白人	50	心不全	519	7	重度	なし	回復	なし
	12311015	67	男	白人	50	植込み型除細動器挿入	554	1	中等度	なし	回復	なし
	12311028	60	男	白人	50	腎盂腎炎	175	13	中等度	なし	回復	なし
					50	呼吸困難	251	3	重度	なし	回復	一時中止
					25	死亡	494	1	重度	なし	回復*	なし
	12311044	74	男	白人	25	不安定狭心症	284	6	中等度	なし	回復	なし
	12331001	62	男	白人	50	胸痛	755	9	重度	なし	回復	一時中止
					50	高血糖	755	63	重度	なし	回復	一時中止
					50	冠動脈狭窄	758	6	重度	なし	回復	なし
	12341003	72	男	白人	12.5	心不全	637	6	中等度	なし	回復	投与中止
	12381001	64	女	白人	25	冠動脈疾患			中等度	なし	回復	なし
					25	クローン病			中等度	なし	回復	なし
					25	不整脈	332	2	中等度	なし	回復	なし
					25	心筋梗塞	402	6	中等度	なし	回復	なし
					25	心臓性喘息	402	6	中等度	なし	回復	なし
	12381008	60	男	白人	0	膀胱ポリープ			中等度	なし	回復	なし
	12381011	81	男	白人	25	循環虚脱	334	3	軽度	なし	回復	なし
	12391008	69	男	白人	50	倦怠感	261	7	中等度	あり	回復	なし
					50	腎機能障害	261	7	中等度	あり	回復	投与中止
					50	心不全	263	5	中等度	なし	回復	一時中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12401004	69	男	白人	12.5	心不全	1154	1	重度	あり	回復	なし
	12401005	65	男	白人	50	肺腺癌	329	38	重度	なし	回復	一時中止
					50	心房細動	392	2	重度	なし	回復	なし
					50	発熱	392	12	重度	なし	回復	なし
					50	植込み型除細動器挿入	434	2	中等度	なし	回復	なし
					50	小球性貧血	854	85	中等度	なし	回復	投与中止
					50	失神	904	1	重度	なし	回復	なし
					50	心房細動	904	1	重度	なし	回復	なし
					50	大腿動脈閉塞	904	1	重度	なし	回復	なし
					50	腎機能障害	905	10	中等度	なし	回復	一時中止
					50	心筋梗塞	987	1	重度	なし	回復	増量
					50	心臓性喘息	987	2	重度	なし	回復	増量
					50	心不全	987	25	中等度	なし	回復	なし
	12401006	80	男	白人	25	心室性頻脈	1095	6	重度	なし	回復	なし
					25	大腿骨骨折	1149	1	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	1182	1	重度	なし	回復	なし
	12431001	60	男	白人	50	循環虚脱	181	1	中等度	なし	回復	なし
					50	呼吸困難	186	6	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	791	9	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	858	5	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	1370	16	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	1440	11	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	1498	10	中等度	なし	回復	なし
					50	心室性頻脈	1539	8	中等度	なし	回復	なし
					50	失神	1552		中等度	なし	未回復	投与中止
	12431006	85	女	白人	25	うっ血性心不全	125	1	重度	なし	回復	なし
	12431007	65	男	白人	50	狭心症	1106	4	中等度	なし	回復	なし
					50	呼吸困難	1106	4	中等度	なし	回復	なし
	12431010	68	男	白人	50	心不全	141	2	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	222	5	中等度	なし	回復	なし
					50	治療手技	264	13	中等度	なし	回復	なし
					50	心室性頻脈	510	10	中等度	なし	回復	なし
					50	狭心症	1125	6	中等度	なし	回復	なし
	12431011	67	女	白人	25	心穿孔	2	2	重度	なし	回復	一時中止
					50	子宮ポリープ	780	3	中等度	なし	回復	なし
					50	子宮頚部上皮異形成	780	3	中等度	なし	回復	なし
	12431014	69	男	白人	50	睡眠時無呼吸症候群	693		中等度	なし	未回復	なし
	12431016	74	男	白人	25	心不全	92	26	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	227	5	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	338	12	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	362	11	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	412	8	中等度	なし	回復	投与中止
					50	心不全	943	6	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	1021	25	重度	なし	回復	なし
					50	低カリウム血症	1031	15	中等度	なし	回復	なし
	12431020	61	女	白人	50	失神	326	11	中等度	なし	回復	投与中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12431022	67	男	白人	25	高血圧クリーゼ	8	7	中等度	なし	回復	なし
	12431024	68	女	白人	50	医療機器閉塞	148	9	中等度	なし	回復	なし
					50	上室性頻脈	1090	6	中等度	なし	回復	なし
					50	足骨折	1090		中等度	なし	未回復	なし
	12431025	74	女	白人	25	徐脈	339	5	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	723	21	中等度	なし	回復	投与中止
	12431040	85	男	白人	50	心不全	215		中等度	なし	未回復	なし
					50	脳血管発作	216		重度	なし	未回復	なし
	12431046	75	男	白人	50	末梢動脈閉塞性疾患	167	30	重度	なし	回復	なし
	12431051	73	男	白人	12.5	心房粗動	3	4	中等度	なし	回復	なし
	12441009	62	男	白人	50	一過性黒内障	549	1	中等度	なし	回復	なし
	12451002	85	女	白人	25	失神	1235	6	中等度	なし	回復	一時中止
					25	腎機能障害	1283	4	中等度	あり	回復	投与中止
					25	脳血管発作	1291	14	中等度	なし	回復	なし
	12451003	88	女	白人	25	心筋梗塞	272	5	重度	なし	回復	なし
					25	てんかん	958		軽度	なし	未回復	なし
					25	腎機能障害	969	15	重度	なし	回復	なし
	12451008	73	男	白人	50	心房細動	621	2	中等度	なし	回復	一時中止
	12451013	71	女	白人	50	悪心	75	25	軽度	なし	回復	なし
					50	下痢	75	25	軽度	なし	回復	なし
					50	筋骨格系胸痛	532	3	中等度	なし	回復	なし
	12451014	71	男	白人	50	尿路性敗血症	306	12	重度	なし	回復	なし
	12461002	70	女	白人	50	変形性関節症	142	279	重度	なし	回復	なし
	12461004	78	男	白人	50	心不全	1072	13	重度	なし	回復	なし
					50	心房細動	1074		中等度	なし	未回復	なし
					50	心不全	1105	77	重度	なし	回復	なし
	12461007	76	男	白人	50	不安定狭心症	183	9	中等度	なし	回復	なし
					50	不安定狭心症	265	2	中等度	なし	回復	なし
					50	気管支炎	459	2	中等度	なし	回復	なし
					50	肺炎	821	11	中等度	なし	回復	なし
	12471001	75	男	白人	50	心不全	917	15	中等度	なし	回復	なし
					50	不安定狭心症	918	10	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	1088	12	中等度	なし	回復	なし
					50	肺炎	1088	12	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	1142	23	重度	なし	回復	投与中止
					50	不安定狭心症	1163	2	重度	なし	回復	なし
					50	死亡	1164	1	重度	なし	回復*	なし
	12471007	61	女	白人	50	不安定狭心症	573	10	中等度	なし	回復	なし
	12481004	71	男	白人	50	末梢性虚血	599	27	重度	なし	回復	なし
	12481007	69	男	白人	50	精巣炎	588	12	中等度	なし	回復	なし
					50	不安定狭心症	690	12	中等度	なし	回復	なし
	12491002	82	男	白人	25	間欠性跛行			中等度	なし	回復	なし
					25	慢性閉塞性肺疾患	216	10	重度	なし	回復	なし
					25	慢性閉塞性肺疾患	302	6	中等度	なし	回復	なし
					25	肺炎	711	9	中等度	なし	回復	なし
	12501001	73	男	白人	50	不整脈	174	1	重度	なし	回復	投与中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12501004	77	男	白人	25	急性肺水腫	248	5	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	377	9	中等度	なし	回復	なし
					25	肺炎	536	14	中等度	なし	回復	なし
					25	呼吸困難	675	12	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	675	12	中等度	なし	回復	なし
					25	呼吸困難	720	4	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	720	4	中等度	なし	回復	なし
					25	錯乱状態	886	5	中等度	なし	回復	なし
					25	頭部損傷	886	5	軽度	なし	回復	なし
	12521003	63	男	白人	25	脳血管発作	1363	1	重度	なし	回復	なし
					25	脳梗塞	1363	1	重度	なし	回復	なし
	12521004	70	女	白人	25	死亡	775		重度	なし	未回復	なし
	12521005	62	男	白人	25	心筋梗塞	493	6	重度	なし	回復	なし
	12521007	71	男	白人	50	心不全	597	16	重度	なし	回復	一時中止
					50	死亡	680	1	重度	なし	回復*	投与中止
	12551001	66	男	白人	25	関節脱臼	9	8	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	16	75	重度	なし	回復	投与中止
					25	心不全	112	32	重度	なし	回復	なし
					25	関節脱臼	113	31	中等度	なし	回復	なし
					25	高カリウム血症	616	5	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	616	5	重度	なし	回復	なし
					25	腎機能障害	616	5	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	683		重度	なし	未回復	なし
					25	心筋梗塞	684		重度	なし	未回復	なし
	12571005	78	男	白人	25	下肢骨折	333	487	中等度	なし	回復	なし
					25	急性肺水腫	432	10	中等度	なし	回復	なし
					25	貧血	517	4	重度	なし	回復	なし
					25	消化不良	559	19	中等度	なし	回復	なし
					25	全身健康状態低下	559	19	中等度	なし	回復	なし
					25	骨炎	559		重度	なし	回復	なし
	12571006	85	男	白人	12.5	医療機器関連感染	85	11	重度	なし	回復	なし
	12591001	74	男	白人	50	心不全	43	12	中等度	なし	回復	なし
					50	全身健康状態低下	61	3	軽度	なし	回復	なし
	12601003	68	男	白人	12.5	心室性頻脈	57	8	中等度	なし	回復	投与中止
					12.5	デュプイトラン拘縮	715	4	軽度	なし	回復	なし
					12.5	血腫	737	3	重度	なし	回復	なし
					12.5	心室性頻脈	900	14	中等度	なし	回復	なし
	12601006	67	男	白人	50	狭心症	148	3	軽度	なし	回復	なし
					50	胸痛	281	6	軽度	なし	回復	なし
	12621001	71	男	白人	25	伝導障害	253	2	重度	なし	回復	なし
	12641001	61	男	白人	25	四肢壊死	2		中等度	なし	未回復	なし
					25	徐脈性不整脈	25	65	中等度	なし	回復	なし
					25	治癒不良	69		中等度	なし	未回復	なし
					25	心不全	120	5	中等度	なし	回復	なし
	12641005	65	男	白人	50	グリコヘモグロビン増加	186	6	軽度	なし	回復	なし
	12641007	57	男	白人	50	心臓ペースメーカー置換	168	5	中等度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					50	気胸	169	3	中等度	なし	回復	なし
	12681002	78	男	白人	25	上気道感染	506	13	中等度	なし	回復	なし
					25	浮動性めまい	508	2	中等度	なし	回復	なし
					25	脳血管発作	1428	3	中等度	なし	回復	なし
	12681003	75	女	白人	50	狭心症	1001	34	中等度	なし	回復	なし
					50	狭心症	1285	19	中等度	なし	回復	なし
					50	心筋梗塞	1333	4	中等度	なし	回復	なし
	12681008	70	男	白人	50	胸痛	360	2	中等度	なし	回復	なし
	12681009	62	男	白人	50	心不全	328	10	中等度	なし	回復	なし
					50	心筋梗塞	334	4	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	384	8	重度	なし	回復	なし
					50	心筋梗塞	387	5	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	408	5	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	427		重度	なし	未回復	なし
	12681014	67	男	白人	50	憩室炎	52	3	中等度	なし	回復	なし
	12681016	71	男	白人	25	呼吸困難	435	47	中等度	なし	回復	なし
					25	失神	435	47	中等度	なし	回復	なし
	12681018	66	男	白人	50	胸痛	270	2	中等度	なし	回復	なし
	12681021	73	女	白人	50	大動脈瘤	193	189	重度	なし	回復	なし
					50	幻覚	375	7	中等度	なし	回復	なし
	12691005	69	男	白人	50	心室細動	262	1	重度	なし	回復	なし
	12691009	72	男	白人	50	心不全	1096	16	中等度	なし	回復	なし
	12691011	75	男	白人	25	痛風	164	68	重度	あり	回復	一時中止
	12701001	68	男	白人	25	心不全	232	4	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	624	35	重度	なし	回復	なし
	12721004	61	男	白人	50	脳血管発作	1039	282	重度	なし	回復	なし
	12721009	81	男	白人	50	貧血	887	5	重度	なし	回復	なし
					50	肺塞栓症	908	5	中等度	なし	回復	なし
	12721010	75	男	白人	50	上室性不整脈	524	5	重度	なし	回復	なし
					50	甲状腺機能亢進症	527		重度	なし	未回復	なし
					50	心房粗動	726	4	中等度	なし	回復	なし
					50	心房粗動	726	4	中等度	なし	回復	なし
	12741001	69	男	白人	50	心不全	292	10	重度	なし	回復	なし
					50	貧血	292	22	中等度	なし	回復	なし
					50	結腸ポリープ	294	7	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	320	8	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	1148	3	中等度	なし	回復	なし
					50	全身健康状態低下	1191	6	重度	なし	回復	なし
					50	低心拍出量症候群	1196	1	重度	なし	回復	なし
	12741010	58	女	白人	50	医療機器による刺激問題	354	14	中等度	なし	回復	なし
	12771002	70	男	白人	50	肺の悪性新生物	163	12	重度	なし	回復	投与中止
	12781002	55	女	白人	50	心不全	539	43	重度	なし	回復	なし
	12781004	62	男	白人	50	高カリウム血症	378	7	軽度	なし	回復	なし
					50	心不全	378	7	中等度	なし	回復	なし
					50	慢性閉塞性肺疾患	378	7	中等度	なし	回復	なし
					50	皮膚潰瘍	378		中等度	なし	未回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12811001	68	男	白人	12.5	腎機能障害	150	118	重度	なし	回復	投与中止
					12.5	心不全	225	44	重度	なし	回復	なし
					12.5	敗血症	251	15	重度	なし	回復	なし
					12.5	不整脈	253	10	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	720	47	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	808	7	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	1093	24	重度	なし	回復	なし
					12.5	肺炎	1112	5	重度	なし	回復	なし
					12.5	前立腺癌	1183		重度	なし	未回復	なし
					12.5	心不全	1339	7	重度	なし	回復	なし
	12811006	76	男	白人	12.5	急性心筋梗塞	19	2	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	19	12	重度	なし	回復	なし
					25	急性心筋梗塞	113	2	重度	なし	回復	なし
					12.5	不安定狭心症	216	10	重度	なし	回復	なし
					12.5	不安定狭心症	228	17	重度	なし	回復	一時中止
					12.5	心不全	228	44	重度	なし	回復	一時中止
					12.5	肺水腫	228	44	重度	なし	回復	投与中止
	12811010	79	男	白人	50	前立腺癌	272	269	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	644	122	中等度	なし	回復	なし
	12811014	69	男	白人	25	埋込み部位感染	305	10	重度	なし	回復	なし
					25	腎不全	308	7	重度	なし	回復	一時中止
					25	高カリウム血症	311	3	重度	なし	回復	投与中止
					25	心不全	311	4	重度	なし	回復	なし
	12811019	60	男	白人	25	急性腎不全	119	12	重度	なし	回復	投与中止
					25	血中ブドウ糖異常	119	12	中等度	なし	回復	なし
					25	尿路感染	119	12	重度	なし	回復	なし
					25	敗血症性ショック	119	12	重度	なし	回復	一時中止
	12811020	72	男	白人	50	ウイルス感染	240	4	重度	なし	回復	なし
	12831002	75	男	白人	12.5	腎機能障害	387		中等度	なし	未回復	投与中止
					12.5	不整脈	395	5	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	760	11	重度	なし	回復	なし
	12831004	77	男	白人	25	脳虚血	154	1	重度	なし	回復	なし
					25	肺の悪性新生物	248		重度	なし	未回復	なし
	12841009	65	男	白人	25	肝機能異常	194		重度	なし	未回復	なし
					25	心不全	194		重度	なし	未回復	なし
					25	腎機能障害	194		重度	なし	未回復	なし
					25	低酸素症	232		中等度	なし	未回復	なし
					25	肺障害	232		重度	なし	未回復	なし
					25	血小板減少症	234		重度	なし	未回復	なし
					25	末梢性虚血	234		中等度	なし	未回復	なし
					25	敗血症性ショック	237		重度	なし	未回復	なし
	12901005	61	男	白人	50	失神	221	1	重度	なし	回復	なし
					50	予防	265	79	中等度	なし	回復	なし
					50	処置後血腫	268	5	軽度	なし	回復	なし
					50	心不全	446	4	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	545	15	重度	なし	回復	投与中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12961006	81	男	白人	50	心筋梗塞	290	11	重度	なし	回復	なし
					50	無力症	348	2	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	506	8	中等度	なし	回復	一時中止
					25	低血圧	510	1	重度	あり	回復	一時中止
					25	頻脈	510	1	中等度	なし	回復	一時中止
					12.5	心室細動	574	1	重度	あり	回復	なし
	12961007	58	男	白人	25	失神	23	1	中等度	なし	回復	なし
	12981001	67	男	白人	50	感染性皮膚潰瘍	139	145	中等度	なし	回復	なし
					50	感染	185	11	重度	なし	回復	なし
					50	心房細動	191	5	中等度	なし	回復	なし
					50	血管炎	284	13	重度	なし	回復	なし
					50	糖尿病	378	12	重度	なし	回復	なし
					50	血管炎	379	49	重度	なし	回復	なし
					50	動脈不全	848		重度	なし	未回復	なし
	12981009	66	女	白人	50	心筋梗塞	290	11	中等度	なし	回復	なし
	12981011	70	男	白人	25	心室細動	18	8	重度	なし	回復	なし
					25	尿路感染	29	7	中等度	なし	回復	なし
					50	平衡障害	38	7	中等度	なし	回復	一時中止
					25	転倒	159	1	軽度	なし	回復	なし
					25	大腿骨骨折	159	20	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	168	11	中等度	なし	回復	なし
	13011001	69	男	白人	25	冠動脈狭窄	123	2	重度	なし	回復	なし
					25	冠動脈狭窄	254	3	重度	なし	回復	なし
					12.5	狭心症	406	19	中等度	なし	回復	なし
					12.5	不安定狭心症	434	44	重度	なし	回復	投与中止
					12.5	急性腎不全	443	24	重度	なし	回復	なし
					12.5	心原性ショック	443	24	重度	なし	回復	なし
					12.5	肺炎	458	20	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	467	11	重度	なし	回復	なし
	13011003	70	女	白人	50	食欲減退	1002	15	軽度	なし	回復	なし
					50	食道炎	1002	78	軽度	なし	回復	なし
					50	下痢	1012	5	軽度	なし	回復	なし
					50	膿尿	1012	5	軽度	なし	回復	なし
					50	急性腎不全	1022	4	重度	なし	回復	なし
					50	脱水	1022	4	中等度	なし	回復	なし
					50	腎盂腎炎	1022	8	重度	なし	回復	なし
					50	胸水	1035	9	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	1035	10	重度	なし	回復	なし
	13011006	80	男	白人	12.5	心不全	1366	8	中等度	なし	回復	なし
	13011008	81	男	白人	12.5	心不全	17	17	重度	なし	回復	なし
					12.5	慢性腎不全	81	6	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	82	5	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	198	9	重度	なし	回復	なし
					12.5	心房細動	198	63	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	282	23	重度	なし	回復	投与中止
	13031004	81	女	白人	50	肺水腫	1087	7	重度	なし	回復	投与中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	13031006	80	男	白人	50	不安定狭心症	84	1	中等度	なし	回復	なし
					50	循環虚脱	746	4	中等度	なし	回復	なし
					50	徐脈	746	4	中等度	なし	回復	なし
					50	失神	1309	8	重度	なし	回復	なし
					50	伝導障害	1309	8	重度	なし	回復	なし
					50	失神	1359	14	中等度	なし	回復	なし
	13031011	68	男	白人	50	気管支癌	200	21	重度	なし	回復	投与中止
	13031017	73	男	白人	50	結腸癌	789	13	重度	なし	回復	なし
	13031027	58	男	白人	50	失神	370	31	重度	なし	回復	投与中止
	13041001	80	男	白人	25	呼吸困難	163	7	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	179	1	重度	なし	回復	投与中止
	13041002	80	男	白人	25	運動失調	7	1	中等度	なし	回復	なし
					25	複視	7	1	中等度	なし	回復	なし
					25	一過性脳虚血発作	7	3	中等度	なし	回復	なし
	13041013	71	男	白人	50	心筋梗塞	280	14	中等度	なし	回復	一時中止
	13041018	66	男	白人	50	高血圧	1150	14	重度	なし	回復	なし
	13041023	65	女	白人	50	十二指腸炎	1129	16	中等度	なし	回復	なし
					50	慢性胆嚢炎	1134	11	中等度	なし	回復	なし
	13051002	65	男	白人	25	心筋梗塞	107	29	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	504	15	中等度	なし	回復	なし
	13051006	70	男	白人	50	虚血性脳卒中	163	170	中等度	なし	回復	一時中止
	13091004	72	男	白人	12.5	心不全	602	1	重度	なし	回復	なし
	13091006	65	男	白人	25	脳血管発作	271	11	重度	なし	回復	なし
	13111002	78	男	白人	50	胃腸出血	128	3	重度	なし	回復	なし
					12.5	筋骨格痛	1080	18	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	1145	22	重度	なし	回復	なし
					12.5	良性前立腺肥大症	1305	3	重度	なし	回復	なし
	13111007	58	男	白人	25	失神	672	3	重度	あり	回復	なし
	13121003	65	男	白人	25	慢性閉塞性肺疾患	10	4	重度	なし	回復	なし
					50	胸痛	182	4	中等度	なし	回復	なし
					50	慢性閉塞性肺疾患	533	11	中等度	なし	回復	なし
					50	慢性閉塞性肺疾患	588	17	中等度	なし	回復	なし
					50	慢性閉塞性肺疾患	678	5	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	844	20	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	1138	11	重度	なし	回復	一時中止
					50	肺障害	1147	2	重度	なし	回復	なし
	13121009	72	男	白人	12.5	筋力低下	796	5	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	1121	3	中等度	なし	回復	なし
	13121012	74	女	白人	25	高血圧	131	6	中等度	なし	回復	なし
					25	突然死	243	1	重度	なし	回復*	なし
	13131002	71	男	白人	50	心不全	302	13	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	384	2	重度	なし	回復	投与中止
					50	心不全	386	5	重度	なし	回復	なし
					50	心筋梗塞	386		重度	なし	未回復	なし
					50	心不全	401		重度	なし	未回復	なし
	13141001	73	男	白人	50	不安定狭心症	204	15	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	13141004	70	女	白人	25	心不全	932	15	中等度	なし	回復	なし
	13141006	77	男	白人	25	心不全	71		重度	なし	未回復	投与中止
	13141009	68	男	白人	50	心不全	265	16	重度	なし	回復	なし
	13141016	56	男	白人	12.5	心不全	272	27	中等度	なし	回復	投与中止
					12.5	死亡	729		重度	なし	未回復	なし
	13161003	68	男	白人	50	閉塞性動脈硬化症	314	32	中等度	なし	回復	なし
					50	虚血性脳卒中	890	15	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	1239	23	中等度	なし	回復	なし
	13161008	78	男	白人	50	不安定狭心症	397		中等度	なし	回復	なし
	13161010	68	男	白人	50	突然死	129		重度	なし	未回復	なし
	13161013	69	男	白人	12.5	死亡	667	1	重度	なし	回復*	なし
	13161014	65	男	白人	25	閉塞性動脈硬化症	910	23	重度	なし	回復	なし
	13161018	66	男	白人	25	乾癬	27	23	中等度	なし	回復	なし
	13161022	57	男	白人	12.5	心筋梗塞	288	5	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	288	5	中等度	なし	回復	なし
					12.5	死亡	292	1	重度	なし	回復*	なし
	13161027	76	男	白人	25	心不全	663	1	重度	なし	回復	なし
	13161039	74	女	白人	25	高血圧緊急症	308	1	重度	なし	回復	なし
					25	死亡	308	1	重度	なし	回復*	投与中止
					25	心不全	308	1	重度	なし	回復	なし
	13221003	77	男	白人	50	尿路出血	75	44	中等度	なし	回復	なし
					50	結腸新生物	359		重度	なし	未回復	一時中止
	13221005	73	男	白人	50	尿路感染	810	12	中等度	なし	回復	なし
	13221006	81	男	白人	25	肺塞栓症	410	1	重度	なし	回復	なし
					25	脳出血	410		重度	なし	未回復	なし
					25	死亡	416		重度	なし	未回復	なし
	13241003	65	男	白人	50	狭心症	313	3	中等度	なし	回復	なし
					50	胸径部痛	532	3	重度	なし	回復	なし
					50	筋骨格系胸痛	1191	2	中等度	なし	回復	なし
	13241006	60	男	白人	50	狭心症	80	2	中等度	なし	回復	なし
					50	狭心症	171	2	中等度	なし	回復	なし
					50	狭心症	580	107	中等度	なし	回復	なし
	13261002	76	男	白人	50	膀胱新生物	974		重度	なし	未回復	一時中止
					50	心不全	1134	171	中等度	なし	回復	なし
					50	胸痛	1151	1	中等度	なし	回復	なし
					50	不整脈	1237	1	重度	なし	回復	なし
	13271001	70	男	白人	50	心突然死	100	1	重度	なし	回復*	なし
	13291008	95	男	白人	25	心不全	609	7	重度	なし	回復	なし
					25	動脈硬化症	1177	1	重度	なし	回復	なし
	13291009	77	男	白人	25	外傷性血腫	358	7	重度	なし	回復	なし
					25	交通事故	358	7	重度	なし	回復	なし
					25	心房細動	587	17	重度	なし	回復	なし
					25	腎機能障害	590	14	重度	なし	回復	なし
					25	失神	605	27	重度	なし	回復	なし
					25	脱水	605	27	重度	なし	回復	なし
					25	頭部損傷	605	27	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					25	心不全	720	15	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	790	16	重度	なし	回復	一時中止
	13291010	71	男	白人	50	心不全	739	12	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	758	22	中等度	なし	回復	なし
	13291013	82	男	白人	25	脱水	76	12	重度	なし	回復	減量
					50	心肺不全	850	1	重度	なし	回復	なし
	13321002	70	男	白人	50	胸水	906	33	軽度	なし	回復	なし
	13321003	77	女	白人	50	倦怠感	153	6	中等度	なし	回復	なし
					50	動悸	153	6	中等度	なし	回復	なし
					25	倦怠感	569	17	軽度	なし	回復	なし
					25	転倒	1163	1	中等度	なし	回復	なし
					25	房室ブロック	1163	21	中等度	なし	回復	なし
					25	転倒	1303	1	軽度	なし	回復	なし
					25	血腫	1303		軽度	なし	回復	なし
					25	転倒	1380	1	中等度	なし	回復	なし
	13321006	58	女	白人	50	肥満			中等度	なし	未回復	なし
					50	肥満	123	1	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	215	16	軽度	なし	回復	なし
					50	血腫感染	287	23	軽度	なし	回復	なし
					50	気管支肺炎	929	17	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	935	11	軽度	なし	回復	なし
					50	胆石症	1113	4	中等度	なし	回復	なし
	13321008	54	男	白人	25	腸骨動脈閉塞	663	2	中等度	なし	回復	なし
					25	腸骨動脈閉塞	712	3	中等度	なし	回復	なし
					25	腸骨動脈閉塞	770	2	中等度	なし	回復	なし
					25	変形性関節症	970	6	中等度	なし	回復	なし
	13321011	70	男	白人	50	変形性関節症	419	11	軽度	なし	回復	なし
	13341003	71	男	アジア人	12.5	一過性脳虚血発作	16	1	軽度	なし	回復	なし
					12.5	構語障害	16	1	中等度	なし	回復	なし
					12.5	下気道感染	16	12	軽度	なし	回復	なし
					12.5	慢性閉塞性肺疾患	16	12	軽度	なし	回復	なし
	13341008	68	男	アジア人	25	気管支肺炎	94	7	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	153	5	中等度	なし	回復	なし
					25	咳嗽	154	1	中等度	なし	回復	なし
					25	急性心筋梗塞	238	15	中等度	なし	回復	投与中止
					25	貧血	239	14	中等度	なし	回復	投与中止
	13351002	68	男	白人	25	心不全	40	19	重度	なし	回復	一時中止
					25	心不全	79	41	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	126	5	重度	なし	回復	なし
					25	敗血症性ショック	126	5	重度	なし	回復	なし
					25	ブドウ球菌感染	126	77	中等度	なし	回復	なし
					25	大動脈瘤	126		中等度	なし	未回復	なし
					25	心室細動	137	1	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	177	21	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	212	8	重度	なし	回復	なし
					25	血小板数減少	213		重度	なし	未回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					25	腎機能障害	216		重度	なし	未回復	投与中止
	13351007	74	男	白人	25	心不全	934	8	重度	なし	回復	投与中止
					25	不整脈	941	1	重度	なし	回復	なし
	13351010	72	男	白人	25	不安定狭心症	108	10	中等度	なし	回復	一時中止
					25	四肢壊死	238	6	重度	なし	回復	なし
					25	限局性感染	275	15	重度	なし	回復	なし
					25	四肢膿瘍	342	31	重度	なし	回復	なし
					25	冠動脈疾患	386	13	中等度	なし	回復	なし
	13361002	63	男	白人	25	一過性脳虚血発作	22	15	重度	なし	回復	なし
					25	頚動脈狭窄	35	79	重度	なし	回復	なし
					25	末梢血管障害	36	294	中等度	なし	回復	なし
					25	てんかん	120	1	中等度	なし	回復	なし
					25	一過性脳虚血発作	120	1	中等度	なし	回復	なし
	13371006	72	男	白人	25	肝腎不全	227	1	重度	なし	回復	なし
					25	凝血異常	227	1	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	227	1	重度	なし	回復	なし
	13381001	70	男	その他（ヒスパニック系）	25	急性腎不全	167	9	重度	なし	回復	投与中止
					25	心不全	167	9	重度	なし	回復	投与中止
					12.5	心突然死	175	1	重度	なし	回復*	投与中止
	13411003	62	男	白人	50	痛風	321	8	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	323	6	中等度	なし	回復	投与中止
	13411008	71	男	白人	25	交通事故	539	1	重度	なし	回復	なし
					25	気胸	539		重度	なし	未回復	なし
					25	血胸	539		重度	なし	未回復	なし
					25	多発骨折	539		重度	なし	未回復	なし
					25	貧血	539	2	中等度	なし	回復	なし
	13431008	66	男	白人	25	敗血症性ショック	335	14	重度	なし	回復	投与中止
					25	肺炎	335	14	重度	なし	回復	投与中止
	13431017	64	女	白人	25	肺の悪性新生物	661	208	重度	なし	回復	なし
					25	肺の悪性新生物	661	208	重度	なし	回復	なし
	13471001	59	男	その他（ヒスパニック系）	50	心室性頻脈	191	1	中等度	なし	回復	なし
	13471002	80	男	その他（ヒスパニック系）	12.5	虚血性心筋症	28	19	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心筋梗塞	35	12	中等度	なし	回復	なし
					12.5	蜂巣炎	864	13	中等度	なし	回復	なし
					12.5	蜂巣炎	1107	6	中等度	なし	回復	なし
	13481004	66	男	白人	50	心筋梗塞	196	1	中等度	なし	回復	なし
					50	転倒	196	1	中等度	なし	回復	なし
					25	上腹部痛	398	2	中等度	なし	回復	なし
					25	転倒	564	3	軽度	なし	回復	なし
	13491010	68	女	白人	50	乳房新生物			重度	なし	不明	一時中止
					50	脂肪肉芽腫	381	195	重度	なし	回復	投与中止
	13501002	60	女	白人	25	２型糖尿病	881	23	重度	なし	回復	一時中止
	13501007	74	女	白人	25	心筋梗塞	239	17	重度	なし	回復	一時中止
	13511008	60	男	白人	50	心不全	613	22	重度	なし	回復	投与中止
					50	心不全	661	388	重度	なし	回復	なし
					50	死亡	1000		重度	なし	未回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	13511015	57	男	白人	50	甲状腺機能亢進症	352	41	中等度	なし	回復	なし
					50	失神	622	1	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	622	150	重度	なし	回復	投与中止
	13521006	72	男	白人	50	うっ血性心不全	463	14	中等度	なし	回復	投与中止
	13551001	71	女	その他（ヒスパニック系）	25	心不全	21	5	重度	なし	回復	一時中止
	13551004	68	男	その他（ヒスパニック系）	25	呼吸不全	133	1	重度	なし	回復	投与中止
					25	心不全	133		重度	なし	未回復	投与中止
	13551005	70	女	その他（ヒスパニック系）	25	脳新生物	707		重度	なし	未回復	なし
	13551009	71	女	その他（ヒスパニック系）	25	脳血腫	66	1	重度	なし	回復	なし
	13561010	55	男	白人	25	うっ血性心筋症	7	1	重度	なし	回復	なし
	13581007	69	男	白人	25	変形性関節症			重度	なし	回復	なし
					25	心室性頻脈	81	1	重度	なし	回復	なし
					50	心室性頻脈	719	1	重度	なし	回復	なし
					50	気管支肺炎	835	10	軽度	なし	回復	なし
					50	気管支痙攣	835	10	軽度	なし	回復	なし
	13581018	63	男	白人	12.5	心不全	231	8	中等度	なし	回復	なし
	13591001	74	男	白人	25	痒疹	43	3	中等度	なし	回復	なし
					25	腎不全	45	16	軽度	なし	回復	なし
					25	心不全	1205	63	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	1262		重度	なし	未回復	なし
	13591008	73	男	白人	50	心不全	378	5	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	436	30	重度	なし	回復	なし
					50	大動脈瘤破裂	661	84	重度	なし	回復	一時中止
	13611001	81	女	白人	50	失神	436	1	軽度	なし	回復	なし
					50	左脚ブロック	436		中等度	なし	未回復	なし
	13611002	74	男	白人	50	心筋梗塞	321	8	軽度	なし	回復	なし
	13661001	68	男	白人	12.5	心室性頻脈	346	10	重度	なし	回復	なし
	13661004	67	女	白人	12.5	心不全	286	6	中等度	なし	回復	なし
	13661006	62	男	白人	25	高カリウム血症	4	4	重度	あり	回復	一時中止
	13671003	64	男	白人	25	急性心筋梗塞	591	1	重度	なし	回復	なし
	13701002	66	女	白人	50	高カリウム血症	367	1	軽度	あり	回復	減量
					50	冠動脈疾患	367	5	重度	なし	回復	なし
	13701003	74	男	白人	50	心不全	136	8	重度	なし	回復	なし
					50	胃炎	275	16	中等度	なし	回復	減量
					50	高カリウム血症	275	16	中等度	なし	回復	減量
					50	糖尿病	275	16	重度	なし	回復	減量
					50	裂肛	482	3	中等度	なし	回復	なし
	13701006	60	男	白人	50	肺新生物	258	19	重度	なし	回復	一時中止
					50	肺の悪性新生物	279	10	重度	なし	回復	一時中止
					50	肺葉切除	279	10	重度	なし	回復	一時中止
					50	胸膜障害	531	31	重度	なし	回復	なし
	13701008	65	男	白人	50	冠動脈狭窄	75	4	重度	なし	回復	なし
					50	予防	75	4	重度	なし	回復	なし
					50	縦隔リンパ節腫脹	118	9	重度	なし	回復	なし
					50	肺門リンパ節腫脹	118	9	重度	なし	回復	なし
					50	医療機器埋込み	319	8	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					50	心筋虚血	319	8	重度	なし	回復	なし
					50	心房細動	382	4	中等度	なし	回復	なし
					50	声帯障害	671	3	重度	なし	回復	なし
	13701009	76	男	白人	50	冠動脈硬化症	42	2	重度	なし	回復	なし
	13701010	57	男	白人	50	冠動脈狭窄	102	5	重度	なし	回復	なし
					50	冠動脈疾患	102	5	重度	なし	回復	なし
	13701015	71	女	白人	25	糖尿病	203	7	中等度	なし	回復	なし
	13701018	66	男	白人	50	植込み型除細動器挿入	57	6	中等度	なし	回復	なし
					50	予防	57	6	中等度	なし	回復	なし
					50	心房細動	142	8	中等度	なし	回復	なし
	13701019	68	女	白人	25	肺新生物	176	11	重度	なし	回復	なし
	13721001	58	男	白人	25	不安	171	6	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	304	12	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	724	8	軽度	なし	回復	なし
					25	呼吸困難	877	7	中等度	なし	回復	
	13761004	77	男	白人	50	胸痛	97	1	中等度	なし	回復	なし
	13781002	79	男	白人	50	高カリウム血症	377	21	軽度	あり	回復	一時中止
	13831003	84	男	白人	25	うっ血性心不全	92	4	重度	なし	回復	投与中止
					25	心不全	102	79	重度	なし	回復	投与中止
	13831006	59	男	白人	50	高カリウム血症	65	4	重度	なし	回復	なし
					50	心室性頻脈	65	4	重度	なし	回復	なし
	13841002	83	男	白人	25	蜂巣炎	330	80	中等度	なし	回復	なし
					25	菌血症	331	19	中等度	なし	回復	なし
	13861001	70	女	黒人	25	死亡	134	1	重度	なし	回復*	なし
	13881005	71	男	白人	25	腱断裂	124	18	重度	なし	回復	なし
	13921002	89	女	白人	50	うつ病	657		重度	なし	未回復	なし
					50	自殺企図	657	1	重度	なし	回復	なし
	13921011	81	男	白人	25	ＩＮＲ増加	125	3	重度	なし	回復	なし
					25	胃腸出血	125	3	重度	なし	回復	なし
	13961002	71	男	白人	50	埋込み部位感染	215	19	重度	なし	回復	一時中止
					50	肺炎	365	36	重度	なし	回復	なし
					50	ファーター膨大部の悪性新生物	444		重度	なし	未回復	なし
					50	心不全	595	3	中等度	なし	回復	なし
	13961005	61	男	白人	25	関節鏡検査	356	1	中等度	なし	回復	なし
	14011004	59	男	白人	50	胸痛	181	10	中等度	なし	回復	なし
					50	胸痛	190		中等度	なし	未回復	なし
					50	不整脈	566	1	重度	なし	回復	なし
	14091004	76	男	アジア人	12.5	呼吸困難	4	7	軽度	なし	回復	なし
					12.5	脳梗塞	309	12	重度	なし	回復	一時中止
	14121002	77	女	白人	50	肺新生物	72	1	中等度	なし	回復	一時中止
					50	気胸	72	4	中等度	なし	回復	一時中止
	14121005	86	男	白人	50	失神	133	1	軽度	なし	回復	なし
	14141002	61	男	アジア人	25	うっ血性心不全	24	6	重度	あり	回復	一時中止
	14141006	71	男	アジア人	25	痛風性関節炎	57	11	重度	なし	回復	なし
					50	腎機能障害	421	2	重度	あり	回復	投与中止
	14141009	58	男	アジア人	25	うっ血性心不全	88	30	重度	なし	回復	投与中止

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	14151005	75	男	白人	50	心房細動	96	90	中等度	なし	回復	なし
					50	うっ血性心不全	185	178	重度	なし	回復	なし
					50	呼吸不全	187	7	重度	なし	回復	なし
					50	死亡	362	1	重度	なし	回復*	投与中止
	14171003	85	男	白人	25	急性腎不全	786	5	重度	なし	回復	なし
	14171012	79	男	白人	50	左脚ブロック	282	3	重度	なし	回復	なし
	14181005	73	男	白人	25	変形性関節症	241	4	重度	なし	回復	なし
	14231005	66	男	白人	50	心不全	239	2	中等度	なし	回復	なし
					50	横隔膜障害	267	3	重度	なし	回復	なし
					50	心室性頻脈	411	4	重度	なし	回復	なし
					50	うっ血性心不全	424	2	重度	なし	回復	なし
					50	心室性頻脈	424	2	重度	なし	回復	なし
					50	貧血	449	2	重度	なし	回復	なし
					50	うっ血性心不全	449	6	重度	なし	回復	なし
					50	心室性頻脈	449	6	重度	なし	回復	なし
	14231008	71	女	白人	25	敗血症性ショック	122	25	重度	なし	回復	なし
					25	多臓器不全	133	59	重度	なし	回復	投与中止
					25	ブドウ球菌性肺炎	174	10	重度	なし	回復	なし
	14231012	72	男	白人	25	失神	23	2	重度	なし	回復	なし
	14291001	72	男	白人	50	死亡	492	1	重度	なし	回復*	なし
	14311001	59	男	白人	25	胸痛	280	3	中等度	なし	回復	なし
					25	頻脈	280	368	中等度	なし	回復	なし
	14321001	78	男	白人	25	左室不全	162	1	重度	なし	回復	一時中止
					25	低血圧	162	1	重度	なし	回復	一時中止
	14331005	76	男	白人	50	急性腎不全	371	12	重度	あり	回復	投与中止
	14351001	85	男	白人	25	心不全	25	10	中等度	なし	回復	投与中止
					25	脳血管発作	25	10	重度	なし	回復	なし
	14361001	89	男	その他（ヒスパニック系）	25	心不全	75	4	重度	なし	回復	なし
					25	腎不全	78	6	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	416	4	中等度	なし	回復	なし
	14361002	73	男	その他（ヒスパニック系）	25	心房粗動	146	1	重度	なし	回復	なし
					25	不安定狭心症	146	1	重度	なし	回復	なし
					25	心房細動	164	5	中等度	なし	回復	なし
					25	心筋梗塞	476	1	重度	なし	回復	なし
					25	心原性ショック	476		重度	なし	未回復	なし
	14431002	75	男	白人	25	筋痙縮	67	2	軽度	なし	回復	なし
					25	高カリウム血症	67	2	軽度	あり	回復	なし
					25	腎機能障害	67	2	中等度	あり	回復	なし
	14431004	74	女	白人	25	頚椎骨折	134		中等度	なし	未回復	なし
					25	頚部痛	134		中等度	なし	未回復	なし
	14461001	83	男	白人	50	肺炎	411	7	重度	なし	回復	一時中止
	14541002	75	男	白人	12.5	硬膜下血腫	414	2	重度	なし	回復	なし
					12.5	転倒	414	2	重度	なし	回復	なし
	14551018	64	男	白人	25	腎機能障害	102	2	中等度	なし	回復	なし
					25	完全房室ブロック	102	3	重度	なし	回復	なし
					25	完全房室ブロック	102	3	重度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	14601004	58	女	白人	25	心室性頻脈	85	1	中等度	なし	回復	なし
					25	血中ブドウ糖増加	364	5	重度	なし	回復	なし
	14651002	68	男	白人	25	心不全	539	16	中等度	なし	回復	投与中止
	14681008	68	女	その他（ヒスパニック系）	50	血尿	372	7	重度	なし	回復	一時中止
	14681009	66	女	その他（ヒスパニック系）	12.5	心原性ショック	240		重度	なし	未回復	なし
	14681013	74	男	その他（ヒスパニック系）	25	心房細動	170	5	中等度	なし	回復	一時中止
					25	心房細動	179	2	中等度	なし	回復	一時中止
					25	慢性心不全	179	2	中等度	なし	回復	なし
					25	急性胆嚢炎	181	8	中等度	なし	回復	一時中止
					25	急性膵炎	255		重度	なし	未回復	投与中止
	14681015	67	女	その他（ラテン・ヒスパニック系）	50	脳血管発作	253	5	重度	なし	回復	一時中止
	14751004	66	女	白人	12.5	心不全	54		重度	なし	未回復	なし
	14751006	62	男	白人	50	心不全	420	13	中等度	なし	回復	なし
					50	心停止	455		重度	なし	未回復	なし
	14761008	82	女	白人	25	上室性頻脈	1	5	中等度	なし	回復	なし
	14791005	65	男	その他（ヒスパニック系）	12.5	植込み型除細動器挿入	458	2	軽度	なし	回復	なし
	14791007	63	男	黒人	50	心不全	344	3	中等度	なし	回復	なし
	14801001	86	男	白人	12.5	腎不全	16	7	中等度	なし	回復	一時中止
					12.5	心不全	16	25	中等度	なし	回復	一時中止
					12.5	腎不全	32		重度	なし	未回復	なし
	14841001	62	男	白人	50	洞性頻脈	243	1	軽度	なし	回復	なし
					50	胸痛	267	1	中等度	なし	回復	なし
	14841003	78	男	黒人	50	胃腸出血	51	6	中等度	なし	回復	なし
	14881001	70	男	白人	12.5	頻脈	26		重度	なし	未回復	なし
					25	心臓アブレーション	245	2	軽度	なし	回復	なし
	14881006	70	男	白人	25	うっ血性心不全	135		重度	なし	未回復	なし
					25	腎不全	138		重度	あり	未回復	投与中止
	14881011	66	女	黒人	25	心不全	55	5	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	70	4	重度	なし	回復	なし
	15001001	68	男	白人	50	冠動脈疾患	223	4	重度	なし	回復	なし
	15031001	73	女	白人	25	心不全	210	3	中等度	なし	回復	なし
	15151002	55	男	白人	50	意識消失	150	2	重度	なし	回復	なし
	20001001	76	男	白人	25	前立腺新生物	28		重度	なし	未回復	投与中止
					25	ＩＮＲ増加	45	3	中等度	なし	回復	なし
					50	認知症	219	66	中等度	なし	回復	なし
					50	認知症	314	23	中等度	なし	回復	なし
	20001005	81	男	白人	25	心不全	146	1	重度	なし	回復	なし
	20001009	83	男	白人	25	錯乱状態	289		中等度	なし	未回復	投与中止
					25	心不全	439	12	重度	なし	回復	なし
					25	敗血症	1071	7	中等度	なし	回復	なし
					25	全身健康状態低下	1077	1	重度	なし	回復	なし
	20001012	71	女	白人	25	高カリウム血症	6	2	軽度	あり	回復	投与中止
					25	心不全	10		重度	なし	未回復	なし
					25	腎機能障害	11		重度	なし	未回復	なし
	20001014	63	男	白人	25	胸痛	2	4	軽度	なし	回復	一時中止
					25	失神	40	1	軽度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	20021001	80	男	白人	25	高カリウム血症	183	2	重度	あり	回復	一時中止
					25	気管支障害	183	4	中等度	あり	回復	一時中止
					25	心不全	500	6	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	709	20	重度	なし	回復	一時中止
					25	前立腺癌	960		重度	なし	未回復	なし
					25	死亡	1521		重度	なし		
	20021003	68	男	白人	12.5	胸痛	362	5	中等度	なし	回復	なし
					12.5	胸痛	540	22	重度	なし	回復	なし
					12.5	植込み型除細動器挿入	555	7	軽度	なし	回復	なし
					12.5	胸痛	858	11	中等度	なし	回復	なし
					12.5	胸痛	914	7	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	1032	21	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	1236	6	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	1252	3	中等度	なし	回復	なし
					12.5	喀血	1289	43	中等度	なし	回復	なし
	20021005	66	男	白人	12.5	湿性咳嗽	638	68	中等度	なし	回復	投与中止
	20021006	69	男	白人	25	高カリウム血症	785	2	中等度	あり	回復	一時中止
					25	腎不全	785	2	中等度	あり	回復	なし
	20021012	66	男	白人	25	心不全	126	10	重度	なし	回復	一時中止
					25	心停止	149		重度	なし	未回復	なし
	20021013	74	男	白人	25	急性肺水腫	110		重度	なし	未回復	投与中止
	20021014	78	男	白人	12.5	高カリウム血症	7	7	中等度	あり	回復	投与中止
	20021017	73	男	白人	25	過量投与	350	4	中等度	なし	回復	一時中止
					25	心不全	350	15	中等度	なし	回復	一時中止
					25	医療機器機能不良	489	15	重度	なし	回復	一時中止
					25	心筋虚血	684	2	中等度	なし	回復	なし
					25	意識消失	715	1	中等度	なし	回復	なし
					25	脳振盪	715	1	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	750	7	重度	なし	回復	なし
					25	静脈血栓症	750	7	中等度	なし	回復	なし
					25	医療機器機能不良	861	3	軽度	なし	回復	なし
	20021019	70	男	白人	25	植込み型除細動器挿入	134	3	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心血管障害	278	14	中等度	なし	回復	なし
					12.5	呼吸困難	453	6	軽度	なし	回復	一時中止
					12.5	心不全	453	95	中等度	なし	回復	一時中止
	20021022	84	女	白人	12.5	心筋梗塞	59	6	中等度	なし	回復	一時中止
	20021032	58	男	白人	12.5	心臓移植	133	23	重度	なし	回復	投与中止
	20051001	72	男	白人	50	失神	288	1	軽度	なし	回復	なし
					50	心不全	730	22	重度	なし	回復	なし
					50	呼吸困難	1371	6	中等度	なし	回復	なし
プラセボ	10011002	66	男	白人	0	胸痛	722	6	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	977	6	中等度	なし	回復	なし
	10011008	60	男	白人	0	心停止	965	1	重度	なし	回復	なし
	10011009	61	男	白人	0	心不全	94	1	重度	なし	回復	なし
	10011012	66	男	白人	0	心臓再同調療法	1171	1	中等度	なし	回復	なし
	10011016	70	男	白人	0	心室性頻脈	770	1	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	心臓再同調療法	775	1	軽度	なし	回復	なし
					0	心房粗動	985	3	重度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	1033	2	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1051	6	重度	なし	回復	なし
	10011018	66	女	白人	0	高血圧	669	2	中等度	なし	回復	なし
	10011021	72	男	白人	0	徐脈	442	26	中等度	なし	回復	なし
					0	心臓再同調療法	467	1	中等度	なし	回復	なし
	10011023	65	男	白人	0	高カリウム血症	66	8	中等度	あり	回復	一時中止
					0	高カリウム血症	85	28	中等度	あり	回復	投与中止
	10021004	64	男	白人	0	心室性頻脈	447	9	中等度	なし	回復	なし
					0	植込み型除細動器挿入	455	15	中等度	なし	回復	なし
					0	心室細動	763	11	重度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	763	11	重度	なし	回復	なし
					0	心肺不全	773	1	重度	なし	回復	投与中止
	10021009	54	女	白人	0	急性胆嚢炎	59	6	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	120	56	中等度	なし	回復	なし
	10041004	64	男	白人	0	結腸癌	901	25	重度	なし	回復	なし
	10051005	76	男	白人	0	末梢性浮腫	29	6	中等度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	79	19	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	147	1	重度	なし	回復	なし
	10061002	78	男	白人	0	気管支炎	390	7	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	746	10	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	856	10	中等度	なし	回復	一時中止
					0	糖尿病	1083	64	中等度	なし	回復	なし
					0	胃腸出血	1253	78	軽度	なし	回復	なし
	10161002	67	男	アジア人	0	狭心症	392	3	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	392	5	重度	なし	回復	投与中止
					0	心房細動	392	5	重度	なし	回復	なし
					0	腎不全	392	5	中等度	なし	回復	なし
					0	高カリウム血症	396	1	軽度	なし	回復	なし
					0	代謝性アシドーシス	396	1	中等度	なし	回復	なし
	10161003	61	女	アジア人	0	心不全	56	10	重度	なし	回復	投与中止
	10161006	59	男	アジア人	0	下気道感染	1033	12	重度	なし	回復	投与中止
					0	左室不全	1036	9	重度	なし	回復	投与中止
	10161008	87	男	アジア人	0	心不全	66		重度	なし	未回復	なし
	10161009	70	女	アジア人	0	脳血管発作	329	64	重度	なし	回復	なし
					0	左室不全	708	2	重度	なし	回復	投与中止
					0	低血圧	708	2	中等度	なし	回復	投与中止
					0	急性冠動脈症候群	708	9	中等度	なし	回復	投与中止
	10161014	61	男	アジア人	0	死亡	131		重度	なし	未回復	なし
	10161020	65	女	アジア人	0	低血糖症	285	3	重度	なし	回復	なし
					0	不安定狭心症	379		重度	なし	未回復	なし
					0	左室不全	536	19	重度	なし	回復	なし
					0	狭心症	555	1	重度	なし	回復	投与中止
					0	心突然死	555		重度	なし	未回復	なし
	10171001	75	女	アジア人	0	下気道感染	245	4	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	左室不全	245	4	中等度	なし	回復	なし
					0	左室不全	846	7	軽度	なし	回復	なし
					0	下気道感染	846	10	軽度	なし	回復	なし
					0	死亡	877		重度	なし	未回復	なし
					0	心筋梗塞	877		重度	なし	未回復	なし
	10171002	76	男	アジア人	0	不全単麻痺	152	130	軽度	なし	回復	なし
	10171007	60	男	アジア人	0	大腿骨骨折	81	88	中等度	なし	回復	なし
	10171008	66	女	アジア人	0	左室不全	18	17	重度	なし	回復	なし
					0	感染	20	10	軽度	なし	回復	なし
					0	腎不全	23	23	重度	なし	回復	投与中止
	10171009	74	男	アジア人	0	失神	840	3	軽度	なし	回復	なし
	10171013	63	男	アジア人	0	左室不全	198	9	重度	なし	回復	なし
	10181003	67	男	アジア人	0	急性左室不全	283	5	中等度	なし	回復	投与中止
	10181009	60	女	アジア人	0	死亡	388		重度	なし	未回復	なし
	10181011	64	男	アジア人	0	急性肺水腫	35	5	重度	なし	回復	なし
					0	急性肺水腫	44	12	重度	なし	回復	一時中止
					0	急性肺水腫	63	8	重度	なし	回復	なし
					0	急性冠動脈症候群	63		重度	なし	未回復	なし
					0	急性肺水腫	73		重度	なし	未回復	なし
					0	心停止	73		重度	なし	未回復	なし
	10181014	84	男	アジア人	0	尿路感染	45	8	中等度	なし	回復	なし
					0	良性前立腺肥大症	47	6	中等度	なし	回復	なし
					0	急性肺水腫	78	5	重度	なし	回復	なし
	10181019	55	男	アジア人	0	心不全	120	7	重度	なし	回復	なし
	10181025	69	男	アジア人	0	慢性閉塞性肺疾患	9	4	重度	なし	回復	なし
					0	死亡	71	1	重度	なし	回復*	なし
	10181027	65	男	アジア人	0	大腿骨骨折	113		重度	なし	未回復	なし
					0	死亡	116	1	重度	なし	回復*	なし
	10191005	78	男	アジア人	0	心不全	3	9	重度	なし	回復	一時中止
					0	高カリウム血症	6	1	中等度	あり	回復	一時中止
					0	高カリウム血症	25		中等度	なし	未回復	一時中止
					0	心不全	30		中等度	なし	未回復	一時中止
					0	急性腎不全	33		重度	なし	未回復	なし
					0	不整脈	33		重度	なし	未回復	一時中止
					0	呼吸不全	34		重度	なし	未回復	一時中止
					0	肺水腫	34		重度	なし	未回復	一時中止
	10191007	59	男	アジア人	0	高血糖	12	91	中等度	なし	回復	なし
					0	半盲	72	31	重度	なし	回復	なし
					0	痙攣	72	31	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	131	11	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	191	17	重度	なし	回復	なし
	10211006	61	男	アジア人	0	呼吸困難	81	4	軽度	なし	回復	なし
					0	気道感染	83	4	重度	なし	回復	なし
	10211008	74	男	アジア人	0	心不全	73	3	重度	なし	回復	投与中止
	10211010	59	男	アジア人	0	心不全	63	2	重度	あり	回復	投与中止
					0	心不全	112		重度	なし	未回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	10211016	60	女	アジア人	0	下気道感染	305	8	重度	なし	回復	なし
					0	急性肺水腫	305	8	重度	なし	回復	投与中止
	10211018	60	男	アジア人	0	脳血管発作	315	3	重度	なし	回復	なし
	10211021	64	男	アジア人	0	不安定狭心症	854	6	重度	なし	回復	なし
	10211027	69	男	アジア人	0	心突然死	43		重度	なし	未回復	なし
	10241004	76	男	アジア人	0	急性肺水腫	116	11	重度	なし	回復	投与中止
	10241007	75	女	アジア人	0	突然死	618		重度	なし	未回復	なし
	10241008	71	男	アジア人	0	低血圧	652	5	軽度	なし	回復	一時中止
	10241011	55	男	アジア人	0	動悸	315	1	軽度	なし	回復	一時中止
					0	動悸	439	1	中等度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	533	7	重度	なし	回復	投与中止
	10241014	83	女	アジア人	0	心筋梗塞	21	2	中等度	なし	回復	なし
					0	死亡	22		重度	なし	未回復	なし
	10241019	70	女	アジア人	0	急性左室不全	35	10	重度	なし	回復	投与中止
	10241021	70	男	アジア人	0	呼吸困難	128		中等度	なし	不明	一時中止
	10251001	78	男	アジア人	0	無力症	127	3	軽度	なし	回復	なし
					0	無力症	176	3	軽度	なし	回復	なし
					0	突然死	405	1	重度	なし	回復*	なし
	10251002	62	女	アジア人	0	転移性肺癌			重度	なし	不明	投与中止
					0	下気道感染	391	12	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	415	10	重度	なし	回復	なし
	10251006	72	男	アジア人	0	胸痛	221	9	中等度	なし	回復	なし
					0	不安定狭心症	230	12	中等度	なし	回復	一時中止
					0	不整脈	241	1	重度	なし	回復	なし
	10251009	65	男	アジア人	0	心不全	512	12	重度	なし	回復	なし
					0	不安定狭心症	792	3	重度	なし	回復	なし
					0	不安定狭心症	796	6	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	858	2	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1101	14	重度	なし	回復	なし
					0	死亡	1127	1	重度	なし	回復*	なし
	10251015	61	男	アジア人	0	死亡	964	1	重度	なし	回復*	なし
	10251016	68	男	アジア人	0	敗血症	236	9	重度	なし	回復	一時中止
	10251021	67	男	アジア人	0	不整脈	21	1	重度	なし	回復	一時中止
	10251022	62	男	アジア人	0	突然死	420	1	重度	なし	回復*	なし
	10251032	56	男	アジア人	0	交通事故	399	10	重度	なし	回復	なし
					0	頭部損傷	399	10	重度	なし	回復	一時中止
	10331002	61	男	その他（マオリ族）	0	心室性頻脈	138	1	重度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	163	1	重度	なし	回復	なし
					0	胸痛	167	5	中等度	なし	回復	なし
					0	胸痛	217	3	中等度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	335	1	重度	なし	回復	なし
					0	滑液包炎	371	4	重度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	376	1	重度	なし	回復	なし
					0	冠動脈硬化症	385	1	重度	なし	回復	なし
	10331004	47	男	白人	0	徐脈性不整脈	782	10	中等度	なし	回復	なし
	10331014	71	女	白人	0	心不全	181	2	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	肺炎	181	7	中等度	なし	回復	なし
	10331015	61	男	白人	0	気道感染	81	9	中等度	なし	回復	なし
	10371003	57	男	その他（ヒスパニック系）	0	左脚ブロック	184	1	軽度	なし	回復	投与中止
	10371007	60	男	その他（ヒスパニック系）	0	脳出血	450		重度	なし	未回復	なし
					0	裂傷	450		重度	なし	未回復	なし
	10381002	62	男	その他（ヒスパニック系）	0	心突然死	590	1	重度	なし	回復*	投与中止
	10381003	82	男	その他（ヒスパニック系）	0	心不全	162	7	中等度	なし	回復	投与中止
					0	尿路感染	162		軽度	なし	未回復	なし
					0	心突然死	168		重度	なし	未回復	なし
	10381005	78	男	その他（ヒスパニック系）	0	胆管炎	756		重度	なし	未回復	投与中止
					0	敗血症性ショック	759	6	重度	なし	回復	なし
	10381008	78	男	その他（ヒスパニック系）	0	肺炎	618	7	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	658		中等度	なし	未回復	なし
					0	肺炎	665		重度	なし	未回復	なし
	10381011	68	女	その他（ヒスパニック系）	0	胸痛	42	10	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	42	10	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	143	3	中等度	なし	回復	なし
					0	心房細動	143	3	中等度	なし	回復	なし
	10491001	71	女	白人	0	死亡	1000	1	重度	なし	回復*	なし
	10491006	70	男	白人	0	不安定狭心症	179	18	重度	なし	回復	なし
					0	肺の悪性新生物	198	406	重度	なし	回復	なし
					0	喀血	598	6	重度	なし	回復	なし
	10491011	73	女	白人	0	肝転移	487	466	重度	なし	回復	なし
	10491012	77	女	白人	0	心不全	40	10	重度	なし	回復	投与中止
	10491021	86	男	白人	0	リンパ浮腫	1171	6	軽度	なし	回復	なし
	10491025	60	男	白人	0	死亡	497	1	重度	なし	回復*	投与中止
	10491033	77	男	白人	0	胸痛	868	47	軽度	なし	回復	なし
					0	上室性頻脈性不整脈	1100	7	中等度	なし	回復	なし
	10491040	82	男	白人	0	心不全	152	13	重度	なし	回復	なし
					0	高カリウム血症	250	9	軽度	あり	回復	投与中止
	10511004	61	男	白人	0	心不全	65	11	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	196	17	重度	なし	回復	なし
	10511006	74	男	白人	0	心不全	142	14	重度	なし	回復	なし
					0	気管支炎	183	17	重度	なし	回復	なし
					0	不整脈	183	33	重度	なし	回復	減量
					0	心不全	222	22	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	273	63	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	384	4	重度	なし	回復	なし
	10521004	86	女	白人	0	心不全	140	47	重度	なし	回復	なし
					0	末梢動脈閉塞性疾患	184	3	重度	なし	回復	なし
					0	肺塞栓症	186	1	重度	なし	回復	投与中止
	10521005	68	女	白人	0	心不全	85	14	重度	なし	回復	なし
	10531003	62	男	白人	0	大動脈弁疾患	27	422	重度	なし	回復	なし
					0	尿路感染	822		中等度	なし	回復	なし
					0	大動脈解離	828	1	重度	なし	回復	投与中止
	10531008	76	男	白人	0	心室性不整脈	3	2	重度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	心不全	12	10	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	89	5	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	139	6	重度	なし	回復	なし
					0	胸痛	309	3	重度	なし	回復	なし
					0	心臓ペースメーカー挿入	549	9	中等度	なし	回復	なし
	10531009	62	女	白人	0	心室性頻脈性不整脈	8	6	中等度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	54	11	重度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	400	17	中等度	なし	回復	投与中止
	10551002	84	女	白人	0	心不全	1107	9	重度	なし	回復	なし
					0	肺水腫	1107	9	重度	なし	回復	なし
					0	不安定狭心症	1107	9	重度	なし	回復	なし
					0	胃炎	1360	8	中等度	なし	回復	なし
					0	過形成	1360	8	中等度	なし	回復	なし
	10551004	87	男	白人	0	第二度房室ブロック	251	32	重度	なし	回復	なし
					0	脳血管発作	1109	7	軽度	なし	回復	一時中止
	10571001	71	男	白人	0	心室性不整脈	404	16	重度	なし	回復	なし
					0	心房細動	404	18	重度	なし	回復	なし
					0	胆管結石	1105	26	重度	なし	回復	なし
					0	急性胆管炎	1326	8	重度	なし	回復	なし
	10571002	85	男	白人	0	心不全	533	8	重度	なし	回復	なし
					0	肺炎	533	8	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	629	16	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	678	1	重度	なし	回復	なし
	10571005	80	男	白人	0	急性心筋梗塞	191	13	重度	なし	回復	減量
					0	不安定狭心症	393	30	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	439	8	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	678	9	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	716	8	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	842	13	重度	なし	回復	なし
					0	肺炎	1047	10	重度	なし	回復	なし
					0	肺炎	1142	9	重度	なし	回復	なし
	10571006	73	男	白人	0	腹痛	388	8	重度	なし	回復	なし
	10571009	68	男	白人	0	心不全	582	13	重度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	603	9	重度	なし	回復	なし
	10581003	79	女	白人	0	心不全	32	1	重度	なし	回復	なし
	10641006	61	女	白人	0	急性心不全	105	16	中等度	なし	回復	投与中止
	10651002	74	男	白人	0	心不全	141	9	軽度	なし	回復	なし
	10651003	66	男	白人	0	死亡	786	1	重度	なし	回復*	なし
	10651007	64	女	白人	0	心不全	692	21	中等度	なし	回復	なし
	10691001	86	男	白人	0	外傷性血尿	1064	5	中等度	なし	回復	投与中止
					0	心停止	1175	1	重度	なし	回復	なし
	10711005	63	男	白人	0	骨髄炎	272	23	重度	なし	回復	なし
	10711007	60	男	白人	0	脳血管発作	1269	11	重度	なし	回復	なし
	10711009	73	男	白人	0	慢性骨髄性白血病	736		重度	なし	未回復	投与中止
	10711010	69	男	白人	0	尿路性敗血症	589	12	重度	なし	回復	なし
	10731002	74	男	白人	0	肺炎	602	31	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	10731011	76	男	白人	0	心不全	186	5	重度	なし	回復	なし
	10731012	66	男	白人	0	心房細動	163	7	重度	なし	回復	減量
	10731017	58	男	白人	0	突然死	114	1	重度	なし	回復*	なし
	10731018	67	男	白人	0	骨痛	571	41	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	577	35	重度	なし	回復	なし
	10741007	67	男	白人	0	末梢性虚血	962	34	重度	なし	回復	なし
					0	足切断	982	14	重度	なし	回復	なし
	10741008	63	男	白人	0	気管支肺炎	919	49	重度	なし	回復	なし
					0	植込み型除細動器挿入	1046	9	重度	なし	回復	なし
	10741010	82	女	白人	0	全身健康状態低下	294	23	重度	なし	回復	投与中止
					0	胆道新生物	294	50	重度	なし	回復	投与中止
	10741011	73	男	白人	0	肺の悪性新生物	51	103	重度	なし	回復	なし
	10741019	65	男	白人	0	皮膚障害	386	34	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	411	9	重度	なし	回復	投与中止
	10741021	59	男	白人	0	股関節形成	606	11	重度	なし	回復	なし
	10741022	73	男	白人	0	心不全	212	49	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	415	2	重度	なし	回復	なし
					0	死亡	416	1	重度	なし	回復*	なし
	10751003	69	男	白人	0	心室細動	510	6	重度	なし	回復	投与中止
	10751004	73	男	白人	0	心室細動	61	31	重度	なし	回復	投与中止
					0	心房細動	61	31	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	596	15	重度	なし	回復	なし
					0	心房細動	596	15	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	629	38	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	696	8	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	836	13	重度	なし	回復	なし
	10761001	61	男	白人	0	不整脈	663	8	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	728	10	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1031	4	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1091	8	重度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	1141	59	中等度	なし	回復	なし
	10761004	72	女	白人	0	股関節形成	370	14	中等度	なし	回復	なし
	10761006	60	男	白人	0	末梢性虚血	31	24	重度	なし	回復	なし
	10761012	72	男	白人	0	冠動脈血栓症	739	1	重度	なし	回復	投与中止
	10801003	83	男	白人	0	コントロール不良の糖尿病	550	16	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	661	10	重度	なし	回復	なし
					0	気管支肺炎	1082	51	重度	なし	回復	一時中止
					0	胸水症	1082	51	重度	なし	回復	一時中止
	10811006	59	女	白人	0	動悸	425	1	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	842	28	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	891	10	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	979	9	重度	なし	回復	なし
					0	死亡	994	1	重度	なし	回復*	なし
	10811007	60	男	白人	0	心室性頻脈	25	1	重度	なし	回復	なし
	10811010	59	男	白人	0	気道感染	519	14	重度	なし	回復	なし
					0	胸水	519	14	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	腺癌	532	45	重度	なし	回復	投与中止
	10811012	80	男	白人	0	失神	396	2	中等度	なし	回復	なし
	10821003	82	男	白人	0	肺炎	698	36	中等度	なし	回復	なし
					0	肺気腫	698		軽度	なし	未回復	なし
					0	貧血	700	76	軽度	なし	回復	なし
					0	肺炎	710	24	中等度	なし	回復	なし
					0	急性腎不全	710	389	中等度	なし	回復	なし
	10821005	69	男	白人	0	腎新生物	273		重度	なし	未回復	なし
					0	心不全	381	16	中等度	なし	回復	なし
	10831001	62	男	白人	0	心不全	16	23	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	143	10	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	183	11	重度	なし	回復	投与中止
	10831004	61	女	白人	0	肺炎	693	16	中等度	なし	回復	なし
	10841002	81	男	白人	0	気道感染	393	6	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	393	6	重度	なし	回復	なし
					0	気道感染	427	9	重度	なし	回復	なし
					0	気道感染	514	27	重度	なし	回復	一時中止
					0	偽膜性大腸炎	514	27	重度	なし	回復	一時中止
					0	低カリウム血症	571	10	重度	なし	回復	一時中止
	10841005	68	女	白人	0	心不全	172	8	重度	なし	回復	なし
					0	気道感染	760	8	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	760	8	重度	なし	回復	一時中止
					0	気道感染	775	17	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	775	17	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	1142	16	重度	なし	回復	なし
					0	肺高血圧症	1142	16	重度	なし	回復	なし
	10841009	65	男	白人	0	心不全	30	7	中等度	なし	回復	なし
					0	浮動性めまい	39	6	重度	なし	回復	一時中止
					0	低カリウム血症	65	3	重度	なし	回復	なし
	10851001	60	男	白人	0	死亡	41	1	重度	なし	回復*	なし
	10861002	86	女	白人	0	心不全	345	21	中等度	なし	回復	なし
					0	低カリウム血症	354	8	中等度	なし	回復	なし
					0	大動脈瘤	388	20	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	388	27	重度	なし	回復	なし
					0	肺炎	410	5	重度	なし	回復	なし
					0	膀胱炎	411	4	重度	なし	回復	なし
					0	敗血症性ショック	414	1	重度	なし	回復	なし
	10861003	62	男	白人	0	心不全	409	4	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	604	16	重度	なし	回復	なし
					0	心房細動	611	9	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	778	19	重度	なし	回復	一時中止
	10861008	69	女	黒人	0	胃腸炎	312	6	重度	なし	回復	なし
	10861010	80	男	白人	0	心不全	135	23	中等度	なし	回復	なし
					0	結腸新生物	150	21	重度	なし	回復	なし
	10871004	59	男	白人	0	鼠径ヘルニア	237	1	重度	なし	回復	なし
	10881001	69	女	白人	0	心不全	65	6	中等度	なし	回復	一時中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	心不全	133	20	中等度	なし	回復	なし
					0	植込み型除細動器挿入	140	1	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	188	11	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	198	4	中等度	なし	回復	なし
					0	貧血	198	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	389	5	中等度	なし	回復	なし
	10901001	70	男	白人	0	心不全	433	20	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	456	5	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	515	3	重度	なし	回復	なし
	10921002	65	女	白人	0	気管支炎	968	18	重度	なし	回復	なし
	10921006	75	男	白人	0	急性膵炎	232	5	重度	なし	回復	投与中止
	10931001	61	男	白人	0	肺炎	845	11	重度	なし	回復	一時中止
	10931004	77	男	白人	0	変形性関節症	759		中等度	なし	未回復	なし
	10931005	67	男	白人	0	植込み型除細動器挿入	301	1	中等度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	301	4	重度	なし	回復	投与中止
					0	うっ血性心不全	307	12	重度	なし	回復	なし
					0	医療機器合併症	422	10	重度	なし	回復	なし
	10931008	70	男	白人	0	大動脈狭窄	304	51	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	352	3	中等度	なし	回復	なし
					0	心房細動	357	1	中等度	なし	回復	なし
					0	脳血管発作	449	78	軽度	なし	回復	なし
	10941001	62	男	白人	0	心不全	408	5	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	509	3	中等度	なし	回復	投与中止
					0	虚血性心筋症	740		重度	なし	未回復	なし
	10941004	78	男	白人	0	心室性頻脈	195	8	中等度	なし	回復	投与中止
					0	膵炎	356	16	中等度	なし	回復	なし
					0	胆嚢炎	468	9	中等度	なし	回復	なし
					0	胆嚢炎	523	10	中等度	なし	回復	なし
	10951002	78	男	白人	0	心不全	141	7	中等度	なし	回復	なし
	10951004	67	女	白人	0	洞停止	80	11	重度	なし	回復	なし
					0	胸痛	139	2	中等度	なし	回復	なし
					0	低血糖症	238	4	軽度	なし	回復	なし
					0	リンパ節症	252	378	中等度	なし	回復	なし
					0	心房細動	606	4	中等度	なし	回復	なし
					0	異常行動	764	27	中等度	なし	回復	なし
					0	精神障害	764	27	中等度	なし	回復	なし
					0	低ナトリウム血症	764	27	中等度	なし	回復	なし
	10951009	65	男	白人	0	慢性閉塞性肺疾患	433	3	中等度	なし	回復	なし
	10961001	76	男	白人	0	心不全	96	11	中等度	なし	回復	なし
					0	結腸ポリープ	300	4	中等度	なし	回復	なし
					0	肺炎	828	3	重度	なし	回復	投与中止
	10961003	65	男	白人	0	憩室炎	1221	6	中等度	なし	回復	一時中止
					0	尿路感染	1221	6	中等度	なし	回復	一時中止
	10961006	75	女	白人	0	一過性脳虚血発作	3	1	中等度	なし	回復	なし
					0	高血圧クリーゼ	71	1	中等度	なし	回復	なし
					0	結腸ポリープ	96	1	中等度	なし	回復	一時中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	心不全	377	258	中等度	なし	回復	投与中止
					0	腎細胞癌	746	40	重度	なし	回復	なし
					0	逆流性食道炎	808	2	中等度	なし	回復	なし
					0	血圧上昇	852	8	中等度	なし	回復	なし
	10961009	77	男	白人	0	心突然死	540		重度	なし	未回復	なし
	10961010	60	男	白人	0	静脈不全	919	10	重度	なし	回復	一時中止
					0	皮膚潰瘍	919	10	中等度	なし	回復	一時中止
	10961017	74	男	白人	0	心不全	22	9	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	48	11	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	102	14	重度	なし	回復	なし
					0	心房細動	102	14	中等度	なし	回復	なし
					0	糖尿病	102	33	中等度	なし	回復	なし
					0	末梢動脈閉塞性疾患	262	16	重度	なし	回復	なし
					0	胃腸出血	306	5	中等度	なし	回復	なし
					0	糖尿病	306	5	中等度	なし	回復	なし
					0	急性腎不全	441	8	重度	なし	回復	なし
					0	貧血	441	8	重度	なし	回復	なし
	10961020	67	男	白人	0	高血圧	135	3	中等度	なし	回復	なし
	10971001	65	男	白人	0	心突然死	343		重度	なし	未回復	なし
	10971003	75	女	白人	0	虫垂炎	542	7	中等度	なし	回復	一時中止
					0	卵巣嚢胞	542	7	中等度	なし	回復	一時中止
	10971006	76	男	白人	0	心不全	374	7	中等度	なし	回復	なし
					0	心筋虚血	505	17	重度	なし	回復	投与中止
					0	白内障手術	605	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	665	11	重度	なし	回復	なし
	10971008	74	男	白人	0	心不全	630	18	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	724	13	中等度	なし	回復	なし
	10971010	70	女	白人	0	一過性脳虚血発作	657	5	中等度	なし	回復	なし
					0	頚動脈狭窄	657	5	中等度	なし	回復	なし
	10971011	79	男	白人	0	心不全	8	8	中等度	なし	回復	なし
	10971013	55	男	白人	0	心突然死	375	1	重度	なし	回復*	投与中止
	10971019	70	男	白人	0	静脈瘤	28	14	軽度	なし	回復	なし
					0	変形性関節症	28	14	軽度	なし	回復	なし
	11021004	67	男	白人	0	心不全	34	56	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	231	14	重度	なし	回復	なし
					0	心房細動	553	2	重度	なし	回復	なし
	11031001	69	男	白人	0	胸痛	159	2	中等度	なし	回復	なし
					0	呼吸困難	159	2	軽度	なし	回復	なし
					0	悪性黒色腫	426	24	軽度	なし	回復	なし
					0	ブドウ球菌感染	1162	25	中等度	なし	回復	なし
					0	脳梗塞	1183	3	軽度	なし	回復	なし
	11031003	74	男	白人	0	心筋症			重度	なし	回復	なし
					0	冠血管造影	163	2	中等度	なし	回復	なし
					0	狭心症	163	2	軽度	なし	回復	なし
					0	医療機器閉塞	164	1	軽度	なし	回復	なし
					0	脳血管発作	189	1	軽度	なし	回復	投与中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	心房細動	189		軽度	なし	未回復	投与中止
					0	脊柱管狭窄症	518	14	重度	なし	回復	なし
	11041001	75	男	白人	0	誤嚥性肺炎			重度	なし	未回復	なし
					0	不安定狭心症	279	11	中等度	なし	回復	なし
					0	心原性ショック	601	13	重度	なし	回復	なし
					0	低酸素性虚血性脳症	601	42	重度	なし	回復	なし
					0	急性腎不全	603		重度	なし	未回復	なし
					0	気管気管支炎	628	15	重度	なし	回復	なし
					0	敗血症性ショック	628	15	重度	なし	回復	なし
					0	多臓器不全	642	1	重度	なし	回復	なし
					0	敗血症性ショック	642	1	重度	なし	回復	なし
	11041004	76	女	白人	0	浮動性めまい	745	4	中等度	なし	回復	投与中止
	11051001	68	男	白人	0	狭心症	216	22	軽度	なし	回復	なし
					0	冠動脈狭窄	272	8	軽度	なし	回復	なし
					0	狭心症	272	8	軽度	なし	回復	なし
	11051007	60	男	白人	0	冠動脈疾患	394	3	中等度	なし	回復	なし
	11091002	62	男	白人	0	心室性頻脈	138	212	重度	なし	回復	なし
	11091004	64	男	白人	0	心不全	2	3	重度	なし	回復	なし
	11091006	67	男	白人	0	丹毒	1324	6	中等度	なし	回復	なし
	11091007	65	男	白人	0	仮性認知症	14	18	軽度	なし	回復	なし
					0	認知症	14	18	軽度	なし	回復	なし
	11091009	67	男	白人	0	坐骨神経痛			中等度	なし	未回復	なし
					0	脊柱管狭窄症	923		中等度	なし	未回復	なし
	11101001	64	男	白人	0	心不全	625	7	中等度	なし	回復	なし
	11101003	80	男	白人	0	転移性直腸癌			重度	なし	未回復	投与中止
					0	転倒	649	1	重度	なし	回復	なし
					0	上腕骨骨折	649	40	重度	なし	回復	なし
	11101009	79	男	白人	0	術後ヘルニア	42	9	中等度	なし	回復	なし
					0	睡眠時無呼吸症候群	1035	4	中等度	なし	回復	なし
	11101011	72	男	白人	0	慢性閉塞性肺疾患	65	90	軽度	なし	回復	なし
					0	びらん性胃炎	89	4	軽度	あり	回復	投与中止
					0	丹毒	89	66	軽度	なし	回復	なし
	11101016	79	男	白人	0	心不全	327		中等度	なし	未回復	なし
					0	低ナトリウム血症	327	5	重度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	331		中等度	なし	未回復	なし
	11101020	68	男	白人	0	脊髄障害	30	112	中等度	あり	回復	投与中止
					0	心不全	387	37	中等度	なし	回復	なし
					0	末梢動脈閉塞性疾患	671	18	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	778	10	中等度	なし	回復	なし
					0	気道感染	779	9	中等度	なし	回復	なし
	11101023	80	男	白人	0	心不全	845	29	中等度	なし	回復	なし
	11101024	69	男	白人	0	虚血性心筋症	182	78	中等度	なし	回復	なし
					0	ヘパリン起因性血小板減少症	254	6	中等度	なし	回復	なし
	11101026	63	女	白人	0	丹毒	665	13	中等度	なし	回復	なし
					0	心房細動	666	12	中等度	なし	回復	なし
	11101029	68	男	白人	0	心室細動	376	1	重度	なし	回復	一時中止

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	心不全	383	12	中等度	なし	回復	なし
					0	一過性脳虚血発作	392	1	中等度	なし	回復	なし
	11101035	71	女	白人	0	心室性頻脈	364	66	重度	なし	回復	なし
	11131001	65	男	白人	0	虚血性脳卒中	212	109	重度	なし	回復	なし
					0	腹痛	847	3	重度	なし	回復	なし
					0	肺炎	851		重度	なし	未回復	なし
	11131005	81	女	白人	0	大腿骨骨折	421	8	重度	なし	回復	なし
	11131006	61	男	白人	0	冠動脈狭窄	1103	131	軽度	なし	回復	なし
					0	胸痛	1103	131	軽度	なし	回復	なし
	11141001	80	男	白人	0	肺水腫	857	7	重度	なし	回復	なし
	11151003	64	男	白人	0	肺水腫	213	7	重度	なし	回復	投与中止
					0	僧帽弁修復	390	1	重度	なし	回復	なし
					0	僧帽弁置換	447	1	重度	なし	回復	なし
					0	脳血管発作	1330	1	重度	なし	回復	なし
	11151006	73	女	白人	0	胸痛	206	1	軽度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	1101	1	重度	なし	回復	投与中止
					0	心突然死	1152	1	重度	なし	回復*	なし
	11151008	73	男	白人	0	肺の悪性新生物	1189	1	重度	なし	回復	なし
	11151010	70	男	白人	0	心不全	1011	58	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1114	74	中等度	なし	回復	一時中止
	11161002	69	女	白人	0	失神	349	6	重度	なし	回復	なし
					0	徐脈性不整脈	349	6	重度	なし	回復	なし
	11161006	77	男	白人	0	肺水腫	58	2	重度	なし	回復	一時中止
					0	狭心症	58	10	重度	なし	回復	一時中止
					0	狭心症	229	4	重度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	229	28	重度	なし	回復	なし
					0	心停止	671		重度	なし	未回復	なし
	11181004	74	男	その他（黒人/白人）	0	急性心筋梗塞	1157	4	重度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	1157	4	重度	なし	回復	なし
					0	死亡	1160	1	重度	なし	回復*	なし
	11181009	72	女	黒人	0	血尿	192	8	重度	なし	回復	なし
	11191001	70	男	白人	0	不安定狭心症	480	12	重度	なし	回復	なし
					0	不整脈	480	12	重度	なし	回復	なし
	11191005	77	男	白人	0	気管支炎	136	7	重度	なし	回復	なし
					0	気管支炎	287	11	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	287	11	重度	なし	回復	なし
					0	気管支炎	378	15	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	378	15	重度	なし	回復	なし
					0	慢性気管支炎	494	14	重度	なし	回復	なし
					0	慢性閉塞性肺疾患	515	8	重度	なし	回復	なし
					0	気管支炎	687	4	重度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	973	73	重度	あり	回復	投与中止
					0	気管支炎	1316	10	重度	なし	回復	なし
	11191006	75	男	白人	0	膀胱手術	1149	3	軽度	なし	回復	なし
	11201001	64	男	白人	0	心不全	283	12	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	668	33	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	心不全	751		重度	なし	未回復	投与中止
					0	腎不全	763		重度	なし	未回復	投与中止
	11211003	67	男	白人	0	閉塞性臍径ヘルニア	666	4	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	778	10	中等度	なし	回復	なし
					0	冠血管造影	828	3	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	1165	9	重度	なし	回復	なし
	11211005	65	男	白人	0	急性心筋梗塞	294	1	重度	なし	回復	なし
	11221001	70	女	その他（ラテン・アメリカ系）	0	四肢膿瘍	247	9	中等度	なし	回復	なし
					0	四肢膿瘍	247	9	軽度	なし	回復	なし
					0	敗血症	1093	25	重度	なし	回復	なし
	11231001	68	男	白人	0	突然死	629	1	重度	なし	回復*	投与中止
	11231004	61	女	白人	0	急性心不全	667	2	重度	なし	回復	一時中止
					0	急性肺水腫	667	2	重度	なし	回復	一時中止
	11231007	56	男	黒人	0	心不全	255	10	重度	なし	回復	投与中止
	11241001	75	男	その他（ラテン系）	0	気道感染	84	2	重度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	85	1	重度	なし	回復	投与中止
					0	肺水腫	85	1	重度	なし	回復	なし
	11291001	62	女	白人	0	心筋梗塞	696	4	中等度	なし	回復	なし
					0	虚血	699	3	重度	なし	回復	なし
					0	心停止	1133		重度	なし	未回復	投与中止
	11291002	83	男	白人	0	失神	43	1	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	43		重度	なし	未回復	なし
					0	不整脈	44	1	中等度	なし	回復	なし
					0	心停止	52		重度	なし	未回復	なし
	11301001	68	男	白人	0	心室性頻脈	22	4	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	22	8	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1283	11	重度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	1391	13	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1482	35	重度	なし	回復	なし
	11301008	83	男	白人	0	大腿骨骨折	202		重度	なし	未回復	なし
					0	心停止	318		重度	なし	未回復	なし
	11321006	69	男	白人	0	脊髄虚血	141	1	中等度	あり	回復	なし
	11351003	59	男	白人	0	脳血管発作	149		重度	なし	未回復	投与中止
	11441002	63	男	白人	0	心不全	277	4	重度	なし	回復	なし
					0	失神	328	1	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	354		重度	なし	未回復	なし
	11441003	68	男	白人	0	下腹部痛	172	2	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	178	13	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	237	9	中等度	なし	回復	一時中止
					0	心室性頻脈	370	14	中等度	なし	回復	なし
					0	心房細動	370	14	中等度	なし	回復	なし
					0	処置後出血	383	15	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	440	8	重度	なし	回復	なし
					0	腹痛	817	32	重度	なし	回復	なし
	11461004	73	男	白人	0	不整脈			中等度	なし	回復	投与中止
	11461006	74	男	白人	0	一過性脳虚血発作	209	3	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	不整脈	701	7	重度	なし	回復	なし
					0	胸痛	989	5	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1036	7	中等度	なし	回復	
	11471002	60	男	白人	0	心不全	574	11	重度	なし	回復	なし
					0	急性心筋梗塞	872	7	重度	なし	回復	なし
					0	急性心筋梗塞	901	5	重度	なし	回復	なし
					0	末梢動脈閉塞性疾患	926		中等度	なし	未回復	なし
	11471005	68	男	白人	0	心不全	17	3	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	755	7	重度	なし	回復	なし
	11481002	83	男	白人	0	心不全	67	7	重度	なし	回復	投与中止
	11481004	64	男	白人	0	心室性頻脈	247	1	重度	なし	回復	なし
	11481009	62	男	白人	0	前立腺癌	510		重度	なし	未回復	なし
					0	喀血	789	15	中等度	なし	回復	なし
	11501004	62	女	白人	0	心不全	885		中等度	なし	未回復	なし
					0	腎機能障害	960	29	中等度	あり	回復	一時中止
					0	心不全	1019		重度	なし	未回復	なし
	11501009	64	男	白人	0	心室性頻脈	1097	6	中等度	なし	回復	なし
	11501013	72	男	白人	0	心不全	183	2	重度	なし	回復	投与中止
					0	失神	607	1	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	607	84	重度	なし	回復	なし
	11501016	61	男	白人	0	丹毒			中等度	なし	不明	なし
					0	肺塞栓症			重度	なし	不明	なし
	11501017	76	男	白人	0	敗血症性ショック			重度	なし	未回復	なし
					0	黄疸	616		中等度	なし	不明	なし
					0	腎癌	616		重度	なし	未回復	なし
	11501020	64	男	白人	0	死亡	517		重度	なし	未回復	なし
	11501025	69	男	白人	0	伝導障害	30	2	重度	なし	回復	なし
					0	一過性脳虚血発作	210		重度	なし	未回復	なし
					0	心不全	222		重度	なし	未回復	投与中止
	11501027	60	男	白人	0	脳虚血	840	8	中等度	なし	回復	なし
	11501029	63	男	白人	0	失神寸前の状態	33	5	重度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	33	5	重度	なし	回復	一時中止
					0	腎機能障害	240		中等度	あり	未回復	一時中止
					0	不安定狭心症	329	2	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	548	6	中等度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	548	6	中等度	あり	回復	投与中止
					0	胸痛	599	7	中等度	なし	回復	なし
	11501032	61	男	白人	0	心不全	177	11	中等度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	177		中等度	なし	未回復	なし
					0	心不全	394	6	中等度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	394	6	中等度	なし	回復	なし
					0	低血圧	617	3	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	771		重度	なし	未回復	なし
					0	感染	772		重度	なし	未回復	なし
					0	血管手術	781	1	中等度	なし	回復	なし
	11501033	67	男	白人	0	心不全	315	29	軽度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	11501034	63	男	白人	0	心不全	48	9	重度	なし	回復	なし
					0	胃腸管血管異形成	198	9	中等度	なし	回復	投与中止
					0	限局性感染	216	5	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	279		重度	なし	未回復	なし
					0	腎機能障害	279		中等度	なし	未回復	なし
					0	敗血症性ショック	286		重度	なし	未回復	なし
					0	全身性カンジダ	292		重度	なし	未回復	なし
	11501037	69	男	白人	0	心不全	270	5	中等度	なし	回復	なし
					0	失神	282	17	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	347	5	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	407	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	557	20	中等度	なし	回復	なし
					0	甲状腺機能亢進症	590		中等度	なし	未回復	なし
					0	感染	598	3	軽度	なし	回復	なし
					0	各種物質毒性	663	8	中等度	なし	回復	なし
	11521001	77	男	白人	0	失神寸前の状態	22	4	重度	なし	回復	なし
	11561002	60	男	白人	0	不安定狭心症	847	2	重度	なし	回復	なし
	11561003	75	男	白人	0	心不全	252	20	重度	なし	回復	投与中止
	11601003	68	男	白人	0	閉塞を伴う腹部ヘルニア	126	67	重度	なし	回復	一時中止
					0	血腫	160	3	重度	なし	回復	なし
					0	創傷感染	173	5	重度	なし	回復	なし
	11621002	76	男	白人	0	一過性脳虚血発作	115	1	重度	なし	回復	一時中止
					0	心室性頻脈	547	6	重度	なし	回復	投与中止
	11621003	69	男	白人	0	心突然死	67		重度	なし	未回復	なし
	11651001	73	女	白人	0	転倒	82	1	中等度	なし	回復	なし
					0	口唇損傷	82	62	中等度	なし	回復	なし
					0	挫傷	82	62	中等度	なし	回復	なし
					0	擦過傷	82	62	中等度	なし	回復	なし
					0	転倒	278	1	中等度	なし	回復	なし
					0	血腫	279	27	重度	なし	回復	なし
					0	挫傷	279	27	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	945	67	重度	なし	回復	なし
					0	死亡	1011	1	重度	なし	回復*	なし
	11651011	77	男	白人	0	心不全	322		重度	なし	未回復	投与中止
					0	死亡	377	1	重度	なし	回復*	なし
	11671002	77	男	白人	0	心室性頻脈	341	7	重度	なし	回復	なし
					0	気管支肺炎	709	10	重度	なし	回復	一時中止
					0	急性肺水腫	709	17	重度	なし	回復	一時中止
					0	心室性頻脈	712	1	重度	なし	回復	一時中止
					0	急性肺水腫	785	5	重度	なし	回復	増量
	11671005	71	男	白人	0	心室細動	228	1	重度	なし	回復	投与中止
					0	心停止	228	1	重度	なし	回復	投与中止
	11701003	72	男	白人	0	心不全	470	27	重度	なし	回復	一時中止
					0	腎機能障害	473		重度	なし	未回復	一時中止
					0	貧血	518	5	重度	なし	回復	なし
					0	貧血	549	3	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	貧血	588	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	590	2	中等度	なし	回復	一時中止
					0	高カリウム血症	596	1	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	596		中等度	なし	未回復	なし
					0	心不全	596	4	重度	なし	回復	一時中止
					0	腎不全	596	4	重度	なし	回復	なし
	11701006	63	男	白人	0	心不全	35	6	中等度	なし	回復	なし
					0	胸水	82	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	82	4	中等度	なし	回復	なし
					0	貧血	110	3	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	159	4	中等度	なし	回復	なし
					0	胸水	174	18	軽度	なし	回復	なし
					0	腫瘤	174	18	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	203	12	重度	なし	回復	なし
	11701010	71	男	白人	0	硬膜下出血	900	2	中等度	なし	回復	なし
					0	死亡	922	1	重度	なし	回復*	なし
					0	心不全	922	1	重度	なし	回復	なし
	11701013	76	男	白人	0	完全房室ブロック	9		重度	なし	未回復	なし
					0	死亡	490	1	重度	なし	回復*	なし
	11701015	76	男	黒人	0	心不全	381	1	重度	なし	回復	なし
	11701019	68	男	白人	0	コントロール不良の糖尿病	213	7	重度	なし	回復	なし
					0	コントロール不良の糖尿病	343	8	中等度	なし	回復	なし
					0	胆嚢炎	697	5	中等度	なし	回復	なし
					0	死亡	701	1	重度	なし	回復*	なし
	11701020	74	男	白人	0	呼吸困難	24	7	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	28	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	44	9	中等度	なし	回復	なし
					0	排尿困難	142	7	中等度	なし	回復	なし
					0	悪性新生物	207	50	中等度	なし	回復	なし
					0	関節結核	207	50	中等度	なし	回復	なし
					0	背部痛	207	50	重度	なし	回復	なし
					0	死亡	256	1	重度	なし	回復*	なし
	11701023	75	男	白人	0	心不全	525	3	中等度	なし	回復	なし
					0	末梢動脈瘤	578	7	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	787	12	中等度	なし	回復	なし
					0	心臓ペースメーカー挿入	829	8	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	883	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	912	6	中等度	なし	回復	なし
	11701029	71	男	白人	0	腎機能障害	160	19	中等度	なし	回復	なし
					0	多発性骨髄腫	160	19	中等度	なし	回復	なし
					0	死亡	205	1	重度	なし	回復*	なし
	11701032	62	男	白人	0	不安定狭心症	350	3	軽度	なし	回復	なし
					0	死亡	354	1	重度	なし	回復*	なし
	11701035	72	男	白人	0	心不全	11	3	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	21	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	354	3	中等度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	心不全	495	11	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	565	8	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	578	4	軽度	なし	回復	投与中止
	11701040	63	男	白人	0	死亡	258	1	重度	なし	回復*	なし
					0	大動脈瘤破裂	258	1	重度	なし	回復	なし
	11701046	61	男	白人	0	心不全	8	2	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	81	12	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	376	4	中等度	なし	回復	なし
	11701049	78	男	白人	0	鼡径部ヘルニア修復	56	5	軽度	なし	回復	なし
	11711001	75	男	アジア人	0	心房粗動	6	4	重度	なし	回復	なし
	11711002	62	男	アジア人	0	肝胆道系感染	483		重度	あり	未回復	一時中止
					0	急性腎不全	483		重度	なし	未回復	一時中止
					0	播種性血管内凝固	483		重度	なし	未回復	一時中止
					0	心筋梗塞	485		重度	なし	未回復	投与中止
	11711006	60	女	アジア人	0	急性心筋梗塞	19	5	重度	なし	回復	なし
					0	喘息	557	2	重度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	570	4	重度	なし	回復	なし
					0	喘息	570	4	重度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	618	5	重度	なし	回復	なし
					0	喘息	618	5	重度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	710	5	重度	なし	回復	なし
					0	喘息	710	5	重度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	808	6	重度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	1144	3	中等度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	1167	4	中等度	なし	回復	なし
	11711007	63	男	アジア人	0	失神	3	2	中等度	あり	回復	一時中止
					0	尿路性敗血症	982	4	中等度	あり	回復	一時中止
					0	失神	1043	2	中等度	なし	回復	一時中止
					0	足骨折	1125	13	中等度	なし	回復	一時中止
	11711014	60	男	アジア人	0	呼吸困難	366	1	中等度	なし	回復	なし
	11711017	74	女	アジア人	0	恥骨骨折	83	10	中等度	なし	回復	一時中止
	11721004	61	男	白人	0	心内膜炎	786	14	中等度	なし	回復	なし
	11731001	74	男	白人	0	尿路感染	470	10	重度	なし	回復	減量
					0	胃潰瘍	471	9	重度	なし	回復	減量
					0	大腸炎	471	9	重度	なし	回復	減量
					0	貧血	471	9	中等度	なし	回復	減量
					0	心突然死	860	1	重度	なし	回復*	なし
					0	心不全	860	1	重度	なし	回復	なし
	11731008	86	女	白人	0	気管支炎	630	12	重度	なし	回復	なし
	11731012	66	女	白人	0	心不全	501	26	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	611	1	重度	なし	回復	なし
	11731020	85	女	白人	0	心不全	150	16	重度	なし	回復	なし
	11731025	79	女	白人	0	心房細動	427	7	中等度	なし	回復	なし
	11781001	65	男	白人	0	心不全	179	3	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	216	20	重度	なし	回復	投与中止
	11791001	79	男	白人	0	肺水腫	351	1	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	心不全	720	11	中等度	なし	回復	投与中止
					0	肺水腫	720	11	中等度	なし	回復	投与中止
	11801003	73	男	白人	0	肺塞栓症	1205		重度	なし	未回復	なし
	11801005	76	女	白人	0	出血性十二指腸潰瘍	892	6	重度	なし	回復	なし
					0	肺炎	892	30	重度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	893	29	重度	なし	回復	なし
					0	心房細動	894	3	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1138	3	重度	なし	回復	投与中止
	11801012	71	男	白人	0	前立腺癌	588		重度	なし	未回復	なし
	11801016	69	男	白人	0	死亡	483	1	重度	なし	回復*	なし
	11851006	59	女	アジア人	0	上腹部痛	165	3	重度	なし	回復	なし
					0	嘔吐	165	3	重度	なし	回復	なし
					0	胸痛	347	3	重度	なし	回復	なし
					0	呼吸困難	347	3	重度	なし	回復	なし
	11851014	57	男	白人	0	突然死	199	1	重度	なし	回復*	なし
	11851023	56	女	アジア人	0	心不全	156	8	重度	なし	回復	なし
	11851027	64	男	アジア人	0	胸痛	38	5	中等度	なし	回復	なし
					0	急性冠動脈症候群	52	13	中等度	なし	回復	投与中止
	11861001	62	男	白人	0	死亡	1304		重度	なし	不明	投与中止
	11861003	60	女	黒人	0	心不全	26	7	中等度	なし	回復	なし
					0	上腹部痛	38	5	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	38	5	中等度	なし	回復	なし
					0	嘔吐	38	5	中等度	なし	回復	なし
	11861006	71	男	黒人	0	死亡	629		重度	あり	不明	投与中止
	11861009	65	男	黒人	0	肺炎	118	15	重度	なし	回復	投与中止
	11861010	67	女	黒人	0	うっ血性心不全	302		重度	なし	不明	投与中止
	11871001	75	女	白人	0	心不全	77	5	中等度	なし	回復	なし
					0	うつ病	90	7	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	230	7	重度	なし	回復	投与中止
					0	駆出率減少	262	17	重度	なし	回復	なし
					0	失神	262	17	重度	なし	回復	なし
					0	心房細動	262	17	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	346		重度	なし	未回復	なし
	11871002	66	男	白人	0	心不全	91		中等度	なし	未回復	投与中止
	11921004	64	女	アジア人	0	心室性頻脈	294	1	重度	あり	回復	投与中止
					0	心原性ショック	297		重度	あり	未回復	なし
	11921007	63	男	アジア人	0	心不全	827	5	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1101	6	重度	なし	回復	なし
					0	下気道感染	1290	13	中等度	なし	回復	なし
					0	心肺停止	1302	1	重度	なし	回復	なし
	11921012	68	女	アジア人	0	譫妄	1101	11	中等度	なし	回復	なし
	11921013	70	女	アジア人	0	起立性低血圧	217	5	中等度	なし	回復	なし
					0	失神	296	5	中等度	なし	回復	なし
					0	頭部損傷	402	5	中等度	なし	回復	なし
					0	失神	600	1	中等度	なし	回復	なし
					0	傾眠	600	7	中等度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	発熱	600	7	中等度	なし	回復	なし
	11921015	70	女	アジア人	0	心不全	41	7	重度	なし	回復	なし
	11921016	71	男	アジア人	0	不整脈	402		中等度	なし	不明	なし
	11921017	63	男	アジア人	0	心不全	70	6	中等度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	484	7	中等度	なし	回復	一時中止
					0	糖尿病性足病変	542	9	中等度	なし	回復	なし
	11921021	72	男	アジア人	0	蜂巣炎	26	10	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	34		重度	なし	不明	なし
					0	死亡	62	1	重度	なし	回復*	なし
	11921024	62	女	アジア人	0	心不全	17	7	重度	なし	回復	なし
	11931009	65	男	白人	0	心停止	79	1	重度	なし	回復	なし
	11971003	76	男	白人	0	突然死	700	1	重度	なし	回復*	なし
	11971005	80	男	白人	0	突然死	463	1	重度	なし	回復*	なし
	11971006	74	女	白人	0	突然死	1110	1	重度	なし	回復*	なし
	11971012	80	男	白人	0	心不全	16	6	重度	なし	回復	なし
	11971016	60	男	白人	0	心不全	422	15	重度	なし	回復	投与中止
	11991001	76	男	白人	0	うっ血性心不全	875	17	中等度	なし	回復	一時中止
					0	うっ血性心不全	931	16	中等度	なし	回復	一時中止
					0	失神	1061	16	重度	なし	回復	一時中止
	11991009	83	男	白人	0	気管支炎	763	12	中等度	なし	回復	なし
					0	肺炎	778	10	中等度	なし	回復	なし
	12001001	74	女	白人	0	狭心症	616	40	重度	なし	回復	投与中止
	12001003	68	男	白人	0	不整脈	831	5	重度	なし	回復	なし
	12021003	67	女	白人	0	肺炎	312	13	軽度	なし	回復	なし
	12021007	66	男	白人	0	感染	350	21	中等度	なし	回復	一時中止
	12061001	70	男	アジア人	0	低カリウム血症	299	5	中等度	なし	回復	なし
					0	高血糖	299	6	中等度	なし	回復	なし
					0	不安定狭心症	299	6	重度	なし	回復	なし
					0	気道感染	299	12	重度	なし	回復	なし
					0	左室不全	300	5	中等度	なし	回復	なし
	12061009	77	女	アジア人	0	脳血管発作	301	230	重度	なし	回復	なし
	12061010	61	女	アジア人	0	心停止	753		重度	なし	未回復	なし
	12061011	63	女	アジア人	0	心不全	284	15	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	328	6	重度	なし	回復	なし
	12061024	57	男	アジア人	0	心不全	287	3	重度	なし	回復	なし
	12081002	71	男	白人	0	植込み型除細動器挿入	493	8	中等度	なし	回復	なし
	12091002	82	女	白人	0	心不全	322	4	重度	なし	回復	投与中止
	12091003	64	男	白人	0	心房粗動	583	31	中等度	なし	回復	なし
	12091005	69	男	白人	0	脳血管発作	95	440	中等度	なし	回復	なし
					0	不整脈	95	440	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	283	8	重度	なし	回復	なし
					0	不安定狭心症	658	9	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	728	15	中等度	なし	回復	なし
	12091009	67	女	白人	0	脳血管発作	11	20	重度	なし	回復	投与中止
	12091012	65	男	白人	0	心不全	917	57	中等度	なし	回復	なし
	12091014	73	男	白人	0	狭心症	30	11	中等度	なし	回復	一時中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12091020	60	男	白人	0	心不全	56	5	中等度	なし	回復	なし
	12101001	70	女	白人	0	不安定狭心症	471	16	重度	なし	回復	なし
	12101004	70	男	白人	0	心不全	299	16	重度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	767	10	中等度	なし	回復	なし
	12101013	70	男	白人	0	脳血管発作	54	10	重度	なし	回復	なし
	12111009	71	男	白人	0	脳血管発作	757	2	重度	なし	回復	投与中止
	12131009	68	男	白人	0	虚血性脳卒中	281	14	重度	なし	回復	投与中止
	12141002	71	男	白人	0	不安定狭心症	34	14	中等度	なし	回復	なし
					0	心房細動	44	1	重度	なし	回復	減量
					0	心不全	650	11	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1020	16	重度	なし	回復	なし
	12141004	67	男	白人	0	心房細動	503		中等度	なし	未回復	なし
					0	胃腸出血	507	14	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	797	16	重度	なし	回復	なし
	12151002	68	男	アジア人	0	精巣炎	864		中等度	なし	未回復	なし
	12151006	80	男	アジア人	0	心不全	432	6	重度	なし	回復	なし
					0	発熱	434	2	軽度	なし	回復	なし
					0	心房細動	434	3	中等度	なし	回復	なし
	12151008	77	男	アジア人	0	水晶体融解性緑内障	57	5	中等度	なし	回復	なし
					0	白内障	57	5	中等度	なし	回復	なし
	12161001	71	男	アジア人	0	肺腫瘤	249	98	軽度	なし	回復	なし
					0	心室性期外収縮	340	3	軽度	なし	回復	なし
					0	胸痛	466	2	軽度	なし	回復	なし
					0	動悸	466	2	中等度	なし	回復	なし
					0	心房細動	639	9	軽度	なし	回復	なし
					0	洞不全症候群	640	13	軽度	なし	回復	なし
					0	パーキンソニズム	948		軽度	なし	未回復	なし
					0	心原性ショック	1143	1	軽度	なし	回復	なし
					0	心房細動	1318	2	軽度	なし	回復	なし
					0	低血圧	1319	5	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	1328	4	軽度	なし	回復	なし
	12161003	71	男	アジア人	0	痛風	730	5	軽度	あり	回復	なし
	12161005	61	男	アジア人	0	鉄欠乏性貧血	561		軽度	なし	未回復	なし
					0	皮膚感染	764	22	中等度	なし	回復	なし
					0	胸水	952	3	軽度	なし	回復	なし
					0	心嚢液貯留	952	3	軽度	なし	回復	なし
					0	胸水	967	3	軽度	なし	回復	なし
					0	胸膜癌	974		軽度	なし	未回復	なし
					0	結腸癌	986		軽度	なし	未回復	なし
	12191003	80	男	白人	0	心不全	873	11	重度	なし	回復	なし
	12191006	67	男	白人	0	心突然死	476	1	重度	なし	回復*	なし
	12191012	69	男	白人	0	心筋虚血	133	8	重度	なし	回復	なし
					0	心臓瘤	133	8	重度	なし	回復	なし
	12191016	57	男	白人	0	死亡	357		重度	なし	未回復	なし
	12191019	73	男	白人	0	心突然死	116	1	重度	なし	回復*	投与中止
	12191020	62	男	白人	0	心不全	406	15	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12211003	78	男	白人	0	心不全	829		重度	なし	未回復	一時中止
					0	不安定狭心症	829		重度	なし	未回復	一時中止
					0	心筋梗塞	842		重度	なし	未回復	投与中止
	12211010	69	女	白人	0	基底細胞癌	660	7	重度	なし	回復	なし
	12221003	75	男	白人	0	死亡	65	1	重度	なし	回復*	投与中止
	12221008	65	男	白人	0	心不全	16	14	中等度	なし	回復	投与中止
	12251001	63	男	白人	0	突然死	461	1	重度	なし	回復*	なし
	12251002	63	男	白人	0	狭心症	231	16	軽度	なし	回復	なし
	12251009	61	男	白人	0	慢性閉塞性肺疾患	17	16	中等度	なし	回復	なし
					0	突然死	101	1	重度	なし	回復*	なし
	12261004	69	男	白人	0	前立腺癌	674	5	中等度	なし	回復	なし
	12261006	66	男	白人	0	心停止	42	1	重度	なし	回復	投与中止
	12261007	69	男	白人	0	心不全	1002	14	重度	なし	回復	投与中止
					0	虚血性脳卒中	1357	15	重度	なし	回復	なし
	12261010	69	男	白人	0	腎盂腎炎	158	19	中等度	なし	回復	なし
					0	膀胱炎	158	19	中等度	なし	回復	なし
					0	四肢動脈血栓症	1096	11	重度	なし	回復	なし
	12261011	68	男	白人	0	突然死	1048		重度	なし	未回復	なし
	12261014	61	男	白人	0	心不全	2	19	重度	なし	回復	投与中止
	12261015	60	女	白人	0	心臓再同調療法	369	17	中等度	なし	回復	なし
	12261019	69	男	白人	0	突然死	544		重度	なし	未回復	なし
	12281001	70	女	白人	0	高コレステロール血症	302	57	重度	あり	回復	投与中止
	12281003	78	女	白人	0	心不全	44	17	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	334	4	重度	なし	回復	なし
					0	心室細動	587	1	重度	なし	回復	なし
	12281005	80	男	白人	0	尿路感染	177	6	軽度	なし	回復	なし
					0	尿路感染	211	8	中等度	なし	回復	なし
					0	無力症	215	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	277	1	中等度	なし	回復	なし
					0	死亡	374	1	重度	なし	回復*	なし
	12281007	72	男	白人	0	変形性関節症	48	87	重度	なし	回復	なし
	12281009	81	女	白人	0	心房頻脈	360	12	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	484	9	重度	なし	回復	なし
	12281013	60	男	白人	0	僧帽弁疾患	143	104	重度	なし	回復	投与中止
					0	心房細動	175	4	中等度	なし	回復	なし
	12291001	60	男	白人	0	心不全	25	98	中等度	なし	回復	なし
	12291004	84	男	白人	0	完全房室ブロック	886	8	中等度	なし	回復	なし
	12291005	66	男	白人	0	心筋梗塞	275	5	重度	なし	回復	なし
					0	冠動脈狭窄	849	11	重度	なし	回復	なし
	12291006	76	男	白人	0	創傷感染	566		重度	なし	回復	なし
					0	大腿動脈閉塞	597	39	中等度	なし	回復	なし
					0	腸骨動脈閉塞	597	39	中等度	なし	回復	なし
	12301004	73	男	白人	0	心筋梗塞	31	14	重度	なし	回復	一時中止
					0	冠動脈バイパス	44	13	重度	なし	回復	一時中止
	12311004	77	男	白人	0	心不全	576	35	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	662	23	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	腎機能障害	844	13	中等度	なし	回復	一時中止
					0	心筋梗塞	895	3	重度	なし	回復	なし
					0	死亡	897	1	重度	なし	回復*	なし
	12311009	61	男	白人	0	突然死	319	1	重度	なし	回復*	なし
	12311011	66	男	白人	0	循環虚脱	352	1	重度	なし	回復	なし
	12311018	66	男	白人	0	冠血管造影	716	1	軽度	なし	回復	なし
	12311023	77	男	白人	0	脳虚血	546	5	重度	なし	回復	投与中止
					0	血栓溶解	550	1	重度	なし	回復	なし
					0	脳出血	550	1	重度	なし	回復	なし
	12311036	76	女	白人	0	乳癌	255		重度	なし	未回復	なし
	12321001	73	男	白人	0	冠動脈狭窄	311	1	中等度	なし	回復	なし
					0	冠動脈形成	311	1	中等度	なし	回復	投与中止
	12341006	76	男	白人	0	気道感染	373	8	中等度	なし	回復	なし
					0	心臓性喘息	373	8	重度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	759	8	中等度	なし	回復	なし
	12381002	69	男	白人	0	出血性直腸炎			中等度	なし	回復	なし
					0	前立腺癌	329		軽度	なし	未回復	なし
					0	胃腸出血	657		重度	なし	回復	一時中止
	12381009	83	男	白人	0	胸痛	590	4	中等度	なし	回復	なし
					0	循環虚脱	602	1	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	642	18	中等度	なし	回復	投与中止
	12381010	73	男	白人	0	末梢動脈閉塞性疾患	181	88	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	523	18	中等度	なし	回復	なし
					0	心室細動	543	1	重度	なし	回復	なし
	12381012	60	女	白人	0	心臓ペースメーカー挿入	152	1	重度	なし	回復	なし
	12391005	73	男	白人	0	心室性頻脈	667	9	中等度	なし	回復	なし
	12391012	72	男	白人	0	心臓性喘息	279	5	重度	なし	回復	なし
					0	心臓性喘息	364	20	中等度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	397	11	中等度	なし	回復	なし
					0	心臓性喘息	416	20	中等度	なし	回復	なし
					0	心臓性喘息	525	17	重度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	548	8	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	557	8	重度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	566		軽度	なし	未回復	なし
	12391017	68	男	白人	0	心不全	61	9	中等度	なし	回復	なし
					0	低血圧	429	11	重度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	429	28	中等度	なし	回復	投与中止
					0	腎機能障害	429	28	中等度	なし	回復	投与中止
					0	死亡	456	1	重度	なし	回復*	なし
	12391019	75	男	白人	0	心不全	380	15	中等度	なし	回復	なし
	12401002	82	男	白人	0	急性心筋梗塞	115	2	重度	なし	回復	なし
					0	狭心症	255	3	重度	なし	回復	投与中止
					0	腸管虚血	259	11	重度	なし	回復	なし
					0	急性冠動脈症候群	260	10	重度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	263	7	重度	なし	回復	なし
					0	虚血性大腸炎	269	1	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12401007	70	男	白人	0	胸痛	134	2	中等度	なし	回復	一時中止
	12401008	74	男	白人	0	死亡	29	1	重度	なし	回復*	投与中止
	12411004	76	男	白人	0	急性腎不全	918	12	重度	なし	回復	一時中止
					0	肺炎	918	12	重度	なし	回復	一時中止
					0	譫妄	919	11	重度	なし	回復	一時中止
	12411005	59	男	白人	0	間質性肺疾患	207	160	重度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	307	12	中等度	なし	回復	なし
					0	呼吸困難	342		重度	なし	未回復	なし
	12431003	63	男	白人	0	甲状腺腫	30	50	中等度	なし	回復	なし
					0	胃炎	937	7	中等度	なし	回復	なし
					0	気管支炎	1023	9	中等度	なし	回復	なし
	12431004	71	男	白人	0	心不全	37	6	中等度	なし	回復	一時中止
					0	徐脈	924	13	中等度	なし	回復	なし
					0	浮動性めまい	1108	4	中等度	なし	回復	なし
	12431008	64	男	白人	0	心筋梗塞	134	1	重度	なし	回復	なし
	12431009	63	女	白人	0	急性心不全	105	9	中等度	なし	回復	減量
					0	心不全	238	10	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	282	21	中等度	なし	回復	なし
					0	聴力低下	396	1	中等度	なし	回復	なし
					0	高血糖	396	5	中等度	なし	回復	なし
					0	低カリウム血症	396	6	中等度	なし	回復	なし
					0	肺炎	751	10	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1081	7	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1099	57	重度	なし	回復	なし
	12431013	64	女	白人	0	下痢	142	8	中等度	なし	回復	なし
					0	胸骨骨折	1046	5	中等度	なし	回復	なし
					0	脊椎関節障害	1087	7	中等度	なし	回復	なし
	12431017	67	男	白人	0	背部痛			中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	335	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	977	20	中等度	なし	回復	投与中止
					0	椎間板突出	1038	8	中等度	なし	回復	なし
					0	鼻出血	1074	9	中等度	なし	回復	なし
					0	埋込み部位感染	1099	13	中等度	なし	回復	なし
	12431019	74	男	白人	0	転倒	174	1	中等度	なし	回復	なし
					0	肋骨骨折	174		中等度	なし	未回復	なし
					0	心不全	185		重度	なし	未回復	なし
					0	心不全	198	3	重度	なし	回復	なし
	12431021	65	女	白人	0	胸水	77	10	中等度	なし	回復	なし
	12431023	80	男	白人	0	大動脈瘤	518	112	中等度	なし	回復	なし
	12431027	57	男	白人	0	末梢動脈閉塞性疾患	178	15	中等度	なし	回復	なし
	12431030	65	男	白人	0	鼠径ヘルニア	235	5	中等度	なし	回復	なし
	12431035	64	男	白人	0	高血圧	697	4	中等度	なし	回復	なし
	12431036	78	男	白人	0	冠動脈疾患	3	1	中等度	なし	回復	なし
	12431042	65	男	白人	0	胆石症	14	50	中等度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	25	42	重度	なし	回復	投与中止
	12431049	69	男	白人	0	心不全	393		中等度	なし	未回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12431058	66	男	白人	0	関節炎	5	53	中等度	なし	回復	なし
	12441007	72	男	白人	0	一過性脳虚血発作	43	2	重度	なし	回復	なし
	12441008	68	男	白人	0	心筋梗塞	311	19	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	311	19	重度	なし	回復	一時中止
					0	不整脈	311	19	重度	なし	回復	一時中止
					0	貧血	819		中等度	なし	未回復	一時中止
					0	一過性脳虚血発作	840	5	中等度	なし	回復	一時中止
	12451001	71	男	白人	0	心不全	18	2	中等度	なし	回復	なし
					0	胸痛	84	2	中等度	なし	回復	なし
					0	呼吸困難	101	6	中等度	なし	回復	なし
	12451004	73	女	白人	0	胸痛	64	9	重度	なし	回復	なし
					0	胸痛	239	5	中等度	なし	回復	なし
	12451009	76	女	白人	0	徐脈	104	9	中等度	なし	回復	一時中止
					0	転倒	995	1	中等度	なし	回復	なし
					0	骨盤骨折	995	32	中等度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	996	15	中等度	なし	回復	なし
					0	肺炎	1026	1	重度	なし	回復	投与中止
	12451011	79	男	白人	0	脳血管発作	631	9	中等度	なし	回復	なし
					0	失神	909	2	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	998	6	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1166		中等度	なし	未回復	なし
	12461005	83	女	白人	0	心不全	51	6	中等度	なし	回復	投与中止
					0	狭心症	785	3	重度	なし	回復	なし
					0	狭心症	927	11	重度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	944	9	重度	なし	回復	なし
					0	狭心症	963	9	重度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	1161	5	中等度	なし	回復	なし
					0	不安定狭心症	1181	4	中等度	なし	回復	なし
	12461006	71	男	白人	0	呼吸困難	190		中等度	なし	未回復	なし
					0	肛門出血	620	15	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	634	242	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	760	39	中等度	なし	回復	なし
					0	顔面損傷	782	11	中等度	あり	回復	なし
					0	転倒	782	11	中等度	あり	回復	なし
					0	背部損傷	782	11	中等度	あり	回復	なし
					0	心不全	1041	12	中等度	なし	回復	なし
	12461008	69	男	白人	0	植込み型除細動器挿入	1065	3	中等度	なし	回復	なし
	12461009	75	男	白人	0	呼吸困難	238	11	中等度	なし	回復	なし
					0	発作性頻脈	256	2	中等度	なし	回復	なし
					0	膀胱新生物	269	8	重度	なし	回復	なし
					0	完全房室ブロック	278		重度	なし	未回復	なし
					0	心不全	315	15	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	343	5	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	361	7	重度	なし	回復	なし
					0	うつ病	481		重度	なし	未回復	なし
					0	自殺企図	495	1	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	中毒	495	6	中等度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	496	1	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	734	6	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	856	1	重度	なし	回復	なし
	12471004	78	男	白人	0	高血圧クリーゼ	795	1	中等度	なし	回復	なし
					0	鼻出血	795	1	中等度	なし	回復	なし
					0	急性心筋梗塞	795	16	重度	なし	回復	なし
					0	鼻出血	795	366	中等度	なし	回復	なし
	12471005	72	男	白人	0	不安定狭心症	473	7	中等度	なし	回復	なし
					0	心房細動	473	9	中等度	なし	回復	なし
					0	不安定狭心症	850	6	重度	なし	回復	なし
					0	心房細動	850		中等度	なし	未回復	なし
	12471006	84	男	白人	0	上腕骨骨折	658	62	軽度	なし	回復	なし
					0	高血圧	984	9	重度	なし	回復	なし
					0	不安定狭心症	984	9	中等度	なし	回復	なし
	12481001	71	女	白人	0	心不全			重度	なし	回復	投与中止
					0	洞不全症候群	424	13	重度	なし	回復	なし
					0	黄疸	746	47	中等度	なし	回復	なし
					0	肝炎	752	5	中等度	なし	回復	なし
					0	急性胆嚢炎	752	9	重度	なし	回復	なし
					0	不安定狭心症	792	10	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	801	9	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	967	14	中等度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	1008	12	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1033	8	重度	なし	回復	なし
	12481005	61	男	白人	0	不安定狭心症	583	10	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	896	31	重度	なし	回復	なし
					0	心臓内血栓	905		中等度	なし	未回復	なし
	12481008	70	女	白人	0	心不全	280	18	軽度	なし	回復	投与中止
	12491001	73	男	白人	0	急性骨髄性白血病	306	25	重度	なし	回復	投与中止
	12501002	73	男	白人	0	狭心症	59	63	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	59	84	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	121	22	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	562	21	中等度	なし	回復	なし
					0	腎不全	562	21	中等度	なし	回復	なし
					0	呼吸困難	624	10	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1018	13	中等度	なし	回復	なし
	12501003	65	男	白人	0	心不全	997	2	中等度	なし	回復	なし
					0	足関節部骨折	1054	1	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	1054	5	中等度	なし	回復	なし
	12501005	77	男	白人	0	心不全	74	22	重度	なし	回復	なし
					0	血中カリウム増加	87	9	中等度	なし	回復	投与中止
					0	血中クレアチニン増加	87	9	中等度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	87	9	中等度	なし	回復	一時中止
	12501006	76	男	白人	0	第二度房室ブロック	147	15	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	161	6	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	呼吸困難	459	2	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	459	2	中等度	なし	回復	なし
					0	白内障	666	1	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	681	8	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	704	4	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	747	1	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	750	12	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	775	3	重度	なし	回復	投与中止
	12521008	72	男	白人	0	心不全	102	17	中等度	なし	回復	なし
					0	突然死	510	1	重度	なし	回復*	なし
	12531001	59	女	アジア人	0	上気道感染	9	15	中等度	なし	回復	なし
					0	回転性めまい	16	3	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	16	4	軽度	あり	回復	一時中止
					0	うっ血性心不全	402	6	重度	なし	回復	なし
					0	左室不全	920	3	中等度	なし	回復	投与中止
					0	左室不全	942	3	中等度	なし	回復	
	12541001	67	女	白人	0	無力症	249	12	中等度	なし	回復	なし
					0	徐脈	255	6	重度	なし	回復	なし
	12571001	79	男	白人	0	気管支炎	64	27	重度	なし	回復	一時中止
					0	腎不全	67		中等度	あり	未回復	一時中止
					0	感染性皮脂嚢腫	81	3	中等度	なし	回復	なし
					0	錯乱状態	96		重度	なし	未回復	投与中止
					0	肺感染	96		重度	なし	未回復	投与中止
					0	肺水腫	96		重度	なし	未回復	投与中止
					0	脳血管発作	99	1	重度	なし	回復	投与中止
	12571002	75	男	白人	0	不整脈	289	7	重度	なし	回復	なし
	12601002	73	女	白人	0	動脈炎	397	29	中等度	なし	回復	なし
					0	足骨折	437	76	中等度	なし	回復	なし
					0	呼吸困難	1122	2	中等度	なし	回復	なし
	12601004	81	女	白人	0	呼吸困難	72	6	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	211	7	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	315	79	重度	なし	回復	なし
	12601005	65	男	白人	0	心不全	544	6	軽度	なし	回復	なし
					0	心室細動	727	1	重度	なし	回復	なし
					0	心房細動	753		中等度	なし	未回復	なし
					0	悪性黒色腫	1129		重度	なし	未回復	なし
	12601007	71	男	白人	0	心不全	91	8	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	125	6	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	175	9	中等度	なし	回復	なし
					0	白内障	598	57	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	786	9	重度	なし	回復	なし
	12621005	70	男	白人	0	脳血管発作	763	16	軽度	なし	回復	なし
	12641003	65	男	白人	0	心不全	1171	14	重度	なし	回復	なし
					0	肝の悪性新生物	1182		重度	なし	未回復	なし
	12641006	60	男	白人	0	肺の悪性新生物			重度	なし	未回復	なし
	12681005	79	女	白人	0	喉頭炎	21	5	中等度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	心不全	663	3	中等度	なし	回復	なし
					0	死亡	734	1	重度	なし	回復*	なし
	12681011	74	男	白人	0	肺炎	422	6	中等度	なし	回復	なし
	12681012	71	男	白人	0	肺炎	673	3	中等度	なし	回復	なし
	12681013	63	男	白人	0	痛風性関節炎	975	5	重度	なし	回復	なし
	12681015	70	男	白人	0	心筋梗塞	393	2	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	393	2	重度	なし	回復	なし
					0	心臓死	394	1	重度	なし	回復*	なし
	12691003	69	男	白人	0	鼠径ヘルニア	88	99	中等度	なし	回復	なし
	12691004	71	男	白人	0	錯乱状態	18	2	中等度	なし	回復	なし
	12691006	66	男	白人	0	胸痛	351	51	重度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	937	77	中等度	なし	回復	なし
	12691012	84	男	白人	0	完全房室ブロック	123	5	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	195	2	中等度	なし	回復	なし
					0	鼻出血	459	3	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	577	15	重度	あり	回復	一時中止
					0	腎不全	583	9	中等度	あり	回復	投与中止
					0	心不全	724	5	中等度	なし	回復	なし
					0	腎不全	724	97	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	819		重度	なし	未回復	なし
					0	腎不全	821	13	重度	なし	回復	なし
					0	膀胱新生物	821	13	重度	なし	回復	なし
	12721001	73	女	白人	0	心不全	100	4	重度	なし	回復	なし
	12721002	67	男	白人	0	無力症	163	2	中等度	なし	回復	なし
					0	急性心筋梗塞	256		重度	なし	未回復	なし
	12721005	79	男	白人	0	不整脈	61	4	重度	なし	回復	なし
					0	肺炎	101	11	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	113	3	中等度	なし	回復	なし
					0	胆嚢手術	430	6	重度	なし	回復	なし
					0	脳梗塞	942	6	重度	なし	回復	なし
	12721007	72	男	白人	0	心不全	509	4	中等度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	509	18	中等度	あり	回復	投与中止
					0	心臓ペースメーカー挿入	785	3	軽度	なし	回復	なし
					0	心臓再同調療法	853	2	中等度	なし	回復	なし
					0	心臓ペースメーカー挿入	853	13	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	853	13	重度	なし	回復	なし
					0	死亡	865	1	重度	なし	回復*	なし
	12721011	80	男	白人	0	上室性頻脈	123	2	中等度	なし	回復	なし
	12721012	85	男	白人	0	滑液嚢腫	339	4	重度	なし	回復	なし
					0	滑液包炎	516	45	軽度	なし	回復	なし
	12741002	85	女	白人	0	心不全	233	6	中等度	なし	回復	なし
					0	脳血管発作	441	2	中等度	なし	回復	なし
					0	転倒	1014	1	中等度	なし	回復	なし
					0	血腫	1014	4	中等度	なし	回復	なし
					0	術後創感染	1014	14	中等度	なし	回復	なし
					0	狭心症	1231		中等度	なし	未回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12741003	62	男	白人	0	失神	318	42	中等度	なし	回復	なし
					0	心房頻脈	318	42	中等度	なし	回復	なし
					0	心房頻脈	528	13	重度	なし	回復	なし
					0	胆石症	700	52	中等度	なし	回復	なし
	12741008	57	男	白人	0	脳血管発作	342	10	軽度	なし	回復	なし
					0	急性心筋梗塞	418	7	中等度	なし	回復	なし
					0	気道感染	438	6	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	456	8	中等度	なし	回復	なし
					0	嘔吐	476	2	軽度	なし	回復	なし
					0	低カリウム血症	476	8	中等度	なし	回復	なし
					0	呼吸困難	476	10	中等度	なし	回復	なし
					0	腎不全	476	10	中等度	なし	回復	なし
					0	睡眠時無呼吸症候群	476		中等度	なし	未回復	なし
	12751001	67	男	白人	0	脳血管発作	791	10	重度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	797	4	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	860	149	重度	なし	回復	なし
					0	心室性不整脈	1196		重度	なし	未回復	なし
	12751002	68	女	白人	0	転倒	202	1	重度	なし	回復	なし
					0	股関節部骨折	202	18	重度	なし	回復	なし
					0	低血糖症	202	18	重度	なし	回復	なし
					0	死亡	1213		重度	なし	未回復	なし
	12761001	64	男	白人	0	急性呼吸窮迫症候群	1462	4	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	1462	4	重度	なし	回復	一時中止
					0	胆嚢炎	1462	4	重度	なし	回復	一時中止
	12771003	61	男	白人	0	胸痛	332	11	中等度	なし	回復	なし
	12771004	78	男	白人	0	転倒	13	17	中等度	なし	回復	なし
					0	突然死	48		重度	なし	未回復	なし
	12771009	75	男	白人	0	気道感染	1		重度	なし	未回復	なし
					0	インフルエンザ	3		重度	なし	未回復	なし
					0	酸素飽和度低下	3		重度	なし	未回復	投与中止
					0	心室性頻脈	4	1	重度	なし	回復	なし
	12811002	62	男	白人	0	心不全	148	43	重度	なし	回復	一時中止
					0	腎不全	148	43	重度	なし	回復	一時中止
	12811004	81	男	白人	0	心不全	778	61	中等度	なし	回復	なし
					0	腸閉塞	781	2	重度	なし	回復	投与中止
					0	直腸癌	782		重度	なし	未回復	なし
					0	敗血症	784	57	重度	なし	回復	なし
					0	チェーン・ストークス呼吸	789	1	重度	なし	回復	なし
	12811005	60	女	白人	0	心不全	148	187	中等度	なし	回復	なし
					0	医療機器位置異常	261	27	重度	なし	回復	なし
	12811008	65	男	白人	0	倦怠感	613	3	中等度	なし	回復	なし
	12811012	63	男	白人	0	心房細動			中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	348	12	重度	なし	回復	なし
					0	甲状腺機能亢進症	383	23	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	383	26	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	546	3	重度	なし	回復	なし

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	良性腺腫	621		重度	なし	未回復	なし
					0	腎不全	637	17	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	638	60	重度	なし	回復	なし
					0	心嚢内出血	653	3	重度	なし	回復	なし
					0	胸腔内出血	653	11	重度	なし	回復	なし
					0	尿路性敗血症	679	19	重度	なし	回復	なし
					0	医療機器関連感染	690	8	重度	なし	回復	なし
	12811015	58	男	白人	0	心室性頻脈	50	113	中等度	なし	回復	なし
	12811016	63	男	白人	0	失神	272	4	重度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	272	4	重度	なし	回復	なし
					0	顔面骨骨折	273	3	中等度	なし	回復	なし
					0	心房細動	457	7	重度	なし	回復	なし
	12831001	63	男	白人	0	低血圧	19	2	軽度	なし	回復	なし
	12831003	80	男	白人	0	呼吸困難	192	1	中等度	なし	回復	なし
					0	肺炎	192	6	中等度	なし	回復	なし
					0	肺水腫	192	6	中等度	なし	回復	なし
	12831005	66	男	白人	0	心不全	95		重度	なし	未回復	投与中止
					0	急性呼吸不全	394	4	重度	なし	回復	なし
	12841002	68	女	白人	0	血栓症	7	3	重度	なし	回復	一時中止
					0	肺水腫	20	1	中等度	なし	回復	なし
					0	呼吸困難	20	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	20	94	重度	なし	回復	投与中止
	12841004	60	男	白人	0	死亡	127	1	重度	なし	回復*	なし
	12841008	73	男	白人	0	意識消失	61	1	中等度	なし	回復	なし
					0	全身健康状態低下	63		中等度	なし	未回復	なし
					0	発熱	73	3	軽度	なし	回復	なし
					0	腹痛	73	3	重度	なし	回復	なし
					0	突然死	76	1	重度	なし	回復*	なし
	12841010	55	男	白人	0	心室性頻脈	12	1	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	91	41	重度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	102	15	重度	なし	回復	なし
	12881002	66	男	白人	0	心不全	147	77	重度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	167	11	中等度	なし	回復	一時中止
					0	基底細胞癌	231	62	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	523	16	重度	なし	回復	なし
					0	肺障害	523	16	重度	なし	回復	なし
					0	高カリウム血症	552	8	重度	なし	回復	なし
					0	徐脈性不整脈	552	8	重度	なし	回復	なし
					0	腎不全	552	8	重度	なし	回復	投与中止
					0	うっ血性心不全	580	43	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	747		重度	なし	未回復	なし
					0	敗血症性ショック	753		重度	なし	未回復	なし
	12901003	76	男	白人	0	心不全			中等度	なし	回復	なし
					0	腎不全			中等度	あり	回復	なし
					0	丹毒	534	12	重度	なし	回復	なし
					0	神経系障害	561	17	軽度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	丹毒	561	17	重度	なし	回復	なし
					0	鼠径部痛	561	17	中等度	なし	回復	なし
					0	敗血症	561	24	重度	なし	回復	なし
					0	椎間板炎	881	26	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	966	8	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1064	9	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1188		重度	なし	未回復	なし
					0	死亡	1199		重度	なし	未回復	なし
	12901004	69	男	白人	0	心不全	256	8	重度	なし	回復	なし
					0	気管支炎	259	5	中等度	なし	回復	なし
					0	死亡	505	1	重度	なし	回復*	なし
	12901006	72	男	白人	0	心不全	-27	7	中等度	なし	回復	なし
	12901008	66	男	白人	0	心不全	293	9	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	336	48	重度	なし	回復	投与中止
					0	腎機能障害	337	47	重度	なし	回復	なし
					0	処置後血腫	356	45	中等度	なし	回復	なし
					0	筋肉内出血	364	37	重度	なし	回復	なし
					0	錯乱状態	366	3	軽度	なし	回復	なし
	12961002	80	男	白人	0	失神寸前の状態	449	1	中等度	あり	回復	なし
					0	心臓再同調療法	914	1	中等度	なし	回復	なし
	12981003	75	男	白人	0	失神	12	1	中等度	なし	回復	一時中止
					0	不整脈	12	18	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	590	3	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	605	8	中等度	なし	回復	一時中止
					0	心室性頻脈	613	19	重度	なし	回復	一時中止
					0	浮動性めまい	737	4	中等度	なし	回復	なし
	12981005	72	男	白人	0	心不全	268	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心臓ペースメーカー修復	676	2	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	680	30	中等度	なし	回復	なし
					0	心房細動	680	30	中等度	なし	回復	なし
					0	貧血	709		中等度	なし	未回復	なし
					0	心不全	719	28	中等度	なし	回復	なし
	12981007	77	男	白人	0	胃腸炎	302	5	中等度	なし	回復	なし
					0	気管支炎	433	3	軽度	なし	回復	なし
					0	肛門膿瘍	578	3	中等度	なし	回復	なし
					0	胃腸炎	751	4	中等度	なし	回復	なし
	13011004	67	男	白人	0	食道癌	429	73	中等度	なし	回復	なし
					0	食道炎	541	10	中等度	なし	回復	一時中止
					0	穿孔性胃潰瘍	541	10	重度	なし	回復	一時中止
	13011005	80	男	白人	0	狭心症	407	4	中等度	なし	回復	なし
					0	低血圧	881	7	中等度	なし	回復	なし
					0	肺炎	881	7	重度	なし	回復	なし
	13031001	66	男	白人	0	左室不全	167	1	重度	なし	回復	なし
	13031003	81	男	白人	0	末梢性虚血	1047	7	重度	なし	回復	投与中止
					0	腎不全	1049	5	重度	なし	回復	なし
					0	脳血管発作	1051	3	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	13031005	74	男	白人	0	冠動脈疾患	548	3	重度	なし	回復	なし
					0	循環虚脱	548	3	重度	なし	回復	なし
					0	循環虚脱	548	3	中等度	なし	回復	なし
					0	冠動脈バイパス	601	15	中等度	なし	回復	なし
	13031010	81	男	白人	0	虚血性脳卒中	352	10	重度	なし	回復	なし
	13031018	85	女	白人	0	閉塞性鼡径ヘルニア	625	6	重度	なし	回復	一時中止
	13031019	74	男	白人	0	心不全	260	22	重度	なし	回復	投与中止
	13031023	72	男	白人	0	狭心症	780	3	重度	なし	回復	なし
					0	不整脈	967	15	中等度	なし	回復	なし
	13031024	60	男	白人	0	発熱	748	17	重度	なし	回復	なし
	13031025	65	男	白人	0	胆石症	406	12	軽度	なし	回復	なし
					0	胸痛	629	15	軽度	なし	回復	なし
	13031028	80	男	白人	0	心不全	210	13	重度	なし	回復	投与中止
	13041007	79	男	白人	0	高血圧クリーゼ	1388	17	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	1388	17	軽度	なし	回復	なし
	13041012	76	男	白人	0	狭心症	1354	15	軽度	なし	回復	なし
					0	高血圧クリーゼ	1354	15	軽度	なし	回復	なし
	13041028	66	男	白人	0	慢性心不全	818	13	中等度	なし	回復	なし
	13051001	63	男	白人	0	心房細動	837	15	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1417	15	中等度	なし	回復	なし
	13051003	75	男	白人	0	心筋梗塞	539	15	中等度	なし	回復	一時中止
					0	高血圧	992	2	重度	なし	回復	なし
					0	急性心不全	1000		重度	なし	未回復	なし
	13051005	59	女	白人	0	子宮内膜増殖症	773	32	中等度	なし	回復	なし
					0	子宮平滑筋腫	773		軽度	なし	未回復	なし
	13061001	66	男	白人	0	心不全	172	25	重度	なし	回復	投与中止
	13061002	76	男	白人	0	死亡	318		重度	なし	未回復	投与中止
					0	心不全	318		重度	なし	未回復	なし
	13091001	70	男	白人	0	急性心不全	378	1	重度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	378	1	重度	なし	回復	なし
	13091003	74	女	白人	0	突然死	283	1	重度	なし	回復*	投与中止
	13101001	64	男	白人	0	心不全	251	12	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	263	14	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	282	14	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	302	20	中等度	なし	回復	なし
					0	医療機器関連感染	319	11	中等度	なし	回復	なし
					0	胃腸炎	367	4	中等度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	380	36	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	408	13	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	464	15	中等度	なし	回復	なし
	13111003	78	男	白人	0	心不全	1326	2	中等度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	1376	11	重度	なし	回復	なし
	13111004	61	男	白人	0	心不全	38	3	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	57	62	重度	なし	回復	なし
					0	消化不良	60	45	中等度	なし	回復	なし
					0	胸痛	837	3	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	起坐呼吸	1157	3	重度	なし	回復	なし
	13111005	65	男	白人	0	胸痛	92	8	軽度	なし	回復	なし
	13111008	74	女	白人	0	卵巣新生物	151		重度	なし	未回復	なし
					0	心不全	153	2	重度	なし	回復	なし
	13111010	77	男	白人	0	医療機器ペーシング問題	103	38	軽度	なし	回復	なし
	13121007	73	男	白人	0	心不全	88	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	414	8	重度	なし	回復	なし
					0	突然死	895	1	重度	なし	回復*	なし
	13121014	56	男	白人	0	心不全	36	6	重度	なし	回復	なし
					0	肺炎	36	11	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	97	8	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	363	5	重度	なし	回復	なし
					0	肺炎	384	6	中等度	なし	回復	一時中止
					0	肺炎	424	5	重度	なし	回復	一時中止
	13131001	60	男	白人	0	肺炎	10	13	中等度	なし	回復	なし
					0	伝導障害	1100		重度	なし	未回復	なし
	13141007	75	女	白人	0	心不全	897		中等度	なし	未回復	なし
	13141013	61	男	白人	0	心不全	24	12	重度	なし	回復	なし
					0	心臓死	127	1	重度	なし	回復*	なし
					0	転倒	127	1	重度	なし	回復	なし
	13141014	55	男	白人	0	心不全	347	19	重度	なし	回復	投与中止
	13161007	71	男	白人	0	心不全	177	11	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	195	13	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	219	12	中等度	なし	回復	なし
					0	表在性血栓性静脈炎	240	15	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	802	9	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	877	11	中等度	なし	回復	なし
					0	突然死	937	1	重度	なし	回復*	なし
	13161009	74	男	白人	0	不安定狭心症	688	4	重度	なし	回復	なし
					0	死亡	691	1	重度	なし	回復*	投与中止
	13161012	68	男	白人	0	心不全	122	15	中等度	なし	回復	なし
	13161015	79	女	白人	0	心不全	56	17	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	182	17	中等度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	200	26	中等度	なし	回復	投与中止
	13161020	71	男	白人	0	前立腺腺腫	274	11	中等度	なし	回復	なし
	13161021	67	男	白人	0	不安定狭心症	312	15	中等度	なし	回復	なし
	13161024	69	男	白人	0	高血圧	45	11	中等度	なし	回復	なし
	13161026	69	女	白人	0	不安定狭心症	329	14	中等度	なし	回復	なし
	13161035	69	女	白人	0	心筋梗塞	527	17	中等度	なし	回復	なし
	13161038	57	男	白人	0	心不全	109	23	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	321	23	重度	なし	回復	投与中止
	13221002	75	男	白人	0	気管支炎	817	5	重度	なし	回復	なし
					0	イレウス	1199	12	中等度	なし	回復	なし
	13221004	76	男	白人	0	心不全	937	17	中等度	なし	回復	なし
					0	結腸癌	1009		重度	なし	未回復	一時中止
					0	心不全	1014		中等度	なし	未回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	丹毒	1067		軽度	なし	未回復	なし
					0	心不全	1119		中等度	なし	未回復	なし
					0	丹毒	1186		重度	なし	未回復	なし
					0	死亡	1193		重度	なし	未回復	なし
	13221007	80	男	白人	0	心不全	1003		重度	なし	未回復	投与中止
	13241001	65	女	白人	0	失神	34	3	重度	なし	回復	なし
	13261004	59	男	白人	0	死亡	408	1	重度	なし	回復*	投与中止
	13261008	76	男	白人	0	心筋梗塞	249	5	重度	なし	回復	なし
	13291002	61	男	白人	0	心不全	307	7	重度	なし	回復	なし
	13291004	74	男	白人	0	関節損傷	427	19	重度	なし	回復	なし
					0	筋損傷	427	19	重度	なし	回復	なし
					0	気道感染	1041	7	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1041	7	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1058	12	重度	なし	回復	なし
					0	虚血性脳卒中	1085	4	重度	なし	回復	なし
	13291006	71	男	白人	0	心不全	188	15	重度	なし	回復	なし
	13291007	81	男	白人	0	心不全	45	8	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	97	13	重度	なし	回復	なし
					0	糖尿病性壊疽	120	26	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	212	7	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	551	7	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	937	21	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1118	15	重度	なし	回復	なし
	13291011	76	女	白人	0	胆汁うっ滞性黄疸	720	28	重度	なし	回復	一時中止
					0	胆石症	720	28	重度	なし	回復	一時中止
					0	胆道新生物	720	28	重度	なし	回復	一時中止
					0	関節捻挫	1068	26	重度	なし	回復	なし
					0	骨亀裂	1068	26	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1073	21	重度	なし	回復	投与中止
	13291012	81	女	白人	0	心不全	18	12	重度	なし	回復	なし
					0	痛風性関節炎	364	16	重度	なし	回復	なし
					0	変形性脊椎症	364	16	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	369	11	重度	なし	回復	なし
					0	心肺不全	815	1	重度	なし	回復	なし
	13291014	77	男	白人	0	呼吸困難	10	7	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	10	7	重度	なし	回復	なし
					0	心房細動	10	7	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	100	5	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	111	5	重度	なし	回復	なし
					0	心房細動	111	5	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	671	4	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	842	6	重度	なし	回復	なし
					0	脂肪腫切除	888	2	中等度	なし	回復	なし
					0	気管支肺炎	983	11	重度	なし	回復	なし
					0	肺扁平上皮癌、病期不明	983	18	重度	なし	回復	なし
	13321001	69	男	白人	0	心筋梗塞	-1	5	中等度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	髄膜炎	156	62	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	220	9	重度	なし	回復	なし
					0	頚部膿瘍	245	20	中等度	なし	回復	なし
					0	薬物依存	856	382	軽度	なし	回復	なし
	13321004	70	男	白人	0	心不全	115	14	中等度	なし	回復	なし
					0	失神	130	19	中等度	なし	回復	なし
					0	気管支炎	136	13	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	245	27	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	313	23	重度	なし	回復	なし
					0	腎不全	315	21	中等度	なし	回復	なし
	13321005	74	男	白人	0	突然死	237	1	重度	なし	回復*	投与中止
	13321009	71	男	白人	0	気管支肺炎	97	4	軽度	なし	回復	なし
					0	心房細動	156	3	軽度	なし	回復	なし
					0	腰椎骨折	299	16	重度	なし	回復	なし
					0	転倒	299	16	重度	なし	回復	なし
					0	全身健康状態低下	314	11	中等度	なし	回復	なし
					0	胸痛	380	19	中等度	なし	回復	なし
					0	心房細動	435	1	軽度	なし	回復	なし
					0	胸痛	836	5	軽度	なし	回復	なし
					0	胸痛	882	3	軽度	なし	回復	なし
	13321012	60	女	白人	0	関節脱臼	95	3	中等度	なし	回復	なし
	13321013	69	女	白人	0	心不全	8	5	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	17	9	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	36	2	中等度	なし	回復	なし
	13341007	68	女	アジア人	0	心臓神経症	118	6	軽度	なし	回復	なし
					0	胸痛	134	4	軽度	なし	回復	なし
					0	肺炎	243	8	中等度	なし	回復	なし
	13341009	75	女	アジア人	0	肺水腫	102	5	中等度	なし	回復	なし
					0	咳嗽	104	3	中等度	なし	回復	なし
					0	急性左室不全	104	3	中等度	なし	回復	一時中止
					0	心房細動	104	3	中等度	なし	回復	なし
					0	脳血管発作	757	3	中等度	なし	回復	一時中止
					0	一過性脳虚血発作	835	4	中等度	なし	回復	一時中止
					0	出血性脳梗塞	870	7	中等度	なし	回復	一時中止
	13351001	74	男	白人	0	心不全	26	19	軽度	なし	回復	なし
	13351011	65	男	白人	0	状態悪化			重度	なし	回復	なし
					0	胸水	37	17	中等度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	352	15	中等度	なし	回復	一時中止
					0	筋力低下	385		中等度	なし	未回復	なし
					0	股関節部骨折	684	20	中等度	なし	回復	なし
					0	尿路感染	686	9	中等度	なし	回復	なし
					0	肺感染	687	17	中等度	なし	回復	なし
	13361001	76	女	白人	0	心不全	89	11	重度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	89	11	重度	あり	回復	投与中止
					0	心室機能不全	109	27	重度	なし	回復	なし
					0	高カリウム血症	166	114	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	腎機能障害	166	114	重度	なし	回復	なし
					0	膵石症	1069	24	中等度	なし	回復	なし
	13371003	60	女	白人	0	心不全	586	1	重度	なし	回復	なし
	13411001	68	男	白人	0	洞不全症候群	189	14	中等度	なし	回復	なし
					0	心房細動	950	77	中等度	なし	回復	なし
	13411006	63	男	白人	0	心室細動	1116	1	重度	なし	回復	なし
					0	心室細動	1120	1	重度	なし	回復	なし
	13431002	70	女	白人	0	心房粗動			重度	なし	回復	投与中止
					0	心房頻脈			重度	なし	回復	なし
					0	心不全	492	21	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	589	5	重度	なし	回復	一時中止
	13431005	66	男	白人	0	肺新生物	1062	54	中等度	なし	回復	なし
					0	肺新生物手術	1115	1	重度	なし	回復	なし
	13431006	67	男	白人	0	麻痺性イレウス	30	29	重度	なし	回復	なし
					0	腹痛	30	30	中等度	なし	回復	なし
					0	結腸ポリープ	31		中等度	なし	未回復	なし
					0	腸閉塞	44		重度	なし	未回復	なし
					0	胆石症	52		軽度	なし	未回復	なし
					0	肺塞栓症	52		重度	なし	未回復	なし
					0	肺新生物	52		重度	なし	未回復	なし
					0	意識消失	130		重度	なし	未回復	なし
					0	頻脈	130		重度	なし	未回復	なし
					0	心血管障害	131		重度	なし	未回復	なし
	13431010	80	男	白人	0	肺炎	36	6	中等度	なし	回復	なし
	13431014	57	男	白人	0	大動脈瘤修復	235	15	重度	なし	回復	一時中止
	13431018	55	男	白人	0	死亡	822	1	重度	なし	回復*	なし
	13451003	71	男	白人	0	呼吸困難	115	2	中等度	なし	回復	なし
	13451005	73	男	白人	0	骨転移	709		重度	なし	未回復	投与中止
					0	狭心症	751		重度	なし	未回復	なし
	13481001	75	女	白人	0	転倒			重度	なし	回復	なし
					0	起立性低血圧	88	10	軽度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	307	24	中等度	なし	回復	一時中止
	13491004	68	男	白人	0	心不全	959		重度	なし	未回復	投与中止
	13501003	69	男	白人	0	突然死	166	1	重度	なし	回復*	なし
	13501005	71	男	白人	0	不安定狭心症	446		中等度	なし	不明	なし
					0	心不全	451	24	重度	なし	回復	投与中止
					0	中毒性肝炎	457	18	中等度	なし	回復	なし
	13511002	60	男	白人	0	突然死	936	1	重度	なし	回復*	なし
	13511011	59	男	白人	0	心不全	386	5	重度	なし	回復	投与中止
					0	循環虚脱	388	1	重度	なし	回復	なし
					0	多臓器不全	390	1	重度	なし	回復	なし
	13511014	55	女	白人	0	心房細動	414	15	重度	なし	回復	一時中止
					0	心房粗動	414	15	重度	なし	回復	なし
					0	慢性心不全	500	20	重度	なし	回復	一時中止
	13511018	55	男	アジア人	0	慢性心不全	370	3	重度	なし	回復	なし
					0	死亡	372	1	重度	なし	回復*	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	13521009	78	男	白人	0	伝導障害	100	6	中等度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	157	25	中等度	なし	回復	投与中止
	13521010	60	男	白人	0	うっ血性心不全	51	49	中等度	なし	回復	投与中止
	13521014	64	男	白人	0	慢性心不全	872	1	重度	なし	回復	なし
	13551002	73	男	その他（ヒスパニック系）	0	急性肺水腫	93	14	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	93	14	重度	なし	回復	投与中止
	13551003	77	男	その他（ヒスパニック系）	0	四肢痛	84	4	中等度	なし	回復	なし
					0	尿路感染	1044	8	中等度	なし	回復	なし
	13551007	58	男	その他（ヒスパニック系）	0	心不全	197	8	重度	なし	回復	なし
					0	心原性ショック	227	1	重度	なし	回復	なし
	13561003	58	男	白人	0	虚血性脳卒中	546	24	中等度	なし	回復	なし
	13561012	61	女	白人	0	高血圧クリーゼ	428	2	重度	なし	回復	なし
					0	肺水腫	428	19	重度	なし	回復	なし
	13561017	71	男	白人	0	鼻出血	492	9	重度	なし	回復	なし
					0	鼻出血	513	9	中等度	なし	回復	一時中止
	13571004	66	男	アジア人	0	心筋梗塞	134	1	中等度	なし	回復	なし
					0	冠動脈バイパス	134	19	中等度	なし	回復	なし
	13571006	68	女	アジア人	0	心筋梗塞	457	7	中等度	なし	回復	なし
	13571007	58	男	アジア人	0	急性心筋梗塞	65	3	重度	なし	回復	なし
					0	冠動脈ステント挿入	67	4	中等度	なし	回復	なし
	13581001	73	女	白人	0	卵巣癌	1115		重度	なし	未回復	投与中止
					0	血栓症	1135	7	中等度	なし	回復	なし
					0	尿路性敗血症	1237	19	中等度	なし	回復	なし
	13581002	72	男	白人	0	心筋梗塞	545	1	中等度	なし	回復	なし
	13581013	72	男	白人	0	深部静脈血栓症	5	23	重度	なし	回復	なし
					0	末梢動脈閉塞性疾患	5	23	重度	なし	回復	投与中止
	13591002	78	男	白人	0	狭心症	204	5	軽度	なし	回復	なし
					0	失神	204	5	軽度	なし	回復	なし
					0	頻脈	204	5	軽度	なし	回復	なし
	13591007	73	男	白人	0	心不全	290	12	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	521	53	中等度	なし	回復	なし
					0	完全房室ブロック	575	2	重度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	575	14	中等度	なし	回復	なし
					0	痙攣	576	36	中等度	なし	回復	なし
					0	イレウス	594	6	重度	なし	回復	なし
					0	結腸癌	599	13	重度	なし	回復	なし
	13611003	65	男	白人	0	心不全	5	6	中等度	なし	回復	なし
					0	頻脈	29	1	軽度	なし	回復	なし
					0	無力症	29	6	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	102		中等度	なし	不明	なし
	13611005	75	男	白人	0	心不全	25	3	中等度	なし	回復	なし
	13651001	77	男	白人	0	前立腺新生物	301	283	中等度	なし	回復	なし
	13661003	77	男	白人	0	心不全	269	5	中等度	なし	回復	なし
	13671001	71	男	白人	0	血中尿素増加	8	5	重度	あり	回復	なし
					0	血中クレアチニン増加	8		重度	あり	未回復	投与中止
	13671002	83	男	白人	0	心不全	293	11	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	心不全	660	11	中等度	なし	回復	なし
	13701001	55	男	白人	0	植込み型除細動器挿入	680	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心血管障害予防	680	4	中等度	なし	回復	なし
	13701004	70	女	白人	0	心房血栓症	72	14	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	153	8	重度	なし	回復	投与中止
					0	心房血栓症	153	8	重度	なし	回復	投与中止
					0	虚血性脳卒中	303	5	重度	なし	回復	なし
					0	肺塞栓症	575	15	重度	なし	回復	なし
					0	心肺不全	614	1	重度	なし	回復	なし
	13701007	73	男	白人	0	植込み型除細動器挿入	9	11	中等度	なし	回復	なし
					0	予防	9	11	中等度	なし	回復	なし
	13701011	68	女	白人	0	うっ血性心筋症	43	5	重度	なし	回復	なし
					0	交感神経性後頚部症候群	231	7	中等度	なし	回復	なし
	13701012	66	男	白人	0	植込み型除細動器挿入	197	8	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	197	8	重度	なし	回復	なし
	13701014	81	男	白人	0	胸痛	170	5	重度	なし	回復	なし
					0	黄疸	358	6	重度	なし	回復	なし
					0	腹痛	358	6	重度	なし	回復	なし
	13701017	69	女	白人	0	心筋虚血	11	5	中等度	なし	回復	なし
	13701020	76	男	白人	0	冠動脈疾患	2	8	重度	なし	回復	なし
					0	左室機能不全	2	8	重度	なし	回復	なし
					0	植込み型除細動器挿入	7	3	重度	なし	回復	なし
	13721002	81	女	白人	0	心不全	863	9	中等度	なし	回復	なし
					0	多臓器不全	876		重度	なし	未回復	なし
					0	多臓器不全	876	10	重度	なし	回復	一時中止
					0	皮膚皮下組織炎	876		重度	なし	未回復	なし
	13721009	78	男	白人	0	呼吸困難	129	16	中等度	なし	回復	投与中止
					0	呼吸不全	148	11	中等度	なし	回復	なし
					0	呼吸不全	160	17	中等度	なし	回復	なし
					0	状態悪化	160	17	中等度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	160	17	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	561		重度	なし	未回復	なし
	13741002	61	女	白人	0	呼吸困難	16	4	重度	なし	回復	なし
					0	悪心	167	2	重度	なし	回復	投与中止
					0	心原性ショック	167	2	重度	なし	回復	投与中止
					0	低血圧	167	2	重度	なし	回復	投与中止
					0	頻脈	167	2	重度	なし	回復	投与中止
					0	嘔吐	167	2	重度	なし	回復	投与中止
	13741005	60	男	白人	0	呼吸困難	8	24	重度	なし	回復	投与中止
	13761001	67	男	白人	0	死亡	413	1	重度	なし	回復*	なし
	13761003	79	男	白人	0	気管支炎	30	11	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	39	2	中等度	なし	回復	なし
					0	ＩＮＲ減少	80	6	中等度	なし	回復	なし
					0	無力症	92	3	中等度	なし	回復	なし
	13761009	78	男	白人	0	心不全	238	7	中等度	なし	回復	なし
	13781003	62	男	白人	0	心不全	355	11	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	13811003	60	男	黒人	0	急性腎不全	384	4	中等度	なし	回復	一時中止
					0	急性胆管炎	384	9	重度	なし	回復	一時中止
					0	急性膵炎	384	9	重度	なし	回復	一時中止
	13811005	68	男	白人	0	心室性頻脈	184	7	中等度	なし	回復	なし
	13811010	80	女	白人	0	不安定狭心症	8	12	重度	なし	回復	なし
	13831002	86	女	白人	0	心肺停止	51	1	重度	なし	回復	投与中止
	13831004	68	男	白人	0	心停止	509	1	重度	なし	回復	投与中止
	13831007	74	男	白人	0	うっ血性心不全	24	4	中等度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	170	4	重度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	352	3	重度	なし	回復	なし
	13831008	64	男	白人	0	心停止	85	1	重度	なし	回復	投与中止
	13841001	78	男	白人	0	転倒	818	1	中等度	なし	回復	投与中止
					0	尿路感染	818	4	中等度	なし	回復	投与中止
					0	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	818		軽度	なし	未回復	投与中止
					0	精神状態変化	818		軽度	なし	未回復	投与中止
	13861002	78	男	白人	0	うっ血性心不全	7	10	重度	なし	回復	投与中止
					0	腎機能障害	9	8	重度	なし	回復	なし
	13861004	59	男	白人	0	失神	101	8	中等度	なし	回復	なし
					0	心筋梗塞	158	3	重度	なし	回復	なし
					0	不安	158	3	重度	なし	回復	なし
					0	胸痛	183	2	中等度	なし	回復	なし
	13861005	80	女	白人	0	腎症	383	6	重度	なし	回復	なし
					0	慢性閉塞性肺疾患	383	6	重度	なし	回復	なし
	13871003	70	男	白人	0	不整脈	148	2	重度	なし	回復	なし
	13881002	74	女	白人	0	心不全	233	3	中等度	なし	回復	なし
					0	起立性低血圧	253	3	中等度	なし	回復	一時中止
					0	腎機能障害	253	3	中等度	なし	回復	一時中止
	13881008	66	男	白人	0	閉塞性尿路疾患	189	15	重度	なし	回復	なし
					0	下痢	238	25	中等度	なし	回復	なし
					0	食欲減退	238	25	中等度	なし	回復	一時中止
					0	体重減少	238	25	中等度	なし	回復	なし
					0	急性腎不全	259	4	中等度	なし	回復	一時中止
					0	尿路感染	301	4	重度	なし	回復	一時中止
					0	低血圧	302	1	軽度	なし	回復	一時中止
					0	下垂体腫瘍	407	40	重度	なし	回復	なし
	13921003	60	男	白人	0	各種物質毒性	110	5	重度	なし	回復	一時中止
					0	急性腎不全	110		重度	なし	不明	一時中止
					0	急性胆嚢炎	110		重度	なし	不明	一時中止
					0	心不全	110		重度	なし	不明	一時中止
					0	大動脈狭窄	126	8	重度	なし	回復	投与中止
					0	うっ血性心不全	126	26	重度	なし	回復	投与中止
					0	腎機能障害	136	16	重度	なし	回復	投与中止
					0	肝機能異常	139	13	重度	なし	回復	投与中止
					0	縦隔出血	148	1	重度	なし	回復	投与中止
					0	心タンポナーデ	148	1	重度	なし	回復	投与中止
					0	凝血異常	148	4	重度	なし	回復	投与中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	肺障害	148	4	重度	なし	回復	投与中止
	13921008	69	男	白人	0	労作性呼吸困難	63	17	重度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	77	3	重度	なし	回復	なし
					0	ＩＮＲ増加	77	7	重度	なし	回復	なし
					0	各種物質毒性	78	6	重度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	368	3	重度	なし	回復	なし
	13941002	88	女	白人	0	心室性頻脈	29	1	重度	なし	回復	一時中止
					0	肝機能検査異常	318		中等度	なし	未回復	一時中止
					0	脱水	323	4	重度	なし	回復	一時中止
					0	凝血異常	323	28	中等度	なし	回復	一時中止
	13961004	59	男	白人	0	心筋梗塞	289	3	重度	なし	回復	なし
	14011002	72	男	白人	0	頚動脈疾患	157		中等度	なし	未回復	一時中止
					0	筋力低下	561		重度	なし	未回復	なし
	14011009	84	女	白人	0	胸痛	139	1	中等度	なし	回復	なし
	14041001	59	女	白人	0	外陰部癌	30	38	中等度	なし	回復	一時中止
					0	心房細動	103	6	中等度	なし	回復	なし
	14041005	79	男	白人	0	埋込み部位分泌物	174	1	中等度	なし	回復	なし
	14051001	59	男	白人	0	丹毒	304	6	中等度	なし	回復	なし
					0	丹毒	368	5	中等度	なし	回復	なし
	14091010	69	男	アジア人	0	呼吸困難	216	88	中等度	なし	回復	なし
					0	肺炎	349	12	重度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	349		重度	なし	未回復	なし
					0	呼吸困難	379		重度	なし	未回復	一時中止
	14121001	58	男	白人	0	２型糖尿病	25	3	軽度	なし	回復	なし
					0	うっ血性心不全	25	3	中等度	なし	回復	一時中止
					0	うっ血性心不全	37	3	中等度	なし	回復	なし
					0	硬膜下血腫	73	30	重度	なし	回復	投与中止
					0	心房粗動	86	1	軽度	なし	回復	投与中止
					0	胸水	117	3	重度	なし	回復	なし
					0	肺炎	117	3	重度	なし	回復	なし
	14151010	77	男	白人	0	心室性頻脈	251	2	重度	なし	回復	なし
	14171005	63	男	白人	0	心不全	77	6	中等度	なし	回復	なし
					0	死亡	82		重度	なし	未回復	なし
	14171021	68	男	白人	0	ブドウ球菌感染	101	6	中等度	なし	回復	一時中止
	14181004	61	男	白人	0	冠動脈疾患	5		重度	なし	未回復	なし
					0	急性腎不全	5		重度	なし	未回復	なし
					0	心不全	5		重度	なし	未回復	投与中止
	14231004	56	男	白人	0	うっ血性心不全	92	1	重度	なし	回復	なし
					0	心筋症	92	1	重度	なし	回復	なし
					0	心肺停止	92	1	重度	なし	回復	なし
	14271001	84	男	白人	0	うっ血性心不全	327	3	重度	なし	回復	投与中止
					0	脱水	330	3	重度	なし	回復	投与中止
	14291002	63	男	白人	0	死亡	507	1	重度	あり	回復*	なし
	14311002	67	男	黒人	0	血尿	405	22	中等度	なし	回復	一時中止
					0	水腎症	405	22	中等度	なし	回復	投与中止
					0	膀胱腫瘤	405	22	中等度	なし	回復	一時中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	14351002	65	男	白人	0	うっ血性心不全	224		中等度	なし	未回復	一時中止
	14361004	79	女	その他（ヒスパニック系）	0	完全房室ブロック	24	8	重度	なし	回復	なし
					0	医療機器機能不良	44	10	重度	なし	回復	一時中止
					0	医療機器機能不良	230	43	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	364	5	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	427	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	497	20	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	581	3	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	724	5	重度	なし	回復	なし
	14361005	76	男	その他（ヒスパニック系）	0	心室性頻脈	83	1	重度	なし	回復	なし
					0	不安定狭心症	83	9	重度	なし	回復	なし
					0	心臓ペースメーカー挿入	84	3	重度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	735	1	重度	なし	回復	投与中止
					0	心肺停止	735	1	重度	なし	回復	なし
					0	脳症	735		重度	なし	未回復	なし
	14361006	73	男	その他（ヒスパニック系）	0	不安定狭心症	55	5	中等度	なし	回復	なし
	14491004	76	男	白人	0	呼吸困難	129	111	軽度	なし	回復	なし
	14501001	66	男	白人	0	心不全	312		重度	なし	未回復	なし
					0	腸管虚血	352		重度	なし	未回復	なし
	14541001	82	男	白人	0	心筋梗塞	24	12	中等度	なし	回復	一時中止
	14541004	67	男	白人	0	心原性ショック	25	4	重度	なし	回復	一時中止
					0	心筋梗塞	25	10	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	25	10	重度	なし	回復	一時中止
					0	肺炎	25	14	重度	なし	回復	一時中止
	14551008	71	男	白人	0	失神	210	1	重度	なし	回復	一時中止
					0	心室性頻脈	210	3	重度	なし	回復	一時中止
					0	心室性頻脈	386	5	中等度	なし	回復	なし
					0	失神	437	1	重度	なし	回復	一時中止
					0	硬膜下血腫	437	60	中等度	なし	回復	なし
	14551011	70	男	白人	0	急性冠動脈症候群	390	2	重度	なし	回復	投与中止
	14551016	70	男	白人	0	失神	129	1	中等度	なし	回復	投与中止
					0	心室細動	129	1	重度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	129	8	重度	なし	回復	一時中止
					0	心室性頻脈	137	4	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	138	41	中等度	なし	回復	投与中止
					0	低心拍出量症候群	138		重度	なし	未回復	なし
	14601003	71	男	白人	0	心筋梗塞	375	19	重度	なし	回復	なし
					0	慢性閉塞性肺疾患	375	19	重度	なし	回復	なし
	14631001	72	男	白人	0	凝血異常	282	4	重度	なし	回復	投与中止
					0	腎不全	282	4	中等度	あり	回復	投与中止
					0	脱水	282	12	重度	なし	回復	一時中止
					0	低血圧	282	12	重度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	648	5	重度	なし	回復	なし
					0	蜂巣炎	648	5	中等度	なし	回復	なし
					0	蜂巣炎	664	12	重度	なし	回復	なし
	14681005	67	女	その他（ヒスパニック系）	0	不安定狭心症	601	8	重度	なし	回復	投与中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	14681017	77	男	その他（ヒスパニック系）	0	慢性腎不全	193	9	重度	なし	回復	なし
					0	腎結石症	195		中等度	なし	未回復	なし
	14751002	56	男	白人	0	心不全	20	6	中等度	なし	回復	なし
					0	慢性閉塞性肺疾患	20	6	中等度	なし	回復	なし
					0	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	401	7	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	401	7	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	416	5	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	425	67	中等度	なし	回復	投与中止
					0	心停止	429	1	重度	なし	回復	なし
					0	低酸素性虚血性脳症	429		重度	なし	未回復	なし
	14751005	64	男	白人	0	心不全	102	12	中等度	なし	回復	なし
					0	肺炎	102	12	中等度	なし	回復	なし
					0	植込み型除細動器挿入	163	14	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	273	3	軽度	なし	回復	なし
					0	肺炎	273	3	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	345	11	中等度	なし	回復	なし
	14761007	70	男	白人	0	植込み型除細動器挿入	45	4	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	150	9	中等度	なし	回復	投与中止
	14791001	73	男	黒人	0	心不全	186	23	軽度	なし	回復	投与中止
					0	心不全	221	6	中等度	なし	回復	なし
					0	表在性血栓性静脈炎	235	4	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	454	5	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	460	7	中等度	なし	回復	なし
	14791006	64	女	黒人	0	心停止	10	18	重度	なし	回復	投与中止
	14791013	80	男	白人	0	痛風	22	6	重度	なし	回復	一時中止
					0	薬物過敏症	31	2	重度	なし	回復	なし
					0	心臓除細動	62	2	中等度	なし	回復	一時中止
					0	舌腫脹	108	1	中等度	なし	回復	一時中止
					0	急性副鼻腔炎	117	12	中等度	なし	回復	一時中止
					0	心室性頻脈	173	1	中等度	なし	回復	一時中止
					0	意識消失	180	8	中等度	なし	回復	一時中止
					0	失神寸前の状態	180	8	中等度	なし	回復	一時中止
					0	心室性頻脈	258	6	中等度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	271	2	中等度	なし	回復	なし
	14881003	89	男	白人	0	肺炎	132	4	重度	なし	回復	なし
					0	心停止	135	1	重度	なし	回復	なし
	14901002	84	男	白人	0	小腸閉塞	20	9	重度	なし	回復	一時中止
	15001002	80	男	白人	0	胸水	43	8	重度	なし	回復	なし
					0	脊椎圧迫骨折	156	5	中等度	なし	回復	なし
					0	背部痛	188	15	重度	なし	回復	なし
					0	肺塞栓症	237	7	重度	なし	回復	一時中止
	20001002	70	男	白人	0	心不全	127	15	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	329	13	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	439	17	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	488	49	重度	なし	回復	なし
	20001006	86	男	白人	0	胆管炎	13	15	重度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	左室不全	23	5	重度	なし	回復	なし
	20001008	85	男	白人	0	脳血管発作	28	11	中等度	なし	回復	なし
	20001010	77	男	白人	0	呼吸困難	111	7	軽度	なし	回復	なし
					0	呼吸困難	373		中等度	なし	未回復	なし
	20001011	75	男	白人	0	心房粗動	286	2	中等度	なし	回復	なし
					0	突然死	747	1	重度	なし	回復*	なし
	20001013	80	男	白人	0	心不全	28	1	中等度	なし	回復	なし
					0	胸痛	67	1	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	67		重度	なし	未回復	投与中止
					0	腎機能障害	67		重度	なし	未回復	なし
	20001015	67	男	白人	0	貧血	344		軽度	なし	未回復	なし
					0	心不全	397	6	重度	なし	回復	一時中止
	20021002	79	男	白人	0	急性肺水腫	11	10	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	11	10	重度	なし	回復	なし
					0	動脈障害	177		重度	なし	未回復	なし
	20021004	69	男	白人	0	呼吸困難	48	6	重度	なし	回復	投与中止
					0	捻髪音	48	14	重度	なし	回復	なし
					0	末梢性浮腫	48	14	重度	なし	回復	なし
					0	失神	129	26	中等度	なし	回復	なし
					0	不整脈	129	26	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	350	8	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	410		重度	なし	未回復	なし
	20021010	59	女	白人	0	心不全	33	11	重度	なし	回復	一時中止
					0	植込み型除細動器挿入	41	3	中等度	なし	回復	なし
					0	腎不全	269	6	重度	あり	回復	一時中止
					0	心内膜炎	272	49	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	369	16	重度	なし	回復	一時中止
					0	不整脈	402	1	重度	なし	回復	なし
	20021018	77	男	白人	0	低血糖症	63	2	重度	あり	回復	なし
					0	腎不全	63	6	重度	あり	回復	投与中止
					0	浮動性めまい	63	6	重度	なし	回復	なし
					0	狭心症	654	5	中等度	なし	回復	なし
					0	呼吸困難	654	5	中等度	なし	回復	なし
					0	膵癌	699		中等度	なし	未回復	なし
	20021020	75	女	白人	0	胸痛	91		重度	なし	未回復	なし
					0	呼吸困難	91		重度	なし	未回復	なし
					0	心停止	91		重度	なし	未回復	なし
	20021021	63	男	白人	0	心不全	233	4	中等度	なし	回復	なし
	20021024	64	男	白人	0	神経痛	227	44	中等度	なし	回復	なし
					0	過量投与	261	9	中等度	なし	回復	なし
					0	肝腫大	261	16	軽度	なし	回復	なし
					0	赤血球増加症	261	16	軽度	なし	回復	なし
					0	感染性静脈炎	267	9	軽度	なし	回復	なし
					0	顔面浮腫	513	24	中等度	なし	回復	なし
					0	四肢痛	513	24	中等度	なし	回復	なし
					0	末梢性浮腫	513	24	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	心不全	554	24	重度	なし	回復	なし
					0	腹水	801	7	中等度	なし	回復	なし
	20021029	55	男	白人	0	呼吸困難	275	14	中等度	なし	回復	なし
					0	敗血症性ショック	576	1	重度	なし	回復	なし
	20021037	62	男	白人	0	腹水	89	3	軽度	なし	回復	なし
					0	腹水	132	4	中等度	なし	回復	なし

*当該事象の転帰が死亡時点で既に消失したという観点から，転帰「回復」は回復の意味以外に，当該事象が消失したとの意味を含みます。
Source: A6141079試験 Supplemental Double-Blind Clinical Study Report B6A

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（非盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
エプレレノン	10011002	66	男	白人	25	心房細動	108		中等度	なし	未回復	増量
	10011006	68	男	白人	25	胸痛	14	8	中等度	なし	回復	なし
	10011014	71	男	白人	50	心房粗動	85	7	中等度	なし	回復	なし
	10011015	64	男	白人	12.5	心不全	5	8	中等度	なし	回復	なし
	10011018	66	女	白人	12.5	胃炎	35	8	中等度	なし	回復	なし
					12.5	腸憩室	41		軽度	なし	未回復	なし
	10021001	67	女	白人	12.5	皮膚潰瘍			中等度	なし	未回復	なし
					12.5	高血糖	1	1	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	61	1	中等度	なし	回復	なし
					25	変形性関節症	81	10	中等度	なし	回復	なし
	10041008	85	男	白人	12.5	結腸新生物			重度	なし	未回復	なし
					12.5	貧血			重度	なし	未回復	なし
	10051003	69	女	白人	25	心不全	113	64	軽度	なし	回復	なし
	10061002	78	男	白人	12.5	胃腸出血			軽度	なし	回復	なし
	10161006	59	男	アジア人	25	下気道感染			重度	なし	回復	なし
	10161024	58	男	アジア人	50	交通事故	114	46	軽度	なし	回復	なし
					50	四肢損傷	114	46	軽度	なし	回復	なし
	10181020	55	男	アジア人	50	死亡	421	1	重度	あり	回復*	なし
	10181021	69	男	アジア人	50	胆嚢炎	95	9	重度	なし	回復	なし
	10211012	60	女	アジア人	50	冠動脈硬化症	121		重度	なし	未回復	なし
	10211022	65	女	アジア人	25	腎不全	134		重度	なし	未回復	投与中止
					25	心不全	247		重度	なし	未回復	なし
	10211024	64	女	アジア人	25	便秘			軽度	なし	回復	なし
					25	慢性閉塞性肺疾患	18	3	中等度	なし	回復	なし
	10211030	72	男	アジア人	25	肝腫大	30	18	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	30	18	重度	なし	回復	なし
					50	急性心筋梗塞	252		重度	なし	未回復	投与中止
					50	心停止	257		重度	なし	未回復	なし
	10211031	55	女	アジア人	25	下気道感染	27	6	重度	なし	回復	なし
	10251017	73	男	アジア人	50	上気道感染	146	11	重度	なし	回復	なし
					50	肝嚢胞	257		重度	なし	未回復	なし
					50	結核性喉頭炎	257		重度	なし	未回復	なし
					50	腎嚢胞	257		重度	なし	未回復	なし
					50	声帯麻痺	257		重度	なし	未回復	なし
	10251024	63	男	アジア人	25	死亡	261	1	重度	なし	回復*	なし
	10331008	64	男	白人	25	低ナトリウム血症	23	4	中等度	あり	回復	投与中止
	10331013	64	男	アジア人	12.5	心室性不整脈			軽度	なし	回復	なし
	10491005	76	女	白人	12.5	末梢性虚血	106	7	重度	なし	回復	なし
	10491014	79	女	白人	25	不安定狭心症	129	4	重度	なし	回復	なし
	10491022	73	男	白人	25	呼吸困難	253	58	重度	なし	回復	なし
					25	冠動脈バイパス	304	1	重度	なし	回復	なし
					25	大動脈弁置換	304	1	重度	なし	回復	なし
	10491023	84	男	白人	12.5	肺炎	94	12	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	105	16	軽度	なし	回復	なし
					12.5	肺塞栓症	111	10	中等度	なし	回復	なし
	10491030	68	男	白人	50	心不全	125	12	重度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（非盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					50	静脈炎	129	2	軽度	なし	回復	なし
					50	気管支炎	129	8	中等度	なし	回復	なし
					50	心室性頻脈	283	3	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	283	26	重度	なし	回復	なし
					50	医療機器関連感染	291	11	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	343	10	重度	なし	回復	なし
	10491035	69	女	白人	25	肺炎	81	16	中等度	なし	回復	なし
					25	慢性閉塞性肺疾患	91		中等度	なし	未回復	なし
					25	皮膚潰瘍	239		重度	なし	未回復	なし
					25	貧血	246	18	中等度	なし	回復	なし
	10531002	75	男	白人	50	心房粗動	278	18	軽度	なし	回復	なし
					50	心室性不整脈	288	8	重度	なし	回復	なし
					50	脳虚血	343	8	重度	なし	回復	なし
	10531008	76	男	白人	25	尿路性敗血症			重度	なし	回復	なし
					25	心内膜炎	340	68	重度	なし	回復	なし
	10531013	80	男	白人	25	心筋梗塞	339	5	重度	なし	回復	なし
	10551002	84	女	白人	25	胃炎			重度	なし	回復	なし
					25	過形成			重度	なし	回復	なし
					25	心突然死	7	1	重度	なし	回復*	なし
	10571008	58	男	白人	50	心臓ペースメーカー挿入	109	4	中等度	なし	回復	なし
	10691002	68	男	白人	0	高カリウム血症			中等度	あり	回復	一時中止
	10741015	80	男	白人	50	尿道狭窄	157	6	重度	なし	回復	なし
	10741021	59	男	白人	50	心室細動	330	28	重度	なし	回復	投与中止
	10741026	69	男	白人	25	大腿動脈閉塞	11		重度	なし	未回復	なし
	10761013	77	男	白人	25	肺炎	143	24	重度	なし	回復	一時中止
					25	肺水腫	164	3	重度	なし	回復	投与中止
	10801004	76	男	白人	25	心不全	139	1	重度	なし	回復	なし
	10801005	82	男	白人	25	膵機能不全	59	16	重度	なし	回復	なし
					25	血尿	120	14	重度	なし	回復	なし
					25	低ナトリウム血症	120	14	中等度	なし	回復	なし
					25	膀胱癌	120	14	重度	なし	回復	なし
	10811004	62	男	白人	12.5	心不全	22	15	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	85	73	重度	なし	回復	投与中止
	10811012	80	男	白人	12.5	心室性頻脈	341	7	中等度	なし	回復	一時中止
	10821005	69	男	白人	12.5	心肺停止	323	1	重度	なし	回復	なし
	10821010	80	女	白人	50	洞性頻脈	223	2	中等度	なし	回復	なし
					50	甲状腺腫	273		中等度	なし	未回復	なし
	10821013	62	男	白人	50	脳血管発作	90	7	中等度	なし	回復	なし
	10831007	67	女	白人	25	急性腎盂腎炎	284	10	中等度	なし	回復	一時中止
	10831013	72	男	白人	50	気管気管支炎	125	94	中等度	なし	回復	なし
	10841008	68	女	白人	50	尿路感染			重度	なし	回復	なし
	10861003	62	男	白人	50	心房粗動	372	11	重度	なし	回復	なし
					50	急性肺水腫	400	9	重度	なし	回復	なし
	10861007	69	男	白人	25	腎不全	197	19	重度	なし	回復	なし
					25	低血圧	212	4	重度	なし	回復	減量
	10871004	59	男	白人	12.5	臍ヘルニア			重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（非盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					12.5	血腫	145	14	軽度	なし	回復	なし
	10921002	65	女	白人	50	心房細動	223	8	重度	なし	回復	減量
	10931001	61	男	白人	50	高カリウム血症	244	3	重度	あり	回復	投与中止
	10931004	77	男	白人	12.5	変形性関節症			中等度	なし	回復	なし
	10931011	71	男	白人	25	心室性頻脈	97	2	重度	なし	回復	なし
					25	心室性頻脈	159	11	中等度	なし	回復	なし
	10951004	67	女	白人	50	変形性関節症	168	11	中等度	なし	回復	なし
	10951006	56	男	白人	50	痔瘻			軽度	なし	回復	なし
	10961012	62	男	白人	50	開放創	126	4	重度	なし	回復	なし
					50	静脈不全	126	4	重度	なし	回復	なし
	10961016	67	男	白人	25	心筋梗塞	317	6	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	317		重度	なし	未回復	なし
	10971011	79	男	白人	50	急性心筋梗塞	209	7	中等度	なし	回復	一時中止
	11051003	73	男	白人	50	心房粗動	265	3	軽度	なし	回復	なし
					50	心臓ペースメーカー置換	300	5	軽度	なし	回復	なし
	11051009	69	男	白人	25	狭心症	195	3	中等度	なし	回復	なし
	11091007	65	男	白人	25	頻脈性不整脈	343	15	中等度	なし	回復	なし
	11091009	67	男	白人	25	坐骨神経痛			中等度	なし	未回復	なし
					25	脊柱管狭窄症			中等度	なし	未回復	なし
					25	植込み型除細動器置換	167	5	軽度	なし	回復	なし
	11101001	64	男	白人	50	皮膚損傷	187	22	重度	なし	回復	減量
	11101005	60	女	白人	50	胃腸炎	258	4	重度	なし	回復	なし
					50	腸間膜閉塞	326	3	重度	なし	回復	投与中止
					50	急性心筋梗塞	328	1	重度	なし	回復	なし
					50	胸水	342	1	重度	なし	回復	なし
					50	気胸	342	7	重度	なし	回復	なし
					50	急性肺水腫	351	16	重度	なし	回復	なし
					50	高血圧クリーゼ	351	16	重度	なし	回復	なし
	11101015	86	男	白人	25	大球性貧血			中等度	なし	未回復	なし
					25	虚血性視神経症	185	6	中等度	なし	回復	なし
					25	糖尿病	192	43	中等度	なし	回復	なし
	11101018	67	女	白人	50	虚血性脳卒中	364	10	軽度	なし	回復	なし
					50	頚動脈狭窄	364		軽度	なし	未回復	なし
	11101023	80	男	白人	25	良性前立腺肥大症			軽度	なし	回復	なし
					25	良性前立腺肥大症			中等度	なし	回復	なし
					25	便秘	115	4	軽度	なし	回復	なし
					25	尿閉	115	11	中等度	なし	回復	なし
	11101024	69	男	白人	50	労作性呼吸困難	268	92	軽度	なし	回復	なし
	11101025	71	男	白人	25	脊椎骨折	150	13	重度	なし	回復	なし
	11101027	80	女	白人	25	慢性骨髄単球性白血病			中等度	なし	未回復	なし
					25	気管支肺炎	51	28	中等度	なし	回復	投与中止
					25	心不全	124	15	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	257		重度	なし	未回復	なし
					25	全身性炎症反応症候群	257		重度	なし	未回復	なし
					25	肺炎	257		重度	なし	未回復	なし
	11101034	87	女	白人	25	慢性気管支炎	146	9	中等度	なし	回復	一時中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（非盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					25	甲状腺機能亢進症	215	4	中等度	なし	回復	なし
	11101036	81	男	白人	25	心不全	177	8	中等度	なし	回復	なし
	11131002	60	男	白人	50	移植血管閉塞			中等度	なし	未回復	なし
	11131004	73	男	白人	25	急性心筋梗塞	103	10	重度	なし	回復	なし
	11131006	61	男	白人	50	冠動脈狭窄			軽度	なし	回復	なし
	11141002	68	男	白人	25	心不全	206	6	軽度	なし	回復	なし
	11141004	76	男	白人	25	心不全			軽度	なし	回復	なし
	11191002	61	男	白人	50	前立腺癌			重度	あり	未回復	なし
	11191011	78	男	白人	12.5	尿閉	21	61	重度	なし	回復	なし
	11191015	85	女	白人	50	急性心不全	333	6	重度	なし	回復	投与中止
	11231006	62	男	白人	25	虚血性脳卒中	111	12	重度	なし	回復	投与中止
	11231008	72	男	白人	25	突然死	66		重度	あり	未回復	なし
	11231009	74	女	白人	25	心不全	30	3	重度	なし	回復	投与中止
	11391002	64	男	白人	25	胸痛	322	2	中等度	なし	回復	なし
					25	憩室炎	346		中等度	なし	未回復	なし
	11461002	78	男	白人	50	大腿動脈塞栓症	152		重度	なし	未回復	なし
					50	ショック	153		重度	なし	未回復	なし
	11471005	68	男	白人	50	死亡	96	1	重度	あり	回復*	なし
	11481003	61	男	白人	50	冠動脈疾患	115	7	中等度	なし	回復	一時中止
					50	冠動脈疾患	200	3	中等度	なし	回復	なし
					50	冠動脈疾患	210	3	中等度	なし	回復	一時中止
	11481009	62	男	白人	50	前立腺癌			重度	なし	未回復	なし
	11501008	68	男	白人	25	胃腸出血	29	4	中等度	なし	回復	なし
	11701012	62	男	白人	25	心不全	255	5	中等度	なし	回復	なし
	11701030	79	女	その他（有色人種）	25	失神	143	5	軽度	なし	回復	なし
	11701034	61	男	白人	25	心不全	42	2	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	80	3	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	135	17	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	196	12	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	215	11	中等度	なし	回復	なし
					25	腎機能障害	215	11	中等度	なし	回復	なし
					25	腹膜炎	215	11	中等度	なし	回復	なし
					25	腎機能障害	230	3	中等度	なし	回復	なし
					25	死亡	246	1	重度	なし	回復*	なし
					25	心不全	246	1	重度	なし	回復	なし
	11701045	82	男	白人	12.5	心不全	235	4	軽度	なし	回復	なし
					12.5	虚血性脳卒中	286	11	中等度	なし	回復	なし
					12.5	肺炎	306	9	中等度	なし	回復	なし
	11701046	61	男	白人	25	心不全	247	3	軽度	なし	回復	なし
	11711009	78	女	アジア人	50	心筋虚血	66	2	中等度	なし	回復	なし
					50	不安定狭心症	183	10	中等度	なし	回復	なし
					50	胸痛	210	4	中等度	なし	回復	なし
					50	狭心症	354	8	中等度	なし	回復	なし
					50	急性心筋梗塞	369	7	重度	なし	回復	なし
	11711014	60	男	アジア人	25	うっ血性心不全	154	4	重度	なし	回復	一時中止
	11711016	63	男	アジア人	25	パニック障害	72	3	軽度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（非盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					25	水分過負荷	105	3	中等度	なし	回復	一時中止
					25	うっ血性心不全	142	3	軽度	なし	回復	一時中止
					25	虚血性心筋症	155		重度	なし	未回復	投与中止
					25	脳血管発作	155		重度	なし	未回復	投与中止
	11711017	74	女	アジア人	25	不安定狭心症	13	5	中等度	なし	回復	一時中止
	11731018	67	女	白人	50	イレウス	136	7	重度	なし	回復	なし
	11871003	55	男	白人	12.5	肋骨骨折	34	164	重度	なし	回復	なし
					12.5	腎不全	172	16	重度	なし	回復	投与中止
	11931004	79	男	白人	25	脱水	171	4	重度	なし	回復	一時中止
					25	ウイルス性胃腸炎	171	7	重度	なし	回復	一時中止
					25	起立性低血圧	245	2	中等度	なし	回復	なし
					25	鼻出血	255	4	中等度	なし	回復	なし
	11981003	69	男	白人	50	心肺停止	326	1	重度	なし	回復	なし
	11991005	66	男	白人	12.5	下部消化管出血	248	10	重度	なし	回復	一時中止
	12001004	60	男	白人	50	嘔吐	1	2	重度	なし	回復	なし
					50	Ｂ細胞性リンパ腫	31		重度	なし	未回復	投与中止
	12061001	70	男	アジア人	50	左室不全	238	3	重度	なし	回復	なし
					50	不安定狭心症	238	3	重度	なし	回復	なし
					50	心筋梗塞	339	1	重度	なし	回復	なし
	12061013	60	男	アジア人	50	心突然死	113	1	重度	なし	回復*	なし
	12061014	63	女	アジア人	50	蓄膿			重度	なし	回復	一時中止
					50	肺炎	49		重度	なし	回復	なし
					50	喘息	120	4	重度	なし	回復	なし
					50	心突然死	133	1	重度	なし	回復*	なし
	12091021	74	男	白人	50	死亡	126	1	重度	なし	回復*	なし
	12101008	58	男	白人	50	心突然死	137		重度	なし	未回復	なし
					50	突然死	137	1	重度	なし	回復*	投与中止
	12101013	70	男	白人	25	不安定狭心症	106	12	重度	なし	回復	なし
					25	突然死	185	1	重度	なし	回復*	なし
	12151002	68	男	アジア人	25	鼻甲介肥大	348		中等度	なし	未回復	なし
					25	脳血管発作	373		軽度	なし	未回復	なし
					25	肺炎	378		重度	なし	未回復	なし
					25	呼吸不全	382		重度	なし	未回復	なし
	12151007	72	女	アジア人	50	睡眠時無呼吸症候群	157		中等度	なし	未回復	なし
	12151011	61	男	アジア人	50	胃腸炎	282	1	軽度	なし	回復	なし
	12161007	68	男	アジア人	25	過量投与			軽度	なし	回復	なし
	12161010	83	男	アジア人	25	死亡	36		重度	なし	未回復	なし
	12261005	68	男	白人	50	多発性骨髄腫			重度	なし	未回復	なし
	12281009	81	女	白人	12.5	心室細動	189		重度	なし	未回復	なし
	12281014	60	男	白人	25	クローン病	18		中等度	なし	未回復	なし
	12291005	66	男	白人	50	徐脈	54	2	重度	なし	回復	なし
					50	急性腎不全	54	7	重度	あり	回復	投与中止
	12311012	60	男	白人	25	心不全	130	25	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	247	5	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	274	46	重度	なし	回復	なし
	12311016	67	女	白人	12.5	糖尿病	297		中等度	なし	未回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（非盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12311017	60	男	白人	50	不安定狭心症	191	2	中等度	なし	回復	なし
	12311021	67	女	白人	50	心室細動	73	1	重度	なし	回復	なし
	12311027	83	男	白人	50	心不全	392	2	重度	なし	回復	なし
					50	死亡	395	1	重度	なし	回復*	なし
	12311033	71	男	白人	50	大動脈瘤	117	91	中等度	なし	回復	なし
	12311040	74	男	白人	25	心室性頻脈	209	6	中等度	なし	回復	なし
	12311045	75	男	白人	25	股関節手術	14	1	中等度	なし	回復	なし
					50	胆嚢切除	291	1	中等度	なし	回復	なし
	12381002	69	男	白人	50	前立腺癌			軽度	あり	回復	なし
	12381011	81	男	白人	25	鼠径ヘルニア	33	4	軽度	なし	回復	なし
					25	失神寸前の状態	64	6	軽度	なし	回復	なし
	12391004	70	男	白人	25	心室性頻脈	207	10	中等度	なし	回復	なし
	12391019	75	男	白人	25	呼吸困難			中等度	なし	回復	なし
	12391023	71	女	白人	12.5	心不全	133	14	重度	なし	回復	なし
					12.5	うっ血性心不全	161	7	重度	なし	回復	なし
	12431003	63	男	白人	50	心筋梗塞	226	5	中等度	なし	回復	なし
	12431004	71	男	白人	50	起立性低血圧	49	4	中等度	なし	回復	なし
	12431010	68	男	白人	25	心臓瘤	44		中等度	なし	未回復	なし
	12431014	69	男	白人	0	睡眠時無呼吸症候群			中等度	なし	未回復	なし
	12431024	68	女	白人	0	足骨折			中等度	なし	回復	なし
					25	呼吸困難	342	18	中等度	なし	回復	なし
	12431028	57	女	白人	25	変色便	1	8	中等度	なし	回復	なし
					50	変形性関節症	117	46	中等度	なし	回復	なし
					50	治癒不良	129	120	中等度	なし	回復	なし
					25	瘻孔	228	21	中等度	なし	回復	なし
	12431030	65	男	白人	50	医療機器機能不良	169	4	中等度	なし	回復	なし
	12431036	78	男	白人	12.5	心不全	317	11	中等度	なし	回復	投与中止
	12431045	60	男	白人	25	心不全	202	12	中等度	なし	回復	なし
					25	心房細動	202	12	中等度	なし	回復	なし
					25	尿路感染	202	12	中等度	なし	回復	なし
					25	心室性頻脈	277	12	中等度	なし	回復	なし
					25	意識消失	290	1	中等度	なし	回復	なし
					25	糖尿病	308	8	中等度	なし	回復	なし
					25	心室性不整脈	317	13	中等度	なし	回復	なし
					25	心室性不整脈	334	7	中等度	なし	回復	なし
					25	心室細動	345	14	中等度	なし	回復	なし
	12441008	68	男	白人	25	貧血			中等度	なし	回復	一時中止
	12451004	73	女	白人	25	痛風	274	6	重度	なし	回復	なし
	12451008	73	男	白人	50	大動脈瘤	163	142	重度	なし	回復	一時中止
	12451010	73	男	白人	25	上気道感染	150	15	中等度	なし	回復	なし
	12451011	79	男	白人	25	心室性頻脈	1	7	中等度	なし	回復	なし
					25	疲労	39	32	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	101	15	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	115	17	重度	なし	回復	投与中止
	12451014	71	男	白人	25	筋痙縮	35	2	軽度	なし	回復	一時中止
					25	椎間板突出	121	6	中等度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（非盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12461002	70	女	白人	25	結腸癌	291	11	重度	なし	回復	一時中止
	12461006	71	男	白人	25	心不全	10	3	中等度	なし	回復	なし
					25	心筋梗塞	43	10	重度	なし	回復	なし
	12471003	78	男	白人	50	心房細動	310	19	中等度	なし	回復	なし
					50	不安定狭心症	310	19	重度	なし	回復	なし
					50	肺炎	317	12	重度	なし	回復	なし
	12471006	84	男	白人	50	不安定狭心症	50	10	重度	なし	回復	なし
					50	狭心症	170	39	中等度	なし	回復	なし
					50	急性心筋梗塞	208	19	重度	なし	回復	投与中止
					50	高カリウム血症	209		軽度	なし	回復	一時中止
	12471007	61	女	白人	50	虚血性脳卒中	118	10	重度	なし	回復	なし
	12621002	64	男	白人	25	心房細動	354	9	中等度	なし	回復	なし
	12641003	65	男	白人	25	肝の悪性新生物			重度	なし	未回復	なし
	12641004	63	男	白人	50	心房細動			重度	なし	回復	なし
	12681003	75	女	白人	50	狭心症	108	41	重度	なし	回復	なし
					50	骨盤骨折	190	12	中等度	なし	回復	なし
					50	橈骨骨折	190	12	中等度	なし	回復	なし
					50	狭心症	326	38	中等度	なし	回復	なし
	12681010	76	女	白人	50	徐脈	62	4	中等度	なし	回復	なし
	12681016	71	男	白人	25	肺塞栓症	208	3	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	244	99	中等度	なし	回復	なし
					25	失神	257	2	中等度	なし	回復	なし
	12681020	70	女	白人	25	膀胱瘤	6	72	中等度	なし	回復	なし
					50	気管支炎	161	38	中等度	なし	回復	なし
	12691002	77	女	白人	50	急性心筋梗塞	214	1	重度	なし	回復	なし
	12691009	72	男	白人	0	心不全			中等度	なし	回復	なし
					50	脊椎圧迫骨折	335	58	重度	なし	回復	一時中止
	12691011	75	男	白人	25	眼帯状疱疹	8		重度	なし	未回復	なし
	12721003	62	男	白人	50	急性胆嚢炎	48	9	重度	なし	回復	なし
	12741004	73	男	白人	50	心不全	242	32	中等度	なし	回復	一時中止
					50	虚血性心筋症	252	22	中等度	なし	回復	一時中止
	12741012	65	女	白人	12.5	高カリウム血症	1	12	重度	なし	回復	一時中止
					12.5	代謝性アシドーシス	11	3	中等度	なし	回復	なし
					12.5	急性腎不全	11	8	重度	なし	回復	投与中止
	12811008	65	男	白人	25	気道感染	144	6	重度	なし	回復	なし
	12811016	63	男	白人	25	心不全	6	17	重度	なし	回復	なし
					25	胃腸炎	107	5	重度	なし	回復	なし
					25	胃腸管閉塞	272	10	重度	なし	回復	一時中止
	12811020	72	男	白人	50	失神	129	8	中等度	なし	回復	なし
	12901007	75	男	白人	50	心不全	317	3	重度	なし	回復	なし
	12961002	80	男	白人	25	肝の悪性新生物	190	57	重度	なし	回復	なし
	12961007	58	男	白人	25	心室性頻脈	41	3	重度	なし	回復	なし
					50	胃腸炎	125	2	重度	なし	回復	なし
	12981003	75	男	白人	25	医療機器機能不良	104	10	重度	なし	回復	一時中止
	12981005	72	男	白人	25	痛風	218	69	中等度	なし	回復	一時中止
	12981007	77	男	白人	50	裂肛	209	71	軽度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（非盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	12981009	66	女	白人	50	心筋梗塞	119	11	重度	なし	回復	なし
	13011006	80	男	白人	12.5	肺炎	349	11	重度	なし	回復	なし
	13031035	81	女	白人	50	尿路感染	237	10	軽度	なし	回復	投与中止
	13041008	70	男	白人	25	急性心不全	29		重度	なし	未回復	なし
					25	死亡	29	1	重度	なし	回復*	投与中止
	13041009	67	男	白人	25	気道感染	113	7	中等度	なし	回復	なし
					25	慢性心不全	120	26	中等度	なし	回復	なし
					25	肺炎	127	18	中等度	なし	回復	なし
	13041012	76	男	白人	25	高血圧	136	12	中等度	なし	回復	なし
					25	突然死	375	1	重度	なし	回復*	なし
	13041013	71	男	白人	50	不安定狭心症	172	2	中等度	なし	回復	なし
					50	急性心筋梗塞	173	20	中等度	なし	回復	なし
	13041014	65	男	白人	50	突然死	376	1	重度	なし	回復*	なし
	13041026	69	男	白人	25	突然死	249	1	重度	なし	回復*	なし
	13041027	68	男	白人	25	急性心不全	38	1	重度	なし	回復	なし
	13051001	63	男	白人	25	心不全	269	12	重度	なし	回復	なし
	13061003	68	男	白人	50	出血性卒中	94	7	重度	なし	回復	投与中止
	13111005	65	男	白人	25	アルコール中毒	44	2	中等度	なし	回復	なし
					25	肺炎	237	23	重度	なし	回復	なし
	13121008	67	男	白人	25	突然死	262	1	重度	なし	回復*	なし
	13221002	75	男	白人	50	腹痛	240	2	軽度	なし	回復	なし
	13241003	65	男	白人	50	狭心症	237	106	中等度	なし	回復	なし
					50	急性心筋梗塞	342	1	重度	なし	回復	なし
	13261002	76	男	白人	25	心不全			中等度	なし	回復	なし
					25	膀胱新生物			重度	なし	回復	一時中止
					25	胸痛	21	1	重度	なし	回復	なし
	13291014	77	男	白人	25	呼吸不全	49	1	重度	なし	回復	なし
	13321006	58	女	白人	50	肥満	168	8	中等度	なし	回復	なし
					50	不整脈	169	7	中等度	なし	回復	なし
					50	処置後血腫	239	3	中等度	なし	回復	なし
	13321008	54	男	白人	25	四肢動脈血栓症	301	7	中等度	なし	回復	なし
					25	腸骨動脈閉塞	301	7	中等度	なし	回復	なし
	13321009	71	男	白人	12.5	腸閉塞	139	11	中等度	なし	回復	なし
					12.5	腎結石症	149	8	軽度	なし	回復	なし
	13321010	72	男	白人	50	完全房室ブロック	80	2	軽度	なし	回復	なし
	13431013	76	男	白人	25	心窩部不快感	29	94	軽度	なし	回復	なし
					25	脊椎骨折	36		軽度	なし	未回復	なし
	13431015	58	男	白人	12.5	頭蓋骨骨折	144	18	中等度	なし	回復	なし
					12.5	鼓室内出血	144	43	中等度	なし	回復	なし
					12.5	帯状疱疹	144	44	軽度	なし	回復	なし
	13431016	56	男	白人	50	うつ病	30	36	軽度	なし	回復	なし
					50	心不全	55	11	中等度	なし	回復	なし
	13481004	66	男	白人	12.5	死亡	30	1	重度	なし	回復*	投与中止
	13591009	78	男	白人	50	心不全	94	40	中等度	なし	回復	一時中止
	13661006	62	男	白人	12.5	不整脈			中等度	なし	回復	なし
					25	急性冠動脈症候群	272	5	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（非盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					25	一過性脳虚血発作	297	5	中等度	なし	回復	なし
	13671002	83	男	白人	12.5	肺炎	115	13	重度	なし	回復	なし
					25	膵腺癌	349		重度	なし	不明	投与中止
	13671005	57	男	白人	50	結腸癌	84	183	重度	なし	回復	なし
	13671006	64	男	白人	50	心不全	412		重度	なし	未回復	なし
	13701002	66	女	白人	25	胃ポリープ	90	57	重度	なし	回復	なし
					25	腎機能障害	220	9	重度	なし	回復	一時中止
					25	甲状腺障害	220	10	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	220	10	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	244	17	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	264	35	重度	なし	回復	増量
					25	敗血症	264	35	重度	なし	回復	一時中止
					50	敗血症	316	26	重度	なし	回復	なし
					50	うっ血性心不全	369	1	重度	なし	回復	なし
	13701008	65	男	白人	25	喉頭癌	25	5	重度	なし	回復	なし
					50	放射線皮膚損傷	127	4	重度	なし	回復	なし
					50	放射線皮膚損傷	146	10	重度	なし	回復	なし
	13701019	68	女	白人	50	中枢神経系転移	35	18	重度	なし	回復	なし
					50	肺炎	80	2	重度	なし	回復	なし
	13701020	76	男	白人	25	脳振盪	86	7	重度	なし	回復	なし
					25	肋骨骨折	86	7	重度	なし	回復	なし
	13721003	69	女	白人	25	心不全	34	66	中等度	なし	回復	なし
					25	呼吸不全	91	8	中等度	なし	回復	なし
					25	死亡	99	1	重度	なし	回復*	投与中止
	13741001	60	男	白人	25	末梢性浮腫	6		重度	なし	未回復	なし
					25	労作性呼吸困難	6		重度	なし	未回復	なし
					25	腹部膨満	99		中等度	なし	未回復	なし
					25	体重増加	106		重度	なし	未回復	なし
	13781003	62	男	白人	12.5	失神	245	8	中等度	なし	回復	一時中止
					12.5	肺炎	281	5	中等度	なし	回復	一時中止
	13811005	68	男	白人	12.5	慢性閉塞性肺疾患	201	3	中等度	なし	回復	一時中止
	13841006	72	男	白人	50	胆石症	99	4	重度	なし	回復	一時中止
					50	脳振盪	301	4	軽度	なし	回復	なし
					50	脱水	324	5	中等度	なし	回復	なし
	13861003	70	女	白人	50	慢性閉塞性肺疾患	210	3	重度	なし	回復	なし
	13871003	70	男	白人	50	失神	99	2	中等度	なし	回復	なし
	13881005	71	男	白人	25	各種物質毒性	224	2	軽度	なし	回復	一時中止
					25	徐脈	224	2	中等度	なし	回復	一時中止
					25	精神状態変化	224	5	重度	なし	回復	一時中止
					25	急性腎不全	224	13	重度	あり	回復	投与中止
	13921008	69	男	白人	12.5	低血圧	160	3	重度	なし	回復	なし
					12.5	うっ血性心不全	160	4	重度	なし	回復	なし
					12.5	胸痛	160	58	重度	なし	回復	なし
					12.5	低血圧	167	5	重度	なし	回復	一時中止
					12.5	心房粗動	167	9	重度	なし	回復	一時中止
					12.5	肝機能異常	182		重度	なし	未回復	一時中止

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（非盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					12.5	甲状腺炎	182		重度	なし	未回復	一時中止
					12.5	胆嚢炎	182		重度	なし	未回復	一時中止
					12.5	腋窩腫瘤	182		中等度	なし	未回復	一時中止
	13941002	88	女	白人	12.5	肝機能検査異常			中等度	なし	回復	一時中止
	13961002	71	男	白人	50	ファーター膨大部の悪性新生物			重度	あり	未回復	なし
					25	胃腸出血	19	8	重度	なし	回復	なし
					25	医療機器破損	19	8	重度	なし	回復	一時中止
					25	貧血	19	8	重度	なし	回復	なし
					50	肝の悪性新生物	360		重度	なし	未回復	投与中止
					50	死亡	371	1	重度	なし	回復*	なし
	13961004	59	男	白人	25	悪性新生物	88	164	中等度	なし	回復	一時中止
	13991001	55	男	白人	50	急性心筋梗塞	221	5	重度	なし	回復	なし
					50	喀血	228	1	軽度	なし	回復	なし
					50	胸水	228	4	中等度	なし	回復	なし
					50	うっ血性心不全	234	5	重度	なし	回復	なし
					50	うっ血性心不全	261	3	軽度	なし	回復	なし
	14011002	72	男	白人	25	肺炎	335	10	中等度	なし	回復	なし
	14011006	83	女	白人	50	心筋症	147	2	重度	なし	回復	なし
					50	足関節部骨折	212	101	重度	なし	回復	なし
	14011009	84	女	白人	50	胸痛	64	1	中等度	なし	回復	なし
	14171004	82	男	白人	50	死亡	132		重度	なし	未回復	投与中止
	14231011	77	女	白人	50	胸痛	64	2	中等度	なし	回復	なし
					50	左室機能不全	91	4	中等度	なし	回復	なし
	14431004	74	女	白人	12.5	頚椎骨折			中等度	なし	回復	なし
					12.5	頚部痛			中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	323	8	重度	なし	回復	一時中止
					25	肺炎	323	10	重度	なし	回復	一時中止
					25	敗血症	324	3	重度	なし	回復	一時中止
	14461001	83	男	白人	50	心不全	262	14	重度	あり	回復	なし
	14491003	73	女	白人	50	頚椎骨折	102	103	中等度	なし	回復	一時中止
					50	くも膜下出血	331	2	重度	なし	回復	なし
	14491004	76	男	白人	12.5	心不全	3	11	中等度	あり	回復	なし
					12.5	心不全	45	14	重度	あり	回復	なし
	14501003	57	男	白人	25	心不全	263	6	中等度	なし	回復	なし
					25	心房細動	263	6	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	303	4	中等度	なし	回復	なし
					25	心房細動	303	4	中等度	なし	回復	なし
	14551015	58	男	白人	25	冠動脈閉塞	271	9	重度	なし	回復	一時中止
					25	下腹部痛	316	17	中等度	なし	回復	一時中止
	14601003	71	男	白人	50	上気道感染	220	5	軽度	なし	回復	なし
	14601004	58	女	白人	12.5	左室機能不全	15	7	中等度	なし	回復	なし
					12.5	左室機能不全	40	9	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	115	3	中等度	なし	回復	なし
	14631003	55	男	白人	25	穿孔性虫垂炎	84	17	重度	なし	回復	一時中止
					25	膿瘍	84	17	重度	なし	回復	一時中止
	14751005	64	男	白人	50	心不全	85	14	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141079試験（非盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					50	肺炎	85	14	重度	なし	回復	なし
	14761007	70	男	白人	25	医療機器関連感染	23	35	中等度	なし	回復	一時中止
	14791007	63	男	黒人	50	関節膿瘍	330	4	軽度	なし	回復	なし
	14791011	68	女	黒人	50	浮動性めまい	202	2	軽度	なし	回復	なし
	14871003	74	女	白人	25	失神	240	2	重度	なし	回復	一時中止
	14871004	66	女	白人	12.5	急性呼吸不全	322		重度	なし	未回復	投与中止
					12.5	心停止	330		重度	なし	未回復	投与中止
	14901001	56	女	黒人	50	甲状腺機能亢進症	60	124	中等度	なし	回復	なし
	14901004	79	男	白人	0	急性胆嚢炎	342	12	重度	なし	回復	一時中止
	14911002	58	男	白人	50	前立腺癌	108		重度	なし	未回復	なし
	15001001	68	男	白人	50	急性心筋梗塞	214	3	重度	なし	回復	なし
	15031003	64	男	白人	12.5	脊柱管狭窄症	44	8	中等度	なし	回復	なし
					12.5	脳血管発作	45	1	中等度	なし	回復	なし
					12.5	低血圧	48	65	中等度	なし	回復	一時中止
	15151001	74	男	白人	25	鼻出血	248	3	中等度	なし	回復	なし
	15151002	55	男	白人	50	虚血性心筋症	168	9	重度	なし	回復	なし
	20001015	67	男	白人	25	貧血			軽度	なし	回復	なし
	20021024	64	男	白人	12.5	無力症			中等度	なし	未回復	なし
					12.5	心不全	95	6	重度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	131	5	中等度	なし	回復	投与中止
					12.5	心不全	162	4	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	208	6	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	291	4	軽度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	342	8	中等度	なし	回復	なし
					12.5	心不全	364		中等度	なし	未回復	なし
					12.5	貧血	364		中等度	なし	未回復	なし

*当該事象の転帰が死亡時点で既に消失したという観点から，転帰「回復」は回復の意味以外に，当該事象が消失したとの意味を含みます。
Source: A6141079試験 Final Open Label Extension Clinical Study Report B6

死亡例の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
エプレレノン	10011013	60	男	白人	50	心突然死	1273	1	重度	なし	なし
	10011017	79	男	白人	25	左室不全	451	1	重度	なし	なし
	10021005	67	男	白人	25	心肺不全	1225	2	重度	なし	なし
	10161011	60	男	アジア人	50	心突然死	400	1	重度	なし	なし
	10161021	60	女	アジア人	25	突然死	243		重度	なし	投与中止
	10161022	65	男	アジア人	25	死亡	29	1	重度	あり	なし
	10171005	60	男	アジア人	50	死亡	363	1	重度	なし	なし
	10181006	65	女	アジア人	50	心停止	54		重度	なし	なし
	10181013	70	男	アジア人	25	心停止	12		重度	なし	なし
	10191008	75	男	アジア人	50	心突然死	876		重度	なし	なし
	10191012	60	男	アジア人	12.5	心突然死	59	1	重度	なし	なし
	10211004	69	男	アジア人	50	心停止	473	1	重度	なし	なし
	10211015	67	男	アジア人	25	突然死	8		重度	なし	なし
	10241015	57	女	アジア人	25	心不全	13	30	重度	なし	投与中止
					25	死亡	55		重度	なし	なし
	10241018	66	男	アジア人	50	左室不全	182	3	重度	なし	なし
	10251003	73	男	アジア人	50	心室性頻脈	246	1	重度	なし	一時中止
					25	心室性頻脈	680	1	重度	なし	なし
	10251014	63	男	アジア人	50	心不全	194	1	重度	なし	なし
	10251027	75	男	アジア人	12.5	死亡	669	1	重度	なし	投与中止
	10251028	57	男	アジア人	25	突然死	35	1	重度	なし	なし
	10331001	80	女	白人	50	心停止	359	2	重度	あり	なし
	10371004	56	女	その他（ヒスパニック系）	25	心室細動	41		重度	なし	投与中止
	10381001	69	男	その他（ヒスパニック系）	12.5	心不全	5	5	中等度	なし	なし
					12.5	心不全	43	4	重度	なし	なし
					12.5	心不全	417	3	中等度	なし	一時中止
					25	心不全	957	1	重度	なし	なし
	10491002	82	男	白人	25	死亡	308	1	重度	なし	投与中止
	10491008	62	男	白人	25	突然死	1017	1	重度	なし	なし
	10491017	60	男	白人	25	突然死	1053	1	重度	なし	投与中止
	10491019	61	男	白人	50	死亡	270	1	重度	なし	投与中止
	10491032	79	男	白人	12.5	死亡	328	1	重度	なし	なし
	10511007	71	男	白人	25	心不全	505	9	重度	なし	なし
	10551003	75	女	白人	50	心肺不全	327	1	重度	なし	なし
	10551005	61	男	白人	12.5	心突然死	994	1	重度	なし	なし
	10571004	77	男	白人	50	心室性頻脈	77	10	重度	なし	なし
	10691004	80	女	白人	25	心不全	793	12	重度	なし	なし
					25	心不全	892	5	重度	なし	なし
	10731003	71	男	白人	50	心不全	819	150	軽度	なし	なし
					50	心不全	968	4	重度	なし	なし
	10731014	67	男	白人	50	心不全	104	4	重度	なし	なし
	10731019	55	男	白人	50	肺水腫	118	1	重度	なし	なし
	10741002	86	男	白人	25	心不全	402	8	重度	なし	なし
					25	心不全	465	49	重度	なし	なし
					25	心不全	512	2	重度	なし	なし
	10741009	74	男	白人	12.5	心不全	932	7	重度	なし	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	10751001	78	男	白人	50	悪液質			重度	なし	なし
	10751005	78	男	白人	25	気管支癌	141	495	重度	なし	なし
	10761003	61	男	白人	25	心不全	13	12	重度	なし	投与中止
					25	心不全	29	14	重度	なし	なし
					25	心不全	465	9	重度	なし	なし
					25	心不全	520	10	重度	なし	なし
					25	心不全	648	15	重度	なし	なし
					25	心不全	775	8	重度	なし	なし
					25	心不全	1222	1	重度	なし	なし
	10761011	64	男	白人	25	脳血管発作	19	21	重度	なし	増量
					50	脳血管発作	648	9	重度	なし	なし
	10811005	61	男	白人	50	心不全	616	61	重度	なし	なし
					50	心不全	750	14	重度	なし	なし
					25	心不全	767	14	重度	なし	なし
					25	心不全	799	8	重度	なし	なし
					25	心不全	851	12	重度	なし	なし
					25	心不全	871	12	重度	なし	なし
	10811008	59	男	白人	50	肺塞栓症	194	1	重度	なし	なし
	10821001	80	女	白人	25	心筋梗塞	1054	1	重度	なし	投与中止
	10861001	81	男	黒人	25	心不全	297	5	中等度	なし	なし
					25	心不全	341	17	軽度	なし	なし
					25	心不全	541	8	中等度	なし	なし
					25	心不全	941	5	重度	なし	なし
					25	心不全	951	8	重度	なし	なし
	10861004	71	女	白人	25	心不全	121	28	重度	なし	なし
					25	心不全	155	8	中等度	なし	なし
					25	心不全	213	19	重度	なし	一時中止
					25	心不全	328	10	重度	なし	なし
					25	心不全	400	36	重度	なし	なし
	10861006	63	男	白人	50	心不全	875	26	重度	なし	なし
	10871002	66	男	白人	50	死亡	562	1	重度	なし	なし
	10871007	58	女	白人	12.5	死亡	705	1	重度	なし	なし
	10921004	82	男	白人	50	気管支肺炎	606	2	重度	なし	なし
	10951001	56	男	白人	12.5	心不全	19	19	重度	なし	なし
					50	心不全	542	11	中等度	なし	なし
					50	心不全	742	8	中等度	なし	なし
					50	心不全	981	6	中等度	なし	なし
					50	心不全	997	8	中等度	なし	なし
					50	心不全	1099	8	中等度	なし	なし
					50	心不全	1113		重度	なし	投与中止
					50	肺炎	1115	2	重度	なし	なし
	10961005	84	男	白人	12.5	肺炎	735	3	重度	なし	なし
	10981005	61	男	白人	25	突然死	58		重度	なし	なし
	11041003	70	男	白人	25	不整脈	204	24	中等度	なし	なし
	11051006	75	男	白人	25	心室細動	15	1	重度	なし	なし
	11101002	56	男	白人	25	気管支癌	748		重度	なし	投与中止

死亡例の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	11101010	61	女	白人	25	心室細動	757		重度	なし	なし
	11151004	71	男	白人	50	心停止	334	26	重度	なし	投与中止
	11161004	65	女	白人	50	心血管障害	1424	1	重度	なし	なし
	11161008	67	女	白人	12.5	心血管障害	1118	1	重度	なし	なし
	11161010	73	男	白人	12.5	心停止	957	1	重度	なし	なし
	11161012	67	男	白人	50	心不全	111	50	重度	なし	投与中止
	11201002	62	男	白人	50	心不全	404	13	中等度	なし	なし
					50	心不全	501		重度	なし	なし
	11211001	71	男	白人	25	心突然死	1031	1	重度	なし	なし
	11231002	55	男	その他（ラテン・アメリカ系）	25	心不全	1279	29	重度	なし	投与中止
	11231003	59	男	黒人	25	心不全	738		重度	なし	なし
	11231008	72	男	白人	25	デング熱	970	15	中等度	なし	なし
	11241004	61	女	白人	25	気道感染	608	5	重度	なし	投与中止
	11291004	80	男	白人	25	心停止	622		重度	なし	なし
	11301005	62	男	白人	50	心不全	63	10	重度	なし	なし
	11301006	83	男	白人	25	心不全	936	113	重度	なし	投与中止
					25	心不全	1048		重度	なし	なし
	11431001	82	男	白人	25	心不全	302	47	重度	なし	投与中止
					25	腎機能障害	302	47	重度	なし	投与中止
	11441001	64	男	白人	12.5	紫斑	612	27	重度	なし	なし
					12.5	心不全	612	27	重度	なし	なし
					12.5	腎機能障害	612	27	重度	なし	投与中止
	11461003	80	男	白人	25	心不全	69	4	重度	なし	なし
					50	心不全	496	4	重度	なし	一時中止
					25	心不全	536	7	中等度	なし	なし
					25	心不全	634	5	中等度	なし	なし
					25	心不全	751	12	中等度	なし	投与中止
					25	心不全	791	6	重度	なし	なし
	11461008	74	男	白人	50	心不全	847	11	重度	なし	なし
	11471001	75	女	白人	12.5	肺塞栓症	282	1	重度	なし	なし
	11481001	76	女	白人	12.5	心不全	741		重度	なし	なし
	11491001	82	男	白人	25	心不全	630	3	重度	なし	投与中止
					25	心停止	632	1	重度	なし	なし
	11501006	71	男	白人	25	心不全	162	84	中等度	なし	なし
					25	心不全	222	24	重度	なし	なし
					25	心不全	267	11	重度	なし	なし
					25	心不全	674		重度	なし	なし
	11501010	68	男	白人	50	心不全	88	1	重度	なし	なし
	11501015	78	男	白人	12.5	心不全	289	18	重度	なし	一時中止
					12.5	心筋梗塞	290	17	重度	なし	一時中止
	11601001	84	男	白人	25	心筋虚血	741	1	重度	なし	なし
	11701005	60	男	黒人	25	心不全	11	1	重度	なし	なし
	11701009	62	男	黒人	25	胃腸炎	243	10	重度	なし	なし
					25	貧血	243	10	重度	なし	なし
	11701016	71	男	黒人	25	心不全	421	2	重度	なし	なし
	11701028	72	男	白人	12.5	肺炎	387	5	中等度	なし	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	11701039	58	男	白人	25	心筋梗塞	438	1	重度	なし	なし
	11701056	61	男	白人	25	死亡	64	1	重度	なし	なし
	11701057	67	男	白人	25	肺炎	106	7	中等度	なし	なし
					25	心不全	108	5	中等度	なし	なし
	11711005	71	男	アジア人	50	虚血性心筋症	487	9	重度	なし	投与中止
	11751001	59	男	白人	25	心不全	1098		重度	なし	なし
	11781003	73	男	白人	50	心不全	730	14	中等度	なし	なし
					50	心不全	1046	10	中等度	なし	なし
					50	心不全	1165		重度	なし	なし
					50	心不全	1206		重度	なし	なし
	11791004	75	男	白人	50	心停止	31	1	重度	なし	なし
	11801007	72	女	白人	50	心筋梗塞	1109	5	重度	なし	投与中止
	11801017	60	女	白人	50	不安定狭心症	862	3	重度	なし	なし
	11851004	65	男	アジア人	25	呼吸困難	564	2	軽度	なし	なし
					25	食欲減退	564	2	軽度	なし	なし
					25	末梢性浮腫	564	2	軽度	なし	なし
	11851008	63	男	アジア人	12.5	死亡	142	1	重度	なし	なし
	11851021	62	男	アジア人	50	突然死	250	1	重度	なし	なし
	11861002	79	男	黒人	50	肝腎不全	485	3	重度	なし	なし
	11861004	78	男	黒人	25	死亡	155	1	重度	なし	投与中止
	11881001	78	男	白人	12.5	心停止	15	1	重度	なし	なし
					12.5	敗血症性ショック	15	1	重度	なし	なし
	11921008	75	女	アジア人	25	心停止	1015	2	重度	なし	なし
	11921014	70	男	アジア人	50	心不全	786	5	重度	なし	なし
					50	心不全	808		中等度	なし	なし
	11931001	75	女	白人	12.5	心不全	45	9	中等度	なし	なし
					12.5	心不全	54	12	重度	なし	なし
					12.5	心不全	65	1	重度	なし	なし
	11971004	69	男	白人	50	突然死	113	1	重度	なし	投与中止
	11971008	70	男	白人	50	心不全	1070	36	重度	なし	なし
	11971013	72	男	白人	25	心不全	3	2	重度	なし	投与中止
	11981004	57	男	白人	50	肝転移	732		重度	なし	投与中止
	12021005	69	男	白人	25	大動脈瘤	1222		重度	なし	なし
	12061002	60	男	アジア人	50	高カリウム血症	1148	1	中等度	あり	投与中止
					50	心室性頻脈	1148	1	重度	なし	投与中止
					50	心不全	1148	1	重度	なし	投与中止
	12061012	70	男	アジア人	50	腹痛	690	1	重度	なし	なし
	12091011	66	男	白人	50	死亡	557	1	重度	なし	投与中止
	12091015	76	男	白人	12.5	心筋虚血	41	1	重度	なし	なし
	12111002	64	男	白人	50	死亡	332	1	重度	なし	投与中止
	12111006	71	女	白人	50	死亡	495	1	重度	なし	投与中止
	12131004	77	男	白人	25	死亡	78	1	重度	なし	投与中止
	12131006	73	男	白人	25	心筋梗塞	50	2	重度	なし	なし
	12131012	64	男	白人	50	高血圧	532	232	軽度	なし	なし
					50	心不全	794	27	重度	なし	減量
	12141001	67	男	白人	25	死亡	219	1	重度	なし	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	12151009	69	男	アジア人	12.5	心不全	105	5	重度	なし	なし
					12.5	心不全	206		重度	なし	一時中止
	12161006	77	男	アジア人	50	突然死	426	1	重度	なし	なし
	12191005	69	男	白人	50	突然死	1272	1	重度	なし	なし
	12191021	69	男	白人	50	突然死	651	1	重度	なし	なし
	12211001	76	男	白人	25	脳血管発作	119	106	重度	なし	投与中止
					25	脳血管発作	243	2	重度	なし	なし
	12261008	66	男	白人	50	心不全	205	5	軽度	なし	なし
					50	心不全	1119	46	重度	なし	投与中止
					25	心不全	1294	23	重度	なし	なし
	12261012	76	男	白人	25	心室性不整脈	869	34	重度	なし	なし
	12261013	68	男	白人	25	突然死	366		重度	なし	なし
	12281006	86	男	白人	12.5	心停止	87		重度	なし	投与中止
	12291007	84	男	アジア人	12.5	心不全	136	5	重度	なし	なし
					25	心不全	162	23	重度	なし	なし
	12311003	60	男	白人	50	死亡	167	1	重度	なし	なし
	12311028	60	男	白人	25	死亡	494	1	重度	なし	なし
	12401004	69	男	白人	12.5	心不全	1154	1	重度	あり	なし
	12401006	80	男	白人	25	心不全	1182	1	重度	なし	なし
	12431001	60	男	白人	50	失神	1552		中等度	なし	投与中止
	12431006	85	女	白人	25	うっ血性心不全	125	1	重度	なし	なし
	12431016	74	男	白人	50	心室細動	1031	1	重度	なし	なし
					50	心室細動	1045	1	重度	なし	なし
	12431040	85	男	白人	50	脳血管発作	216		重度	なし	なし
	12451002	85	女	白人	25	脳血管発作	1291	14	中等度	なし	なし
					25	脳血管発作	1304	27	中等度	なし	なし
	12451003	88	女	白人	25	腎機能障害	969	15	重度	なし	なし
	12461004	78	男	白人	50	心不全	1072	13	重度	なし	なし
					50	心不全	1105	77	重度	なし	なし
	12471001	75	男	白人	50	不安定狭心症	918	10	中等度	なし	なし
					50	不安定狭心症	1163	2	重度	なし	なし
	12501001	73	男	白人	50	不整脈	174	1	重度	なし	投与中止
	12521003	63	男	白人	25	脳梗塞	1363	1	重度	なし	なし
	12521004	70	女	白人	25	死亡	775		重度	なし	なし
	12521005	62	男	白人	25	心筋梗塞	493	6	重度	なし	なし
	12521007	71	男	白人	50	死亡	680	1	重度	なし	投与中止
	12551001	66	男	白人	25	心不全	16	75	重度	なし	投与中止
					25	心不全	112	32	重度	なし	なし
					25	心不全	616	5	重度	なし	なし
					25	心不全	683		重度	なし	なし
					25	心筋梗塞	684		重度	なし	なし
	12681009	62	男	白人	50	心不全	328	10	中等度	なし	なし
					50	心不全	384	8	重度	なし	なし
					50	心不全	408	5	重度	なし	なし
					50	心不全	427		重度	なし	なし
	12691005	69	男	白人	50	心室細動	262	1	重度	なし	なし

死亡例の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	12701001	68	男	白人	25	心不全	232	4	中等度	なし	なし
					25	心不全	624	35	重度	なし	なし
	12741001	69	男	白人	50	低心拍出量症候群	1196	1	重度	なし	なし
	12771002	70	男	白人	50	肺の悪性新生物	163	12	重度	なし	投与中止
	12811006	76	男	白人	12.5	心不全	19	12	重度	なし	なし
					12.5	心不全	228	44	重度	なし	一時中止
					12.5	肺水腫	228	44	重度	なし	投与中止
	12811014	69	男	白人	25	埋込み部位感染	305	10	重度	なし	なし
					25	腎不全	308	7	重度	なし	一時中止
					25	高カリウム血症	311	3	重度	なし	投与中止
					25	心不全	311	4	重度	なし	なし
	12841009	65	男	白人	25	心不全	194		重度	なし	なし
	12961006	81	男	白人	12.5	心室細動	574	1	重度	あり	なし
	13011001	69	男	白人	12.5	心不全	467	11	重度	なし	なし
	13011008	81	男	白人	12.5	心不全	282	23	重度	なし	投与中止
	13031011	68	男	白人	50	気管支癌	200	21	重度	なし	投与中止
	13041001	80	男	白人	25	心不全	179	1	重度	なし	投与中止
	13091004	72	男	白人	12.5	心不全	602	1	重度	なし	なし
	13091006	65	男	白人	25	脳血管発作	271	11	重度	なし	なし
	13121003	65	男	白人	25	心不全	29	3	軽度	なし	なし
					50	心不全	512	32	中等度	なし	なし
					50	心不全	678	5	中等度	なし	なし
					50	心不全	844	20	中等度	なし	なし
					50	心不全	1138	11	重度	なし	一時中止
	13121012	74	女	白人	25	突然死	243	1	重度	なし	なし
	13131002	71	男	白人	50	心不全	302	13	中等度	なし	なし
					50	心不全	384	2	重度	なし	投与中止
					50	心不全	386	5	重度	なし	なし
					50	心不全	401		重度	なし	なし
	13141016	56	男	白人	12.5	死亡	729		重度	なし	なし
	13161010	68	男	白人	50	突然死	129		重度	なし	なし
	13161013	69	男	白人	12.5	死亡	667	1	重度	なし	なし
	13161022	57	男	白人	12.5	心筋梗塞	288	5	重度	なし	なし
	13161027	76	男	白人	25	心不全	663	1	重度	なし	なし
	13161039	74	女	白人	25	心不全	308	1	重度	なし	なし
	13221006	81	男	白人	25	脳出血	410		重度	なし	なし
	13271001	70	男	白人	50	心突然死	100	1	重度	なし	なし
	13291008	95	男	白人	25	動脈硬化症	1177	1	重度	なし	なし
	13291009	77	男	白人	25	心不全	720	15	重度	なし	なし
					25	心不全	790	16	重度	なし	一時中止
	13291013	82	男	白人	50	心肺不全	850	1	重度	なし	なし
	13351002	68	男	白人	25	心不全	212	8	重度	なし	なし
					25	血小板数減少	213		重度	なし	なし
					25	腎機能障害	216		重度	なし	投与中止
	13351007	74	男	白人	25	心不全	934	8	重度	なし	投与中止
					25	不整脈	941	1	重度	なし	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	13371006	72	男	白人	25	肝腎不全	227	1	重度	なし	なし
	13381001	70	男	その他（ヒスパニック系）	25	急性腎不全	167	9	重度	なし	投与中止
					25	心不全	167	9	重度	なし	投与中止
					12.5	心突然死	175	1	重度	なし	投与中止
	13411008	71	男	白人	25	気胸	539		重度	なし	なし
					25	血胸	539		重度	なし	なし
					25	多発骨折	539		重度	なし	なし
					25	貧血	539	2	中等度	なし	なし
	13431008	66	男	白人	25	敗血症性ショック	335	14	重度	なし	投与中止
					25	肺炎	335	14	重度	なし	投与中止
	13431017	64	女	白人	25	肺の悪性新生物	661	208	重度	なし	なし
					25	肺の悪性新生物	661	208	重度	なし	なし
	13511008	60	男	白人	50	死亡	1000		重度	なし	なし
	13551004	68	男	その他（ヒスパニック系）	25	呼吸不全	133	1	重度	なし	投与中止
					25	心不全	133		重度	なし	投与中止
	13551009	71	女	その他（ヒスパニック系）	25	脳血腫	66	1	重度	なし	なし
	13561010	55	男	白人	25	うっ血性心筋症	7	1	重度	なし	なし
	13591001	74	男	白人	25	心不全	1205	63	重度	なし	なし
					25	心不全	1262		重度	なし	なし
	13671003	64	男	白人	25	急性心筋梗塞	591	1	重度	なし	なし
	13831003	84	男	白人	25	心不全	102	79	重度	なし	投与中止
	13861001	70	女	黒人	25	死亡	134	1	重度	なし	なし
	14151005	75	男	白人	50	うっ血性心不全	140	223	中等度	なし	なし
					50	うっ血性心不全	185	178	重度	なし	なし
	14231005	66	男	白人	50	心室性頻脈	411	4	重度	なし	なし
					50	心室性頻脈	424	2	重度	なし	なし
					50	心室性頻脈	449	6	重度	なし	なし
	14231008	71	女	白人	25	多臓器不全	133	59	重度	なし	投与中止
	14291001	72	男	白人	50	死亡	492	1	重度	なし	なし
	14361002	73	男	その他（ヒスパニック系）	25	心原性ショック	476		重度	なし	なし
	14541002	75	男	白人	12.5	硬膜下血腫	414	2	重度	なし	なし
					12.5	転倒	414	2	重度	なし	なし
	14681009	66	女	その他（ヒスパニック系）	12.5	心原性ショック	240		重度	なし	なし
	14681013	74	男	その他（ヒスパニック系）	25	急性膵炎	255		重度	なし	投与中止
	14751004	66	女	白人	12.5	心不全	54		重度	なし	なし
	14751006	62	男	白人	50	心停止	455		重度	なし	なし
	14801001	86	男	白人	12.5	腎不全	32		重度	なし	なし
	20001001	76	男	白人	25	前立腺新生物	28		重度	なし	投与中止
	20001005	81	男	白人	25	心不全	34	113	中等度	なし	なし
					25	心不全	146	1	重度	なし	なし
	20001012	71	女	白人	25	心不全	10		重度	なし	なし
	20021001	80	男	白人	25	前立腺癌	960		重度	なし	なし
	20021012	66	男	白人	25	心停止	149		重度	なし	なし
	20021013	74	男	白人	25	急性肺水腫	110		重度	なし	投与中止
プラセボ	10011008	60	男	白人	0	心停止	965	1	重度	なし	なし
	10011009	61	男	白人	0	心不全	94	1	重度	なし	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	10021004	64	男	白人	0	心肺不全	773	1	重度	なし	投与中止
	10051005	76	男	白人	0	心不全	147	1	重度	なし	なし
	10161002	67	男	アジア人	0	狭心症	392	3	中等度	なし	なし
					0	心不全	392	5	重度	なし	投与中止
					0	心房細動	392	5	重度	なし	なし
					0	腎不全	392	5	中等度	なし	なし
					0	高カリウム血症	396	1	軽度	なし	なし
					0	代謝性アシドーシス	396	1	中等度	なし	なし
	10161008	87	男	アジア人	0	心不全	66		重度	なし	なし
	10161014	61	男	アジア人	0	死亡	131		重度	なし	なし
	10161020	65	女	アジア人	0	狭心症	555	1	重度	なし	投与中止
	10171001	75	女	アジア人	0	死亡	877		重度	なし	なし
					0	心筋梗塞	877		重度	なし	なし
	10171008	66	女	アジア人	0	腎不全	23	23	重度	なし	投与中止
	10181009	60	女	アジア人	0	死亡	388		重度	なし	なし
	10181011	64	男	アジア人	0	心停止	73		重度	なし	なし
	10181025	69	男	アジア人	0	死亡	71	1	重度	なし	なし
	10181027	65	男	アジア人	0	大腿骨骨折	113		重度	なし	なし
					0	死亡	116	1	重度	なし	なし
	10191005	78	男	アジア人	0	高カリウム血症	6	1	中等度	あり	一時中止
					0	高カリウム血症	25		中等度	なし	一時中止
					0	急性腎不全	33		重度	なし	なし
					0	肺水腫	34		重度	なし	一時中止
	10211010	59	男	アジア人	0	心不全	63	2	重度	あり	投与中止
					0	心不全	112		重度	なし	なし
	10211018	60	男	アジア人	0	脳血管発作	315	3	重度	なし	なし
	10211027	69	男	アジア人	0	心突然死	43		重度	なし	なし
	10241007	75	女	アジア人	0	突然死	618		重度	なし	なし
	10241014	83	女	アジア人	0	心筋梗塞	21	2	中等度	なし	なし
	10251001	78	男	アジア人	0	突然死	405	1	重度	なし	なし
	10251006	72	男	アジア人	0	不安定狭心症	230	12	中等度	なし	一時中止
					0	不整脈	241	1	重度	なし	なし
	10251009	65	男	アジア人	0	死亡	1127	1	重度	なし	なし
	10251015	61	男	アジア人	0	死亡	964	1	重度	なし	なし
	10251021	67	男	アジア人	0	不整脈	21	1	重度	なし	一時中止
	10251022	62	男	アジア人	0	突然死	420	1	重度	なし	なし
	10251032	56	男	アジア人	0	頭部損傷	399	10	重度	なし	一時中止
	10331002	61	男	その他（マオリ族）	0	冠動脈硬化症	385	1	重度	なし	なし
	10371007	60	男	その他（ヒスパニック系）	0	脳出血	450		重度	なし	なし
					0	裂傷	450		重度	なし	なし
	10381002	62	男	その他（ヒスパニック系）	0	心突然死	590	1	重度	なし	投与中止
	10381003	82	男	その他（ヒスパニック系）	0	心不全	162	7	中等度	なし	投与中止
					0	尿路感染	162		軽度	なし	なし
					0	心突然死	168		重度	なし	なし
	10381005	78	男	その他（ヒスパニック系）	0	胆管炎	756		重度	なし	投与中止
	10381008	78	男	その他（ヒスパニック系）	0	肺炎	618	7	中等度	なし	なし

死亡例の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
					0	心不全	658		中等度	なし	なし
					0	肺炎	665		重度	なし	なし
	10491001	71	女	白人	0	死亡	1000	1	重度	なし	なし
	10491006	70	男	白人	0	肺の悪性新生物	198	406	重度	なし	なし
					0	喀血	598	6	重度	なし	なし
	10491011	73	女	白人	0	肝転移	487	466	重度	なし	なし
	10491025	60	男	白人	0	死亡	497	1	重度	なし	投与中止
	10511006	74	男	白人	0	心不全	30	12	中等度	なし	なし
					0	心不全	142	14	重度	なし	なし
					0	心不全	222	22	重度	なし	なし
					0	心不全	273	63	重度	なし	なし
					0	心不全	384	4	重度	なし	なし
	10521004	86	女	白人	0	心不全	140	47	重度	なし	なし
					0	肺塞栓症	186	1	重度	なし	投与中止
	10531003	62	男	白人	0	大動脈解離	828	1	重度	なし	投与中止
	10571002	85	男	白人	0	心不全	533	8	重度	なし	なし
					0	心不全	629	16	重度	なし	なし
					0	心不全	678	1	重度	なし	なし
	10581003	79	女	白人	0	心不全	32	1	重度	なし	なし
	10651003	66	男	白人	0	死亡	786	1	重度	なし	なし
	10691001	86	男	白人	0	心停止	1175	1	重度	なし	なし
	10731017	58	男	白人	0	突然死	114	1	重度	なし	なし
	10731018	67	男	白人	0	心不全	255	357	中等度	なし	なし
					0	心不全	577	35	重度	なし	なし
	10741010	82	女	白人	0	胆道新生物	294	50	重度	なし	投与中止
	10741011	73	男	白人	0	肺の悪性新生物	51	103	重度	なし	なし
	10741019	65	男	白人	0	心不全	2	11	軽度	なし	なし
					0	心不全	411	9	重度	なし	投与中止
	10741022	73	男	白人	0	心不全	415	2	重度	なし	なし
					0	死亡	416	1	重度	なし	なし
	10751003	69	男	白人	0	心室細動	510	6	重度	なし	投与中止
	10761012	72	男	白人	0	冠動脈血栓症	739	1	重度	なし	投与中止
	10811006	59	女	白人	0	心不全	842	28	重度	なし	なし
					0	心不全	891	10	重度	なし	なし
					0	心不全	979	9	重度	なし	なし
	10811010	59	男	白人	0	腺癌	532	45	重度	なし	投与中止
	10851001	60	男	白人	0	死亡	41	1	重度	なし	なし
	10861002	86	女	白人	0	肺炎	410	5	重度	なし	なし
					0	敗血症性ショック	414	1	重度	なし	なし
	10901001	70	男	白人	0	心不全	433	20	重度	なし	なし
					0	心不全	456	5	重度	なし	一時中止
					0	心不全	515	3	重度	なし	なし
	10921006	75	男	白人	0	急性膵炎	232	5	重度	なし	投与中止
	10941001	62	男	白人	0	虚血性心筋症	740		重度	なし	なし
	10961001	76	男	白人	0	肺炎	828	3	重度	なし	投与中止
	10961009	77	男	白人	0	心突然死	540		重度	なし	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	10961017	74	男	白人	0	急性腎不全	441	8	重度	なし	なし
	10971001	65	男	白人	0	心突然死	343		重度	なし	なし
	10971013	55	男	白人	0	心突然死	375	1	重度	なし	投与中止
	11041001	75	男	白人	0	誤嚥性肺炎			重度	なし	なし
					0	多臓器不全	642	1	重度	なし	なし
	11101003	80	男	白人	0	転移性直腸癌			重度	なし	投与中止
	11101016	79	男	白人	0	心筋梗塞	331		中等度	なし	なし
	11131001	65	男	白人	0	肺炎	851		重度	なし	なし
	11151003	64	男	白人	0	脳血管発作	1330	1	重度	なし	なし
	11151006	73	女	白人	0	心突然死	1152	1	重度	なし	なし
	11151008	73	男	白人	0	肺の悪性新生物	1189	1	重度	なし	なし
	11151010	70	男	白人	0	心不全	1011	58	中等度	なし	なし
					0	心不全	1114	74	中等度	なし	一時中止
	11161006	77	男	白人	0	心停止	671		重度	なし	なし
	11181004	74	男	その他（黒人/白人）	0	急性心筋梗塞	1157	4	重度	なし	なし
	11201001	64	男	白人	0	心不全	283	12	重度	なし	なし
					0	心不全	668	33	重度	なし	なし
					0	心不全	751		重度	なし	投与中止
	11211005	65	男	白人	0	急性心筋梗塞	294	1	重度	なし	なし
	11231001	68	男	白人	0	突然死	629	1	重度	なし	投与中止
	11241001	75	男	その他（ラテン系）	0	うっ血性心不全	85	1	重度	なし	投与中止
	11291001	62	女	白人	0	心停止	1133		重度	なし	投与中止
	11291002	83	男	白人	0	心停止	52		重度	なし	なし
	11301008	83	男	白人	0	心停止	318		重度	なし	なし
	11441002	63	男	白人	0	心不全	354		重度	なし	なし
	11481002	83	男	白人	0	心不全	67	7	重度	なし	投与中止
	11501004	62	女	白人	0	心不全	885		中等度	なし	なし
					0	心不全	1019		重度	なし	なし
	11501013	72	男	白人	0	心不全	183	2	重度	なし	投与中止
					0	心不全	607	84	重度	なし	なし
	11501016	61	男	白人	0	肺塞栓症			重度	なし	なし
	11501017	76	男	白人	0	敗血症性ショック			重度	なし	なし
	11501020	64	男	白人	0	死亡	517		重度	なし	なし
	11501025	69	男	白人	0	一過性脳虚血発作	210		重度	なし	なし
					0	心不全	222		重度	なし	投与中止
	11501032	61	男	白人	0	心不全	771		重度	なし	なし
					0	感染	772		重度	なし	なし
					0	血管手術	781	1	中等度	なし	なし
	11501034	63	男	白人	0	敗血症性ショック	286		重度	なし	なし
	11621003	69	男	白人	0	心突然死	67		重度	なし	なし
	11651001	73	女	白人	0	心不全	694		中等度	なし	投与中止
					0	心不全	945	67	重度	なし	なし
	11651011	77	男	白人	0	心不全	322		重度	なし	投与中止
	11701003	72	男	白人	0	心不全	470	27	重度	なし	一時中止
					0	心不全	590	2	中等度	なし	一時中止
					0	心不全	596		中等度	なし	なし

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
					0	心不全	596	4	重度	なし	一時中止
					0	腎不全	596	4	重度	なし	なし
	11701006	63	男	白人	0	心不全	35	6	中等度	なし	なし
					0	心不全	82	4	中等度	なし	なし
					0	心不全	159	4	中等度	なし	なし
					0	心不全	203	12	重度	なし	なし
	11701010	71	男	白人	0	心不全	922	1	重度	なし	なし
	11701013	76	男	白人	0	死亡	490	1	重度	なし	なし
	11701015	76	男	黒人	0	心不全	21	11	軽度	なし	なし
					0	心不全	381	1	重度	なし	なし
	11701019	68	男	白人	0	敗血症	213		軽度	なし	なし
					0	胆嚢炎	697	5	中等度	なし	なし
					0	死亡	701	1	重度	なし	なし
	11701020	74	男	白人	0	死亡	256	1	重度	なし	なし
	11701023	75	男	白人	0	心不全	525	3	中等度	なし	なし
					0	末梢動脈瘤	578	7	中等度	なし	なし
					0	心不全	787	12	中等度	なし	なし
					0	心臓ペースメーカー挿入	829	8	中等度	なし	なし
					0	心不全	883	4	中等度	なし	なし
					0	心不全	912	6	中等度	なし	なし
	11701029	71	男	白人	0	腎機能障害	160	19	中等度	なし	なし
					0	多発性骨髄腫	160	19	中等度	なし	なし
					0	死亡	205	1	重度	なし	なし
	11701032	62	男	白人	0	死亡	354	1	重度	なし	なし
	11701040	63	男	白人	0	大動脈瘤破裂	258	1	重度	なし	なし
	11711002	62	男	アジア人	0	心筋梗塞	485		重度	なし	投与中止
	11731001	74	男	白人	0	心不全	860	1	重度	なし	なし
	11731012	66	女	白人	0	心不全	501	26	重度	なし	なし
					0	心不全	611	1	重度	なし	なし
	11801003	73	男	白人	0	肺塞栓症	1205		重度	なし	なし
	11801005	76	女	白人	0	心不全	1138	3	重度	なし	投与中止
	11801016	69	男	白人	0	死亡	483	1	重度	なし	なし
	11851006	59	女	アジア人	0	胸痛	347	3	重度	なし	なし
					0	呼吸困難	347	3	重度	なし	なし
	11851014	57	男	白人	0	突然死	199	1	重度	なし	なし
	11851023	56	女	アジア人	0	心不全	156	8	重度	なし	なし
	11861001	62	男	白人	0	死亡	1304		重度	なし	投与中止
	11861003	60	女	黒人	0	心不全	26	7	中等度	なし	なし
					0	心不全	38	5	中等度	なし	なし
	11861006	71	男	黒人	0	死亡	629		重度	あり	投与中止
	11861009	65	男	黒人	0	肺炎	118	15	重度	なし	投与中止
	11861010	67	女	黒人	0	うっ血性心不全	302		重度	なし	投与中止
	11871001	75	女	白人	0	心不全	346		重度	なし	なし
	11921007	63	男	アジア人	0	下気道感染	1101	6	中等度	なし	なし
					0	下気道感染	1290	13	中等度	なし	なし
					0	心肺停止	1302	1	重度	なし	なし

死亡例の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	11921016	71	男	アジア人	0	不整脈	402		中等度	なし	なし
	11921021	72	男	アジア人	0	蜂巣炎	26	10	重度	なし	なし
					0	心不全	34		重度	なし	なし
					0	死亡	62	1	重度	なし	なし
	11931009	65	男	白人	0	心停止	79	1	重度	なし	なし
	11971003	76	男	白人	0	突然死	700	1	重度	なし	なし
	11971005	80	男	白人	0	突然死	463	1	重度	なし	なし
	11971006	74	女	白人	0	突然死	1110	1	重度	なし	なし
	12061010	61	女	アジア人	0	心停止	753		重度	なし	なし
	12061011	63	女	アジア人	0	心不全	284	15	中等度	なし	なし
					0	心不全	305	3	中等度	なし	なし
					0	心不全	328	6	重度	なし	なし
	12091002	82	女	白人	0	心不全	322	4	重度	なし	投与中止
	12091005	69	男	白人	0	心不全	269	14	中等度	なし	増量
					0	心不全	283	8	重度	なし	なし
					0	心不全	304	425	中等度	なし	なし
					0	心不全	728	15	中等度	なし	なし
	12091009	67	女	白人	0	脳血管発作	11	20	重度	なし	投与中止
	12111009	71	男	白人	0	脳血管発作	757	2	重度	なし	投与中止
	12191006	67	男	白人	0	心突然死	476	1	重度	なし	なし
	12191016	57	男	白人	0	死亡	357		重度	なし	なし
	12191019	73	男	白人	0	心突然死	116	1	重度	なし	投与中止
	12211003	78	男	白人	0	心不全	829		重度	なし	一時中止
					0	心筋梗塞	842		重度	なし	投与中止
	12221003	75	男	白人	0	死亡	65	1	重度	なし	投与中止
	12251001	63	男	白人	0	突然死	461	1	重度	なし	なし
	12251009	61	男	白人	0	突然死	101	1	重度	なし	なし
	12261006	66	男	白人	0	心停止	42	1	重度	なし	投与中止
	12261011	68	男	白人	0	突然死	1048		重度	なし	なし
	12261019	69	男	白人	0	突然死	544		重度	なし	なし
	12281003	78	女	白人	0	心室細動	587	1	重度	なし	なし
	12281005	80	男	白人	0	死亡	374	1	重度	なし	なし
	12311004	77	男	白人	0	心不全	57	25	中等度	なし	なし
					0	心不全	576	35	重度	なし	一時中止
					0	心不全	662	23	重度	なし	なし
					0	心不全	895	3	重度	なし	なし
	12311009	61	男	白人	0	突然死	319	1	重度	なし	なし
	12311011	66	男	白人	0	循環虚脱	352	1	重度	なし	なし
	12311023	77	男	白人	0	脳虚血	546	5	重度	なし	投与中止
					0	血栓溶解	550	1	重度	なし	なし
					0	脳出血	550	1	重度	なし	なし
	12381009	83	男	白人	0	心不全	642	18	中等度	なし	投与中止
	12381010	73	男	白人	0	心室細動	543	1	重度	なし	なし
	12391017	68	男	白人	0	心不全	61	9	中等度	なし	なし
					0	心不全	429	28	中等度	なし	投与中止
	12401002	82	男	白人	0	腸管虚血	259	11	重度	なし	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	12401008	74	男	白人	0	死亡	29	1	重度	なし	投与中止
	12411005	59	男	白人	0	間質性肺疾患	207	160	重度	なし	投与中止
					0	呼吸困難	342		重度	なし	なし
	12431008	64	男	白人	0	心筋梗塞	134	1	重度	なし	なし
	12431019	74	男	白人	0	心不全	185		重度	なし	なし
					0	心不全	198	3	重度	なし	なし
	12431042	65	男	白人	0	心不全	25	42	重度	なし	投与中止
	12451009	76	女	白人	0	肺炎	1026	1	重度	なし	投与中止
	12461009	75	男	白人	0	心不全	315	15	重度	なし	なし
					0	心不全	343	5	中等度	なし	なし
					0	心不全	361	7	重度	なし	なし
					0	心不全	734	6	中等度	なし	なし
					0	心不全	856	1	重度	なし	なし
	12481001	71	女	白人	0	心不全			重度	なし	投与中止
	12491001	73	男	白人	0	急性骨髄性白血病	306	25	重度	なし	投与中止
	12501005	77	男	白人	0	心不全	74	22	重度	なし	なし
	12501006	76	男	白人	0	心不全	161	6	中等度	なし	なし
					0	心不全	459	2	中等度	なし	なし
					0	心不全	681	8	重度	なし	なし
					0	心不全	704	4	重度	なし	なし
					0	心不全	747	1	重度	なし	なし
					0	心不全	750	12	重度	なし	なし
					0	心不全	775	3	重度	なし	投与中止
	12521008	72	男	白人	0	突然死	510	1	重度	なし	なし
	12571001	79	男	白人	0	脳血管発作	99	1	重度	なし	投与中止
	12601004	81	女	白人	0	心不全	16	22	中等度	なし	なし
					0	心不全	106	288	中等度	なし	なし
					0	心不全	211	7	中等度	なし	なし
					0	心不全	315	79	重度	なし	なし
	12601005	65	男	白人	0	悪性黒色腫	1129		重度	なし	なし
	12681005	79	女	白人	0	死亡	734	1	重度	なし	なし
	12681015	70	男	白人	0	心筋梗塞	393	2	重度	なし	なし
	12691012	84	男	白人	0	心不全	819		重度	なし	なし
					0	腎不全	821	13	重度	なし	なし
					0	膀胱新生物	821	13	重度	なし	なし
	12721002	67	男	白人	0	急性心筋梗塞	256		重度	なし	なし
	12721007	72	男	白人	0	心不全	509	4	中等度	なし	なし
					0	心不全	727	15	中等度	なし	なし
					0	心不全	853	13	重度	なし	なし
	12751002	68	女	白人	0	死亡	1213		重度	なし	なし
	12761001	64	男	白人	0	急性呼吸窮迫症候群	1462	4	重度	なし	一時中止
	12771004	78	男	白人	0	突然死	48		重度	なし	なし
	12771009	75	男	白人	0	心室性頻脈	4	1	重度	なし	なし
	12831005	66	男	白人	0	急性呼吸不全	394	4	重度	なし	なし
	12841002	68	女	白人	0	心不全	20	94	重度	なし	投与中止
	12841004	60	男	白人	0	死亡	127	1	重度	なし	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	12841008	73	男	白人	0	突然死	76	1	重度	なし	なし
	12881002	66	男	白人	0	敗血症性ショック	753		重度	なし	なし
	12901003	76	男	白人	0	心不全			中等度	なし	なし
					0	心不全	966	8	中等度	なし	なし
					0	心不全	1064	9	重度	なし	なし
					0	心不全	1188		重度	なし	なし
	12901004	69	男	白人	0	心不全	256	8	重度	なし	なし
					0	心不全	304	104	中等度	なし	なし
					0	心不全	460		中等度	なし	なし
	13031001	66	男	白人	0	左室不全	167	1	重度	なし	なし
	13031003	81	男	白人	0	脳血管発作	1051	3	重度	なし	なし
	13041028	66	男	白人	0	慢性心不全	818	13	中等度	なし	なし
	13051003	75	男	白人	0	高血圧	992	2	重度	なし	なし
	13061001	66	男	白人	0	心不全	143	14	中等度	なし	なし
					0	心不全	172	25	重度	なし	投与中止
	13061002	76	男	白人	0	死亡	318		重度	なし	投与中止
					0	心不全	318		重度	なし	なし
	13091001	70	男	白人	0	急性心不全	378	1	重度	なし	なし
					0	心筋梗塞	378	1	重度	なし	なし
	13091003	74	女	白人	0	突然死	283	1	重度	なし	投与中止
	13111008	74	女	白人	0	心不全	153	2	重度	なし	なし
	13121007	73	男	白人	0	突然死	895	1	重度	なし	なし
	13121014	56	男	白人	0	肺炎	36	11	重度	なし	なし
					0	肺炎	384	6	中等度	なし	一時中止
					0	肺炎	424	5	重度	なし	一時中止
	13141013	61	男	白人	0	心不全	24	12	重度	なし	なし
	13161007	71	男	白人	0	突然死	937	1	重度	なし	なし
	13161009	74	男	白人	0	不安定狭心症	688	4	重度	なし	なし
	13161038	57	男	白人	0	心不全	109	23	中等度	なし	なし
					0	心不全	321	23	重度	なし	投与中止
	13221004	76	男	白人	0	心不全	406	120	軽度	なし	なし
					0	心不全	937	17	中等度	なし	なし
					0	心不全	1014		中等度	なし	なし
					0	心不全	1119		中等度	なし	なし
	13221007	80	男	白人	0	心不全	918	85	軽度	なし	なし
					0	心不全	1003		重度	なし	投与中止
	13261004	59	男	白人	0	死亡	408	1	重度	なし	投与中止
	13291004	74	男	白人	0	虚血性脳卒中	1085	4	重度	なし	なし
	13291006	71	男	白人	0	心不全	188	15	重度	なし	なし
	13291007	81	男	白人	0	心不全	1118	15	重度	なし	なし
	13291012	81	女	白人	0	心肺不全	815	1	重度	なし	なし
	13321004	70	男	白人	0	心不全	115	14	中等度	なし	なし
					0	心不全	245	27	重度	なし	なし
					0	心不全	313	23	重度	なし	なし
					0	腎不全	315	21	中等度	なし	なし
	13321005	74	男	白人	0	突然死	237	1	重度	なし	投与中止

死亡例の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	13351011	65	男	白人	0	状態悪化			重度	なし	なし
	13371003	60	女	白人	0	心不全	586	1	重度	なし	なし
	13431002	70	女	白人	0	心不全	105	37	軽度	なし	なし
					0	心不全	207	11	中等度	なし	なし
					0	心不全	492	21	中等度	なし	なし
					0	心不全	589	5	重度	なし	一時中止
	13431006	67	男	白人	0	肺新生物	52		重度	なし	なし
	13431018	55	男	白人	0	死亡	822	1	重度	なし	なし
	13451005	73	男	白人	0	骨転移	709		重度	なし	投与中止
	13491004	68	男	白人	0	心不全	959		重度	なし	投与中止
	13501003	69	男	白人	0	突然死	166	1	重度	なし	なし
	13511002	60	男	白人	0	突然死	936	1	重度	なし	なし
	13511011	59	男	白人	0	多臓器不全	390	1	重度	なし	なし
	13511018	55	男	アジア人	0	慢性心不全	370	3	重度	なし	なし
					0	死亡	372	1	重度	なし	なし
	13521014	64	男	白人	0	慢性心不全	872	1	重度	なし	なし
	13551002	73	男	その他（ヒスパニック系）	0	急性肺水腫	93	14	重度	なし	なし
					0	心不全	93	14	重度	なし	投与中止
	13551007	58	男	その他（ヒスパニック系）	0	心原性ショック	227	1	重度	なし	なし
	13581001	73	女	白人	0	卵巣癌	1115		重度	なし	投与中止
	13651001	77	男	白人	0	前立腺新生物	301	283	中等度	なし	なし
	13701004	70	女	白人	0	心肺不全	614	1	重度	なし	なし
	13721002	81	女	白人	0	心不全	863	9	中等度	なし	なし
	13721009	78	男	白人	0	心不全	561		重度	なし	なし
	13741002	61	女	白人	0	心原性ショック	167	2	重度	なし	投与中止
	13761001	67	男	白人	0	死亡	413	1	重度	なし	なし
	13831002	86	女	白人	0	心肺停止	51	1	重度	なし	投与中止
	13831004	68	男	白人	0	心停止	509	1	重度	なし	投与中止
	13831008	64	男	白人	0	心停止	85	1	重度	なし	投与中止
	13921003	60	男	白人	0	心不全	110		重度	なし	一時中止
	14121001	58	男	白人	0	胸水	117	3	重度	なし	なし
					0	肺炎	117	3	重度	なし	なし
	14171005	63	男	白人	0	心不全	77	6	中等度	なし	なし
	14231004	56	男	白人	0	うっ血性心不全	92	1	重度	なし	なし
					0	心筋症	92	1	重度	なし	なし
					0	心肺停止	92	1	重度	なし	なし
	14291002	63	男	白人	0	死亡	507	1	重度	あり	なし
	14361004	79	女	その他（ヒスパニック系）	0	心不全	364	5	中等度	なし	なし
					0	心不全	427	4	中等度	なし	なし
					0	心不全	497	20	中等度	なし	なし
					0	心不全	581	3	中等度	なし	なし
					0	心不全	724	5	重度	なし	なし
	14501001	66	男	白人	0	心不全	312		重度	なし	なし
					0	腸管虚血	352		重度	なし	なし
	14551016	70	男	白人	0	心室性頻脈	137	4	重度	なし	なし
					0	心不全	138	41	中等度	なし	投与中止

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：A6141079試験（二重盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
					0	低心拍出量症候群	138		重度	なし	なし
	14631001	72	男	白人	0	蜂巣炎	648	5	中等度	なし	なし
					0	蜂巣炎	664	12	重度	なし	なし
	14751002	56	男	白人	0	低酸素性虚血性脳症	429		重度	なし	なし
	14791006	64	女	黒人	0	心停止	10	18	重度	なし	投与中止
	14881003	89	男	白人	0	心停止	135	1	重度	なし	なし
	15001002	80	男	白人	0	肺塞栓症	237	7	重度	なし	一時中止
	20001002	70	男	白人	0	心不全	127	15	重度	なし	なし
					0	心不全	329	13	重度	なし	なし
					0	心不全	439	17	中等度	なし	なし
					0	心不全	488	49	重度	なし	なし
	20001006	86	男	白人	0	胆管炎	13	15	重度	なし	なし
	20001011	75	男	白人	0	突然死	747	1	重度	なし	なし
	20001013	80	男	白人	0	心不全	28	1	中等度	なし	なし
					0	心不全	67		重度	なし	投与中止
	20021002	79	男	白人	0	動脈障害	177		重度	なし	なし
	20021004	69	男	白人	0	心不全	350	8	中等度	なし	なし
					0	心不全	410		重度	なし	なし
	20021010	59	女	白人	0	心障害	8	146	中等度	なし	なし
					0	心障害	281		中等度	なし	なし
					0	不整脈	402	1	重度	なし	なし
	20021020	75	女	白人	0	胸痛	91		重度	なし	なし
					0	呼吸困難	91		重度	なし	なし
					0	心停止	91		重度	なし	なし
	20021029	55	男	白人	0	敗血症性ショック	576	1	重度	なし	なし

Source: A6141079試験 Supplemental Double-Blind Clinical Study Report Table 13.6.6A, B6A

死亡例の一覧：A6141079試験（非盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
エプレレノン	10181020	55	男	アジア人	50	死亡	421	1	重度	あり	なし
	10211030	72	男	アジア人	50	急性心筋梗塞	252		重度	なし	投与中止
					50	心停止	257		重度	なし	なし
	10251024	63	男	アジア人	25	死亡	261	1	重度	なし	なし
	10491030	68	男	白人	25	心不全	24	6	中等度	なし	なし
					50	心不全	125	12	重度	なし	なし
					50	心不全	283	26	重度	なし	なし
					50	心不全	343	10	重度	なし	なし
	10551002	84	女	白人	25	心突然死	7	1	重度	なし	なし
	10761013	77	男	白人	25	肺水腫	164	3	重度	なし	投与中止
	10801004	76	男	白人	25	心不全	139	1	重度	なし	なし
	10821005	69	男	白人	12.5	心肺停止	323	1	重度	なし	なし
	10841008	68	女	白人	50	尿路感染			重度	なし	なし
	10961016	67	男	白人	12.5	心不全			軽度	なし	なし
					25	心不全	225	92	中等度	なし	なし
					25	心不全	317		重度	なし	なし
	11101027	80	女	白人	25	気管支肺炎	51	28	中等度	なし	投与中止
					25	心不全	124	15	中等度	なし	なし
					25	心不全	257		重度	なし	なし
					25	全身性炎症反応症候群	257		重度	なし	なし
	11231009	74	女	白人	25	心不全	30	3	重度	なし	投与中止
	11461002	78	男	白人	50	ショック	153		重度	なし	なし
	11471005	68	男	白人	50	死亡	96	1	重度	あり	なし
	11701034	61	男	白人	25	心不全	42	2	中等度	なし	なし
					25	心不全	80	3	中等度	なし	なし
					25	心不全	135	17	中等度	なし	なし
					25	心不全	196	12	中等度	なし	なし
					25	心不全	215	11	中等度	なし	なし
					25	心不全	246	1	重度	なし	なし
	11711016	63	男	アジア人	25	脳血管発作	155		重度	なし	投与中止
	11731018	67	女	白人	50	イレウス	136	7	重度	なし	なし
	11981003	69	男	白人	50	心肺停止	326	1	重度	なし	なし
	12061001	70	男	アジア人	50	心筋梗塞	339	1	重度	なし	なし
	12061013	60	男	アジア人	50	心突然死	113	1	重度	なし	なし
	12061014	63	女	アジア人	50	心突然死	133	1	重度	なし	なし
	12091021	74	男	白人	50	死亡	126	1	重度	なし	なし
	12101008	58	男	白人	50	心突然死	137		重度	なし	なし
					50	突然死	137	1	重度	なし	投与中止
	12101013	70	男	白人	25	突然死	185	1	重度	なし	なし
	12151002	68	男	アジア人	25	脳血管発作	373		軽度	なし	なし
					25	肺炎	378		重度	なし	なし
					25	呼吸不全	382		重度	なし	なし
	12161010	83	男	アジア人	25	死亡	36		重度	なし	なし
	12281009	81	女	白人	12.5	心室細動	189		重度	なし	なし
	12311012	60	男	白人	25	心不全	130	25	重度	なし	なし
					25	心不全	247	5	重度	なし	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：A6141079試験（非盲検期）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
					25	心不全	274	46	重度	なし	なし
	12311027	83	男	白人	50	心不全	392	2	重度	なし	なし
	12451011	79	男	白人	25	心不全	101	15	中等度	なし	なし
					25	心不全	115	17	重度	なし	投与中止
	12461006	71	男	白人	25	心筋梗塞	43	10	重度	なし	なし
	12691002	77	女	白人	50	急性心筋梗塞	214	1	重度	なし	なし
	12811020	72	男	白人	50	失神	129	8	中等度	なし	なし
	12961002	80	男	白人	25	肝の悪性新生物	190	57	重度	なし	なし
	13041008	70	男	白人	25	急性心不全	29		重度	なし	なし
					25	死亡	29	1	重度	なし	投与中止
	13041012	76	男	白人	25	突然死	375	1	重度	なし	なし
	13041014	65	男	白人	50	突然死	376	1	重度	なし	なし
	13041026	69	男	白人	25	突然死	249	1	重度	なし	なし
	13041027	68	男	白人	25	急性心不全	38	1	重度	なし	なし
	13051001	63	男	白人	25	心不全	269	12	重度	なし	なし
	13061003	68	男	白人	50	出血性卒中	94	7	重度	なし	投与中止
	13121008	67	男	白人	25	突然死	262	1	重度	なし	なし
	13241003	65	男	白人	50	急性心筋梗塞	342	1	重度	なし	なし
	13291014	77	男	白人	25	呼吸不全	49	1	重度	なし	なし
	13481004	66	男	白人	12.5	死亡	30	1	重度	なし	投与中止
	13671002	83	男	白人	25	膵腺癌	349		重度	なし	投与中止
	13671006	64	男	白人	50	心不全	412		重度	なし	なし
	13701002	66	女	白人	25	心不全	220	10	重度	なし	なし
					25	心不全	244	17	重度	なし	なし
					25	心不全	264	35	重度	なし	増量
	13701019	68	女	白人	50	肺炎	80	2	重度	なし	なし
	13721003	69	女	白人	25	呼吸不全	91	8	中等度	なし	なし
					25	死亡	99	1	重度	なし	投与中止
	13961002	71	男	白人	25	貧血	4	15	中等度	なし	なし
					25	胃腸出血	19	8	重度	なし	なし
					25	医療機器破損	19	8	重度	なし	一時中止
	13961004	59	男	白人	25	悪性新生物	88	164	中等度	なし	一時中止
	14171004	82	男	白人	50	死亡	132		重度	なし	投与中止
	14491003	73	女	白人	50	くも膜下出血	331	2	重度	なし	なし
	14871004	66	女	白人	12.5	心停止	330		重度	なし	投与中止

Source: A6141079試験 Final Open Label Extension Clinical Study Report Table 13.6.7.2, B6

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
エプレレノン	0002	47	男	白人	25-50	不安定狭心症	471	3	中等度	なし	回復	
	0003	63	男	白人	25-50	待機的血行再建	65	1	重度	なし	回復	
						狭心症	553	4	中等度	なし	回復	
						不整脈	615	4	重度	なし	回復	
	0007	62	女	白人	25-50	呼吸困難	2	33	中等度	ないとはいえない	回復	中止
						浮動性めまい	2	33	中等度	ないとはいえない	回復	中止
						浮動性めまい	2	33	中等度	ないとはいえない	回復	中止
	0016	68	男	白人	25-50	心室性頻脈	455	17	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	482	20	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	518	15	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	854	6	中等度	なし	回復	
	0017	43	男	白人	25-50	レスパイトケア	29	8	軽度	なし	回復	
						心臓負荷試験	30	7	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	109	5	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	109	5	軽度	なし	回復	
	0020	65	男	白人	25-50	突然死	546	1	重度	なし	回復*	
	0028	59	男	白人	25-50	左室不全	291	6	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	291	6	中等度	なし	回復	
						房室ブロック	291	6	中等度	なし	回復	
						心臓負荷試験	332	2	軽度	なし	回復	
						放射線核種血管造影	345	3	軽度	なし	回復	
						上室性不整脈	548	4	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	668	20	重度	なし	回復	
						心停止	668	20	重度	なし	回復	
						心不全	668	20	重度	なし	回復	
	0032	66	女	白人	25-50	冠血管造影	91		重度	なし	未回復	
						レスパイトケア	149	2	軽度	なし	回復	
	0033	71	男	白人	25-50	脳血管障害	11	20	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	30	1	重度	なし	回復	
	0035	73	女	白人	25-50	レスパイトケア	29	9	軽度	なし	回復	
	0038	72	男	白人	25-50	皮膚術後合併症	108	26	軽度	なし	回復	
						胆道仙痛	186	5	中等度	なし	回復	
						胃腸出血	201	6	重度	なし	回復	
						循環虚脱	201	6	重度	なし	回復	
	0039	56	男	白人	25-50	レスパイトケア	77	28	軽度	なし	回復	
	0043	69	男	白人	25-50	狭心症	333	13	重度	なし	回復	
						冠血管造影	344	2	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	344	2	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	344	2	重度	なし	回復	
						狭心症	446	3	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	537	17	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	587	6	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	589	4	中等度	なし	回復	
						胸水	602	10	中等度	なし	回復	
						胸骨創感染	602	75	重度	なし	回復	
						食欲減退	602	75	重度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						無力症	602	75	重度	なし	回復	
						心不全	603	9	中等度	なし	回復	
	0044	52	男	白人	25-50	腹膜出血	27	2	重度	ないとはいえない	回復	
						心不全	91	6	重度	なし	回復	
						呼吸不全	155	24	重度	なし	回復	中止
						心筋梗塞	155	24	重度	なし	回復	
						心不全	155	24	重度	なし	回復	
						糖尿病	155	24	重度	なし	回復	
	0045	70	女	白人	25-50	突然死	136	1	重度	なし	回復*	
	0046	54	男	白人	25-50	突然死	32	1	重度	なし	回復*	
	0052	43	男	白人	25-50	冠血管造影	32	2	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	32	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	87	8	軽度	なし	回復	
	0055	72	男	白人	25-50	胆嚢炎	726	4	重度	なし	回復	
	0056	63	男	白人	25-50	不安定狭心症	24	7	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	78	16	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	140	12	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	206	9	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	221	9	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	254	10	重度	なし	回復	
	0057	64	男	白人	25-50	膵炎	154	8	中等度	なし	回復	
						膵炎	336	8	中等度	なし	回復	
						膵炎	465	12	中等度	なし	回復	
	0064	70	女	白人	25-50	膀胱炎	146	11	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	154		重度	なし	未回復	
						不安定狭心症	850	4	中等度	なし	回復	
	0067	58	男	白人	25-50	冠動脈疾患	61	12	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	61	12	中等度	なし	回復	
	0072	62	女	白人	25-50	心不全	29	8	重度	なし	回復	
						左室不全	139	1	重度	なし	回復	
						心不全	139	1	重度	なし	回復	
						心不全	139	1	重度	なし	回復	
	0074	66	女	白人	25-50	肝炎	545		中等度	なし	未回復	
	0080	78	男	白人	25-50	不安定狭心症	492	6	中等度	なし	回復	
						肺気腫	555	6	軽度	なし	回復	
	0081	69	男	白人	25-50	心筋梗塞	159	1	重度	なし	回復	
						心不全	159	1	重度	なし	回復	
						低血圧	159	1	重度	なし	回復	
	0094	59	男	白人	25-50	不安定狭心症	14	2	軽度	なし	回復	
						アシドーシス	26	15	重度	ないとはいえない	回復	中止
						心筋梗塞	26	15	重度	ないとはいえない	回復	中止
						肺炎	26	15	重度	ないとはいえない	回復	中止
	0095	65	男	白人	25-50	冠動脈疾患	180	3	軽度	なし	回復	
						黄疸	652	73	重度	なし	回復	
	0098	45	男	白人	25-50	心筋梗塞	236	4	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	262	4	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						胃腸炎	489	2	軽度	なし	回復	
	0103	64	女	白人	25-50	左室不全	26	1	重度	なし	回復	
						上室性頻脈	26	1	中等度	なし	回復	
						糖尿病	212	8	軽度	なし	回復	
						糖尿病	421	21	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	421	21	重度	なし	回復	
	0104	51	男	白人	25-50	冠血管造影	154	23	中等度	なし	回復	
						左室不全	635	12	重度	なし	回復	
						心筋症	635	12	重度	なし	回復	
	0108	74	男	白人	25-50	心室性頻脈	2	1	重度	なし	回復	
	0110	60	男	白人	25-50	低ナトリウム血症	237	12	中等度	なし	回復	
						敗血症	359	2	重度	なし	回復	
	0113	83	男	白人	25-50	低ナトリウム血症	21	14	重度	ないとはいえない	回復	
						心不全	32	22	中等度	なし	回復	
						心不全	104	11	重度	なし	回復	
	0117	72	男	白人	25-50	メレナ	24		中等度	なし	未回復	中止
						腎機能障害	24		中等度	たぶんあり	未回復	中止
	0122	68	女	白人	25-50	左室不全	31	3	重度	なし	回復	
						吐血	31	9	重度	なし	回復	
						心不全	532	3	軽度	なし	回復	
						心不全	599	4	中等度	なし	回復	
						心不全	738	8	中等度	なし	回復	
						心不全	746	3	軽度	なし	回復	
	0127	80	女	白人	25-50	心筋梗塞	11	12	中等度	なし	回復	
	0130	60	男	白人	25-50	不安定狭心症	222	10	重度	なし	回復	
						冠血管造影	227		軽度	なし	未回復	
						待機的血行再建	228		中等度	なし	未回復	
	0134	54	男	白人	25-50	不安定狭心症	22	1	重度	なし	回復	中止
						待機的血行再建	35	1	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	35	1	軽度	なし	回復	
	0136	68	男	白人	25-50	腎結石症	67	6	中等度	なし	回復	
						腹痛	67	6	中等度	なし	回復	
	0138	70	男	白人	25-50	不安定狭心症	305	10	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	349	14	中等度	なし	回復	
	0139	49	男	白人	25-50	心房細動	9	1	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	92	4	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	172	39	重度	なし	回復	
	0144	43	男	白人	25-50	レスパイトケア	141	31	軽度	なし	回復	
						神経過敏	205	2	軽度	なし	回復	
						動悸	205	2	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	205	2	軽度	なし	回復	
	0146	55	男	白人	25-50	緊急の血行再建	15	3	重度	なし	回復	
						心筋虚血	15	3	重度	なし	回復	
	0149	78	女	白人	25-50	気管支炎	168	14	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	324	2	中等度	なし	回復	
	0153	65	女	白人	25-50	左室不全	77	1	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	0159	73	男	白人	25-50	事故による骨折	262	43	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	541	6	中等度	なし	回復	
						メレナ	564	18	中等度	なし	回復	
	0160	67	男	白人	25-50	出血性胃潰瘍	289	79	中等度	なし	回復	
						膵炎	289	79	中等度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	565	6	中等度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	733	25	中等度	なし	回復	
						胆汁うっ滞性肝炎	830	48	中等度	なし	回復	
	0162	68	男	白人	25-50	冠動脈閉塞	3	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	3	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	3	1	重度	なし	回復	
	0165	56	女	白人	25-50	狭心症	15	669	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	106	28	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	704		中等度	なし	未回復	
	0166	81	男	白人	25-50	消化不良	2	4	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	3	11	中等度	なし	回復	
						突然死	466	1	重度	なし	回復*	
	0172	71	男	白人	25-50	心筋梗塞	65	1	軽度	なし	回復	
						心不全	65	38	中等度	なし	回復	
						心停止	231	1	重度	なし	回復	
	0173	51	女	黒人	25-50	レスパイトケア	-1			なし	未回復	
	0186	82	男	白人	25-50	脳血管障害	3	26	重度	なし	回復	
						敗血症	20	9	重度	なし	回復	
						腎機能障害	24	3	中等度	なし	回復	
						壊疽	32		重度	なし	未回復	
						気管支炎	32		重度	なし	未回復	
						皮膚炎	32		重度	なし	未回復	
	0190	55	男	白人	25-50	冠血管造影	92	9	軽度	なし	回復	
						冠動脈疾患	145	15	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	145	15	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	159	12	軽度	なし	回復	
	0191	46	男	白人	25-50	冠動脈疾患	303	6	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	308	10	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	317	15	軽度	なし	回復	
	0194	48	男	白人	25-50	新生物	514	27	中等度	ないとはいえない	回復	
						脳血管障害	579	16	中等度	なし	回復	
						新生物	887		重度	ないとはいえない	未回復	
	0201	57	男	白人	25-50	冠血管造影	221	9	軽度	なし	回復	
	0203	72	女	白人	25-50	レスパイトケア	45	77	軽度	なし	回復	
						心不全	129	14	中等度	なし	回復	
						突然死	143	1	重度	なし	回復*	
	0214	65	男	白人	25-50	心不全	82	6	重度	なし	回復	
						心不全	213	8	重度	なし	回復	
						心不全	300	6	重度	なし	回復	
						心不全	307	9	重度	なし	回復	
						心不全	323	9	重度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心停止	332	3	重度	なし	回復	
						心不全	332	3	重度	なし	回復	
	0217	65	男	白人	25-50	狭心症	526	1	軽度	なし	回復	
	0224	64	女	白人	25-50	狭心症	12	1	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	41	1	重度	なし	回復	
	0225	73	女	白人	25-50	心房細動	721	8	中等度	なし	回復	
	0231	42	男	白人	25-50	甲状腺機能亢進症	294	5	軽度	なし	回復	
	0232	68	男	白人	25-50	狭心症	184	1	中等度	なし	回復	
						糖尿病	373	4	軽度	なし	回復	
	0235	52	男	白人	25-50	待機的血行再建	109	6	中等度	なし	回復	
	0238	58	男	白人	25-50	精神病性障害	8	18	中等度	なし	回復	
						狭心症	192	21	軽度	なし	回復	
						動脈硬化症	225	4	軽度	なし	回復	
						末梢血管障害	225	4	軽度	なし	回復	
	0241	75	男	白人	25-50	心筋梗塞	389	2	重度	なし	回復	
	0247	63	男	白人	25-50	高血圧	121	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	213	10	中等度	なし	回復	
	0249	86	女	白人	25-50	心筋梗塞	246	29	重度	なし	回復	
						左室不全	248	3	重度	なし	回復	
	0251	67	女	ヒスパニック系	25-50	心不全	248	16	中等度	なし	回復	
						腎盂腎炎	389	10	重度	なし	回復	
						発熱	389	10	重度	なし	回復	
	0253	50	女	白人	25-50	不安定狭心症	59	4	中等度	なし	回復	
						胃腸出血	71	4	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	218	6	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	241	5	重度	なし	回復	
	0255	41	男	白人	25-50	高カリウム血症	39	38	軽度	たぶんあり	回復	中止
						突然死	76	1	重度	なし	回復*	
	0257	83	男	白人	25-50	全身性浮腫	85	4	重度	なし	回復	
						貧血	87	3	重度	なし	回復	
						突然死	89	1	重度	なし	回復*	
	0263	79	男	白人	25-50	脳血管障害	528	7	重度	なし	回復	
	0264	56	男	白人	25-50	不安定狭心症	57	16	重度	なし	回復	
	0270	76	男	白人	25-50	気管支炎	555	104	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	726	1	重度	なし	回復	
						脳血管障害	726	1	重度	なし	回復	
	0277	79	男	白人	25-50	呼吸困難	56	10	重度	なし	回復	
						末梢性浮腫	56	10	軽度	なし	回復	
						肝腫大	63	3	軽度	なし	回復	
						気管支痙攣	63	5	重度	なし	回復	
						心不全	63	17	重度	なし	回復	
						心不全	219	18	重度	なし	回復	
						気管支痙攣	226	3	重度	なし	回復	
						狭心症	496	6	重度	なし	回復	
						心不全	496	18	重度	なし	回復	
						呼吸音異常	500	4	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						気管支痙攣	502	2	重度	なし	回復	
						嘔吐	647	1	重度	なし	回復	
						悪心	647	4	中等度	なし	回復	
						頭痛	647	4	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	647	5	重度	なし	回復	
						回転性めまい	648	6	重度	なし	回復	
						回転性めまい	737	10	中等度	なし	回復	
	0280	72	女	白人	25-50	心筋虚血	682	33	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	703	1	重度	なし	回復	
	0281	74	男	白人	25-50	心房細動	5	1	軽度	なし	回復	
						心房細動	50	1	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	50	1	軽度	なし	回復	
						心室性頻脈	51	1	軽度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	86	1	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	86	1	中等度	なし	回復	
						血尿	86	10	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	97	1	軽度	なし	回復	
						貧血	97	8	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	164	5	重度	なし	回復	
						心不全	327	12	中等度	なし	回復	
						全身性浮腫	344	17	軽度	なし	回復	
						低蛋白血症	344	17	軽度	なし	回復	
						失神	344	43	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	344	43	重度	なし	回復	
						心不全	435		重度	なし	未回復	
						全身性浮腫	435		重度	なし	未回復	
						脳血管障害	572	12	中等度	なし	回復	
						突然死	689	1	重度	なし	回復*	
	0282	63	男	白人	25-50	不安定狭心症	41	1	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	56	8	中等度	なし	回復	
						心不全	106	7	軽度	なし	回復	
						心不全	151	12	軽度	なし	回復	
						心不全	357	6	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	357	6	軽度	なし	回復	
						心不全	477	7	中等度	なし	回復	
	0286	46	男	白人	25-50	心房細動	541	1	中等度	なし	回復	
						肺炎	541	18	中等度	なし	回復	
	0290	82	男	白人	25-50	腹膜炎	141	1	重度	なし	回復	
						心不全	181	8	中等度	なし	回復	
						脾臓障害	220	20	中等度	なし	回復	
	0295	65	女	白人	25-50	狭心症	120	1	中等度	なし	回復	
						高血圧	120	1	中等度	なし	回復	
						紅斑性皮疹	274	11	中等度	なし	回復	
						胃炎	277	8	中等度	なし	回復	
	0296	66	男	白人	25-50	心室性頻脈	7	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	26	8	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心臓負荷試験	40	3	軽度	なし	回復	
						心不全	476	8	中等度	なし	回復	
	0297	67	男	白人	25-50	不安定狭心症	49	25	重度	なし	回復	
	0300	40	女	白人	25-50	冠血管造影	99	2	軽度	なし	回復	
	0301	57	男	白人	25-50	不安定狭心症	8	1	重度	なし	回復	
						浮動性めまい	135	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	373	3	重度	なし	回復	
	0304	68	男	黒人	25-50	心房細動	1	5	中等度	なし	回復	
						心不全	621	11	重度	なし	回復	
						心不全	644	56	重度	なし	回復	
						心不全	704	6	重度	なし	回復	
						心不全	740	6	重度	なし	回復	
	0306	59	女	白人	25-50	待機的血行再建	44	6	軽度	なし	回復	
						心不全	77	10	中等度	なし	回復	
						心不全	671	11	中等度	なし	回復	
	0308	68	女	白人	25-50	冠血管造影	58	2	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	90	2	軽度	なし	回復	
	0315	63	男	白人	25-50	突然死	12	1	重度	なし	回復*	
	0316	71	男	白人	25-50	狭心症	7	19	中等度	なし	回復	
						左室不全	469	5	軽度	なし	回復	
	0319	67	男	白人	25-50	脳出血	12	2	重度	なし	回復	
	0321	78	男	白人	25-50	冠血管造影	129	4	軽度	なし	回復	
	0323	63	男	白人	25-50	脳血管障害	20	15	中等度	なし	回復	
						心不全	34	1	重度	なし	回復	
	0325	87	男	白人	25-50	レスパイトケア	266	13	軽度	なし	回復	
	0326	77	女	白人	25-50	脳血管障害	210	22	重度	なし	回復	
	0330	87	男	白人	25-50	狭心症	412	3	軽度	なし	回復	
	0331	73	男	白人	25-50	冠動脈疾患	7	1	重度	なし	回復	中止
						心停止	13	1	重度	なし	回復	
	0336	60	男	白人	25-50	不安定狭心症	107	7	重度	なし	回復	
						末梢性疼痛	155		中等度	なし	未回復	
						末梢血管障害	526	6	軽度	なし	回復	
	0337	73	女	白人	25-50	心筋梗塞	508	8	中等度	なし	回復	
						高カリウム血症	512	4	重度	たぶんあり	回復	
						左室不全	512	4	重度	なし	回復	
						心不全	512	4	重度	なし	回復	
						腎機能障害	512	4	重度	たぶんあり	回復	
						脳血管障害	512	4	重度	なし	回復	
						脳出血	512	4	中等度	なし	回復	
						心房細動	513	3	軽度	なし	回復	
						肺炎	513	3	重度	なし	回復	
						発熱	513	3	重度	なし	回復	
	0341	59	男	白人	25-50	冠動脈疾患	468	1	重度	なし	回復	
						狭心症	468	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	468	1	重度	なし	回復	
	0346	62	男	白人	25-50	脳血管障害	438	8	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	0349	75	男	白人	25-50	心房細動	59	1	中等度	なし	回復	
	0350	74	女	白人	25-50	冠動脈疾患	38	6	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	38	6	軽度	なし	回復	
	0354	64	男	ヒスパニック系	25-50	心不全	16	8	中等度	なし	回復	
	0357	66	女	白人	25-50	左室不全	260	17	重度	なし	回復	
						心不全	260	17	重度	なし	回復	
	0360	74	女	白人	25-50	不安定狭心症	81	12	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	264	15	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	486	13	中等度	なし	回復	
						狭心症	617	5	中等度	なし	回復	
						高血圧	617	5	中等度	なし	回復	
	0362	47	男	白人	25-50	心室性頻脈	18	43	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	32	29	重度	なし	回復	
						敗血症	32	29	重度	なし	回復	
	0366	69	男	白人	25-50	消化器癌	429	48	中等度	なし	回復	
	0367	76	女	白人	25-50	不安定狭心症	186	1	中等度	なし	回復	
						水腎症	311	20	中等度	なし	回復	
	0371	78	男	白人	25-50	心不全	11	3	重度	なし	回復	
	0374	69	男	白人	25-50	突然死	76	1	重度	なし	回復*	
	0375	60	男	白人	25-50	多汗症	119	4	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	119	4	中等度	なし	回復	
	0378	66	女	白人	25-50	心室性頻脈	-1	1	重度	なし	回復	
						植込み型除細動器挿入	2	3	中等度	なし	回復	
	0379	56	男	白人	25-50	緊急の血行再建	140	3	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	140	3	重度	なし	回復	
						狭心症	364	1	重度	なし	回復	
	0382	65	男	白人	25-50	失神	52	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	52	1	重度	なし	回復	
	0384	67	女	白人	25-50	狭心症	24	1	重度	なし	回復	
						失神	24	1	重度	なし	回復	
						低血圧	24	1	重度	なし	回復	
						動悸	24	1	重度	なし	回復	
	0387	66	男	白人	25-50	不安定狭心症	87	1	重度	なし	回復	
						左室不全	87	2	重度	なし	回復	
						房室ブロック	796		重度	なし	未回復	
	0390	76	女	白人	25-50	不安定狭心症	599	2	中等度	なし	回復	
	0391	68	男	白人	25-50	待機的血行再建	156	1	中等度	なし	回復	
	0394	74	女	黒人	25-50	壊疽	14	1	重度	なし	回復	
						壊疽	20		重度	なし	未回復	
						治験薬投与後の手術	26	1	重度	なし	回復	
						アシドーシス	60	26	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	60	26	重度	なし	回復	
						心不全	60	26	重度	なし	回復	
						敗血症	71	15	重度	なし	回復	
						心停止	85	1	重度	なし	回復	
	0397	64	女	白人	25-50	心室細動	779	1	重度	なし	回復	中止

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						待機的血行再建	779	1	重度	なし	回復	
	0410	89	女	白人	25-50	事故による骨折	91	57	中等度	なし	回復	
	0411	68	男	白人	25-50	冠血管造影	3	1	軽度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	141	27	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	141	27	重度	なし	回復	
						尿路感染	245	11	中等度	なし	回復	
						発熱	245	11	中等度	なし	回復	
	0413	64	男	白人	25-50	脳血管障害	7		中等度	なし	未回復	中止
						複視	7		中等度	なし	未回復	中止
						事故による外傷	535	11	重度	なし	回復	
	0422	72	男	白人	25-50	突然死	23	1	重度	なし	回復*	
	0428	55	男	白人	25-50	心筋梗塞	241	4	重度	ないとはいえない	回復	
						心筋梗塞	282	11	重度	ないとはいえない	回復	
						心停止	312	8	重度	なし	回復	中止
						心不全	312	8	重度	なし	回復	中止
	0437	81	男	白人	25-50	不安定狭心症	178	5	中等度	なし	回復	
	0444	81	女	白人	25-50	動脈塞栓症	11	8	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	189	7	軽度	なし	回復	
	0445	73	男	白人	25-50	不安定狭心症	10	27	中等度	なし	回復	
						緊急の血行再建	29	8	中等度	なし	回復	
	0446	47	男	白人	25-50	心不全	133	29	重度	なし	回復	
						心不全	198	27	重度	なし	回復	中止
						上室性不整脈	200	6	中等度	なし	回復	
						徐脈	208	1	重度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	208	1	重度	なし	回復	
	0452	71	女	白人	25-50	消化性潰瘍	419	20	重度	なし	回復	中止
						嚥下障害	453	108	軽度	なし	回復	
						治癒不良	456	18	重度	なし	回復	
						膿瘍	456	18	重度	なし	回復	
						敗血症性ショック	456	18	重度	なし	回復	
						多臓器不全	472		重度	なし	未回復	
	0453	68	男	白人	25-50	心筋梗塞	352	5	重度	なし	回復	
						呼吸不全	356	2	重度	なし	回復	
						上気道感染	356	2	重度	なし	回復	
	0460	79	女	白人	25-50	事故による骨折	401	67	中等度	なし	回復	
						事故による骨折	401	67	中等度	なし	回復	
						動脈塞栓症	422	46	重度	なし	回復	中止
						末梢血管障害	422	46	重度	なし	回復	
						呼吸不全	435	33	重度	なし	回復	
	0462	72	男	白人	25-50	呼吸困難	31	1	中等度	たぶんあり	未回復	中止
						心不全	31	1	中等度	なし	回復	中止
	0464	59	女	白人	25-50	冠血管造影	16	6	軽度	なし	回復	
						冠動脈閉塞	47	32	中等度	なし	回復	
						狭心症	47	32	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	47	32	中等度	なし	回復	
	0465	68	女	白人	25-50	狭心症	750		重度	なし	未回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						脳血管障害	751		重度	なし	未回復	
	0469	63	男	ヒスパニック系	25-50	心障害	4	2	軽度	なし	回復	
						多汗症	4	2	軽度	なし	回復	
						末梢性浮腫	4	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	4	12	中等度	なし	回復	
						胆道仙痛	11	5	中等度	なし	回復	
						神経痛	33	2	中等度	なし	回復	
						胃炎	43	6	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	231	2	軽度	なし	回復	
						呼吸困難	279	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	279	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	755	3	重度	なし	回復	
	0479	78	女	白人	25-50	事故による骨折	174	11	中等度	なし	回復	
	0481	83	男	白人	25-50	心筋梗塞	379	15	重度	なし	回復	
	0485	55	男	白人	25-50	突然死	6	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	0487	75	女	白人	25-50	尿路感染	23	12	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	529	29	重度	なし	回復	中止
						脳血管障害	529	29	重度	なし	回復	中止
						尿路感染	534	24	重度	なし	回復	
						腎機能障害	553	5	重度	なし	回復	
						乏尿	553	5	中等度	なし	回復	
	0489	75	男	白人	25-50	女性化乳房	78	88	中等度	たぶんあり	回復	中止
	0492	78	男	白人	25-50	突然死	83	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	0493	56	女	白人	25-50	神経痛	3	1	中等度	なし	回復	
						胃食道逆流性疾患	11	19	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	11	19	中等度	なし	回復	
						イレウス	61	32	重度	なし	回復	
						腸閉塞	61	32	重度	なし	回復	
						上室性頻脈	93	1	中等度	なし	回復	
						貧血	95	8	軽度	なし	回復	
						浮動性めまい	95	8	軽度	なし	回復	
						腸疾患	556	9	軽度	なし	回復	
	0496	63	男	白人	25-50	冠血管造影	5	16	中等度	なし	回復	
						狭心症	5	16	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	112	5	軽度	なし	回復	
						緊急の血行再建	150	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	150	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	470	8	重度	なし	回復	
						狭心症	516	11	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	530	38	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	713	8	重度	なし	回復	
	0498	77	男	白人	25-50	突然死	2	1	重度	なし	回復*	
	0504	48	女	白人	25-50	蕁麻疹	7	10	重度	なし	回復	
	0506	60	男	白人	25-50	レスパイトケア	93	2	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	185	2	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	708		重度	なし	未回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	0507	58	男	白人	25-50	レスパイトケア	33	2	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	131	2	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	187	2	軽度	なし	回復	
	0512	60	女	白人	25-50	高カリウム血症	27	12	軽度	たぶんあり	回復	
						心室性不整脈	31	4	軽度	なし	回復	
						上室性不整脈	34	1	軽度	なし	回復	
						胃潰瘍	649		中等度	なし	未回復	
						腎機能障害	661		中等度	なし	未回復	
						高カリウム血症	661	2	中等度	ないとはいえない	回復	
						心室性頻脈	662	1	重度	なし	回復	
						心室性不整脈	662	1	中等度	なし	回復	
	0514	77	女	白人	25-50	心筋梗塞	643	9	重度	なし	回復	
	0516	60	男	マオリ族	25-50	喀血	6	11	中等度	なし	回復	
						下痢	102	15	重度	なし	回復	
						嘔吐	102	15	重度	なし	回復	
						アシドーシス	112	4	重度	なし	回復	
						脱水	112	4	重度	なし	回復	
						腎機能障害	112	9	重度	なし	回復	
						感覚鈍麻	141		中等度	なし	未回復	
						感覚鈍麻	141		中等度	なし	未回復	
						筋力低下	141		中等度	なし	未回復	
						筋力低下	141		中等度	なし	未回復	
						脳血管障害	141	16	重度	なし	回復	
						血栓性静脈炎	144	10	中等度	なし	回復	
						胃腸出血	635	11	中等度	なし	回復	
	0520	64	男	白人	25-50	心筋虚血	-1	11	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	-1	11	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	3	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	10	1	重度	なし	回復	
						心房細動	12	16	中等度	なし	回復	
	0521	68	女	白人	25-50	非心臓性胸痛	208	18	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	421	25	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	486	5	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	523	26	軽度	なし	回復	
	0523	55	男	白人	25-50	冠血管造影	102	3	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	170	11	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	205	17	軽度	なし	回復	
	0526	79	女	白人	25-50	心不全	23	4	重度	なし	回復	
						心不全	206	6	重度	なし	回復	
						左室不全	613	5	重度	なし	回復	
	0530	63	女	白人	25-50	新生物	344		中等度	なし	未回復	
	0531	94	女	白人	25-50	狭心症	9	1	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	40	5	重度	なし	回復	
						呼吸不全	40	5	重度	なし	回復	
	0543	64	女	白人	25-50	左室不全	540	7	重度	なし	回復	
	0544	60	男	白人	25-50	左室不全	374	14	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						左室不全	532	9	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	532	9	重度	なし	回復	
	0547	69	男	ヒスパニック系	25-50	冠動脈疾患	146	2	重度	なし	回復	
	0549	72	女	白人	25-50	糖尿病	-3078		中等度	なし	未回復	
						事故による外傷	45	54	中等度	なし	回復	
						高血糖	646	14	中等度	なし	回復	
	0552	65	男	白人	25-50	皮膚肥厚	695		軽度	なし	未回復	
	0553	51	男	白人	25-50	脳血管障害	74	1	中等度	ないとはいえない	回復	
	0555	43	男	白人	25-50	不安定狭心症	30	20	重度	なし	回復	
						脳血管障害	478	7	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	528	13	重度	なし	回復	
	0562	84	男	白人	25-50	循環虚脱	6	3	重度	なし	回復	
						貧血	9	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	10	1	重度	なし	回復	
						心停止	10	1	重度	なし	回復	
	0566	67	男	白人	25-50	心不全	3	3	中等度	なし	回復	
						心不全	8	5	中等度	なし	回復	
						心不全	157	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	157	2	中等度	なし	回復	
						消化器癌	362	12	重度	なし	回復	
	0571	79	女	白人	25-50	心不全	40	8	重度	なし	回復	
						突然死	345	1	重度	なし	回復*	
	0572	65	男	白人	25-50	冠血管造影	85	8	軽度	なし	回復	
	0574	79	男	白人	25-50	心筋梗塞	44	10	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	74	12	重度	なし	回復	
						気管支炎	159	4	重度	なし	回復	
						気管支痙攣	159	4	重度	なし	回復	
						下痢	485	2	中等度	なし	回復	
						左室不全	485	3	重度	なし	回復	
						心不全	485	3	重度	なし	回復	
						心不全	485	3	重度	なし	回復	
						腎機能障害	486	2	重度	なし	回復	
	0576	71	男	白人	25-50	不安定狭心症	213	13	重度	なし	回復	
						心不全	266	10	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	266	10	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	403	13	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	544	10	軽度	なし	回復	
						気管支炎	597	13	中等度	なし	回復	
						心不全	597	13	中等度	なし	回復	
	0579	71	男	白人	25-50	予定されていた手術	125	7	軽度	なし	回復	
						予定されていた手術	149	10	軽度	なし	回復	
						肛門出血	541	11	中等度	なし	回復	
						悪性黒色腫	627	7	中等度	なし	回復	
	0581	65	男	白人	25-50	冠動脈疾患	186	8	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	186	8	軽度	なし	回復	
	0584	53	男	白人	25-50	糖尿病	3	12	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	14	15	中等度	なし	回復	
	0587	70	女	白人	25-50	悪心	404	4	軽度	なし	回復	
						浮動性めまい	404	4	軽度	なし	回復	
	0588	76	男	白人	25-50	低血圧	8	5	中等度	なし	回復	
						徐脈	60	3	重度	ないとはいえない	回復	
						低血圧	60	3	重度	ないとはいえない	回復	
						呼吸困難	92	1	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	92	1	軽度	なし	回復	
						貧血	92	1	軽度	なし	回復	
						胃腸出血	112	2	軽度	なし	回復	
						貧血	112	2	軽度	なし	回復	
						呼吸困難	195	7	軽度	なし	回復	
						蜂巣炎	195	8	軽度	なし	回復	
						心不全	635	5	重度	なし	回復	
						突然死	648	1	重度	なし	回復*	
	0591	79	女	白人	25-50	憩室炎	28		中等度	なし	未回復	
	0593	54	男	白人	25-50	冠血管造影	49	5	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	54	11	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	54	11	中等度	なし	回復	
	0598	68	女	白人	25-50	胆石症	693	5	中等度	なし	回復	
	0599	69	男	白人	25-50	心筋梗塞	26	20	重度	なし	回復	
						鼻茸	276	16	軽度	なし	回復	
						消化性潰瘍	459	4	中等度	なし	回復	
	0604	62	男	白人	25-50	突然死	101	1	重度	なし	回復*	
	0605	52	女	白人	25-50	狭心症	248	109	中等度	なし	回復	
						心不全	256	101	中等度	なし	回復	
	0606	44	男	白人	25-50	狭心症	32	1	中等度	なし	回復	
	0611	42	男	白人	25-50	心臓内血栓	3	91	重度	なし	回復	
						関節炎	76	15	軽度	なし	回復	
						尿路感染	157	29	重度	なし	回復	
						発熱	157	29	重度	なし	回復	
						尿路感染	209	18	重度	なし	回復	
						尿路感染	209	18	重度	なし	回復	
	0615	74	男	白人	25-50	冠動脈疾患	13	2	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	115	4	重度	なし	回復	
						血中乳酸脱水素酵素増加	189		軽度	なし	未回復	
	0620	63	男	白人	25-50	気管支炎	90	5	軽度	なし	回復	
						心不全	150	7	中等度	なし	回復	
	0621	46	男	白人	25-50	心不全	7	17	重度	なし	回復	
						心不全	64	9	重度	なし	回復	
						心不全	105	15	重度	なし	回復	
						糸球体腎炎	189	27	重度	なし	回復	
						心不全	189	27	重度	なし	回復	
	0624	44	男	白人	25-50	冠動脈疾患	326	1	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	326	1	中等度	なし	回復	
	0625	75	女	白人	25-50	心房細動	620	5	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	620	5	重度	なし	回復	
						徐脈	663	6	重度	なし	回復	
	0626	71	女	白人	25-50	女性乳癌	703		重度	ないとはいえない	未回復	
	0637	61	女	ヒスパニック系	25-50	腎機能障害	53	5	軽度	なし	回復	
						貧血	53	5	軽度	なし	回復	
						糖尿病	53	6	中等度	なし	回復	
						心不全	70	6	重度	なし	回復	
						心室細動	244		重度	なし	未回復	
						心不全	244	7	重度	なし	回復	
	0640	82	女	ヒスパニック系	25-50	狭心症	16	7	中等度	なし	回復	
	0650	89	男	ヒスパニック系	25-50	徐脈	88	2	軽度	なし	回復	
						心不全	88	2	重度	なし	回復	
						脳症	390	8	重度	なし	回復	
	0652	68	男	ヒスパニック系	25-50	失神	22	1	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	22	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	47	1	重度	なし	回復	
						動脈瘤	47	1	重度	なし	回復	
	0653	58	男	白人	25-50	脳血管障害	12	82	軽度	なし	回復	
	0654	65	男	白人	25-50	心室細動	11	1	重度	なし	回復	
	0660	69	女	白人	25-50	不安定狭心症	49	20	重度	なし	回復	
	0661	78	女	白人	25-50	冠血管造影	154	6	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	255	37	中等度	なし	回復	
						創離開	288	4	中等度	なし	回復	
	0662	75	男	白人	25-50	突然死	473	1	重度	なし	回復*	
	0667	51	男	白人	25-50	待機的血行再建	72	9	軽度	なし	回復	
	0668	76	女	白人	25-50	クレアチニン増加	85	99	中等度	ないとはいえない	回復	
	0671	59	男	白人	25-50	咳嗽	647	7	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	647	7	中等度	なし	回復	
						新生物	651		中等度	なし	未回復	
	0673	54	男	白人	25-50	狭心症	7	1	中等度	なし	回復	
						脊髄炎	269		中等度	なし	未回復	
						肺炎	322	5	重度	なし	回復	
	0676	75	男	白人	25-50	狭心症	11	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	11	1	重度	なし	回復	
						心停止	14		重度	なし	未回復	
	0679	73	男	白人	25-50	上室性不整脈	323	1	重度	なし	回復	
						不整脈	323	1	中等度	なし	回復	
						房室ブロック	323	1	中等度	なし	回復	
						不整脈	324	14	中等度	なし	回復	
						房室ブロック	324	14	中等度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	337	1	軽度	なし	回復	
	0688	67	男	白人	25-50	冠動脈疾患	17	11	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	17	11	重度	なし	回復	
	0691	69	男	白人	25-50	心不全	100		重度	なし	未回復	
	0697	49	男	白人	25-50	胸水	35	12	重度	なし	回復	
	0706	74	男	白人	25-50	水腎症	411	68	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						イレウス	452	8	軽度	なし	回復	
						イレウス	460	4	軽度	なし	回復	
	0709	86	男	白人	25-50	突然死	105	1	重度	なし	回復*	
	0716	70	男	白人	25-50	認知症	585	6	重度	なし	回復	
						脳血管障害	585	6	重度	なし	回復	
						心不全	649	13	重度	なし	回復	中止
						大脳萎縮	649	13	重度	なし	回復	中止
						脳血管障害	649	13	重度	なし	回復	中止
	0717	83	男	白人	25-50	形質細胞性骨髄腫	-13		軽度	なし	未回復	
						狭心症	66	5	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	66	5	中等度	なし	回復	
						肺炎	362		中等度	なし	未回復	
						良性前立腺肥大症	656	5	軽度	なし	回復	
						心不全	678	1	中等度	なし	回復	
	0723	66	女	白人	25-50	腎盂腎炎	5	22	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	577	23	重度	なし	回復	
	0725	74	男	白人	25-50	末梢性浮腫	13	8	重度	なし	回復	
						左室不全	37	6	重度	なし	回復	
						悪性新生物	116		軽度	なし	未回復	
	0732	46	男	白人	25-50	待機的血行再建	213	8	重度	なし	回復	
	0734	44	男	白人	25-50	冠血管造影	48	3	軽度	なし	回復	
	0735	54	男	白人	25-50	冠血管造影	3	32	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	3	32	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	102	6	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	154	7	中等度	なし	回復	
						心不全	582	8	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	582	8	中等度	なし	回復	
						心不全	633	8	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	633	8	中等度	なし	回復	
	0739	77	男	白人	25-50	末梢血管障害	127	5	中等度	なし	回復	
						頸動脈狭窄	446	116	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	561	58	重度	なし	回復	
						呼吸不全	618	1	重度	なし	回復	
	0747	79	女	ネイティブアメリカン	25-50	心不全	101	8	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	101	8	中等度	なし	回復	
						胃腸炎	214	2	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	317	2	中等度	なし	回復	
						失神	318	1	中等度	ないとはいえない	回復	
						心筋虚血	449	6	中等度	なし	回復	
	0751	52	男	白人	25-50	間欠性跛行	247	283	中等度	なし	回復	
						末梢動脈血栓症	529	2	中等度	なし	回復	
	0758	74	女	白人	25-50	無力症	95	48	軽度	なし	回復	
						心筋症	97	6	重度	なし	回復	
						心不全	97	6	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	102		重度	なし	未回復	
						咳嗽	121	22	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						気管支炎	121	22	軽度	なし	回復	
						肺炎	121	22	軽度	なし	回復	
						心不全	124	11	中等度	なし	回復	中止
						腎機能障害	142	1	重度	なし	回復	
						突然死	142	1	重度	なし	回復*	
	0762	68	男	白人	25-50	肺の悪性新生物	236	45	重度	なし	回復	
						突然死	280	1	重度	なし	回復*	
	0766	70	女	白人	25-50	脳血管障害	96	2	軽度	なし	回復	
						膵炎	498	31	中等度	なし	回復	
						胆石症	552	7	軽度	なし	回復	
						胆嚢炎	552	7	軽度	なし	回復	
	0771	71	男	白人	25-50	待機的血行再建	539	3	中等度	なし	回復	
	0775	50	男	白人	25-50	突然死	81	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	0778	58	女	白人	25-50	過換気	11	2	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	17	3	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	26	1	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	31	11	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	31	26	軽度	なし	回復	
						膵炎	31	28	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	75	16	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	257	5	軽度	なし	回復	
	0782	61	男	白人	25-50	左室不全	21	1	重度	なし	回復	
						左室不全	72	1	重度	なし	回復	
						左室不全	183	1	重度	なし	回復	
						女性化乳房	242		軽度	たぶんあり	未回復	
						左室不全	244	1	重度	なし	回復	
						左室不全	271	1	重度	なし	回復	
						心室細動	271	1	重度	なし	回復	
						左室不全	357	1	重度	なし	回復	
						気管支炎	357	15	重度	なし	回復	
						心不全	562	1	重度	なし	回復	
	0785	65	男	白人	25-50	狭心症	8		中等度	なし	未回復	
						放射線核種血管造影	8		中等度	なし	未回復	
						心不全	29		重度	なし	未回復	
	0786	78	男	白人	25-50	狭心症	210	4	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	299	11	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	400	5	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	443		中等度	なし	未回復	
	0791	77	男	ヒスパニック系	25-50	非心臓性胸痛	61	1	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	197	1	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	462		中等度	なし	未回復	
						気管支炎	580	9	中等度	ないとはいえない	回復	
						低ナトリウム血症	580	9	中等度	ないとはいえない	回復	
	0794	59	女	白人	25-50	心室性頻脈	2	1	中等度	ないとはいえない	回復	
						待機的血行再建	2	1	中等度	ないとはいえない	回復	
						埋込み部位反応	94	6	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	0795	88	女	白人	25-50	高血圧	237	2	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	237	13	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	385	5	中等度	なし	回復	
	0802	75	女	白人	25-50	浮動性めまい	309	2	中等度	ないとはいえない	回復	
	0804	62	男	白人	25-50	突然死	7	1	重度	なし	回復*	
	0812	58	女	黒人	25-50	貧血	98	11	中等度	なし	回復	
						心不全	107	2	重度	なし	回復	
	0813	54	男	ヒスパニック系	25-50	肺炎	197	14	中等度	なし	回復	
						心不全	201	10	重度	なし	回復	
						心不全	417	2	中等度	なし	回復	
						心不全	419	3	重度	なし	回復	
						心不全	423		重度	なし	未回復	中止
	0815	64	男	白人	25-50	心筋梗塞	6	14	重度	なし	回復	
						緊急の血行再建	10	1	重度	なし	回復	
	0817	65	男	白人	25-50	心臓内血栓	3	16	重度	なし	回復	
						心筋虚血	402	8	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	414	2	重度	なし	回復	
	0818	62	男	白人	25-50	糖尿病	5	7	軽度	なし	回復	
	0821	65	女	白人	25-50	不安定狭心症	140	4	中等度	なし	回復	
	0840	55	男	白人	25-50	冠血管造影	181	8	重度	なし	回復	
	0842	79	女	白人	25-50	無力症	49	9	中等度	なし	回復	
						無力症	314	3	中等度	なし	回復	
						事故による骨折	534	7	重度	なし	回復	
	0844	80	女	白人	25-50	脳血管障害	5	9	重度	なし	回復	
	0854	74	男	白人	25-50	皮膚潰瘍	42	5	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	147	29	中等度	なし	回復	
						貧血	597	27	重度	なし	回復	
						悪性新生物	618	6	重度	なし	回復	
	0859	60	女	白人	25-50	好酸球増加症	139	4	重度	ないとはいえない	回復	
						腎機能障害	139	4	重度	ないとはいえない	回復	中止
						脱水	139	4	重度	ないとはいえない	回復	
						発熱	139	4	重度	ないとはいえない	回復	
	0860	49	男	白人	25-50	突然死	601	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	0862	51	男	白人	25-50	不安定狭心症	309	16	中等度	なし	回復	
	0865	82	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	20	5	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	62	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	458	5	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	592	15	重度	なし	回復	
						狭心症	642		中等度	なし	未回復	
	0867	65	男	白人	25-50	心不全	62	10	中等度	なし	回復	
						左室不全	130	11	中等度	なし	回復	
						心不全	166	6	重度	なし	回復	
	0870	60	男	白人	25-50	狭心症	38	1	中等度	なし	回復	
						狭心症	129	1	中等度	なし	回復	
						狭心症	181	1	中等度	なし	回復	
						放射線核種血管造影	217	2	軽度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	0871	73	男	白人	25-50	狭心症	94	11	軽度	なし	回復	
						突然死	518	28	重度	なし	回復*	
	0876	77	女	白人	25-50	左室不全	119	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	119	1	中等度	なし	回復	
	0877	55	男	白人	25-50	待機的血行再建	213	22	軽度	なし	回復	
	0878	57	男	白人	25-50	心不全	18	2	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	48	6	中等度	なし	回復	
						心不全	69	12	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	119	5	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	189	16	軽度	なし	回復	
						左室不全	285	2	重度	なし	回復	
						左室不全	335	2	中等度	なし	回復	
						房室ブロック	361		中等度	なし	未回復	
						徐脈	361	5	中等度	なし	回復	
						左室不全	397	7	中等度	なし	回復	
						膵炎	567	19	中等度	ないとはいえない	回復	
						嚢胞NOS	742	17	中等度	なし	回復	
	0883	67	女	白人	25-50	心筋梗塞	29	12	重度	なし	回復	
						心不全	104	5	重度	なし	回復	
						心室性不整脈	257	1	重度	なし	回復	
						無力症	257	1	重度	なし	回復	
	0884	74	女	白人	25-50	左室不全	38	3	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	38	7	中等度	なし	回復	
						悪心	61	10	中等度	なし	回復	
						嘔吐	61	10	中等度	なし	回復	
						低血糖症	86	4	中等度	なし	回復	
						心不全	163	16	重度	なし	回復	
	0885	75	男	白人	25-50	狭心症	211	7	軽度	なし	回復	
						肺気腫	211	7	軽度	なし	回復	
						心不全	522	39	中等度	なし	回復	
	0890	90	女	白人	25-50	左室不全	29	1	重度	なし	回復	
	0891	43	男	白人	25-50	冠動脈疾患	8	1	中等度	なし	回復	
	0894	59	男	白人	25-50	待機的血行再建	128	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	311	3	軽度	なし	回復	
	0896	45	男	白人	25-50	待機的血行再建	34	2	中等度	ないとはいえない	回復	
						冠血管造影	125	2	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	306	3	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	510	3	軽度	なし	回復	
	0899	68	男	混血	25-50	呼吸困難	3	5	軽度	なし	回復	
						左室不全	24	7	中等度	なし	回復	
						胃腸炎	87	9	中等度	なし	回復	
						心不全	674	1	中等度	なし	回復	
	0902	73	女	白人	25-50	突然死	269	1	重度	なし	回復*	
	0908	60	男	混血	25-50	冠動脈疾患	87	3	重度	なし	回復	
	0913	76	女	白人	25-50	心室性頻脈	2	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	2	5	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	4	3	重度	なし	回復	中止
	0916	71	女	白人	25-50	左室不全	47	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	264	11	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	365		重度	なし	未回復	
						左室不全	382	15	重度	なし	回復	
	0920	81	男	白人	25-50	不安定狭心症	15	7	重度	なし	回復	
						心室細動	28	1	重度	なし	未回復	
	0921	64	男	白人	25-50	心筋梗塞	9	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	90	1	重度	なし	回復	
						プロトロンビン量減少	125	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	609	8	中等度	なし	回復	
	0924	62	男	白人	25-50	不安定狭心症	3	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	20	1	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	61	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	153	2	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	194	1	中等度	なし	回復	
						虫垂炎	421	7	重度	なし	回復	
	0931	56	男	白人	25-50	女性化乳房	688	39	軽度	たぶんあり	回復	中止
	0935	78	女	白人	25-50	出血性胃潰瘍	494	4	重度	なし	回復	
	0936	61	男	白人	25-50	予定されていた手術	285	9	中等度	なし	回復	
	0941	50	男	白人	25-50	背部痛	640	4	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	640	4	軽度	なし	回復	
						膀胱結石	643	15	軽度	なし	回復	
	0945	53	男	白人	25-50	冠血管造影	285	2	軽度	なし	回復	
	0950	54	男	白人	25-50	冠血管造影	484	7	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	558	9	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	558	9	重度	なし	回復	
	0952	76	女	白人	25-50	左室不全	56	9	重度	なし	回復	
						左室不全	88	9	重度	なし	回復	
	0957	77	男	白人	25-50	心不全	413	5	重度	なし	回復	
						胃腸出血	471	4	重度	なし	回復	
						心不全	666	1	重度	なし	回復	
	0966	54	女	白人	25-50	呼吸困難	568	5	重度	なし	回復	
						左室不全	568	5	中等度	なし	回復	
						貧血	568	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	721	7	中等度	なし	回復	
	0972	72	男	白人	25-50	呼吸困難	2		重度	なし	未回復	中止
						肺の悪性新生物	2		重度	なし	未回復	中止
						肺の悪性新生物	133	1	重度	なし	回復	
	0973	58	女	フィジー人	25-50	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	546	2	軽度	なし	回復	
						事故による骨折	747		中等度	なし	未回復	
						起立性低血圧	747	1	重度	なし	回復	
	0980	62	男	白人	25-50	血尿	2	5	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	42	4	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	52	4	軽度	なし	回復	
	0983	71	男	白人	25-50	冠動脈疾患	9	49	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						待機的血行再建	9	49	中等度	なし	回復	
						狭心症	323	72	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	323	72	中等度	なし	回復	
						狭心症	332	63	軽度	なし	回復	
	0984	64	男	白人	25-50	待機的血行再建	243	10	中等度	なし	回復	
	0985	66	男	白人	25-50	心不全	440	9	重度	なし	回復	
						左室不全	658		中等度	なし	未回復	
	0990	54	男	ヒスパニック系	25-50	事故による外傷	508	18	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	510	16	重度	なし	回復	
						左室不全	562	1	重度	なし	回復	
	0993	42	男	白人	25-50	左室不全	18	11	重度	なし	回復	
	0997	75	男	白人	25-50	呼吸困難	358		中等度	なし	未回復	
						左室不全	358	12	重度	なし	回復	中止
	1005	60	女	白人	25-50	心筋梗塞	124	1	軽度	なし	回復	
						血腫	581	3	中等度	なし	回復	
						植込み型除細動器挿入	665	1	軽度	なし	回復	
	1015	72	男	白人	25-50	不安定狭心症	23	1	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	73	3	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	73	3	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	87	7	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	87	7	中等度	なし	回復	
	1016	62	男	白人	25-50	心房細動	645	18	中等度	なし	回復	
	1022	77	男	白人	25-50	心停止	12	1	重度	なし	回復	
	1024	79	男	白人	25-50	左室不全	25	3	軽度	なし	回復	
						高尿酸血症	497		軽度	なし	未回復	
						痛風	497		軽度	なし	未回復	
	1025	77	男	白人	25-50	冠動脈疾患	125	10	重度	なし	回復	
	1027	69	女	白人	25-50	失神寸前の状態	16	1	中等度	なし	回復	
						頭痛	18	4	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	27	2	重度	なし	回復	
						頭痛	28	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	336	1	重度	なし	回復	
						脳血管障害	400	1	重度	なし	回復	
	1029	67	男	白人	25-50	不安定狭心症	28	3	中等度	なし	回復	
	1030	80	女	ヒスパニック系	25-50	心不全	333	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	333	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	446	5	中等度	なし	回復	
	1033	37	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	295	2	中等度	なし	回復	
	1035	54	男	白人	25-50	冠血管造影	231	2	軽度	なし	回復	
	1037	68	男	白人	25-50	心筋梗塞	60	14	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	642	11	中等度	なし	回復	
	1038	63	男	白人	25-50	脳血管障害	1	16	重度	なし	回復	
						脳血管障害	103	19	中等度	なし	回復	
						壊疽	261	27	中等度	なし	回復	
	1047	55	女	白人	25-50	心筋梗塞	15	8	重度	なし	回復	
	1049	71	女	白人	25-50	左室不全	2	2	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心筋虚血	2	2	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	5	7	重度	なし	回復	
						緊急の血行再建	5	7	重度	なし	回復	
	1055	44	男	白人	25-50	不安定狭心症	41	2	軽度	なし	回復	
	1059	74	男	白人	25-50	末梢性ニューロパチー	222	33	重度	なし	回復	
						関節移植合併症	240	15	重度	なし	回復	
						事故による骨折	288	16	重度	なし	回復	
						失神	409	1	重度	なし	回復	
	1060	72	女	白人	25-50	糖尿病	28	268	中等度	なし	回復	
						糖尿病	335	7	中等度	なし	回復	
						女性乳癌	355		重度	なし	未回復	
						突然死	642	1	重度	なし	回復*	
	1066	45	男	ヒスパニック系	25-50	心不全	19	15	重度	なし	回復	
						心不全	88	6	重度	なし	回復	
	1070	57	男	ヒスパニック系	25-50	待機的血行再建	70	2	軽度	なし	回復	
	1072	64	男	ヒスパニック系	25-50	突然死	428	1	重度	なし	未回復	
	1075	77	男	白人	25-50	消化不良	14	17	中等度	なし	回復	
						疲労	14	17	中等度	なし	回復	
						細菌感染	30	8	軽度	なし	回復	
						憩室	57	12	軽度	ないとはいえない	回復	
						胆石症	57	12	軽度	ないとはいえない	回復	
						心不全	83	10	中等度	なし	回復	
	1081	78	女	白人	25-50	脳血管障害	408	28	重度	なし	回復	
						肺気腫	676	15	重度	なし	回復	
	1083	68	男	白人	25-50	待機的血行再建	23	1	軽度	なし	回復	
	1087	62	女	白人	25-50	不安定狭心症	183	6	重度	なし	回復	
	1088	56	女	白人	25-50	左室不全	1	2	重度	なし	回復	
						クレアチニン増加	105	7	重度	なし	回復	
	1091	72	男	白人	25-50	心筋梗塞	62	14	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	119	15	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	172	25	中等度	なし	回復	
						心不全	172	25	重度	なし	回復	
	1092	80	男	白人	25-50	消化不良	475	6	中等度	ないとはいえない	回復	
						新生物	679	16	中等度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	699	12	中等度	なし	回復	
	1093	78	女	白人	25-50	不安定狭心症	79	23	中等度	なし	回復	
						呼吸停止	445	1	重度	なし	回復	
						心停止	445	1	重度	なし	回復	
	1094	55	男	白人	25-50	狭心症	22	9	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	22	9	軽度	なし	回復	
	1102	65	男	白人	25-50	冠血管造影	17	8	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	295	9	重度	なし	回復	
	1104	60	男	白人	25-50	心筋梗塞	27	2	重度	なし	回復	
	1116	48	男	白人	25-50	狭心症	458	5	重度	なし	回復	
	1119	57	男	白人	25-50	冠血管造影	187	3	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	235	3	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						冠動脈疾患	346	13	中等度	なし	回復	
	1121	70	男	白人	25-50	失神	143	1	中等度	なし	回復	
						上室性不整脈	143	2	中等度	なし	回復	
	1128	51	男	白人	25-50	直腸出血	638		重度	なし	未回復	中止
						潰瘍性大腸炎	638		重度	なし	未回復	中止
						貧血	638	77	重度	なし	回復	中止
	1131	76	男	白人	25-50	上室性不整脈	456	29	重度	なし	回復	
						心房細動	456	29	重度	なし	回復	
	1132	69	男	白人	25-50	房室ブロック	14	7	重度	なし	回復	
						冠血管造影	190	10	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	268		中等度	なし	未回復	
						突然死	707	1	重度	なし	回復*	
	1135	40	男	白人	25-50	虫垂炎	334	1	中等度	なし	回復	
	1139	46	男	白人	25-50	突然死	237	1	重度	なし	回復*	
	1140	73	女	白人	25-50	狭心症	246	2	重度	なし	回復	
	1146	75	男	白人	25-50	心不全	147	9	中等度	なし	回復	
						心不全	644	4	軽度	なし	回復	
						心不全	717	6	軽度	なし	回復	
	1149	68	男	白人	25-50	心筋梗塞	42	14	中等度	なし	回復	中止
						冠血管造影	42	44	重度	なし	回復	
						血小板減少症	44	24	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	47	9	重度	なし	回復	中止
						失神	173	4	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	338	9	重度	なし	回復	
	1154	80	男	白人	25-50	心不全	9	1	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	9	1	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	81	2	中等度	なし	回復	
	1157	68	女	白人	25-50	冠血管造影	106	5	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	110	13	中等度	なし	回復	
	1159	53	女	白人	25-50	レスパイトケア	21	20	軽度	なし	回復	
	1165	79	男	白人	25-50	失神	50	1	中等度	なし	回復	
						糖尿病	61	99	重度	なし	回復	
						敗血症	298	1	重度	なし	回復	
	1175	51	男	白人	25-50	冠血管造影	84	12	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	84	12	中等度	なし	回復	
	1177	82	女	白人	25-50	事故による骨折	517	5	中等度	なし	回復	
	1181	75	男	白人	25-50	突然死	112	2	重度	なし	回復*	
	1184	78	男	白人	25-50	突然死	531	1	重度	なし	回復*	
	1185	53	男	白人	25-50	冠動脈疾患	119	2	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	541	2	中等度	なし	回復	
	1188	75	男	白人	25-50	肺気腫	509	24	中等度	なし	回復	
	1189	64	男	白人	25-50	不安定狭心症	7	14	重度	なし	回復	
						静脈炎	10	11	中等度	なし	回復	
						失神	23	4	重度	なし	回復	中止
						脱水	23	4	重度	なし	回復	
						低血圧	23	4	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1191	86	男	白人	25-50	肺臓炎	170	6	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	267	1	重度	なし	回復	
	1197	62	男	白人	25-50	高カリウム血症	33	7	軽度	たぶんあり	回復	
						左室不全	260	8	重度	なし	回復	
	1201	58	男	白人	25-50	大発作痙攣	446	12	重度	なし	回復	
						突然死	458	1	重度	なし	回復*	
	1209	69	男	白人	25-50	心筋梗塞	640	6	中等度	なし	回復	
	1212	57	男	白人	25-50	冠動脈疾患	223	1	中等度	なし	回復	
						狭心症	238	2	中等度	なし	回復	
	1223	52	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	3	2	軽度	なし	回復	
	1224	50	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	14	2	軽度	なし	回復	
						冠動脈疾患	21	2	中等度	なし	回復	
						心不全	166	3	中等度	なし	回復	
						心不全	171	4	中等度	なし	回復	
						僧帽弁閉鎖不全症	181	24	重度	なし	回復	
						上気道感染	183	22	重度	なし	回復	
						心不全	183	22	重度	なし	回復	
						心房細動	183	22	重度	なし	回復	
						腎機能障害	183	22	重度	なし	回復	
						発熱	183	22	重度	なし	回復	
	1225	67	男	白人	25-50	左室不全	563	2	重度	ないとはいえない	回復	
	1228	70	男	白人	25-50	心不全	4	11	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	4	23	重度	なし	回復	
						事故による外傷	72	2	重度	なし	回復	
						無力症	72	231	重度	なし	回復	
						昏迷	284	19	重度	なし	回復	
						心不全	285	18	重度	なし	回復	
	1231	66	男	白人	25-50	突然死	101	1	重度	なし	回復*	
	1233	67	男	白人	25-50	不安定狭心症	390	6	重度	なし	回復	
	1239	79	女	白人	25-50	狭心症	41	12	軽度	なし	回復	
						狭心症	53	3	軽度	なし	回復	
						裂孔ヘルニア	101		中等度	なし	未回復	
						非心臓性胸痛	101	12	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	406	1	軽度	なし	回復	
	1243	58	女	ヒスパニック系	25-50	狭心症	2	1	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	2	1	中等度	なし	回復	
						緊急の血行再建	5	1	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	79	9	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	82	1	中等度	なし	回復	
	1244	58	男	アジア人	25-50	冠動脈疾患	21	1	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	21	1	中等度	なし	回復	
	1245	55	女	ヒスパニック系	25-50	動脈炎	-3		中等度	なし	未回復	
	1263	80	女	白人	25-50	事故による骨折	5	16	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	27	17	重度	なし	回復	
						動悸	550	2	中等度	なし	回復	
	1264	44	男	白人	25-50	待機的血行再建	91	9	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						左室不全	303	3	重度	なし	回復	
						左室不全	359	5	重度	なし	回復	
	1267	42	女	白人	25-50	心筋虚血	1	2	軽度	なし	回復	
	1271	76	男	白人	25-50	末梢性虚血	108	4	軽度	なし	回復	
						末梢血管障害	121	1	重度	なし	回復	
						末梢性虚血	182	10	重度	なし	回復	
						末梢性虚血	189	17	重度	なし	回復	
						末梢性虚血	199	10	重度	なし	回復	
						末梢性虚血	219	2	重度	なし	回復	
						心停止	220	1	重度	なし	回復	
	1272	42	男	白人	25-50	不安定狭心症	16	20	中等度	なし	回復	
	1274	70	女	白人	25-50	悪心	6	14	中等度	なし	回復	
						胆嚢炎	6	14	重度	なし	回復	
						腹痛	6	14	中等度	なし	回復	
						嘔吐	6	14	中等度	なし	回復	
						胆嚢炎	63	1	軽度	なし	回復	
						発熱	64	2	中等度	なし	回復	
						背部痛	77	6	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	77	6	中等度	なし	回復	
						運動失調	138		中等度	なし	未回復	
						回転性めまい	138		中等度	なし	未回復	
	1275	51	男	黒人	25-50	狭心症	249	2	中等度	なし	回復	
						心不全	274	7	中等度	なし	回復	
	1278	53	女	白人	25-50	間欠性跛行	21	151	重度	なし	回復	
						末梢性虚血	21	151	重度	なし	回復	
						末梢性疼痛	21	151	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	56	5	重度	なし	回復	
						緊急の血行再建	140	17	重度	なし	回復	
						末梢血管障害	140	17	重度	なし	回復	
	1279	59	男	白人	25-50	クレアチニン増加	9	14	軽度	たぶんあり	回復	中止
						血中尿素増加	9	14	軽度	たぶんあり	回復	中止
						高カリウム血症	9	14	軽度	たぶんあり	回復	中止
						腎機能障害	9	14	軽度	たぶんあり	回復	中止
						脱水	9	14	軽度	たぶんあり	回復	中止
	1281	83	男	白人	25-50	冠動脈疾患	7	13	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	7	13	中等度	なし	回復	
						脱水	7	13	中等度	なし	回復	
						低血圧	7	13	中等度	なし	回復	
						左室不全	19	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	19	1	重度	なし	回復	
	1282	75	男	白人	25-50	心不全	583	1	重度	なし	回復	
	1302	66	男	白人	25-50	不安定狭心症	3	5	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	7	9	重度	なし	回復	
						左室不全	19	5	中等度	なし	回復	
						アナフィラキシー様反応	46	2	重度	ないとはいえない	回復	
						心不全	401	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1305	72	女	白人	25-50	心不全	133	20	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	133	20	重度	なし	回復	
						突然死	152	1	重度	なし	回復*	
	1308	77	女	白人	25-50	突然死	49	1	重度	なし	回復*	
	1329	63	女	白人	25-50	悪心	31	5	中等度	なし	回復	
						下痢	31	5	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	31	5	重度	なし	回復	
	1339	79	女	白人	25-50	心房細動	2	1	軽度	なし	回復	
	1343	79	男	白人	25-50	心タンポナーデ	2	1	重度	なし	回復	
						心筋断裂（梗塞後）	2	1	重度	なし	回復	
	1345	81	女	白人	25-50	呼吸困難	8		重度	なし	未回復	
						失神	8	1	重度	なし	回復	
						硬膜下血腫	42	33	重度	なし	回復	中止
						失神	42	33	重度	なし	回復	中止
						錯乱状態	610	8	中等度	なし	回復	
						頭蓋内出血	613	9	重度	なし	回復	
	1350	61	男	ヒスパニック系	25-50	胸骨創感染	318	4	中等度	なし	回復	
						胸骨創感染	379	1	中等度	なし	回復	
	1354	53	女	白人	25-50	狭心症	10	4	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	10	4	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	208	3	軽度	なし	回復	
						体重増加	614		中等度	ないとはいえない	未回復	
	1355	41	男	白人	25-50	冠血管造影	454	9	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	546		重度	なし	未回復	中止
	1361	56	女	混血	25-50	心室性頻脈	18	1	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	18	6	中等度	なし	回復	
	1362	58	男	混血	25-50	突然死	309	1	重度	なし	回復*	
	1366	69	女	白人	25-50	事故による骨折	480		重度	なし	未回復	
						低血糖症	484	1	中等度	なし	回復	
						低血糖症	538	7	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	683	13	中等度	なし	回復	
						心不全	683	13	中等度	なし	回復	
	1367	69	男	白人	25-50	冠動脈疾患	213	2	中等度	なし	回復	
	1372	64	男	白人	25-50	心筋虚血	7	5	重度	なし	回復	
						心臓負荷試験	7	5	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	7	5	重度	なし	回復	
	1375	85	男	白人	25-50	脳血管障害	343	12	軽度	なし	回復	
						喀血	409	1	軽度	なし	回復	
						心不全	409	3	重度	なし	回復	
						突然死	411	1	重度	なし	回復*	
	1381	56	女	白人	25-50	脳血管障害	229	34	中等度	なし	回復	
	1383	53	男	白人	25-50	冠動脈閉塞	4	18	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	4	18	重度	なし	回復	
	1385	74	男	アジア人	25-50	心不全	85	2	軽度	なし	回復	
						肺塞栓症	101	4	重度	なし	回復	
						心不全	218	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1387	61	男	アジア人	25-50	左室不全	95	14	重度	なし	回復	
	1392	36	女	白人	25-50	心筋梗塞	37	8	重度	なし	回復	中止
						待機的血行再建	44	1	重度	なし	回復	
	1396	68	男	白人	25-50	心筋梗塞	44	5	中等度	なし	回復	
						肺炎	125	42	重度	なし	回復	
	1402	64	男	ヒスパニック系	25-50	脳血管障害	613	11	中等度	なし	回復	
	1405	83	女	白人	25-50	冠動脈疾患	8	1	重度	なし	回復	
						心不全	8	2	重度	なし	回復	
						呼吸不全	8	5	重度	なし	回復	
	1407	87	女	白人	25-50	悪心	272	7	重度	なし	回復	
						咽頭炎	272	7	中等度	なし	回復	
						下痢	272	7	重度	なし	回復	
						嘔吐	272	7	重度	なし	回復	
						呼吸困難	274	5	重度	なし	回復	
						腎機能障害	277		中等度	なし	未回復	
						呼吸困難	288		重度	なし	未回復	
						大動脈狭窄	406	1	重度	なし	回復	
	1411	49	男	白人	25-50	肺の悪性新生物	5		重度	なし	未回復	中止
	1412	71	男	白人	25-50	脳血管障害	28	11	重度	なし	回復	
	1413	69	女	白人	25-50	脳血管障害	735	2	重度	なし	回復	
	1423	61	男	ヒスパニック系	25-50	突然死	1	1	重度	なし	回復*	
	1424	77	男	ヒスパニック系	25-50	不安定狭心症	332	17	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	356		重度	なし	未回復	
						突然死	363	1	重度	なし	回復*	
	1425	73	男	白人	25-50	尿路感染	24	12	中等度	なし	回復	
	1426	49	男	白人	25-50	心筋梗塞	3	17	重度	なし	回復	
	1429	41	男	白人	25-50	冠血管造影	232	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	275	20	軽度	なし	回復	
	1432	64	女	白人	25-50	心房細動	16	4	中等度	なし	回復	
	1437	76	女	白人	25-50	左室不全	83	10	中等度	なし	回復	
						心不全	83	10	中等度	なし	回復	
						左室不全	122	3	軽度	なし	回復	
						徐脈	247	6	中等度	なし	回復	
						心不全	288	4	中等度	なし	回復	
	1439	68	男	白人	25-50	左室不全	22	3	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	22	3	軽度	なし	回復	
	1442	84	男	白人	25-50	心筋梗塞	50	12	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	222	8	中等度	なし	回復	
						左室不全	454	6	中等度	なし	回復	
	1443	80	女	白人	25-50	冠血管造影	11	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	25	5	中等度	なし	回復	
						狭心症	81	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	152	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	313	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	324	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	332	4	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						狭心症	344	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	349	5	中等度	なし	回復	
						狭心症	402	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	424	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	427	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	463	5	中等度	なし	回復	
						狭心症	499	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	523	2	中等度	なし	回復	
	1447	65	男	ヒスパニック系	25-50	上室性不整脈	72	8	中等度	なし	回復	
						左室不全	471	18	重度	なし	回復	
						心不全	633	15	重度	なし	回復	
						心不全	686	1	重度	なし	回復	
	1448	70	女	ヒスパニック系	25-50	胃腸出血	283	3	中等度	なし	回復	
						心室性頻脈	382	2	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	382	2	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	533		軽度	ないとはいえない	未回復	
						貧血	533		中等度	ないとはいえない	未回復	
	1470	72	男	白人	25-50	心不全	455	3	中等度	なし	回復	
						痙攣	657	6	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	664	8	軽度	なし	回復	
	1471	71	男	白人	25-50	呼吸困難	74	2	軽度	なし	回復	
						肺炎	74	2	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	463	6	中等度	なし	回復	
	1475	70	男	白人	25-50	関節痛	68	99	中等度	なし	回復	
						事故による外傷	68	99	中等度	なし	回復	
						関節炎	285	140	重度	なし	回復	
	1477	47	男	白人	25-50	胆嚢炎	108	25	中等度	なし	回復	
						胆石症	382	5	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	715		軽度	なし	未回復	
	1479	64	男	白人	25-50	呼吸停止	91	8	重度	ないとはいえない	回復	
						心停止	91	8	重度	ないとはいえない	回復	
						左室不全	98	1	重度	なし	回復	
	1481	53	男	カナダ人	25-50	心不全	47	2	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	657	8	軽度	なし	回復	
						心不全	657	8	中等度	なし	回復	
	1487	52	男	白人	25-50	心筋梗塞	3	18	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	3	18	重度	なし	回復	
						緊急の血行再建	5	16	重度	なし	回復	
	1491	85	女	白人	25-50	不安定狭心症	3	13	重度	なし	回復	
	1492	79	男	白人	25-50	呼吸困難	17	4	中等度	なし	回復	
						心不全	17	4	中等度	なし	回復	
	1495	65	男	白人	25-50	心不全	4	1	重度	なし	回復	
	1497	45	男	白人	25-50	心不全	29	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	42	5	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	45		中等度	なし	未回復	
						失神	73	2	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	75	2	中等度	なし	回復	
						うつ病	76	1	中等度	なし	回復	
						自殺企図	81		中等度	なし	未回復	
						心不全	108	4	中等度	ないとはいえない	回復	
	1504	63	女	白人	25-50	気管支痙攣	444	29	中等度	なし	回復	
	1505	87	女	白人	25-50	心筋梗塞	59	27	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	245	17	重度	なし	回復	中止
	1506	78	男	白人	25-50	脳血管障害	2	15	重度	なし	回復	
						良性前立腺肥大症	19	43	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	60	8	重度	なし	回復	
						脳血管障害	65	3	重度	なし	回復	
	1510	71	女	白人	25-50	心筋梗塞	10	22	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	363	17	重度	なし	回復	
	1515	73	女	白人	25-50	呼吸困難	491		中等度	なし	未回復	
						心不全	491		重度	なし	未回復	
						心房細動	491		中等度	なし	未回復	
						末梢性浮腫	491		中等度	なし	未回復	
						心不全	520	1	重度	なし	回復	
	1518	85	男	白人	25-50	浮動性めまい	1	26	軽度	なし	回復	
						心停止	163	49	重度	なし	回復	
						心不全	163	49	重度	なし	回復	
						下痢	269	39	中等度	ないとはいえない	回復	中止
						腎機能障害	269	39	中等度	ないとはいえない	回復	中止
						脱水	269	39	中等度	ないとはいえない	回復	中止
	1524	52	男	アジア人	25-50	待機的血行再建	408	2	軽度	なし	回復	
	1525	73	男	白人	25-50	心不全	160	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	198	1	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	198	2	重度	なし	回復	
						心不全	198	37	重度	なし	回復	
						心不全	565	8	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	582	1	重度	なし	回復	
						心不全	586	12	重度	なし	回復	
						心不全	597	1	重度	なし	回復	
	1529	64	男	白人	25-50	心不全	47	3	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	85	4	軽度	なし	回復	
						狭心症	444	4	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	452	6	中等度	なし	回復	
						腹痛	592	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	647	7	重度	なし	回復	
	1536	75	女	白人	25-50	突然死	38	1	重度	なし	回復*	
	1538	34	男	白人	25-50	冠血管造影	227	8	軽度	なし	回復	
						心筋虚血	227	8	軽度	なし	回復	
	1543	65	女	黒人	25-50	心停止	24	1	重度	なし	回復	
	1545	66	男	白人	25-50	食道癌	635	56	重度	なし	回復	
	1547	76	男	白人	25-50	心筋梗塞	49	5	重度	なし	回復	
	1551	69	男	白人	25-50	待機的血行再建	7	4	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	7	4	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	10	11	重度	なし	回復	
	1552	70	男	白人	25-50	心不全	1	5	中等度	なし	回復	
						高カリウム血症	93		軽度	ないとはいえない	未回復	
						腎機能障害	93		軽度	ないとはいえない	未回復	
	1553	72	女	白人	25-50	待機的血行再建	3	1	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	16	1	軽度	なし	回復	
	1557	59	女	白人	25-50	浮動性めまい	28	9	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	116	6	軽度	なし	回復	
	1559	68	男	白人	25-50	心室細動	1	1	重度	なし	回復	
	1561	48	女	白人	25-50	植込み型除細動器挿入	12	1	中等度	なし	回復	
						心室性頻脈	12	1	中等度	なし	回復	
	1562	76	男	白人	25-50	心筋虚血	533	4	重度	なし	回復	
						心筋虚血	564	10	重度	なし	回復	中止
						肺炎	574	10	中等度	なし	回復	
						下痢	587	6	中等度	なし	回復	
						嘔吐	587	6	中等度	なし	回復	
	1568	49	男	白人	25-50	上室性頻脈	31	1	重度	なし	回復	中止
						心房細動	31	1	重度	なし	回復	中止
	1573	74	男	ヒスパニック系	25-50	ヘルニア	117	1	重度	なし	回復	
						肺炎	147	57	重度	なし	回復	
						上気道感染	578		重度	なし	未回復	
						心不全	578		重度	なし	未回復	
	1577	45	男	ヒスパニック系	25-50	不安定狭心症	324	4	重度	なし	回復	
	1583	58	男	白人	25-50	冠動脈疾患	597	2	軽度	なし	回復	
	1584	76	男	白人	25-50	レスパイトケア	181	9	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	391	3	軽度	なし	回復	
	1586	72	女	白人	25-50	冠動脈疾患	244	12	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	244	12	中等度	なし	回復	
						心不全	244	12	中等度	なし	回復	
	1587	79	女	白人	25-50	冠動脈疾患	17	4	中等度	なし	回復	
	1589	75	女	白人	25-50	失神	2	1	重度	なし	回復	
						失神	19	1	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	115	1	重度	ないとはいえない	回復	
						失神	491	9	重度	なし	回復	
						憩室炎	502		重度	なし	未回復	
						憩室炎	574	7	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	585	5	重度	なし	回復	
						憩室炎	703	4	重度	なし	回復	
	1594	63	女	白人	25-50	予定されていた手術	10	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	20	1	重度	なし	回復	
						左室不全	34	2	重度	なし	回復	
						左室不全	192	1	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	211	10	重度	なし	回復	
						緊急の血行再建	211	10	重度	なし	回復	
						炎症	232	19	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1598	77	男	白人	25-50	不安定狭心症	313	4	中等度	なし	回復	
	1599	77	女	白人	25-50	左室不全	4	1	重度	なし	回復	
						左室不全	16	4	中等度	なし	回復	
						感染	55	88	中等度	なし	回復	
	1601	82	女	白人	25-50	心筋梗塞	170	16	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	198	22	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	359	1	重度	なし	回復	
	1604	50	男	白人	25-50	心筋梗塞	323	19	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	356	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	466	30	軽度	なし	回復	
	1606	78	女	白人	25-50	突然死	3	1	重度	なし	回復*	
	1608	80	男	白人	25-50	心筋梗塞	185	1	重度	なし	回復	
	1612	77	男	白人	25-50	ヘルニア	331	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	334	21	重度	なし	回復	
	1613	55	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	132	2	中等度	なし	回復	
	1615	59	男	白人	25-50	血腫	77	32	重度	なし	回復	
						動脈瘤	77	32	重度	なし	回復	
	1617	51	男	白人	25-50	痔核	440	3	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	597	7	中等度	なし	回復	
	1620	71	男	白人	25-50	不安定狭心症	91	16	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	106	9	中等度	なし	回復	
	1626	60	男	白人	25-50	僧帽弁閉鎖不全症	10	74	重度	なし	回復	
						心不全	44	40	重度	なし	回復	
						心房細動	267	9	中等度	なし	回復	
						心不全	281	10	中等度	なし	回復	
						心不全	302	15	中等度	なし	回復	
	1630	81	女	白人	25-50	心筋梗塞	64	13	重度	なし	回復	
	1631	66	男	白人	25-50	注射部位血腫	6	3	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	94	3	軽度	なし	回復	
	1633	76	男	混血	25-50	心筋梗塞	59	1	重度	なし	回復	
						突然死	59	1	重度	なし	回復*	
	1634	55	女	混血	25-50	冠血管造影	7	3	軽度	なし	回復	
						心不全	343	8	中等度	なし	回復	
	1640	66	男	白人	25-50	上室性不整脈	180	6	中等度	なし	回復	
						低血圧	244	1	中等度	なし	回復	
	1641	49	女	白人	25-50	狭心症	27	17	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	68	10	重度	なし	回復	
	1645	70	女	スリランカ人	25-50	心不全	719	15	中等度	ないとはいえない	回復	
	1647	83	女	白人	25-50	心不全	29	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	29	2	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	663	9	重度	ないとはいえない	回復	
	1650	65	女	白人	25-50	左室不全	17	18	中等度	なし	回復	
						胃腸出血	109	4	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	153	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	153	5	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	376	6	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1651	41	男	白人	25-50	呼吸困難	378	3	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	379	1	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	532	4	軽度	なし	回復	
	1655	79	男	白人	25-50	心筋梗塞	379	2	重度	なし	回復	
						脳血管障害	379	2	重度	なし	回復	
	1666	55	男	白人	25-50	失神	33	6	重度	なし	回復	
						上室性不整脈	33	6	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	33	6	重度	なし	回復	
	1670	79	女	白人	25-50	心不全	26	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	26	6	中等度	なし	回復	
	1675	63	女	白人	25-50	冠動脈疾患	65	22	重度	なし	回復	
						心臓弁膜疾患	65	22	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	65	22	重度	なし	回復	
	1681	57	女	白人	25-50	不安定狭心症	111	11	中等度	なし	回復	
						突然死	125	1	重度	なし	回復*	
	1682	80	男	白人	25-50	血腫	594	58	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	594	58	中等度	なし	回復	
						失神	658	14	中等度	なし	回復	
	1686	60	女	白人	25-50	心不全	70	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	70	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	78	5	中等度	なし	回復	
						左室不全	78	5	中等度	なし	回復	
	1689	70	女	白人	25-50	レスパイトケア	40	385	軽度	なし	回復	
	1691	57	女	白人	25-50	偽動脈瘤	59	377	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	62	9	重度	なし	回復	
	1696	82	男	ヒスパニック系	25-50	脳血管障害	8	131	中等度	ないとはいえない	回復	
						貧血	103	2	中等度	なし	回復	
						尿路感染	103	16	中等度	なし	回復	
						大脳動脈塞栓症	138	1	重度	なし	回復	
	1698	61	男	白人	25-50	血尿	12	19	軽度	なし	回復	
						心不全	228	6	重度	なし	回復	
	1700	60	男	白人	25-50	心不全	36	1	重度	なし	回復	
	1703	82	女	白人	25-50	胃腸出血	164	13	重度	なし	回復	
	1707	87	男	白人	25-50	心筋梗塞	38	4	軽度	なし	回復	
	1708	67	女	白人	25-50	冠血管造影	139	4	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	271	3	軽度	なし	回復	
	1709	53	男	白人	25-50	心筋断裂（梗塞後）	7	1	重度	なし	回復	
						突然死	7	1	重度	なし	回復*	
	1714	68	女	白人	25-50	肺気腫	78	10	重度	なし	回復	
						呼吸困難	104	15	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	104	15	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	128	13	重度	なし	回復	
						肺塞栓症	128	13	重度	なし	回復	
	1718	70	男	白人	25-50	冠血管造影	19	2	中等度	なし	回復	
	1719	78	女	白人	25-50	脱毛症	36	315	中等度	ないとはいえない	回復	
						呼吸困難	256	9	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1725	61	男	黒人	25-50	失神	31	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	41	369	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	395	5	重度	なし	回復	
						狭心症	486	1	軽度	なし	回復	
	1728	64	男	ヒスパニック系	25-50	心不全	163	4	中等度	なし	回復	
	1729	72	女	白人	25-50	心不全	457	2	軽度	なし	回復	
	1731	62	女	白人	25-50	心嚢液貯留	5	8	中等度	なし	回復	
						心膜炎	73	32	中等度	なし	回復	
	1734	78	女	白人	25-50	狭心症	65	1	中等度	なし	回復	
						高カリウム血症	93	10	中等度	たぶんあり	回復	
						狭心症	102	1	中等度	なし	回復	
						高カリウム血症	533	100	中等度	ないとはいえない	回復	中止
	1736	67	男	白人	25-50	高カリウム血症	107	110	軽度	たぶんあり	回復	
						クレアチニン増加	535	63	軽度	たぶんあり	回復	
						血中尿素増加	535	63	軽度	たぶんあり	回復	
						高カリウム血症	535	63	軽度	たぶんあり	回復	中止
	1737	61	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	53	1	中等度	なし	回復	
	1738	57	女	白人	25-50	待機的血行再建	2	7	中等度	なし	回復	
	1741	65	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	10	10	重度	なし	回復	
						冠血管造影	29	2	重度	なし	回復	
						正色素性正球性貧血	63		重度	たぶんあり	未回復	中止
						不安定狭心症	88	7	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	492	12	重度	なし	回復	
	1753	50	男	アジア人	25-50	心不全	231	2	軽度	なし	回復	
						房室ブロック	234	1	重度	なし	回復	
	1761	72	女	白人	25-50	左室不全	289	2	重度	なし	回復	
	1766	52	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	15	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	487	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	515	2	重度	なし	回復	
						狭心症	639	1	中等度	なし	回復	
	1773	56	女	白人	25-50	心不全	51	8	中等度	なし	回復	中止
	1777	66	女	白人	25-50	鼻出血	584	6	中等度	なし	回復	
	1779	47	男	白人	25-50	待機的血行再建	17	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	26	8	軽度	なし	回復	
						心不全	26	8	軽度	なし	回復	
						高血糖	47	13	中等度	なし	回復	
						心不全	360	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	515	4	中等度	なし	回復	
						心不全	515	4	中等度	なし	回復	
						心不全	585	7	軽度	なし	回復	
	1781	53	男	白人	25-50	事故による外傷	205	4	中等度	なし	回復	
	1787	82	女	白人	25-50	末梢血管障害	36	16	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	53	8	中等度	なし	回復	
						糖尿病	67		中等度	なし	未回復	
						心筋梗塞	74	23	中等度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	93	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						胃穿孔	96	1	重度	なし	回復	
						心不全	97		重度	なし	未回復	
	1788	47	男	白人	25-50	心不全	48	4	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	390	6	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	436	7	重度	なし	回復	
						発熱	436	7	重度	なし	回復	
	1795	41	男	白人	25-50	狭心症	41	2	中等度	なし	回復	
						緊急の血行再建	41	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	164	27	中等度	ないとはいえない	回復	
						冠血管造影	284		重度	なし	未回復	
	1796	69	男	白人	25-50	脳血管障害	6	14	重度	なし	回復	
	1798	57	男	白人	25-50	心不全	1	2	重度	なし	回復	
						心室細動	3	3	重度	なし	回復	
	1802	83	女	白人	25-50	不安定狭心症	5	3	中等度	なし	回復	
						左室不全	26	71	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	26	71	重度	なし	回復	
						呼吸障害	31	66	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	180	3	軽度	なし	回復	
						突然死	424	1	重度	なし	回復*	
	1805	44	男	白人	25-50	不安定狭心症	99	9	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	308	2	軽度	なし	回復	
						狭心症	702	6	軽度	なし	回復	
	1810	71	男	白人	25-50	呼吸困難	9	1	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	9	1	軽度	なし	回復	
						事故による骨折	204	1	中等度	なし	回復	
	1813	64	男	白人	25-50	突然死	340	1	重度	なし	回復*	
	1817	77	女	白人	25-50	心停止	444	12	中等度	なし	回復	
	1818	94	男	白人	25-50	肺炎	114	9	中等度	なし	回復	
						肺炎	190	13	中等度	なし	回復	
						事故による骨折	302	35	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	538	30	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	575	14	中等度	たぶんあり	回復	中止
						心不全	627	10	中等度	なし	回復	
	1823	61	男	白人	25-50	失神	26	8	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	70	1	中等度	なし	回復	
						吐血	265	2	軽度	なし	回復	
						心不全	317		重度	なし	未回復	
	1837	54	男	白人	25-50	心筋梗塞	160	36	重度	なし	回復	
	1839	75	女	白人	25-50	心不全	36	7	重度	なし	回復	
	1841	66	男	白人	25-50	良性前立腺肥大症	293	10	中等度	なし	回復	
	1842	66	男	白人	25-50	冠血管造影	96	8	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	96	8	中等度	なし	回復	
						末梢動脈血栓症	96	8	中等度	なし	回復	
						腎動脈狭窄症	130	12	中等度	なし	回復	
						狭心症	489	46	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	532	3	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1848	57	女	白人	25-50	心不全	259	10	重度	なし	回復	
						肺炎	259	10	重度	なし	回復	
						突然死	690	1	重度	なし	回復*	
	1851	49	男	白人	25-50	左室不全	30		重度	なし	未回復	
						気管支炎	30	11	重度	なし	回復	
						心不全	30	11	重度	なし	回復	
	1863	57	女	白人	25-50	甲状腺機能低下症	40		軽度	なし	未回復	
						呼吸困難	52	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	52	2	中等度	なし	回復	
	1864	48	男	白人	25-50	冠動脈疾患	253	30	中等度	なし	回復	
	1873	76	女	白人	25-50	狭心症	88	1	重度	なし	回復	
						頻脈	88	1	重度	なし	回復	
						狭心症	452	3	重度	なし	回復	
						呼吸困難	452	3	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	507	5	重度	なし	回復	
	1879	75	男	白人	25-50	呼吸困難	4	10	中等度	なし	回復	
						左室不全	28	1	重度	なし	回復	
	1890	77	男	白人	25-50	心不全	112	7	重度	なし	回復	
	1891	77	男	白人	25-50	敗血症	4	5	重度	なし	回復	
						肺炎	4	5	重度	なし	回復	
	1900	64	男	白人	25-50	突然死	402	1	重度	なし	回復*	
	1901	73	男	白人	25-50	左室不全	90	7	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	90	7	重度	なし	回復	
						左室不全	324	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	430	15	中等度	なし	回復	
						膵炎	459	10	中等度	なし	回復	
	1907	45	男	白人	25-50	狭心症	137	4	中等度	なし	回復	
						高血圧	137	4	中等度	なし	回復	
	1914	79	男	白人	25-50	狭心症	407	1	軽度	なし	回復	
						不安	407	1	軽度	なし	回復	
						不全片麻痺	432	25	重度	なし	回復	
						肺炎	629	1	重度	なし	回復	
	1916	65	男	白人	25-50	突然死	8	1	重度	なし	回復*	
	1921	67	男	白人	25-50	突然死	143	1	重度	なし	回復*	
	1923	80	女	混血	25-50	不安定狭心症	210	7	中等度	なし	回復	
	1926	82	男	白人	25-50	左室不全	44	8	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	44	8	中等度	なし	回復	
						突然死	93	1	重度	なし	回復*	
	1927	77	女	白人	25-50	待機的血行再建	13	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	13	1	重度	なし	回復	
						回転性めまい	42	2	軽度	なし	回復	
						高血圧	42	2	軽度	なし	回復	
	1932	70	男	ヒスパニック系	25-50	呼吸不全	9	4	重度	なし	回復	中止
						敗血症	9	4	重度	なし	回復	中止
						肺炎	9	4	重度	ないとはいえない	回復	中止
						心房細動	11		重度	ないとはいえない	未回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1936	74	男	白人	25-50	不安定狭心症	23	4	重度	なし	回復	
						突然死	63	1	重度	なし	回復*	
	1938	77	男	ヒスパニック系	25-50	狭心症	2	5	重度	なし	回復	
						徐脈	5	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	5	2	重度	なし	回復	
						アシドーシス	6	1	重度	なし	回復	
	1941	79	女	白人	25-50	冠血管造影	558	7	中等度	なし	回復	
	1946	79	女	白人	25-50	腎機能障害	6	51	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	35	1	重度	なし	回復	
						心不全	35	17	重度	なし	回復	
						心不全	112		中等度	なし	未回復	
						心筋梗塞	112	15	重度	なし	回復	
						低血圧	141	10	重度	なし	回復	
						脱水	141	19	中等度	なし	回復	
						低ナトリウム血症	141	19	重度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	348		中等度	なし	未回復	
	1951	64	女	ヒスパニック系	25-50	左室不全	93	8	中等度	なし	回復	
						妄想	95	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	146	6	重度	なし	回復	
						貧血	227	11	軽度	なし	回復	
						心室性頻脈	227	13	中等度	なし	回復	
						心不全	488	4	中等度	なし	回復	
						死亡	527	1	重度	なし	回復*	
	1953	85	男	白人	25-50	呼吸停止	39		重度	なし	未回復	
						心停止	39		重度	なし	未回復	
						左室不全	39	1	重度	なし	回復	
	1956	84	女	白人	25-50	心筋梗塞	48	1	重度	なし	回復	
	1957	76	女	白人	25-50	心不全	56	13	重度	なし	回復	
						突然死	204	1	重度	なし	回復*	
	1962	67	男	白人	25-50	狭心症	48	10	軽度	なし	回復	
						呼吸困難	48	10	軽度	なし	回復	
						精神病性障害	87		重度	ないとはいえない	未回復	
						左室不全	102	1	重度	ないとはいえない	回復	中止
	1969	61	女	白人	25-50	冠血管造影	43	7	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	120	29	重度	なし	回復	中止
	1971	73	女	白人	25-50	心不全	46	8	重度	なし	回復	
						心房細動	46	8	重度	なし	回復	
						突然死	59	1	重度	なし	回復*	
	1974	51	男	白人	25-50	呼吸困難	22	16	軽度	なし	回復	
						心室性頻脈	34	1	中等度	なし	回復	
						狭心症	336	9	軽度	なし	回復	
	1975	65	男	白人	25-50	心筋梗塞	52	2	重度	なし	回復	
	1978	77	男	白人	25-50	狭心症	172	1	中等度	なし	回復	
	1980	80	男	白人	25-50	壊疽	1	26	重度	なし	回復	
						無力症	85	155	中等度	なし	回復	
						心不全	270	5	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1982	70	男	白人	25-50	肺気腫	-21	84	中等度	なし	回復	
						肺炎	61	3	中等度	なし	回復	
	1983	62	男	白人	25-50	壊疽	15	30	重度	なし	回復	
						血液量減少症	15	30	重度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	15	30	重度	なし	回復	
						敗血症	15	30	重度	なし	回復	
	1993	73	男	白人	25-50	心房細動	75	4	中等度	なし	回復	
	1996	48	男	白人	25-50	ネフローゼ症候群	195		中等度	なし	未回復	
						ネフローゼ症候群	353	21	中等度	なし	回復	
						全身性浮腫	353	21	中等度	なし	回復	
						眼出血	496	6	中等度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	496	6	中等度	なし	回復	
	1998	53	男	白人	25-50	待機的血行再建	64	12	中等度	なし	回復	
	2001	75	女	白人	25-50	冠血管造影	27	3	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	41	9	重度	なし	回復	
	2002	60	男	白人	25-50	待機的血行再建	22	2	軽度	なし	回復	
	2005	48	男	白人	25-50	間欠性跛行	-3		重度	なし	未回復	
						狭心症	8	8	中等度	なし	回復	
						心不全	8	8	中等度	なし	回復	
						狭心症	48	4	重度	なし	回復	
						心不全	48	4	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	104	6	重度	なし	回復	
						気胸	108	2	中等度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	108	2	中等度	なし	回復	
						間欠性跛行	342	3	重度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	386	2	重度	なし	回復	
	2009	60	男	白人	25-50	不安定狭心症	91	2	中等度	なし	回復	
						自殺企図	115	1	重度	なし	回復	
	2014	41	男	白人	25-50	心筋梗塞	302	1	重度	なし	回復	
	2018	73	男	白人	25-50	心筋虚血	147	14	重度	なし	回復	
						無力症	262	9	中等度	ないとはいえない	回復	
						糖尿病	349		重度	なし	未回復	
	2021	40	男	白人	25-50	冠血管造影	186	2	軽度	なし	回復	
						副鼻腔炎	368	7	中等度	なし	回復	
	2022	63	女	白人	25-50	冠血管造影	187		中等度	なし	未回復	
	2030	58	男	アジア人	25-50	心筋梗塞	2	1	重度	なし	回復	
	2031	78	男	白人	25-50	心筋虚血	354	6	重度	なし	回復	
	2037	55	女	白人	25-50	狭心症	361		中等度	なし	未回復	
	2040	65	男	白人	25-50	良性前立腺肥大症	216	7	中等度	なし	回復	
						狭心症	461	12	中等度	なし	回復	
	2042	49	女	白人	25-50	不安定狭心症	13	2	重度	なし	回復	
						植込み型除細動器挿入	34	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	347	3	重度	なし	回復	
						子宮頚部癌	555	26	中等度	なし	回復	
	2049	63	男	白人	25-50	待機的血行再建	406	6	中等度	なし	回復	
	2060	57	男	白人	25-50	冠血管造影	247	10	重度	なし	回復	中止

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						冠動脈疾患	247	10	重度	なし	回復	中止
	2062	70	男	アッシリア人	25-50	脳出血	89	9	重度	なし	回復	
	2078	79	男	白人	25-50	出血性膀胱炎	5	16	重度	なし	回復	
	2082	86	男	白人	25-50	心筋梗塞	1	16	重度	なし	回復	
						失神	453		中等度	なし	未回復	
						肺炎	476	128	重度	なし	回復	
						肺気腫	476	128	重度	なし	回復	
	2089	68	女	白人	25-50	脳血管障害	79	9	中等度	なし	回復	
						失語症	248	24	重度	なし	回復	
						脳血管障害	248	24	重度	なし	回復	中止
						片麻痺	251	21	重度	なし	回復	
						昏睡	270	2	重度	なし	回復	
	2090	72	女	白人	25-50	心不全	56	15	中等度	なし	回復	
	2093	59	男	白人	25-50	上室性頻脈	13	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	291	1	中等度	なし	回復	
	2099	76	女	白人	25-50	心不全	31	14	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	87	14	中等度	なし	回復	
						心不全	87	14	中等度	なし	回復	
						突然死	149	1	重度	なし	回復*	
	2103	69	男	白人	25-50	呼吸困難	9	7	重度	なし	回復	
						心不全	26	13	重度	なし	回復	
						心不全	56	2	軽度	なし	回復	
	2107	75	男	白人	25-50	不安定狭心症	86	18	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	120	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	120	2	中等度	なし	回復	
						胆道仙痛	149	8	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	200	2	中等度	なし	回復	
						十二指腸潰瘍	310	18	中等度	なし	回復	
						胆石症	310	18	中等度	なし	回復	
						心不全	627	8	中等度	なし	回復	
						心不全	645		中等度	なし	未回復	
	2115	65	男	白人	25-50	僧帽弁閉鎖不全症	68	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	199	18	中等度	なし	回復	
	2118	81	男	白人	25-50	心不全	13	25	重度	ないとはいえない	回復	
						植込み型除細動器挿入	16	22	重度	なし	回復	
						黄疸	64	8	重度	なし	回復	中止
						良性前立腺肥大症	90	2	中等度	なし	回復	
						心室性頻脈	158	5	重度	ないとはいえない	回復	
	2120	77	女	白人	25-50	非心臓性胸痛	32	13	重度	なし	回復	
						事故による骨折	587	43	重度	なし	回復	
	2122	62	男	白人	25-50	関節炎	444	2	中等度	なし	回復	
	2126	82	女	白人	25-50	左室不全	175	10	重度	ないとはいえない	回復	
						心筋梗塞	175	10	重度	ないとはいえない	回復	
						上気道感染	312	4	中等度	なし	回復	
						糖尿病	363	12	中等度	なし	回復	
	2130	69	男	白人	25-50	失神	84	65	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心室性不整脈	84	65	重度	なし	回復	
						敗血症性ショック	96	53	重度	なし	回復	
						埋込み部位反応	195	25	中等度	なし	回復	
						埋込み部位反応	287	18	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	296	9	中等度	ないとはいえない	回復	
						埋込み部位反応	394	14	中等度	なし	回復	
						心室性頻脈	442	14	中等度	なし	回復	
						埋込み部位反応	442	14	中等度	なし	回復	
						埋込み部位反応	470	35	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	553	18	中等度	なし	回復	
						心室性頻脈	587	25	中等度	なし	回復	
	2135	74	男	白人	25-50	心不全	293	20	中等度	なし	回復	
						心房細動	293	20	中等度	なし	回復	
						心不全	377	30	重度	なし	回復	
						心不全	429	2	重度	なし	回復	
						低血圧	429	2	重度	なし	回復	
	2136	67	女	白人	25-50	心筋梗塞	262	1	重度	なし	回復	
	2140	73	男	白人	25-50	レスパイトケア	208	3	中等度	なし	回復	
						胆嚢炎	457	13	中等度	ないとはいえない	回復	
	2142	82	女	白人	25-50	徐脈	9		重度	なし	未回復	
						心筋梗塞	9		重度	なし	未回復	
	2147	82	女	白人	25-50	左室不全	2	14	重度	なし	回復	
						突然死	103	1	重度	なし	回復*	
	2150	66	男	白人	25-50	心筋梗塞	329	17	重度	なし	回復	
						突然死	653	1	重度	なし	回復*	
	2154	68	男	ヒスパニック系	25-50	心不全	30	9	中等度	なし	回復	
	2163	80	男	白人	25-50	心室細動	6	2	重度	ないとはいえない	回復	
	2165	54	男	白人	25-50	痔出血	54	3	中等度	なし	回復	
	2167	72	女	白人	25-50	心房細動	33	2	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	33	15	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	73	7	重度	なし	回復	
						左室不全	114	4	軽度	なし	回復	
						事故による骨折	348	11	重度	なし	回復	
						心房細動	453	106	中等度	ないとはいえない	回復	
	2169	72	女	白人	25-50	突然死	237	1	重度	なし	回復*	
	2175	80	女	白人	25-50	肺炎	7	12	重度	なし	回復	
						胃腸出血	11	8	重度	なし	回復	
	2176	82	男	白人	25-50	狭心症	7	1	中等度	なし	回復	
	2183	76	男	白人	25-50	浮動性めまい	147	7	重度	なし	回復	
						狭心症	399	1	重度	なし	回復	
						冠血管造影	414	1	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	426	16	中等度	なし	回復	
						血腫	428	14	重度	なし	回復	
	2186	75	女	白人	25-50	心房細動	74	8	中等度	なし	回復	
						過量投与	142	2	中等度	なし	回復	
						心房細動	142	2	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	322	11	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	565	5	軽度	なし	回復	
	2187	66	男	白人	25-50	左室不全	17	2	軽度	なし	回復	
						胃腸炎	122	6	軽度	なし	回復	
						脱水	122	6	軽度	なし	回復	
						胸水	631	2	軽度	なし	回復	
	2190	45	男	白人	25-50	動悸	71	4	軽度	なし	回復	
	2195	74	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	455	2	中等度	なし	回復	
	2197	72	男	白人	25-50	悪性新生物	-304	630	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	6	9	重度	なし	回復	
						血管炎	14	20	中等度	なし	回復	
						突然死	326	1	重度	なし	回復*	
	2202	48	男	白人	25-50	胃腸出血	265	6	中等度	なし	回復	
						貧血	358	8	重度	なし	回復	
	2203	74	男	白人	25-50	突然死	145	1	重度	なし	回復*	
	2207	47	男	白人	25-50	狭心症	22	22	軽度	なし	回復	
	2211	53	男	白人	25-50	狭心症	257	3	重度	なし	回復	
	2216	76	男	白人	25-50	不安定狭心症	335	7	中等度	なし	回復	
	2217	44	男	白人	25-50	冠血管造影	20	2	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	105	2	中等度	なし	回復	
	2223	70	女	白人	25-50	冠血管造影	10	73	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	12	72	重度	なし	回復	
						糖尿病	92	43	軽度	なし	回復	
	2224	70	男	白人	25-50	心不全	4	1	重度	なし	回復	
	2227	72	男	白人	25-50	待機的血行再建	41	2	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	182	11	中等度	なし	回復	
	2231	67	男	アジア人	25-50	狭心症	80	2	軽度	なし	回復	
						心不全	80	2	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	83	4	軽度	なし	回復	
						心停止	92	1	重度	なし	回復	
	2235	76	男	白人	25-50	待機的血行再建	120	10	重度	なし	回復	
	2249	71	男	白人	25-50	狭心症	658	8	重度	なし	回復	
						胆汁うっ滞性肝炎	658	8	重度	なし	回復	
						心不全	666	5	重度	なし	回復	
	2254	78	男	白人	25-50	待機的血行再建	119	3	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	207	4	重度	なし	回復	
	2255	64	女	白人	25-50	倦怠感	286		中等度	ないとはいえない	未回復	
						腎機能障害	286	138	中等度	ないとはいえない	回復	
						クレアチニン増加	518	4	軽度	たぶんあり	回復	中止
						高カリウム血症	518	4	軽度	たぶんあり	回復	中止
						悪性新生物	584		重度	ないとはいえない	未回復	中止
						腎機能障害	584		中等度	ないとはいえない	未回復	
	2258	71	女	白人	25-50	左室不全	27	1	重度	なし	回復	
						左室不全	80	1	重度	なし	回復	
						左室不全	99	1	重度	なし	回復	
						心不全	99	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	2263	55	男	白人	25-50	気管支痙攣	15	3	軽度	なし	回復	
						無力症	15	3	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	77	3	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	244	7	重度	なし	回復	
						呼吸困難	551	3	中等度	なし	回復	
	2264	32	男	白人	25-50	咽頭炎	297	4	中等度	なし	回復	
	2266	54	男	白人	25-50	突然死	54	1	重度	なし	回復*	
	2272	78	男	白人	25-50	呼吸困難	12	6	中等度	なし	回復	
	2276	67	男	白人	25-50	蜂巣炎	3	9	中等度	なし	回復	
						末梢性疼痛	3	9	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	81	1	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	81	1	中等度	なし	回復	
	2282	48	男	白人	25-50	待機的血行再建	58	15	中等度	なし	回復	
	2284	50	女	白人	25-50	冠血管造影	113	19	中等度	なし	回復	
	2303	63	男	白人	25-50	左室不全	2	15	重度	なし	回復	
						心不全	23	31	重度	なし	回復	
						心停止	79	2	重度	なし	回復	
	2307	41	男	白人	25-50	狭心症	102	9	重度	なし	回復	
						冠血管造影	231	2	中等度	なし	回復	
	2311	44	男	白人	25-50	冠血管造影	55	12	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	55	12	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	55	12	重度	なし	回復	
						狭心症	104	5	中等度	なし	回復	
						末梢動脈血栓症	287	8	中等度	なし	回復	
	2312	74	男	白人	25-50	冠動脈疾患	38	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	38	2	中等度	なし	回復	
						胃食道逆流性疾患	167	8	中等度	なし	回復	
	2316	53	男	白人	25-50	待機的血行再建	12	5	中等度	なし	回復	
	2318	49	男	白人	25-50	冠動脈疾患	86	13	中等度	なし	回復	
						狭心症	86	13	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	155	19	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	155	19	中等度	なし	回復	
						突然死	265	1	重度	なし	回復*	
	2324	54	女	白人	25-50	心筋梗塞	276	15	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	283	20	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	310	14	重度	なし	回復	
						胸水	329	18	中等度	なし	回復	
						心不全	329	18	中等度	なし	回復	
	2328	85	女	白人	25-50	不安定狭心症	400	4	軽度	なし	回復	
	2329	85	女	白人	25-50	脳血管障害	78		中等度	なし	未回復	
						神経痛	400	3	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	457	15	重度	ないとはいえない	回復	
						不安定狭心症	530	6	中等度	なし	回復	
	2331	62	男	白人	25-50	狭心症	97	3	軽度	なし	回復	
	2338	67	男	白人	25-50	狭心症	41	2	中等度	なし	回復	
						末梢動脈血栓症	87	80	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						高カリウム血症	151	11	重度	たぶんあり	回復	
						腎機能障害	151	11	中等度	ないとはいえない	回復	
	2339	51	女	白人	25-50	狭心症	7	4	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	7	4	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	14	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	17	2	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	17	2	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	29	2	重度	なし	回復	
	2342	63	男	白人	25-50	肺の悪性新生物	93	370	重度	なし	回復	
						突然死	462	1	重度	なし	回復*	
						肺出血	462	1	重度	なし	回復	
	2345	70	女	白人	25-50	脳血管障害	2	8	重度	なし	回復	
	2346	47	男	白人	25-50	不安定狭心症	270	7	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	293	24	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	415		軽度	なし	未回復	
	2349	73	女	白人	25-50	腎機能障害	11	3	重度	なし	回復	
	2353	86	女	白人	25-50	突然死	17	1	重度	なし	回復*	
	2354	79	男	白人	25-50	心室性頻脈	9	11	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	29	9	軽度	なし	回復	
	2357	57	男	白人	25-50	肺炎	41	8	重度	なし	回復	
						肺炎	95	5	重度	なし	回復	
						心不全	113	47	重度	なし	回復	
	2359	74	女	白人	25-50	狭心症	42	2	軽度	なし	回復	
						気管支炎	188	8	中等度	なし	回復	
						骨粗鬆症	264	9	重度	なし	回復	
						骨粗鬆症	360	11	中等度	なし	回復	
	2361	59	男	白人	25-50	心筋梗塞	351	8	重度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	534	4	重度	なし	回復	
	2366	54	男	白人	25-50	心筋梗塞	247	23	中等度	なし	回復	
	2368	67	女	白人	25-50	不安定狭心症	129	19	中等度	なし	回復	
						緊急の血行再建	157	15	重度	なし	回復	
						心房細動	171	17	中等度	なし	回復	
	2371	58	男	白人	25-50	脳血管障害	74	8	中等度	なし	回復	
						変形性関節症	74	8	中等度	なし	回復	
	2374	60	男	白人	25-50	待機的血行再建	54	15	中等度	なし	回復	
	2383	78	女	白人	25-50	左室不全	612	17	中等度	なし	回復	
	2384	81	男	白人	25-50	左室不全	128	9	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	128	9	重度	なし	回復	
						回転性めまい	386	22	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	386	22	中等度	なし	回復	
						不全片麻痺	386	22	重度	なし	回復	
						心不全	407	1	重度	なし	回復	
	2386	57	男	白人	25-50	ヘルニア	116	83	軽度	なし	回復	
						ヘルニア	228	18	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	365	5	中等度	なし	回復	
						心不全	365	5	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						全身性浮腫	365	5	中等度	なし	回復	
						細菌感染	558	8	中等度	なし	回復	
	2389	78	女	白人	25-50	心停止	630	1	重度	なし	回復	
	2393	47	男	白人	25-50	冠動脈疾患	-6	377	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	6	1	軽度	なし	回復	
						食道炎	635	17	軽度	なし	回復	
	2394	73	女	白人	25-50	不安定狭心症	6	27	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	155	20	軽度	なし	回復	
						冠動脈疾患	183	21	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	195	1	軽度	なし	回復	
						胸骨創感染	214	12	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	364	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	483	73	中等度	なし	回復	
						高カリウム血症	546	10	軽度	ないとはいえない	回復	
						胆嚢炎	625	13	中等度	なし	回復	
	2398	45	女	ヒスパニック系	25-50	心室性頻脈	585	1	重度	なし	回復	
						房室ブロック	585	5	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	588	2	重度	なし	回復	
	2399	56	女	ヒスパニック系	25-50	心不全	224	3	中等度	なし	回復	
						低色素性貧血	475		中等度	なし	未回復	
						脳血管障害	475	1	中等度	なし	回復	
	2405	46	男	白人	25-50	低血圧	9	2	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	83		重度	なし	未回復	
						狭心症	83	8	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	90	6	重度	なし	回復	
	2407	78	男	白人	25-50	冠動脈疾患	33	7	重度	なし	回復	
	2409	89	女	白人	25-50	狭心症	83	4	中等度	ないとはいえない	回復	
						不安定狭心症	135	24	中等度	ないとはいえない	回復	
						呼吸困難	169	19	重度	なし	回復	
						体重増加	169	19	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	169	19	中等度	なし	回復	
						末梢性浮腫	169	19	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	531	4	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	556	8	中等度	なし	回復	
	2410	70	女	白人	25-50	無力症	238	66	中等度	なし	回復	
	2413	76	女	白人	25-50	突然死	219	1	重度	なし	回復*	
	2416	47	男	白人	25-50	緊急の血行再建	61	22	中等度	なし	回復	
						血栓症	225	26	中等度	なし	回復	
	2419	52	男	白人	25-50	心筋梗塞	69	21	重度	なし	回復	中止
	2420	71	女	白人	25-50	心不全	55	3	重度	なし	回復	
						左室不全	64	11	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	144	1	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	199	1	重度	なし	回復	
	2433	45	男	白人	25-50	僧帽弁閉鎖不全症	220	3	軽度	なし	回復	
						歯の障害	318	2	軽度	なし	回復	
						心臓移植	412	23	重度	なし	回復	中止

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	2435	57	女	白人	25-50	不安定狭心症	31	18	中等度	なし	回復	
	2441	77	男	ヒスパニック系	25-50	心筋梗塞	105	9	重度	なし	回復	
						心不全	143	2	軽度	なし	回復	
						左室不全	149	3	中等度	なし	回復	
						心不全	149	3	中等度	なし	回復	
	2444	52	女	ヒスパニック系	25-50	血腫	7	16	重度	なし	回復	
	2445	57	男	白人	25-50	不安定狭心症	211	9	重度	なし	回復	
	2446	51	男	白人	25-50	動脈解離	168	1	重度	なし	未回復	
	2452	78	女	白人	25-50	突然死	30	1	重度	なし	回復*	
	2454	67	女	白人	25-50	下痢	59	38	軽度	たぶんあり	回復	中止
	2456	61	男	白人	25-50	冠血管造影	69	3	中等度	なし	回復	
	2461	73	男	白人	25-50	狭心症	36	17	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	36	17	中等度	なし	回復	
						心不全	150	1	軽度	なし	回復	
	2474	48	男	白人	25-50	冠血管造影	32	4	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	63		重度	なし	未回復	
	2479	69	女	白人	25-50	心不全	17	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	261	19	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	525	14	中等度	なし	回復	
	2480	58	女	白人	25-50	心不全	20	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	569	21	中等度	なし	回復	
	2490	58	男	白人	25-50	緊急の血行再建	71	27	重度	なし	回復	
	2492	67	女	白人	25-50	突然死	6	1	重度	なし	回復*	
	2496	68	女	白人	25-50	左室不全	13	1	重度	なし	回復	中止
						心室細動	13	1	重度	なし	回復	中止
						心不全	139	2	中等度	なし	回復	
	2499	55	男	白人	25-50	回転性めまい	219	7	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	219	7	中等度	なし	回復	
	2504	71	女	白人	25-50	心筋梗塞	197	23	重度	なし	回復	
						左室不全	198	4	重度	なし	回復	
	2515	63	女	白人	25-50	不安定狭心症	6	6	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	74	3	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	202	3	重度	なし	回復	
						呼吸困難	557	8	軽度	なし	回復	
	2522	55	男	白人	25-50	脳血管障害	295	19	中等度	なし	回復	
	2523	72	男	白人	25-50	不安定狭心症	43	7	重度	なし	回復	
	2530	40	男	白人	25-50	待機的血行再建	212	5	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	390	3	軽度	なし	回復	
	2539	62	女	白人	25-50	治験薬投与後の手術	440	10	中等度	なし	回復	
	2540	74	男	白人	25-50	新生物	187		中等度	なし	未回復	中止
						クレアチニン増加	197	78	中等度	たぶんあり	回復	
	2542	63	男	白人	25-50	心房細動	179	8	軽度	なし	回復	
						呼吸困難	179	10	中等度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	187		中等度	なし	未回復	
	2546	68	女	白人	25-50	心筋梗塞	207	23	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	296	12	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						突然死	373	1	重度	なし	回復*	
	2552	55	男	白人	25-50	新生物	360	111	軽度	ないとはいえない	回復	中止
						新生物	360	111	軽度	ないとはいえない	回復	中止
						新生物	466	13	軽度	ないとはいえない	回復	中止
	2557	54	男	白人	25-50	心室細動	14	1	重度	なし	回復	
	2570	71	男	白人	25-50	心筋梗塞	25	5	重度	なし	回復	
	2572	58	男	白人	25-50	狭心症	76	2	軽度	なし	回復	
						末梢血管障害	76	2	軽度	なし	回復	
	2576	76	男	白人	25-50	突然死	625	1	重度	なし	回復*	
	2577	63	女	白人	25-50	不安定狭心症	153	18	中等度	なし	回復	
	2579	63	男	白人	25-50	レスパイトケア	25	6	軽度	なし	回復	
	2583	70	男	白人	25-50	クレアチニン増加	361	6	重度	ないとはいえない	回復	
						血中尿素増加	361	6	重度	ないとはいえない	回復	
						高カリウム血症	361	6	重度	ないとはいえない	回復	
						脱水	361	6	重度	ないとはいえない	回復	
	2587	70	女	白人	25-50	糖尿病	46	12	中等度	なし	回復	
						失神	172	1	中等度	なし	回復	
						失神	178	1	中等度	なし	回復	
						狭心症	213	19	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	213	19	中等度	なし	回復	
	2588	59	男	白人	25-50	突然死	236	1	重度	なし	回復*	
	2592	78	男	白人	25-50	心室性頻脈	1	8	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	2	7	重度	なし	回復	
						腎機能障害	127	13	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	230	1	重度	なし	回復	
	2595	51	男	白人	25-50	不安定狭心症	335	10	軽度	なし	回復	
	2597	66	男	白人	25-50	血栓症	8	1	重度	なし	回復	
						左室不全	214	4	重度	なし	回復	
						左室不全	635	10	中等度	なし	回復	
	2606	58	男	白人	25-50	膀胱癌	554	7	中等度	なし	回復	
	2609	62	女	白人	25-50	冠血管造影	239	2	中等度	なし	回復	
	2613	49	女	白人	25-50	呼吸困難	1	8	中等度	ないとはいえない	回復	
						胸水	87	36	重度	ないとはいえない	回復	
						呼吸困難	87	36	重度	ないとはいえない	回復	
						左室不全	128	10	重度	なし	回復	
						新生物	193	57	中等度	なし	回復	
						腹水	193	57	中等度	なし	回復	
						悪心	209	41	重度	なし	回復	
						腹痛	209	41	重度	なし	回復	
						心不全	249	1	重度	なし	回復	
						突然死	249	1	重度	なし	回復*	
	2616	59	男	白人	25-50	不安定狭心症	14	4	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	18	12	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	38	7	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	53	10	中等度	なし	回復	
						狭心症	97	5	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						待機的血行再建	169	2	軽度	なし	回復	
	2617	69	男	白人	25-50	心筋梗塞	24	1	重度	なし	回復	
	2618	75	男	白人	25-50	呼吸不全	20	139	重度	なし	回復	
						心不全	20	139	重度	なし	回復	
						心房細動	20	139	重度	なし	回復	
						心不全	367	8	重度	なし	回復	
						肺塞栓症	367	8	重度	なし	回復	
	2626	59	男	白人	25-50	待機的血行再建	11	17	重度	なし	回復	
	2633	71	女	白人	25-50	非心臓性胸痛	90	7	中等度	なし	回復	
	2637	78	女	白人	25-50	脳血管障害	253	9	重度	なし	回復	中止
						呼吸困難	540	2	重度	なし	回復	
	2643	63	男	白人	25-50	胃炎	25	24	中等度	ないとはいえない	回復	
						脳血管障害	232	7	中等度	たぶんあり	回復	
						新生物	505	4	中等度	ないとはいえない	回復	
	2644	70	女	白人	25-50	糖尿病	104	6	軽度	なし	回復	
	2645	79	男	白人	25-50	心筋梗塞	416	37	重度	なし	回復	
						心不全	416	37	重度	なし	回復	
						心不全	500	23	中等度	なし	回復	
						低血圧	575		中等度	なし	未回復	
	2649	68	女	白人	25-50	変形性関節症	248	12	軽度	なし	回復	
	2662	81	男	白人	25-50	心不全	10	5	中等度	なし	回復	
						貧血	58		中等度	なし	未回復	
						悪心	58	68	重度	なし	回復	
						体重減少	58	68	重度	なし	回復	
						嘔吐	58	68	重度	なし	回復	
						乏尿	63	63	中等度	なし	回復	
						排尿異常	412	4	中等度	なし	回復	
	2668	59	男	白人	25-50	アナフィラキシー様反応	426	2	中等度	なし	回復	
	2669	73	女	白人	25-50	心不全	636		中等度	なし	未回復	
	2678	59	男	白人	25-50	待機的血行再建	38	2	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	228	2	軽度	なし	回復	
	2681	57	男	白人	25-50	突然死	85	1	重度	なし	回復*	
	2682	72	女	白人	25-50	悪心	173	8	中等度	なし	回復	
						回転性めまい	173	8	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	173	8	中等度	なし	回復	
	2686	56	男	白人	25-50	不安定狭心症	204	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	244	20	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	256	8	重度	なし	回復	
	2687	60	男	白人	25-50	心房細動	153	1	軽度	なし	回復	
	2693	71	女	白人	25-50	突然死	21	1	重度	なし	回復*	
	2695	63	男	白人	25-50	不安定狭心症	69	2	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	74	1	重度	なし	回復	
	2697	55	男	白人	25-50	冠血管造影	190	2	重度	なし	回復	
	2699	68	男	白人	25-50	狭心症	16	8	中等度	なし	回復	
						失神	427	6	軽度	なし	回復	
						狭心症	454	2	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						ヘルニア	461	5	中等度	なし	回復	
	2701	77	女	白人	25-50	心停止	1	2	重度	ないとはいえない	回復	
	2703	77	男	白人	25-50	突然死	101	1	重度	なし	回復*	
	2705	70	男	白人	25-50	鼻出血	395	1	軽度	なし	回復	
	2709	66	女	ヒスパニック系	25-50	胃炎	11	8	中等度	ないとはいえない	回復	
						待機的血行再建	56	4	重度	なし	回復	
	2715	65	男	白人	25-50	ウイルス感染	57	3	中等度	なし	回復	
	2717	72	女	白人	25-50	胃炎	299	119	中等度	なし	回復	
						嚢胞NOS	299	119	中等度	なし	回復	
						肝癌	401	17	重度	なし	回復	
						消化器癌	401	17	重度	なし	回復	
	2733	48	女	白人	25-50	感覚鈍麻	45	2	軽度	なし	回復	
						錯感覚	45	2	軽度	なし	回復	
						蜂巣炎	77	2	中等度	なし	回復	
						骨髄炎	203	5	重度	なし	回復	
						皮膚壊死	203	6	重度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	207	1	中等度	なし	回復	
						糖尿病	246	17	重度	なし	回復	
						皮膚潰瘍	246	17	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	252	1	中等度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	262	6	重度	なし	回復	
						末梢動脈血栓症	370	4	中等度	なし	回復	
						敗血症	400	46	重度	なし	回復	
	2734	82	女	白人	25-50	狭心症	414	66	軽度	なし	回復	
	2747	75	男	白人	25-50	待機的血行再建	13	3	中等度	なし	回復	
						胃炎	129		中等度	なし	未回復	
						心不全	141	16	中等度	なし	回復	
						メレナ	150	7	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	151	6	中等度	なし	回復	
						メレナ	162	19	中等度	なし	回復	
						貧血	162	19	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	166	15	中等度	なし	回復	
						心不全	171		重度	なし	未回復	
						急性腎不全	232	2	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	240	15	中等度	なし	回復	
						急性腎不全	257	4	中等度	なし	回復	
						女性化乳房	257	4	中等度	なし	回復	
						心不全	281	1	重度	なし	回復	
						腎機能障害	281	1	重度	なし	回復	
	2748	55	男	白人	25-50	待機的血行再建	16	7	軽度	なし	回復	
	2753	45	男	白人	25-50	不安定狭心症	274	3	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	281	3	重度	なし	回復	
						心室細動	306	1	重度	なし	回復	
	2758	70	女	白人	25-50	左室不全	212	7	中等度	なし	回復	
	2760	74	男	白人	25-50	予定されていた手術	167	2	軽度	なし	回復	
						心房細動	266	12	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	266	12	重度	なし	回復	
	2761	68	男	白人	25-50	心筋虚血	162	1	軽度	なし	回復	
						多汗症	162	1	軽度	なし	回復	
						浮動性めまい	162	1	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	367	9	軽度	なし	回復	
	2772	70	女	白人	25-50	不安定狭心症	228	8	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	429		中等度	なし	未回復	
	2774	35	男	白人	25-50	冠動脈疾患	15	2	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	15	2	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	117	3	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	346	2	重度	なし	回復	
	2778	73	男	白人	25-50	狭心症	31	13	中等度	なし	回復	
						狭心症	44	7	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	44	7	重度	なし	回復	
	2784	64	男	白人	25-50	植込み型除細動器挿入	16	5	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	16	5	重度	なし	回復	
	2789	76	男	白人	25-50	心不全	78	14	中等度	なし	回復	
						末梢性虚血	462	15	中等度	なし	回復	
	2792	77	男	白人	25-50	不安定狭心症	283	10	重度	なし	回復	
	2793	49	男	白人	25-50	咳嗽	3	11	中等度	なし	回復	
						左室不全	3	11	中等度	なし	回復	
						肺炎	3	11	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	13	1	重度	なし	回復	
	2795	65	女	白人	25-50	不安定狭心症	188	16	中等度	なし	回復	
						肺炎	387	13	重度	なし	回復	
	2797	71	女	白人	25-50	心筋梗塞	60	8	重度	なし	回復	中止
	2817	77	男	白人	25-50	房室ブロック	14	9	重度	なし	回復	
						排尿困難	196	3	軽度	なし	回復	
	2819	77	男	白人	25-50	心不全	28	11	中等度	なし	回復	
	2822	56	男	ムラート	25-50	不安定狭心症	100	9	重度	なし	回復	
						上気道感染	154	13	中等度	なし	回復	
						心不全	520	3	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	524	5	軽度	なし	回復	
	2824	82	女	ムラート	25-50	心不全	244	7	重度	なし	回復	
	2829	74	男	白人	25-50	失神寸前の状態	12	1	重度	ないとはいえない	回復	
						低血圧	12	4	重度	ないとはいえない	回復	中止
						頭痛	362	7	重度	なし	回復	
						心筋症	452	28	軽度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	452	28	軽度	なし	回復	
	2834	65	男	白人	25-50	待機的血行再建	18	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	27	7	軽度	なし	回復	
	2837	74	女	白人	25-50	待機的血行再建	6	5	重度	なし	回復	
						蜂巣炎	15	11	中等度	なし	回復	
	2841	54	男	白人	25-50	低血圧	72	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	78	12	中等度	なし	回復	
	2846	56	男	白人	25-50	待機的血行再建	7	17	重度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						膀胱結石	127	5	中等度	なし	回復	
	2847	54	男	白人	25-50	冠動脈疾患	2	42	中等度	なし	回復	
						肺炎	108	15	軽度	なし	回復	
	2851	67	男	白人	25-50	狭心症	1	1	中等度	なし	回復	
						心停止	20	1	重度	なし	回復	
						心停止	25	1	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	55		重度	なし	未回復	
	2853	46	男	混血	25-50	不安定狭心症	102	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	186	5	中等度	なし	回復	
	2855	49	男	白人	25-50	不安定狭心症	234	5	中等度	なし	回復	
	2857	48	男	白人	25-50	心筋虚血	20	6	中等度	なし	回復	
						狭心症	25	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	25	1	重度	なし	回復	
	2863	79	男	白人	25-50	冠動脈疾患	2	44	中等度	なし	回復	
						心不全	2	44	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	30	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	139	24	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	162	15	中等度	なし	回復	
	2868	72	男	白人	25-50	心筋梗塞	3	1	重度	なし	回復	
	2870	70	男	白人	25-50	冠動脈疾患	173	2	中等度	なし	回復	
	2871	63	男	白人	25-50	低血圧	7	10	中等度	ないとはいえない	回復	
						肺炎	56	14	中等度	なし	回復	
						心房細動	112	3	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	362	2	中等度	なし	回復	
						胃炎	430	6	中等度	なし	回復	
	2878	52	男	白人	25-50	冠血管造影	91	3	中等度	なし	回復	
	2885	53	男	白人	25-50	狭心症	48	2	軽度	なし	回復	
	2889	62	女	白人	25-50	心筋梗塞	502		中等度	ないとはいえない	未回復	
	2906	74	男	白人	25-50	血栓性静脈炎	-1	36	中等度	なし	回復	
	2912	57	男	白人	25-50	不安定狭心症	106	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	341	25	中等度	なし	回復	
	2916	73	男	白人	25-50	左室不全	2		重度	なし	未回復	
						心不全	2		重度	なし	未回復	
						心房細動	2	1	中等度	なし	回復	
	2917	80	男	白人	25-50	左室不全	272	9	重度	なし	回復	
						心不全	312	2	重度	なし	回復	
	2920	66	女	白人	25-50	心筋梗塞	75	10	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	283	9	中等度	なし	回復	
						心不全	409		中等度	なし	未回復	
	2921	64	男	白人	25-50	心不全	510	11	重度	なし	回復	
						肺高血圧症	510	11	重度	なし	回復	
						低血圧	547	3	重度	なし	回復	
						腎機能障害	547	14	重度	なし	回復	
						突然死	560	1	重度	なし	回復*	
	2922	80	男	白人	25-50	冠動脈疾患	80	4	中等度	なし	回復	
	2925	66	男	白人	25-50	狭心症	30	3	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						待機的血行再建	62	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	70	1	重度	なし	回復	
	2938	45	男	白人	25-50	冠血管造影	149	4	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	249	9	中等度	なし	回復	
	2944	85	男	白人	25-50	突然死	43	1	重度	なし	回復*	
	2946	59	女	ヒスパニック系	25-50	呼吸困難	321	1	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	321	1	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	354	1	中等度	なし	回復	
	2951	63	女	白人	25-50	急性腎不全	8		重度	たぶんあり	未回復	
						心筋梗塞	15		重度	なし	未回復	
	2954	79	女	白人	25-50	肺炎	24	13	中等度	なし	回復	
						心不全	375	1	重度	なし	回復	
	2957	72	女	白人	25-50	心筋梗塞	24	10	重度	なし	回復	
						上室性不整脈	47	1	中等度	なし	回復	
						心不全	47	12	重度	なし	回復	
						心不全	174	10	重度	なし	回復	
						突然死	252	1	重度	なし	回復*	
	2961	65	男	白人	25-50	冠動脈疾患	60	12	中等度	なし	回復	
	2963	61	男	白人	25-50	心室細動	3	1	重度	なし	回復	
	2965	80	男	白人	25-50	前立腺障害	536	8	中等度	なし	回復	
						尿閉	536	8	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	542	14	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	542	14	重度	なし	回復	
	2968	63	女	白人	25-50	動脈塞栓症	4	2	中等度	なし	回復	
						心停止	11	1	重度	なし	回復	
	2969	72	女	白人	25-50	不安定狭心症	455	18	中等度	なし	回復	中止
	2972	57	男	白人	25-50	心筋梗塞	6	27	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	26	7	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	124	18	中等度	なし	回復	
	2981	60	男	白人	25-50	冠血管造影	28	3	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	45	6	重度	なし	回復	
	2986	70	女	ムラート	25-50	左室不全	3	2	重度	なし	回復	
	2994	70	男	白人	25-50	呼吸困難	41	2	重度	なし	回復	
						呼吸困難	41	2	重度	なし	回復	
						冠血管造影	339	6	軽度	なし	回復	
						突然死	523	1	重度	なし	回復*	
	3000	56	男	白人	25-50	心不全	98	5	中等度	なし	回復	
						突然死	537	1	重度	なし	回復*	
	3001	65	女	白人	25-50	待機的血行再建	16	17	重度	なし	回復	
	3002	49	男	白人	25-50	突然死	355	1	重度	なし	回復*	
	3010	57	男	白人	25-50	冠動脈疾患	185	3	中等度	なし	回復	
						緊急の血行再建	185	3	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	206	3	中等度	なし	回復	
	3014	75	男	白人	25-50	不安定狭心症	124	12	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	560		中等度	なし	未回復	
	3017	64	男	白人	25-50	心不全	52	8	軽度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	52	8	軽度	なし	回復	
						死亡	497	1	重度	なし	回復*	
	3019	57	男	白人	25-50	不安定狭心症	174	5	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	240	5	重度	なし	回復	
	3024	68	男	白人	25-50	突然死	28	1	重度	なし	回復*	
	3026	63	男	白人	25-50	心房細動	91	2	中等度	なし	回復	
						心房細動	117	11	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	573		中等度	なし	未回復	
						不安定狭心症	573		中等度	なし	未回復	
	3028	57	男	白人	25-50	冠動脈疾患	286	15	中等度	なし	回復	
	3029	54	男	白人	25-50	狭心症	27	2	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	40	10	軽度	なし	回復	
	3031	70	女	白人	25-50	左室不全	22	8	重度	なし	回復	
	3039	60	女	白人	25-50	心筋梗塞	1	13	重度	なし	回復	
						冠血管造影	18	4	軽度	なし	回復	
	3052	62	男	白人	25-50	胸水	48	30	重度	なし	回復	
						心不全	118	14	中等度	なし	回復	
						動脈瘤	433	2	軽度	なし	回復	
						動脈瘤	461	7	中等度	なし	回復	
	3053	64	男	白人	25-50	左室不全	333	16	重度	なし	回復	
	3058	65	男	白人	25-50	呼吸不全	6	4	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	10		重度	なし	未回復	
						左室不全	187	1	重度	なし	回復	
	3061	54	男	白人	25-50	突然死	615	1	重度	なし	回復*	
	3062	71	女	白人	25-50	突然死	157	1	重度	なし	回復*	
	3070	72	男	白人	25-50	腸管穿孔	217	1	重度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	297	286	重度	なし	回復	
	3071	69	女	白人	25-50	心不全	26	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	50	32	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	57	25	重度	なし	回復	
						腎盂腎炎	74	8	重度	なし	回復	
	3074	65	男	白人	25-50	咳嗽	67	23	中等度	なし	回復	
						気管支炎	67	23	中等度	なし	回復	
						上気道感染	67	23	中等度	なし	回復	
						治験薬以外による毒性	307	2	軽度	なし	回復	
						予定されていた手術	449	1	中等度	なし	回復	
						感染	531	25	中等度	なし	回復	
						心不全	555	7	中等度	なし	回復	中止
						呼吸困難	575		中等度	なし	未回復	
	3075	73	男	白人	25-50	発熱	104	11	中等度	なし	回復	
						発熱	126	9	中等度	なし	回復	
	3080	65	女	白人	25-50	不安定狭心症	143	15	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	558	19	中等度	なし	回復	
	3082	79	女	白人	25-50	心室性頻脈	4	1	中等度	なし	回復	
						心不全	38	1	重度	なし	回復	
	3085	54	男	白人	25-50	左室不全	5	4	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心筋梗塞	5	7	重度	ないとはいえない	回復	
						突然死	11	1	重度	なし	回復*	
	3088	45	男	白人	25-50	冠血管造影	41	3	軽度	なし	回復	
	3093	71	男	白人	25-50	突然死	161	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	3094	75	女	白人	25-50	発熱	14	17	軽度	なし	回復	
						事故による骨折	15	16	軽度	なし	回復	
						敗血症	15	16	軽度	なし	回復	
						左室不全	65	8	中等度	なし	回復	
	3098	43	女	白人	25-50	気管支炎	142	17	重度	なし	回復	
						心不全	142	17	重度	なし	回復	
						心不全	375	10	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	516	17	重度	なし	回復	
	3099	48	男	白人	25-50	腹痛	13	5	軽度	なし	回復	
	3110	66	男	白人	25-50	心不全	9	21	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	34	1	中等度	なし	回復	
						心電図異常	34	1	中等度	なし	回復	
						低血圧	34	1	中等度	なし	回復	
						突然死	37	1	重度	なし	回復*	
	3113	49	男	白人	25-50	冠動脈疾患	27	9	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	27	9	重度	なし	回復	
						房室ブロック	27	9	重度	なし	回復	
	3115	39	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	12	2	中等度	なし	回復	
	3118	82	男	白人	25-50	心筋断裂（梗塞後）	2	1	重度	なし	回復	
	3119	53	男	白人	25-50	冠血管造影	180	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	258	4	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	427	7	軽度	なし	回復	
						糖尿病	429		軽度	なし	未回復	
	3126	50	男	白人	25-50	狭心症	37	5	中等度	なし	回復	
						狭心症	99	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	386	2	中等度	なし	回復	
						背部痛	448		中等度	なし	未回復	
						脳血管障害	541		重度	なし	未回復	
	3127	53	男	白人	25-50	狭心症	44	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	44	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	197	2	中等度	なし	回復	
	3134	72	女	白人	25-50	左室不全	1	3	重度	なし	回復	
	3135	72	男	白人	25-50	呼吸困難	402	8	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	402	8	重度	なし	回復	
						不整脈	402	8	重度	なし	回復	
						心室細動	403	1	重度	なし	回復	
						失神	464	4	中等度	なし	回復	
						心不全	464	4	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	464	4	重度	なし	回復	
	3138	76	男	白人	25-50	尿閉	59	12	軽度	なし	回復	
	3141	57	男	白人	25-50	狭心症	50	2	軽度	なし	回復	
	3142	48	男	白人	25-50	不安定狭心症	5	1	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	3149	62	女	混血	25-50	左室不全	77	6	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	77	6	中等度	なし	回復	
						左室不全	126	8	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	126	8	重度	なし	回復	
						糖尿病	169	15	重度	なし	回復	
						心不全	237	10	中等度	なし	回復	
						左室不全	256	2	中等度	なし	回復	
						高カリウム血症	546	27	重度	たぶんあり	回復	中止
						心不全	571	11	重度	なし	回復	
	3150	55	男	混血	25-50	不安定狭心症	162	4	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	254	4	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	419	2	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	492	1	重度	なし	回復	
	3153	68	男	白人	25-50	冠血管造影	15	14	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	75	18	中等度	なし	回復	
	3154	61	男	白人	25-50	待機的血行再建	158	18	中等度	なし	回復	
	3158	69	女	白人	25-50	左室不全	243	11	重度	ないとはいえない	回復	
						左室不全	355	8	重度	なし	回復	
						心不全	570	14	軽度	なし	回復	
	3161	53	男	白人	25-50	食道癌	417		重度	なし	未回復	
						脱水	577		中等度	なし	未回復	
	3163	63	男	白人	25-50	高カリウム血症	457	13	中等度	たぶんあり	回復	
	3166	64	男	白人	25-50	突然死	22	1	重度	なし	回復*	
	3170	50	男	白人	25-50	冠動脈疾患	6	31	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	29	2	中等度	なし	回復	
	3174	63	男	白人	25-50	肺の悪性新生物	347		重度	なし	未回復	中止
						肺の悪性新生物	415	7	重度	なし	回復	
	3179	82	男	白人	25-50	敗血症	87	4	重度	なし	回復	
	3190	67	男	白人	25-50	心臓内血栓	2	48	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	57	3	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	57	3	中等度	なし	回復	
	3199	46	男	白人	25-50	狭心症	165	3	軽度	なし	回復	
						狭心症	220	4	軽度	なし	回復	
	3202	78	女	白人	25-50	心不全	614		中等度	なし	未回復	
						不安定狭心症	614		中等度	なし	未回復	
	3203	87	女	白人	25-50	心不全	10	3	重度	なし	回復	
	3207	72	男	白人	25-50	心不全	6	367	重度	なし	回復	
	3208	65	男	白人	25-50	左室不全	106	3	中等度	なし	回復	
						消化不良	511	11	中等度	なし	回復	
	3212	81	女	白人	25-50	左室不全	363	13	中等度	なし	回復	
	3214	79	男	白人	25-50	植込み型除細動器挿入	104	23	軽度	なし	回復	
						呼吸困難	380	19	重度	なし	回復	
						心不全	556	12	重度	なし	回復	
	3220	57	男	ヒスパニック系	25-50	不安定狭心症	45	37	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	287	9	重度	なし	回復	
	3223	58	女	白人	25-50	突然死	107	1	重度	なし	回復*	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	3227	80	男	白人	25-50	不安定狭心症	165	20	重度	なし	回復	
	3228	43	男	白人	25-50	冠血管造影	46	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	116	15	軽度	なし	回復	
	3230	64	男	白人	25-50	脳血管障害	57	18	軽度	なし	回復	
	3237	74	男	白人	25-50	心筋梗塞	24	21	重度	なし	回復	中止
						腎機能障害	24	21	重度	なし	回復	中止
	3249	50	男	白人	25-50	失神寸前の状態	96	1	中等度	ないとはいえない	回復	
						多汗症	96	1	中等度	ないとはいえない	回復	
						浮動性めまい	96	1	中等度	ないとはいえない	回復	
	3250	57	男	白人	25-50	不安定狭心症	98	9	中等度	ないとはいえない	回復	
						不安定狭心症	208	5	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	547	7	中等度	なし	回復	
						髄膜炎	594		重度	なし	未回復	
	3254	51	男	白人	25-50	脳血管障害	77	12	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	123	15	重度	なし	回復	
	3255	78	男	白人	25-50	末梢血管障害	500	6	中等度	なし	回復	
	3261	75	男	白人	25-50	治験薬投与後の手術	597	15	軽度	なし	回復	
	3263	79	男	白人	25-50	呼吸停止	56	1	重度	なし	回復	
						心停止	56	1	重度	なし	回復	
	3274	54	男	白人	25-50	呼吸困難	49	51	重度	なし	回復	
						心室性不整脈	49	51	重度	なし	回復	
	3275	77	男	白人	25-50	心不全	6	3	軽度	なし	回復	
						事故による骨折	38	36	軽度	なし	回復	
						消化不良	308	1	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	466	17	中等度	たぶんあり	回復	
	3284	58	男	黒人	25-50	突然死	21	1	重度	なし	回復*	
	3289	82	女	白人	25-50	不安定狭心症	85	17	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	286	16	軽度	なし	回復	
						心房細動	350	25	中等度	なし	回復	
						洞不全症候群	350	25	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	350	25	中等度	なし	回復	
						心不全	385	28	中等度	なし	回復	
	3290	76	女	白人	25-50	突然死	309	1	重度	なし	回復*	
	3300	73	男	白人	25-50	胃潰瘍	372	22	重度	なし	回復	
	3302	74	女	アジア人	25-50	悪心	3	8	中等度	なし	回復	
						治験薬以外による毒性	3	8	中等度	なし	回復	
						嘔吐	3	8	中等度	なし	回復	
	3303	73	女	混血	25-50	気管支炎	2	9	軽度	なし	回復	
						心不全	11	9	中等度	なし	回復	
						心不全	19	1	中等度	なし	回復	
	3309	63	男	白人	25-50	上室性不整脈	378	2	軽度	ないとはいえない	回復	
						房室ブロック	378	2	軽度	ないとはいえない	回復	
						血小板減少症	466		軽度	ないとはいえない	未回復	
	3310	55	男	白人	25-50	失神	11	1	重度	なし	回復	
						心停止	11	1	重度	なし	回復	
	3313	77	男	白人	25-50	胸水	391		中等度	なし	未回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	3314	64	男	ヒスパニック系	25-50	非胸骨創感染	151	21	中等度	なし	回復	
	3318	67	男	白人	25-50	心不全	181	13	中等度	なし	回復	
						心不全	266	13	中等度	なし	回復	
						心不全	385	13	中等度	なし	回復	
	3320	58	男	白人	25-50	肺炎	2		重度	なし	未回復	中止
						腎機能障害	14	7	中等度	なし	回復	中止
	3321	71	男	白人	25-50	末梢動脈血栓症	376	16	中等度	なし	回復	
						肺気腫	401	10	重度	なし	回復	
						心不全	405	5	重度	なし	回復	
	3323	62	男	白人	25-50	神経過敏	2	3	軽度	なし	回復	
						狭心症	125	9	中等度	なし	回復	
						関節痛	450	4	中等度	なし	回復	
	3335	75	男	白人	25-50	新生物	344	11	重度	なし	回復	
	3338	59	男	白人	25-50	狭心症	32	4	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	32	4	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	217	3	軽度	なし	回復	
	3340	48	男	白人	25-50	胆嚢炎	5	3	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	178	3	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	210	69	重度	なし	回復	
	3343	72	女	白人	25-50	心筋梗塞	20	1	重度	なし	回復	
						心停止	20	1	重度	なし	回復	
	3350	56	男	白人	25-50	肺塞栓症	14	9	重度	ないとはいえない	回復	
						心臓負荷試験	41	18	軽度	なし	回復	
						心室細動	43	1	重度	なし	回復	
						心停止	43	1	重度	なし	回復	
	3352	62	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	59	13	軽度	なし	回復	
	3355	82	女	白人	25-50	突然死	198	1	重度	なし	回復*	
	3363	68	女	白人	25-50	脳血管障害	244	9	重度	ないとはいえない	回復	
	3366	53	男	白人	25-50	心筋梗塞	226	1	重度	なし	回復	
	3385	73	男	白人	25-50	不安定狭心症	51	19	重度	なし	回復	
						失神	106	15	中等度	なし	回復	
	3390	51	男	白人	25-50	待機的血行再建	54	10	中等度	なし	回復	
	3396	79	女	ヒスパニック系	25-50	狭心症	72	2	重度	なし	回復	
						左室不全	142	3	重度	なし	回復	
						狭心症	460	3	重度	なし	回復	
	3397	77	男	白人	25-50	腎機能障害	5		重度	ないとはいえない	未回復	中止
						敗血症	36		重度	なし	未回復	
	3405	72	男	白人	25-50	心不全	60	6	重度	なし	回復	
	3409	57	男	白人	25-50	不安定狭心症	151	10	中等度	なし	回復	
	3412	61	女	白人	25-50	不安定狭心症	80	22	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	140	68	重度	なし	回復	
						心房細動	221	15	中等度	なし	回復	
	3421	46	男	白人	25-50	狭心症	29	16	中等度	なし	回復	
						狭心症	165	9	重度	なし	回復	
						呼吸困難	360	17	中等度	なし	回復	
	3423	77	女	白人	25-50	心不全	32	6	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						左室不全	50	1	中等度	なし	回復	
						心不全	50	8	重度	なし	回復	
						心不全	91	4	重度	なし	回復	
	3427	72	男	白人	25-50	冠動脈疾患	15		中等度	なし	未回復	
						放射線核種血管造影	15		中等度	なし	未回復	
	3428	86	男	白人	25-50	浮動性めまい	406	9	中等度	ないとはいえない	回復	
						腹痛	406	9	中等度	なし	回復	
	3430	46	男	白人	25-50	不安定狭心症	12	9	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	33	11	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	33	11	重度	なし	回復	
						事故による外傷	90	9	重度	なし	回復	
	3439	43	男	白人	25-50	不安定狭心症	2	2	中等度	なし	回復	
						腎結石症	29		中等度	なし	未回復	中止
						水腎症	29		中等度	なし	未回復	中止
	3442	47	男	白人	25-50	甲状腺腫	349	23	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	386	15	中等度	なし	回復	
	3446	81	女	白人	25-50	心停止	27	1	重度	なし	回復	
	3447	80	男	白人	25-50	胃腸出血	10		中等度	なし	未回復	
						貧血	10	4	中等度	なし	回復	
						脱水	16	3	中等度	なし	回復	
						心不全	67	8	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	94	6	中等度	なし	回復	
	3450	52	男	白人	25-50	冠動脈閉塞	25	367	中等度	なし	回復	
	3452	54	男	白人	25-50	死亡	288	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	3455	58	男	白人	25-50	間欠性跛行	319	7	重度	なし	回復	
	3459	74	男	白人	25-50	糖尿病	20	3	中等度	なし	回復	
						壊疽	20	7	中等度	なし	回復	
						動脈硬化症	22		中等度	なし	未回復	
						心筋梗塞	33	8	重度	なし	回復	
						心房細動	37	1	軽度	なし	回復	
						回転性めまい	141	6	軽度	ないとはいえない	回復	
						失神	141	6	軽度	ないとはいえない	回復	
						失神	152	39	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	215	2	軽度	なし	回復	
						糖尿病	381		軽度	なし	未回復	
	3460	52	男	白人	25-50	待機的血行再建	60	1	中等度	なし	回復	
	3463	67	男	白人	25-50	呼吸困難	21	3	中等度	なし	回復	
						心不全	21	3	中等度	なし	回復	
						心不全	43	5	中等度	なし	回復	
						左室不全	60	2	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	85	12	中等度	なし	回復	
						左室不全	88	9	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	88	9	重度	なし	回復	
						感染	163		重度	なし	未回復	
						心不全	163		重度	なし	未回復	
						貧血	163	82	重度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						腹痛	163	82	重度	なし	回復	
						心不全	244	1	重度	なし	回復	
	3464	67	男	白人	25-50	心房細動	4	1	中等度	なし	回復	
						胆嚢炎	176	5	中等度	なし	回復	
						貧血	212		中等度	なし	未回復	
						過敏症	212	18	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	413	11	中等度	なし	回復	
						不全麻痺	413	11	中等度	なし	回復	
						狭心症	548	7	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	548	7	中等度	なし	回復	
	3468	59	男	白人	25-50	心筋梗塞	58	20	中等度	なし	回復	
	3470	55	男	白人	25-50	左室不全	7	6	重度	なし	回復	
						左室不全	80	3	中等度	なし	回復	
	3476	57	女	混血	25-50	不安定狭心症	52	5	中等度	なし	回復	
	3481	48	女	白人	25-50	心筋梗塞	23	34	重度	なし	回復	
						脳血管障害	32	25	重度	なし	回復	
						突然死	105	1	重度	なし	回復*	
	3484	66	男	アジア人	25-50	心不全	28	11	中等度	なし	回復	
						突然死	323	1	重度	なし	回復*	
	3489	75	男	白人	25-50	突然死	47	1	重度	なし	回復*	
	3492	67	男	白人	25-50	咳嗽	358		中等度	なし	未回復	
	3496	62	男	白人	25-50	冠動脈疾患	157	3	軽度	なし	回復	
						狭心症	157	3	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	340	44	重度	なし	回復	
	3498	50	男	白人	25-50	失神	253	1	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	511	22	中等度	なし	回復	
	3501	66	男	白人	25-50	心筋梗塞	7	1	重度	なし	回復	
						心室細動	7	1	重度	なし	回復	
	3505	45	男	白人	25-50	心筋梗塞	58	32	重度	なし	回復	
	3512	73	男	白人	25-50	新生物	321		中等度	なし	未回復	
						悪性新生物	566		中等度	なし	未回復	
	3513	66	男	白人	25-50	突然死	47	1	重度	なし	回復*	
	3516	70	女	白人	25-50	心筋梗塞	23	1	重度	なし	回復	
	3522	54	男	白人	25-50	心筋虚血	11	2	中等度	なし	回復	
						心電図異常	11	2	中等度	なし	回復	
	3526	62	男	白人	25-50	心筋梗塞	31		重度	なし	未回復	
	3532	74	女	白人	25-50	消化不良	5	10	中等度	なし	回復	
						突然死	169	1	重度	なし	回復*	
	3535	66	男	白人	25-50	左室不全	272	24	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	272	24	重度	なし	回復	
						事故による骨折	295		重度	なし	未回復	
	3537	76	女	白人	25-50	腎盂腎炎	92	17	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	311	19	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	461	12	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	507	20	中等度	なし	回復	
						胸膜炎	589	15	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	589	15	中等度	なし	回復	
	3539	80	女	白人	25-50	心筋梗塞	252	24	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	359	3	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	504		重度	なし	未回復	
	3544	65	男	白人	25-50	心筋梗塞	246	40	重度	なし	回復	
	3557	58	男	白人	25-50	嚥下障害	36	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	193	2	軽度	なし	回復	
	3563	73	男	白人	25-50	待機的血行再建	76	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	76	6	中等度	なし	回復	
	3564	68	男	白人	25-50	徐脈	5	1	中等度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	5	1	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	312	5	重度	なし	回復	
	3565	88	女	白人	25-50	直腸出血	144	5	中等度	なし	回復	
						左室不全	438	6	重度	なし	回復	
						心不全	501	4	重度	なし	回復	
						心不全	532		中等度	なし	未回復	
	3568	73	男	白人	25-50	胃腸出血	231	5	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	231	143	中等度	なし	回復	
						認知症	231	143	中等度	なし	回復	
						便秘	269	5	軽度	なし	回復	
						心不全	373	1	重度	なし	回復	
	3573	75	男	白人	25-50	呼吸困難	2	13	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	8	7	重度	なし	回復	
	3574	74	男	白人	25-50	腸間膜動脈塞栓	15	2	重度	なし	回復	
	3577	71	男	白人	25-50	不安定狭心症	23	13	中等度	なし	回復	
						心不全	36		軽度	なし	未回復	
						不安定狭心症	141	3	中等度	なし	回復	
						気管支痙攣	427	5	中等度	なし	回復	
	3581	82	女	白人	25-50	心筋梗塞	-2	17	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	83	8	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	90	22	重度	なし	回復	
	3591	58	男	白人	25-50	心筋梗塞	204	15	軽度	なし	回復	
						胸骨創感染	223		重度	なし	未回復	
	3594	51	男	混血	25-50	冠動脈血栓症	3	1	中等度	なし	回復	
						失神寸前の状態	12	3	中等度	ないとはいえない	回復	
						低血圧	12	3	中等度	ないとはいえない	回復	
	3595	57	女	白人	25-50	失神	10	3	中等度	なし	回復	
						低血圧	10	3	中等度	ないとはいえない	回復	
						肺炎	368	12	中等度	なし	回復	
	3597	57	男	白人	25-50	心筋虚血	389	4	軽度	なし	回復	
	3601	50	男	白人	25-50	レスパイトケア	14	12	軽度	なし	回復	
	3605	61	男	白人	25-50	気管支炎	386	7	重度	なし	回復	
						心不全	386	7	重度	なし	回復	
	3607	78	男	白人	25-50	心筋梗塞	138	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	251	3	重度	なし	回復	
	3610	62	女	白人	25-50	糖尿病	6	17	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	3615	54	男	白人	25-50	心筋梗塞	191	1	重度	なし	回復	
	3618	68	女	白人	25-50	脳血管障害	6	9	重度	なし	回復	
						プロトロンビン量減少	32	6	中等度	なし	回復	
						心不全	488	15	重度	なし	回復	
	3620	74	男	白人	25-50	心不全	175	16	重度	なし	回復	
						心不全	245	16	重度	なし	回復	
						心不全	418	10	重度	なし	回復	
	3622	60	男	白人	25-50	待機的血行再建	48	1	重度	なし	回復	
	3627	69	女	白人	25-50	不安定狭心症	470	4	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	475	5	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	479	14	重度	なし	回復	
						心不全	509	7	中等度	なし	回復	
	3630	72	男	白人	25-50	心筋梗塞	23	36	中等度	なし	回復	
						狭心症	93	28	中等度	なし	回復	
						十二指腸潰瘍	234	46	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	253	27	中等度	なし	回復	
	3635	70	男	白人	25-50	心不全	145	23	重度	なし	回復	
						心不全	187	8	重度	なし	回復	
						心不全	290	25	重度	なし	回復	
						胸水	352	10	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	352	10	中等度	なし	回復	
	3637	75	女	白人	25-50	不安定狭心症	31	7	重度	なし	回復	
						突然死	56	1	重度	なし	回復*	
	3649	65	女	白人	25-50	待機的血行再建	14	8	重度	なし	回復	
						非胸骨創感染	70	261	重度	なし	回復	
	3650	62	男	白人	25-50	心筋梗塞	2		重度	なし	未回復	
						心室細動	6	1	重度	なし	回復	
	3653	61	男	白人	25-50	狭心症	13	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	13	4	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	180	4	軽度	なし	回復	
	3656	60	男	白人	25-50	冠血管造影	183	2	軽度	なし	回復	
	3664	72	女	白人	25-50	心不全	95	8	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	346	3	重度	なし	回復	
	3670	73	女	白人	25-50	狭心症	64	25	軽度	なし	回復	
						心不全	395	13	軽度	なし	回復	
	3678	84	女	白人	25-50	心不全	139	8	軽度	なし	回復	
						心不全	315	11	中等度	なし	回復	
						心不全	445	2	重度	なし	回復	
	3680	60	男	白人	25-50	不安定狭心症	19	8	重度	なし	回復	
						心不全	202	9	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	270	24	中等度	なし	回復	
						心臓移植	298	32	重度	なし	回復	中止
	3686	70	男	白人	25-50	不安定狭心症	359	8	中等度	なし	回復	
	3694	65	男	白人	25-50	糖尿病	22	7	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	31	2	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	93	2	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	3698	73	男	白人	25-50	冠血管造影	124	4	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	165	4	軽度	なし	回復	
						昏睡	294		重度	なし	未回復	中止
						心室細動	294		重度	なし	未回復	中止
	3706	78	女	白人	25-50	心筋梗塞	273	17	重度	なし	回復	
	3710	60	女	白人	25-50	狭心症	7	15	重度	なし	回復	
						偽動脈瘤	34	15	中等度	なし	回復	
						動脈穿刺部位血腫	34	15	中等度	なし	回復	
	3712	52	男	白人	25-50	心室細動	7	2	重度	なし	回復	
						心房細動	7	2	中等度	なし	回復	
	3713	60	男	ムラート	25-50	心不全	-12	27	中等度	なし	回復	
						突然死	460	1	重度	なし	回復*	
	3716	49	男	ヒスパニック系	25-50	冠動脈疾患	133	2	中等度	ないとはいえない	回復	
						冠動脈疾患	223	45	重度	ないとはいえない	回復	
						待機的血行再建	267	2	中等度	ないとはいえない	回復	
	3717	56	男	白人	25-50	胃腸炎	219	3	中等度	なし	回復	
	3718	52	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	338		軽度	なし	未回復	
	3721	77	男	白人	25-50	冠動脈疾患	125	14	中等度	なし	回復	
	3724	73	男	白人	25-50	失神	29	1	重度	ないとはいえない	回復	
	3726	56	男	白人	25-50	待機的血行再建	8	1	軽度	なし	回復	
						肺炎	87	17	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	323	8	軽度	なし	回復	
	3728	68	男	白人	25-50	待機的血行再建	6	1	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	10		軽度	なし	未回復	
						肺炎	98		中等度	なし	未回復	
						心室細動	104	1	重度	なし	回復	
	3729	73	男	白人	25-50	心筋梗塞	25		重度	なし	未回復	
						脳血管障害	40		重度	なし	未回復	
	3746	86	男	白人	25-50	不安定狭心症	12	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	34	2	重度	なし	回復	
						心不全	55	1	重度	なし	回復	
						虚血性壊死	96	3	重度	なし	回復	
						心不全	102	1	重度	なし	回復	
	3748	81	男	白人	25-50	咳嗽	15	7	中等度	なし	回復	
						心不全	15	7	軽度	なし	回復	
						肺炎	29	12	中等度	なし	回復	
	3754	61	男	白人	25-50	皮膚壊死	103	51	中等度	なし	回復	
	3757	66	女	白人	25-50	冠血管造影	217	2	軽度	なし	回復	
	3760	74	女	白人	25-50	狭心症	16	16	中等度	なし	回復	
	3767	51	男	白人	25-50	レスパイトケア	15	5	軽度	なし	回復	
	3769	67	男	白人	25-50	待機的血行再建	270	4	中等度	なし	回復	
	3775	70	男	白人	25-50	高血圧	73	6	重度	なし	回復	
						左室不全	73	6	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	247	13	重度	なし	回復	
						高血圧	285	16	重度	なし	回復	
						左室不全	285	16	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						末梢血管障害	369	15	重度	なし	回復	
						高血圧	492	15	重度	なし	回復	
						左室不全	492	15	重度	なし	回復	
						心不全	492	15	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	492	15	重度	なし	回復	
	3776	81	男	白人	25-50	突然死	217	1	重度	なし	回復*	
	3779	80	女	白人	25-50	心不全	21	21	中等度	なし	回復	
						静脈瘤	103	13	中等度	なし	回復	
						腎盂腎炎	454	9	中等度	なし	回復	
	3786	77	男	白人	25-50	狭心症	161	32	中等度	なし	回復	
	3788	59	男	白人	25-50	心不全	1	12	重度	なし	回復	
						突然死	69	1	重度	なし	回復*	
	3789	83	女	白人	25-50	心不全	127	22	重度	なし	回復	
						心不全	157	10	重度	なし	回復	
						クレアチニン増加	366		軽度	ないとはいえない	未回復	
						腎機能障害	366		軽度	ないとはいえない	未回復	中止
						左室不全	431	14	重度	なし	回復	
						左室不全	454	19	重度	なし	回復	
						腎機能障害	454	19	重度	なし	回復	
						突然死	480	1	重度	なし	回復*	
	3792	50	男	白人	25-50	待機的血行再建	72	18	中等度	なし	回復	
	3796	78	男	白人	25-50	心房細動	269	37	軽度	なし	回復	
						心不全	315	5	軽度	なし	回復	
	3802	59	女	ヒスパニック系	25-50	狭心症	238	5	重度	なし	回復	
						心不全	238	5	重度	なし	回復	
	3803	73	女	ヒスパニック系	25-50	心不全	77	18	重度	なし	回復	
	3806	73	男	白人	25-50	心筋梗塞	51	2	重度	なし	回復	
						腹痛	70	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	173	18	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	303	1	重度	なし	回復	
						左室不全	328	6	重度	なし	回復	
	3809	47	男	黒人	25-50	心筋梗塞	88	2	重度	なし	回復	
						狭心症	370	4	軽度	ないとはいえない	回復	
	3817	60	男	白人	25-50	嘔吐	32	2	軽度	なし	回復	
	3819	61	女	白人	25-50	左室不全	11	8	中等度	なし	回復	中止
						左室不全	26	7	中等度	なし	回復	中止
						非心臓性胸痛	38	7	軽度	なし	回復	中止
						狭心症	171	4	軽度	なし	回復	
	3821	43	男	白人	25-50	心筋梗塞	422	2	重度	なし	回復	
	3822	61	男	白人	25-50	上室性不整脈	172	5	中等度	なし	回復	
						心房細動	172	5	中等度	なし	回復	
	3825	69	男	白人	25-50	発疹	8	8	中等度	ないとはいえない	回復	
						狭心症	152	5	中等度	なし	回復	
						胆石症	363	6	軽度	なし	回復	
						胆嚢炎	363	6	軽度	なし	回復	
	3827	55	女	白人	25-50	浮動性めまい	9	7	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						狭心症	9	11	中等度	なし	回復	
						無力症	9	11	中等度	なし	回復	
						呼吸停止	19	1	重度	ないとはいえない	回復	
	3830	69	男	白人	25-50	呼吸困難	102	1	中等度	なし	回復	
	3832	64	男	白人	25-50	冠動脈疾患	33	15	中等度	なし	回復	
						左室不全	33	15	中等度	なし	回復	
						心不全	259	22	重度	なし	回復	
	3834	89	男	白人	25-50	待機的血行再建	17	2	重度	なし	回復	
						心不全	71	2	重度	なし	回復	
	3838	47	男	ヒスパニック系	25-50	狭心症	1	4	軽度	なし	回復	
	3845	71	女	白人	25-50	思考異常	5	1	軽度	ないとはいえない	回復	中止
						低血圧	5	1	重度	たぶんあり	回復	中止
	3850	57	女	白人	25-50	冠血管造影	449	14	軽度	なし	回復	
	3852	58	男	白人	25-50	狭心症	375	8	軽度	なし	回復	
						狭心症	426	3	軽度	なし	回復	
	3865	80	女	白人	25-50	心不全	24	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	24	3	中等度	なし	回復	
	3867	81	男	白人	25-50	冠動脈疾患	477	15	中等度	なし	回復	
						認知症	477	15	軽度	なし	回復	
	3872	43	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	25	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	91	4	中等度	なし	回復	
						倦怠感	239	2	中等度	なし	回復	
	3875	48	女	白人	25-50	心筋症	118	6	中等度	なし	回復	
	3879	60	男	白人	25-50	心筋梗塞	63	1	重度	なし	回復	
	3885	72	男	白人	25-50	徐脈	2	24	軽度	なし	回復	
						房室ブロック	2	24	軽度	なし	回復	
						心不全	186	18	重度	なし	回復	
						動脈炎	254	30	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	279	5	中等度	なし	回復	
						肝炎	514	55	重度	たぶんあり	回復	中止
						糖尿病	514	55	重度	たぶんあり	回復	中止
	3893	68	男	白人	25-50	不安定狭心症	154	5	軽度	なし	回復	
	3897	45	女	白人	25-50	不安定狭心症	322		中等度	なし	未回復	
						不安定狭心症	568	13	中等度	なし	回復	
	3900	41	男	白人	25-50	心筋梗塞	11	19	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	298	25	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	374	23	重度	なし	回復	
	3902	79	女	白人	25-50	心筋梗塞	11	2	重度	なし	回復	
						肺塞栓症	11	2	重度	なし	回復	
	3907	41	男	白人	25-50	消化不良	7	2	軽度	なし	回復	
						関節痛	12	2	軽度	なし	回復	
						消化不良	68	3	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	209	6	重度	なし	回復	
	3915	37	男	白人	25-50	心不全	11	11	重度	なし	回復	
	3916	52	男	白人	25-50	不安定狭心症	125	13	重度	なし	回復	
						心室細動	137	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	3918	61	男	ヒスパニック系	25-50	左室不全	67	13	中等度	なし	回復	
	3919	71	男	白人	25-50	胃癌	269		重度	なし	未回復	中止
						治験薬投与後の手術	280	1	中等度	なし	回復	
	3923	79	男	白人	25-50	肺炎	20	18	重度	なし	回復	
						体重減少	140	9	重度	なし	回復	
						体重減少	167	3	重度	なし	回復	
						気管支炎	225	39	重度	なし	回復	
						出血性十二指腸潰瘍	245	9	重度	なし	回復	
						肺炎	253	11	重度	なし	回復	
						気管支炎	333	26	重度	なし	回復	
						気管支炎	396	8	重度	なし	回復	
						心不全	403	1	重度	なし	回復	
	3926	66	女	白人	25-50	心筋梗塞	9	1	中等度	なし	回復	
						心室細動	10	1	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	10	1	重度	なし	回復	
	3927	76	男	白人	25-50	心不全	-2	10	中等度	なし	回復	
						心房細動	198		中等度	なし	未回復	
	3933	67	男	ヒスパニック系	25-50	突然死	2	1	重度	なし	回復*	
	3934	50	男	ヒスパニック系	25-50	冠動脈疾患	27	10	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	27	10	重度	なし	回復	
						事故による外傷	268	1	重度	なし	回復	
	3937	70	女	白人	25-50	不安定狭心症	8	34	軽度	なし	回復	
						糖尿病	20	22	軽度	なし	回復	
	3939	83	男	白人	25-50	レスパイトケア	-9	24	軽度	なし	回復	
						心不全	169	32	中等度	なし	回復	
						突然死	245	1	重度	なし	回復*	
	3942	62	男	ヒスパニック系	25-50	心筋虚血	129	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	129	1	重度	なし	回復	
	3943	44	男	ヒスパニック系	25-50	失語症	291	2	中等度	なし	回復	
	3946	50	男	白人	25-50	心室性不整脈	161	14	中等度	なし	回復	
	3947	70	女	白人	25-50	突然死	52	1	重度	なし	回復*	
	3951	63	男	白人	25-50	冠血管造影	293	14	中等度	なし	回復	
	3957	47	男	白人	25-50	白血球減少症	31	19	軽度	なし	回復	
	3963	76	男	白人	25-50	心室細動	1	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	1	11	重度	なし	回復	
						心室細動	4	1	重度	なし	回復	
						心室細動	5	1	重度	なし	回復	
						心室細動	7	1	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	9	1	重度	なし	回復	
						心室細動	10	1	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	10	1	重度	なし	回復	
	3964	62	男	白人	25-50	浮動性めまい	115	2	中等度	なし	回復	
	3965	71	男	白人	25-50	不全片麻痺	44	6	軽度	なし	回復	
	3970	50	男	白人	25-50	勃起不全	155		軽度	ないとはいえない	未回復	
	3972	71	女	白人	25-50	心房細動	-8	25	中等度	なし	回復	
						心房細動	19	1	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	53	4	中等度	なし	回復	
						クームス試験陽性溶血性貧血	176	184	重度	たぶんあり	回復	中止
						肺炎	240	26	重度	なし	回復	
	3974	70	女	白人	25-50	狭心症	180	12	中等度	なし	回復	
	3976	65	男	白人	25-50	左室不全	3	18	重度	なし	回復	
	3990	54	男	白人	25-50	腹痛	70	2	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	89	4	中等度	なし	回復	
						低ナトリウム血症	89	9	中等度	ないとはいえない	回復	
						上気道感染	240	12	中等度	なし	回復	
						気管支炎	321	16	中等度	なし	回復	
						肺気腫	321	16	中等度	なし	回復	
						肺気腫	407	15	中等度	なし	回復	
	3991	74	男	白人	25-50	下痢	8	5	中等度	なし	回復	
						腹痛	8	5	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	14	13	重度	なし	回復	
						直腸癌	36	69	重度	なし	回復	
	3998	57	男	白人	25-50	術後出血	2	2	中等度	なし	回復	
	4002	44	男	ヒスパニック系	25-50	肺炎	1	5	中等度	なし	回復	
	4003	61	女	ヒスパニック系	25-50	狭心症	312	1	中等度	なし	未回復	
	4005	71	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	224	15	軽度	なし	回復	
						心不全	276	14	軽度	なし	回復	
						心不全	329	15	軽度	なし	回復	
	4012	70	女	白人	25-50	心筋梗塞	13	9	重度	なし	回復	
	4020	59	男	白人	25-50	不安定狭心症	168	14	中等度	なし	回復	
	4024	66	女	白人	25-50	冠血管造影	33	4	中等度	なし	回復	
						心臓負荷試験	33	4	中等度	なし	回復	
	4025	56	男	白人	25-50	糸球体腎炎	370		重度	ないとはいえない	未回復	中止
	4026	67	男	白人	25-50	待機的血行再建	18	1	軽度	なし	回復	
	4029	65	男	黒人	25-50	心房細動	15	7	重度	なし	回復	
	4030	56	男	白人	25-50	不安定狭心症	15	7	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	43	7	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	57	4	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	89	4	重度	なし	回復	
						心筋虚血	93	8	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	114	10	重度	なし	回復	
						末梢血管障害	114	10	重度	なし	回復	
						左室不全	123	21	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	123	21	重度	なし	回復	
						貧血	184	34	重度	なし	回復	
						心不全	184	40	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	184	40	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	184	40	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	224	4	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	224	4	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	230	26	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	242	4	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						脳血管障害	248	3	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	259	4	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	259	4	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	263		中等度	なし	未回復	
						不安定狭心症	263	20	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	283	35	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	290	11	中等度	なし	回復	
						左室不全	303		中等度	なし	未回復	
						不安定狭心症	303	15	中等度	なし	回復	
						死亡	351	1	重度	なし	回復*	
	4036	76	男	白人	25-50	心室細動	7	1	重度	なし	未回復	
						脳出血	31	17	中等度	なし	回復	
	4043	79	女	白人	25-50	待機的血行再建	414	31	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	454	10	中等度	なし	回復	中止
						突然死	512	1	重度	なし	回復*	
	4046	63	男	白人	25-50	心室細動	3	1	重度	なし	回復	
	4050	82	女	白人	25-50	非心臓性胸痛	168	2	中等度	ないとはいえない	回復	
						痙攣	408	24	中等度	なし	回復	
	4053	76	男	白人	25-50	突然死	335	1	重度	なし	回復*	
	4055	73	男	白人	25-50	心不全	50	21	重度	なし	回復	
						胃腸出血	59	1	重度	なし	未回復	
						高血圧	543	12	重度	なし	回復	
						左室不全	543	12	重度	なし	回復	
						心房細動	543	12	重度	なし	回復	
	4057	64	女	混血	25-50	消化不良	70	7	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	486	6	中等度	なし	回復	中止
						肝炎	486	13	中等度	なし	回復	中止
						心筋梗塞	486	13	中等度	なし	回復	中止
						心不全	537	3	中等度	なし	回復	
	4065	55	男	白人	25-50	心不全	256	10	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	256	10	中等度	なし	回復	
						非胸骨創感染	256	10	軽度	なし	回復	
	4077	77	女	白人	25-50	クレアチニン増加	94	8	中等度	なし	回復	
						血中尿素増加	94	8	中等度	なし	回復	
						低血糖症	114	7	中等度	なし	回復	
						突然死	229	1	重度	なし	未回復	
	4078	90	女	白人	25-50	左室不全	5	9	中等度	なし	回復	
						狭心症	285	2	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	285	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	293	6	中等度	なし	回復	
	4084	79	男	白人	25-50	心不全	77	13	中等度	なし	回復	
						脱水	110	8	重度	ないとはいえない	回復	
						心不全	316	6	中等度	なし	回復	
						心不全	351	8	中等度	なし	回復	
	4087	83	男	白人	25-50	心筋梗塞	17	2	重度	なし	回復	
	4096	53	女	白人	25-50	心不全	29	6	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	4099	71	男	白人	25-50	腹痛	212	21	中等度	なし	回復	
						腹痛	233	1	重度	なし	回復	
						心停止	234	1	重度	なし	回復	
	4105	61	男	ヒスパニック系	25-50	心不全	2	17	重度	なし	回復	
	4107	76	男	ヒスパニック系	25-50	悪寒	309	37	重度	たぶんあり	回復	中止
						蒼白	309	37	重度	たぶんあり	回復	中止
						多汗症	309	37	重度	たぶんあり	回復	中止
						浮動性めまい	309	37	重度	たぶんあり	回復	中止
						浮動性めまい	309	37	重度	たぶんあり	回復	中止
	4113	64	男	白人	25-50	膿瘍	240		中等度	なし	未回復	
	4114	75	男	白人	25-50	狭心症	12	3	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	35		重度	なし	未回復	
	4119	63	女	白人	25-50	糖尿病	475		重度	なし	未回復	
	4122	49	男	白人	25-50	うつ病	460	15	中等度	なし	回復	
	4123	48	男	白人	25-50	肺炎	455	22	中等度	なし	回復	
	4125	66	女	白人	25-50	冠血管造影	112	2	軽度	なし	回復	
	4128	60	男	白人	25-50	待機的血行再建	58	2	中等度	なし	回復	
	4133	78	男	白人	25-50	肺気腫	63	7	中等度	なし	回復	
						下痢	74	21	中等度	なし	回復	
	4134	60	女	白人	25-50	不安定狭心症	4	11	中等度	なし	回復	
						錯感覚	18	6	中等度	ないとはいえない	回復	
						低血圧	18	6	中等度	ないとはいえない	回復	
						不安定狭心症	25	7	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	57	10	中等度	なし	回復	
						狭心症	90	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	263	2	中等度	なし	回復	
						歯の障害	272	2	中等度	なし	回復	
	4140	78	女	ヒスパニック系	25-50	肺炎	73	11	重度	なし	回復	
						心不全	96	8	重度	なし	回復	
						心不全	118	15	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	125	8	重度	なし	回復	
						脳血管障害	125	8	重度	なし	回復	
	4147	79	男	白人	25-50	心不全	111	10	中等度	なし	回復	
	4149	76	男	白人	25-50	不安定狭心症	146	29	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	215	2	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	228	16	重度	なし	回復	
	4157	53	男	白人	25-50	冠血管造影	221	6	中等度	なし	回復	
						狭心症	221	6	中等度	なし	回復	
	4166	49	男	ヒスパニック系	25-50	狭心症	172	4	中等度	なし	回復	
	4177	75	男	白人	25-50	冠動脈疾患	10	7	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	10	7	中等度	なし	回復	
						胸水	25	2	中等度	なし	回復	
						心不全	40	4	中等度	なし	回復	
	4199	73	男	ヒスパニック系	25-50	不安定狭心症	8	7	重度	なし	回復	
	4211	84	女	白人	25-50	失神	468		中等度	なし	未回復	
						胸水	475	15	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	475	15	軽度	なし	回復	
						頸動脈狭窄	475	15	軽度	なし	回復	
	4212	66	男	白人	25-50	狭心症	6	1	中等度	なし	回復	
	4214	68	男	白人	25-50	脳症	99	14	中等度	なし	回復	
	4223	63	男	黒人	25-50	狭心症	13	4	重度	なし	回復	
	4224	71	男	白人	25-50	心不全	11	21	中等度	なし	回復	
						貧血	11	21	中等度	なし	回復	
	4225	68	女	白人	25-50	心筋梗塞	321	9	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	356	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	534	9	中等度	なし	回復	
						心不全	534	9	中等度	なし	回復	
	4227	54	男	白人	25-50	植込み型除細動器挿入	14	4	中等度	なし	回復	
						心室性頻脈	14	4	中等度	なし	回復	
	4237	74	女	白人	25-50	狭心症	187	17	中等度	なし	回復	
	4241	57	男	白人	25-50	冠血管造影	27		中等度	なし	未回復	
						心筋虚血	27		中等度	なし	未回復	
						待機的血行再建	82	8	中等度	なし	回復	
						レスパイトケア	169	28	軽度	なし	回復	
	4244	52	男	白人	25-50	待機的血行再建	54	1	中等度	なし	回復	
	4246	75	女	白人	25-50	壊疽	290	59	中等度	なし	回復	
	4252	74	男	白人	25-50	糖尿病	63	12	重度	なし	回復	
						糖尿病	169	48	重度	なし	回復	
						左室不全	181	5	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	187	30	重度	なし	回復	
	4253	62	男	白人	25-50	房室ブロック	124	14	重度	なし	回復	
	4255	61	男	白人	25-50	回転性めまい	16	14	軽度	なし	回復	
						失神	16	14	軽度	なし	回復	
						心室性頻脈	20	10	重度	なし	回復	
	4268	50	女	混血	25-50	高血糖	480	10	中等度	なし	回復	
	4269	47	男	白人	25-50	新生物	323	110	重度	なし	回復	中止
	4276	62	女	白人	25-50	冠血管造影	195	33	軽度	なし	回復	
	4278	56	男	白人	25-50	待機的血行再建	16	3	中等度	なし	回復	
	4279	74	男	白人	25-50	筋肉痛	22	3	中等度	なし	回復	
						心不全	22	3	中等度	なし	回復	
						心不全	281	2	中等度	なし	回復	
	4281	78	男	白人	25-50	心筋梗塞	33	1	重度	なし	未回復	
						血小板減少症	275		中等度	ないとはいえない	未回復	
	4286	77	男	白人	25-50	新生物	2	2	重度	なし	回復	
						予定されていた手術	245	3	軽度	なし	回復	
	4294	75	女	白人	25-50	不安定狭心症	98	1	重度	なし	回復	
						高血圧	98	4	重度	なし	回復	
	4300	50	男	白人	25-50	狭心症	32	11	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	68	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	94	9	軽度	なし	回復	
	4306	75	女	白人	25-50	突然死	191	1	重度	なし	回復*	
	4315	58	男	白人	25-50	肺気腫	5		軽度	なし	未回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						無気肺	5		軽度	なし	未回復	
						呼吸困難	17	6	重度	なし	回復	
						動脈瘤	162	89	軽度	なし	回復	
	4325	78	男	白人	25-50	左室不全	15	7	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	15	7	重度	なし	回復	
	4331	55	男	白人	25-50	不安定狭心症	413	15	軽度	なし	回復	
	4332	79	女	白人	25-50	上室性頻脈	18	1	重度	なし	回復	
						心不全	204	11	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	402	14	軽度	なし	回復	
	4333	50	男	ヒスパニック系	25-50	不安定狭心症	94	3	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	173	5	重度	なし	回復	
						心房細動	188	1	中等度	なし	回復	
						心房細動	197	1	中等度	なし	回復	
						心筋症	204		重度	なし	未回復	
						呼吸困難	204	9	中等度	なし	回復	
						心筋症	210	3	重度	なし	回復	
						狭心症	222	3	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	264	3	中等度	なし	回復	
						心不全	420	4	重度	なし	回復	
	4335	67	男	ロシア人	25-50	待機的血行再建	10	1	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	10	2	重度	なし	回復	
						膵炎	251	7	重度	ないとはいえない	回復	
	4340	47	男	白人	25-50	待機的血行再建	84	8	中等度	なし	回復	
						蜂巣炎	410	13	中等度	なし	回復	
	4353	61	女	白人	25-50	心房細動	203	3	軽度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	408		重度	なし	未回復	
	4354	66	男	白人	25-50	不安定狭心症	50	22	重度	なし	回復	
						心不全	71	1	重度	なし	回復	
	4358	72	男	白人	25-50	待機的血行再建	183	8	中等度	なし	回復	
						骨障害	416	8	中等度	なし	回復	
	4360	62	男	白人	25-50	心筋梗塞	37	9	中等度	なし	回復	
						上室性不整脈	56	17	中等度	なし	回復	
	4363	69	男	混血	25-50	不安定狭心症	99	5	中等度	なし	回復	
						失神	224	3	中等度	なし	回復	
	4379	92	男	白人	25-50	心筋梗塞	100	4	軽度	なし	回復	
	4387	72	男	白人	25-50	狭心症	29	7	軽度	なし	回復	
	4390	75	女	白人	25-50	心房細動	158	1	軽度	なし	回復	
	4393	75	女	白人	25-50	左室不全	4	10	重度	なし	回復	
						腎機能障害	45	10	重度	たぶんあり	回復	中止
	4395	75	女	白人	25-50	左室不全	130	4	重度	なし	回復	
	4413	57	男	白人	25-50	冠血管造影	187	2	軽度	なし	回復	
						浮動性めまい	459	32	軽度	ないとはいえない	回復	
	4424	81	男	白人	25-50	狭心症	156	4	軽度	なし	回復	
						左室不全	213	4	軽度	なし	回復	
						左室不全	245	10	中等度	なし	回復	
	4426	54	男	ヒスパニック系	25-50	気管支炎	373	12	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	4429	56	男	白人	25-50	不安定狭心症	71	25	中等度	なし	回復	
						狭心症	258	4	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	405	2	中等度	なし	回復	
						心不全	406	9	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	414	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	423	15	重度	なし	回復	
						深部静脈血栓症	469	2	軽度	なし	回復	
						肺線維症	479		軽度	なし	未回復	
						左室不全	479	2	軽度	なし	回復	
						上室性頻脈	479	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	479	2	軽度	なし	回復	
						下痢	484	5	中等度	なし	回復	
						嚥下障害	484	14	中等度	なし	回復	
						消化不良	486		中等度	なし	未回復	
						狭心症	492	1	軽度	なし	回復	
						心不全	492	5	中等度	なし	回復	
	4430	78	男	白人	25-50	失神	116	13	重度	ないとはいえない	回復	
						徐脈	116	15	重度	ないとはいえない	回復	
						心室性不整脈	116	15	重度	ないとはいえない	回復	
						不安定狭心症	116	18	軽度	なし	回復	
						失神	129	6	重度	ないとはいえない	回復	
						心室性頻脈	187	2	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	203	6	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	250	3	重度	ないとはいえない	回復	
						脱水	369	17	中等度	なし	回復	
						心不全	474	5	中等度	なし	回復	
	4435	69	男	白人	25-50	無力症	2	19	重度	なし	回復	
	4453	77	男	白人	25-50	不安定狭心症	266	6	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	316	8	重度	なし	回復	
	4454	70	男	白人	25-50	不安定狭心症	3	3	重度	なし	回復	
	4460	55	男	白人	25-50	上室性頻脈	237	15	重度	なし	回復	
	4464	63	女	白人	25-50	脳血管障害	6	14	中等度	なし	回復	
						左室不全	233	24	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	363	15	中等度	なし	回復	
	4467	55	男	白人	25-50	呼吸困難	25	5	重度	なし	回復	
						心不全	25	5	重度	なし	回復	
						失神	63	1	重度	ないとはいえない	回復	中止
						心不全	103	7	中等度	なし	回復	
	4471	62	男	ヒスパニック系	25-50	心筋梗塞	493		中等度	なし	未回復	
	4473	57	男	白人	25-50	心停止	46	2	重度	なし	回復	
						低血圧	46	2	重度	なし	回復	
	4474	55	男	ヒスパニック系	25-50	狭心症	6	7	中等度	なし	回復	
	4483	63	男	白人	25-50	突然死	258	1	重度	なし	回復*	
	4491	64	男	白人	25-50	水腎症	205	11	重度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	229	16	中等度	なし	回復	
	4494	76	男	ヒスパニック系	25-50	胆嚢炎	2	3	重度	ないとはいえない	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	4	1	重度	なし	回復	
	4496	75	男	ヒスパニック系	25-50	心室細動	6	1	重度	なし	回復	
	4497	65	男	白人	25-50	待機的血行再建	9	1	重度	なし	回復	
						心房細動	101	29	軽度	なし	回復	
						狭心症	134	3	中等度	なし	回復	
						上室性不整脈	134	3	中等度	なし	回復	
						上室性不整脈	183	2	中等度	なし	回復	
						心不全	183	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	353	3	軽度	なし	回復	
						浮動性めまい	353	3	軽度	なし	回復	
	4501	65	男	白人	25-50	左室不全	1	1	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	10	5	中等度	なし	回復	
	4506	55	男	白人	25-50	心不全	22	16	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	37	3	中等度	なし	回復	
	4509	53	男	白人	25-50	冠動脈疾患	189	3	軽度	なし	回復	
	4511	77	男	白人	25-50	冠血管造影	181	3	中等度	なし	回復	
						レスパイトケア	362	4	軽度	なし	回復	
	4517	49	男	ケープカラード	25-50	心筋梗塞	8	10	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	8	10	重度	なし	回復	
	4521	56	男	白人	25-50	不安定狭心症	29	31	中等度	なし	回復	
	4523	71	女	白人	25-50	突然死	196	1	重度	なし	回復*	
	4527	77	女	白人	25-50	嘔吐	361	2	中等度	なし	回復	
						胃腸炎	361	4	中等度	なし	回復	
	4534	70	男	白人	25-50	突然死	315	1	重度	なし	回復*	
	4536	79	女	白人	25-50	左室不全	115	6	重度	なし	回復	
						左室不全	152	18	重度	なし	回復	
	4537	62	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	17	2	軽度	なし	回復	
	4541	76	女	白人	25-50	血管障害	118	85	重度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	182	80	重度	なし	回復	
						心不全	183	20	重度	なし	回復	
	4543	58	女	白人	25-50	失神	67	15	軽度	なし	回復	
						植込み型除細動器挿入	67	15	中等度	なし	回復	
						突然死	252	1	重度	なし	回復*	
	4554	58	男	白人	25-50	心筋梗塞	1	1	重度	ないとはいえない	回復	
						心不全	1	1	重度	ないとはいえない	回復	
	4556	61	男	白人	25-50	悪性新生物	290		重度	なし	未回復	
	4558	55	男	白人	25-50	呼吸困難	35	4	中等度	なし	回復	
						左室不全	35	4	中等度	なし	回復	
						左室不全	40	10	中等度	なし	回復	
						心不全	313	12	中等度	なし	回復	
						心不全	334	4	重度	なし	回復	
						心不全	338	29	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	351	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	356	1	重度	なし	回復	
	4560	65	男	白人	25-50	心室性不整脈	185	10	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	345	5	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	360	4	中等度	なし	回復	
	4561	70	男	白人	25-50	左室不全	22	15	重度	なし	回復	
						上室性頻脈	164	10	重度	なし	回復	
						房室ブロック	164	10	重度	なし	回復	
						左室不全	352	28	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	352	28	重度	なし	回復	
						心不全	442	45	重度	なし	回復	
	4562	87	女	白人	25-50	心不全	32	8	重度	なし	回復	
						心不全	269	13	重度	なし	回復	
						突然死	281	1	重度	なし	回復*	
	4565	72	男	白人	25-50	狭心症	52	18	重度	なし	回復	中止
						待機的血行再建	52	18	重度	なし	回復	中止
	4570	77	男	白人	25-50	腎機能障害	5	10	軽度	なし	回復	
	4574	65	男	白人	25-50	心筋梗塞	2	1	重度	なし	回復	
	4583	72	女	白人	25-50	突然死	252	1	重度	なし	未回復	
	4586	62	男	白人	25-50	心房細動	135	21	中等度	なし	回復	
						心房細動	162	4	中等度	なし	回復	
						左室不全	516		重度	なし	未回復	
						不安定狭心症	516		重度	なし	未回復	
	4592	51	男	白人	25-50	心筋梗塞	111	2	重度	なし	回復	
	4594	54	男	白人	25-50	待機的血行再建	46	5	軽度	なし	回復	
	4597	81	男	白人	25-50	心不全	70	5	軽度	なし	回復	
						突然死	91	1	重度	なし	回復*	
	4603	45	男	白人	25-50	待機的血行再建	280	15	重度	なし	回復	
	4604	72	男	白人	25-50	狭心症	1	8	重度	なし	回復	
	4607	77	男	白人	25-50	心筋虚血	153	3	重度	なし	回復	
						尿閉	234	16	重度	なし	回復	
						良性前立腺肥大症	234	16	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	337	14	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	381	6	重度	なし	回復	
	4608	70	男	白人	25-50	心筋梗塞	58	5	重度	なし	回復	
	4611	57	男	白人	25-50	心不全	38	6	中等度	なし	回復	
						悪性新生物	337	26	中等度	なし	回復	中止
	4619	72	男	白人	25-50	尿閉	37	3	中等度	なし	回復	
	4621	53	男	白人	25-50	狭心症	4	4	重度	なし	回復	
	4624	56	男	ラテンアメリカ系	25-50	狭心症	11	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	69	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	103	3	中等度	なし	回復	
	4627	70	女	白人	25-50	高カリウム血症	173	5	重度	たぶんあり	回復	中止
	4640	68	女	白人	25-50	心不全	38	6	中等度	ないとはいえない	回復	
	4641	74	女	白人	25-50	心不全	443	18	重度	なし	回復	
						肺炎	443	18	重度	なし	回復	
	4643	71	男	白人	25-50	間欠性跛行	150	4	軽度	なし	回復	
						糖尿病	150	4	重度	なし	回復	
						心不全	458	3	重度	なし	回復	
	4647	54	女	白人	25-50	心膜炎	4	5	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	4649	62	男	白人	25-50	心筋梗塞	194	17	重度	なし	回復	
	4654	57	男	ヒスパニック系	25-50	心室性頻脈	3	1	重度	なし	回復	
						心室細動	5	1	重度	なし	回復	
						心室細動	9	1	重度	なし	回復	
						心室細動	18	1	重度	なし	回復	
						心室細動	20	1	重度	なし	回復	
						心室細動	21	1	重度	なし	未回復	
	4657	76	男	ヒスパニック系	25-50	左室不全	1	8	重度	なし	回復	中止
						末梢動脈血栓症	3		中等度	なし	未回復	
	4658	83	女	ヒスパニック系	25-50	脳血管障害	21		重度	なし	未回復	中止
						心停止	21	1	重度	なし	回復	中止
						肺炎	23		重度	なし	未回復	
	4663	53	男	白人	25-50	冠血管造影	66	16	中等度	なし	回復	
	4671	73	女	白人	25-50	徐脈	102	10	中等度	なし	回復	
						突然死	141	1	重度	なし	回復*	
	4681	55	男	白人	25-50	脳血管障害	465	9	中等度	なし	回復	
	4684	71	男	白人	25-50	不安定狭心症	23	1	重度	なし	回復	
	4686	65	男	白人	25-50	呼吸困難	4	6	軽度	ないとはいえない	回復	
						心不全	356	51	重度	なし	回復	
	4693	60	男	白人	25-50	上室性頻脈	464	2	重度	なし	回復	
						動悸	464	2	重度	なし	回復	
						浮動性めまい	464	2	重度	なし	回復	
	4699	64	男	白人	25-50	失神	359	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	359	4	中等度	なし	回復	
	4705	76	男	白人	25-50	心筋梗塞	121	13	中等度	なし	回復	
	4710	46	男	白人	25-50	狭心症	26	5	中等度	なし	回復	
						狭心症	41	1	中等度	なし	回復	
	4713	72	男	白人	25-50	薬物乱用	274	2	軽度	なし	回復	
	4714	44	男	アラビア人	25-50	狭心症	59	6	中等度	なし	回復	
						肺炎	121	16	中等度	なし	回復	
	4717	54	男	白人	25-50	突然死	266	1	重度	なし	回復*	
	4738	35	男	混血	25-50	冠血管造影	8	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	20	14	中等度	なし	回復	
	4745	52	男	白人	25-50	予定されていた手術	356	3	中等度	なし	回復	
	4750	66	男	白人	25-50	心不全	280	68	中等度	なし	回復	
	4752	71	男	白人	25-50	待機的血行再建	62	22	重度	なし	回復	
						骨痛	131	4	軽度	なし	回復	
						膀胱癌	220	5	重度	なし	回復	
						膀胱癌	334		重度	なし	未回復	
	4760	71	男	白人	25-50	高カリウム血症	8		軽度	たぶんあり	未回復	中止
	4763	41	男	白人	25-50	冠血管造影	42	2	軽度	なし	回復	
	4768	63	男	白人	25-50	肺炎	13	7	中等度	なし	回復	
						新生物	208	12	中等度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	246	31	重度	なし	回復	
	4773	80	男	白人	25-50	良性前立腺肥大症	124	4	中等度	なし	回復	
	4777	57	男	白人	25-50	心筋梗塞	25	8	重度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心筋梗塞	119	12	中等度	なし	回復	
						放射線核種血管造影	185	1	軽度	なし	回復	
	4779	64	女	白人	25-50	冠血管造影	22	14	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	22	14	重度	なし	回復	
	4783	69	女	白人	25-50	心筋梗塞	12	4	中等度	なし	回復	
	4784	47	男	白人	25-50	狭心症	71	1	中等度	なし	回復	
	4785	72	男	白人	25-50	十二指腸炎	43	9	重度	なし	回復	
						レスパイトケア	113	28	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	314	28	軽度	なし	回復	
	4793	49	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	26	1	中等度	なし	回復	
	4794	47	男	白人	25-50	冠血管造影	7	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	7	2	中等度	なし	回復	
	4798	67	男	白人	25-50	不安定狭心症	177	7	軽度	なし	回復	
						片麻痺	245		重度	なし	未回復	中止
						脳血管障害	245	13	重度	なし	回復	中止
	4801	64	女	白人	25-50	突然死	44	1	重度	なし	回復*	
	4807	46	男	白人	25-50	心筋梗塞	315	9	重度	なし	回復	
						冠血管造影	394	6	軽度	なし	回復	
	4808	63	男	白人	25-50	心不全	14	1	重度	なし	回復	
	4809	47	女	白人	25-50	冠血管造影	87	6	中等度	なし	回復	
						甲状腺機能亢進症	105	47	中等度	ないとはいえない	回復	
	4811	58	男	白人	25-50	植込み型除細動器挿入	24	19	中等度	なし	回復	
	4813	63	女	白人	25-50	突然死	104	1	重度	なし	回復*	
	4823	62	女	白人	25-50	腎結石症	36	18	中等度	なし	回復	
	4826	57	男	白人	25-50	動脈硬化症	237	24	中等度	なし	回復	
	4828	57	男	白人	25-50	心筋梗塞	242	21	重度	なし	回復	
	4833	62	女	白人	25-50	心不全	9	1	中等度	なし	回復	
						低血圧	9	1	中等度	なし	回復	
						無力症	15	17	重度	なし	回復	
						心不全	108	1	重度	なし	回復	
						心不全	108	1	重度	なし	回復	
	4840	69	女	白人	25-50	胃腸出血	80	22	重度	なし	回復	
						胃潰瘍	80	22	重度	なし	回復	
	4841	62	女	白人	25-50	狭心症	300	3	軽度	なし	回復	
						感覚鈍麻	443	2	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	445	10	中等度	なし	回復	
	4846	64	男	白人	25-50	冠血管造影	60	5	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	60	5	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	131	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	131	4	中等度	なし	回復	
	4849	73	男	白人	25-50	末梢血管障害	118	12	重度	なし	回復	
						肺炎	125	5	重度	なし	回復	
	4850	56	女	白人	25-50	不安定狭心症	105	3	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	117	30	重度	なし	回復	
						胸骨創感染	125	22	重度	なし	回復	
	4855	59	女	ヒスパニック系	25-50	血腫	-3	10	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						貧血	-3	10	重度	なし	回復	
						左室不全	120	6	重度	なし	回復	
	4857	68	女	白人	25-50	心不全	509		重度	なし	未回復	
	4858	52	男	白人	25-50	心室性頻脈	54	47	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	62	1	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	90	1	重度	なし	回復	
						心不全	111	11	中等度	なし	回復	
						発熱	133	7	中等度	なし	回復	
						敗血症	140	23	中等度	なし	回復	
						軟部組織感染	181	17	重度	なし	回復	
	4861	63	男	白人	25-50	胸水	49	12	中等度	なし	回復	
						心膜炎	49	12	中等度	なし	回復	
						胸水	73	19	中等度	なし	回復	
	4862	61	男	白人	25-50	心筋梗塞	3	2	重度	なし	回復	
						消化不良	25	9	中等度	ないとはいえない	回復	
	4866	47	男	白人	25-50	待機的血行再建	8	3	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	8	4	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	466	3	中等度	なし	回復	
	4869	73	男	白人	25-50	突然死	78	1	重度	なし	回復*	
	4880	80	男	白人	25-50	待機的血行再建	10	2	軽度	なし	回復	
	4883	71	男	白人	25-50	心筋梗塞	12	11	中等度	なし	回復	
						予定されていた手術	147	7	中等度	なし	回復	
	4887	55	男	白人	25-50	発疹	3	4	中等度	たぶんあり	回復	中止
	4888	72	男	白人	25-50	左室不全	175	3	重度	なし	回復	
	4891	66	男	白人	25-50	狭心症	172	14	中等度	なし	回復	
	4898	65	男	ヒスパニック系	25-50	不安定狭心症	15	18	重度	なし	回復	
						吐血	240		重度	なし	未回復	
						不安定狭心症	240		重度	なし	未回復	
						心停止	242	1	重度	なし	回復	
	4899	61	男	ヒスパニック系	25-50	脳出血	25	1	重度	ないとはいえない	回復	
	4901	77	男	白人	25-50	心停止	1	1	重度	なし	回復	
	4909	69	男	白人	25-50	心不全	13	5	中等度	なし	回復	
						末梢性浮腫	13	5	中等度	なし	回復	
						心不全	22	9	中等度	なし	回復	
						末梢性浮腫	22	9	中等度	なし	回復	
						突然死	169	1	重度	なし	回復*	
	4913	79	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	20	10	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	39	8	中等度	なし	回復	
						左室不全	144	4	重度	なし	回復	
	4925	82	男	白人	25-50	不安定狭心症	116	6	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	161	5	重度	なし	回復	
	4926	70	男	白人	25-50	心筋梗塞	12	4	中等度	なし	回復	
						背部痛	84	106	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	187	17	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	187	17	中等度	なし	回復	
						心不全	346	11	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心筋梗塞	391	6	中等度	なし	回復	
						心不全	391	6	中等度	なし	回復	
	4933	53	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	259	1	軽度	なし	回復	
	4937	49	女	白人	25-50	心筋梗塞	85	1	重度	なし	回復	
						心室細動	85	1	重度	なし	回復	
						心停止	85	1	重度	なし	回復	
						冠血管造影	90	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	94	1	重度	なし	回復	
	4939	62	男	白人	25-50	不安定狭心症	23	1	重度	なし	回復	
						不安	47	2	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	250	3	重度	なし	回復	
	4941	59	男	白人	25-50	末梢動脈血栓症	8	172	軽度	なし	回復	
						狭心症	14	1	軽度	なし	回復	
						心不全	16	14	軽度	なし	回復	
						狭心症	179	58	中等度	なし	回復	
						狭心症	250	11	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	250	11	中等度	なし	回復	
						末梢血管障害	250	11	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	260	1	重度	なし	回復	
	4943	64	女	白人	25-50	心不全	15	20	軽度	なし	回復	
	4947	77	女	白人	25-50	高血圧	86	10	中等度	ないとはいえない	回復	
	4950	54	男	黒人	25-50	待機的血行再建	91	18	中等度	なし	回復	
	4951	69	男	白人	25-50	胃腸出血	108	16	中等度	なし	回復	
	4953	68	女	白人	25-50	冠動脈疾患	17		重度	なし	未回復	中止
	4959	54	女	ヒスパニック系	25-50	待機的血行再建	160	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	160	1	重度	なし	回復	
						関節炎	213	5	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	213	5	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	245	9	重度	なし	回復	
						心不全	247	7	重度	なし	回復	
	4961	59	男	白人	25-50	心不全	421	17	重度	なし	回復	
						肺炎	421	17	重度	なし	回復	
	4962	86	女	白人	25-50	気管支炎	112	22	中等度	なし	回復	
						心不全	112	22	中等度	なし	回復	
						過敏症	154	23	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	154	23	中等度	なし	回復	
						失神	308	16	中等度	なし	回復	
	4965	63	男	白人	25-50	心不全	76	9	重度	なし	回復	
						心房細動	76	9	重度	なし	回復	
	4973	56	男	白人	25-50	冠血管造影	23	3	中等度	なし	回復	
						心臓負荷試験	23	3	中等度	なし	回復	
	4976	52	女	白人	25-50	鼻出血	14	3	中等度	なし	回復	
						失神	32	2	中等度	なし	回復	
	4985	65	男	白人	25-50	冠血管造影	50	3	軽度	なし	回復	
	4988	73	男	白人	25-50	貧血	44	2	中等度	なし	回復	
						貧血	99	2	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	358	3	重度	なし	回復	
						貧血	358	3	重度	なし	回復	
						貧血	393	2	重度	なし	回復	
	4989	53	男	白人	25-50	狭心症	17	34	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	50	3	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	130	5	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	220	3	重度	なし	回復	
						狭心症	225	3	重度	なし	回復	
	4997	66	女	白人	25-50	肺炎	6	11	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	15	2	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	248	4	中等度	なし	回復	
	4998	58	女	白人	25-50	待機的血行再建	2	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	2	2	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	19	4	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	73	158	中等度	なし	回復	
						敗血症	78	11	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	166	1	中等度	なし	回復	
	5006	55	男	白人	25-50	突然死	382	1	重度	なし	回復*	
	5013	67	男	白人	25-50	冠血管造影	38	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	115	9	重度	なし	回復	
	5014	71	男	白人	25-50	不安定狭心症	29	7	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	60	23	重度	なし	回復	中止
						冠血管造影	62		重度	なし	未回復	
						待機的血行再建	71		重度	なし	未回復	
	5020	60	男	ヒスパニック系	25-50	非心臓性胸痛	149	2	中等度	なし	回復	
	5024	77	女	イラン人	25-50	非心臓性胸痛	124	4	重度	なし	回復	
						狭心症	221	2	中等度	なし	回復	
						下痢	270	5	中等度	なし	回復	
						腹痛	270	5	中等度	なし	回復	
						心不全	355	3	重度	なし	回復	
	5036	62	男	白人	25-50	左室不全	26	17	重度	なし	回復	
	5042	69	男	白人	25-50	心不全	58	10	重度	ないとはいえない	回復	
						腎機能障害	58	10	重度	ないとはいえない	回復	
						心不全	248	5	重度	なし	回復	
						直腸出血	290	6	重度	なし	回復	
	5044	64	男	白人	25-50	狭心症	106	11	重度	なし	回復	
	5045	67	男	白人	25-50	心不全	420	16	中等度	なし	回復	
	5050	65	男	白人	25-50	心不全	55	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	184	3	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	184	3	中等度	なし	回復	
						心不全	184	3	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	208	8	重度	なし	回復	
						心不全	219	2	中等度	なし	回復	
						突然死	239	1	重度	なし	回復*	
	5053	78	男	フィリピン人	25-50	狭心症	37	7	重度	なし	回復	
						敗血症	44	12	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	96	5	重度	なし	回復	
	5057	63	男	ヒスパニック系	25-50	冠血管造影	152	3	重度	なし	回復	
	5061	72	男	白人	25-50	冠動脈疾患	370	23	中等度	なし	回復	
	5069	67	女	白人	25-50	胃炎	26	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	29	20	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	74	19	重度	なし	回復	
						頭痛	215	11	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	215	11	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	270	8	重度	なし	回復	中止
						片麻痺	270	8	重度	なし	回復	中止
	5074	70	女	ヒスパニック系	25-50	低血糖症	11	5	重度	なし	回復	
	5078	73	男	白人	25-50	突然死	41	1	重度	なし	回復*	
	5079	41	男	白人	25-50	冠血管造影	44	2	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	44	2	軽度	なし	回復	
						心室性頻脈	145	1	中等度	なし	回復	
	5084	69	女	白人	25-50	肛門直腸障害	176	5	中等度	なし	回復	
						ヘルニア	233	2	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	348	6	重度	なし	回復	
						尿路感染	348	6	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	432	6	重度	なし	回復	
	5086	72	男	白人	25-50	心筋梗塞	221	21	中等度	なし	回復	
						心室性頻脈	223	1	軽度	なし	回復	
						左室不全	223	7	重度	なし	回復	
						腎機能障害	223	17	軽度	なし	回復	
						心不全	299	14	重度	なし	回復	
	5099	52	男	白人	25-50	レスパイトケア	18	20	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	70	5	軽度	なし	回復	
	5100	68	男	白人	25-50	冠血管造影	41	11	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	84	9	中等度	なし	回復	
	5103	74	男	白人	25-50	不安定狭心症	54	5	中等度	なし	回復	
	5106	80	女	白人	25-50	脳血管障害	31	12	重度	なし	回復	
	5108	83	男	白人	25-50	心不全	-12	49	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	37		重度	なし	未回復	
	5113	76	女	白人	25-50	心不全	7	9	重度	なし	回復	中止
	5115	45	男	白人	25-50	心室性頻脈	3	1	重度	ないとはいえない	回復	
						冠血管造影	386	2	軽度	なし	回復	
	5118	69	男	白人	25-50	心筋梗塞	195	6	重度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	195	6	重度	なし	回復	
						房室ブロック	195	6	重度	なし	回復	
	5120	67	女	白人	25-50	左室不全	335	15	重度	なし	回復	
	5121	65	男	白人	25-50	待機的血行再建	314	8	重度	なし	回復	
	5125	75	男	白人	25-50	心筋梗塞	338	3	重度	なし	回復	
	5133	86	男	白人	25-50	左室不全	-3	17	重度	なし	回復	
						低血圧	13	3	重度	ないとはいえない	回復	中止
						心房細動	287		軽度	なし	未回復	
						心不全	287	3	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	5143	61	男	白人	25-50	心室細動	3	2	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	3	2	重度	なし	回復	
						心不全	50	6	中等度	なし	回復	
	5149	41	男	白人	25-50	膵炎	240	7	中等度	なし	回復	
	5152	38	男	白人	25-50	不安定狭心症	167	5	中等度	なし	回復	
	5155	76	男	白人	25-50	血小板減少症	22	62	中等度	なし	回復	
	5156	54	男	白人	25-50	回転性めまい	262	9	中等度	なし	回復	
	5158	68	女	白人	25-50	胃炎	1	6	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	156	6	重度	なし	回復	中止
						血液量減少症	161		重度	なし	未回復	
						後腹膜出血	161		重度	なし	未回復	
						循環虚脱	161		重度	なし	未回復	
						心房細動	161		中等度	なし	未回復	
	5159	59	女	白人	25-50	貧血	3	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	23	4	重度	なし	回復	
						左室不全	40	30	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	40	30	重度	なし	回復	
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	43	9	重度	ないとはいえない	回復	中止
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43	9	重度	ないとはいえない	回復	中止
						高ビリルビン血症	43	9	重度	ないとはいえない	回復	
						高ビリルビン血症	43	9	重度	ないとはいえない	回復	
						動脈硬化症	69	1	重度	なし	回復	
	5163	50	女	白人	25-50	不安定狭心症	103	24	重度	なし	回復	
	5164	63	女	白人	25-50	突然死	196	1	重度	なし	回復*	
	5170	83	男	白人	25-50	肺気腫	330	36	中等度	なし	回復	
	5175	37	男	白人	25-50	心筋梗塞	144	2	重度	なし	回復	
						心不全	144	2	重度	なし	回復	
	5178	76	女	白人	25-50	狭心症	43	41	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	81	3	重度	なし	回復	
	5188	76	女	白人	25-50	脳症	21	17	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	78	12	重度	なし	回復	
						失神	112	372	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	112	372	中等度	なし	回復	
						高血圧	365	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	477	7	中等度	なし	回復	
	5189	70	男	白人	25-50	心不全	10	3	中等度	なし	回復	
						心房細動	10	3	中等度	なし	回復	
						リンパ節症	89		中等度	なし	未回復	
	5194	71	女	白人	25-50	心筋虚血	267	15	中等度	なし	回復	
	5196	76	女	白人	25-50	心筋梗塞	3	7	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	20	3	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	33		重度	なし	未回復	
						心房細動	36	1	重度	なし	回復	
	5198	45	男	白人	25-50	十二指腸炎	82	9	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	100	12	軽度	なし	回復	
	5203	66	男	ヒスパニック系	25-50	心室細動	25	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	5208	50	男	白人	25-50	心室細動	8	1	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	8	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	61	20	重度	なし	回復	
	5210	71	男	白人	25-50	心房細動	10	1	中等度	なし	回復	
						起立性低血圧	14	2	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	14	2	中等度	なし	回復	
	5217	76	女	白人	25-50	狭心症	6	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	28	11	中等度	なし	回復	
	5221	79	男	白人	25-50	腎機能障害	224	110	重度	ないとはいえない	回復	
						甲状腺機能亢進症	317	17	重度	ないとはいえない	回復	
						骨障害	317	17	重度	ないとはいえない	回復	
	5225	52	女	ヒスパニック系	25-50	感染	167	4	中等度	なし	回復	
	5234	76	男	白人	25-50	動悸	46		中等度	なし	未回復	
						心不全	106		中等度	なし	未回復	
						冠動脈疾患	171		中等度	なし	未回復	
						心筋梗塞	253	1	重度	なし	回復	
						嘔吐	347		軽度	なし	未回復	
						腎機能障害	364		中等度	なし	未回復	
						脱水	364		中等度	なし	未回復	
						心不全	480	4	中等度	なし	回復	
	5235	59	男	白人	25-50	待機的血行再建	5	1	重度	なし	回復	
	5238	46	男	白人	25-50	待機的血行再建	294	3	軽度	なし	回復	
	5243	52	男	ヒスパニック系	25-50	待機的血行再建	211	22	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	343	23	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	350	1	重度	なし	回復	
						心不全	350	4	重度	なし	回復	
	5246	78	女	ヒスパニック系	25-50	胆石症	168	2	中等度	なし	回復	
	5249	72	男	白人	25-50	心筋梗塞	31	6	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	89	121	中等度	ないとはいえない	回復	
						悪性新生物	293		中等度	なし	未回復	
						気胸	325		重度	なし	未回復	
	5259	81	男	白人	25-50	脳出血	203	2	重度	なし	回復	
	5262	52	男	白人	25-50	心停止	16	1	重度	なし	回復	
	5266	62	男	混血	25-50	冠血管造影	47	3	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	52	2	中等度	なし	回復	
	5269	82	男	白人	25-50	狭心症	19	8	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	19	8	重度	なし	回復	
						左室不全	188	1	重度	なし	回復	
	5274	77	男	白人	25-50	突然死	3	1	重度	なし	回復*	
	5283	81	女	白人	25-50	心不全	120		重度	なし	未回復	
						心筋梗塞	353		重度	なし	未回復	
	5286	62	女	白人	25-50	脳血管障害	18		重度	なし	未回復	中止
	5288	61	女	白人	25-50	乳腺炎	425	11	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	484	16	中等度	なし	回復	
	5290	46	男	白人	25-50	循環虚脱	37	3	重度	なし	回復	
						吐血	37	3	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	5293	50	女	白人	25-50	心筋虚血	15	4	重度	なし	回復	
	5299	61	男	白人	25-50	壊疽	101	20	中等度	なし	回復	
						壊疽	157	36	中等度	なし	回復	
	5301	72	男	白人	25-50	突然死	158	1	重度	なし	回復*	中止
	5314	80	男	白人	25-50	突然死	66	1	重度	なし	回復*	
	5331	78	女	白人	25-50	冠血管造影	8	2	重度	なし	回復	
						注射部位反応	8	6	中等度	なし	回復	
						貧血	13	3	中等度	なし	回復	
						左室不全	92	11	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	92	11	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	116	10	重度	なし	回復	
						緊急の血行再建	125	1	重度	なし	回復	
						心不全	125	1	重度	なし	回復	
	5332	90	女	白人	25-50	心不全	29	11	重度	なし	回復	
						狭心症	83	17	中等度	なし	回復	
						狭心症	118	11	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	118	11	中等度	なし	回復	
						心室細動	139	1	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	139	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	139	1	重度	なし	回復	
	5333	60	男	白人	25-50	心筋梗塞	12	4	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	287	23	重度	なし	回復	
	5337	60	男	白人	25-50	冠動脈疾患	203	3	軽度	なし	回復	
	5340	58	男	白人	25-50	心不全	28	12	中等度	なし	回復	
						狭心症	333	19	中等度	なし	回復	
	5345	66	男	白人	25-50	心不全	38	6	軽度	なし	回復	
	5349	78	女	白人	25-50	事故による骨折	373	6	重度	なし	回復	
						関節移植合併症	397	16	重度	なし	回復	
						治癒不良	397	16	重度	なし	回復	
						肺塞栓症	400	13	重度	なし	回復	
						術後出血	407	2	重度	なし	回復	
	5351	69	男	白人	25-50	心筋梗塞	75	4	重度	なし	回復	
	5358	51	男	白人	25-50	心筋梗塞	3	16	重度	なし	回復	
						血小板減少症	9	2	重度	ないとはいえない	回復	
	5360	83	男	白人	25-50	腹痛	156	2	中等度	なし	回復	
	5366	73	男	白人	25-50	脳血管障害	26	34	重度	なし	回復	中止
						突然死	59	1	重度	なし	回復*	
	5367	88	女	白人	25-50	突然死	240	1	重度	なし	回復*	
	5370	57	女	白人	25-50	冠血管造影	22	2	中等度	なし	回復	
	5373	63	女	白人	25-50	脳血管障害	32	32	重度	なし	回復	
						脳血管障害	88	7	重度	なし	回復	
	5376	63	男	白人	25-50	不安定狭心症	174	5	軽度	なし	回復	
	5377	61	男	ヒスパニック系	25-50	心筋虚血	98	2	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	281	2	重度	なし	回復	
						回転性めまい	368	9	重度	なし	回復	
	5390	61	男	白人	25-50	細菌感染	420		中等度	なし	未回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	5391	67	女	白人	25-50	虫垂炎	135	12	重度	なし	回復	
	5406	66	男	白人	25-50	不安定狭心症	192	4	軽度	ないとはいえない	回復	
	5409	76	男	白人	25-50	冠動脈疾患	35	9	重度	なし	回復	
						心房細動	39	4	重度	なし	回復	
	5415	45	男	ヒスパニック系	25-50	房室ブロック	385		中等度	なし	未回復	
						不整脈	385	1	中等度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	390		中等度	なし	未回復	
	5418	79	女	アジア人	25-50	狭心症	248	1	中等度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	248	1	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	248	1	中等度	なし	回復	
						洞不全症候群	248	1	中等度	なし	回復	
	5432	63	女	白人	25-50	血中乳酸脱水素酵素増加	96		軽度	なし	未回復	
						高ビリルビン血症	96		軽度	なし	未回復	
	5433	67	男	白人	25-50	待機的血行再建	135	13	重度	なし	回復	
	5438	84	女	白人	25-50	心不全	58	9	中等度	なし	回復	
						貧血	58	9	中等度	なし	回復	
	5453	65	男	白人	25-50	血栓性静脈炎	63	15	重度	なし	回復	
						静脈瘤	63	15	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	271	16	軽度	なし	回復	
	5456	45	男	白人	25-50	不安定狭心症	295	9	軽度	なし	回復	
	5459	43	女	白人	25-50	不安定狭心症	77	23	中等度	なし	回復	
	5461	77	女	白人	25-50	上室性頻脈	40	7	重度	なし	回復	
						心不全	40	7	重度	なし	回復	
						上室性頻脈	114	1	重度	なし	回復	
						上室性頻脈	283	1	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	287	2	中等度	なし	回復	
						上室性頻脈	306	8	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	306	8	中等度	なし	回復	
	5465	65	男	白人	25-50	冠血管造影	46	2	中等度	なし	回復	
	5471	70	女	白人	25-50	狭心症	74	1	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	118	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	118	2	中等度	なし	回復	
	5475	42	男	白人	25-50	不安定狭心症	12	1	中等度	なし	回復	
	5477	82	男	白人	25-50	脚ブロック	221		重度	なし	未回復	
						狭心症	221		重度	なし	未回復	
						呼吸困難	221		重度	なし	未回復	
						左室不全	221		重度	なし	未回復	
						心不全	221		重度	なし	未回復	
						白血球増加症	221		重度	なし	未回復	
						腎機能障害	227	9	重度	なし	回復	
						関節痛	230		重度	なし	未回復	
						心不全	362	1	重度	なし	回復	
	5478	76	女	白人	25-50	心筋梗塞	78	4	中等度	なし	回復	
	5481	78	男	白人	25-50	心筋梗塞	170	5	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	176	17	中等度	なし	回復	
						胃腸出血	192	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	5487	80	男	白人	25-50	食欲減退	30	93	中等度	なし	回復	
						体重減少	30	93	中等度	なし	回復	
						嚥下障害	30	93	中等度	なし	回復	
						腹痛	31	14	重度	なし	回復	
						無力症	31	14	重度	なし	回復	
						腹痛	63		重度	なし	未回復	
						胃腸出血	348	8	重度	なし	回復	
	5490	61	男	白人	25-50	不安定狭心症	20	1	中等度	なし	未回復	
						心不全	47	3	中等度	なし	回復	
	5493	62	男	混血	25-50	気管支炎	288	6	中等度	なし	回復	
	5495	61	女	混血	25-50	不安定狭心症	17	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	61	26	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	65	1	中等度	なし	回復	
						敗血症	77	10	中等度	なし	回復	
	5497	57	男	白人	25-50	心筋梗塞	309	1	重度	なし	回復	
	5498	43	男	白人	25-50	プロトロンビン量減少	224	5	重度	ないとはいえない	回復	
						脳血管障害	265	1	軽度	なし	回復	
						心房細動	274	1	軽度	なし	回復	
	5501	71	男	白人	25-50	冠動脈疾患	9	1	重度	なし	回復	
						心不全	9	1	重度	なし	回復	
						腎機能障害	9	1	重度	なし	回復	
	5507	79	女	白人	25-50	狭心症	11	9	中等度	なし	回復	
						心不全	11	9	中等度	なし	回復	
						心不全	27	1	中等度	なし	回復	
						心不全	33	1	軽度	なし	回復	
	5509	49	男	白人	25-50	心筋梗塞	98	8	重度	なし	回復	
	5515	62	男	混血	25-50	肺炎	8	8	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	20	4	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	75	21	重度	なし	回復	
	5516	58	男	白人	25-50	ヘルニア	153	20	重度	なし	回復	
						ヘルニア	168	1	重度	なし	回復	
	5523	74	女	白人	25-50	心不全	89		中等度	なし	未回復	
	5527	74	女	白人	25-50	呼吸困難	19	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	19	6	重度	なし	回復	
						狭心症	160		中等度	なし	未回復	
	5528	83	男	白人	25-50	心不全	428	8	重度	なし	回復	
	5533	45	男	白人	25-50	冠血管造影	268	2	中等度	なし	回復	
	5534	60	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	152	3	軽度	なし	回復	
						心房細動	159	2	中等度	なし	回復	
	5537	69	女	白人	25-50	膵炎	108	7	軽度	なし	回復	
						左室不全	133	11	重度	なし	回復	中止
	5540	53	男	白人	25-50	狭心症	75	4	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	204	36	中等度	なし	回復	
						狭心症	244	4	軽度	なし	回復	
	5544	93	男	白人	25-50	心不全	10	4	軽度	なし	回復	
						心房細動	10	4	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心房細動	10	4	軽度	なし	回復	
	5545	72	男	ヒスパニック系	25-50	心不全	82	6	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	309	18	重度	なし	回復	
	5547	60	男	ヒスパニック系	25-50	心筋梗塞	307	6	中等度	なし	回復	
	5563	45	男	白人	25-50	冠血管造影	6	1	軽度	なし	回復	
	5564	66	男	白人	25-50	冠血管造影	5	1	中等度	なし	回復	
	5566	65	男	白人	25-50	冠血管造影	13	3	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	13	3	中等度	なし	回復	
	5571	56	男	白人	25-50	心不全	47	7	中等度	なし	回復	
	5583	54	男	白人	25-50	心筋梗塞	174	3	重度	なし	回復	
	5588	62	男	白人	25-50	失神	8	5	重度	なし	回復	
						心室細動	8	5	重度	なし	回復	
	5607	69	男	白人	25-50	胃炎	4		中等度	ないとはいえない	未回復	中止
	5609	77	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	9	2	軽度	なし	回復	
						膀胱癌	86	1	軽度	なし	回復	
						狭心症	236	3	軽度	なし	回復	
						浮腫	244	2	軽度	ないとはいえない	回復	
						浮動性めまい	244	2	軽度	ないとはいえない	回復	
						浮動性めまい	244	2	軽度	ないとはいえない	回復	
						末梢性浮腫	244	2	軽度	ないとはいえない	回復	
						非心臓性胸痛	404	3	中等度	なし	回復	
						起立性低血圧	410	1	中等度	ないとはいえない	回復	
						浮動性めまい	410	1	中等度	ないとはいえない	回復	
						血液量減少症	410	2	中等度	ないとはいえない	回復	
	5610	62	男	白人	25-50	冠動脈疾患	43	5	中等度	なし	回復	
	5613	71	男	白人	25-50	肺塞栓症	18	22	重度	なし	回復	
	5615	50	男	白人	25-50	脳出血	46	23	重度	なし	回復	
	5618	54	男	白人	25-50	不安定狭心症	3	2	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	245	24	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	245	24	中等度	なし	回復	
	5620	72	男	白人	25-50	冠動脈疾患	21	21	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	21	21	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	248	24	中等度	なし	回復	
						狭心症	248	24	中等度	なし	回復	
	5623	62	男	白人	25-50	不安定狭心症	62	18	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	428		中等度	なし	未回復	
	5624	76	男	白人	25-50	心不全	61	28	中等度	なし	回復	
						心不全	225	17	中等度	なし	回復	
	5627	81	女	白人	25-50	不安定狭心症	199	33	中等度	なし	回復	
						消化不良	239	4	中等度	なし	回復	
						心不全	239	4	重度	なし	回復	
	5635	60	男	白人	25-50	待機的血行再建	13	5	重度	なし	回復	
						呼吸困難	23	2	中等度	なし	回復	
	5636	62	女	白人	25-50	冠動脈疾患	71	1	軽度	なし	回復	
	5647	68	男	白人	25-50	狭心症	239	6	軽度	なし	回復	
						突然死	343	1	重度	なし	回復*	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	5653	61	男	白人	25-50	内耳障害	65	6	中等度	ないとはいえない	回復	
	5654	48	男	白人	25-50	大脳動脈塞栓症	12	46	重度	なし	回復	
	5659	67	女	ヒスパニック系	25-50	不安定狭心症	1	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	193	8	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	245	7	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	327	17	中等度	なし	回復	
						心不全	334	7	中等度	なし	回復	
	5661	84	男	白人	25-50	悪心	57	4	中等度	なし	回復	
						嘔吐	57	4	中等度	なし	回復	
	5665	51	男	アジア人	25-50	脳血管障害	3	18	軽度	なし	回復	
	5670	51	男	白人	25-50	待機的血行再建	42	11	重度	なし	回復	
						ヘルニア	332	2	軽度	なし	回復	
						心不全	377	17	重度	なし	回復	
	5672	61	男	白人	25-50	末梢血管障害	94	9	中等度	なし	回復	
						末梢動脈血栓症	127	6	中等度	なし	回復	
						末梢動脈血栓症	338	12	重度	なし	回復	
	5677	48	男	白人	25-50	冠血管造影	96	7	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	97	1	重度	なし	回復	
	5681	65	男	白人	25-50	糖尿病	35		中等度	なし	未回復	
	5685	71	女	白人	25-50	結核	5	89	中等度	なし	回復	
						心不全	161	20	中等度	なし	回復	
						心不全	198	14	重度	なし	回復	
						脳血管障害	370	7	中等度	なし	回復	
	5688	78	男	白人	25-50	不安定狭心症	58		重度	なし	未回復	
						心停止	59	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	331	13	重度	なし	回復	
	5693	78	女	白人	25-50	心筋断裂（梗塞後）	2		重度	なし	未回復	
	5696	44	男	白人	25-50	心筋梗塞	4	1	重度	なし	回復	
	5702	81	男	白人	25-50	心不全	7	10	重度	なし	回復	
						心不全	17	4	重度	なし	回復	
	5705	72	女	白人	25-50	腎機能障害	34		中等度	たぶんあり	未回復	中止
						高血圧	55	3	重度	なし	回復	
						左室不全	55	3	重度	なし	回復	
	5710	58	男	混血	25-50	冠血管造影	94	3	中等度	なし	回復	
						腸管穿孔	96	10	重度	なし	回復	
						予定されていた手術	182	25	中等度	なし	回復	
						ヘルニア	193	153	中等度	なし	回復	
	5712	48	女	混血	25-50	心不全	28	6	中等度	なし	回復	
	5717	81	男	白人	25-50	突然死	136	1	重度	なし	回復*	
	5722	68	男	白人	25-50	心不全	161	29	中等度	なし	回復	
						心房細動	161	29	中等度	なし	回復	
	5723	62	男	白人	25-50	血管浮腫	101	2	中等度	なし	回復	
	5726	57	男	白人	25-50	呼吸困難	9	8	中等度	なし	回復	
						左室不全	9	8	中等度	なし	回復	
						失神	347	11	中等度	なし	回復	
						房室ブロック	347	11	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	5734	64	女	白人	25-50	冠動脈血栓症	2	11	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	83	16	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	208	3	軽度	なし	回復	
						甲状腺機能亢進症	208	3	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	305	1	軽度	なし	回復	
						関節炎	356	29	中等度	なし	回復	
						左室不全	377	3	中等度	なし	回復	
	5735	50	男	白人	25-50	冠血管造影	192	2	軽度	なし	回復	
						虫垂炎	399	24	中等度	なし	回復	
	5737	47	男	白人	25-50	冠血管造影	166	2	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	179	2	中等度	なし	回復	
	5748	72	男	白人	25-50	心房細動	5	5	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	5	7	中等度	なし	回復	
	5766	68	女	白人	25-50	冠血管造影	14	16	軽度	なし	回復	
						心不全	14	16	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	87	1	重度	なし	回復	
						心不全	87	1	重度	なし	回復	
	5767	66	男	白人	25-50	失神	61	4	中等度	なし	回復	
	5769	70	女	ヒスパニック系	25-50	末梢動脈血栓症	58	14	中等度	なし	回復	
	5783	65	男	白人	25-50	待機的血行再建	12	3	軽度	なし	回復	
	5789	63	男	白人	25-50	突然死	286	1	重度	なし	回復*	
	5790	65	男	白人	25-50	心筋梗塞	17	13	重度	なし	回復	
	5793	58	男	白人	25-50	悪性新生物	68		重度	なし	未回復	
	5795	39	男	白人	25-50	心不全	14	33	重度	なし	回復	
	5797	69	男	白人	25-50	レスパイトケア	30	2	軽度	なし	回復	
	5801	50	男	白人	25-50	突然死	268	1	重度	なし	回復*	
	5806	62	男	白人	25-50	突然死	306	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	5811	33	男	白人	25-50	心筋梗塞	77	10	重度	なし	回復	
	5815	63	男	ヒスパニック系	25-50	不安定狭心症	9	1	重度	なし	回復	
	5818	64	女	白人	25-50	低血糖症	301	3	重度	なし	回復	
						肝細胞損傷	342	12	重度	なし	回復	
						便秘	342	12	重度	なし	回復	
						消化器癌	377	20	重度	なし	回復	
	5823	73	女	白人	25-50	待機的血行再建	373	2	軽度	なし	回復	
	5828	71	男	白人	25-50	突然死	253	1	重度	なし	回復*	
	5830	72	男	白人	25-50	心筋梗塞	155	1	重度	なし	回復	
	5834	80	男	白人	25-50	心不全	67	19	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	359		重度	なし	未回復	
	5835	72	女	白人	25-50	脳血管障害	9	23	重度	なし	回復	中止
	5837	83	男	白人	25-50	心筋梗塞	345	7	中等度	なし	回復	
	5839	74	男	白人	25-50	待機的血行再建	65	8	中等度	なし	回復	
	5847	70	男	白人	25-50	待機的血行再建	77	9	中等度	なし	回復	
	5849	50	男	白人	25-50	不安定狭心症	14	7	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	33	5	中等度	なし	回復	
	5861	65	女	白人	25-50	胃潰瘍	65	69	中等度	なし	回復	
						クレアチニン増加	71		中等度	ないとはいえない	未回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						高カリウム血症	71	2	中等度	ないとはいえない	回復	
						吐血	71	9	重度	なし	回復	
	5864	72	男	白人	25-50	不安定狭心症	5	16	中等度	なし	回復	
						心不全	68	10	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	232	3	軽度	なし	回復	
	5865	56	女	白人	25-50	非心臓性胸痛	70	2	重度	ないとはいえない	回復	
						壊疽	86	19	重度	なし	回復	
						壊疽	142	16	重度	ないとはいえない	回復	中止
						紅斑性皮疹	142	16	重度	ないとはいえない	回復	
						皮膚壊死	142	16	重度	ないとはいえない	回復	中止
						治験薬投与後の手術	157	1	重度	なし	回復	
						皮膚変色	180	7	重度	なし	回復	
						末梢血管障害	180	7	重度	なし	回復	
						末梢性疼痛	180	7	重度	なし	回復	
	5871	44	男	シリア人	25-50	非心臓性胸痛	33	3	中等度	なし	回復	
	5872	42	男	白人	25-50	心膜炎	8	4	中等度	なし	回復	
						背部痛	19		中等度	なし	未回復	
	5881	89	女	白人	25-50	心筋梗塞	2	1	重度	なし	回復	
	5883	65	男	白人	25-50	呼吸困難	25	1	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	25	1	中等度	なし	回復	
	5893	83	女	白人	25-50	心不全	188	2	重度	なし	回復	
	5902	52	女	白人	25-50	冠血管造影	57	2	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	137	2	軽度	なし	回復	
	5904	45	男	白人	25-50	心筋虚血	8	2	重度	なし	回復	
						心電図異常	8	2	重度	なし	回復	
	5913	79	男	白人	25-50	脳血管障害	13		重度	なし	未回復	
	5916	68	男	白人	25-50	失神	64	40	軽度	なし	回復	
	5917	81	男	白人	25-50	肺炎	27	3	中等度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	40	3	中等度	なし	回復	
	5918	59	男	白人	25-50	冠血管造影	6	1	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	6	1	軽度	なし	回復	
	5924	56	男	白人	25-50	植込み型除細動器挿入	6	5	中等度	なし	回復	
	5934	64	女	白人	25-50	脳血管障害	102	12	重度	なし	回復	
	5937	59	男	白人	25-50	狭心症	259		中等度	なし	未回復	
	5941	56	女	白人	25-50	不安定狭心症	47	10	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	56	13	重度	なし	回復	
	5944	77	女	白人	25-50	不安定狭心症	21	9	中等度	なし	回復	
						左室不全	69	10	中等度	なし	回復	
						左室不全	196	12	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	225	15	重度	なし	回復	
	5950	57	男	白人	25-50	甲状腺機能低下症	92	8	重度	なし	回復	
						徐脈	92	8	重度	なし	回復	
						レスパイトケア	194	2	軽度	なし	回復	
	5967	53	男	白人	25-50	冠血管造影	19	3	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	124	21	重度	なし	回復	
	5968	46	男	白人	25-50	冠血管造影	4	14	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						待機的血行再建	4	14	中等度	なし	回復	
	5974	63	男	白人	25-50	胃腸出血	2		重度	なし	未回復	
						胆嚢炎	417		重度	なし	未回復	
	5979	77	女	白人	25-50	突然死	320	1	重度	なし	回復*	
	5982	67	男	白人	25-50	汎血球減少症	44		重度	なし	未回復	
						敗血症	44	70	重度	なし	回復	中止
						顆粒球白血病	44	70	重度	なし	回復	中止
						心不全	100	14	重度	なし	回復	
	5986	61	女	ヒスパニック系	25-50	非心臓性胸痛	233	1	軽度	なし	回復	
	5999	76	男	白人	25-50	狭心症	9	6	中等度	なし	回復	
						狭心症	124	5	軽度	なし	回復	
	6001	70	男	白人	25-50	尿閉	299	24	重度	なし	回復	
						脳血管障害	299	24	重度	なし	回復	
						脳血管障害	335	1	重度	なし	回復	
	6005	55	男	白人	25-50	薬物乱用	242	1	重度	なし	回復	
	6011	54	男	白人	25-50	心筋梗塞	58	4	重度	なし	回復	中止
	6017	54	女	白人	25-50	レスパイトケア	7	13	軽度	なし	回復	
						心房細動	103	12	軽度	なし	回復	
	6020	67	男	白人	25-50	待機的血行再建	66	15	中等度	なし	回復	
	6021	58	男	白人	25-50	十二指腸炎	197	8	中等度	なし	回復	
	6022	49	男	白人	25-50	不安定狭心症	27	8	重度	なし	回復	
						感染	45	6	中等度	なし	回復	
	6027	63	男	白人	25-50	冠動脈疾患	121	18	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	121	18	中等度	なし	回復	
	6033	83	男	白人	25-50	失神寸前の状態	177	5	軽度	なし	回復	
	6042	90	女	白人	25-50	不安定狭心症	6	8	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	15	6	中等度	なし	回復	
						脱水	26		軽度	ないとはいえない	未回復	
						低血圧	26		軽度	ないとはいえない	未回復	
	6045	58	女	白人	25-50	創離開	25		中等度	なし	未回復	
						狭心症	244	3	中等度	なし	回復	
	6051	57	女	白人	25-50	女性乳癌	128		重度	なし	未回復	
	6057	76	女	白人	25-50	狭心症	24	24	中等度	なし	回復	
						胸水	65	10	中等度	なし	回復	
						筋緊張低下	75	22	重度	なし	回復	中止
						左室不全	75	22	重度	なし	回復	中止
						事故による骨折	75	22	重度	なし	回復	
						乏尿	75	22	重度	なし	回復	中止
						末梢動脈血栓症	75	22	重度	なし	回復	
	6060	91	女	白人	25-50	心房細動	61	10	軽度	なし	回復	
						発熱	61	10	軽度	なし	回復	
						消化不良	314	24	軽度	なし	回復	
						尿路感染	314	24	軽度	なし	回復	
	6062	76	女	白人	25-50	左室不全	14	22	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	14	22	重度	なし	回復	
						左室不全	235	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	6065	65	女	白人	25-50	心不全	32	5	中等度	なし	回復	
	6068	74	男	白人	25-50	肺炎	15	37	軽度	なし	回復	
	6070	82	女	ヒスパニック系	25-50	心不全	2	7	中等度	なし	回復	
	6075	59	女	白人	25-50	冠血管造影	5	1	中等度	なし	回復	
	6076	70	女	白人	25-50	心不全	157	19	重度	なし	回復	
						敗血症性ショック	157	19	重度	なし	回復	
						左室不全	247	4	重度	なし	回復	
	6078	70	男	白人	25-50	血腫	7	13	中等度	なし	回復	
						狭心症	223		中等度	なし	未回復	
	6079	46	男	黒人	25-50	待機的血行再建	43	3	中等度	なし	回復	
						クームス試験陰性溶血性貧血	124	4	中等度	なし	回復	
						クームス試験陰性溶血性貧血	143	7	中等度	なし	回復	
						運動失調	256	9	中等度	なし	回復	
	6091	63	男	白人	25-50	事故による骨折	31	6	軽度	なし	回復	
	6093	71	男	白人	25-50	動脈解離	40		重度	なし	未回復	
						動脈瘤	40		重度	なし	未回復	
						心不全	66	1	重度	なし	回復	
	6098	66	男	白人	25-50	突然死	325	1	重度	なし	回復*	
	6099	53	男	白人	25-50	心筋梗塞	28	24	中等度	なし	回復	
						動脈瘤	28	24	中等度	なし	回復	
	6104	73	男	白人	25-50	心不全	9	15	重度	なし	回復	
						低カリウム血症	9	15	重度	なし	回復	
	6107	77	女	白人	25-50	回転性めまい	15	17	中等度	なし	回復	
						心不全	15	17	中等度	なし	回復	
						突然死	49	1	重度	なし	回復*	
	6108	70	女	白人	25-50	不安定狭心症	17	12	中等度	なし	回復	
						甲状腺機能亢進症	17	76	軽度	なし	回復	
	6114	61	男	白人	25-50	冠動脈閉塞	9	10	重度	なし	回復	
						心不全	26	1	重度	なし	回復	
	6116	55	男	白人	25-50	下痢	2	6	中等度	なし	回復	
						嘔吐	2	6	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	19	14	重度	なし	回復	
						植込み型除細動器挿入	291	7	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	291	9	重度	なし	回復	
	6118	47	男	白人	25-50	冠血管造影	132	8	軽度	なし	回復	
						心停止	219		重度	なし	未回復	
	6120	68	男	白人	25-50	心筋梗塞	17	12	重度	なし	回復	
	6123	52	男	白人	25-50	待機的血行再建	9	9	軽度	なし	回復	
	6137	83	男	白人	25-50	高カリウム血症	91	2	中等度	たぶんあり	回復	
						失神寸前の状態	91	2	軽度	なし	回復	
						腎炎	91	2	中等度	たぶんあり	回復	
						アシドーシス	158	4	重度	なし	回復	
						気管支炎	158	4	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	158	4	重度	なし	回復	
						肺炎	158	4	重度	なし	回復	
	6142	48	男	ムラート	25-50	心不全	32	6	中等度	ないとはいえない	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心房細動	32	6	中等度	ないとはいえない	回復	
						心不全	56	14	重度	ないとはいえない	回復	
						心房細動	56	14	重度	ないとはいえない	回復	
						心不全	82	17	重度	なし	回復	
						心不全	103	20	中等度	なし	回復	
						肺炎	103	20	中等度	なし	回復	
	6143	62	男	ヒスパニック系	25-50	心停止	3	2	重度	ないとはいえない	回復	
	6149	59	男	白人	25-50	待機的血行再建	32	2	軽度	なし	回復	
	6153	49	男	白人	25-50	狭心症	227	1	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	228		重度	なし	未回復	
	6154	65	女	ヒスパニック系	25-50	くも膜下出血	82	8	重度	なし	回復	
	6157	61	男	白人	25-50	心筋梗塞	6	1	重度	なし	回復	
	6161	65	女	白人	25-50	狭心症	40	11	中等度	なし	回復	
						高血圧	40	11	中等度	なし	回復	
	6164	45	男	白人	25-50	血管炎	26	21	重度	たぶんあり	回復	中止
						蕁麻疹	26	21	重度	たぶんあり	回復	中止
	6165	63	男	白人	25-50	冠血管造影	8	11	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	262	13	中等度	なし	回復	
						心不全	352	17	中等度	なし	回復	
	6168	61	女	白人	25-50	心不全	26	17	重度	なし	回復	
						呼吸困難	75		重度	なし	未回復	
						心室細動	104	2	重度	なし	回復	
						心停止	104	2	重度	なし	回復	
	6170	43	男	白人	25-50	心筋症	205	8	軽度	なし	回復	
	6172	72	男	白人	25-50	気管支炎	2	7	軽度	なし	回復	
						メレナ	115	8	重度	なし	回復	
						吐血	115	8	重度	なし	回復	
						消化不良	153	4	軽度	なし	回復	
						脱水	184	8	中等度	なし	回復	
						胃腸出血	248	17	中等度	なし	回復	
						吐血	285	12	中等度	なし	回復	
						失神	302	1	軽度	なし	回復	
						胃腸出血	302	20	中等度	なし	回復	
						循環虚脱	328		重度	なし	未回復	
	6178	58	男	白人	25-50	心不全	40	7	重度	なし	回復	
	6191	76	男	アジア人	25-50	発疹	5	16	軽度	たぶんあり	回復	中止
						狭心症	164	1	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	164	1	軽度	なし	回復	
	6195	62	男	白人	25-50	不安定狭心症	176	8	重度	なし	回復	
	6206	55	女	アメリカンインディア	25-50	心筋梗塞	94	4	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	99		重度	なし	未回復	中止
						脳出血	101	4	重度	なし	回復	
	6208	77	男	白人	25-50	狭心症	5	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	12	2	中等度	なし	回復	
	6209	80	男	白人	25-50	良性前立腺肥大症	4	255	中等度	なし	回復	
	6214	50	男	白人	25-50	錯感覚	190	9	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						錯感覚	190	9	中等度	なし	回復	
	6217	64	男	アジア人	25-50	心タンポナーデ	4	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	91	6	中等度	なし	回復	
	6226	52	男	白人	25-50	肺水腫	25	1	重度	なし	回復	
	6242	70	女	白人	25-50	心筋梗塞	28	8	中等度	なし	回復	
	6257	70	男	白人	25-50	心筋断裂（梗塞後）	4	24	重度	なし	回復	
	6274	75	男	白人	25-50	左室不全	159	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	159	2	重度	なし	回復	
	6277	69	男	白人	25-50	腎機能障害	364	20	中等度	なし	回復	
						末梢性虚血	364	20	中等度	なし	回復	
						肺炎	375	9	中等度	なし	回復	
						心不全	378	6	重度	なし	回復	
						低蛋白血症	381	3	中等度	なし	回復	
	6278	74	男	白人	25-50	心不全	24	6	中等度	ないとはいえない	回復	
						心不全	134	13	重度	なし	回復	中止
						心不全	190	8	中等度	なし	回復	
						左室不全	201	18	中等度	なし	回復	
	6281	48	男	白人	25-50	心室性頻脈	5	30	重度	なし	回復	中止
						糖尿病	211	99	中等度	なし	回復	
	6285	60	男	白人	25-50	心室性頻脈	155	18	重度	なし	回復	
	6290	64	男	白人	25-50	冠血管造影	184	2	軽度	なし	回復	
	6292	39	男	白人	25-50	冠血管造影	151	2	軽度	なし	回復	
	6295	63	男	白人	25-50	狭心症	139	10	中等度	ないとはいえない	回復	
	6297	64	男	ヒスパニック系	25-50	呼吸困難	273		重度	ないとはいえない	未回復	
						全身性浮腫	273		重度	ないとはいえない	未回復	
						心不全	312	11	重度	なし	回復	
	6304	83	女	白人	25-50	心筋梗塞	36	18	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	180	22	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	289	13	重度	なし	回復	
	6315	56	女	白人	25-50	胃潰瘍	179	37	重度	なし	回復	
	6316	71	女	白人	25-50	狭心症	43	14	中等度	なし	回復	
						心不全	43	14	中等度	なし	回復	
						気管支炎	87	8	重度	なし	回復	
						背部痛	193	30	重度	なし	回復	
	6321	52	男	白人	25-50	冠血管造影	40	8	軽度	なし	回復	
						心不全	55	18	重度	なし	回復	
						心不全	106	9	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	123	9	軽度	なし	回復	
	6324	61	男	白人	25-50	心不全	48	5	中等度	なし	回復	
						心不全	68	3	中等度	なし	回復	
						レスパイトケア	186	3	軽度	なし	回復	
						心不全	199	2	重度	なし	回復	
	6328	45	男	白人	25-50	冠血管造影	218	3	軽度	なし	回復	
	6330	70	女	白人	25-50	心房細動	113	8	重度	なし	回復	
						肺炎	308		中等度	なし	未回復	
	6331	69	男	白人	25-50	脳血管障害	49	6	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	99	8	重度	なし	回復	
						脳血管障害	99	8	重度	なし	回復	
	6333	67	男	ヒスパニック系	25-50	非心臓性胸痛	33	4	軽度	なし	回復	
	6341	75	男	白人	25-50	呼吸困難	1	13	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	9	1	中等度	なし	回復	
	6353	75	男	白人	25-50	胃腸出血	153	10	中等度	なし	回復	
						消化不良	153	10	中等度	なし	回復	
						心不全	153	10	中等度	なし	回復	
						消化不良	325	5	軽度	なし	回復	
	6354	49	男	白人	25-50	左室不全	186	6	重度	なし	回復	
	6358	66	男	白人	25-50	悪性新生物	256	5	重度	なし	回復	
	6361	49	男	白人	25-50	狭心症	73	4	中等度	なし	回復	
	6368	63	男	白人	25-50	不安定狭心症	121	15	中等度	なし	回復	
						胆嚢炎	195	8	中等度	なし	回復	
	6369	58	男	白人	25-50	待機的血行再建	19	6	重度	なし	回復	
	6371	71	男	白人	25-50	待機的血行再建	12	8	重度	なし	回復	
	6378	69	男	白人	25-50	塞栓症	231	13	重度	なし	回復	
						心房細動	231	13	重度	なし	回復	
						心不全	280	7	重度	なし	回復	
						心房細動	300	3	重度	なし	回復	
	6380	70	女	白人	25-50	突然死	291	1	重度	なし	回復*	
	6383	75	男	白人	25-50	心筋梗塞	-7	10	重度	なし	回復	
						胃腸出血	1	3	重度	なし	回復	
	6388	54	女	白人	25-50	背部痛	43	3	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	43	3	中等度	なし	回復	
	6390	48	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	349	4	中等度	なし	回復	
	6403	66	男	白人	25-50	前立腺癌	250		中等度	なし	未回復	
	6405	82	女	白人	25-50	呼吸不全	2	25	中等度	なし	回復	中止
	6406	54	男	白人	25-50	心不全	48	3	中等度	なし	回復	
	6417	76	女	白人	25-50	突然死	33	1	重度	なし	回復*	
	6419	67	男	白人	25-50	冠血管造影	38	9	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	82	13	中等度	なし	回復	
	6424	67	男	白人	25-50	狭心症	3	16	重度	なし	回復	
						狭心症	323	3	重度	なし	回復	
	6426	75	男	白人	25-50	待機的血行再建	185	11	中等度	なし	回復	
						胸骨創感染	218	28	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	280	16	中等度	なし	回復	
	6433	54	女	白人	25-50	待機的血行再建	178	1	中等度	なし	回復	
	6462	76	女	白人	25-50	呼吸困難	150	2	中等度	なし	回復	
						左室不全	171	6	中等度	ないとはいえない	回復	
	6480	70	女	白人	25-50	心不全	31	22	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	313	14	中等度	なし	回復	
	6490	63	男	白人	25-50	心筋梗塞	41		中等度	なし	未回復	
						非心臓性胸痛	101	3	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	159	4	中等度	なし	回復	
						高カリウム血症	273	9	重度	ないとはいえない	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	6495	48	女	ヒスパニック系	25-50	心筋梗塞	246	5	重度	なし	回復	
	6497	50	男	白人	25-50	植込み型除細動器挿入	26	8	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	325	14	中等度	なし	回復	
	6502	70	男	ヒスパニック系	25-50	腎盂腎炎	52	2	中等度	なし	回復	
						心不全	60	5	中等度	なし	回復	
						心不全	77	4	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	166	8	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	166	8	重度	なし	回復	
	6505	50	男	ヒスパニック系	25-50	狭心症	29	6	重度	なし	回復	
	6512	59	女	白人	25-50	待機的血行再建	32	19	軽度	なし	回復	
	6518	67	男	白人	25-50	脳出血	133	7	重度	なし	回復	
	6520	80	男	白人	25-50	脳血管障害	12		重度	なし	未回復	中止
						脳血管障害	35	1	重度	なし	回復	
	6529	66	男	白人	25-50	冠血管造影	58	6	中等度	なし	回復	
						上室性不整脈	207	6	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	207	6	重度	なし	回復	
						上室性不整脈	252	16	中等度	なし	回復	
	6533	64	女	白人	25-50	消化不良	39	10	重度	なし	回復	
						突然死	48	1	重度	なし	回復*	
	6544	93	女	白人	25-50	心不全	174	32	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	174	32	重度	なし	回復	
	6555	56	女	白人	25-50	心不全	8	17	中等度	なし	回復	
						心室細動	12	10	中等度	なし	回復	
						心室性頻脈	12	10	中等度	なし	回復	
						心停止	12	10	中等度	なし	回復	
	6559	62	女	白人	25-50	待機的血行再建	16	16	重度	なし	回復	
						心不全	18	1	重度	なし	回復	
						喉頭炎	92	58	中等度	なし	回復	
						新生物	133	17	中等度	なし	回復	
	6560	76	女	白人	25-50	脳血管障害	59	19	重度	なし	回復	
						脳血管障害	107	12	重度	なし	回復	
	6562	53	女	黒人	25-50	不安定狭心症	132	5	中等度	なし	回復	
	6563	58	男	白人	25-50	アシドーシス	9	4	重度	ないとはいえない	回復	中止
						アナフィラキシー様反応	9	4	重度	ないとはいえない	回復	中止
						低血圧	9	4	重度	ないとはいえない	回復	中止
						急性腎不全	11	2	重度	ないとはいえない	回復	
						循環虚脱	12	1	重度	ないとはいえない	回復	
	6570	82	男	白人	25-50	心筋梗塞	3	1	重度	なし	回復	
						心停止	7	1	重度	なし	回復	
						上気道感染	92	3	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	250	6	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	288	17	中等度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	288	30	中等度	なし	回復	
	6575	51	男	白人	25-50	待機的血行再建	7	1	中等度	なし	回復	
						心室性頻脈	286	1	重度	なし	回復	
						植込み型除細動器挿入	292	1	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	6576	48	男	白人	25-50	心膜炎	9	20	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	32	2	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	214	3	中等度	なし	回復	
						動悸	230	7	中等度	なし	回復	
	6586	66	男	白人	25-50	心筋梗塞	53	10	軽度	なし	回復	
						突然死	156	1	重度	なし	回復*	
	6593	66	女	ヒスパニック系	25-50	心不全	1	1	重度	なし	回復	
	6602	65	女	白人	25-50	心筋梗塞	48	38	重度	なし	回復	
	6614	58	女	白人	25-50	不安定狭心症	65	8	中等度	なし	回復	
						狭心症	194	6	中等度	なし	回復	
	6615	73	男	白人	25-50	心臓ペースメーカー挿入	9	7	中等度	なし	回復	
						房室ブロック	9	7	中等度	なし	回復	
	6628	68	男	白人	25-50	胃腸炎	300	2	重度	なし	回復	
						下痢	300	2	重度	なし	回復	
	6631	79	女	白人	25-50	ヘルニア	62	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	65	9	中等度	なし	回復	
	6632	73	女	白人	25-50	腎機能障害	27	10	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	125	4	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	151	12	重度	なし	回復	
						心不全	151	12	重度	なし	回復	
						心不全	171	10	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	171	10	中等度	なし	回復	
						左室不全	223	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	223	2	重度	なし	回復	
	6633	77	男	白人	25-50	脳血管障害	302	4	中等度	なし	回復	
						痛風	386	4	軽度	なし	回復	
	6641	70	男	白人	25-50	胃潰瘍	30	64	中等度	なし	回復	
	6645	39	男	白人	25-50	心室性頻脈	7	32	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	70	7	中等度	なし	回復	
	6651	68	男	白人	25-50	狭心症	56	3	中等度	なし	回復	
						新生物	295	6	軽度	なし	回復	
						呼吸困難	305	5	軽度	なし	回復	
						呼吸困難	313	2	軽度	なし	回復	
						呼吸困難	319	3	軽度	なし	回復	
	6652	65	女	白人	25-50	心筋梗塞	163	1	重度	なし	回復	
	6656	70	男	白人	25-50	待機的血行再建	21	8	中等度	なし	回復	
	6661	74	女	白人	25-50	心不全	112	3	中等度	なし	回復	
						心不全	131	8	中等度	なし	回復	
						狭心症	160	2	中等度	なし	回復	
						心不全	229	5	中等度	なし	回復	
						突然死	252	1	重度	なし	回復*	
	6668	73	女	白人	25-50	心房細動	106	2	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	107	24	重度	なし	回復	
	6671	57	女	白人	25-50	狭心症	67	6	重度	なし	回復	
	6685	71	男	白人	25-50	不安定狭心症	167	3	重度	なし	回復	
						心不全	167	42	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心筋梗塞	169	40	重度	なし	回復	
	6689	67	女	白人	25-50	膀胱炎	193		軽度	なし	未回復	
	6692	50	男	白人	25-50	冠血管造影	198	2	軽度	なし	回復	
	6693	74	女	白人	25-50	心不全	31	6	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	90	10	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	143	10	重度	なし	回復	
						突然死	152	1	重度	なし	回復*	
	6698	52	女	白人	25-50	待機的血行再建	6	1	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	158	2	中等度	なし	回復	
	6708	49	男	ヒスパニック系	25-50	左室不全	42	6	重度	なし	回復	
	6713	74	男	白人	25-50	失神	34	2	軽度	なし	回復	
	6714	82	女	白人	25-50	徐脈	17	1	重度	なし	回復	
						心不全	17	1	重度	なし	回復	
						低血圧	17	1	重度	なし	回復	
	6718	47	男	白人	25-50	不安定狭心症	23	6	中等度	なし	回復	
	6729	85	男	白人	25-50	ヘルニア	149	8	中等度	なし	回復	
						肺炎	162	28	重度	なし	回復	
						循環虚脱	189	1	重度	なし	回復	
	6735	84	女	白人	25-50	心筋梗塞	111	47	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	188	8	軽度	なし	回復	
						胃腸炎	193	23	中等度	なし	回復	
						皮膚潰瘍	236	113	中等度	なし	回復	
						壊疽	334		重度	なし	未回復	
						心筋梗塞	350	6	中等度	なし	回復	
						脳出血	366	4	重度	なし	回復	
	6737	40	男	白人	25-50	冠血管造影	203	2	中等度	なし	回復	
	6745	64	男	ヒスパニック系	25-50	心嚢液貯留	15	20	軽度	なし	回復	
	6769	85	男	白人	25-50	狭心症	141	4	軽度	なし	回復	
	6773	72	女	白人	25-50	不安定狭心症	92	14	重度	なし	回復	
	6774	70	男	白人	25-50	心不全	170	13	中等度	なし	回復	
	6783	78	女	白人	25-50	左室不全	91	2	重度	なし	回復	
	6789	60	男	白人	25-50	不安定狭心症	2	11	軽度	なし	回復	
						狭心症	161	5	軽度	なし	回復	
	6797	72	男	ヒスパニック系	25-50	高血糖	3	2	中等度	なし	回復	
						低ナトリウム血症	3	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	3	2	中等度	なし	回復	
						心停止	245	1	重度	なし	回復	中止
	6802	79	女	白人	25-50	胃腸炎	65	23	中等度	なし	回復	
	6809	70	男	白人	25-50	狭心症	11	8	中等度	なし	回復	
	6826	51	男	白人	25-50	冠血管造影	44	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	44	19	中等度	なし	回復	
	6832	78	男	白人	25-50	下痢	261	31	軽度	なし	回復	中止
						体重減少	261	31	軽度	なし	回復	中止
	6834	56	男	白人	25-50	十二指腸炎	86	2	重度	なし	回復	
	6841	71	男	白人	25-50	心筋梗塞	7	1	重度	なし	回復	
	6853	59	男	白人	25-50	変形性関節症	328	12	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	6867	69	女	白人	25-50	心筋梗塞	12	19	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	92	18	中等度	なし	回復	
						骨障害	225	18	中等度	なし	回復	
	6868	55	男	白人	25-50	動脈瘤	46	12	重度	なし	回復	
	6870	61	女	白人	25-50	不安定狭心症	21	21	重度	なし	回復	
	6871	77	女	白人	25-50	不安定狭心症	168	29	重度	なし	回復	
	6878	48	男	白人	25-50	膿瘍	7	2	軽度	なし	回復	
						心室性頻脈	55	34	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	314	3	中等度	なし	回復	
	6886	67	男	白人	25-50	悪性新生物	39	1	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	49	4	軽度	なし	回復	
						動脈硬化症	49	4	軽度	なし	回復	
						糖尿病	83	6	中等度	なし	回復	
						狭心症	133	15	中等度	なし	回復	
						左室不全	133	15	中等度	なし	回復	
						予定されていた手術	269	4	軽度	なし	回復	
						狭心症	309	5	中等度	なし	回復	
	6887	61	男	白人	25-50	狭心症	35	9	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	41	1	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	103	2	中等度	なし	回復	
						徐脈	104		中等度	なし	未回復	
						待機的血行再建	118	1	中等度	なし	回復	
	6889	47	男	白人	25-50	冠血管造影	57	5	軽度	なし	回復	
						放射線核種血管造影	57	5	軽度	なし	回復	
	6894	64	女	白人	25-50	待機的血行再建	12	1	重度	なし	回復	
	6903	61	男	白人	25-50	心膜炎	27	7	軽度	なし	回復	
	6904	58	女	白人	25-50	不安定狭心症	64	34	軽度	なし	回復	
	6909	70	男	白人	25-50	待機的血行再建	95	15	重度	なし	回復	
	6919	65	男	白人	25-50	男性化	18	4	中等度	なし	回復	
						女性化乳房	201		中等度	たぶんあり	未回復	
	6920	60	男	白人	25-50	不安定狭心症	33	2	重度	なし	回復	
	6941	48	男	白人	25-50	心室性頻脈	355	2	重度	なし	回復	
	6951	63	男	白人	25-50	待機的血行再建	139	19	中等度	なし	回復	
	6952	73	男	白人	25-50	不安定狭心症	3	18	重度	なし	回復	
	6955	61	女	白人	25-50	左室不全	119	1	重度	なし	回復	
						心不全	119	1	重度	なし	回復	
	6975	76	男	白人	25-50	待機的血行再建	6	25	中等度	なし	回復	
						蜂巣炎	46	3	中等度	なし	回復	
						低血糖症	200	1	中等度	なし	回復	
						心不全	212	16	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	229	10	中等度	なし	回復	
						不整脈	229	10	中等度	なし	回復	
	6978	49	女	白人	25-50	狭心症	229	26	中等度	なし	回復	
	6985	75	男	白人	25-50	心筋梗塞	24		重度	なし	未回復	
						脳血管障害	24		重度	なし	未回復	
						突然死	105	1	重度	なし	回復*	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	6990	71	男	白人	25-50	心不全	4	6	重度	なし	回復	
	6993	73	女	白人	25-50	待機的血行再建	41	2	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	76	14	重度	なし	回復	
	6994	70	女	白人	25-50	心筋梗塞	14	1	重度	なし	回復	
	6998	71	女	白人	25-50	心不全	20	7	中等度	なし	回復	
						左室不全	29	8	重度	なし	回復	
						心不全	69	11	軽度	なし	回復	
						急性腎不全	133	9	軽度	なし	回復	
						貧血	133	9	軽度	なし	回復	
	6999	85	男	白人	25-50	間欠性跛行	265	28	重度	なし	回復	
						心不全	302	4	中等度	なし	回復	
						末梢血管障害	307	4	中等度	なし	回復	
	7015	49	男	白人	25-50	冠血管造影	211	4	軽度	なし	回復	
	7016	46	男	白人	25-50	冠血管造影	214	3	軽度	なし	回復	
	7017	74	女	ヒスパニック系	25-50	不安定狭心症	2	5	重度	なし	回復	
						血栓性静脈炎	126	6	重度	なし	回復	
						尿路感染	126	6	重度	なし	回復	
						細菌感染	188	11	軽度	なし	回復	
						脱水	188	11	軽度	なし	回復	
	7029	42	男	白人	25-50	冠血管造影	30	3	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	156	8	中等度	なし	回復	
	7034	65	男	白人	25-50	心不全	27		中等度	なし	未回復	
	7040	56	男	白人	25-50	心不全	184	21	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	242	36	中等度	なし	回復	
	7042	60	女	白人	25-50	冠動脈疾患	142	38	中等度	なし	回復	
						狭心症	142	38	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	154	26	中等度	なし	回復	
	7055	69	男	白人	25-50	心不全	17	25	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	191	53	中等度	なし	回復	
	7061	68	女	白人	25-50	突然死	280	1	重度	なし	回復*	
	7067	41	男	白人	25-50	冠血管造影	264		軽度	なし	未回復	
	7074	66	男	白人	25-50	レスパイトケア	36	6	軽度	なし	回復	
	7086	79	女	白人	25-50	失神	98	2	軽度	なし	回復	
	7094	53	男	白人	25-50	肺塞栓症	144	17	重度	なし	回復	
	7098	54	男	白人	25-50	突然死	206	1	重度	なし	回復*	
	7101	70	女	白人	25-50	心筋梗塞	52	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	106	5	重度	なし	回復	
						末梢性疼痛	190	2	中等度	なし	回復	
	7102	50	男	ヒスパニック系	25-50	不安定狭心症	12	8	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	197	7	中等度	なし	回復	
	7106	43	男	白人	25-50	狭心症	15	3	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	15	3	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	70	2	軽度	なし	回復	
						狭心症	139	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	176	1	重度	なし	回復	
	7121	77	男	白人	25-50	胃潰瘍	41		中等度	ないとはいえない	未回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	7131	78	女	白人	25-50	心筋梗塞	10	7	中等度	なし	回復	
	7157	71	男	白人	25-50	不安定狭心症	16	12	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	54	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	193	74	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	250	17	中等度	なし	回復	
	7167	54	男	白人	25-50	心房細動	33	11	中等度	なし	回復	
	7194	84	女	白人	25-50	心室細動	12	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	12	11	重度	なし	回復	
						心室細動	47	1	重度	なし	回復	
						不整脈	47	1	重度	なし	回復	
	7209	45	女	白人	25-50	待機的血行再建	9	11	中等度	なし	回復	
						敗血症	15	10	軽度	なし	回復	
						敗血症	28	20	中等度	なし	回復	
						胸骨創感染	325	16	中等度	なし	回復	
	7214	63	男	白人	25-50	心筋梗塞	66	32	重度	なし	回復	
	7215	65	男	白人	25-50	不安定狭心症	60	10	重度	なし	回復	
	7217	62	男	白人	25-50	注射部位炎症	8	23	中等度	なし	回復	
						注射部位壊死	8	23	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	97	7	重度	なし	回復	
	7225	70	男	白人	25-50	待機的血行再建	71	64	重度	なし	回復	
						多臓器不全	75	60	重度	なし	回復	
	7240	74	男	白人	25-50	肺塞栓症	12	31	重度	なし	回復	
						心房細動	14	1	軽度	なし	回復	
	7244	67	男	白人	25-50	突然死	64	1	重度	なし	回復*	
	7250	52	男	白人	25-50	くも膜下出血	266	8	重度	なし	回復	
						突然死	266	8	重度	なし	回復*	
	7257	68	男	白人	25-50	心房細動	1	2	中等度	なし	回復	
	7269	52	男	白人	25-50	心不全	3	17	中等度	なし	回復	
						喀血	3	17	中等度	なし	回復	
	7272	72	男	白人	25-50	直腸癌	137		重度	なし	未回復	
	7274	72	女	白人	25-50	左室不全	22	34	中等度	なし	回復	
	7277	71	女	白人	25-50	狭心症	13	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	201	4	軽度	なし	回復	
	7279	65	男	白人	25-50	冠血管造影	30	9	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	30	9	軽度	なし	回復	
	7289	84	男	白人	25-50	皮膚潰瘍	127	17	中等度	なし	回復	
						動脈硬化症	144	6	重度	なし	回復	
						皮膚潰瘍	144	6	重度	なし	回復	
						心停止	181	1	重度	なし	回復	
	7297	84	男	白人	25-50	失神	28	1	重度	なし	回復	
						過敏症	28	14	中等度	なし	回復	
						左室不全	62	10	重度	なし	回復	
						左室不全	62	10	重度	なし	回復	
						狭心症	333	5	中等度	なし	回復	
	7329	65	男	白人	25-50	脳血管障害	175	24	中等度	なし	回復	
	7345	72	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	145		中等度	なし	未回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						冠動脈疾患	306	12	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	310	8	中等度	なし	回復	
	7357	74	女	白人	25-50	悪心	23	16	中等度	なし	回復	
						倦怠感	23	16	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	23	16	中等度	なし	回復	
	7364	79	女	白人	25-50	突然死	34	1	重度	なし	回復*	
	7365	70	男	白人	25-50	上室性不整脈	8	2	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	13	26	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	13	90	重度	なし	回復	
						冠血管造影	29	74	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	56	47	重度	なし	回復	
	7369	72	女	白人	25-50	貧血	77	13	中等度	ないとはいえない	回復	
						腹痛	77	13	中等度	ないとはいえない	回復	
						失神	99	7	中等度	たぶんあり	回復	
						心筋梗塞	217		中等度	なし	未回復	
						倦怠感	218	29	中等度	ないとはいえない	回復	
						貧血	218	29	中等度	ないとはいえない	回復	
						心不全	288	3	中等度	なし	回復	
	7377	65	女	白人	25-50	冠血管造影	66	2	軽度	なし	回復	
	7387	70	男	ヒスパニック系	25-50	心不全	84	53	重度	なし	回復	
						血小板減少症	87	7	中等度	なし	回復	
						房室ブロック	165	1	軽度	なし	回復	
						起立性低血圧	165	4	重度	なし	回復	
	7398	56	男	白人	25-50	冠血管造影	29	2	中等度	なし	回復	
	7400	81	男	白人	25-50	静脈炎	7	11	中等度	なし	回復	
						左室不全	21	5	軽度	なし	回復	
						狭心症	30	7	軽度	なし	回復	
	7405	67	女	白人	25-50	冠血管造影	47	3	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	58	21	中等度	なし	回復	
						房室ブロック	65	9	中等度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	73	5	中等度	なし	回復	
	7410	77	女	白人	25-50	突然死	274	1	重度	なし	回復*	
	7413	70	男	白人	25-50	感染	5		中等度	なし	未回復	
						待機的血行再建	13	16	中等度	なし	回復	
	7421	63	男	白人	25-50	頸動脈狭窄	322	2	重度	なし	回復	
	7429	60	男	白人	25-50	不安定狭心症	13	27	重度	なし	回復	
	7435	73	女	白人	25-50	予定されていた手術	78	4	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	245	11	中等度	なし	回復	
	7436	56	男	白人	25-50	心室性頻脈	6	22	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	48	3	軽度	なし	回復	
	7437	76	女	白人	25-50	脳血管障害	274	2	重度	なし	回復	
	7445	61	男	混血	25-50	過敏症	24	5	中等度	なし	回復	
						心不全	24	5	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	24	5	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	99	6	重度	なし	回復	
	7453	79	女	白人	25-50	左室不全	65	33	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心筋梗塞	65	33	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	161	1	重度	なし	回復	
	7458	64	男	白人	25-50	冠血管造影	77	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	114	7	重度	なし	回復	
	7461	56	男	白人	25-50	左室不全	13	8	重度	なし	回復	
						左室不全	29	3	重度	なし	回復	
						呼吸停止	77	11	重度	なし	回復	
						左室不全	77	11	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	77	11	重度	なし	回復	
	7462	68	女	白人	25-50	心房細動	217	3	軽度	なし	回復	
	7477	68	女	白人	25-50	心不全	59	16	重度	なし	回復	
	7479	53	男	白人	25-50	呼吸不全	176	1	重度	なし	回復	
						心不全	176	1	重度	なし	回復	
	7485	53	男	白人	25-50	狭心症	1	26	中等度	なし	回復	
	7494	65	男	白人	25-50	狭心症	67	15	中等度	なし	回復	
						プロトロンビン量減少	295	2	軽度	なし	回復	
	7523	65	男	アジア人	25-50	冠動脈疾患	145	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	145	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	147	1	重度	なし	回復	
	7526	73	男	黒人	25-50	左室不全	37	6	中等度	なし	回復	
						膿瘍	247	5	中等度	なし	回復	
	7533	44	男	白人	25-50	待機的血行再建	141	3	中等度	なし	回復	
						気管支炎	247	8	中等度	なし	回復	
	7535	45	男	白人	25-50	冠動脈疾患	103	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	103	2	中等度	なし	回復	
	7545	62	男	ヒスパニック系	25-50	心房細動	34	7	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	34	7	重度	なし	回復	
	7550	59	女	白人	25-50	静脈炎	254	21	中等度	なし	回復	
	7554	61	男	白人	25-50	事故による外傷	179	24	重度	なし	回復	
	7557	42	男	アジア人	25-50	狭心症	171	2	軽度	なし	回復	
	7558	62	男	アジア人	25-50	心筋梗塞	38	13	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	38	13	重度	なし	回復	
						浮動性めまい	178	2	軽度	ないとはいえない	回復	
	7566	55	男	白人	25-50	失神	92	2	中等度	なし	回復	
	7569	74	女	白人	25-50	心室性不整脈	16	15	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	16	15	中等度	なし	回復	
						無力症	16	15	中等度	なし	回復	
						失神	157	7	重度	なし	回復	
	7591	57	男	白人	25-50	待機的血行再建	34	17	中等度	なし	回復	
	7593	58	男	白人	25-50	冠動脈疾患	89	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	89	2	中等度	なし	回復	
	7595	56	男	白人	25-50	突然死	33	1	重度	なし	回復*	
	7597	62	男	白人	25-50	心不全	61	8	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	182	19	中等度	なし	回復	
	7607	64	男	白人	25-50	心筋梗塞	2	17	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	88	17	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	7614	57	女	白人	25-50	冠血管造影	48	21	重度	なし	回復	
						狭心症	48	21	重度	なし	回復	
						壊疽	113	141	重度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	119	1	中等度	なし	回復	
	7615	55	男	白人	25-50	心筋梗塞	2	30	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	2	30	重度	なし	回復	
	7625	74	男	白人	25-50	血腫	5	18	重度	なし	回復	
	7636	72	男	白人	25-50	狭心症	236		中等度	なし	未回復	
	7649	71	男	白人	25-50	狭心症	7	74	中等度	なし	回復	
						糖尿病	128		中等度	なし	未回復	
	7650	75	女	白人	25-50	狭心症	1	1	重度	なし	回復	
						低血圧	1	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	2	1	重度	なし	回復	
						心不全	2	1	重度	なし	回復	
	7653	78	男	白人	25-50	全身性浮腫	62	14	中等度	なし	回復	
						全身性浮腫	98	13	中等度	なし	回復	
						心不全	159	1	重度	なし	回復	
	7679	74	女	白人	25-50	肺炎	154	18	中等度	なし	回復	
	7701	71	女	白人	25-50	心不全	22	14	中等度	なし	回復	
	7713	62	女	アジア人	25-50	心不全	28	6	中等度	なし	回復	
						心不全	61	32	中等度	なし	回復	
	7715	62	男	白人	25-50	心筋梗塞	179	17	軽度	ないとはいえない	回復	
	7726	86	男	白人	25-50	皮膚潰瘍	44	8	中等度	なし	回復	
						末梢性虚血	44	8	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	50	2	重度	なし	回復	
	7729	74	女	白人	25-50	心不全	16	29	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	16	29	中等度	なし	回復	
						突然死	152	1	重度	なし	回復*	
	7770	57	男	白人	25-50	心不全	120	7	重度	なし	回復	
プラセボ	0001	57	男	白人	0	失神	193	2	重度	なし	回復	
						失神	193	2	重度	なし	回復	
						低血圧	193	12	中等度	なし	回復	
	0005	40	男	白人	0	上室性頻脈	14	1	中等度	なし	回復	
						突然死	32	1	重度	なし	回復*	
	0009	67	女	白人	0	呼吸困難	210	8	中等度	なし	回復	
						疲労	210	8	中等度	なし	回復	
						僧帽弁閉鎖不全症	217	8	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	217	8	重度	なし	回復	
						事故による骨折	915	9	重度	なし	回復	
	0014	75	男	白人	0	徐脈	640	3	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	684	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	684	2	中等度	なし	回復	
	0015	47	男	白人	0	肺炎	103	9	重度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	111	31	重度	なし	回復	中止
	0023	64	男	白人	0	インフルエンザ様疾患	367	4	中等度	なし	回復	
	0025	63	男	白人	0	レスパイトケア	27	12	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						レスパイトケア	93	5	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	184	5	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	275	5	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	363	4	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	456	3	軽度	なし	回復	
	0030	75	男	白人	0	レスパイトケア	201	2	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	367	2	軽度	なし	回復	
	0031	71	女	白人	0	冠血管造影	57	3	中等度	なし	回復	
						レスパイトケア	92	2	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	203	32	重度	なし	回復	
						レスパイトケア	366	2	軽度	なし	回復	
						突然死	632	1	重度	なし	回復*	
	0034	65	女	白人	0	左室不全	5	1	重度	なし	回復	
						心停止	5	1	重度	なし	回復	
	0036	74	男	白人	0	心不全	214	10	中等度	なし	回復	
						心不全	307	9	中等度	なし	回復	
	0037	76	女	白人	0	動脈塞栓症	90	6	重度	なし	回復	
						心不全	95	1	重度	なし	回復	
	0040	68	男	白人	0	冠血管造影	119	1	軽度	なし	回復	
						冠動脈疾患	270	12	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	270	12	中等度	なし	回復	
	0041	57	男	白人	0	視野欠損	390	65	中等度	なし	回復	
						脳の良性新生物	390	65	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	607	36	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	642	2	重度	なし	回復	
	0042	53	男	白人	0	呼吸不全	12	7	重度	なし	回復	
						事故による外傷	12	7	重度	なし	回復	
						疼痛	12	19	中等度	なし	回復	
	0047	64	女	白人	0	左室不全	25		中等度	なし	未回復	
						不安定狭心症	26	6	重度	なし	回復	
	0048	55	男	白人	0	不安定狭心症	94	14	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	97	11	重度	なし	回復	
	0050	64	女	白人	0	心不全	41	11	軽度	なし	回復	
						心不全	160	9	軽度	なし	回復	
	0051	69	男	白人	0	不安定狭心症	81	1	中等度	なし	回復	
	0053	72	男	白人	0	呼吸困難	56	5	中等度	なし	回復	
						レスパイトケア	159	28	軽度	なし	回復	
						心不全	230	41	重度	なし	回復	
						突然死	340	1	重度	なし	回復*	
	0054	59	男	白人	0	低血圧	8	5	重度	なし	回復	
						精巣炎	35	15	重度	なし	回復	
						精巣上体炎	35	15	重度	なし	回復	
						心不全	64		重度	なし	未回復	
						左室不全	64	9	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	64	9	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	125	9	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	150	10	重度	なし	回復	
						冠血管造影	159	3	中等度	なし	回復	
						低血圧	519	1	中等度	なし	回復	
						狭心症	519	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	634	13	中等度	なし	回復	
	0058	77	男	白人	0	心不全	8	1	重度	なし	回復	
	0061	63	女	白人	0	脳血管障害	382		重度	なし	未回復	
	0062	70	女	白人	0	心房細動	262	2	軽度	なし	回復	
						死亡	772	1	重度	なし	回復*	
	0066	67	女	白人	0	心筋梗塞	339	11	重度	なし	回復	
	0069	75	女	白人	0	左室不全	52	2	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	52	2	重度	なし	回復	
						高血圧	52	4	重度	なし	回復	
						突然死	391	1	重度	なし	回復*	
	0070	60	男	白人	0	不安定狭心症	30	14	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	97	8	中等度	なし	回復	
						胆石症	271	16	重度	なし	回復	
						胆嚢炎	271	16	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	271	16	重度	なし	回復	
						高血圧	394	15	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	394	15	中等度	なし	回復	
	0082	79	男	白人	0	不安定狭心症	39	1	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	70	3	軽度	なし	回復	
	0086	86	女	白人	0	心不全	55	5	重度	なし	回復	
						胃炎	412		重度	なし	未回復	
						心不全	534	7	中等度	なし	回復	
	0092	50	男	白人	0	心室性頻脈	163	1	中等度	ないとはいえない	回復	
						突然死	555	1	重度	なし	回復*	
	0093	61	男	白人	0	冠動脈疾患	192	3	軽度	なし	回復	
						突然死	257	1	重度	なし	回復*	
	0096	58	男	白人	0	血小板減少症	6	9	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	201	4	軽度	なし	回復	
	0101	62	男	白人	0	心房細動	685	39	中等度	なし	回復	
	0105	44	男	白人	0	心室性頻脈	7	1	重度	なし	回復	
	0106	82	男	白人	0	心室性頻脈	1	1	重度	なし	回復	
						事故による外傷	431	12	中等度	なし	回復	
	0109	57	男	白人	0	蜂巣炎	159	16	重度	なし	回復	
						心不全	253	14	重度	なし	回復	
	0111	41	女	白人	0	不安定狭心症	28	3	中等度	なし	回復	
	0131	68	男	白人	0	心停止	251	1	重度	なし	回復	
	0133	71	女	白人	0	不安定狭心症	171	11	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	300	18	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	697	6	軽度	なし	回復	
	0135	75	男	白人	0	心筋断裂（梗塞後）	7	16	軽度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	105	4	軽度	なし	回復	
						心室中隔欠損症	105	4	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	0137	55	男	白人	0	心房細動	23	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	94	23	重度	なし	回復	
						冠血管造影	95		重度	なし	未回復	
						待機的血行再建	109		重度	なし	未回復	
						心筋梗塞	436	17	重度	なし	回復	
	0140	42	男	白人	0	狭心症	11	8	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	73	4	軽度	なし	回復	
						狭心症	150	5	軽度	なし	回復	
						不安	150	5	軽度	なし	回復	
	0142	68	女	白人	0	レスパイトケア	140	28	軽度	なし	回復	
						動悸	285	2	中等度	なし	回復	
						心房細動	286	1	軽度	なし	回復	
	0145	49	男	白人	0	心不全	23	3	重度	なし	回復	
	0148	56	男	白人	0	心室細動	8	1	重度	なし	回復	
						心不全	56	21	重度	なし	回復	
	0150	68	男	白人	0	冠動脈疾患	33	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	33	2	中等度	なし	回復	
	0151	58	男	白人	0	左室不全	437	16	中等度	なし	回復	
						心臓弁膜疾患	437	16	中等度	なし	回復	
	0157	74	男	白人	0	心筋梗塞	2	5	中等度	なし	回復	
	0158	70	男	白人	0	心筋梗塞	2	8	中等度	なし	回復	
						心房細動	2	8	中等度	なし	回復	
						突然死	441	1	重度	なし	回復*	
	0163	59	男	白人	0	心不全	52	13	重度	なし	回復	
	0168	72	男	白人	0	左室不全	171	14	重度	なし	回復	
						左室不全	171	14	重度	なし	回復	
						左室不全	294	16	重度	なし	回復	
						消化器癌	399		重度	なし	未回復	
	0169	67	女	白人	0	左室不全	119	3	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	132	18	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	135		中等度	なし	未回復	
						待機的血行再建	135		中等度	なし	未回復	
						冠血管造影	174	1	重度	なし	回復	
						食道炎	383	6	重度	なし	回復	
						狭心症	509	2	重度	なし	回復	
						冠血管造影	549	4	重度	なし	回復	
						狭心症	549	4	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	678	10	重度	なし	回復	
	0174	68	女	黒人	0	呼吸困難	12	5	中等度	なし	回復	
						月経障害	12	7	重度	なし	回復	中止
						心不全	38	5	中等度	なし	回復	
						心筋症	51	8	中等度	なし	回復	
						膣癌	96	4	重度	なし	回復	
						心不全	114	3	重度	なし	回復	
						循環虚脱	131	1	重度	なし	回復	
						心不全	131	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	0176	64	男	白人	0	心筋虚血	26	4	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	101	4	重度	なし	回復	中止
						失神寸前の状態	130	11	中等度	なし	回復	
						褐色細胞腫	144	11	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	144	11	中等度	なし	回復	
						頻脈	146		中等度	なし	未回復	
						褐色細胞腫	165	2	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	165	2	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	165	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	165	2	中等度	なし	回復	
	0178	73	男	白人	0	心筋梗塞	735	20	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	844		中等度	なし	未回復	
	0181	54	女	白人	0	皮膚炎	21	6	中等度	たぶんあり	回復	中止
	0183	68	男	白人	0	冠動脈疾患	36	8	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	36	8	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	36	8	中等度	なし	回復	
						低血圧	54	1	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	80	2	軽度	なし	回復	
	0185	81	男	白人	0	心不全	9	2	重度	なし	回復	
	0189	47	男	白人	0	冠動脈疾患	50	12	中等度	なし	回復	
	0192	80	男	白人	0	失神	78	5	中等度	なし	回復	
						低血圧	78	5	中等度	なし	回復	
	0193	35	男	白人	0	失神	22	2	軽度	なし	回復	
	0195	52	男	白人	0	不安定狭心症	193	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	402	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	632	6	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	837	11	中等度	なし	回復	中止
	0197	77	女	白人	0	狭心症	211	13	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	223	1	中等度	なし	回復	
	0202	79	女	白人	0	心筋梗塞	20	1	重度	なし	回復	
	0205	64	男	白人	0	冠動脈疾患	77	5	軽度	なし	回復	
	0207	41	男	白人	0	失神寸前の状態	20	1	中等度	なし	回復	
						失神	460	3	中等度	なし	回復	
						糖尿病	618		軽度	なし	未回復	
	0213	68	男	アメリカンインディア	0	狭心症	214	2	重度	なし	回復	
						呼吸困難	214	2	重度	なし	回復	
						心不全	214	2	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	287	4	中等度	なし	回復	
						心不全	287	4	重度	なし	回復	
	0218	69	女	白人	0	狭心症	816	1	中等度	なし	回復	
	0221	67	男	白人	0	心筋梗塞	617	1	重度	なし	回復	
	0227	70	女	白人	0	左室不全	31	7	重度	なし	回復	中止
	0228	70	男	白人	0	肺炎	18	18	中等度	なし	回復	
	0229	64	女	アラビア人	0	治療効果減弱	28	3	軽度	なし	回復	
						治療効果減弱	48	3	軽度	なし	回復	
						炎症	74	92	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						甲状腺炎	74	92	重度	なし	回復	
						無力症	74	92	中等度	なし	回復	
	0230	61	男	白人	0	狭心症	63	1	中等度	なし	回復	
	0233	61	男	白人	0	心不全	61	3	中等度	なし	回復	
						左室不全	150	5	重度	なし	回復	
						左室不全	373	3	重度	なし	回復	
	0237	59	男	白人	0	狭心症	82	4	中等度	なし	回復	
	0239	61	男	白人	0	心不全	11	10	中等度	なし	回復	
						僧帽弁閉鎖不全症	35	29	重度	なし	回復	
	0242	59	男	白人	0	心筋梗塞	117	31	重度	なし	回復	
						肺炎	117	31	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	163	8	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	163	8	重度	なし	回復	
						呼吸困難	195	12	中等度	なし	回復	
						声帯麻痺	195	12	中等度	なし	回復	
						肺炎	217	24	中等度	なし	回復	
						心房細動	675	2	軽度	なし	回復	
	0243	57	男	白人	0	左室不全	15	2	重度	なし	回復	
	0252	90	女	白人	0	心停止	3		重度	なし	未回復	
	0256	79	男	白人	0	心不全	35	19	重度	なし	回復	
						心不全	67	4	重度	なし	回復	
						心不全	279	40	中等度	なし	回復	
	0258	77	女	アジア人	0	心不全	63	4	重度	なし	回復	
						心不全	154	4	重度	なし	回復	
						失神	277	1	重度	なし	回復	
						心不全	312	8	重度	なし	回復	
						思考異常	435	2	重度	なし	回復	
						心停止	443	1	重度	なし	回復	
	0262	84	男	白人	0	心房細動	623		重度	なし	未回復	
						心不全	623	16	重度	なし	回復	
	0266	34	男	白人	0	狭心症	16	167	中等度	なし	回復	
						狭心症	187	10	軽度	なし	回復	
						痔出血	245	10	中等度	なし	回復	
	0268	61	男	白人	0	左室不全	20	12	重度	なし	回復	
						左室不全	348	7	中等度	なし	回復	
						敗血症	424	18	重度	なし	回復	
						肺炎	424	18	重度	なし	回復	
						皮膚潰瘍	424	18	重度	なし	回復	
						左室不全	492	14	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	510	9	中等度	なし	回復	
						糖尿病	511	37	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	530	4	軽度	なし	回復	
						皮膚潰瘍	738		中等度	なし	未回復	
	0271	42	男	白人	0	レスパイトケア	73	28	軽度	なし	回復	
	0272	75	女	白人	0	心筋梗塞	53	1	重度	なし	回復	
						心不全	53	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	53	1	重度	なし	回復	
	0273	66	女	白人	0	心不全	44	5	重度	なし	回復	
	0278	62	女	白人	0	待機的血行再建	27	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	27	18	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	27	18	重度	なし	回復	
						緊急の血行再建	106	61	重度	なし	回復	
						心筋虚血	106	61	重度	なし	回復	
						突然死	250	1	重度	なし	回復*	
	0284	77	男	白人	0	心不全	104	26	中等度	なし	回復	
						心房細動	123	1	軽度	なし	回復	
						心不全	184	45	軽度	なし	回復	
						心不全	251	229	重度	なし	回復	
						播種性血管内凝固	505	19	重度	なし	回復	
	0288	61	女	白人	0	心膜炎	26	5	軽度	なし	回復	
	0289	66	女	白人	0	うつ病	87	84	重度	なし	回復	
	0291	80	男	白人	0	呼吸困難	110	3	軽度	なし	回復	
						心不全	110	3	中等度	なし	回復	
						不安	110	3	軽度	なし	回復	
	0293	66	女	白人	0	不安定狭心症	9	3	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	11	2	中等度	なし	回復	
						レスパイトケア	79	36	軽度	なし	回復	
	0299	75	男	白人	0	不安定狭心症	48	3	重度	なし	回復	
	0303	54	女	白人	0	狭心症	183	2	重度	なし	回復	
						蜂巣炎	242	30	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	282	2	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	282	2	重度	なし	回復	
						蜂巣炎	299	4	重度	なし	回復	中止
						糖尿病	300	3	重度	なし	回復	
						蜂巣炎	300	3	重度	なし	回復	
						蜂巣炎	440	2	重度	なし	回復	
	0305	50	男	白人	0	冠血管造影	252	2	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	289	2	軽度	なし	回復	
	0307	69	男	白人	0	脳血管障害	31	10	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	63	2	軽度	なし	回復	
	0310	42	男	白人	0	上室性不整脈	817		重度	なし	未回復	
	0312	47	男	白人	0	待機的血行再建	86	11	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	86	11	中等度	なし	回復	
						突然死	131	1	重度	なし	回復*	
	0313	59	男	白人	0	心室性頻脈	6	1	重度	なし	回復	
						心不全	6	1	重度	なし	回復	
						痙攣	6	1	重度	なし	回復	
	0314	86	女	白人	0	消化不良	75	12	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	260	2	重度	なし	回復	
						心不全	261	4	重度	なし	回復	
						低ナトリウム血症	261	4	重度	なし	回復	
						心不全	368	16	重度	なし	回復	中止

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						腎機能障害	368	16	重度	なし	回復	中止
						貧血	368	16	重度	なし	回復	中止
	0318	71	男	白人	0	悪性新生物	704		重度	なし	未回復	
						肺の悪性新生物	704	130	重度	なし	回復	中止
						消化器の良性新生物	757	77	中等度	なし	回復	
						新生物	757	77	中等度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	833	1	重度	なし	回復	中止
	0322	78	女	白人	0	左室不全	107	8	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	124	17	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	602	8	中等度	なし	回復	
						突然死	733	1	重度	なし	回復*	中止
	0324	75	女	白人	0	心筋梗塞	63	27	重度	なし	回復	
						肺気腫	435	8	中等度	なし	回復	中止
	0334	78	女	白人	0	心筋梗塞	40	7	中等度	なし	回復	
	0338	82	女	白人	0	皮膚炎	357	3	重度	なし	回復	
						肺塞栓症	359	17	軽度	なし	回復	
	0347	50	女	白人	0	不安定狭心症	360	8	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	381	8	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	602	4	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	617	15	中等度	なし	回復	
	0348	66	男	白人	0	突然死	143	1	重度	なし	回復*	
	0351	75	男	白人	0	不安定狭心症	52	4	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	70	14	重度	なし	回復	
						心不全	349	1	重度	なし	回復	
	0359	73	男	白人	0	心不全	56	48	中等度	なし	回復	
						事故による外傷	93	11	重度	なし	回復	
						心不全	143	24	重度	なし	回復	
						心不全	239	22	中等度	なし	回復	
						心不全	282	47	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	282	47	中等度	なし	回復	
						心不全	538	11	中等度	なし	回復	
						心不全	625	13	中等度	なし	回復	
						肺炎	625	13	中等度	なし	回復	
	0363	66	男	白人	0	呼吸困難	6	87	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	80	13	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	80	13	重度	なし	回復	
						多臓器不全	92	1	重度	なし	回復	中止
	0364	80	男	白人	0	糖尿病	424	12	中等度	なし	回復	
	0365	64	男	白人	0	左室不全	2	2	重度	なし	回復	
	0373	79	女	白人	0	狭心症	37	2	重度	なし	回復	
						呼吸困難	37	4	中等度	なし	回復	
						上気道感染	242	7	中等度	なし	回復	
						心不全	242	7	中等度	なし	回復	
						突然死	315	1	重度	なし	回復*	
	0381	53	男	白人	0	失神	18	1	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	73	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						左室不全	85	6	重度	なし	回復	
						突然死	173	1	重度	なし	回復*	
	0383	70	男	白人	0	突然死	73	1	重度	なし	回復*	
	0385	50	女	白人	0	不安定狭心症	42	2	重度	なし	回復	
						冠血管造影	48	3	軽度	なし	回復	
	0388	51	女	白人	0	突然死	577	1	重度	なし	回復*	
	0389	70	女	ネイティブ	0	待機的血行再建	12	11	重度	なし	回復	
	0393	61	女	黒人	0	低血糖症	78	1	重度	なし	回復	
						心不全	163		重度	なし	未回復	
						統合失調症様障害	675	13	中等度	なし	回復	
	0395	51	男	黒人	0	埋込み部位反応	6	2	中等度	なし	回復	
						埋込み部位反応	17	9	重度	なし	回復	
						埋込み部位反応	31	11	中等度	なし	回復	
	0399	45	男	白人	0	左室不全	275	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	313	1	中等度	なし	回復	
						心不全	356		重度	なし	未回復	
	0405	55	男	白人	0	突然死	190	1	重度	なし	回復*	
	0409	74	男	白人	0	肺塞栓症	188	383	中等度	なし	回復	
						関節炎	695	14	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	699	2	中等度	なし	回復	
	0419	76	男	白人	0	高血圧	351	1	重度	ないとはいえない	回復	
						脳血管障害	351	98	重度	ないとはいえない	回復	
						片麻痺	351	98	重度	ないとはいえない	回復	
	0423	62	女	白人	0	突然死	43	1	重度	なし	回復*	
	0426	57	男	北アフリカ人	0	糖尿病	-1	14	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	22	2	中等度	なし	回復	
						心不全	24	3	中等度	なし	回復	
	0430	73	女	白人	0	末梢性虚血	72	17	重度	なし	回復	
						心不全	590	1	重度	なし	回復	
	0431	75	女	白人	0	吐血	8	1	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	8	2	重度	なし	回復	
						心不全	8	2	重度	なし	回復	
						心房細動	8	2	重度	なし	回復	
	0434	40	男	白人	0	不安定狭心症	138		重度	なし	未回復	
						心筋梗塞	138	2	重度	なし	回復	中止
						心筋梗塞	211	1	重度	なし	回復	
	0438	78	男	白人	0	消化不良	50	3	重度	なし	回復	
						気管支炎	83	9	重度	なし	回復	
						心不全	120	7	中等度	なし	回復	
						上室性不整脈	137	21	中等度	なし	回復	
						心不全	174	10	中等度	なし	回復	
						突然死	215	1	重度	なし	回復*	
	0440	74	男	白人	0	呼吸困難	47	3	軽度	なし	回復	
	0442	80	女	白人	0	心不全	296	9	中等度	なし	回復	
						心不全	449	12	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	449	12	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	0443	69	女	白人	0	レスパイトケア	83	50	軽度	なし	回復	
						血栓性静脈炎	339	12	中等度	なし	回復	
	0447	69	男	白人	0	脳血管障害	81	14	中等度	なし	回復	
						悪性黒色腫	457		重度	なし	未回復	
						予定されていた手術	479	15	重度	なし	回復	
	0448	74	男	白人	0	不安定狭心症	47	17	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	84	27	中等度	なし	回復	
						狭心症	119	3	中等度	なし	回復	
						悪性新生物	210	13	中等度	なし	回復	
						肺塞栓症	222	4	重度	なし	回復	
						胃腸出血	225	1	重度	なし	回復	
						循環虚脱	225	1	重度	なし	回復	
	0450	57	男	白人	0	高血圧	263	5	軽度	なし	回復	
	0454	69	男	白人	0	左室不全	33	5	重度	なし	回復	
						胆嚢炎	781	15	重度	なし	回復	
	0456	73	男	白人	0	左室不全	21		重度	なし	未回復	
						突然死	672	1	重度	なし	回復*	
	0459	57	女	白人	0	冠動脈疾患	144	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	144	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	145	2	中等度	なし	回復	
	0461	67	男	白人	0	心不全	79	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	79	1	重度	なし	回復	
	0466	57	男	白人	0	心嚢液貯留	1	1	重度	なし	未回復	
						心不全	31	3	重度	なし	回復	
	0470	79	男	ヒスパニック系	0	低血糖症	353		重度	なし	未回復	
	0472	76	男	白人	0	非心臓性胸痛	83	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	414	2	中等度	なし	回復	
	0474	77	女	白人	0	緊急の血行再建	2	7	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	2	7	重度	なし	回復	
						失神	13	4	重度	なし	回復	
						失神	17	2	重度	なし	回復	
						植込み型除細動器挿入	17	2	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	17	2	重度	なし	回復	
						心不全	45	4	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	293	4	重度	なし	回復	
						胃腸出血	293	67	重度	なし	回復	
						貧血	293	67	重度	なし	回復	
						心不全	302	5	重度	なし	回復	
						膵炎	477	12	重度	なし	回復	
	0477	48	男	白人	0	突然死	670	1	重度	なし	回復*	
	0483	74	女	白人	0	不安定狭心症	399	10	軽度	なし	回復	
	0490	52	男	白人	0	肉腫	122	75	重度	なし	回復	中止
						肉腫	196	1	重度	なし	回復	
	0491	78	女	白人	0	心停止	2	1	重度	なし	回復	
						心不全	2	1	重度	なし	回復	
	0494	41	男	白人	0	冠血管造影	70	24	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	0497	67	女	白人	0	待機的血行再建	189	3	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	189	3	中等度	なし	回復	
						突然死	415	1	重度	なし	回復*	
	0500	45	男	白人	0	非心臓性胸痛	3	2	軽度	なし	回復	
	0501	76	女	白人	0	アナフィラキシーショック	7	1	重度	なし	回復	
						血液量減少症	7	1	重度	なし	回復	
						失神	103	16	軽度	なし	回復	
						高血圧	814	12	軽度	なし	回復	
	0503	52	男	白人	0	不安定狭心症	102	18	中等度	なし	回復	
	0505	68	女	白人	0	低血圧	2	1	重度	なし	回復	
						脳血管障害	10	12	重度	なし	回復	
						上室性頻脈	15	1	重度	なし	回復	
						昏睡	18	4	重度	なし	回復	中止
	0508	57	男	白人	0	レスパイトケア	33	2	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	83	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	182	6	中等度	なし	回復	
	0510	80	女	白人	0	心不全	199	3	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	199	6	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	730	2	中等度	なし	回復	
						心不全	750	20	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	750	20	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	769	1	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	769	1	中等度	なし	回復	
						脳出血	769	1	重度	なし	回復	
	0511	59	男	白人	0	気管支炎	49	15	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	49	15	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	53	3	中等度	なし	回復	
						心不全	245	3	重度	なし	回復	
						心室性不整脈	245	12	重度	なし	回復	
	0513	76	女	白人	0	左室不全	353	3	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	353	5	重度	なし	回復	
						心停止	556	1	重度	なし	回復	
	0515	60	男	白人	0	低血圧	6	1	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	6	1	重度	なし	回復	
						不整脈	69	1	中等度	なし	回復	
	0517	85	女	白人	0	突然死	23	1	重度	なし	回復*	
	0519	86	女	アジア人	0	不安定狭心症	44	13	中等度	なし	回復	
						失神	463	3	重度	ないとはいえない	回復	
						失神	466		重度	ないとはいえない	未回復	
						左室不全	492	6	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	492	6	中等度	なし	回復	
						心不全	497	1	重度	なし	回復	
	0527	69	男	白人	0	腎機能障害	96	2	重度	なし	回復	
						左室不全	186	10	重度	なし	回復	
						左室不全	418	6	重度	なし	回復	中止
	0529	70	男	黒人	0	冠動脈疾患	11	11	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						待機的血行再建	11	11	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	13	9	重度	なし	回復	
	0536	79	男	白人	0	不安定狭心症	131	22	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	308	6	中等度	なし	回復	
	0537	80	男	白人	0	事故による外傷	362	13	中等度	なし	回復	
						心不全	368		中等度	なし	未回復	
						脳出血	373	2	中等度	なし	回復	
	0542	69	男	白人	0	心不全	89	20	重度	なし	回復	
	0546	43	男	ヒスパニック系	0	心不全	150	4	重度	なし	回復	
	0550	47	男	白人	0	狭心症	29	8	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	99	4	軽度	なし	回復	
	0551	76	男	白人	0	胆道仙痛	88	21	中等度	なし	回復	
						心不全	730	9	重度	なし	回復	
	0554	74	男	白人	0	心筋梗塞	102	7	重度	なし	回復	
						消化器癌	695		重度	なし	未回復	
						心不全	715	10	重度	なし	回復	
	0556	85	男	白人	0	心筋梗塞	20	1	重度	なし	回復	
						腎機能障害	20	34	重度	ないとはいえない	回復	
						脳血管障害	27	12	重度	なし	回復	
						肺炎	52	2	重度	なし	回復	
	0557	63	男	ヒスパニック系	0	心筋虚血	58	13	中等度	なし	回復	
						心不全	58	13	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	70	1	重度	なし	回復	
						狭心症	92	4	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	170	9	重度	なし	回復	
						心不全	170	9	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	170	9	重度	なし	回復	
						突然死	178	1	重度	なし	回復*	
	0561	30	男	白人	0	冠動脈疾患	53	12	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	53	12	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	53	12	重度	なし	回復	
						血小板減少症	58	4	重度	なし	回復	
						血管拡張	58	7	重度	なし	回復	
						アナフィラキシー様反応	59	6	重度	なし	回復	
						心不全	59	6	重度	なし	回復	
	0567	66	男	白人	0	心筋梗塞	42	6	重度	なし	回復	
						心不全	42	6	重度	なし	回復	
						心室細動	673		重度	なし	未回復	
						突然死	673	1	重度	なし	回復*	
	0569	67	男	白人	0	不安定狭心症	30	11	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	55	25	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	55	25	重度	なし	回復	
						レスパイトケア	82	15	軽度	なし	回復	
	0575	65	女	白人	0	心筋梗塞	246	1	重度	なし	回復	
	0577	74	女	白人	0	不安定狭心症	129	1	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	618	10	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	618	10	中等度	なし	回復	
	0582	63	男	白人	0	レスパイトケア	32	5	軽度	なし	回復	
						心不全	316	13	中等度	なし	回復	
	0583	54	男	白人	0	冠血管造影	208	9	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	208	9	中等度	なし	回復	
	0586	53	男	白人	0	事故による外傷	187	1	重度	なし	回復	
						失神	187	1	重度	なし	回復	
	0592	90	男	白人	0	心筋梗塞	16	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	44	7	重度	なし	回復	
	0594	70	男	白人	0	心房細動	341	10	中等度	なし	回復	
						心房細動	540	6	中等度	なし	回復	
						心房細動	764	3	中等度	なし	回復	
	0597	57	男	白人	0	心不全	298	9	中等度	なし	回復	
	0603	52	男	ヒスパニック系	0	心不全	712		中等度	なし	未回復	
	0608	71	男	白人	0	心筋梗塞	12	2	重度	なし	回復	
	0609	49	女	白人	0	狭心症	36	11	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	45	2	重度	ないとはいえない	回復	
						緊急の血行再建	45	2	重度	ないとはいえない	回復	
						失神寸前の状態	284	2	重度	ないとはいえない	回復	
						浮動性めまい	284	2	重度	ないとはいえない	回復	
						過敏症	655	14	重度	ないとはいえない	回復	
						紫斑	655	14	重度	ないとはいえない	回復	
	0612	66	男	白人	0	呼吸困難	148	16	重度	なし	回復	
						心臓内血栓	148	16	重度	なし	回復	
						腹痛	148	16	重度	なし	回復	
						胸膜炎	161	3	重度	なし	回復	
	0616	61	男	白人	0	狭心症	47	41	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	47	41	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	86	2	中等度	なし	回復	
	0618	61	男	白人	0	心筋梗塞	582		重度	なし	未回復	
	0622	62	女	白人	0	心筋梗塞	3	1	重度	なし	回復	
	0623	66	男	白人	0	消化器の良性新生物	587	5	軽度	なし	回復	
	0628	77	男	白人	0	待機的血行再建	44	4	中等度	なし	回復	
						GGT増加	62	315	中等度	なし	回復	
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	62	315	中等度	なし	回復	
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	62	315	中等度	なし	回復	
						血中乳酸脱水素酵素増加	62	315	中等度	なし	回復	
						肝炎	75		中等度	なし	未回復	
						不安定狭心症	354	8	軽度	なし	回復	
						左室不全	376	1	重度	なし	回復	
	0629	71	男	白人	0	徐脈	91	8	中等度	なし	回復	
	0638	73	女	ヒスパニック系	0	突然死	25	1	重度	なし	回復*	
	0639	63	男	ヒスパニック系	0	脳出血	28	4	重度	なし	回復	中止
	0646	74	男	白人	0	心停止	235	1	重度	なし	回復	
	0651	80	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	2	1	重度	なし	回復	
						腎機能障害	6	56	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						突然死	271	1	重度	なし	回復*	
	0655	76	男	白人	0	出血性消化性潰瘍	63	5	重度	なし	回復	
						突然死	67	1	重度	なし	回復*	
	0656	79	女	白人	0	冠動脈疾患	46	3	軽度	なし	回復	
						左室不全	46	3	軽度	なし	回復	
						膣癌	554	28	重度	なし	回復	
						膣癌	620	4	重度	なし	回復	
	0657	65	男	白人	0	突然死	21	1	重度	なし	回復*	
	0663	72	男	白人	0	冠血管造影	34	19	軽度	なし	回復	
						心房細動	34	19	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	53	27	中等度	なし	回復	
						心不全	316	71	中等度	なし	回復	
	0664	50	男	白人	0	心不全	5	6	重度	なし	回復	
						心不全	9	2	重度	なし	回復	中止
	0665	71	男	白人	0	心臓ペースメーカー挿入	69	5	軽度	なし	回復	
	0666	78	女	白人	0	不安定狭心症	405	6	中等度	なし	回復	
	0670	80	男	白人	0	悪心	563	2	中等度	なし	回復	
						多汗症	563	2	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	563	2	中等度	なし	回復	
						無力症	563	2	中等度	なし	回復	
						嘔吐	563	2	中等度	なし	回復	
	0674	75	男	白人	0	心タンポナーデ	3	1	重度	なし	回復	
	0675	72	男	白人	0	心停止	6	1	重度	なし	回復	
	0680	67	女	白人	0	左室不全	14	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	14	1	重度	なし	回復	
						気管支炎	14	21	中等度	なし	回復	
						心膜炎	56	18	軽度	なし	回復	
						突然死	133	1	重度	なし	回復*	
	0682	71	男	白人	0	心不全	33	7	重度	なし	回復	中止
						心不全	36	4	重度	なし	回復	中止
	0687	55	男	白人	0	冠動脈疾患	469	5	軽度	なし	回復	
	0689	64	男	白人	0	低血圧	4	1	重度	ないとはいえない	回復	
	0692	58	女	白人	0	冠動脈疾患	87	8	重度	なし	回復	
						悪心	120	6	中等度	なし	回復	
						嘔吐	123	3	中等度	なし	回復	
						腹痛	134	24	中等度	なし	回復	
						嘔吐	134	24	中等度	なし	回復	
						肝機能異常	138		重度	なし	未回復	中止
						肝腫大	138		重度	なし	未回復	中止
						肺塞栓症	138	20	中等度	なし	回復	
						低血圧	480	5	中等度	なし	回復	
						腹痛	499		中等度	なし	未回復	
	0699	67	男	白人	0	起立性低血圧	13	4	重度	ないとはいえない	回復	
						低血糖症	59	1	重度	なし	回復	
						狭心症	62	33	重度	なし	回復	中止
						良性前立腺肥大症	94	148	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						尿路感染	166	6	中等度	なし	回復	
						敗血症	375	23	中等度	なし	回復	
						敗血症	403		中等度	なし	未回復	
						胃腸出血	432	4	中等度	なし	回復	
						細菌感染	464		軽度	なし	未回復	
	0700	52	女	白人	0	胸骨創感染	30	42	中等度	なし	回復	
						骨髄炎	182	69	重度	なし	回復	
						蜂巣炎	257	4	中等度	なし	回復	
						糖尿病	460	21	重度	なし	回復	
	0701	68	男	白人	0	心筋梗塞	3	5	重度	なし	回復	
	0703	73	男	白人	0	冠血管造影	419	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	419	4	中等度	なし	回復	
						心不全	690	5	重度	なし	回復	
						前立腺障害	699	4	中等度	なし	回復	
	0705	62	男	白人	0	左室不全	196	5	重度	なし	回復	
						心停止	716	1	重度	ないとはいえない	回復	
	0708	72	男	白人	0	心筋梗塞	60	6	重度	なし	回復	
						心不全	60	6	重度	なし	回復	
						肺炎	106	14	中等度	なし	回復	
						左室不全	126	17	重度	なし	回復	
						上室性頻脈	126	17	中等度	なし	回復	
	0710	75	男	白人	0	気管支痙攣	695	14	中等度	なし	回復	
						尿路感染	695	14	中等度	なし	回復	
	0712	78	女	白人	0	気管支痙攣	150	13	重度	なし	回復	
						肺気腫	567	8	重度	なし	回復	
	0718	59	男	白人	0	心筋梗塞	600	10	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	646	5	中等度	なし	回復	
	0720	60	男	白人	0	高カリウム血症	10		軽度	なし	未回復	
	0721	73	女	白人	0	心筋梗塞	661	4	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	664	8	軽度	なし	回復	
	0724	43	男	白人	0	冠血管造影	463	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	495	8	重度	なし	回復	
	0729	63	男	白人	0	冠動脈疾患	354	3	重度	なし	回復	
	0730	55	男	白人	0	緊急の血行再建	3	14	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	3	14	重度	なし	回復	
						心不全	3	14	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	3	14	重度	なし	回復	
						失神	256	2	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	459	3	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	473	2	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	589		重度	なし	未回復	
						心筋梗塞	685	7	重度	なし	回復	
						狭心症	717	7	重度	なし	回復	
						水分過負荷	717	7	重度	なし	回復	
						心不全	753	3	重度	なし	回復	
	0733	72	男	白人	0	不安定狭心症	15	1	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						冠血管造影	118	1	軽度	なし	回復	
	0736	79	男	白人	0	心不全	208	2	中等度	なし	回復	
						心不全	611	6	中等度	なし	回復	
	0737	47	男	白人	0	心筋梗塞	4	1	重度	なし	回復	
	0745	79	男	白人	0	心不全	19	38	中等度	なし	回復	
						末梢性浮腫	19	38	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	54	3	重度	なし	回復	中止
	0746	63	男	白人	0	不安定狭心症	277	4	重度	なし	回復	
	0752	68	男	白人	0	心不全	10	2	軽度	なし	回復	
						心不全	34	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	129	1	重度	なし	回復	
	0755	79	女	ヒスパニック系	0	突然死	379	1	重度	なし	回復*	
	0757	87	女	白人	0	悪心	23	6	中等度	なし	回復	
						嘔吐	23	6	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	26	5	重度	なし	回復	
	0764	31	女	白人	0	冠血管造影	66	7	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	77	2	軽度	なし	回復	
	0765	69	男	白人	0	心室性頻脈	478	18	軽度	なし	回復	
	0772	78	女	白人	0	心筋梗塞	10	6	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	15	6	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	39	13	重度	なし	回復	
						脳血管障害	46	6	中等度	なし	回復	
	0774	60	男	白人	0	血栓性静脈炎	28	7	重度	なし	回復	
	0776	62	男	白人	0	瘻孔	149	2	中等度	なし	回復	
	0777	73	女	白人	0	冠血管造影	5		中等度	なし	未回復	
						待機的血行再建	5	1	中等度	なし	回復	
	0779	60	男	マオリ族	0	冠血管造影	2	1	軽度	なし	回復	
						偽動脈瘤	2	7	重度	なし	回復	
						突然死	10	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	0784	61	男	白人	0	左室不全	35	2	中等度	なし	回復	
						左室不全	35	2	中等度	なし	回復	
	0793	85	女	白人	0	心筋梗塞	613	17	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	641	20	中等度	なし	回復	
	0796	60	男	白人	0	心筋梗塞	89	11	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	178	2	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	182	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	328	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	340	3	軽度	なし	回復	
	0797	71	女	ヒスパニック系	0	待機的血行再建	279	4	軽度	なし	回復	
	0801	59	女	白人	0	左室不全	18	9	重度	なし	回復	
						胸水	143	19	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	265	41	中等度	なし	回復	
						糖尿病	265	41	中等度	なし	回復	
						心不全	265	47	中等度	なし	回復	
						突然死	346	1	重度	なし	回復*	
	0803	59	男	白人	0	うつ病	175	17	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						突然死	191	1	重度	なし	回復*	
	0805	68	男	白人	0	心不全	108	9	軽度	なし	回復	
						循環虚脱	217	1	重度	なし	回復	
						吐血	217	1	重度	なし	回復	
	0807	75	男	白人	0	心房細動	139	9	中等度	なし	回復	
						肺炎	139	9	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	205	1	重度	なし	回復	
	0810	80	男	白人	0	汎血球減少症	32	204	軽度	なし	回復	
						低カリウム血症	39	8	中等度	なし	回復	
						心不全	120	7	重度	なし	回復	
						狭心症	235	1	重度	なし	回復	
	0811	71	男	白人	0	突然死	5	1	重度	なし	回復*	
	0816	63	男	白人	0	突然死	120	1	重度	なし	回復*	
	0822	76	男	白人	0	新生物	14		中等度	なし	未回復	
						心筋梗塞	194	23	重度	なし	回復	
	0826	79	女	白人	0	心不全	14	7	重度	なし	回復	中止
						心室性頻脈	20	1	重度	なし	回復	
	0828	80	男	白人	0	低血圧	64	19	軽度	なし	回復	
						無力症	71	12	中等度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	323		中等度	なし	未回復	
						狭心症	323	19	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	323	19	中等度	なし	回復	
	0829	79	女	白人	0	呼吸困難	183	7	中等度	なし	回復	
	0830	78	男	白人	0	心房細動	25	141	中等度	なし	回復	
						僧帽弁閉鎖不全症	25	141	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	38	128	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	38	128	重度	なし	回復	
						消化器癌	70	96	重度	なし	回復	
						心不全	141	25	重度	なし	回復	
						左室不全	165	1	重度	なし	回復	
	0837	51	男	白人	0	不安定狭心症	8	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	57	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	117	19	重度	なし	回復	中止
	0839	44	男	白人	0	冠動脈疾患	72	5	軽度	なし	回復	
	0841	74	男	白人	0	心不全	147	7	重度	なし	回復	
						肺気腫	552	5	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	569	13	重度	なし	回復	
	0843	70	女	白人	0	食道炎	123	93	中等度	なし	回復	
						下痢	362	5	中等度	なし	回復	
	0845	65	女	白人	0	左室不全	384	3	重度	なし	回復	
	0856	71	男	白人	0	気管支炎	81	22	軽度	なし	回復	
	0857	82	女	白人	0	非心臓性胸痛	12	1	中等度	なし	回復	
						心不全	20	4	中等度	なし	回復	
						乳房新生物	483	43	中等度	ないとはいえない	回復	
						事故による骨折	728	5	中等度	なし	回復	
						背部痛	754	3	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	754	3	中等度	なし	回復	
						血尿	793	8	重度	なし	回復	
	0858	52	男	白人	0	突然死	490	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	0863	78	男	白人	0	黄疸	612	14	重度	なし	回復	
						胆嚢障害	612	14	重度	なし	回復	
	0868	81	女	白人	0	白内障	157	158	軽度	なし	回復	
						尿路感染	246	7	中等度	なし	回復	
						事故による骨折	349	32	重度	なし	回復	
	0872	79	女	白人	0	血小板減少症	1	5	重度	なし	回復	
						低血圧	4	4	重度	ないとはいえない	回復	
						心不全	123	14	中等度	なし	回復	
	0880	69	男	白人	0	不安定狭心症	11	2	重度	なし	回復	
						突然死	43	1	重度	なし	回復*	
	0881	61	男	白人	0	非心臓性胸痛	11	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	304	6	重度	なし	回復	
	0887	80	女	白人	0	心不全	8	19	重度	なし	回復	
	0888	82	男	白人	0	脳血管障害	398	5	重度	なし	回復	
	0892	89	女	白人	0	事故による骨折	124	3	重度	なし	回復	
	0893	72	男	白人	0	起立性低血圧	20	4	中等度	なし	回復	
	0895	50	男	白人	0	待機的血行再建	123	2	軽度	ないとはいえない	回復	
						待機的血行再建	372	2	軽度	なし	回復	
	0898	67	男	混血	0	狭心症	127	17	重度	なし	回復	
						胃炎	139	34	中等度	なし	回復	
	0900	74	男	混血	0	不安定狭心症	23	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	34	3	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	45	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	254	5	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	657	7	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	667	10	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	677	11	中等度	なし	回復	
						心不全	715	8	中等度	なし	回復	
						心不全	731	7	中等度	なし	回復	
	0905	40	女	混血	0	脳血管障害	5	5	軽度	なし	回復	
						貧血	107		中等度	なし	未回復	
						心不全	107	4	中等度	なし	回復	
						心不全	364	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	390	5	中等度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	644	3	重度	なし	回復	
						突然死	666	1	重度	なし	回復*	
	0906	62	男	混血	0	心不全	551	5	中等度	なし	回復	
	0909	81	女	白人	0	心不全	23	32	中等度	なし	回復	
	0914	75	男	白人	0	突然死	171	1	重度	なし	回復*	
	0915	78	男	白人	0	肺炎	295	14	中等度	なし	回復	
	0918	60	男	白人	0	冠血管造影	62	4	軽度	なし	回復	
						左室不全	64	2	重度	なし	回復	
	0922	75	女	白人	0	心不全	7	9	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						肝細胞損傷	7	11	中等度	なし	回復	
						心不全	31	34	中等度	なし	回復	
						食道炎	52	1	中等度	なし	回復	
						心不全	86		軽度	なし	未回復	
						肺炎	127	6	重度	なし	回復	
	0923	69	女	白人	0	冠動脈疾患	385	103	中等度	なし	回復	
	0929	68	女	白人	0	不安定狭心症	154	50	中等度	なし	回復	
	0933	52	男	白人	0	心筋梗塞	24	125	重度	なし	回復	
						心不全	24	125	重度	なし	回復	
						腎機能障害	24	125	重度	ないとはいえない	回復	中止
	0934	52	男	白人	0	突然死	142	1	重度	なし	回復*	
	0942	73	男	白人	0	心房細動	128	2	軽度	なし	回復	
						心房細動	266	4	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	275	6	中等度	なし	回復	
	0943	61	男	白人	0	心筋梗塞	6	3	中等度	なし	回復	
	0947	71	男	白人	0	左室不全	384	14	中等度	なし	回復	
						左室不全	402	11	中等度	なし	回復	
	0948	61	男	白人	0	甲状腺腫	448		中等度	なし	未回復	
	0951	54	男	白人	0	冠動脈疾患	213		軽度	なし	未回復	
						冠血管造影	213	1	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	251	22	重度	なし	回復	
	0953	78	男	白人	0	心室性頻脈	2	10	重度	なし	回復	
						急性腎不全	11	1	重度	なし	回復	
						呼吸停止	11	1	重度	なし	回復	
						心不全	11	1	重度	なし	回復	
	0958	84	男	白人	0	治験薬投与後の手術	574		中等度	なし	未回復	
	0960	88	女	白人	0	脳血管障害	43	10	中等度	なし	回復	
						洞不全症候群	256	4	中等度	なし	回復	
	0962	81	女	白人	0	不安定狭心症	682	25	重度	なし	回復	
	0963	79	男	白人	0	貧血	30	2	中等度	なし	回復	
	0965	77	男	白人	0	心不全	63	70	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	519	16	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	588	16	重度	なし	回復	
						心房細動	588	16	重度	なし	回復	
						左室不全	589	15	重度	なし	回復	
						腎機能障害	589	15	重度	なし	回復	
						肺炎	589	15	重度	なし	回復	
	0968	54	女	白人	0	心室性頻脈	242	2	重度	なし	回復	
						低カリウム血症	243	2	重度	なし	回復	
						胃腸出血	281	20	重度	なし	回復	
						事故による外傷	448	34	重度	なし	回復	
	0970	66	男	白人	0	非胸骨創感染	61	228	中等度	なし	回復	
						胸膜痛	115	5	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	115	5	中等度	なし	回復	
						胸骨創感染	125	2	中等度	なし	回復	
						骨髄炎	128	1	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						失神	688	5	中等度	なし	回復	
						植込み型除細動器挿入	693	3	中等度	なし	回復	
	0971	72	男	白人	0	冠動脈疾患	24	8	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	31	1	軽度	なし	回復	
						尿路感染	31	6	重度	なし	回復	
	0974	71	男	白人	0	傾眠	3	4	中等度	なし	回復	
						徐脈	3	216	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	4	3	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	196	20	重度	なし	回復	
						左室不全	196	23	重度	なし	回復	
						突然死	218	1	重度	なし	回復*	
	0975	83	女	白人	0	突然死	19	1	重度	なし	回復*	
	0977	89	女	白人	0	下痢	18	11	重度	なし	回復	
						事故による外傷	215	1	重度	なし	回復	
	0979	75	女	白人	0	回転性めまい	407	34	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	412	12	中等度	なし	回復	
						神経痛	628	4	軽度	なし	回復	
	0981	77	女	白人	0	狭心症	125	3	軽度	なし	回復	
	0982	75	女	白人	0	呼吸困難	102	11	中等度	なし	回復	
						心室性頻脈	102	11	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	136	45	中等度	なし	回復	
						徐脈	249	11	中等度	なし	回復	
	0986	55	男	白人	0	突然死	372	1	重度	なし	回復*	
	0988	71	男	白人	0	不安定狭心症	3	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	125	4	中等度	なし	回復	
						心不全	125	4	中等度	なし	回復	
						心不全	184	5	中等度	なし	回復	
						心不全	222	7	重度	なし	回復	
						左室不全	231	7	重度	なし	回復	
						心不全	260	6	中等度	なし	回復	
						心不全	278	8	中等度	なし	回復	
						心不全	438	4	重度	なし	回復	中止
						心不全	476	5	重度	なし	回復	
						心不全	489	8	重度	なし	回復	
						心不全	508	4	重度	なし	回復	
						心不全	513	13	重度	なし	回復	
						心不全	532	5	重度	なし	回復	
	0989	74	男	ヒスパニック系	0	喀血	13	3	軽度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	746	1	重度	なし	回復	
	0991	73	女	ヒスパニック系	0	高血糖	87	29	軽度	なし	回復	
						発熱	87	29	軽度	なし	回復	
						嘔吐	87	29	軽度	なし	回復	
						胃腸出血	455	5	重度	なし	回復	
						狭心症	455	5	重度	なし	回復	
						下痢	487	27	中等度	なし	回復	
						肉芽腫	487	27	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	0994	84	女	白人	0	非心臓性胸痛	488	6	軽度	なし	回復	
						心不全	499	13	中等度	なし	回復	
						心不全	551	5	軽度	なし	回復	
	0998	70	女	白人	0	左室不全	24	19	中等度	なし	回復	
						咳嗽	28		軽度	なし	未回復	
						気管支炎	30	10	中等度	なし	回復	
						左室不全	49	43	中等度	なし	回復	
						左室不全	208	6	中等度	なし	回復	
						左室不全	339	16	中等度	なし	回復	
	1001	58	男	ヒスパニック系	0	脳血管障害	187		重度	なし	未回復	中止
						脳血管障害	499	31	軽度	なし	回復	
	1002	58	男	黒人	0	不安定狭心症	240	3	中等度	なし	回復	
	1006	64	男	白人	0	過量投与	696	2	中等度	なし	回復	
	1011	44	男	白人	0	心筋梗塞	648	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	648	4	中等度	なし	回復	
	1013	54	男	白人	0	心筋梗塞	2	1	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	12		重度	なし	未回復	中止
	1014	42	男	白人	0	冠動脈疾患	36	3	中等度	なし	回復	
						緊急の血行再建	41	1	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	41	6	軽度	なし	回復	
	1018	57	男	白人	0	狭心症	104	5	重度	なし	回復	
						心不全	104	7	重度	なし	回復	
						心不全	124	8	中等度	なし	回復	
						高血糖	181	4	重度	なし	回復	
						脳血管障害	199	7	重度	なし	回復	
						心不全	600	4	中等度	なし	回復	中止
	1021	64	女	白人	0	突然死	167	1	重度	なし	回復*	
	1026	74	男	白人	0	膀胱癌	735		中等度	なし	未回復	
						予定されていた手術	735	1	重度	なし	回復	
	1031	60	女	白人	0	予定されていた手術	206	9	中等度	なし	回復	
	1032	55	女	白人	0	呼吸困難	145	2	中等度	なし	回復	
						上室性不整脈	145	2	軽度	なし	回復	
						高血圧	151	6	重度	なし	回復	
						左室不全	151	6	重度	なし	回復	
						左室不全	228	4	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	288	7	軽度	なし	回復	
						子宮内膜増殖症	325		重度	なし	未回復	
	1039	75	女	白人	0	背部痛	153	18	軽度	なし	回復	
	1040	59	女	白人	0	狭心症	10	7	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	67	23	重度	なし	回復	
	1041	51	男	白人	0	心筋梗塞	20	4	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	142	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	210	3	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	682	1	中等度	なし	回復	
	1048	55	男	白人	0	甲状腺機能亢進症	203	16	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	238	19	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						昏睡	474	3	重度	なし	回復	中止
						脳血管障害	474	3	重度	なし	回復	中止
	1050	79	男	白人	0	左室不全	5	11	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	5	11	重度	なし	回復	
						左室不全	24	5	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	29	23	重度	なし	回復	
						狭心症	75	6	中等度	なし	回復	
						心不全	75	6	中等度	なし	回復	
						血管障害	85	199	中等度	なし	回復	
						左室不全	107	11	重度	なし	回復	
						左室不全	135	5	重度	なし	回復	
						左室不全	252	14	重度	なし	回復	
						左室不全	392	17	中等度	なし	回復	
						消化器癌	401	18	中等度	なし	回復	
						左室不全	463	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	463	5	軽度	なし	回復	
	1051	75	女	白人	0	喀血	101		中等度	なし	未回復	
						心不全	102		重度	ないとはいえない	未回復	
						胸水	103		重度	なし	未回復	
						心筋梗塞	109		重度	ないとはいえない	未回復	
						心室細動	109		重度	ないとはいえない	未回復	
	1054	71	女	白人	0	心筋梗塞	603	12	重度	なし	回復	
	1057	83	男	白人	0	心房細動	26	2	中等度	なし	回復	
						関節炎	431	33	重度	なし	回復	
	1058	56	男	白人	0	腸閉塞	4	13	重度	なし	回復	
						事故による骨折	454	18	重度	なし	回復	
	1061	81	女	白人	0	新生物	747		軽度	ないとはいえない	未回復	
	1062	55	男	白人	0	左室不全	22	2	中等度	なし	回復	
						胸水	118	3	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	168	12	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	240	13	中等度	なし	回復	中止
	1065	53	男	アルメニア人	0	不安定狭心症	93	2	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	94	5	中等度	なし	回復	
	1071	65	男	ヒスパニック系	0	突然死	5	1	重度	なし	回復*	
	1073	69	男	白人	0	消化性潰瘍	327	8	軽度	なし	回復	
	1078	73	女	白人	0	心筋梗塞	1	1	重度	なし	回復	
	1080	47	男	白人	0	狭心症	9	18	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	26	3	中等度	なし	回復	
	1082	79	女	白人	0	脳血管障害	49	104	重度	なし	回復	
	1084	62	女	白人	0	心臓内血栓	27		中等度	なし	未回復	
						心膜炎	27		中等度	なし	未回復	
						非心臓性胸痛	78		中等度	なし	未回復	
						冠血管造影	107	4	軽度	なし	回復	
	1085	65	男	白人	0	尿路感染	29	22	重度	なし	回復	
						良性前立腺肥大症	29	22	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	57	12	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						腎結石症	142	2	重度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	563	10	重度	なし	回復	
						骨転移	620	19	重度	なし	回復	
						心筋虚血	723	14	重度	なし	回復	
						心不全	723	14	重度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	737	1	重度	なし	回復	
	1090	70	女	白人	0	血腫	174	20	中等度	なし	回復	
						高血圧	180	14	中等度	なし	回復	
						左室不全	180	14	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	385	6	中等度	なし	回復	
						循環虚脱	498	19	重度	なし	回復	
						心室性不整脈	498	19	重度	なし	回復	
	1095	50	男	白人	0	冠血管造影	55	3	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	387	1	重度	なし	回復	
						心不全	387	1	重度	なし	回復	
	1097	65	女	白人	0	非心臓性胸痛	616	3	中等度	なし	回復	
	1098	67	女	白人	0	消化不良	196	2	中等度	なし	回復	
	1103	57	男	白人	0	冠血管造影	20	10	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	56	8	中等度	なし	回復	
	1105	71	男	白人	0	心筋梗塞	18	11	中等度	なし	回復	
						心不全	18	11	重度	なし	回復	
						心室性不整脈	29	13	重度	なし	回復	中止
						不安定狭心症	29	13	重度	なし	回復	中止
						心不全	41	1	重度	なし	回復	
	1112	78	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	80	1	重度	なし	回復	
	1113	36	男	白人	0	心室細動	6	1	重度	なし	回復	
	1115	33	男	白人	0	結核	146	35	中等度	なし	回復	
						肺炎	218	16	中等度	なし	回復	
						発熱	218	16	中等度	なし	回復	
	1117	47	男	白人	0	冠血管造影	221	3	軽度	なし	回復	
	1118	46	男	白人	0	胃腸出血	57		重度	なし	未回復	
	1122	87	男	白人	0	心不全	9	4	中等度	なし	回復	
						失神	101	2	軽度	なし	回復	
						心不全	333	1	重度	なし	回復	
	1123	89	女	白人	0	GGT増加	136	14	重度	ないとはいえない	回復	中止
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	136	14	重度	ないとはいえない	回復	中止
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	136	14	重度	ないとはいえない	回復	中止
						心不全	136	42	重度	なし	回復	
						事故による骨折	460	6	中等度	なし	回復	
	1129	63	男	白人	0	心筋梗塞	36	2	重度	なし	回復	
	1130	85	女	白人	0	左室不全	31	1	重度	なし	回復	
	1136	75	女	白人	0	間欠性跛行	253	4	中等度	なし	回復	
						末梢血管障害	253	4	軽度	なし	回復	
						末梢血管障害	345	6	軽度	なし	回復	
						埋込み部位反応	561	1	重度	なし	回復	
	1137	53	男	白人	0	不安定狭心症	699	2	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1145	68	男	白人	0	待機的血行再建	5	4	軽度	なし	回復	
						肺炎	328	6	重度	なし	回復	
	1147	37	男	白人	0	心不全	77	3	軽度	なし	回復	
						心不全	134	7	軽度	なし	回復	
						心不全	414	3	軽度	なし	回復	
						肺炎	622	10	中等度	なし	回復	
						動脈塞栓症	627	5	中等度	なし	回復	
	1151	64	男	白人	0	事故による骨折	56		重度	なし	未回復	
						呼吸不全	62	1	重度	なし	回復	
						心室細動	62	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	62	3	中等度	なし	回復	
						胃腸出血	64	11	中等度	なし	回復	
						左室不全	95	1	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	95	5	中等度	なし	回復	
						胸水	160		重度	なし	未回復	
						心不全	160	3	中等度	なし	回復	
						蜂巣炎	214	26	中等度	なし	回復	
						蜂巣炎	458	30	中等度	なし	回復	
						皮膚潰瘍	581	146	重度	なし	回復	
						陰嚢浮腫	603		重度	なし	未回復	
						蜂巣炎	603		中等度	なし	未回復	
						末梢性浮腫	603		重度	なし	未回復	
						細菌感染	610	10	重度	なし	回復	
						心不全	648	6	重度	なし	回復	
						アシドーシス	718	9	重度	なし	回復	
						血中尿素増加	718	9	重度	なし	回復	
						高カリウム血症	718	9	重度	なし	回復	
						イレウス	721	6	中等度	なし	回復	
						低血圧	721	6	重度	なし	回復	
						呼吸困難	725	2	重度	なし	回復	
						昏睡	726	1	重度	なし	回復	
	1152	88	女	白人	0	帯状疱疹	173	203	中等度	なし	回復	
						心不全	483	6	重度	なし	回復	
						心不全	494	6	重度	なし	回復	
						肺炎	494	6	重度	なし	回復	
						呼吸不全	498	2	重度	なし	回復	
						高カリウム血症	498	2	軽度	なし	回復	
						腎機能障害	498	2	重度	なし	回復	
	1158	70	男	白人	0	不安定狭心症	17	11	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	19	9	重度	なし	回復	
						冠血管造影	27		重度	なし	未回復	
						不安定狭心症	27		重度	なし	未回復	
						左室不全	102	12	重度	なし	回復	
	1160	52	男	白人	0	不安定狭心症	81	8	中等度	なし	回復	
	1162	76	女	白人	0	洞不全症候群	199	16	中等度	なし	回復	
	1163	84	男	白人	0	心不全	375	6	軽度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						呼吸困難	669	19	中等度	なし	回復	
						食欲減退	669	19	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	669	19	中等度	なし	回復	
						疲労	669	19	中等度	なし	回復	
	1166	62	男	白人	0	突然死	223	1	重度	なし	回復*	
	1168	66	女	白人	0	心停止	40	1	重度	なし	回復	
	1170	62	男	白人	0	心不全	181	3	重度	ないとはいえない	回復	
	1171	55	男	白人	0	心室細動	4	1	重度	なし	回復	
	1178	63	女	白人	0	脳血管障害	200	6	中等度	ないとはいえない	回復	
	1182	79	男	白人	0	突然死	306	1	重度	なし	回復*	
	1187	68	女	白人	0	感覚鈍麻	603	2	中等度	なし	回復	
						無力症	603	2	中等度	なし	回復	
	1190	80	女	白人	0	狭心症	15	2	重度	なし	回復	
						心房細動	52	2	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	53	3	重度	なし	回復	
	1192	56	男	白人	0	心筋梗塞	204	5	重度	なし	回復	
						心不全	212		重度	なし	未回復	
						呼吸不全	367	6	重度	なし	回復	
						心不全	397	3	重度	なし	回復	
	1195	62	男	白人	0	心筋症	699	15	重度	なし	回復	
	1198	71	女	白人	0	突然死	16	1	重度	なし	回復*	
	1202	82	女	白人	0	左室不全	3	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	3	1	重度	なし	回復	
	1204	72	男	白人	0	心筋梗塞	469	28	重度	なし	回復	
	1205	66	男	白人	0	突然死	10	1	重度	なし	回復*	
	1210	73	男	白人	0	尿閉	6	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	162	10	軽度	なし	回復	
	1211	82	男	白人	0	狭心症	8	12	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	8	12	中等度	なし	回復	
						狭心症	166	4	重度	なし	回復	中止
						心停止	167	1	重度	ないとはいえない	回復	
						心不全	168	2	重度	なし	回復	
	1213	49	女	白人	0	不安定狭心症	5	1	重度	なし	回復	
						心不全	31	2	重度	なし	回復	
						気管支痙攣	108	5	中等度	なし	回復	
						気管支痙攣	148	9	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	235	2	重度	なし	回復	
						気管支痙攣	327	7	重度	なし	回復	
						気管支痙攣	568	9	重度	なし	回復	
						肺炎	568	9	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	725	3	重度	なし	回復	
	1217	32	男	ヒスパニック系	0	心筋症	69		中等度	なし	未回復	
						僧帽弁閉鎖不全症	69		中等度	なし	未回復	
						心室性頻脈	725	21	重度	なし	回復	
	1226	60	男	白人	0	心不全	8	12	軽度	なし	回復	
						心不全	22	5	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	35	4	軽度	なし	回復	
						心不全	42	3	軽度	なし	回復	
						心不全	179	37	軽度	なし	回復	
						突然死	519	2	重度	なし	回復*	
	1227	67	男	白人	0	狭心症	59	3	中等度	なし	回復	
						心不全	59	3	中等度	なし	回復	
	1229	63	男	白人	0	脚ブロック	122	1	中等度	なし	回復	
						狭心症	122	1	中等度	なし	回復	
						心房細動	122	1	中等度	なし	回復	
						心不全	405	12	中等度	なし	回復	
	1234	29	男	白人	0	心不全	162	13	中等度	なし	回復	
						肺炎	162	13	中等度	なし	回復	
						左室不全	178	15	中等度	なし	回復	
						肺炎	178	15	中等度	なし	回復	
						肺塞栓症	252	30	重度	なし	回復	
						心不全	375	20	重度	なし	回復	
	1236	53	女	白人	0	不安定狭心症	261	4	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	385	9	中等度	なし	回復	
	1237	80	女	白人	0	呼吸困難	130	40	重度	なし	回復	
						心不全	130	40	重度	なし	回復	中止
						末梢性浮腫	130	40	重度	なし	回復	
						無力症	352	17	中等度	なし	回復	
						徐脈	367	2	中等度	なし	回復	
	1250	68	男	白人	0	待機的血行再建	40	2	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	166	2	中等度	ないとはいえない	回復	
						待機的血行再建	166	2	中等度	ないとはいえない	回復	
						待機的血行再建	251	3	中等度	ないとはいえない	回復	
						徐脈	296	4	中等度	なし	回復	
	1251	58	男	白人	0	冠血管造影	114	3	軽度	なし	回復	
						狭心症	402	3	重度	なし	回復	
						呼吸困難	402	3	重度	なし	回復	
						狭心症	420	8	重度	なし	回復	
	1257	68	男	白人	0	狭心症	2	9	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	10	1	軽度	なし	回復	
	1262	71	女	白人	0	心不全	38	6	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	46	3	軽度	なし	回復	
						肺気腫	492	5	重度	なし	回復	
						動悸	518	2	中等度	なし	回復	
						膵炎	535	8	重度	なし	回復	
						腹痛	552	5	重度	なし	回復	
						胆石症	574	5	重度	なし	回復	
						胆嚢炎	575	1	重度	なし	回復	
	1265	78	女	白人	0	心不全	14	13	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	14	13	重度	なし	回復	
	1269	59	男	白人	0	血管障害	8	1	中等度	なし	未回復	
						末梢血管障害	8	10	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						待機的血行再建	77	12	中等度	なし	回復	
	1273	81	男	白人	0	脳血管障害	460	23	軽度	なし	回復	
						尿路感染	469	14	重度	なし	回復	
	1276	74	女	白人	0	心筋梗塞	3	9	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	66	14	重度	なし	回復	中止
						心筋梗塞	90	11	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	114	8	重度	なし	回復	
						心不全	136	10	重度	なし	回復	
	1277	63	女	白人	0	非心臓性胸痛	251	2	重度	なし	回復	
						心不全	749	3	重度	なし	回復	
	1286	78	女	白人	0	心不全	67	32	重度	なし	回復	
						心筋虚血	120	10	重度	ないとはいえない	回復	
						心筋虚血	173	10	重度	なし	回復	
						心不全	173	10	重度	なし	回復	
						心筋虚血	267	12	軽度	なし	回復	
						突然死	334	1	重度	なし	回復*	
	1289	72	男	白人	0	視力障害	289		中等度	なし	未回復	
						緑内障	305		軽度	なし	未回復	
						白内障	574		中等度	なし	未回復	
						緑内障	574		中等度	なし	未回復	
	1293	66	男	ヒスパニック系	0	心房細動	8	1	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	8	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	8	7	重度	なし	回復	
						胸水	16	6	重度	なし	回復	
						呼吸困難	92	5	重度	なし	回復	
						呼吸困難	121	4	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	499	7	重度	なし	回復	
						肺炎	499	7	重度	なし	回復	
	1299	53	女	白人	0	心停止	207	1	重度	なし	回復	
	1301	55	男	白人	0	待機的血行再建	307	2	重度	なし	回復	
	1306	64	女	白人	0	心筋断裂（梗塞後）	1	1	重度	なし	回復	
	1315	70	男	ヒスパニック系	0	突然死	1	1	重度	なし	回復*	
	1318	63	男	白人	0	不安定狭心症	57	10	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	75	4	重度	なし	回復	
						心房細動	133	3	中等度	なし	回復	
						徐脈	716	1	重度	なし	回復	
						突然死	716	1	重度	なし	回復*	
	1320	37	男	白人	0	不安定狭心症	1	2	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	5	2	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	58	5	軽度	なし	回復	
	1322	89	男	白人	0	心不全	8	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	8	6	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	516	4	重度	なし	回復	
						心不全	516	4	重度	なし	回復	
	1326	64	男	白人	0	腎機能障害	2		中等度	なし	未回復	中止
	1330	88	女	白人	0	左室不全	544	5	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心筋虚血	544	5	重度	なし	回復	
						心房細動	545		中等度	なし	未回復	
						左室不全	648		重度	なし	未回復	
						左室不全	648		中等度	なし	未回復	
						上気道感染	648		中等度	なし	未回復	
						非心臓性胸痛	666	2	中等度	なし	回復	
						多臓器不全	689	10	重度	なし	回復	
						肺炎	689	10	重度	なし	回復	
	1333	71	男	白人	0	心室性頻脈	38	15	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	270	6	重度	なし	回復	
	1337	48	男	白人	0	上室性不整脈	111	50	中等度	なし	回復	
						心房細動	111	50	中等度	なし	回復	
	1338	53	女	白人	0	高血糖	320	7	中等度	なし	回復	
						急性腎不全	407	44	重度	なし	回復	
						糖尿病	407	44	重度	なし	回復	
						多臓器移植拒絶反応	517	11	重度	なし	回復	
						腎機能障害	622	2	軽度	なし	回復	
						予定されていた手術	714	6	軽度	なし	回復	
	1346	53	男	白人	0	呼吸困難	5	9	重度	なし	回復	
						腎機能障害	5	9	重度	なし	回復	
						心不全	55	30	重度	なし	回復	
						心不全	100	31	重度	なし	回復	中止
						心臓移植	123		重度	なし	未回復	
	1351	51	女	ヒスパニック系	0	冠血管造影	4	1	軽度	なし	未回復	
						貧血	10	16	軽度	なし	回復	
	1353	75	男	白人	0	心臓弁膜疾患	143	10	重度	なし	回復	
						房室ブロック	143	10	重度	なし	回復	
						冠血管造影	188	7	軽度	なし	回復	
	1356	43	女	白人	0	冠血管造影	193	4	軽度	なし	回復	
	1363	70	女	混血	0	事故による骨折	289	15	重度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	344	16	重度	なし	回復	
	1364	52	女	混血	0	心筋虚血	404	3	中等度	なし	回復	
	1368	68	男	白人	0	冠血管造影	67	1	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	88	2	中等度	なし	回復	
						動脈瘤	116	9	中等度	なし	回復	
	1369	64	男	白人	0	呼吸困難	346	2	重度	なし	回復	
						心不全	346	2	重度	なし	回復	
						左室不全	374	11	重度	なし	回復	
						房室ブロック	374	11	重度	なし	回復	
						肺炎	447	18	重度	なし	回復	
	1371	71	男	白人	0	心筋梗塞	460	4	重度	なし	回復	
						心停止	460	4	重度	なし	回復	
	1377	54	男	白人	0	冠動脈疾患	247	18	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	247	18	中等度	なし	回復	
	1386	50	男	アジア人	0	突然死	3	1	重度	なし	回復*	
	1388	47	男	アジア人	0	脳血管障害	10	3	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1389	51	男	白人	0	膿瘍	268	14	軽度	なし	回復	
						狭心症	428	4	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	429	1	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	455	3	中等度	なし	回復	
	1394	75	男	白人	0	事故による外傷	453		中等度	なし	未回復	
	1401	77	女	ヒスパニック系	0	心不全	21	220	中等度	なし	回復	
						心不全	240	1	重度	なし	回復	
	1408	84	女	白人	0	呼吸困難	6	1	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	10	2	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	36	1	重度	なし	回復	
	1409	54	男	白人	0	突然死	320	1	重度	なし	回復*	
	1410	73	女	白人	0	心筋梗塞	23	13	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	35	31	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	35	31	重度	なし	回復	
	1416	48	男	白人	0	心筋梗塞	268	10	重度	なし	回復	
						冠血管造影	323	3	中等度	なし	回復	
	1417	80	女	白人	0	脳血管障害	14	1	重度	なし	回復	中止
						左室不全	14	25	重度	なし	回復	
						肺炎	14	25	重度	なし	回復	
						浮動性めまい	494	16	中等度	なし	回復	
	1421	67	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	28	16	重度	なし	回復	
						緊急の血行再建	56	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	136	8	重度	なし	回復	中止
						突然死	200	1	重度	なし	回復*	
	1422	76	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	267	9	重度	なし	回復	
	1430	57	男	白人	0	待機的血行再建	10	14	軽度	なし	回復	
	1431	66	男	白人	0	脳血管障害	556	7	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	643		軽度	なし	未回復	
	1434	83	女	白人	0	ヘルニア	12	10	重度	なし	回復	
						胃炎	12	10	重度	なし	回復	
						左室不全	50	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	50	2	重度	なし	回復	
	1435	73	女	白人	0	不全片麻痺	209		重度	なし	未回復	
						大脳萎縮	210	281	重度	なし	回復	
						心不全	490	1	重度	なし	回復	
	1444	57	女	白人	0	冠血管造影	6	2	中等度	なし	回復	
						気管支炎	24	12	中等度	なし	回復	
						失神	286	3	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	547	5	軽度	なし	回復	
	1445	68	女	ヒスパニック系	0	胃炎	288	2	中等度	なし	回復	
						動脈瘤	438	9	重度	なし	回復	
						肺炎	439	8	軽度	なし	回復	
						イレウス	443	2	軽度	なし	回復	
	1446	58	女	ヒスパニック系	0	冠動脈疾患	121	15	中等度	なし	回復	
						心不全	136	50	中等度	なし	回復	
	1449	65	男	白人	0	狭心症	303	1	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1457	56	男	白人	0	冠動脈疾患	216	2	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	216	2	軽度	なし	回復	
	1458	64	男	白人	0	肺炎	41	5	重度	なし	回復	
						失神	60	4	軽度	なし	回復	
						狭心症	384	3	重度	なし	回復	
						呼吸困難	384	3	重度	たぶんあり	回復	
	1461	46	男	白人	0	冠動脈疾患	144	3	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	144	3	中等度	なし	回復	
	1467	80	女	白人	0	レスパイトケア	7	16	軽度	なし	回復	
						高血圧	12	2	中等度	なし	回復	
						左室不全	42	12	重度	なし	回復	
	1469	61	男	白人	0	心筋梗塞	65	5	重度	なし	回復	
						心不全	180	3	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	180	3	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	273	3	重度	なし	回復	
	1472	74	男	白人	0	左室不全	13	3	重度	なし	回復	
						左室不全	37	5	中等度	なし	回復	
						心不全	58	21	中等度	なし	回復	中止
						肝炎	60	19	重度	なし	回復	中止
	1478	56	女	白人	0	心不全	29	7	中等度	なし	回復	
	1482	71	男	フィリピン人	0	胃腸出血	80	3	軽度	なし	回復	
						心不全	106	31	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	175	5	軽度	なし	回復	
						心不全	175	5	軽度	なし	回復	
						頸動脈狭窄	177	98	軽度	なし	回復	
						頸動脈狭窄	275	86	中等度	なし	回復	
						消化不良	284	5	軽度	なし	回復	
						胆嚢炎	285	4	中等度	ないとはいえない	回復	
						膵炎	298	7	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	343	4	軽度	なし	回復	
						動悸	388	1	軽度	なし	回復	
						関節炎	666		中等度	なし	未回復	
						高カリウム血症	683	23	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	683	23	軽度	なし	回復	
						低ナトリウム血症	683	23	中等度	なし	回復	
	1484	63	女	白人	0	憩室	16	3	中等度	なし	回復	
	1485	62	男	白人	0	突然死	142	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	1488	65	男	白人	0	心室性頻脈	41	2	重度	なし	回復	
						新生物	470	38	重度	ないとはいえない	回復	
						悪性新生物	502	6	中等度	ないとはいえない	回復	
	1489	81	男	白人	0	心筋梗塞	104		重度	なし	未回復	
						不安定狭心症	142		重度	なし	未回復	
						左室不全	204	2	中等度	なし	回復	
						心不全	208	8	重度	なし	回復	
						心不全	229	21	中等度	なし	回復	
						高血圧	324	2	重度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						循環虚脱	325	1	重度	なし	回復	
	1507	87	女	白人	0	心不全	53	1	重度	なし	回復	
	1509	77	男	白人	0	肺炎	537	14	中等度	なし	回復	
	1516	37	男	白人	0	胃腸炎	432	3	中等度	なし	回復	
						胃腸出血	432	3	中等度	なし	回復	
	1522	55	男	カーボベルデ人	0	心筋梗塞	18	30	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	47	46	重度	なし	回復	
						心不全	110	3	中等度	なし	回復	
	1532	47	男	白人	0	心臓弁膜疾患	153	6	重度	なし	回復	
						僧帽弁閉鎖不全症	153	6	重度	なし	回復	
						大動脈狭窄	153	6	重度	なし	回復	
						事故による外傷	498	1	重度	なし	回復	
	1533	62	男	白人	0	突然死	109	1	重度	なし	回復*	
	1534	73	女	白人	0	心筋梗塞	10	20	重度	なし	回復	
	1539	75	女	白人	0	心筋梗塞	3	1	重度	なし	回復	中止
						胆汁うっ滞性肝炎	3	22	重度	ないとはいえない	回復	
						心不全	22	3	重度	なし	回復	
						心室細動	24	1	重度	なし	回復	
	1541	61	男	ムラート	0	脳血管障害	2	12	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	113	2	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	345	5	中等度	なし	回復	
	1544	43	男	ムラート	0	心不全	3	21	中等度	なし	回復	
						冠動脈閉塞	115	66	重度	ないとはいえない	回復	
						狭心症	115	66	中等度	ないとはいえない	回復	
						待機的血行再建	179	2	重度	ないとはいえない	回復	
						狭心症	456	24	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	479	3	重度	なし	回復	
	1546	38	男	白人	0	不安定狭心症	6	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	10	1	重度	なし	回復	
	1549	62	女	白人	0	心臓ペースメーカー挿入	320	2	中等度	なし	回復	
	1560	44	男	白人	0	非心臓性胸痛	133	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	356	2	軽度	なし	回復	
	1563	59	男	白人	0	待機的血行再建	6	1	重度	なし	回復	
	1564	74	男	白人	0	心停止	2	1	重度	なし	回復	
	1565	58	男	白人	0	心室性頻脈	361	1	中等度	なし	回復	
	1574	64	男	黒人	0	脳出血	23	2	重度	なし	回復	
	1579	72	男	白人	0	心不全	16	1	重度	なし	回復	
						不整脈	16	1	重度	なし	回復	
	1580	73	男	白人	0	非心臓性胸痛	202	2	軽度	なし	回復	
	1581	64	男	白人	0	呼吸困難	175	4	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	195	18	重度	なし	回復	
	1582	67	女	白人	0	心室性頻脈	4	51	重度	なし	回復	中止
						敗血症	49	15	重度	なし	回復	
						肺炎	49	15	重度	なし	回復	
	1588	56	男	白人	0	冠血管造影	315	9	中等度	なし	回復	
						狭心症	315	9	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心筋虚血	315	9	中等度	なし	回復	
	1590	53	男	白人	0	失神	41	1	重度	ないとはいえない	回復	
						待機的血行再建	71	8	重度	なし	回復	
	1595	71	女	白人	0	心不全	347	19	中等度	なし	回復	
	1597	57	女	白人	0	心房細動	148	2	中等度	なし	回復	
	1600	77	女	白人	0	心房細動	2	6	中等度	なし	回復	
						肺炎	350	8	中等度	なし	回復	
	1602	72	女	白人	0	狭心症	73	13	中等度	なし	回復	
						狭心症	142	12	中等度	なし	回復	
						薬物乱用	216	13	中等度	なし	回復	
						離脱症候群	289	8	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	613	25	重度	なし	回復	
	1603	77	女	白人	0	脳血管障害	291		重度	なし	未回復	
	1610	68	女	白人	0	心筋梗塞	11	3	重度	なし	回復	
						心不全	11	3	重度	なし	回復	
						房室ブロック	11	3	重度	なし	回復	
	1614	49	男	白人	0	心筋梗塞	187	5	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	208	2	中等度	なし	回復	
	1618	59	男	白人	0	不安定狭心症	104	7	重度	なし	回復	
	1622	53	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	274	7	中等度	なし	回復	
	1627	41	男	白人	0	失神	133	3	中等度	なし	回復	
	1628	64	男	白人	0	狭心症	326	136	中等度	なし	回復	
	1632	67	男	白人	0	冠血管造影	53	3	軽度	なし	回復	
						消化不良	152	22	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	206	2	軽度	なし	回復	
	1636	68	男	混血	0	心筋梗塞	92	1	重度	なし	回復	
	1637	58	男	白人	0	左室不全	19	17	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	89	4	軽度	なし	回復	
						突然死	351	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	1644	59	男	白人	0	痙攣	257	8	軽度	なし	回復	
	1646	63	男	白人	0	肺の悪性新生物	7	25	中等度	なし	回復	
						肺気腫	27	5	重度	なし	回復	
						発熱	27	5	軽度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	31	1	重度	なし	回復	
	1648	61	男	白人	0	心筋梗塞	14	10	中等度	なし	回復	
						心不全	14	20	中等度	なし	回復	
						心不全	34	5	中等度	なし	回復	
						心不全	64	18	重度	なし	回復	
						脳血管障害	142	15	重度	なし	回復	
	1649	56	女	白人	0	気管支炎	51	5	中等度	なし	回復	
						左室不全	51	5	中等度	なし	回復	
						心房細動	192	33	軽度	なし	回復	
	1653	79	女	白人	0	左室不全	32	2	重度	なし	回復	
						心房細動	32	2	重度	なし	回復	
	1656	51	男	白人	0	非心臓性胸痛	148	3	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	240	8	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心筋虚血	257	12	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	269	8	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	282	10	中等度	なし	回復	
						動脈塞栓症	345	2	中等度	なし	回復	
	1662	49	男	白人	0	不安定狭心症	239	8	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	483	10	中等度	なし	回復	
	1665	80	男	白人	0	錯乱状態	14	37	重度	なし	回復	中止
						悪心	23	28	重度	なし	回復	中止
						下痢	23	28	重度	なし	回復	中止
						倦怠感	23	28	重度	なし	回復	中止
						嘔吐	23	28	重度	なし	回復	中止
						気管支炎	38	13	中等度	なし	回復	中止
						呼吸困難	38	13	中等度	なし	回復	中止
						皮膚潰瘍	82	17	中等度	なし	回復	
						肛門直腸障害	82	17	中等度	なし	回復	
						排尿異常	88	45	重度	なし	回復	
						突然死	132	1	重度	なし	回復*	
	1669	65	男	白人	0	末梢性虚血	82	6	中等度	なし	回復	
						レスパイトケア	119	5	軽度	なし	回復	
	1672	71	男	白人	0	心筋梗塞	25	2	重度	なし	回復	
						心不全	25	2	重度	なし	回復	
	1673	75	女	白人	0	心不全	10	9	重度	なし	回復	
	1674	77	女	白人	0	心不全	106	1	重度	なし	回復	
						突然死	106	1	重度	なし	回復*	
	1679	60	男	黒人	0	胃腸出血	426	3	中等度	なし	回復	
	1683	61	男	白人	0	房室ブロック	1	14	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	42	8	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	92		重度	なし	未回復	
						胆嚢炎	151	11	重度	なし	回復	
						突然死	301	1	重度	なし	回復*	
	1687	80	男		0	呼吸不全	302	1	重度	なし	回復	
	1690	75	女	白人	0	心不全	185	9	重度	なし	回復	
	1693	64	男	ヒスパニック系	0	突然死	471	1	重度	なし	回復*	
	1697	87	男	白人	0	昏睡	49		重度	なし	未回復	
	1699	64	女	白人	0	左室不全	147	10	重度	なし	回復	
						貧血	476	10	軽度	なし	回復	
	1706	65	男	白人	0	冠血管造影	5	1	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	42	27	中等度	なし	回復	
						植込み型除細動器挿入	55	1	軽度	なし	回復	
						胆嚢炎	60	1	重度	なし	回復	
						埋込み部位反応	642	10	軽度	なし	回復	
	1711	74	男	白人	0	心筋梗塞	18	5	重度	なし	回復	
						昏睡	187	1	重度	なし	回復	
						低血糖症	187	1	重度	なし	回復	
						黄疸	188	7	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	190	5	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						悪性新生物	191	4	重度	なし	回復	
	1712	71	男	白人	0	不安定狭心症	21	4	重度	なし	回復	
	1713	61	女	白人	0	不安定狭心症	217	27	重度	なし	回復	
						敗血症	231	13	重度	なし	回復	
						治験薬以外による毒性	346	5	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	434	4	重度	なし	回復	
	1717	69	男	白人	0	脳血管障害	164	16	中等度	ないとはいえない	回復	
	1720	76	男	白人	0	心不全	16	8	重度	なし	回復	
						呼吸困難	29	83	中等度	なし	回復	
						痛風	233	8	重度	なし	回復	
						上気道感染	331	7	重度	なし	回復	
						肺気腫	331	7	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	484		重度	なし	未回復	
	1727	58	男	ヒスパニック系	0	突然死	1	1	重度	なし	回復*	
	1730	67	男	白人	0	不安定狭心症	336	3	軽度	なし	回復	
	1733	61	女	白人	0	メレナ	1	3	重度	なし	回復	
						高カリウム血症	95	1	中等度	たぶんあり	回復	中止
	1735	60	男	白人	0	心不全	17	3	重度	なし	回復	
						心不全	68	2	重度	なし	回復	
						心不全	78	34	重度	なし	回復	中止
	1742	56	男	白人	0	呼吸困難	105	2	重度	なし	回復	
						左室不全	105	2	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	186	2	重度	ないとはいえない	回復	
						心室性頻脈	195		重度	ないとはいえない	未回復	
						肺炎	465	7	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	465	7	重度	なし	回復	
	1746	65	男	白人	0	呼吸困難	323	22	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	323	22	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	344	1	重度	なし	回復	
	1749	68	男	白人	0	心不全	54	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	79	35	重度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	535	8	中等度	なし	回復	
	1752	75	女	白人	0	心不全	177	4	重度	なし	回復	
	1754	60	男	アジア人	0	心停止	178	1	重度	なし	回復	
	1755	65	男	アジア人	0	肺炎	624	52	中等度	なし	回復	
						上室性頻脈	650	1	中等度	なし	回復	
	1757	72	女	白人	0	不安定狭心症	14	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	39	4	中等度	なし	回復	
						胃腸出血	43	4	軽度	なし	回復	
						貧血	43	4	軽度	なし	回復	
						治験薬以外による毒性	49	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	580	34	重度	なし	回復	
						糖尿病	604	10	重度	なし	回復	
	1759	79	女	白人	0	胸水	60	4	重度	なし	回復	中止
						心膜炎	60	7	重度	なし	回復	中止
						心嚢液貯留	107	6	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1762	58	女	白人	0	低酸素症	347	5	中等度	なし	回復	
						肺炎	347	5	中等度	なし	回復	
						突然死	569	1	重度	なし	回復*	
	1767	70	男	白人	0	冠血管造影	18	96	重度	なし	回復	
						狭心症	18	96	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	102	12	重度	なし	回復	
	1768	66	男	白人	0	低血糖症	516	6	中等度	なし	回復	
						心房細動	522	1	中等度	なし	回復	
						心不全	522	2	重度	なし	回復	
	1778	74	男	白人	0	呼吸困難	18	23	軽度	なし	回復	
						心不全	18	23	軽度	なし	回復	
						移動性ペースメーカー	621	2	軽度	なし	回復	
	1782	67	女	白人	0	心筋梗塞	137	7	中等度	なし	回復	
						心膜炎	147	8	軽度	なし	回復	
						左室不全	454	13	重度	なし	回復	
						突然死	576	1	重度	なし	回復*	
	1786	68	男	白人	0	発熱	4	7	中等度	なし	回復	
						僧帽弁閉鎖不全症	185	4	軽度	なし	回復	
	1792	40	男	白人	0	冠血管造影	154	7	中等度	なし	回復	
	1793	49	男	白人	0	冠動脈閉塞	2		重度	なし	未回復	
						不安定狭心症	2		重度	なし	未回復	
						待機的血行再建	2	1	重度	なし	回復	
	1794	68	男	白人	0	心室性不整脈	16	1	重度	なし	回復	
						心不全	16	17	重度	なし	回復	
						低血圧	40	4	重度	なし	回復	
						呼吸不全	40	10	重度	なし	回復	
	1801	74	男	白人	0	狭心症	10	13	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	27	7	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	81	18	重度	なし	回復	
						心不全	172	17	中等度	なし	回復	
						腹痛	241	28	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	278	2	中等度	なし	回復	
						腹痛	517	5	軽度	なし	回復	
	1809	79	男	黒人	0	非心臓性胸痛	15	2	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	153	16	中等度	なし	回復	
						血尿	154	15	中等度	なし	回復	
						蜂巣炎	179	9	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	239	3	中等度	なし	回復	
						血尿	331	1	軽度	なし	回復	
						狭心症	383	5	軽度	なし	回復	
						浮動性めまい	433	3	中等度	なし	回復	
						血尿	518		軽度	なし	未回復	
	1811	65	男	黒人	0	浮動性めまい	1	2	軽度	たぶんあり	回復	中止
	1819	67	男	白人	0	レスパイトケア	368	10	軽度	なし	回復	
	1824	80	男	白人	0	呼吸困難	72	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	72	2	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						肺炎	180	6	重度	なし	回復	
						心不全	469	6	中等度	なし	回復	
	1825	78	女	白人	0	腹痛	55	44	中等度	なし	回復	
						関節痛	410		軽度	なし	未回復	
						背部痛	410		軽度	なし	未回復	
						事故による外傷	410	1	中等度	なし	回復	
						事故による骨折	411	8	中等度	なし	回復	
	1826	55	男	白人	0	非心臓性胸痛	303	1	軽度	なし	回復	
						腎結石症	549		中等度	なし	未回復	
	1835	49	男	白人	0	待機的血行再建	14	3	中等度	なし	回復	
	1838	59	女	白人	0	待機的血行再建	272	5	重度	なし	回復	
	1844	72	男	白人	0	待機的血行再建	256	5	中等度	なし	回復	
	1846	61	男	白人	0	心不全	143	12	重度	なし	回復	
						突然死	184	1	重度	なし	回復*	
	1853	73	男	白人	0	心筋梗塞	168	20	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	173	15	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	276	5	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	326	16	重度	なし	回復	
	1855	80	男	白人	0	心臓ペースメーカー挿入	200	9	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	664		重度	なし	未回復	
						不安定狭心症	664		重度	なし	未回復	
	1857	78	女	白人	0	呼吸困難	90	4	軽度	なし	回復	
						心不全	90	4	軽度	なし	回復	
						呼吸困難	474	6	軽度	なし	回復	
	1869	51	男	白人	0	狭心症	66	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	91	8	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	91	8	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	102	6	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	104	4	軽度	なし	回復	
						気管支痙攣	108	12	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	108	12	中等度	なし	回復	
						心不全	108	12	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	140	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	194	2	中等度	なし	回復	
						腹痛	194	2	軽度	なし	回復	
						呼吸困難	212		軽度	なし	未回復	
						狭心症	212	5	中等度	なし	回復	
						麻痺	232	72	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	247	4	重度	なし	回復	
						肺気腫	252	3	中等度	なし	回復	
						ヘルニア	338	29	中等度	なし	回復	
						腸閉塞	407	35	中等度	なし	回復	
						ヘルニア	480	39	中等度	なし	回復	
	1877	59	男	白人	0	心不全	30	4	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	30	4	重度	なし	回復	
	1881	70	女	白人	0	不安定狭心症	174	17	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	287	8	中等度	なし	回復	
	1889	68	男	白人	0	突然死	523	1	重度	なし	回復*	
	1892	78	女	白人	0	不安定狭心症	10	19	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	14	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	431	11	重度	なし	回復	
	1897	58	男	白人	0	冠血管造影	173	10	軽度	なし	回復	
						深部胸骨創感染	264	89	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	264	89	重度	なし	回復	
						上室性不整脈	461	11	中等度	なし	回復	
	1898	56	男	白人	0	待機的血行再建	89	3	重度	なし	回復	
	1902	73	女	白人	0	不安定狭心症	129		重度	なし	未回復	
						心筋梗塞	136	1	重度	なし	回復	
	1908	63	男	白人	0	十二指腸潰瘍	63	8	中等度	なし	回復	
	1910	40	男	白人	0	心不全	41	12	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	97	3	中等度	なし	回復	
						左室不全	97	23	中等度	なし	回復	
						心不全	97	23	中等度	なし	回復	
	1915	67	男	白人	0	高血圧	128	23	中等度	なし	回復	
						左室不全	204	12	重度	なし	回復	
						気管支炎	468	25	中等度	なし	回復	
						喀血	468	25	中等度	なし	回復	
	1917	73	男	白人	0	しゃっくり	270	5	軽度	なし	回復	
	1918	70	女	白人	0	事故による骨折	46	5	軽度	なし	回復	
	1922	75	女	白人	0	不安定狭心症	46	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	154	6	重度	なし	回復	
						狭心症	274	12	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	454	2	中等度	なし	回復	
						低血糖症	471	2	中等度	なし	回復	
	1928	68	女	白人	0	冠血管造影	91	3	軽度	なし	回復	
	1930	84	男	白人	0	心室細動	2	1	重度	なし	回復	
	1934	72	女	白人	0	心筋梗塞	392	14	重度	なし	回復	
	1935	79	女	白人	0	胆嚢炎	5	17	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	8	8	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	250	2	重度	なし	回復	
	1939	54	男	白人	0	不安定狭心症	69	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	185	2	中等度	なし	回復	
	1940	76	男	白人	0	待機的血行再建	5		中等度	なし	未回復	
						低血圧	9	3	重度	なし	回復	
						動脈穿刺部位血腫	9	3	重度	なし	回復	
						尿路感染	11	12	中等度	なし	回復	
						狭心症	18	2	重度	なし	回復	
						心不全	79	2	中等度	ないとはいえない	回復	
						関節痛	227		重度	なし	未回復	
						心不全	256	3	重度	なし	回復	
						末梢性疼痛	277	8	重度	なし	回復	
						関節移植合併症	376		中等度	なし	未回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1944	63	男	白人	0	冠血管造影	362	9	軽度	ないとはいえない	回復	
						冠血管造影	462	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	462	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	492	15	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	492	15	中等度	なし	回復	
	1945	68	男	白人	0	心不全	32	3	重度	なし	回復	
	1947	54	男	白人	0	待機的血行再建	179	5	中等度	なし	回復	
	1949	68	女	ヒスパニック系	0	腎機能障害	613	33	中等度	なし	回復	
	1954	76	男	白人	0	感染	36	31	中等度	なし	回復	
						左室不全	47	3	重度	なし	回復	
						感染	84	43	中等度	なし	回復	
						胃腸出血	274		重度	なし	未回復	
						心不全	277	1	重度	なし	回復	
	1955	87	男	白人	0	狭心症	105	1	中等度	なし	回復	
						心不全	157	3	中等度	なし	回復	
						心不全	163	4	重度	なし	回復	
						心不全	184	3	中等度	なし	回復	
						心不全	220	14	重度	なし	回復	
	1958	66	男	白人	0	冠血管造影	32	3	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	111	8	重度	なし	回復	
						狭心症	111	8	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	111	8	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	395	13	重度	なし	回復	
	1959	68	男	白人	0	左室不全	168	10	重度	なし	回復	
						事故による外傷	279	32	重度	なし	回復	
						事故による骨折	279	32	重度	なし	回復	
						事故による骨折	279	32	重度	なし	回復	
						脳血管障害	322	9	重度	なし	回復	
	1967	68	男	白人	0	冠血管造影	141	3	軽度	なし	回復	
	1968	55	男	白人	0	不安定狭心症	12	4	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	320	2	中等度	なし	回復	
	1973	68	男	白人	0	待機的血行再建	51	1	中等度	なし	回復	
						心室細動	66	1	重度	なし	回復	
						房室ブロック	66	1	重度	なし	回復	
						失神	97	10	重度	なし	回復	
						紅斑性皮疹	350	109	軽度	ないとはいえない	回復	
	1976	80	男	白人	0	消化器癌	61		重度	なし	未回復	
						消化器癌	61		重度	なし	未回復	
	1981	80	女	白人	0	左室不全	2	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	9	3	重度	なし	回復	
	1984	55	男	白人	0	直腸癌	111	10	中等度	なし	回復	
	1986	52	男	白人	0	待機的血行再建	126		軽度	なし	未回復	
	1990	49	男	白人	0	心筋梗塞	92		重度	なし	未回復	
	1995	75	女	白人	0	不安定狭心症	17	10	中等度	なし	回復	
						心不全	628	14	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	635	7	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	1997	58	女	白人	0	腹痛	167	6	軽度	なし	回復	
						狭心症	197	2	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	272	8	重度	なし	回復	
	2003	75	男	白人	0	不整脈	545		中等度	なし	未回復	
						房室ブロック	553	30	中等度	なし	回復	
	2004	52	男	白人	0	待機的血行再建	9	21	軽度	なし	回復	
						尿道障害	228	3	軽度	なし	回復	
	2017	59	男	白人	0	左室不全	8	18	重度	なし	回復	
						左室不全	30	7	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	30	7	重度	なし	回復	
						過量投与	103	3	中等度	なし	回復	
						膿瘍	197	4	軽度	なし	回復	
	2023	69	男	白人	0	心室性不整脈	127	7	軽度	なし	回復	
						植込み型除細動器挿入	140	2	軽度	なし	回復	
						心不全	169	8	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	197	2	軽度	なし	回復	
	2024	67	女	白人	0	冠血管造影	187	2	軽度	なし	回復	
	2026	81	男	白人	0	心筋梗塞	4	2	重度	なし	回復	
	2032	73	女	白人	0	心停止	3	1	重度	ないとはいえない	回復	
	2034	74	男	白人	0	不安定狭心症	14	26	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	66	16	重度	なし	回復	
						脳血管障害	318	22	重度	なし	回復	中止
	2038	49	男	白人	0	冠動脈疾患	1	367	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	2	1	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	94	8	軽度	なし	回復	
						心不全	457	24	中等度	なし	回復	
						心不全	490	41	重度	なし	回復	
						心不全	562		重度	なし	未回復	
	2039	68	男	白人	0	咳嗽	60	24	中等度	ないとはいえない	回復	
						胸水	60	24	中等度	ないとはいえない	回復	
	2041	83	女	白人	0	気管支炎	44	9	重度	なし	回復	
						肺炎	44	9	中等度	なし	回復	
						肺気腫	44	9	重度	なし	回復	
						心房細動	52	33	重度	なし	回復	
						肺気腫	617	13	中等度	なし	回復	
						肺炎	617	56	中等度	なし	回復	
	2043	46	女	黒人	0	失神	400	1	重度	なし	回復	
						悪心	516	3	重度	なし	回復	
						嘔吐	516	3	重度	なし	回復	
						悪心	547	1	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	547	1	重度	なし	回復	
						嘔吐	547	1	重度	なし	回復	
	2046	58	女	白人	0	狭心症	492	1	重度	なし	回復	
	2063	59	男	白人	0	心不全	12	2	重度	ないとはいえない	回復	
	2064	71	男	白人	0	基底細胞癌	122	5	重度	なし	回復	
	2065	59	男	白人	0	冠動脈閉塞	4	1	重度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心膜炎	4	32	重度	なし	回復	
	2074	78	女	白人	0	冠動脈疾患	49	5	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	49	5	重度	なし	回復	
	2077	64	男	白人	0	心タンポナーデ	3	1	重度	なし	回復	
						心筋断裂（梗塞後）	3	1	重度	なし	回復	
	2083	71	女	白人	0	呼吸困難	15	9	重度	なし	回復	
						下痢	426	4	中等度	なし	回復	
						脱水	426	4	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	430	9	重度	なし	回復	
						頸動脈狭窄	430	9	重度	なし	回復	
						頸動脈狭窄	443	3	重度	なし	回復	
	2085	61	男	白人	0	食欲減退	17	28	中等度	なし	回復	
						疲労	17	28	中等度	なし	回復	
						無力症	17	28	中等度	なし	回復	
						錯乱状態	17	76	中等度	なし	回復	
						過敏症	21	8	中等度	なし	回復	
						前立腺癌	91	191	中等度	なし	回復	
						痛風	320	21	中等度	なし	回復	
						蜂巣炎	320	21	中等度	なし	回復	
						事故による外傷	327	1	軽度	なし	回復	
						無力症	327	14	重度	なし	回復	
	2086	82	男	白人	0	ヘルニア	408	39	中等度	なし	回復	
	2092	69	男	白人	0	気管支炎	9	11	中等度	なし	回復	
						気管支痙攣	9	11	中等度	なし	回復	
	2098	49	男	白人	0	ヘルニア	572	9	軽度	なし	回復	
						突然死	656	1	重度	なし	回復*	
	2104	78	女	白人	0	不安定狭心症	21	11	重度	なし	回復	
						憩室	69	4	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	69	4	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	142	3	中等度	なし	回復	
						昏睡	236	34	重度	なし	回復	
						低血糖症	236	34	重度	なし	回復	
						尿閉	239		重度	なし	未回復	
						不安定狭心症	269	23	重度	なし	回復	
						レスパイトケア	322	2	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	385	3	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	491	3	軽度	なし	回復	
						レスパイトケア	548	3	軽度	なし	回復	
	2109	66	男	白人	0	壊疽	343	24	中等度	なし	回復	
						糖尿病	343	24	中等度	なし	回復	
						壊疽	448	16	軽度	なし	回復	
						糖尿病	448	16	軽度	なし	回復	
	2111	56	男	白人	0	待機的血行再建	14	12	中等度	なし	回復	
	2119	69	男	白人	0	植込み型除細動器挿入	-2	22	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	3	18	軽度	なし	回復	
	2121	35	女	白人	0	治験薬投与後の手術	518	5	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	2131	53	男	白人	0	狭心症	23	12	重度	なし	回復	
	2132	64	男	白人	0	心房細動	203	11	中等度	なし	回復	
	2134	64	男	白人	0	動脈塞栓症	257	9	中等度	なし	回復	
	2138	83	男	白人	0	心筋梗塞	247	7	重度	なし	回復	
						レスパイトケア	340	8	軽度	なし	回復	
	2141	65	女	白人	0	待機的血行再建	215	4	重度	なし	回復	
	2143	64	女	白人	0	肺の悪性新生物	365	47	重度	なし	回復	
	2146	75	男	白人	0	心不全	172	14	中等度	なし	回復	
	2149	54	男	白人	0	冠血管造影	91	2	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	103	2	軽度	なし	回復	
						肝細胞損傷	535	14	中等度	ないとはいえない	回復	
	2157	76	男	白人	0	突然死	84	1	重度	なし	回復*	
	2161	49	男	白人	0	失神	72	1	重度	なし	回復	
						肺炎	343	7	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	611	5	重度	なし	回復	
						呼吸不全	611	6	重度	なし	回復	
						低カリウム血症	611	11	重度	なし	回復	
						敗血症性ショック	611	13	重度	なし	回復	
						急性腎不全	611	35	重度	なし	回復	
						敗血症性ショック	679	9	重度	なし	回復	
						肺炎	680	8	重度	なし	回復	
						呼吸不全	682	6	重度	なし	回復	
						敗血症	707	3	軽度	なし	回復	
	2162	76	女	白人	0	狭心症	7	1	中等度	なし	回復	
						消化不良	7	1	中等度	なし	回復	
						末梢性疼痛	7	9	中等度	なし	回復	
						無力症	47		中等度	なし	未回復	
						疼痛	47		中等度	なし	未回復	
						背部痛	47	9	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	47	9	中等度	なし	回復	
	2168	69	女	白人	0	非心臓性胸痛	51	1	重度	なし	回復	
	2182	65	男	白人	0	尿路感染	305	5	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	332	1	中等度	なし	回復	
	2184	57	男	白人	0	肺の悪性新生物	354	26	中等度	なし	回復	
						背部痛	390	11	重度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	390	11	重度	なし	回復	
	2185	48	男	白人	0	心不全	8	4	軽度	なし	回復	
						左室不全	52	3	中等度	なし	回復	
	2191	62	男	白人	0	左室不全	8	1	重度	なし	回復	
						狭心症	128	6	中等度	なし	回復	
						発熱	210	6	中等度	なし	回復	
	2192	56	女	白人	0	血管障害	412	14	重度	なし	回復	
	2193	64	女	白人	0	心室細動	6	1	重度	なし	回復	
						心停止	6	1	重度	なし	回復	
						心不全	6	1	重度	なし	回復	
	2198	54	男	白人	0	肺臓炎	239	21	重度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	2204	59	男	白人	0	肺炎	8	15	重度	なし	回復	
						心不全	33	42	重度	なし	回復	中止
	2206	65	男	白人	0	心不全	34	11	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	86	4	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	99	8	軽度	なし	回復	
						心不全	191	24	中等度	なし	回復	
	2210	57	男	白人	0	発熱	108	9	中等度	なし	回復	
						腹痛	108	9	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	161	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	207	368	中等度	なし	回復	
						狭心症	368	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	415	5	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	415	5	重度	なし	回復	
						心筋虚血	444	4	軽度	なし	回復	
	2212	67	女	白人	0	狭心症	49	5	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	49	5	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	49	5	重度	なし	回復	
						狭心症	298		軽度	なし	未回復	
	2213	78	女	白人	0	脳血管障害	14	101	重度	なし	回復	
						脳血管障害	229	6	重度	なし	回復	
						肺炎	236	35	重度	なし	回復	
	2214	41	男	白人	0	心不全	304	4	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	359	5	重度	なし	回復	
						心不全	554	14	重度	なし	回復	
	2221	72	男	白人	0	不安定狭心症	223	4	軽度	なし	回復	
						心筋虚血	232	4	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	232	4	軽度	なし	回復	
	2222	71	男	白人	0	心不全	4	15	重度	なし	回復	
						肝癌	20	43	重度	なし	回復	中止
						心不全	20	43	重度	なし	回復	
	2226	86	男	白人	0	下痢	40	10	中等度	なし	回復	中止
						腎機能障害	40	10	中等度	なし	回復	中止
						脱水	40	10	軽度	なし	回復	中止
	2229	62	男	白人	0	突然死	3	1	重度	なし	回復*	
	2232	48	男	黒人	0	左室不全	9	4	中等度	なし	回復	
	2233	46	男	白人	0	待機的血行再建	34	10	重度	なし	回復	
	2236	42	男	白人	0	動脈瘤	60	8	重度	なし	回復	
	2239	67	男	白人	0	冠血管造影	211	3	軽度	なし	回復	
						狭心症	211	3	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	593	1	中等度	なし	回復	
	2242	59	男	白人	0	心筋梗塞	171	6	重度	なし	回復	
						心不全	171	6	重度	なし	回復	
						気管支炎	171	8	重度	なし	回復	
	2252	51	男	白人	0	突然死	170	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	2256	48	女	白人	0	非心臓性胸痛	315	2	重度	なし	回復	
						光線過敏性反応	320	36	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						頭痛	320	36	中等度	なし	回復	
						狭心症	585	9	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	592	2	中等度	なし	回復	
	2260	55	女	白人	0	狭心症	255	1	重度	なし	回復	
						左室不全	255	1	重度	なし	回復	
						冠血管造影	357	4	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	388	30	軽度	なし	回復	
	2261	61	男	白人	0	心房細動	5	2	中等度	なし	回復	
						左室不全	5	5	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	76	1	軽度	なし	回復	
	2262	55	男	白人	0	脳血管障害	65	6	重度	なし	回復	
						不全片麻痺	65	6	重度	なし	回復	
						冠血管造影	164	3	重度	なし	回復	
						冠血管造影	175	3	重度	なし	回復	
	2268	54	男	白人	0	冠血管造影	84	7	軽度	なし	回復	
						狭心症	236	10	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	238	8	中等度	なし	回復	
	2273	77	女	白人	0	心筋梗塞	2	2	重度	なし	回復	
						左室不全	2	4	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	81	6	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	88	13	重度	なし	回復	
						呼吸停止	114	1	重度	なし	回復	
						心停止	114	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	114	14	重度	なし	回復	
						心不全	114	14	重度	なし	回復	
						心停止	127	1	重度	なし	回復	
	2281	59	男	白人	0	心不全	34	9	中等度	なし	回復	
	2283	67	女	白人	0	不安定狭心症	127	8	中等度	なし	回復	
	2286	69	男	白人	0	心房細動	537	3	軽度	なし	回復	
	2287	81	女	白人	0	心房細動	20	36	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	60	11	重度	なし	回復	中止
						心不全	60	11	重度	なし	回復	中止
	2292	58	女	白人	0	不安定狭心症	153	39	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	171	21	重度	なし	回復	
	2295	59	男	白人	0	末梢動脈血栓症	48	8	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	417	16	重度	なし	回復	
	2297	64	男	白人	0	心不全	67	26	中等度	なし	回復	
						紫斑	78	61	中等度	なし	回復	
	2298	54	女	白人	0	錯感覚	358	7	軽度	なし	回復	
						多汗症	358	7	軽度	なし	回復	
						糖尿病	358	7	軽度	なし	回復	
						無力症	358	7	軽度	なし	回復	
	2302	87	女	白人	0	左室不全	1	7	中等度	なし	回復	
						皮膚障害	28	61	中等度	ないとはいえない	回復	
						胸水	34	6	中等度	なし	回復	
						胸水	55	14	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						胸水	106	4	中等度	なし	回復	
	2313	82	女	白人	0	脳出血	337	2	重度	なし	回復	
	2317	65	女	白人	0	塞栓症	548	13	中等度	なし	回復	
						心房細動	548	13	中等度	なし	回復	
	2323	55	男	白人	0	不安定狭心症	233	15	中等度	なし	回復	
	2325	65	男	白人	0	左室不全	14	1	重度	なし	回復	
	2330	84	男	白人	0	心筋梗塞	14	5	中等度	なし	回復	
						左室不全	41		重度	なし	未回復	
						心筋梗塞	41		重度	なし	未回復	
						心不全	41		重度	なし	未回復	
						突然死	41	1	重度	なし	回復*	
	2332	65	男	白人	0	待機的血行再建	356	11	中等度	なし	回復	
	2337	60	女	黒人	0	非心臓性胸痛	163	4	重度	なし	回復	
						徐脈	178	7	重度	なし	回復	
						肺炎	178	7	中等度	なし	回復	
						徐脈	319	4	重度	なし	回復	
						動悸	319	4	重度	なし	回復	
						呼吸困難	319	8	重度	なし	回復	
						背部痛	319	8	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	338	3	重度	なし	回復	
						腎機能障害	650		重度	ないとはいえない	未回復	中止
	2341	70	女	白人	0	不安定狭心症	337	5	中等度	なし	回復	
	2352	86	女	白人	0	失神	125	1	重度	なし	回復	
						腎機能障害	128	14	重度	なし	回復	中止
						不安定狭心症	139	2	重度	なし	回復	
	2358	63	男	白人	0	突然死	34	1	重度	なし	回復*	
	2360	74	男	白人	0	心不全	416	12	中等度	なし	回復	
						心不全	458	16	重度	なし	回復	
						心不全	483	45	重度	なし	回復	
	2363	71	男	白人	0	心不全	35	20	重度	なし	回復	中止
	2364	76	男	白人	0	低酸素症	124	11	中等度	なし	回復	
						肺気腫	124	11	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	125	3	中等度	なし	回復	
						胸水	451	15	中等度	なし	回復	
						心不全	451	15	重度	なし	回復	
						肺気腫	451	15	中等度	なし	回復	
						乏尿	451	15	中等度	なし	回復	
						末梢性浮腫	451	15	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	454	12	重度	なし	回復	
	2369	77	女	白人	0	心不全	5	4	重度	なし	回復	
						心不全	18	9	重度	なし	回復	中止
	2378	65	女	白人	0	狭心症	308	54	中等度	なし	回復	
	2381	74	男	白人	0	リンパ性白血病	8	126	重度	なし	回復	中止
						左室不全	129	5	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	129	5	重度	なし	回復	
	2382	68	男	白人	0	呼吸困難	67	1	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	84	14	中等度	なし	回復	
	2385	52	男	白人	0	冠血管造影	374	2	重度	なし	回復	
	2388	93	女	白人	0	心筋梗塞	4		重度	なし	未回復	
	2390	73	男	白人	0	左室不全	58	3	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	66	1	軽度	ないとはいえない	回復	
						冠血管造影	99	1	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	426	1	軽度	なし	回復	
	2392	61	女	白人	0	動脈塞栓症	1	2	重度	なし	回復	
						突然死	7	1	重度	なし	回復*	
	2395	31	女	白人	0	心不全	83	16	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	116	1	軽度	なし	回復	
						心不全	165	4	軽度	なし	回復	
						心不全	165	5	軽度	なし	回復	
						咳嗽	166	4	軽度	なし	回復	
						呼吸困難	166	4	軽度	なし	回復	
	2396	74	男	白人	0	脳血管障害	344	3	中等度	なし	回復	
	2397	58	男	ヒスパニック系	0	突然死	7	1	重度	なし	回復*	
	2402	56	女	白人	0	末梢動脈血栓症	23	11	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	104	13	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	141	32	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	234	14	中等度	なし	回復	
	2406	61	男	ヒスパニック系	0	大腸炎	4	3	重度	なし	回復	
	2408	59	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	62	3	重度	なし	回復	
						呼吸困難	91	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	91	2	中等度	なし	回復	
						食道狭窄	163	6	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	175	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	554	22	中等度	なし	回復	
	2411	50	女	白人	0	待機的血行再建	14	2	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	19		重度	なし	未回復	
						呼吸困難	222	33	中等度	ないとはいえない	回復	中止
	2412	76	女	白人	0	冠動脈疾患	94	4	中等度	なし	回復	
	2415	75	男	白人	0	心筋梗塞	65	23	軽度	なし	回復	
	2417	55	男	白人	0	心筋梗塞	4	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	4	1	重度	なし	回復	
	2418	57	男	白人	0	脳血管障害	3	1	軽度	なし	回復	
						死亡	342	1	重度	なし	回復*	
	2421	67	男	白人	0	突然死	231	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	2431	76	女	白人	0	高カリウム血症	7	2	重度	たぶんあり	回復	
						不安	163	125	軽度	なし	回復	
	2437	68	女	白人	0	呼吸困難	21		重度	なし	未回復	
						冠血管造影	102	1	重度	なし	回復	
						心停止	115		重度	なし	未回復	
						突然死	115	1	重度	なし	未回復	
	2438	68	男	白人	0	胃腸出血	165	2	中等度	なし	回復	
	2442	60	男	ヒスパニック系	0	突然死	31	1	重度	なし	回復*	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	2443	63	男	ヒスパニック系	0	胃炎	484	15	中等度	なし	回復	
	2453	84	男	白人	0	脳血管障害	3	2	重度	なし	回復	
	2459	63	男	白人	0	冠血管造影	17	10	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	17	10	中等度	なし	回復	
	2468	81	女	白人	0	左室不全	10	1	重度	なし	回復	
	2469	70	女	白人	0	高血圧	97	1	重度	なし	回復	
						心房細動	97	1	重度	なし	回復	
	2477	71	女	白人	0	緑内障	243	16	中等度	なし	回復	
						緑内障	329	8	中等度	なし	回復	
	2478	48	女	白人	0	網膜剥離	174		中等度	なし	未回復	
						糖尿病	174	19	中等度	なし	回復	
	2484	70	女	白人	0	突然死	34	1	重度	なし	回復*	
	2485	74	男	ヒスパニック系	0	腸間膜血栓症	34	1	重度	なし	回復	
	2489	69	男	白人	0	事故による外傷	626		中等度	なし	未回復	
	2494	69	男	白人	0	左室不全	15	7	中等度	なし	回復	
						高血圧	35	13	中等度	なし	回復	
						左室不全	35	23	中等度	なし	回復	
						高血圧	56	8	中等度	なし	回復	
						女性化乳房	211	166	中等度	ないとはいえない	回復	
						心筋梗塞	266	7	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	432	3	中等度	なし	回復	
						左室不全	444	5	中等度	なし	回復	
	2498	65	女	白人	0	呼吸困難	352	16	重度	なし	回復	
						動悸	352	17	重度	なし	回復	
						末梢性浮腫	352	17	重度	なし	回復	
						心不全	352	24	重度	なし	回復	
						心房細動	352	24	重度	なし	回復	
						狭心症	401	1	重度	なし	回復	
						左室不全	401	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	401	10	重度	なし	回復	
						狭心症	427	2	重度	なし	回復	
						心不全	427	3	重度	なし	回復	
						冠血管造影	438	1	中等度	なし	回復	
						心房細動	441	2	中等度	なし	回復	
						心房細動	527	2	中等度	なし	回復	
						左室不全	538	1	中等度	なし	回復	
						突然死	550	1	重度	なし	回復*	
	2501	63	男	白人	0	突然死	618	1	重度	なし	回復*	
	2506	64	男	白人	0	不安定狭心症	264		中等度	なし	未回復	
						痙攣	265	1	重度	なし	回復	
	2509	69	男	白人	0	心不全	153	7	中等度	なし	回復	
	2519	48	男	白人	0	冠血管造影	5	2	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	47	2	重度	なし	回復	
	2524	54	男	白人	0	狭心症	232	9	中等度	なし	回復	
						狭心症	366	8	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	377	12	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						狭心症	383	32	重度	なし	回復	中止
						待機的血行再建	383	32	重度	なし	回復	中止
	2526	76	女	白人	0	動脈炎	489	3	軽度	なし	回復	
	2528	57	男	白人	0	心筋虚血	166	43	軽度	なし	回復	
	2529	71	男	白人	0	レスパイトケア	185	3	軽度	なし	回復	
	2531	44	男	白人	0	待機的血行再建	180	8	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	361	3	軽度	なし	回復	
	2535	65	男	白人	0	心停止	2	1	重度	なし	回復	
	2537	85	男	白人	0	心筋梗塞	170	1	重度	なし	回復	
						左室不全	183	2	重度	なし	回復	
						左室不全	214	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	231	1	重度	なし	回復	
						呼吸困難	266	1	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	266	5	重度	なし	回復	
						狭心症	272	1	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	288	1	重度	なし	回復	
	2538	83	男	白人	0	浮動性めまい	92	538	軽度	なし	回復	
						心不全	372	2	中等度	なし	回復	
						心不全	461	7	中等度	なし	回復	
						心不全	480	8	中等度	なし	回復	
						心不全	586	17	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	628	2	軽度	なし	回復	
	2541	81	女	白人	0	不安定狭心症	1	29	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	29	3	軽度	なし	回復	
	2547	72	女	白人	0	糖尿病	310	9	中等度	なし	回復	
	2549	77	男	白人	0	突然死	586	1	重度	なし	回復*	
	2554	59	男	白人	0	狭心症	130	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	140	8	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	355	1	重度	なし	回復	
	2561	72	男	白人	0	失神	140	2	中等度	なし	回復	
						間欠性跛行	167	25	中等度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	167	25	中等度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	198	12	中等度	なし	回復	
						末梢血管障害	243	16	中等度	なし	回復	
						徐脈	286	2	重度	なし	回復	
						低血圧	286	2	重度	なし	回復	
						壊疽	443		重度	なし	未回復	
						敗血症性ショック	443	7	重度	なし	回復	中止
						敗血症	449		重度	なし	未回復	
	2567	71	男	白人	0	突然死	421	1	重度	なし	回復*	
	2573	49	男	白人	0	突然死	183	1	重度	なし	回復*	
	2578	74	男	白人	0	心筋梗塞	5	1	重度	なし	回復	
	2580	52	男	白人	0	レスパイトケア	25	8	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	149	31	中等度	なし	回復	
	2584	83	男	白人	0	心不全	86	25	重度	ないとはいえない	回復	
						貧血	106	5	中等度	ないとはいえない	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	2585	51	男	白人	0	心不全	331	33	中等度	なし	回復	
						心不全	422	26	中等度	なし	回復	
						壊疽	456	18	重度	なし	回復	中止
						心不全	456	18	中等度	なし	回復	中止
	2586	66	男	白人	0	心不全	566	28	中等度	なし	回復	
	2590	76	男	白人	0	狭心症	26	1	中等度	なし	回復	
	2591	70	女	白人	0	待機的血行再建	4	10	軽度	なし	回復	
						動脈瘤	4	10	軽度	なし	回復	
	2593	56	男	白人	0	心不全	54	4	中等度	なし	回復	
						肺塞栓症	210	21	中等度	なし	回復	
						突然死	503	1	重度	なし	回復*	
	2594	60	女	白人	0	失神	213	4	中等度	なし	回復	
						低血圧	213	4	中等度	なし	回復	
	2598	75	男	白人	0	上室性不整脈	552	17	中等度	なし	回復	
						心房細動	552	17	中等度	なし	回復	
	2601	60	女	白人	0	呼吸困難	295	1	軽度	なし	回復	
						狭心症	524	53	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	578	1	中等度	なし	回復	
						狭心症	578	2	中等度	なし	回復	
	2605	45	男	白人	0	植込み型除細動器挿入	13	17	中等度	なし	回復	
						心室細動	13	17	中等度	なし	回復	
	2608	42	男	白人	0	心膜炎	8	9	重度	なし	回復	
						呼吸困難	19	7	重度	なし	回復	
						上室性頻脈	19	7	重度	なし	回復	
						上室性不整脈	19	7	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	25	1	重度	なし	回復	
						心室細動	25	1	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	25	1	重度	なし	回復	
	2610	60	男	白人	0	突然死	5	1	重度	なし	回復*	
	2611	64	男	白人	0	心筋梗塞	244	9	中等度	なし	回復	
	2614	82	男	白人	0	狭心症	9	1	中等度	なし	回復	
						低血圧	35	1	中等度	なし	回復	
						消化不良	113		軽度	なし	未回復	
						呼吸困難	281	3	中等度	なし	回復	
						気管支炎	393	11	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	393	11	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	393	11	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	612	2	中等度	なし	回復	
	2615	71	男	白人	0	呼吸困難	1	5	中等度	なし	回復	
	2625	53	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	2	1	重度	なし	回復	
						痔核	180	35	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	409	3	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	492	6	重度	なし	回復	
	2634	61	男	白人	0	冠動脈疾患	20	4	重度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	218	2	軽度	なし	回復	
	2642	83	女	白人	0	胃炎	51	8	中等度	たぶんあり	回復	中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	2650	50	女	白人	0	狭心症	27	3	中等度	なし	回復	
						静脈瘤	335	4	中等度	なし	回復	
	2651	70	女	白人	0	低血糖症	86	12	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	181	24	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	181	24	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	222	17	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	222	17	重度	なし	回復	
						心房細動	344	15	中等度	なし	回復	
	2653	44	女	白人	0	肝炎	339	9	重度	なし	回復	
						大腸炎	339	9	重度	なし	回復	
						胆石症	339	9	重度	なし	回復	
						胆嚢炎	339	9	重度	なし	回復	
						肺炎	481	11	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	481	11	中等度	なし	回復	
						胆石症	557	7	重度	なし	回復	
	2659	90	女	白人	0	心不全	13	8	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	13	8	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	314	2	重度	なし	回復	
	2660	74	男	白人	0	回転性めまい	350	1	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	350	1	重度	なし	回復	
						痛風	397		重度	ないとはいえない	未回復	
						心筋梗塞	473	1	重度	なし	回復	
						心房細動	473	4	重度	なし	回復	
	2661	77	男	白人	0	心室細動	14	1	重度	なし	回復	
	2666	74	男	白人	0	呼吸困難	16	3	重度	たぶんあり	回復	
						肺炎	16	3	重度	ないとはいえない	回復	
	2671	63	男	白人	0	心不全	29	19	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	92	26	中等度	なし	回復	
						心不全	170		重度	なし	未回復	
						心不全	333	44	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	333	44	重度	なし	回復	
						心不全	491	5	重度	なし	回復	
	2672	62	女	白人	0	心不全	189	36	重度	なし	回復	
						レスパイトケア	314	12	中等度	なし	回復	
						血液学的効果詳細不明	519	9	中等度	なし	回復	
	2675	69	男	白人	0	硬膜下血腫	82		重度	なし	未回復	
						事故による骨折	301	3	軽度	なし	回復	
	2677	58	男	白人	0	待機的血行再建	42	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	226	2	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	422	3	軽度	なし	回復	
	2683	76	女	白人	0	不安定狭心症	87	5	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	170	8	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	213	6	重度	なし	回復	
						腎機能障害	234		中等度	なし	未回復	
						不安定狭心症	234	21	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	348	10	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						高尿酸血症	349		中等度	なし	未回復	
						狭心症	374	6	中等度	なし	回復	
						消化不良	379	12	軽度	なし	回復	
						狭心症	547		中等度	なし	未回復	
	2685	68	男	白人	0	狭心症	9	1	中等度	なし	回復	
						狭心症	56	4	中等度	なし	回復	
	2688	64	男	白人	0	心筋梗塞	4	1	重度	なし	回復	
						心室性不整脈	36	1	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	420	1	重度	なし	回復	
						心室性不整脈	526	8	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	574		重度	なし	未回復	
	2694	68	男	白人	0	新生物	73		重度	なし	未回復	
						高血圧	470	15	中等度	なし	回復	
	2696	59	男	白人	0	心不全	233	21	中等度	なし	回復	
						心不全	497	27	中等度	なし	回復	
	2698	65	男	白人	0	離脱症候群	150	11	中等度	なし	回復	
	2700	70	男	白人	0	糖尿病	266	15	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	350	17	重度	なし	回復	
						新生物	567	11	重度	なし	回復	
	2702	81	男	白人	0	心筋梗塞	375	11	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	472	1	重度	なし	回復	
	2704	74	男	白人	0	失神	85	6	中等度	なし	回復	
	2710	54	男	ヒスパニック系	0	待機的血行再建	198	6	重度	なし	回復	
	2712	43	男	ヒスパニック系	0	心室細動	5	1	重度	なし	回復	
	2713	77	男	白人	0	心膜炎	8	8	重度	なし	回復	
						尿路感染	50	6	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	144	4	重度	なし	回復	
	2714	64	男	白人	0	冠血管造影	34	2	中等度	なし	回復	
	2719	73	女	白人	0	脳血管障害	103	17	重度	なし	回復	
	2720	71	男	白人	0	脳症	32		中等度	なし	未回復	中止
	2725	43	男	有色人種	0	非心臓性胸痛	205	4	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	356	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	429	2	軽度	なし	回復	
	2726	62	男	白人	0	冠血管造影	37	3	中等度	なし	回復	
						事故による外傷	359	2	軽度	なし	回復	
	2730	59	男	白人	0	心筋梗塞	145	9	重度	なし	回復	
	2735	79	女	白人	0	心不全	20	4	重度	なし	回復	
	2736	66	男	白人	0	呼吸不全	9	11	重度	なし	回復	中止
						左室不全	39	16	重度	なし	回復	
	2741	60	男	白人	0	冠血管造影	170	3	軽度	なし	回復	
						胃潰瘍	208	35	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	208	35	中等度	なし	回復	
	2744	62	男	白人	0	冠血管造影	41	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	50	6	軽度	なし	回復	
	2746	48	女	白人	0	待機的血行再建	44	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	315	2	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	2749	66	男	白人	0	左室不全	234	8	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	346	9	中等度	なし	回復	
						左室不全	405	11	中等度	なし	回復	
						膿瘍	619		重度	なし	未回復	
	2759	74	男	白人	0	心不全	12	1	重度	なし	未回復	
	2762	69	女	白人	0	待機的血行再建	121	1	軽度	なし	回復	
						動脈硬化症	121	2	軽度	なし	回復	
	2763	78	男	白人	0	心筋梗塞	57		重度	なし	未回復	
						悪心	291	3	軽度	なし	回復	
						食道炎	291	3	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	291	3	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	371	1	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	418	1	軽度	なし	回復	
						肺炎	474	8	中等度	なし	回復	
	2768	61	男	白人	0	突然死	23	1	重度	なし	回復*	
	2773	87	男	白人	0	心房細動	81		重度	なし	未回復	
						心筋梗塞	81	4	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	197	6	重度	なし	回復	
						洞不全症候群	213	3	重度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	214	2	重度	なし	回復	
						ヘルニア	248	369	軽度	なし	回復	
						気管支炎	506	12	重度	なし	回復	
	2775	76	男	白人	0	狭心症	306	1	中等度	なし	回復	
						狭心症	522		中等度	なし	未回復	
	2779	59	女	白人	0	皮膚炎	19	4	軽度	ないとはいえない	回復	
	2783	81	女	白人	0	腎機能障害	55	8	中等度	ないとはいえない	回復	
						腎機能障害	253	9	重度	たぶんあり	回復	中止
						肺炎	330	11	中等度	なし	回復	
						心不全	433	5	重度	なし	回復	
	2790	76	男	白人	0	心不全	178	7	中等度	なし	回復	
						心房細動	178	7	中等度	なし	回復	
						心不全	590		重度	なし	未回復	
	2791	70	男	白人	0	上室性不整脈	228	54	中等度	なし	回復	
	2798	64	男	白人	0	狭心症	113	9	中等度	なし	回復	
	2799	65	男	白人	0	心筋梗塞	35		重度	なし	未回復	
	2803	53	男	白人	0	肺の悪性新生物	152	11	中等度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	260	1	重度	なし	回復	
	2809	55	男	白人	0	呼吸困難	40		中等度	なし	未回復	
						狭心症	40	4	中等度	なし	回復	
	2813	82	女	白人	0	呼吸困難	128	11	軽度	なし	回復	
						心不全	128	11	重度	なし	回復	
						全身性浮腫	128	11	中等度	なし	回復	
						心不全	166	3	軽度	なし	回復	
						低カリウム血症	251	3	中等度	なし	回復	
						心不全	251	4	重度	なし	回復	
						房室ブロック	258	14	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						脳血管障害	258	30	重度	なし	回復	
						突然死	287	1	重度	なし	回復*	
	2818	76	男	白人	0	狭心症	32	5	軽度	なし	回復	
						心不全	126	16	中等度	なし	回復	
						心不全	219	11	中等度	なし	回復	
						動脈瘤	224		中等度	なし	未回復	
						心不全	273	1	重度	なし	回復	
	2820	51	女	白人	0	狭心症	22	1	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	254	5	中等度	なし	回復	
	2823	47	女	ムラート	0	胃腸炎	91	5	重度	なし	回復	
	2825	72	男	白人	0	突然死	198	1	重度	なし	回復*	
	2830	78	男	白人	0	心不全	47	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	47	13	重度	なし	回復	
						低血圧	48	12	中等度	なし	回復	中止
	2832	66	女	白人	0	心臓ペースメーカー挿入	89	5	軽度	なし	回復	
						冠動脈疾患	224	2	中等度	なし	回復	
	2835	67	女	白人	0	胆道仙痛	353	5	軽度	なし	回復	
	2845	80	女	白人	0	血小板減少症	4	14	重度	なし	回復	
	2848	53	男	白人	0	頻脈	-3		軽度	なし	未回復	
						冠動脈疾患	182	3	軽度	なし	回復	
						肛門直腸障害	432	17	中等度	なし	回復	
	2849	51	男	白人	0	狭心症	5	1	中等度	なし	回復	
						狭心症	39	1	中等度	なし	回復	
	2852	73	男	白人	0	突然死	585	1	重度	なし	回復*	
	2856	66	男	白人	0	心筋梗塞	11	10	重度	なし	回復	
	2858	67	男	白人	0	左室不全	7	2	重度	なし	回復	
						腎機能障害	7	10	重度	ないとはいえない	回復	中止
						左室不全	14	3	重度	なし	回復	
						徐脈	16	1	重度	なし	回復	
						心停止	16	1	重度	なし	回復	
	2860	60	男	白人	0	アシドーシス	17	1	重度	なし	回復	
						高血圧	17	1	重度	なし	回復	
						左室不全	17	1	重度	なし	回復	
						心室細動	17	1	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	17	1	重度	なし	回復	
	2864	64	男	白人	0	冠血管造影	10	1	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	12	12	中等度	なし	回復	
						狭心症	481	4	中等度	なし	回復	
	2867	50	男	白人	0	不安定狭心症	311	5	中等度	なし	回復	
	2869	55	女	白人	0	浮動性めまい	130	18	中等度	なし	回復	
	2872	77	男	白人	0	神経痛	11	8	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	169	2	軽度	なし	回復	
	2875	44	男	白人	0	呼吸困難	578	1	軽度	なし	回復	
						動悸	578	1	中等度	なし	回復	
	2882	79	男	白人	0	突然死	5	1	重度	なし	回復*	
	2893	55	男	白人	0	心不全	153	17	重度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	2894	64	女	白人	0	呼吸困難	251		重度	なし	未回復	
						心筋梗塞	254		重度	なし	未回復	
						不安定狭心症	254		重度	なし	未回復	
						左室不全	286	18	重度	なし	回復	
						関節痛	324	2	重度	なし	回復	中止
						背部痛	324	2	重度	なし	回復	中止
						非心臓性胸痛	338	17	中等度	なし	回復	中止
						左室不全	357	36	重度	なし	回復	中止
	2898	71	男	白人	0	心不全	88	37	中等度	なし	回復	
	2901	62	男	白人	0	心筋梗塞	27	25	中等度	なし	回復	
						メレナ	117	5	中等度	なし	回復	
						十二指腸潰瘍	117	5	中等度	なし	回復	
						メレナ	355	8	中等度	なし	回復	
						十二指腸潰瘍	355	8	中等度	なし	回復	
	2903	52	男	白人	0	狭心症	47	59	中等度	なし	回復	
						緊急の血行再建	47	59	中等度	なし	回復	
	2910	65	男	白人	0	突然死	47	1	重度	なし	回復*	
	2919	59	男	白人	0	狭心症	21	13	軽度	なし	回復	
						糖尿病	170	30	中等度	なし	回復	
						糖尿病	262	16	中等度	なし	回復	
						心不全	303	4	中等度	なし	回復	
						心不全	325	16	中等度	なし	回復	
	2923	60	男	白人	0	骨髄炎	169	19	重度	なし	回復	
						蜂巣炎	169	19	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	213	2	中等度	なし	回復	
						肺炎	214	11	軽度	なし	回復	
						貧血	230		重度	なし	未回復	
						壊疽	230	9	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	230	9	軽度	なし	回復	
						心不全	230	9	軽度	なし	回復	
						直腸出血	239	5	中等度	なし	回復	
	2927	73	男	白人	0	心不全	4	2	重度	なし	回復	
						心不全	14	2	重度	なし	回復	
						壊疽	15	32	重度	なし	回復	
						突然死	53	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	2933	42	男	白人	0	狭心症	355	2	軽度	なし	回復	
	2940	76	女	白人	0	左室不全	214	11	重度	なし	回復	
	2943	56	女	白人	0	そう痒症	2		軽度	たぶんあり	未回復	中止
						紅斑性皮疹	2		軽度	たぶんあり	未回復	中止
						不安定狭心症	19	4	軽度	なし	回復	
	2947	58	女	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	386		中等度	なし	未回復	
	2949	82	女	黒人	0	消化不良	12	2	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	246	7	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	250	3	軽度	なし	回復	
						痙攣	253	6	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	548		重度	なし	未回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						左室不全	616	5	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	616	5	重度	なし	回復	
	2950	77	男	白人	0	心停止	47	1	重度	なし	回復	
	2953	81	女	白人	0	突然死	5	1	重度	なし	回復*	
	2956	74	男	白人	0	冠血管造影	299	3	軽度	なし	回復	
	2958	50	男	白人	0	狭心症	95	6	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	99		重度	なし	未回復	
						冠血管造影	99	2	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	107	18	重度	なし	回復	
	2959	53	男	白人	0	突然死	10	1	重度	なし	回復*	
	2962	63	男	白人	0	待機的血行再建	140	3	中等度	なし	回復	
	2964	71	男	白人	0	心停止	6	9	重度	なし	回復	
						不整脈	20	3	中等度	なし	回復	
						心停止	26	10	中等度	なし	回復	
	2970	61	女	白人	0	心筋梗塞	3	27	中等度	なし	回復	
						心房細動	26	2	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	51	2	中等度	なし	回復	
	2977	79	女	白人	0	冠動脈疾患	65	15	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	65	15	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	169	24	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	205	8	軽度	なし	回復	
	2980	73	男	白人	0	冠血管造影	281	17	軽度	なし	回復	
						敗血症性ショック	373	22	重度	なし	回復	
	2984	81	男	白人	0	心筋梗塞	8	1	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	26	1	軽度	なし	回復	
	2987	79	男	白人	0	心筋虚血	16	3	重度	なし	回復	
						突然死	18	1	重度	なし	回復*	中止
	2988	82	女	白人	0	突然死	8	1	重度	なし	回復*	
	2989	50	男	白人	0	不安定狭心症	21	3	重度	なし	回復	中止
						不安定狭心症	27		中等度	なし	未回復	
						高血圧	36	15	中等度	なし	回復	
						甲状腺腫	37		軽度	ないとはいえない	未回復	
						高血圧	55		中等度	なし	未回復	
						心室性不整脈	55		中等度	なし	未回復	中止
						悪心	136	8	中等度	なし	回復	中止
						胆石症	136	8	中等度	なし	回復	
	2993	82	男	白人	0	心不全	124	1	重度	なし	回復	
	2996	71	男	白人	0	左室不全	136	15	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	167	2	重度	なし	回復	
						心不全	167	2	重度	なし	回復	
	2998	52	男	白人	0	冠血管造影	32	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	47	10	重度	なし	回復	
	3008	48	男	白人	0	不安定狭心症	51	8	軽度	なし	回復	
	3011	38	男	黒人	0	脳出血	179	82	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	271	35	重度	なし	回復	
	3012	55	男	白人	0	心不全	145	2	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						突然死	354	1	重度	なし	回復*	
	3016	65	男	白人	0	突然死	358	1	重度	なし	回復*	
	3018	79	男	白人	0	痛風	3	3	軽度	ないとはいえない	回復	
						下痢	100	5	重度	たぶんあり	回復	
						低血圧	100	5	中等度	ないとはいえない	回復	
						心筋梗塞	166	6	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	171	1	重度	なし	回復	
	3022	78	女	白人	0	心筋梗塞	45	2	重度	なし	回復	
	3032	51	男	白人	0	心室性不整脈	25	15	中等度	なし	回復	
	3038	70	女	白人	0	上室性頻脈	29	1	重度	なし	回復	
	3049	53	男	白人	0	冠動脈閉塞	32	3	中等度	なし	回復	
						緊急の血行再建	180	8	重度	なし	回復	
						呼吸困難	201		中等度	なし	未回復	
						低血圧	201		中等度	なし	未回復	
						心膜炎	201	9	中等度	なし	回復	
						血腫	204	168	重度	なし	回復	
						血栓性静脈炎	237	6	軽度	なし	回復	
	3051	77	男	白人	0	冠血管造影	89	3	軽度	なし	回復	
						頸動脈狭窄	137	2	軽度	なし	回復	
						頚動脈血栓症	154	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	216		軽度	なし	未回復	
						待機的血行再建	247	8	中等度	なし	回復	
						予定されていた手術	434	6	軽度	なし	回復	
						緑内障	434	6	軽度	なし	回復	
	3056	78	女	白人	0	心房細動	118		中等度	なし	未回復	
						憩室	220	19	中等度	ないとはいえない	回復	
	3060	69	女	白人	0	狭心症	4	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	126		重度	なし	未回復	
						心不全	132	1	重度	なし	回復	
	3072	69	男	白人	0	心不全	215	25	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	230	10	中等度	なし	回復	
						心不全	460	37	中等度	なし	回復	中止
	3073	70	女	白人	0	狭心症	4	1	重度	なし	回復	
						心電図異常	4	1	重度	なし	回復	
	3076	68	男	白人	0	治験薬投与後の手術	79	1	重度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	79	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	79	1	重度	なし	回復	
	3083	73	男	白人	0	心不全	23	7	重度	なし	回復	
						腹痛	23	7	重度	なし	回復	
						呼吸困難	178	10	重度	なし	回復	
	3084	79	女	白人	0	脳血管障害	191	8	重度	なし	回復	中止
	3086	50	男	白人	0	狭心症	30	2	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	30	2	軽度	なし	回復	
	3095	78	女	白人	0	直腸出血	150	2	軽度	なし	回復	
						突然死	462	1	重度	なし	回復*	
	3096	72	女	白人	0	心不全	10	14	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						狭心症	36		軽度	なし	未回復	
						末梢性虚血	46		重度	なし	未回復	
						突然死	51	1	重度	なし	回復*	
	3097	77	男	白人	0	呼吸不全	3	4	中等度	なし	回復	
						心不全	15	5	重度	なし	回復	
						敗血症	15	5	重度	なし	回復	
	3100	65	女	白人	0	高血糖	30	15	中等度	なし	回復	
						左室不全	127	3	重度	なし	回復	
	3102	70	男	白人	0	糖尿病	12	8	軽度	なし	回復	
						突然死	578	1	重度	なし	回復*	
	3106	69	男	白人	0	関節障害	189	4	中等度	なし	回復	
						関節痛	189	4	中等度	なし	回復	
	3109	67	男	白人	0	心筋梗塞	9	21	重度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	217		重度	なし	未回復	
	3114	74	男	白人	0	呼吸困難	239	9	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	372	2	重度	なし	回復	
	3117	75	女	白人	0	関節移植合併症	152	26	重度	なし	回復	
						変形性関節症	152	26	重度	なし	回復	
						胃粘膜の異形成	236	5	軽度	なし	回復	
						貧血	236	5	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	530	15	中等度	なし	回復	
	3120	48	女	白人	0	冠血管造影	183	3	軽度	なし	回復	
	3122	52	男	白人	0	心不全	548		中等度	なし	未回復	
	3124	77	女	白人	0	心不全	13	12	中等度	なし	回復	
						心房細動	13	12	中等度	なし	回復	
						事故による外傷	590	15	軽度	なし	回復	
	3130	59	男	ヒスパニック系	0	待機的血行再建	193	53	重度	なし	回復	
	3131	61	女	ヒスパニック系	0	心室細動	26	1	重度	なし	回復	
	3139	73	男	白人	0	心房細動	37		軽度	なし	未回復	
						良性前立腺肥大症	123	1	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	494	1	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	494	8	中等度	なし	回復	
	3143	48	男	白人	0	狭心症	5	69	軽度	なし	回復	
						動悸	5	69	軽度	なし	回復	
						心室性頻脈	5	171	軽度	なし	回復	
						狭心症	100	3	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	100	3	軽度	なし	回復	
						心室性不整脈	100	3	中等度	なし	回復	
						回転性めまい	211	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	211	2	中等度	なし	回復	
	3144	64	女	白人	0	狭心症	1	3	中等度	なし	回復	
						消化不良	8	3	中等度	なし	回復	
	3145	64	男	白人	0	低血圧	2	3	重度	なし	回復	
						動脈硬化症	95	16	重度	なし	回復	
						良性前立腺肥大症	531		中等度	なし	未回復	
	3146	57	男	白人	0	狭心症	21	1	軽度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	3151	52	男	混血	0	肺炎	1	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	192	3	重度	なし	回復	
						心不全	412	5	中等度	なし	回復	
	3152	75	女	混血	0	心室細動	16	1	重度	なし	回復	
						心停止	16	1	重度	なし	回復	
						突然死	16	1	重度	なし	回復*	
	3155	72	女	白人	0	心停止	6	1	重度	なし	回復	中止
						心室性頻脈	76	1	重度	なし	回復	
						突然死	250	1	重度	なし	回復*	
	3156	68	女	白人	0	待機的血行再建	59	48	重度	なし	回復	
	3157	63	女	白人	0	左室不全	36	9	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	36	9	重度	なし	回復	
	3160	59	男	白人	0	非心臓性胸痛	46	9	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	65	4	軽度	なし	回復	
	3162	69	男	白人	0	心膜炎	18	6	重度	なし	回復	
	3164	56	男	白人	0	突然死	273	1	重度	なし	回復*	
	3175	64	男	白人	0	心筋梗塞	421	10	重度	なし	回復	
	3180	47	男	白人	0	狭心症	2	12	中等度	なし	回復	
						狭心症	236	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	358	17	中等度	なし	回復	
	3195	74	女	白人	0	頭痛	8	3	軽度	なし	回復	中止
	3200	61	男	白人	0	肺炎	202	13	中等度	なし	回復	
	3204	69	男	白人	0	不安定狭心症	5	2	中等度	なし	回復	
	3211	64	男	白人	0	待機的血行再建	41	7	軽度	なし	回復	
						皮膚炎	411	42	中等度	たぶんあり	回復	中止
	3213	82	女	白人	0	心筋梗塞	128	9	重度	なし	回復	
						狭心症	141	16	重度	なし	回復	
						呼吸困難	343	8	重度	なし	回復	
						脳血管障害	439	24	重度	なし	回復	中止
	3215	79	男	白人	0	肺炎	252	11	重度	なし	回復	
						腹痛	527		中等度	なし	未回復	
	3219	38	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	4	5	重度	なし	回復	
	3225	67	女	白人	0	脳血管障害	265	103	中等度	なし	回復	
						予定されていた手術	559	3	重度	なし	回復	
	3226	59	男	白人	0	冠血管造影	70	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	157	16	中等度	なし	回復	
	3229	76	女	白人	0	心房細動	305	1	中等度	なし	回復	
	3233	59	男	白人	0	悪性新生物	309		重度	なし	未回復	
						予定されていた手術	361	10	中等度	なし	回復	
						肺塞栓症	368	3	重度	なし	回復	
	3238	53	男	白人	0	失神	2	5	軽度	なし	回復	
						ウイルス感染	408	3	軽度	なし	回復	
						浮動性めまい	408	3	軽度	なし	回復	
	3239	59	女	白人	0	心不全	16	4	中等度	なし	回復	
						尿路感染	16	13	軽度	なし	回復	
	3243	50	女	白人	0	突然死	150	1	重度	なし	回復*	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	3248	71	男	白人	0	突然死	128	1	重度	なし	回復*	
	3251	49	男	白人	0	待機的血行再建	567	8	中等度	なし	回復	
	3252	61	男	白人	0	心室細動	1	6	重度	なし	回復	
						事故による骨折	268	6	中等度	なし	回復	
	3256	84	男	白人	0	不整脈	108	5	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	451	12	重度	なし	回復	
	3260	62	女	白人	0	非心臓性胸痛	43	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	101	1	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	149	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	229	1	重度	なし	回復	
						不安	497	2	重度	なし	回復	
	3265	73	男	白人	0	壊疽	272	102	重度	なし	回復	
						皮膚潰瘍	272	102	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	322	22	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	343	1	重度	なし	回復	
						脳血管障害	373		軽度	なし	未回復	
						過敏症	373	1	重度	なし	回復	
						壊疽	398		重度	なし	未回復	
						心不全	440	7	重度	なし	回復	
						尿路感染	440	7	中等度	なし	回復	
	3267	55	女	白人	0	感染	-2	19	中等度	なし	回復	
						心嚢液貯留	1	17	重度	なし	回復	
						心不全	168	4	重度	なし	回復	
	3276	78	男	白人	0	心筋梗塞	7	8	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	43	3	重度	なし	回復	
						心停止	43	3	重度	なし	回復	
	3279	69	男	白人	0	突然死	461	1	重度	なし	回復*	
	3281	68	男	白人	0	待機的血行再建	6	3	軽度	なし	回復	
	3283	75	男	白人	0	心不全	107	78	重度	なし	回復	
	3295	33	男	白人	0	心不全	13	4	中等度	なし	回復	
	3297	42	男	白人	0	待機的血行再建	97	24	中等度	なし	回復	
	3301	68	男	白人	0	ヘルニア	16	2	重度	なし	回復	
	3304	61	男	混血	0	不安定狭心症	214	6	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	355	5	中等度	なし	回復	
	3306	68	男	白人	0	肺気腫	309	12	中等度	なし	回復	
	3307	47	男	白人	0	冠動脈疾患	61	2	軽度	なし	回復	
	3311	63	女	白人	0	狭心症	10	12	中等度	なし	回復	
						胃腸炎	36	15	中等度	ないとはいえない	回復	
						狭心症	36	18	中等度	ないとはいえない	回復	
						狭心症	55	11	中等度	ないとはいえない	回復	
						尿閉	55	11	中等度	ないとはいえない	回復	
						尿路感染	55	11	中等度	ないとはいえない	回復	
						狭心症	113	17	重度	ないとはいえない	回復	
						狭心症	137	6	中等度	ないとはいえない	回復	
						頭痛	164		中等度	なし	未回復	
						心室性頻脈	313	1	重度	ないとはいえない	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						狭心症	351	8	中等度	ないとはいえない	回復	
						狭心症	375	6	中等度	ないとはいえない	回復	
						不安定狭心症	482	13	中等度	ないとはいえない	回復	
						気管支炎	490	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	517	9	軽度	ないとはいえない	回復	
						胃腸炎	537	3	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	537	3	軽度	なし	回復	
	3315	64	男	白人	0	冠動脈疾患	10		重度	なし	未回復	
						心筋梗塞	10	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	10	1	重度	なし	回復	
						心房細動	12	167	中等度	なし	回復	
	3317	68	男	白人	0	喀血	3	2	重度	なし	回復	
						失神	18	1	中等度	なし	回復	
						回転性めまい	84	2	中等度	なし	回復	
	3319	73	女	ヒスパニック系	0	非心臓性胸痛	12	2	軽度	なし	回復	
	3322	69	男	白人	0	胃腸出血	3	2	重度	なし	回復	中止
						敗血症性ショック	24	12	重度	なし	回復	中止
	3324	80	男	白人	0	狭心症	306	95	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	400	1	重度	なし	回復	
	3331	43	男	白人	0	冠血管造影	16	4	中等度	なし	回復	
	3333	65	女	白人	0	心不全	28	8	軽度	なし	回復	
						冠動脈疾患	35	6	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	35	6	軽度	なし	回復	
	3334	77	女	白人	0	不安定狭心症	273	8	軽度	なし	回復	
	3337	67	男	白人	0	狭心症	380	7	軽度	なし	回復	
	3345	80	男	白人	0	左室不全	99	1	中等度	なし	回復	
	3347	65	男	白人	0	非心臓性胸痛	38	170	軽度	なし	回復	
						勃起不全	140		軽度	ないとはいえない	未回復	
						冠血管造影	207	2	中等度	なし	回復	
	3351	55	男	白人	0	冠血管造影	351	3	軽度	なし	回復	
						冠動脈疾患	460	6	軽度	なし	回復	
	3353	76	男	白人	0	心筋梗塞	5	1	重度	なし	回復	
						発熱	9	2	軽度	なし	回復	
						発熱	22	4	軽度	なし	回復	
						壊疽	24	1	軽度	なし	回復	
						壊疽	31	1	軽度	なし	回復	
						壊疽	49	1	軽度	なし	回復	
	3354	74	女	白人	0	心室細動	3	2	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	3	2	重度	なし	回復	
						疲労	139	2	軽度	なし	回復	
						腹痛	187		軽度	なし	未回復	
						心不全	420	7	重度	なし	回復	
	3360	56	男	白人	0	気管支炎	316	7	軽度	なし	回復	
	3364	63	女	白人	0	左室不全	24	22	重度	なし	回復	
	3365	47	男	白人	0	胃腸炎	450	8	中等度	なし	回復	
						脱水	450	8	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						糖尿病	450	8	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	451	2	重度	なし	回復	
						胃腸出血	595	4	中等度	なし	回復	
	3369	59	男	白人	0	心筋梗塞	299	14	重度	なし	回復	
	3375	78	男	白人	0	肺の悪性新生物	237		重度	なし	未回復	
	3378	65	男	白人	0	左室不全	45	3	重度	なし	回復	
	3394	52	男	ヒスパニック系	0	脳出血	27	1	重度	なし	回復	
						脳出血	27	1	重度	なし	回復	
	3404	65	女	白人	0	心筋梗塞	37	10	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	50	7	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	66	9	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	160	14	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	179	18	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	317	10	中等度	なし	回復	
	3406	65	男	白人	0	突然死	8	1	重度	なし	回復*	
	3407	62	男	白人	0	血尿	81		軽度	なし	未回復	
						良性前立腺肥大症	250	5	軽度	なし	回復	
	3414	78	男	白人	0	突然死	3	1	重度	なし	回復*	
	3416	75	男	白人	0	心不全	6	6	重度	なし	回復	
						心不全	29	3	重度	なし	回復	
						左室不全	431	1	重度	なし	回復	
	3417	76	男	白人	0	不安定狭心症	250	4	軽度	なし	回復	
	3419	82	女	白人	0	心房細動	29	3	中等度	なし	回復	
						左室不全	270	9	重度	なし	回復	
						左室不全	309	7	重度	なし	回復	
	3422	59	女	白人	0	待機的血行再建	44	1	重度	なし	回復	
	3424	68	女	白人	0	心不全	11	8	重度	なし	回復	
	3425	86	女	白人	0	肺炎	133	9	中等度	なし	回復	
						咳嗽	335		中等度	なし	未回復	
						心筋梗塞	335		重度	なし	未回復	
						肺炎	335		中等度	なし	未回復	
	3426	85	女	白人	0	心不全	-8	18	重度	なし	回復	中止
						心室性頻脈	5	6	重度	なし	回復	
						低血圧	5	6	中等度	なし	回復	
						クレアチニン増加	6	5	中等度	ないとはいえない	回復	中止
						徐脈	6	5	中等度	なし	回復	
	3435	44	男	アジア人	0	心不全	28	1	中等度	なし	回復	
	3441	50	男	白人	0	待機的血行再建	123	13	中等度	なし	回復	
	3444	73	女	白人	0	狭心症	56	12	重度	なし	回復	
	3445	46	女	白人	0	心不全	2	4	重度	なし	回復	
						心室細動	5	1	重度	なし	回復	
						心停止	5	1	重度	なし	回復	
	3448	68	男	白人	0	心不全	17	10	中等度	なし	回復	
						肺炎	17	10	中等度	なし	回復	
	3456	50	男	白人	0	蜂巣炎	223		重度	なし	未回復	
	3458	68	男	白人	0	心筋梗塞	408	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心停止	408	1	重度	なし	回復	
						心不全	408	6	重度	なし	回復	
						肺炎	408	6	重度	なし	回復	
	3462	69	男	白人	0	心筋梗塞	123	6	中等度	なし	回復	
						動脈瘤	123	6	中等度	なし	回復	
	3472	72	男	白人	0	心停止	3	1	重度	なし	回復	中止
						心室細動	8	1	重度	なし	回復	
	3477	80	男	白人	0	尿検査異常	572	14	中等度	なし	回復	
						肺炎	572	14	中等度	なし	回復	
	3483	63	女	白人	0	高血圧	394	15	中等度	なし	回復	
	3487	62	男	白人	0	高血圧	391	8	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	391	8	中等度	なし	回復	
	3488	63	女	白人	0	不安定狭心症	334	7	中等度	なし	回復	
	3494	72	男	白人	0	過量投与	25	4	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	498	16	重度	なし	回復	
						脳血管障害	514	2	重度	なし	回復	
	3495	81	女	白人	0	心筋梗塞	218	20	重度	なし	回復	
	3499	67	女	白人	0	突然死	228	1	重度	なし	回復*	
	3514	71	男	白人	0	冠血管造影	94	2	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	151	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	151	4	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	256	2	軽度	なし	回復	
						冠動脈疾患	256	2	軽度	なし	回復	
						左室不全	276	6	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	288	4	重度	なし	回復	
						心不全	291	1	重度	なし	回復	
	3515	53	男	白人	0	高血圧	167	6	軽度	なし	回復	
						無力症	167	6	軽度	なし	回復	
	3517	63	男	白人	0	呼吸困難	35	26	中等度	なし	回復	
						心不全	35	26	中等度	なし	回復	
						突然死	411	1	重度	なし	回復*	
	3521	48	女	白人	0	不安定狭心症	34	4	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	37	22	中等度	なし	回復	中止
						待機的血行再建	57	2	重度	なし	回復	
						左室不全	58	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	58	1	重度	なし	回復	
	3529	74	女	白人	0	消化不良	12		軽度	なし	未回復	中止
	3534	64	女	白人	0	イレウス	90	2	重度	なし	回復	
	3536	72	男	白人	0	心筋梗塞	213	19	重度	なし	回復	
						左室不全	353	14	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	353	14	重度	なし	回復	
	3542	63	男	白人	0	突然死	383	1	重度	なし	回復*	
	3543	71	女	白人	0	不安定狭心症	100	8	中等度	なし	回復	
	3552	72	女	白人	0	心不全	21	30	中等度	ないとはいえない	回復	
						狭心症	209	3	中等度	なし	回復	
						動悸	209	3	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	3553	68	男	白人	0	心筋梗塞	173	29	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	188	1	重度	なし	回復	
						緊急の血行再建	188	1	重度	なし	回復	
						左室不全	294	4	中等度	なし	回復	
						低色素性貧血	296	244	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	298	11	中等度	なし	回復	
						左室不全	360	11	中等度	なし	回復	
						ヘルニア	414	4	軽度	なし	回復	
	3558	81	男	白人	0	予定されていた手術	53	2	軽度	なし	回復	
						予定されていた手術	303	31	軽度	なし	回復	
						糖尿病	454		重度	なし	未回復	
						腸管穿孔	583	1	重度	なし	回復	
	3560	73	女	白人	0	心臓ペースメーカー挿入	304	4	軽度	なし	回復	
						房室ブロック	304	4	軽度	なし	回復	
	3562	56	男	白人	0	待機的血行再建	81	4	中等度	なし	回復	
	3566	51	男	アボリジニ	0	冠動脈疾患	34	8	中等度	なし	回復	
	3567	88	女	白人	0	左室不全	24	5	中等度	なし	回復	
						左室不全	120		重度	なし	未回復	
						不安定狭心症	120		重度	なし	未回復	
						貧血	180	11	中等度	なし	回復	
						左室不全	185	6	重度	なし	回復	
						徐脈	482		中等度	なし	未回復	
	3570	64	男	白人	0	緊急の血行再建	33	27	重度	なし	回復	
						心筋虚血	33	27	重度	なし	回復	
	3575	75	男	白人	0	失神	267	9	軽度	なし	回復	
						貧血	411	5	中等度	なし	回復	
	3576	79	男	白人	0	呼吸困難	52	22	中等度	なし	回復	
						心不全	111	9	中等度	なし	回復	
						左室不全	210	7	中等度	なし	回復	
						狭心症	380	14	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	407	1	重度	なし	回復	
	3578	47	男	白人	0	薬物乱用	32	155	軽度	なし	回復	
	3584	70	女	白人	0	心筋梗塞	239	3	重度	なし	回復	
						動脈瘤	239	3	重度	なし	回復	
	3589	76	男	白人	0	血液量減少症	9	4	中等度	ないとはいえない	回復	
	3592	72	男	白人	0	胸水	239	3	中等度	なし	回復	
	3596	72	女	混血	0	突然死	45	1	重度	なし	回復*	
	3598	69	男	白人	0	狭心症	70	19	軽度	なし	回復	
	3599	75	男	白人	0	左室不全	87	6	中等度	なし	回復	
	3616	45	男	白人	0	心室性頻脈	14	4	軽度	なし	回復	
	3619	57	女	白人	0	心不全	399	9	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	399	9	重度	なし	回復	
						心不全	461	66	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	461	66	重度	なし	回復	
	3621	44	男	白人	0	緊急の血行再建	-3	1	重度	なし	回復	
						緊急の血行再建	11	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						左室不全	16	2	重度	なし	回復	
	3625	64	男	白人	0	複視	4	7	中等度	なし	回復	
	3628	62	男	ヒスパニック系	0	心筋虚血	7	1	重度	なし	回復	
						心不全	32	9	重度	なし	回復	
						左室不全	93	18	重度	なし	回復	
						心不全	250	5	中等度	なし	回復	
						心不全	454		重度	なし	未回復	
	3631	61	男	白人	0	糖尿病	81	19	中等度	なし	回復	
	3639	54	男	白人	0	深部静脈血栓症	473	14	中等度	なし	回復	
	3642	66	男	白人	0	低血圧	83	2	重度	なし	回復	
						脳血管障害	105	4	重度	なし	回復	
	3646	68	男	白人	0	前立腺癌	429	21	中等度	なし	回復	
	3651	53	男	白人	0	不安定狭心症	19	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	64	3	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	68	4	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	83	7	重度	なし	回復	
	3654	60	男	白人	0	冠血管造影	184	2	軽度	なし	回復	
	3655	66	女	白人	0	狭心症	12	10	中等度	なし	回復	
						高血圧	56	10	中等度	ないとはいえない	回復	
						不安定狭心症	145	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	160	4	軽度	なし	回復	
						感染	209	12	軽度	なし	回復	
						末梢血管障害	209	12	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	327	2	軽度	なし	回復	
						末梢血管障害	384	3	軽度	なし	回復	
						胃潰瘍	513	11	中等度	ないとはいえない	回復	
	3658	63	男	ヒスパニック系	0	腎臓痛	99	3	軽度	なし	回復	
						背部痛	99	3	軽度	なし	回復	
	3663	70	男	白人	0	突然死	76	1	重度	なし	回復*	
	3673	45	女	白人	0	待機的血行再建	14	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	243	2	軽度	なし	回復	
	3674	52	男	白人	0	インフルエンザ様疾患	395	34	中等度	なし	回復	
						頭痛	395	34	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	395	34	中等度	なし	回復	
	3693	59	女	白人	0	心筋梗塞	15	1	重度	なし	回復	
	3696	48	男	白人	0	冠血管造影	13	2	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	30	7	重度	なし	回復	
	3700	67	女	白人	0	左室不全	248	12	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	248	12	重度	なし	回復	
	3701	56	男	白人	0	不安定狭心症	49	6	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	81	18	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	139	10	中等度	なし	回復	
	3703	71	男	白人	0	不安定狭心症	63	19	重度	なし	回復	
	3705	59	女	白人	0	死亡	383	1	重度	なし	回復*	
	3709	64	男	白人	0	GGT増加	177	358	中等度	なし	回復	
	3714	64	男	ムラート	0	狭心症	32		中等度	ないとはいえない	未回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	32		重度	ないとはいえない	未回復	
						待機的血行再建	42		重度	なし	未回復	
						心不全	42	1	重度	ないとはいえない	回復	
	3715	64	男	ムラート	0	待機的血行再建	469	9	重度	なし	回復	
						事故による骨折	504	23	中等度	なし	回復	
	3722	75	女	白人	0	不安定狭心症	53	32	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	112	5	重度	なし	回復	
						細菌感染	156	38	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	187	7	重度	なし	回復	
						心不全	229	28	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	229	28	重度	なし	回復	
						心不全	277	43	重度	なし	回復	
						心不全	320	11	重度	なし	回復	
	3723	82	男	白人	0	不安定狭心症	3	27	重度	なし	回復	
						心不全	35	31	重度	ないとはいえない	回復	
						不安定狭心症	35	31	重度	なし	回復	
	3725	43	男	白人	0	待機的血行再建	7	1	軽度	なし	回復	
	3727	71	女	白人	0	心不全	12	1	重度	なし	回復	
	3739	72	女	白人	0	不安定狭心症	166	6	中等度	なし	回復	
	3743	63	男	白人	0	心不全	295	14	中等度	なし	回復	
						気管支炎	422	21	中等度	なし	回復	
						事故による骨折	422	21	中等度	なし	回復	
						貧血	545		中等度	なし	未回復	
	3744	71	男	白人	0	心筋梗塞	25	11	重度	なし	回復	
						心不全	35		重度	なし	未回復	
	3745	74	男	白人	0	脳血管障害	547		重度	なし	未回復	
	3747	77	女	白人	0	肺炎	54	4	重度	なし	回復	
	3751	59	女	白人	0	左室不全	35	1	重度	なし	回復	
						低血圧	35	1	重度	なし	回復	
						肺炎	121	41	中等度	なし	回復	
						動脈瘤	133		中等度	なし	未回復	
						左室不全	183	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	183	7	重度	なし	回復	
	3756	63	男	白人	0	突然死	63	1	重度	なし	回復*	
	3758	70	男	白人	0	狭心症	4	13	中等度	なし	回復	
	3771	49	女	白人	0	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16	27	中等度	ないとはいえない	回復	
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16	27	中等度	ないとはいえない	回復	
						血中乳酸脱水素酵素増加	16	27	中等度	ないとはいえない	回復	
						腹痛	16	27	中等度	ないとはいえない	回復	
						肺炎	28	15	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	86	7	中等度	なし	回復	
	3772	44	男	白人	0	左室不全	306		中等度	なし	未回復	
	3777	43	男	白人	0	脳血管障害	49	23	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	415	50	重度	なし	回復	
	3778	77	男	白人	0	心筋梗塞	8	1	重度	なし	回復	
	3784	40	女	白人	0	心筋梗塞	7	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	3787	63	男	白人	0	狭心症	256	21	中等度	なし	回復	
	3790	73	男	白人	0	胃腸出血	3	8	重度	なし	回復	
						突然死	69	1	重度	なし	回復*	
	3791	42	男	白人	0	突然死	6	1	重度	なし	回復*	
	3794	68	男	白人	0	脳血管障害	8		中等度	なし	未回復	
						動脈瘤	506	11	軽度	なし	回復	
	3797	77	男	白人	0	心筋梗塞	224	7	重度	なし	回復	
	3799	59	男	白人	0	低血圧	13	1	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	389	14	重度	なし	回復	
	3801	76	女	黒人	0	腸壊疽	3	5	重度	なし	回復	
	3805	79	男	白人	0	心不全	138	4	重度	なし	回復	
						良性前立腺肥大症	443	22	重度	なし	回復	
						脳血管障害	469	4	重度	なし	回復	
						腎機能障害	484	7	重度	なし	回復	
						心不全	518	23	重度	なし	回復	
	3818	76	女	白人	0	メレナ	12	3	中等度	なし	回復	
						胃腸出血	12	3	中等度	なし	回復	
						末梢性ニューロパチー	68	51	中等度	なし	回復	
						消化器の良性新生物	331	60	重度	なし	回復	
						腹痛	332	59	重度	なし	回復	
	3820	72	男	白人	0	非心臓性胸痛	6	4	軽度	なし	回復	
	3826	61	男	白人	0	狭心症	8	3	軽度	なし	回復	
						筋肉痛	99	2	軽度	なし	回復	
	3828	49	男	白人	0	心膜炎	13	6	中等度	なし	回復	
						狭心症	82	19	中等度	なし	回復	
						胸膜痛	143	10	中等度	なし	回復	
						肺炎	143	10	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	182	4	中等度	なし	回復	
						発熱	182	4	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	182	4	中等度	なし	回復	
						胸水	183	4	中等度	なし	回復	
						上気道感染	183	4	中等度	なし	回復	
	3831	65	男	白人	0	心房細動	269	1	中等度	なし	回復	
	3835	67	男	白人	0	待機的血行再建	38	1	中等度	なし	回復	
						突然死	42	1	重度	なし	回復*	
	3836	65	女	白人	0	待機的血行再建	14	1	中等度	なし	回復	
						心不全	31	7	軽度	なし	回復	
						心停止	126	1	重度	なし	回復	
						脳血管障害	126	35	重度	なし	回復	
						腎機能障害	142	5	重度	なし	回復	
						脳出血	160	1	重度	なし	回復	
	3837	38	男	アジア人	0	カテーテル合併症	1	3	中等度	なし	回復	
	3840	43	男	黒人	0	心不全	256	8	重度	なし	回復	
						突然死	269	1	重度	なし	回復*	
	3843	70	男	白人	0	血液量減少症	3	1	重度	なし	回復	
						心不全	9	23	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	44	3	中等度	なし	回復	中止
						心不全	165	21	中等度	なし	回復	中止
						心不全	192	7	中等度	なし	回復	中止
						心不全	210	19	中等度	なし	回復	中止
						心不全	260	3	中等度	なし	回復	中止
						心不全	272	4	中等度	なし	回復	中止
						心不全	350	6	中等度	なし	回復	中止
						心不全	420		中等度	なし	未回復	
	3851	53	男	白人	0	冠動脈疾患	199	29	中等度	なし	回復	
						狭心症	199	29	中等度	なし	回復	
	3859	68	男	白人	0	冠血管造影	8	1	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	290	7	中等度	なし	回復	
	3868	78	男	白人	0	待機的血行再建	7	12	重度	なし	回復	
	3873	72	男	白人	0	心不全	43	5	中等度	なし	回復	中止
						心不全	122	15	重度	なし	回復	
	3874	68	女	白人	0	非心臓性胸痛	159	4	軽度	なし	回復	
	3880	54	男	白人	0	肺炎	167	26	中等度	なし	回復	
						関節リウマチ	337		中等度	なし	未回復	
	3882	75	男	白人	0	心不全	112	1	重度	なし	回復	
	3883	81	女	白人	0	低色素性貧血	93	10	重度	なし	回復	
						気管支炎	326	20	中等度	なし	回復	
						突然死	475	1	重度	なし	回復*	
	3886	70	男	白人	0	待機的血行再建	13	17	軽度	なし	回復	
	3887	56	男	白人	0	血小板減少症	3	4	中等度	なし	回復	
	3889	73	男	白人	0	十二指腸潰瘍	3	7	軽度	なし	回復	
	3898	52	男	白人	0	心筋梗塞	75	1	重度	なし	回復	
	3901	54	男	白人	0	心筋梗塞	56	1	重度	なし	回復	
	3905	46	男	白人	0	冠動脈閉塞	14	1	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	14	1	軽度	なし	回復	
	3911	65	女	白人	0	心房細動	521	1	重度	なし	回復	
	3913	56	男	白人	0	不安定狭心症	23	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	73	14	中等度	なし	回復	
	3921	61	男	白人	0	冠血管造影	69	3	重度	なし	回復	
	3925	62	男	黒人	0	背部痛	17	7	軽度	なし	回復	
						消化不良	37	7	軽度	なし	回復	
						背部痛	37	7	軽度	なし	回復	
						肺気腫	37	7	軽度	なし	回復	
						突然死	200	1	重度	なし	回復*	
	3928	55	男	黒人	0	上気道感染	1	6	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	21	2	軽度	なし	回復	
						糖尿病	57	6	軽度	なし	回復	
	3935	55	男	ヒスパニック系	0	心筋梗塞	1	10	中等度	なし	回復	
	3938	76	男	白人	0	ウイルス感染	18	13	中等度	なし	回復	
	3940	77	男	白人	0	循環虚脱	17	2	重度	なし	回復	
	3941	45	男	黒人	0	心筋梗塞	205	2	重度	なし	回復	
	3944	69	女	ヒスパニック系	0	胃腸出血	11	5	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						下痢	56	9	重度	なし	回復	
						敗血症	56	9	重度	なし	回復	
						肺炎	56	9	重度	なし	回復	
						嘔吐	56	9	重度	なし	回復	
	3949	78	女	白人	0	心不全	3	1	重度	なし	回復	
	3953	79	男	白人	0	脳血管障害	50		重度	なし	未回復	
	3958	59	男	白人	0	心膜炎	3	223	中等度	なし	回復	
	3966	77	男	白人	0	待機的血行再建	13	6	重度	なし	回復	
	3971	70	男	白人	0	非心臓性胸痛	10	1	軽度	なし	回復	
						狭心症	48	12	軽度	なし	回復	
	3973	51	男	イタリア人	0	心筋梗塞	181	2	中等度	なし	回復	
						心不全	204	4	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	214	6	重度	なし	回復	
	3977	68	男	白人	0	左室不全	216	6	重度	なし	回復	
						低血圧	216	6	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	341	2	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	348	1	重度	なし	回復	
						心房細動	349	1	重度	なし	回復	
	3988	73	女	白人	0	冠動脈疾患	29	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	29	3	軽度	なし	回復	
						事故による骨折	129	17	軽度	なし	回復	
	3989	76	男	白人	0	心不全	46	6	中等度	なし	回復	
	3992	79	男	白人	0	非心臓性胸痛	61	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	155	10	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	184	9	中等度	なし	回復	
						狭心症	209	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	239	6	中等度	なし	回復	
	4007	48	女	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	204	7	中等度	なし	回復	
	4009	72	男	白人	0	心房細動	461	18	中等度	なし	回復	
	4014	48	男	白人	0	突然死	10	1	重度	なし	回復*	
	4017	61	男	白人	0	冠動脈疾患	2	15	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	16		中等度	なし	未回復	
	4031	38	女	黒人	0	心停止	315	2	重度	なし	回復	
	4040	67	男	白人	0	突然死	19	1	重度	なし	回復*	
	4041	65	男	白人	0	脳血管障害	304	13	軽度	なし	回復	
						動脈硬化症	347	9	軽度	なし	回復	
	4042	46	男	白人	0	冠血管造影	21	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	88	15	中等度	なし	回復	
	4054	40	男	白人	0	高血圧	35	2	中等度	なし	回復	
						片頭痛	35	5	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	224	9	中等度	なし	回復	
	4058	61	女	黒人	0	不安定狭心症	8	7	中等度	なし	回復	
						突然死	42	1	重度	なし	回復*	
	4060	67	女	混血	0	突然死	102	1	重度	なし	回復*	
	4061	77	男	白人	0	頸動脈狭窄	347	10	軽度	なし	回復	
	4062	57	男	白人	0	呼吸困難	11	8	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	11	8	中等度	なし	回復	
						左室不全	136	32	重度	なし	回復	中止
						心不全	136	32	重度	なし	回復	中止
						心不全	176	13	重度	なし	回復	中止
	4068	52	男	白人	0	不安定狭心症	93	9	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	182	12	中等度	なし	回復	
	4070	77	男	アジア人	0	呼吸困難	64	5	重度	なし	回復	
						間欠性跛行	165	3	軽度	なし	回復	
						間欠性跛行	181	2	軽度	なし	回復	
	4079	48	男	白人	0	心膜炎	10	13	中等度	なし	回復	
						発熱	10	13	中等度	なし	回復	
						胸膜炎	35	6	中等度	なし	回復	
						敗血症	35	6	中等度	なし	回復	
						発熱	35	6	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	91	4	中等度	なし	回復	
						心膜炎	91	4	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	91	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	115	5	中等度	なし	回復	
	4080	47	男	白人	0	待機的血行再建	68	3	中等度	なし	回復	
	4082	76	男	白人	0	事故による外傷	493	2	中等度	なし	回復	
	4086	72	男	黒人	0	心筋梗塞	145	4	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	209	8	中等度	なし	回復	
						心不全	209	8	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	274	16	中等度	なし	回復	
	4095	64	男	白人	0	心不全	33	2	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	143	59	中等度	なし	回復	
	4100	66	男	白人	0	突然死	116	1	重度	なし	回復*	
	4103	81	男	白人	0	心停止	113	1	重度	なし	回復	
						突然死	113	1	重度	なし	回復*	
	4106	75	男	ヒスパニック系	0	糖尿病	131	6	中等度	なし	回復	
						心不全	137	9	中等度	なし	回復	
						肺炎	228	11	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	316	6	重度	なし	回復	
	4109	61	男	白人	0	脳血管障害	283	21	中等度	なし	回復	
	4117	55	男	白人	0	不安定狭心症	43	35	重度	なし	回復	
						上室性不整脈	43	147	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	43	147	中等度	なし	回復	
	4126	78	女	白人	0	顆粒球白血病	91		中等度	なし	未回復	
						呼吸困難	150		重度	なし	未回復	
						狭心症	150	5	重度	なし	回復	
						心停止	150	5	重度	なし	回復	
	4127	83	女	白人	0	狭心症	53	11	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	53	11	中等度	なし	回復	
						胃潰瘍	72	3	中等度	なし	回復	
	4132	72	男	白人	0	突然死	29	1	重度	なし	回復*	
	4141	75	男	白人	0	血尿	132	34	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						尿閉	132	34	重度	なし	回復	
						肺浸潤	150	17	重度	なし	回復	
						予定されていた手術	164	2	軽度	なし	回復	
						血尿	193	9	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	193	9	中等度	なし	回復	
						心不全	212	8	重度	なし	回復	
						左室不全	266	8	中等度	なし	回復	
						膀胱結石	283	6	中等度	なし	回復	
	4142	56	男	ニウエ人	0	冠動脈疾患	8	9	重度	なし	回復	
						肺炎	518	10	中等度	なし	回復	
	4145	65	男	白人	0	冠血管造影	8	1	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	42	1	中等度	なし	回復	
	4146	53	女	白人	0	待機的血行再建	9	3	中等度	なし	回復	
	4153	76	女	白人	0	心筋断裂（梗塞後）	1	1	重度	なし	回復	
	4169	53	男	白人	0	プロトロンビン量減少	19	3	重度	なし	回復	
						鼻出血	19	3	重度	なし	回復	
						浮動性めまい	109	3	中等度	なし	回復	
	4180	64	女	白人	0	冠血管造影	289	1	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	331	1	重度	なし	回復	
	4181	76	男	白人	0	左室不全	4	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	4	1	重度	なし	回復	
	4186	62	男	白人	0	胆嚢炎	38	12	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	201	18	重度	なし	回復	
	4187	49	男	白人	0	狭心症	71	7	軽度	なし	回復	
	4191	63	男	白人	0	心室性頻脈	15	1	中等度	なし	回復	
	4195	78	女	ヒスパニック系	0	狭心症	238	1	重度	なし	回復	
						狭心症	240	1	重度	なし	回復	
	4197	60	男	ヒスパニック系	0	心膜炎	10	7	重度	なし	回復	
	4206	68	男	白人	0	心筋梗塞	19	1	重度	なし	回復	
	4208	47	男	白人	0	不安定狭心症	233	16	中等度	なし	回復	
	4210	74	女	白人	0	血尿	92	21	中等度	なし	回復	
						新生物	92	21	中等度	なし	回復	
	4213	53	女	白人	0	心室細動	41	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	41	12	重度	なし	回復	
	4215	81	女	白人	0	不安定狭心症	115	14	軽度	なし	回復	
	4226	51	男	白人	0	冠血管造影	305	7	中等度	なし	回復	
	4231	56	男	白人	0	心不全	123	48	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	246	18	中等度	なし	回復	
						心不全	464	4	重度	なし	回復	
	4242	76	女	白人	0	心筋断裂（梗塞後）	12	1	重度	なし	回復	
	4248	69	男	白人	0	突然死	419	1	重度	なし	回復*	
	4249	65	女	白人	0	失神	91	1	重度	なし	回復	
						低血圧	91	1	重度	なし	回復	
						突然死	248	1	重度	なし	回復*	
	4250	67	男	白人	0	心筋梗塞	344	9	重度	なし	回復	
						脳血管障害	346	7	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	4254	48	男	白人	0	待機的血行再建	-8	27	重度	なし	回復	
	4257	78	男	白人	0	尿路感染	75	32	軽度	なし	回復	
						錯乱状態	76	2	軽度	なし	回復	
	4265	79	男	白人	0	心筋梗塞	3	6	重度	なし	回復	
						痙攣	130	2	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	497	4	中等度	なし	回復	
	4266	55	男	混血	0	狭心症	50	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	81	8	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	81	8	中等度	なし	回復	
	4271	73	女	白人	0	狭心症	247	9	中等度	なし	回復	
						心不全	247	9	中等度	なし	回復	
	4277	77	女	白人	0	冠血管造影	38	3	中等度	なし	回復	
	4280	86	男	白人	0	胆石症	73	5	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	235	7	中等度	なし	回復	
	4283	80	男	白人	0	狭心症	24	3	重度	なし	回復	
	4287	45	男	白人	0	冠血管造影	67	3	重度	なし	回復	
	4293	56	男	白人	0	高血圧	305	4	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	305	4	重度	なし	回復	
						胆石症	376	28	重度	なし	回復	
						胆嚢炎	376	28	重度	なし	回復	
						胆嚢障害	376	28	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	403	13	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	431	11	重度	なし	回復	
	4299	60	男	白人	0	心筋梗塞	234	15	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	371	11	軽度	なし	回復	
	4301	77	女	白人	0	心不全	34	1	重度	なし	回復	
	4309	58	男	白人	0	植込み型除細動器挿入	476	9	軽度	なし	回復	
	4314	62	男	白人	0	深部静脈血栓症	28	22	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	116	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	263	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	263	1	重度	なし	回復	
						末梢血管障害	265		中等度	なし	未回復	
	4318	59	男	白人	0	不安定狭心症	53	17	中等度	なし	回復	
						心房細動	130	9	中等度	なし	回復	
						心房細動	176	3	中等度	なし	回復	
	4321	73	男	白人	0	心不全	227	11	中等度	なし	回復	
	4322	44	女	白人	0	冠血管造影	1	1	中等度	なし	回復	
	4326	50	男	白人	0	胃腸炎	11	6	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	79	8	中等度	なし	回復	
	4327	58	女	白人	0	心筋梗塞	88	2	重度	なし	回復	
						心不全	88	2	重度	なし	回復	
						心房細動	88	2	重度	なし	回復	
						腎機能障害	88	2	重度	なし	回復	
						蜂巣炎	88	2	重度	なし	回復	
	4329	63	女	白人	0	不安定狭心症	387	3	軽度	なし	回復	
						失神	439	1	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	543		軽度	なし	未回復	
	4330	72	女	白人	0	狭心症	59	1	重度	なし	回復	
						狭心症	212	16	軽度	なし	回復	
						心不全	296	16	軽度	なし	回復	
	4334	70	女	白人	0	呼吸困難	8	3	中等度	ないとはいえない	回復	
						便秘	8	3	中等度	ないとはいえない	回復	
						肺炎	8	6	中等度	なし	回復	
	4336	66	女	白人	0	冠動脈疾患	196	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	196	2	中等度	なし	回復	
	4339	64	男	白人	0	狭心症	457	6	中等度	なし	回復	
	4351	80	男	ヒスパニック系	0	心不全	221	5	中等度	なし	回復	
						肺炎	221	8	中等度	なし	回復	
						心筋症	226		重度	なし	未回復	
						心不全	226		重度	なし	未回復	
	4355	79	男	白人	0	胃腸出血	3	3	重度	なし	回復	
						メレナ	3	92	重度	なし	回復	
						無力症	9	73	重度	なし	回復	
						骨障害	50	33	重度	なし	回復	
						事故による外傷	117		重度	なし	未回復	
						事故による骨折	117		重度	なし	未回復	
	4356	72	男	白人	0	左室不全	418	5	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	418	5	中等度	なし	回復	
	4362	54	男	白人	0	心室細動	3	1	中等度	なし	回復	
						突然死	18	1	重度	なし	回復*	
	4364	67	男	混血	0	心不全	22	6	中等度	なし	回復	
	4365	77	男	白人	0	狭心症	26	8	中等度	なし	回復	
						心不全	26	8	中等度	なし	回復	
						左室不全	32	2	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	32	2	重度	なし	回復	
						心不全	32	2	重度	なし	回復	
	4366	71	男	白人	0	心房細動	391	1	中等度	なし	回復	
	4369	54	男	ヒスパニック系	0	呼吸困難	45	1	中等度	なし	回復	
						気管支炎	53	3	重度	なし	回復	
						心不全	53	3	重度	なし	回復	
						上気道感染	62	5	重度	なし	回復	
						心不全	62	5	重度	なし	回復	
						呼吸困難	261	2	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	374	8	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	374	8	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	374	8	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	374	8	重度	なし	回復	
	4376	71	男	白人	0	心室性不整脈	314	14	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	327	22	重度	なし	回復	
						突然死	443	1	重度	なし	回復*	
	4377	75	男	白人	0	不安定狭心症	88	19	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	101	1	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						呼吸困難	107	3	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	214	2	軽度	なし	回復	
	4380	58	男	白人	0	呼吸困難	158	8	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	334	38	中等度	なし	回復	
	4384	62	女	白人	0	心筋梗塞	39	2	重度	なし	回復	
	4386	61	男	白人	0	気管支炎	72	15	中等度	なし	回復	
						尿路感染	72	15	中等度	なし	回復	
	4388	70	男	白人	0	紅斑性皮疹	12	38	軽度	たぶんあり	回復	
						脳血管障害	423		重度	ないとはいえない	未回復	
	4389	65	男	白人	0	下痢	367	9	重度	なし	回復	
						低血圧	367	9	重度	なし	回復	
						突然死	391	1	重度	なし	回復*	
	4392	64	女	白人	0	心不全	29	1	軽度	なし	回復	
	4394	70	女	白人	0	待機的血行再建	30	12	中等度	なし	回復	
	4397	67	男	白人	0	左室不全	75	1	重度	なし	回復	
						冠血管造影	76	3	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	76	3	中等度	なし	回復	
	4402	61	男	白人	0	胃腸炎	9	5	中等度	なし	回復	
						失神寸前の状態	9	5	中等度	なし	回復	
						大腸炎	9	5	中等度	なし	回復	
						脱水	9	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	58	8	中等度	なし	回復	
	4405	44	男	白人	0	不安定狭心症	505	29	軽度	なし	回復	
	4411	81	女	白人	0	心筋梗塞	52	21	重度	なし	回復	
						心不全	184	20	中等度	なし	回復	
						突然死	473	1	重度	なし	回復*	
	4412	69	男	白人	0	心房細動	14	5	重度	なし	回復	
						肺炎	14	18	重度	なし	回復	
						心不全	31	1	重度	なし	回復	
	4414	70	男	白人	0	冠血管造影	159	4	軽度	なし	回復	
	4417	54	男	白人	0	消化不良	55	2	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	74	6	重度	なし	回復	
	4419	52	男	白人	0	狭心症	80	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	178	8	中等度	なし	回復	
	4425	70	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	210	3	軽度	なし	回復	
	4427	56	男	ヒスパニック系	0	狭心症	2	2	重度	なし	回復	
	4431	63	男	白人	0	狭心症	131	3	軽度	なし	回復	
						関節炎	261	1	中等度	なし	回復	
						関節炎	392	10	中等度	なし	回復	
	4434	86	女	白人	0	心筋梗塞	36	2	重度	なし	回復	
						事故による外傷	181		中等度	なし	未回復	
						事故による骨折	181		中等度	なし	未回復	
						上気道感染	181		中等度	なし	未回復	
						心停止	304	1	重度	なし	回復	
	4437	72	男	ヒスパニック系	0	心不全	31	3	重度	なし	回復	
						胆嚢炎	46	4	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	4447	67	男	白人	0	レスパイトケア	-2	35	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	301	5	中等度	なし	回復	
	4451	64	男	白人	0	左室不全	238	1	重度	なし	回復	
	4452	69	男	白人	0	心筋梗塞	57	15	中等度	なし	回復	
	4456	48	男	白人	0	心室性頻脈	93	22	中等度	なし	回復	
	4457	73	男	白人	0	左室不全	371	27	重度	なし	回復	
	4465	63	女	白人	0	突然死	10	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	4466	78	男	白人	0	心筋梗塞	292	25	重度	ないとはいえない	回復	
	4469	54	女	ヒスパニック系	0	心不全	16	2	重度	なし	回復	
	4472	62	男	ヒスパニック系	0	心筋梗塞	35	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	35	1	重度	なし	回復	
						突然死	268	1	重度	なし	回復*	
	4477	53	男	白人	0	心不全	52	42	中等度	なし	回復	
	4487	65	男	白人	0	脳血管障害	283	23	中等度	なし	回復	
	4489	71	男	白人	0	良性前立腺肥大症	214	2	軽度	なし	回復	
	4492	83	女	白人	0	肝細胞損傷	118	18	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	118	18	重度	なし	回復	
						腎機能障害	118	18	重度	なし	回復	
						貧血	118	18	中等度	なし	回復	
						心不全	135	1	重度	なし	回復	
	4510	72	女	白人	0	狭心症	173	41	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	191	23	中等度	なし	回復	
						肺炎	320	61	軽度	なし	回復	
						胆石症	351	30	中等度	なし	回復	
	4512	71	女	白人	0	狭心症	92	29	中等度	なし	回復	
						狭心症	202	5	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	330	19	軽度	なし	回復	
	4513	76	男	白人	0	尿閉	3	29	中等度	なし	回復	中止
						心筋梗塞	28	10	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	93	11	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	452		中等度	なし	未回復	
	4518	67	男	白人	0	心臓負荷試験	34	3	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	34	3	重度	なし	回復	
	4524	79	女	白人	0	徐脈	13	16	中等度	なし	回復	
	4533	71	男	白人	0	左室不全	15	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	15	10	重度	なし	回復	
						左室不全	45	12	重度	なし	回復	
						左室不全	63	5	重度	なし	回復	
						左室不全	105	9	重度	なし	回復	
						左室不全	113	8	重度	なし	回復	
	4535	46	男	白人	0	左室不全	250	19	重度	なし	回復	
						狭心症	269	5	中等度	なし	回復	
	4538	53	男	白人	0	冠血管造影	30	2	軽度	なし	回復	
	4544	66	女	白人	0	心筋梗塞	6	18	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	11		中等度	なし	未回復	
						末梢血管障害	44		中等度	なし	未回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						壊疽	140		重度	なし	未回復	
	4545	74	男	白人	0	喀血	190	8	軽度	なし	回復	
						心不全	190	10	中等度	なし	回復	
						肺炎	190	10	中等度	なし	回復	
	4546	50	男	白人	0	気管支炎	242	14	中等度	なし	回復	
						気管支痙攣	242	14	中等度	なし	回復	
						突然死	326	1	重度	なし	回復*	
	4555	72	男	白人	0	感覚鈍麻	82	11	中等度	ないとはいえない	回復	
						脳血管障害	89	4	重度	なし	回復	
	4566	46	男	白人	0	狭心症	7	2	重度	ないとはいえない	回復	
						血栓症	7	2	重度	ないとはいえない	回復	
						心筋梗塞	7	2	重度	ないとはいえない	回復	
	4575	57	女	白人	0	糖尿病	34		中等度	なし	未回復	
	4576	72	男	白人	0	左室不全	47	1	重度	なし	回復	
						胸水	47	13	中等度	なし	回復	
						左室不全	215	14	重度	なし	回復	
	4577	63	男	白人	0	冠血管造影	116	10	中等度	なし	回復	
	4580	68	男	白人	0	神経痛	88	13	中等度	なし	回復	
	4581	72	女	白人	0	徐脈	4	8	重度	なし	回復	
						心不全	4	8	重度	なし	回復	
						腸疾患	4	8	重度	なし	回復	
						低血圧	4	8	重度	なし	回復	
						腹膜炎	5	7	重度	なし	回復	
	4585	62	男	白人	0	左室不全	7	1	重度	なし	回復	
						左室不全	39	9	重度	なし	回復	
						左室不全	186	23	重度	なし	回復	
						冠血管造影	208	6	重度	なし	回復	
						心臓弁膜疾患	213	8	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	213	8	重度	なし	回復	
	4587	53	男	白人	0	心室性頻脈	4	1	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	5	1	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	10	1	重度	なし	回復	
	4598	85	男	白人	0	呼吸困難	199	7	軽度	なし	回復	
						心不全	468	6	軽度	なし	回復	
	4600	59	男	白人	0	高カリウム血症	83	8	中等度	たぶんあり	回復	
						左室不全	89	2	中等度	なし	回復	
						左室不全	151	4	中等度	なし	回復	
						心房細動	151	4	中等度	なし	回復	
						心不全	231		中等度	なし	未回復	
	4606	53	男	白人	0	冠動脈疾患	4		重度	なし	未回復	
						待機的血行再建	6	8	重度	なし	回復	
						頸動脈狭窄	187	128	重度	なし	回復	
						予定されていた手術	312	3	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	325	2	中等度	なし	回復	
						痙攣	395	4	重度	なし	回復	
	4609	74	女	白人	0	心不全	22	15	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	4610	76	女	白人	0	せつ	54	48	中等度	なし	回復	
	4614	63	男	白人	0	尿閉	181		中等度	なし	未回復	
						良性前立腺肥大症	181		中等度	なし	未回復	
						突然死	190	1	重度	なし	回復*	
	4615	42	男	白人	0	期外収縮	49	23	軽度	なし	回復	
	4617	78	男	白人	0	前立腺癌	291	18	中等度	なし	回復	
						疲労	291	18	重度	なし	回復	
						無力症	291	18	中等度	なし	回復	
	4618	81	男	白人	0	心筋梗塞	50	17	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	475	27	重度	なし	回復	
	4622	61	女	白人	0	心不全	69	7	中等度	なし	回復	
						左室不全	87	5	中等度	なし	回復	
						心不全	105	6	中等度	なし	回復	
						心不全	135	3	重度	なし	回復	
						敗血症	135	3	重度	なし	回復	
	4623	59	男	白人	0	突然死	419	1	重度	なし	回復*	
	4629	78	男	白人	0	心筋梗塞	116	7	中等度	なし	回復	
						肺炎	119	3	中等度	なし	回復	
						肺の悪性新生物	128		中等度	なし	未回復	
						心不全	243	5	中等度	なし	回復	
						突然死	273	1	重度	なし	回復*	
	4632	60	女	白人	0	不安定狭心症	172	4	中等度	なし	回復	
	4638	51	男	白人	0	心室性不整脈	465	15	中等度	なし	回復	
	4639	72	男	白人	0	狭心症	275	7	中等度	なし	回復	
	4646	65	男	白人	0	肺炎	-4	35	重度	なし	回復	
						脳血管障害	23	2	軽度	なし	回復	
						死亡	264	1	重度	なし	回復*	
	4653	61	女	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	391	2	重度	なし	回復	
	4659	73	女	ヒスパニック系	0	心不全	4	3	中等度	なし	回復	
						心不全	101	18	重度	なし	回復	中止
						事故による外傷	204	6	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	240	5	中等度	なし	回復	
						心不全	278	4	中等度	なし	回復	
						心不全	412	2	重度	なし	回復	
	4664	63	男	白人	0	冠血管造影	14	14	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	70	14	中等度	なし	回復	
	4669	72	女	白人	0	心筋梗塞	190	20	中等度	なし	回復	
						左室不全	227	6	中等度	なし	回復	
	4680	78	女	白人	0	脳血管障害	25	12	中等度	なし	回復	
						心不全	30		重度	なし	未回復	
						肺炎	32	5	重度	なし	回復	中止
	4683	73	男	白人	0	不安定狭心症	63	12	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	312	13	中等度	なし	回復	
	4685	75	男	白人	0	呼吸困難	2	5	軽度	なし	回復	
						狭心症	7	3	軽度	なし	回復	
						心不全	63	8	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						呼吸困難	84	5	軽度	なし	回復	
						心不全	265	20	中等度	ないとはいえない	回復	
						狭心症	370	2	軽度	なし	回復	
						心不全	370	2	軽度	なし	回復	
	4706	55	男	白人	0	不安定狭心症	53	7	中等度	なし	回復	
	4708	82	男	白人	0	心筋梗塞	45	14	中等度	なし	回復	
	4712	58	男	白人	0	冠血管造影	19	4	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	19	4	中等度	なし	回復	
	4715	87	女	白人	0	心筋梗塞	94	8	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	186	5	重度	なし	回復	
						心不全	186	5	軽度	なし	回復	
						悪心	211		重度	なし	未回復	
						食欲減退	211		重度	なし	未回復	
						心停止	215	1	重度	なし	回復	
	4716	66	女	白人	0	心室性不整脈	3	34	中等度	なし	回復	
	4718	68	女	白人	0	高血圧	469	1	中等度	なし	未回復	
	4719	50	男	白人	0	心膜炎	59	14	重度	なし	回復	
						心膜炎	123	21	重度	なし	回復	
						狭心症	153	12	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	310	16	重度	なし	回復	
	4721	64	男	白人	0	腎機能障害	2		重度	なし	未回復	中止
	4725	59	男	白人	0	心筋虚血	37	14	中等度	なし	回復	
	4729	81	女	白人	0	狭心症	116	7	軽度	なし	回復	
						心不全	207	10	中等度	なし	回復	
						尿路感染	389	12	重度	なし	回復	
	4731	65	男	白人	0	冠血管造影	22	3	軽度	なし	回復	
	4743	49	男	白人	0	心膜炎	7	7	重度	なし	回復	
						肺炎	43	12	重度	なし	回復	
	4746	80	男	白人	0	左室不全	38	6	重度	なし	回復	
						突然死	90	1	重度	なし	回復*	
	4749	71	男	白人	0	植込み型除細動器挿入	5	12	中等度	なし	回復	
						心室性頻脈	5	12	中等度	なし	回復	
						左室不全	83	8	中等度	なし	回復	
						排尿異常	221	3	中等度	なし	回復	
						排尿異常	237	3	中等度	なし	回復	
						排尿異常	273	14	中等度	なし	回復	
						排尿異常	356	2	中等度	なし	回復	
						膀胱炎	411	3	中等度	なし	回復	
						尿路感染	433	39	中等度	なし	回復	
						排尿異常	523	4	中等度	なし	回復	
	4751	73	男	白人	0	狭心症	34	10	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	167	23	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	258	13	重度	なし	回復	
	4759	40	男	白人	0	低血圧	262	5	軽度	なし	回復	
						不整脈	262	5	軽度	なし	回復	
	4765	64	男	白人	0	冠血管造影	11	4	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						待機的血行再建	80	18	中等度	なし	回復	
	4778	67	女	白人	0	待機的血行再建	63	2	中等度	なし	回復	
	4786	74	女	白人	0	心不全	52	8	中等度	なし	回復	
						低血圧	101	1	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	101	14	中等度	なし	回復	
						レスパイトケア	261	28	軽度	なし	回復	
	4795	75	女	白人	0	心筋梗塞	16	9	重度	なし	回復	
						左室不全	23		重度	なし	未回復	
						心不全	24		重度	なし	未回復	
						心房細動	24		重度	なし	未回復	
						心筋梗塞	24	1	重度	なし	回復	
	4805	61	男	白人	0	突然死	251	1	重度	なし	回復*	
	4806	69	男	白人	0	脳血管障害	162	30	重度	なし	回復	
	4810	64	男	白人	0	狭心症	129	5	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	178	5	軽度	なし	回復	
						悪性新生物	262	15	重度	なし	回復	
						悪性新生物	347	2	重度	なし	回復	
	4812	80	男	白人	0	狭心症	78	7	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	86	11	軽度	なし	回復	
						脳血管障害	86	11	軽度	なし	回復	
	4814	75	女	白人	0	不安定狭心症	461	12	軽度	なし	回復	
	4815	72	女	白人	0	心筋梗塞	132	25	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	180	20	軽度	なし	回復	
						心不全	251	19	中等度	なし	回復	
						肝炎	281	23	中等度	なし	回復	
						胆嚢炎	281	23	中等度	なし	回復	
						突然死	354	1	重度	なし	回復*	
	4817	62	女	白人	0	非心臓性胸痛	76		中等度	なし	未回復	
						冠血管造影	81	23	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	134	13	中等度	なし	回復	
	4822	64	男	白人	0	左室不全	467		中等度	なし	未回復	
						心筋梗塞	467		中等度	なし	未回復	
	4825	69	男	白人	0	心筋梗塞	289	13	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	364	14	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	411	19	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	480		重度	なし	未回復	
	4831	80	男	白人	0	心不全	106	23	中等度	なし	回復	
						心不全	220	28	中等度	なし	回復	
	4834	54	男	白人	0	心不全	16	13	中等度	なし	回復	
						心不全	170	26	重度	なし	回復	
	4842	54	男	白人	0	不安定狭心症	58	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	64	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	143	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	176	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	189	15	重度	なし	回復	
						脳血管障害	266	10	軽度	ないとはいえない	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	4851	42	男	黒人	0	不安定狭心症	12	1	中等度	なし	回復	
						血中クレアチンホスホキナーゼ増加	91		中等度	ないとはいえない	未回復	
	4852	55	男	白人	0	冠動脈疾患	8	12	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	8	12	重度	なし	回復	
	4854	60	男	ヒスパニック系	0	冠血管造影	18	3	軽度	なし	回復	
						膿瘍	66	32	重度	なし	回復	
						高カリウム血症	92	32	重度	たぶんあり	回復	
	4859	52	男	白人	0	心不全	234	24	中等度	なし	回復	
	4863	50	男	白人	0	心筋梗塞	2	1	中等度	なし	回復	
	4865	59	男	白人	0	冠血管造影	92	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	104	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	119	9	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	119	9	重度	なし	回復	
	4868	68	男	白人	0	心筋梗塞	16	7	重度	ないとはいえない	回復	
	4870	70	男	白人	0	心筋梗塞	364	21	重度	なし	回復	
	4877	60	男	白人	0	待機的血行再建	85	2	軽度	なし	回復	
	4879	77	女	白人	0	左室不全	20	6	重度	なし	回復	
	4881	72	女	白人	0	非心臓性胸痛	17	2	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	30	6	重度	たぶんあり	回復	中止
	4884	77	男	白人	0	直腸出血	79	2	中等度	なし	回復	
	4886	85	男		0	心筋梗塞	5	3	重度	なし	回復	中止
						心不全	10	1	重度	なし	回復	
	4889	55	男	白人	0	頭痛	95	2	中等度	なし	回復	
	4890	49	男	白人	0	待機的血行再建	21	5	中等度	なし	回復	
	4894	71	男	白人	0	心筋梗塞	22	12	重度	なし	回復	
						心不全	37	17	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	45	9	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	45	9	重度	なし	回復	
						多臓器不全	49		重度	なし	未回復	
						心不全	53	1	重度	なし	回復	
	4903	75	女	白人	0	不安定狭心症	170	18	中等度	なし	回復	
	4905	54	男	白人	0	狭心症	106		重度	なし	未回復	
	4916	66	男	白人	0	腎機能障害	1	15	中等度	なし	回復	
						心膜炎	4	12	中等度	なし	回復	
	4918	82	男	ポーランド人	0	失神	143	6	中等度	なし	回復	
	4921	71	男	白人	0	過敏症	31	7	中等度	なし	回復	
						徐脈	31	7	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	31	7	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	41	13	重度	なし	回復	
						心不全	184	32	重度	なし	回復	中止
	4929	72	女	白人	0	心不全	22	35	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	22	35	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	39	1	重度	なし	回復	
						呼吸困難	110	5	重度	なし	回復	
						左室不全	110	6	重度	なし	回復	
	4934	81	男	白人	0	脳血管障害	438	6	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	4936	74	女	白人	0	左室不全	46	9	重度	なし	回復	
						左室不全	240	24	重度	なし	回復	
						左室不全	428		重度	なし	未回復	
	4938	56	男	白人	0	不安定狭心症	52	14	重度	なし	回復	
						心膜炎	116	5	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	116	5	重度	なし	回復	
	4940	76	男	白人	0	肺塞栓症	-205	215	重度	なし	回復	
						心停止	10	1	重度	なし	回復	
	4942	58	男	白人	0	心不全	16	9	軽度	なし	回復	
						左室不全	34	1	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	128	8	中等度	なし	回復	
						心不全	190	16	中等度	なし	回復	
						心不全	279	14	軽度	なし	回復	
	4949	62	男	白人	0	待機的血行再建	55	10	中等度	なし	回復	
	4952	71	男	ヒスパニック系	0	狭心症	18	2	中等度	なし	回復	
						心不全	28	12	中等度	なし	回復	
						胃腸出血	119	9	中等度	なし	回復	
						心不全	119	9	中等度	なし	回復	
						心不全	187	15	中等度	なし	回復	
						高血糖	272	2	中等度	なし	回復	
						心不全	387	25	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	387	25	中等度	なし	回復	
						心不全	434	1	重度	なし	回復	
	4954	64	男	白人	0	冠血管造影	146	2	軽度	なし	回復	
	4963	80	女	白人	0	狭心症	16	1	中等度	なし	回復	
						心不全	16	1	中等度	なし	回復	
						心不全	64	1	中等度	なし	回復	
						心不全	83	18	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	131	22	重度	なし	回復	
						突然死	236	1	重度	なし	回復*	
	4964	84	男	白人	0	気管支炎	268	21	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	268	21	中等度	なし	回復	
	4966	82	女	白人	0	狭心症	22	14	重度	なし	回復	
						心不全	36	24	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	36	24	重度	なし	回復	
						心不全	64	87	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	64	87	重度	なし	回復	
						貧血	95	44	軽度	なし	回復	
	4974	55	男	混血	0	冠血管造影	7	3	軽度	なし	回復	
	4979	68	男	白人	0	失神	270	1	中等度	なし	回復	
	4981	51	男	白人	0	冠血管造影	172	1	中等度	なし	回復	
						心不全	172	1	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	262	3	中等度	なし	回復	
						肺炎	374	17	軽度	なし	回復	
	4986	52	男	アジア人	0	冠血管造影	27	4	軽度	なし	回復	
	4990	66	男	白人	0	末梢性疼痛	337	3	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	5000	62	男	白人	0	肺炎	226	4	中等度	なし	回復	
						尿閉	320	20	中等度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	332	1	中等度	なし	回復	
	5003	83	男	白人	0	不安定狭心症	122	64	重度	なし	回復	
	5004	77	男	白人	0	肺炎	5	38	中等度	なし	回復	
	5012	46	男	白人	0	冠血管造影	167	2	軽度	なし	回復	
	5015	70	女	白人	0	心筋梗塞	107	1	重度	なし	回復	
	5017	49	男	ヒスパニック系	0	失神寸前の状態	116	1	中等度	ないとはいえない	回復	
						心室性不整脈	116	1	中等度	ないとはいえない	回復	
						突然死	198	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	5018	67	男	ヒスパニック系	0	突然死	190	1	重度	なし	回復*	
	5022	48	男	白人	0	非心臓性胸痛	43	2	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	125	2	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	225	5	重度	なし	回復	
	5023	50	男	白人	0	心室性頻脈	139	2	重度	なし	回復	
	5030	45	女	白人	0	糖尿病	12	9	重度	なし	回復	
						呼吸困難	82	8	重度	なし	回復	
						高血圧	82	8	重度	なし	回復	
	5035	72	男	白人	0	高血圧	70	2	重度	なし	回復	
						気管支炎	70	8	重度	なし	回復	
						左室不全	70	8	重度	なし	回復	
						突然死	141	1	重度	なし	回復*	
	5038	70	男	白人	0	心筋梗塞	37	9	中等度	なし	回復	
	5041	57	男	白人	0	左室不全	75	8	重度	なし	回復	
						腎機能障害	80	3	重度	なし	回復	
						心不全	129	4	中等度	なし	回復	
	5043	58	男	白人	0	狭心症	64	8	中等度	なし	回復	
	5049	64	男	白人	0	呼吸困難	99	1	中等度	なし	回復	
	5051	67	女	白人	0	心筋梗塞	22	5	重度	なし	回復	
	5055	67	男	東インド人	0	心停止	4	1	重度	なし	回復	
	5058	77	女	ヒスパニック系	0	心不全	240		重度	なし	未回復	
						心停止	252	1	重度	なし	回復	
	5062	53	女	白人	0	心筋梗塞	106	44	重度	なし	回復	
						狭心症	200	14	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	243	13	中等度	なし	回復	
	5065	79	男	白人	0	呼吸困難	43	6	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	43	6	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	43	6	中等度	なし	回復	
						心房細動	43	6	中等度	なし	回復	
						心房細動	90	2	重度	なし	回復	
						呼吸困難	94	2	重度	なし	回復	
						呼吸困難	96	2	重度	なし	回復	
						心不全	447	6	重度	なし	回復	
	5070	57	男	白人	0	高血圧	345	4	中等度	なし	回復	
						神経痛	345	4	軽度	なし	回復	
	5075	65	男	ヒスパニック系	0	左室不全	37	5	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	37	5	重度	なし	回復	
						心不全	312	28	重度	なし	回復	中止
						突然死	391	1	重度	なし	回復*	
	5077	79	女	白人	0	狭心症	16	5	軽度	なし	回復	
	5081	66	男	白人	0	心室細動	-8	19	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	-8	19	重度	なし	回復	
	5083	46	男	白人	0	動悸	32	1	軽度	なし	回復	
						勃起不全	141		軽度	たぶんあり	未回復	
	5087	72	男	白人	0	レスパイトケア	145	10	軽度	なし	回復	
						糖尿病	145	10	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	167	24	中等度	なし	回復	
						狭心症	264	60	中等度	なし	回復	
						起立性低血圧	266	69	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	285	1	軽度	なし	回復	
						浮動性めまい	285	2	軽度	なし	回復	
	5088	64	女	白人	0	狭心症	2	12	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	13	1	重度	なし	回復	
	5105	76	女	白人	0	動脈塞栓症	26	4	重度	なし	回復	
						動脈硬化症	392	4	中等度	なし	回復	
						末梢性疼痛	392	4	中等度	なし	回復	
	5107	72	男	白人	0	心筋梗塞	11	6	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	36	26	重度	なし	回復	
						皮膚潰瘍	124		重度	なし	未回復	
						血管炎	145		重度	なし	未回復	
						心停止	294	1	重度	ないとはいえない	回復	
	5112	65	女	白人	0	心不全	30	11	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	67	1	中等度	なし	回復	
						心房細動	187	3	中等度	なし	回復	
						心不全	329	35	重度	なし	回復	
						脳血管障害	337	27	重度	なし	回復	
	5114	70	女	白人	0	冠血管造影	201	3	軽度	なし	回復	
	5119	67	男	白人	0	上室性頻脈	121	1	中等度	なし	回復	
						深部静脈血栓症	262	8	中等度	なし	回復	
						心房細動	265		中等度	なし	未回復	
						深部静脈血栓症	307	18	中等度	なし	回復	
	5126	70	男	白人	0	突然死	11	1	重度	なし	回復*	
	5129	73	男	白人	0	前立腺障害	-4	11	中等度	なし	回復	
						白血球増加症	1		軽度	なし	未回復	
	5137	44	男	白人	0	心筋梗塞	168	16	重度	なし	回復	
						糖尿病	168	16	重度	なし	回復	
						うつ病	358		中等度	ないとはいえない	未回復	
						心不全	373	6	中等度	なし	回復	
						狭心症	403	2	中等度	なし	回復	
						心不全	403	2	中等度	なし	回復	
	5142	74	女	白人	0	うつ病	33		重度	なし	未回復	
	5144	69	女	白人	0	突然死	154	1	重度	なし	回復*	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	5147	67	女	白人	0	僧帽弁閉鎖不全症	4		中等度	なし	未回復	
						動脈瘤	4		中等度	なし	未回復	
						心房細動	21	1	中等度	なし	回復	
	5157	89	男	白人	0	突然死	11	1	重度	なし	回復*	
	5161	77	男	白人	0	不安定狭心症	45	68	重度	なし	回復	
						突然死	115	1	重度	なし	回復*	
	5162	70	女	白人	0	突然死	100	1	重度	なし	回復*	
	5167	59	男	ヒスパニック系	0	待機的血行再建	231	1	重度	なし	回復	
	5171	69	男	白人	0	冠血管造影	95	3	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	120	8	中等度	なし	回復	
						気管支炎	194	5	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	194	5	中等度	なし	回復	
	5172	71	女	白人	0	冠血管造影	65	7	中等度	なし	回復	
						ネフローゼ症候群	164	9	中等度	なし	回復	
	5173	54	女	白人	0	事故による外傷	119	6	中等度	なし	回復	
						事故による骨折	119	6	中等度	なし	回復	
	5185	63	女	白人	0	高血圧	27	14	中等度	なし	回復	
						心房細動	70	18	重度	なし	回復	
	5197	52	男	白人	0	左室不全	245	6	中等度	なし	回復	
						左室不全	284	7	軽度	なし	回復	
						左室不全	400	5	軽度	なし	回復	
	5200	70	男	白人	0	不安定狭心症	144	10	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	161	10	重度	なし	回復	
	5202	39	男	ヒスパニック系	0	突然死	415	1	重度	なし	回復*	
	5206	37	男	白人	0	待機的血行再建	-1	4	重度	なし	回復	
						心不全	12	13	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	31	3	中等度	なし	回復	
	5209	92	女	白人	0	心停止	2	1	重度	なし	回復	
	5211	57	男	混血	0	狭心症	39		重度	なし	未回復	
	5219	64	男	白人	0	不安定狭心症	7	19	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	217	51	中等度	なし	回復	
						左室不全	228	2	重度	なし	回復	
						心不全	229	59	重度	なし	回復	
	5226	69	女	ヒスパニック系	0	狭心症	362	4	中等度	なし	回復	
	5228	68	女	ヒスパニック系	0	心膜炎	7	3	重度	なし	回復	
						心膜炎	11	5	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	124	32	重度	なし	回復	
	5230	76	男	白人	0	冠動脈疾患	-6	29	重度	なし	回復	
	5233	78	女	白人	0	脱水	130	4	中等度	なし	回復	
						感染	209	5	中等度	なし	回復	
	5236	58	男	白人	0	冠動脈疾患	-3	15	重度	なし	回復	
	5239	74	男	白人	0	新生物	-4		中等度	なし	未回復	
						心筋梗塞	18	13	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	52	12	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	91	3	軽度	なし	回復	
	5240	78	男	白人	0	心不全	109	10	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	5257	48	男	白人	0	冠血管造影	94	2	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	129	16	中等度	なし	回復	
	5258	67	男	白人	0	不安定狭心症	15	7	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	21	3	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	238	5	軽度	なし	回復	
	5261	63	男	アジア人	0	冠動脈疾患	14	1	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	14	1	中等度	なし	回復	
						心不全	20	7	中等度	なし	回復	
						肺炎	290	10	中等度	なし	回復	
	5268	60	男	混血	0	悪性新生物	256	21	中等度	なし	回復	
	5273	70	男	白人	0	左室不全	8	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	115	2	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	115	2	重度	なし	回復	
	5275	88	女	白人	0	左室不全	101	12	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	101	12	重度	なし	回復	
						腎機能障害	104	8	中等度	なし	回復	
	5281	71	男	白人	0	不安定狭心症	191	33	中等度	なし	回復	
	5287	78	女	白人	0	高血圧	251	11	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	428	20	中等度	なし	回復	
	5295	53	男	アジア人	0	冠動脈疾患	18	3	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	18	3	重度	なし	回復	
	5297	63	女	白人	0	不安定狭心症	20	4	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	127	20	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	348	27	中等度	なし	回復	
	5300	71	男	白人	0	高血圧	65	16	中等度	なし	回復	
						心室性不整脈	93	16	中等度	なし	回復	
	5302	55	男	白人	0	冠血管造影	342	3	軽度	なし	回復	
	5304	54	男	白人	0	冠血管造影	41	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	64	7	軽度	なし	回復	
	5308	67	男	白人	0	不安定狭心症	39	15	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	53	4	重度	なし	回復	
	5316	79	女	白人	0	心筋梗塞	126	18	重度	なし	回復	
						心室細動	126	18	重度	なし	回復	
						心不全	126	18	重度	なし	回復	
						心房細動	126	18	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	208	14	重度	なし	回復	
						心不全	208	14	重度	なし	回復	
						心房細動	208	14	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	326	13	重度	なし	回復	中止
	5329	89	男	白人	0	心不全	34	6	中等度	なし	回復	
						狭心症	222	9	軽度	なし	回復	
						突然死	314	1	重度	なし	回復*	
	5330	71	男	白人	0	喀血	71	12	重度	なし	回復	
						喀痰増加	71	12	重度	なし	回復	
						心房細動	336	2	中等度	なし	回復	
						喀血	374	9	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	5334	66	男	白人	0	不安定狭心症	264	16	中等度	なし	回復	
	5338	75	女	白人	0	突然死	397	1	重度	ないとはいえない	回復*	
	5339	75	男	白人	0	待機的血行再建	192	3	軽度	なし	回復	
	5341	64	男	白人	0	突然死	6	1	重度	なし	回復*	
	5352	83	女	ヒスパニック系	0	心筋梗塞	108	5	重度	なし	回復	
						胃腸出血	113	3	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	113	3	重度	なし	回復	
						鼻出血	113	3	重度	なし	回復	
						上気道感染	271		中等度	なし	未回復	
						貧血	271		中等度	なし	未回復	
						失神	271	1	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	271	4	中等度	なし	回復	
	5353	68	女	ヒスパニック系	0	心障害	8	2	重度	なし	回復	
						心不全	8	2	重度	なし	回復	
	5357	74	男	白人	0	冠動脈疾患	1	15	重度	なし	回復	
	5359	52	男	白人	0	冠血管造影	168	2	軽度	なし	回復	
	5369	77	男	白人	0	心室細動	2	1	重度	なし	回復	
	5379	64	男	ヒスパニック系	0	心不全	4		重度	なし	未回復	
						蜂巣炎	400	15	中等度	なし	回復	
	5380	72	男	ヒスパニック系	0	心不全	19	6	中等度	なし	回復	
						突然死	368	1	重度	なし	回復*	
	5389	66	男	白人	0	前立腺癌	7		中等度	なし	未回復	
						冠動脈疾患	269	17	重度	なし	回復	
	5401	82	女	白人	0	突然死	17	1	重度	なし	回復*	
	5405	73	男	白人	0	心筋梗塞	147	9	重度	なし	回復	中止
						心不全	147	9	重度	なし	回復	中止
						心不全	157	61	重度	なし	回復	
	5408	53	男	白人	0	失神	235	1	重度	ないとはいえない	回復	
	5410	64	女	白人	0	死亡	400	1	重度	なし	回復*	
	5413	46	男	ヒスパニック系	0	心筋梗塞	78	1	重度	なし	回復	
	5417	54	男	アジア人	0	歯肉出血	122	2	軽度	なし	回復	
	5419	53	男	アジア人	0	狭心症	307	2	軽度	なし	回復	
	5429	66	女	白人	0	心筋梗塞	120	17	重度	なし	回復	
	5430	53	男	白人	0	不安定狭心症	252	29	中等度	なし	回復	
	5444	68	男	白人	0	好中球減少症	22	8	中等度	なし	回復	中止
						発熱	22	8	中等度	なし	回復	中止
	5445	66	男	黒人	0	低血圧	278	1	重度	ないとはいえない	回復	
						呼吸困難	447		重度	なし	未回復	
	5446	73	男	白人	0	徐脈	204	10	重度	なし	回復	
	5450	41	男	白人	0	不安定狭心症	50	15	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	92	47	重度	なし	回復	中止
						心室性頻脈	97	42	重度	なし	回復	
	5454	69	男	白人	0	肺炎	113	23	中等度	なし	回復	
						気管支炎	156	15	中等度	なし	回復	
	5455	46	男	白人	0	心不全	73	10	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	199	10	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心不全	277	9	軽度	なし	回復	
	5466	53	女	黒人	0	心不全	53	4	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	53	4	中等度	なし	回復	
						心不全	76	3	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	100	25	中等度	なし	回復	
						心不全	272	7	中等度	なし	回復	
						悪心	307	6	中等度	なし	回復	
						消化不良	307	6	中等度	なし	回復	
						嘔吐	307	6	中等度	なし	回復	
	5468	48	男	黒人	0	突然死	19	1	重度	なし	回復*	
	5469	76	女	白人	0	心不全	141	5	中等度	なし	回復	
						心不全	449	7	軽度	なし	回復	
	5472	66	男	白人	0	大動脈狭窄	-239		中等度	なし	未回復	
						末梢性虚血	-239		中等度	なし	未回復	
						無力症	10		中等度	なし	未回復	
						心房細動	240		中等度	なし	未回復	
	5474	63	男	白人	0	待機的血行再建	278	1	中等度	なし	回復	
	5476	51	男	白人	0	過換気	95	3	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	95	3	中等度	なし	回復	
						不安	101	6	中等度	なし	回復	
	5479	77	女	白人	0	冠動脈疾患	3	14	中等度	なし	回復	
						腎機能障害	3	14	軽度	なし	回復	
						末梢血管障害	9	8	中等度	なし	回復	
						感染	28	4	重度	なし	回復	
						感染	42	10	重度	なし	回復	
						脳血管障害	241	3	重度	なし	回復	
	5480	71	男	黒人	0	心室細動	-2	1	中等度	なし	回復	
						心室性頻脈	-2	1	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	7	1	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	7	1	中等度	なし	回復	
						心不全	24	9	軽度	なし	回復	
						心室細動	25	8	重度	なし	回復	
						心臓内血栓	27		中等度	なし	未回復	
	5484	77	男	白人	0	失神	222	1	重度	なし	回復	
	5485	80	女	白人	0	心室性頻脈	2	1	重度	ないとはいえない	回復	
	5488	57	男	白人	0	低血糖症	92	3	中等度	なし	回復	
						糖尿病	92	66	重度	なし	回復	
	5492	52	男	黒人	0	不安定狭心症	40	5	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	77	15	中等度	なし	回復	
						心不全	135	11	軽度	なし	回復	
						高血糖	183	7	軽度	なし	回復	
						糖尿病	183	7	軽度	なし	回復	
	5494	56	男	混血	0	脳血管障害	227	20	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	447	6	中等度	なし	回復	
	5496	73	女	白人	0	肺炎	67	10	重度	なし	回復	
	5499	61	男	白人	0	心室性頻脈	24	1	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						左室不全	24	14	重度	なし	回復	
	5500	72	男	白人	0	左室不全	9	21	重度	なし	回復	
						回転性めまい	40	12	重度	なし	回復	
						左室不全	57	19	重度	なし	回復	
						左室不全	265	4	重度	なし	回復	
	5502	68	女	白人	0	上気道感染	204	15	中等度	なし	回復	
	5505	55	女	白人	0	胆石症	340	5	中等度	なし	回復	
						胆嚢炎	340	5	中等度	なし	回復	
	5506	77	女	白人	0	感染性肝炎	80	9	重度	なし	回復	
	5513	60	女	混血	0	左室不全	47	8	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	47	8	中等度	なし	回復	
						心不全	92	2	中等度	なし	回復	
						心不全	113	2	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	119	2	中等度	なし	回復	
						心不全	142	2	中等度	なし	回復	
						心不全	148	8	中等度	なし	回復	
						心不全	175	10	重度	なし	回復	
						心不全	255	4	中等度	なし	回復	
						心不全	374	5	重度	なし	回復	
						心不全	399	10	重度	なし	回復	
						胃炎	415	2	中等度	なし	回復	
						下痢	415	2	中等度	なし	回復	
	5518	55	女	白人	0	冠血管造影	5	1	重度	なし	回復	
						左室不全	5	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	116	8	重度	なし	回復	
	5521	54	男	白人	0	突然死	152	1	重度	なし	回復*	
	5524	45	男	白人	0	心筋梗塞	45	1	重度	なし	回復	
	5525	66	男	白人	0	心房細動	45		重度	なし	未回復	
	5526	58	男	白人	0	心不全	32	9	中等度	なし	回復	
						心房細動	43	2	重度	なし	回復	
	5531	62	男	白人	0	不安定狭心症	97	3	重度	なし	回復	
	5535	65	男	白人	0	非心臓性胸痛	15	2	軽度	なし	回復	
						無力症	15	2	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	266	3	中等度	なし	回復	
						狭心症	266	3	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	280	5	重度	なし	回復	
	5536	50	男	白人	0	心筋梗塞	60	8	重度	なし	回復	
						突然死	216	1	重度	なし	未回復	
	5538	51	男	白人	0	膿瘍	274	6	軽度	なし	回復	
	5542	77	男	白人	0	心不全	9	9	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	55	8	中等度	なし	回復	
						心不全	67	10	重度	なし	回復	
	5546	55	男	ヒスパニック系	0	心不全	25	4	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	332	11	重度	なし	回復	
						脳血管障害	349	4	重度	なし	回復	
	5548	46	男	ヒスパニック系	0	肺炎	374	2	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	5553	67	女	ヒスパニック系	0	失神	333	1	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	342	1	中等度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	349	1	中等度	なし	回復	
	5558	58	男	白人	0	冠動脈閉塞	30	8	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	30	8	重度	なし	回復	
	5562	65	男	白人	0	狭心症	14	6	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	14	6	重度	なし	回復	
	5565	71	男	白人	0	不安定狭心症	13	12	重度	なし	回復	
						冠動脈閉塞	27	3	軽度	なし	回復	
	5577	68	男	白人	0	呼吸困難	142	7	重度	なし	回復	
	5582	79	男	白人	0	待機的血行再建	167	2	中等度	なし	回復	
						偽動脈瘤	178	19	中等度	なし	回復	
						狭心症	178	19	中等度	なし	回復	
						心不全	289	1	重度	なし	回復	
	5585	66	女	白人	0	肺気腫	141	7	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	141	7	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	238	8	中等度	なし	回復	
	5594	76	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	13	1	中等度	なし	回復	
						腹痛	22	2	中等度	ないとはいえない	回復	
	5602	76	男	白人	0	待機的血行再建	174	18	中等度	なし	回復	
	5605	60	男	白人	0	血栓性静脈炎	266	4	中等度	なし	回復	
						動脈血栓症	266	11	中等度	なし	回復	
	5606	68	男	白人	0	突然死	9	1	重度	なし	回復*	
	5619	55	男	白人	0	不安定狭心症	6	8	中等度	なし	回復	
	5621	70	女	白人	0	狭心症	5	1	中等度	なし	回復	
	5622	45	男	白人	0	事故による外傷	265	28	中等度	なし	回復	
	5626	73	男	白人	0	消化不良	57	5	軽度	なし	回復	
	5633	57	女	アジア人	0	狭心症	36	11	重度	なし	回復	
						低血圧	37	115	中等度	なし	回復	
						消化不良	199		重度	なし	未回復	
						冠動脈疾患	381		中等度	なし	未回復	
						狭心症	381		中等度	なし	未回復	
	5634	75	女	白人	0	狭心症	439	3	中等度	なし	回復	
	5637	46	男	ヒスパニック系	0	脳血管障害	98	1	重度	なし	回復	
						狭心症	128	28	重度	なし	回復	
						失神	128	28	重度	なし	回復	
						突然死	205	1	重度	なし	回復*	
	5645	72	女	白人	0	心不全	11	1	重度	なし	回復	
	5651	77	女	白人	0	心不全	57	22	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	115	1	重度	なし	回復	
	5655	72	女	白人	0	心筋梗塞	28	1	重度	なし	回復	
	5657	65	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	18	1	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	69	2	軽度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	86	1	軽度	なし	回復	
						心不全	203	60	中等度	なし	回復	
	5666	71	女	アジア人	0	左室不全	4	14	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心室性頻脈	13	1	重度	なし	回復	
						心筋断裂（梗塞後）	13	5	重度	なし	回復	
						呼吸不全	16	2	重度	なし	回復	
	5671	70	女	白人	0	脳血管障害	2	1	中等度	なし	回復	
						心臓ペースメーカー挿入	111	1	中等度	なし	回復	
						心房細動	189	10	中等度	なし	回復	
	5679	61	男	白人	0	非心臓性胸痛	27	1	中等度	なし	回復	
	5684	58	女	白人	0	心室性不整脈	9	2	中等度	なし	回復	
	5686	66	女	白人	0	壊疽	16	37	重度	なし	回復	
						心室細動	38	1	重度	なし	回復	
						心停止	38	1	重度	なし	回復	
						末梢性虚血	200	16	重度	なし	回復	
						気管支炎	225	12	重度	なし	回復	
						末梢性虚血	351	45	重度	なし	回復	
	5687	78	女	白人	0	心不全	68	23	重度	なし	回復	
	5694	69	男	白人	0	突然死	18	1	重度	なし	回復*	
	5695	74	女	白人	0	心筋断裂（梗塞後）	4	1	重度	なし	回復	
	5698	59	男	白人	0	心不全	37	42	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	37	42	重度	なし	回復	
	5701	81	男	白人	0	心不全	134	3	軽度	なし	回復	
						糖尿病	164		軽度	なし	未回復	
						発熱	448	6	軽度	なし	回復	
	5703	52	女	白人	0	待機的血行再建	45	1	中等度	なし	回復	
	5713	50	女	白人	0	糖尿病	416	6	重度	なし	回復	
	5721	83	女	白人	0	突然死	227	1	重度	なし	回復*	
	5724	72	男	白人	0	突然死	133	1	重度	なし	回復*	
	5725	71	男	白人	0	待機的血行再建	218	12	中等度	なし	回復	
	5727	66	女	白人	0	心筋梗塞	300	6	中等度	なし	回復	
	5730	53	女	白人	0	事故による骨折	75	7	中等度	なし	回復	
						血栓性静脈炎	145	10	中等度	なし	回復	
	5731	54	男	白人	0	待機的血行再建	379	13	重度	なし	回復	
	5733	58	男	白人	0	冠血管造影	175	2	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	300	2	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	336	3	軽度	なし	回復	
	5738	56	男	白人	0	心不全	57	9	軽度	なし	回復	
						予定されていた手術	77	8	軽度	なし	回復	
						心不全	151	56	軽度	なし	回復	
						腎機能障害	169	20	重度	なし	回復	中止
	5739	72	男	白人	0	冠動脈疾患	116	7	軽度	なし	回復	
	5741	41	男	白人	0	不安定狭心症	6	94	中等度	なし	回復	
	5745	57	男	白人	0	非心臓性胸痛	375	3	中等度	なし	回復	
	5746	55	男	白人	0	待機的血行再建	3	9	中等度	なし	回復	
						房室ブロック	7	4	中等度	なし	回復	
	5753	71	男	白人	0	心不全	17	11	重度	なし	回復	
						心房細動	17	11	重度	なし	回復	
	5765	59	男	白人	0	冠血管造影	172	3	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						消化性潰瘍	181	10	中等度	なし	回復	
						心不全	260	8	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	260	8	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	274	16	重度	なし	回復	
	5768	76	女	白人	0	心不全	146	11	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	146	11	重度	なし	回復	
						過量投与	235	17	重度	なし	回復	
						貧血	235	17	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	239	13	重度	なし	回復	
						心不全	239	13	重度	なし	回復	
	5770	64	男	ヒスパニック系	0	心停止	4	1	重度	なし	回復	
	5774	69	男	白人	0	心筋梗塞	422	1	重度	なし	回復	
	5781	72	男	白人	0	待機的血行再建	14	10	軽度	なし	回復	
	5785	73	男	白人	0	脳血管障害	327		中等度	なし	未回復	
	5786	65	男	白人	0	冠血管造影	249	2	軽度	なし	回復	
	5803	78	女	白人	0	狭心症	10	1	重度	なし	回復	
						心不全	10	1	重度	なし	回復	
	5805	59	男	白人	0	心筋梗塞	244	6	重度	なし	回復	
	5809	47	男	白人	0	事故による外傷	96	1	重度	なし	回復	
	5813	51	男	ヒスパニック系	0	突然死	75	1	重度	なし	回復*	
	5819	46	男	白人	0	不安定狭心症	349	2	中等度	なし	回復	
	5821	67	男	白人	0	心筋梗塞	135	10	重度	なし	回復	
	5825	58	男	白人	0	心停止	9	1	重度	なし	回復	
	5831	60	男	白人	0	不安定狭心症	104	17	重度	なし	回復	
	5832	72	女	白人	0	心不全	229	27	中等度	なし	回復	
	5833	55	男	白人	0	心筋梗塞	318	24	重度	なし	回復	
						心不全	318	24	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	318	24	重度	なし	回復	
	5838	64	女	白人	0	心不全	189	8	中等度	なし	回復	
						心不全	329	13	中等度	なし	回復	
						心不全	378	1	重度	なし	回復	
	5841	74	男	白人	0	心不全	49	10	重度	なし	回復	
	5846	83	男	白人	0	心房細動	94		軽度	なし	未回復	
	5858	60	男	白人	0	心筋梗塞	398	1	重度	なし	回復	
						心不全	398	1	重度	なし	回復	
	5862	85	男	白人	0	膀胱乳頭腫	382	1	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	383	1	中等度	なし	回復	
						痛風	387		中等度	なし	未回復	
	5863	70	男	白人	0	大動脈狭窄	16		重度	なし	未回復	
						待機的血行再建	16	10	中等度	なし	回復	
						貧血	18	129	軽度	なし	回復	
						直腸癌	57		重度	なし	未回復	
						待機的血行再建	99	8	重度	なし	回復	
						新生物	242	18	中等度	なし	回復	
						貧血	322	3	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	344	1	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						ビタミンB12欠乏性貧血	348		中等度	なし	未回復	
	5877	62	男	白人	0	左室不全	53	3	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	53	13	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	74	14	重度	なし	回復	
						創離開	96	28	重度	なし	回復	
						低血糖症	123	4	中等度	なし	回復	
						創離開	133	12	重度	なし	回復	
	5882	73	男	白人	0	心室細動	22	1	重度	なし	回復	
						心停止	22	1	重度	なし	回復	
	5884	80	男	白人	0	肺炎	8	9	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	25	4	中等度	なし	回復	
						肺炎	29	10	中等度	なし	回復	
						心不全	29	19	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	29	19	中等度	なし	回復	
						心停止	47	1	重度	なし	回復	
	5886	66	女	白人	0	レスパイトケア	-170	3	軽度	なし	回復	
						心室細動	2	1	重度	なし	回復	
	5887	51	男	白人	0	心臓負荷試験	204	2	軽度	なし	回復	
	5889	88	女	白人	0	突然死	95	1	重度	なし	回復*	
	5901	56	女	白人	0	心不全	32	12	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	84	2	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	269	9	重度	なし	回復	
	5906	69	女	白人	0	心房細動	70		中等度	なし	未回復	
	5907	56	男	白人	0	不安定狭心症	87	7	軽度	なし	回復	
	5909	65	男	白人	0	予定されていた手術	83	3	中等度	なし	回復	
	5910	75	女	白人	0	突然死	46	1	重度	なし	回復*	
	5914	78	女	白人	0	肺塞栓症	2	17	重度	なし	回復	
	5915	46	女	白人	0	月経障害	274		中等度	なし	未回復	
						子宮癌	300	154	中等度	なし	回復	
	5919	71	男	白人	0	蜂巣炎	187	2	中等度	なし	回復	
						突然死	313	1	重度	なし	未回復	
	5920	71	女	白人	0	待機的血行再建	9		中等度	なし	未回復	
	5922	76	男	白人	0	不安定狭心症	4	3	中等度	なし	回復	
	5923	68	男	白人	0	不安定狭心症	55	29	中等度	なし	回復	
	5931	66	女	白人	0	心室細動	18	1	重度	ないとはいえない	回復	
	5935	70	男	白人	0	狭心症	5	11	中等度	なし	回復	
	5936	72	男	白人	0	高血圧	303	31	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	303	31	中等度	なし	回復	
	5947	46	男	白人	0	待機的血行再建	196	12	中等度	なし	回復	
	5949	52	男	白人	0	心筋梗塞	87	14	重度	なし	回復	
						心房細動	127	3	中等度	なし	回復	
						不整脈	127	3	中等度	なし	回復	
						甲状腺腫	258	8	中等度	なし	回復	
	5952	81	女	白人	0	狭心症	70	7	重度	なし	回復	
						冠血管造影	166	3	軽度	なし	回復	
						狭心症	175	2	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	5953	74	女	白人	0	声帯麻痺	-735		中等度	なし	未回復	
						非心臓性胸痛	191	5	軽度	ないとはいえない	回復	
	5965	66	男	白人	0	待機的血行再建	84	3	中等度	なし	回復	
						予定されていた手術	329	17	中等度	なし	回復	
	5966	61	男	白人	0	待機的血行再建	59	5	中等度	なし	回復	
	5969	83	女	白人	0	心不全	66	5	重度	なし	回復	
						突然死	66	5	重度	なし	回復*	
	5970	57	男	白人	0	失神	27	3	軽度	なし	回復	
						突然死	45	1	重度	なし	回復*	
	5984	60	男	白人	0	心筋梗塞	208	4	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	225	4	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	247	1	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	262	32	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	262	32	中等度	なし	回復	
	5989	75	女	白人	0	左室不全	399	1	重度	なし	回復	
	5990	55	男	白人	0	気管支炎	130	8	軽度	なし	回復	
						心不全	130	8	軽度	なし	回復	
	5997	80	男	白人	0	肺炎	15	17	重度	なし	回復	
						肝転移	145	95	重度	なし	回復	中止
						肝転移	239	1	重度	なし	回復	
	6000	61	男	白人	0	狭心症	130	5	軽度	なし	回復	
	6007	83	男	白人	0	心不全	52	3	軽度	なし	回復	
						心不全	66	5	軽度	なし	回復	
						心不全	99	4	軽度	なし	回復	
						貧血	113	9	中等度	なし	回復	
						狭心症	136	5	軽度	なし	回復	
	6014	76	女	白人	0	呼吸困難	8	20	軽度	なし	回復	
						肺塞栓症	27	6	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	27	15	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	41	1	重度	なし	回復	
	6018	72	女	白人	0	突然死	20	1	重度	なし	回復*	
	6023	58	女	白人	0	冠血管造影	36	2	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	57	2	軽度	なし	回復	
	6024	71	男	白人	0	心筋梗塞	258	7	重度	なし	回復	
						冠血管造影	285	2	中等度	なし	回復	
	6025	62	男	白人	0	不安定狭心症	62	19	中等度	なし	回復	
	6034	61	男	白人	0	不安定狭心症	19	10	軽度	なし	回復	
						鼻出血	166	2	軽度	なし	回復	
						裂孔ヘルニア	408		中等度	なし	未回復	
						浮動性めまい	408	3	中等度	なし	回復	
	6035	76	女	白人	0	左室不全	3	6	重度	なし	回復	
						左室不全	3	32	重度	なし	回復	
						冠血管造影	70	5	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	132	9	重度	なし	回復	
	6043	49	男	白人	0	事故による骨折	117	14	重度	なし	回復	
	6044	82	女	白人	0	待機的血行再建	10	8	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						腎機能障害	30	11	重度	なし	回復	
	6052	41	男	ヒスパニック系	0	非心臓性胸痛	8	7	中等度	なし	回復	
	6055	56	男	白人	0	心室性不整脈	93	1	重度	なし	回復	
						突然死	93	1	重度	なし	回復*	
	6056	54	男	白人	0	心室性不整脈	47	1	重度	なし	回復	
						突然死	47	1	重度	なし	回復*	
	6058	77	女	白人	0	貧血	266	7	軽度	なし	回復	
	6059	62	女	白人	0	冠血管造影	74	2	中等度	なし	回復	
						左室不全	88	19	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	88	19	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	126	9	重度	なし	回復	
	6063	50	男	白人	0	心不全	192	21	中等度	なし	回復	
	6066	62	女	白人	0	不安定狭心症	299	14	中等度	なし	回復	
	6071	52	男	ヒスパニック系	0	心不全	15	2	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	19	1	重度	なし	回復	
	6073	81	男	白人	0	心筋梗塞	11	15	重度	なし	回復	
						糖尿病	215	11	重度	なし	回復	中止
						肺炎	215	11	重度	なし	回復	
	6077	77	男	白人	0	心室性頻脈	3	24	軽度	なし	回復	
						失神	130	9	中等度	なし	回復	
						埋込み部位反応	130	9	中等度	なし	回復	
						植込み型除細動器挿入	177	13	中等度	なし	回復	
						心室性頻脈	177	13	中等度	なし	回復	
						上室性頻脈	197	3	中等度	なし	回復	
	6092	79	女	白人	0	左室不全	37	21	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	37	21	重度	なし	回復	
						心不全	37	21	重度	なし	回復	
	6094	80	女	白人	0	突然死	91	1	重度	なし	回復*	
	6103	78	女	白人	0	心筋虚血	14	8	重度	なし	回復	
	6105	58	男	白人	0	脳血管障害	37	5	中等度	なし	回復	
						肺塞栓症	48	9	重度	なし	回復	
						心不全	56	1	重度	なし	回復	
	6106	73	女	白人	0	心筋梗塞	28	10	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	44	28	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	44	28	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	44	28	中等度	なし	回復	
						動脈硬化症	352	10	中等度	なし	回復	
	6109	60	男	ヒスパニック系	0	心不全	90	7	重度	なし	回復	
	6113	83	女	白人	0	咳嗽	58	11	軽度	なし	回復	
						胸水	58	11	重度	なし	回復	
						呼吸困難	58	11	中等度	なし	回復	
						心不全	58	11	中等度	なし	回復	
						無力症	58	11	中等度	なし	回復	
	6129	54	男	ヒスパニック系	0	心室細動	15	1	重度	なし	回復	
	6132	62	男	ヒスパニック系	0	心不全	28	3	重度	なし	回復	
	6133	62	男	白人	0	呼吸困難	23		中等度	なし	未回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						疲労	23		重度	なし	未回復	
						心不全	26		重度	なし	未回復	
						心房細動	26		重度	なし	未回復	
						呼吸音異常	26	15	重度	なし	回復	
						胃腸出血	277	8	重度	ないとはいえない	回復	
	6144	71	男	黒人	0	胃腸炎	12	9	中等度	なし	回復	
						左室不全	15	1	中等度	なし	回復	
						心不全	92	8	重度	なし	回復	
	6146	67	男	ヒスパニック系	0	心不全	56		中等度	なし	未回復	
	6152	37	男	白人	0	冠血管造影	90	3	中等度	なし	回復	
	6155	51	男	白人	0	冠動脈疾患	80	4	軽度	なし	回復	
	6163	55	男	白人	0	冠血管造影	62	3	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	89	15	中等度	なし	回復	
	6166	60	男	黒人	0	心不全	69	12	軽度	なし	回復	
						便秘	92	3	軽度	なし	回復	
	6167	63	女	白人	0	心筋梗塞	10	3	中等度	なし	回復	
						糖尿病	10	3	中等度	なし	回復	
						心不全	28	12	中等度	なし	回復	
						肺炎	31	9	中等度	なし	回復	
						高カリウム血症	33	6	中等度	なし	回復	
	6171	69	男	白人	0	心室性頻脈	13	1	重度	なし	回復	
						動脈瘤	20	14	軽度	なし	回復	
	6174	63	男	白人	0	心不全	2	3	重度	なし	回復	
	6181	73	女	黒人	0	左室不全	69	3	重度	なし	回復	
						左室不全	136	36	重度	なし	回復	
						心停止	136	36	重度	なし	回復	
	6182	64	男	白人	0	心不全	8	10	中等度	なし	回復	
						左室不全	83	5	中等度	なし	回復	
						左室不全	168	9	中等度	なし	回復	
						心不全	218	4	中等度	なし	回復	
						心不全	335		中等度	なし	未回復	
	6207	66	男	白人	0	心不全	273	3	軽度	ないとはいえない	回復	
	6215	62	男	白人	0	左室不全	158	5	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	158	5	重度	なし	回復	
	6221	50	男	ヒスパニック系	0	そう痒症	2	1	重度	たぶんあり	回復	
						そう痒症	4	1	重度	たぶんあり	回復	中止
	6223	59	男	ヒスパニック系	0	左室不全	85	5	中等度	なし	回復	
	6225	46	男	白人	0	心室細動	10	1	重度	なし	回復	
						心室細動	13	1	重度	なし	回復	
						レスパイトケア	31	12	中等度	なし	回復	
	6232	63	男	白人	0	待機的血行再建	270	78	重度	なし	回復	
	6233	74	女	白人	0	不安定狭心症	8	3	重度	なし	回復	
	6237	54	男	白人	0	待機的血行再建	73	12	中等度	なし	回復	
						胸膜痛	217	4	中等度	なし	回復	
						肺炎	217	4	中等度	なし	回復	
	6238	58	女	白人	0	心筋梗塞	391	9	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						心停止	391	9	重度	なし	回復	
						脳血管障害	391	9	重度	なし	回復	
	6249	71	女	ヒスパニック系	0	狭心症	1	1	重度	なし	回復	
						心筋断裂（梗塞後）	1	1	重度	なし	回復	
	6256	76	男	白人	0	血尿	237	4	軽度	なし	回復	
	6260	81	男		0	心不全	17	24	重度	なし	回復	中止
						細菌感染	18	23	中等度	なし	回復	
						心不全	40	1	重度	なし	回復	
	6265	76	女	ヒスパニック系	0	心不全	131	6	中等度	なし	回復	
	6273	75	男	白人	0	心筋梗塞	50	20	重度	なし	回復	
						循環虚脱	138	5	重度	なし	回復	中止
						新生物	138	5	重度	なし	回復	中止
						心筋梗塞	141	4	重度	なし	回復	
	6275	73	女	白人	0	狭心症	3	32	中等度	なし	回復	
						狭心症	37	20	重度	なし	回復	
						左室不全	37	20	重度	なし	回復	
						心不全	155		重度	なし	未回復	
	6286	72	男	白人	0	下痢	32		軽度	ないとはいえない	未回復	
						呼吸困難	32		軽度	ないとはいえない	未回復	
						腹痛	32		軽度	ないとはいえない	未回復	
	6289	69	女	白人	0	待機的血行再建	15	12	重度	なし	回復	
	6291	65	男	白人	0	待機的血行再建	-3	18	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	26	12	重度	なし	回復	
						心不全	156	8	重度	なし	回復	
						心室性頻脈	224	7	軽度	なし	回復	
						心不全	248	14	中等度	なし	回復	
						心不全	287	6	重度	なし	回復	
	6294	70	女	白人	0	狭心症	81	1	重度	ないとはいえない	回復	
						心不全	81	29	重度	ないとはいえない	回復	
						心不全	130	21	重度	ないとはいえない	回復	
	6303	72	女	白人	0	狭心症	102	5	中等度	なし	回復	
						糖尿病	107	14	中等度	なし	回復	
						狭心症	240	22	中等度	なし	回復	
	6313	76	男	白人	0	呼吸困難	18	3	軽度	なし	回復	
						裂肛	40	2	重度	なし	回復	
						脳血管障害	134	5	重度	なし	回復	
	6314	76	男	白人	0	肺炎	4	12	中等度	なし	回復	
						倦怠感	22	4	重度	なし	回復	
						高カリウム血症	22	4	重度	なし	回復	
						低ナトリウム血症	22	4	重度	なし	回復	
						呼吸困難	47	10	中等度	なし	回復	
						関節痛	127	10	中等度	なし	回復	
						左室不全	193	16	重度	なし	回復	
						貧血	332	19	中等度	なし	回復	
	6322	64	男	白人	0	レスパイトケア	32	10	軽度	なし	回復	
	6323	52	女	白人	0	レスパイトケア	32	9	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	6326	57	男	白人	0	胆石症	78	5	中等度	なし	回復	
						新生物	267	6	中等度	なし	回復	
	6327	66	男	白人	0	痙攣	48	4	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	50	9	軽度	なし	回復	
	6329	65	女	白人	0	不安定狭心症	3	20	重度	なし	回復	
						神経痛	23	14	中等度	なし	回復	
						左室不全	48	7	重度	なし	回復	
						冠血管造影	72	24	中等度	なし	回復	
						心不全	72	24	中等度	なし	回復	
						胃潰瘍	169	12	重度	なし	回復	
						悪性新生物	197	8	重度	なし	回復	
						胃炎	197	8	重度	なし	回復	
						冠血管造影	215	20	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	215	20	重度	なし	回復	
	6334	56	男	ヒスパニック系	0	左室不全	5	9	重度	なし	回復	中止
	6338	64	男	白人	0	冠血管造影	296	3	軽度	なし	回復	
	6339	50	男	白人	0	心膜炎	34	4	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	107	4	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	142	24	中等度	なし	回復	
	6342	72	男	白人	0	心臓負荷試験	4	1	重度	なし	回復	
						冠血管造影	8	1	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	14	1	重度	なし	回復	
	6345	77	女	白人	0	心不全	258	16	中等度	なし	回復	
						突然死	344	1	重度	なし	回復*	
	6352	63	女	白人	0	心不全	23	20	中等度	なし	回復	
						心不全	51	10	中等度	なし	回復	
						膵炎	108	18	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	314	16	軽度	なし	回復	
	6359	50	女	白人	0	非心臓性胸痛	144	1	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	316	4	中等度	なし	回復	
	6363	61	男	白人	0	心筋梗塞	85	7	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	85	7	中等度	なし	回復	
	6365	63	女	白人	0	不安定狭心症	183	28	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	385		中等度	なし	未回復	
	6366	58	男	白人	0	心筋梗塞	102	20	中等度	なし	回復	
						左室不全	241	13	中等度	なし	回復	
	6370	51	男	白人	0	待機的血行再建	8	2	重度	なし	回復	
	6372	75	男	白人	0	心筋梗塞	121	6	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	161	2	重度	なし	回復	
	6377	78	男	白人	0	喀血	183	9	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	255	11	中等度	なし	回復	
	6379	86	男	白人	0	肺炎	148	23	中等度	なし	回復	
						心房細動	197	1	中等度	なし	回復	
						左室不全	197	10	重度	なし	回復	
						心筋梗塞	197	10	重度	なし	回復	
						心室細動	206	1	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	6385	36	男	白人	0	徐脈	348		中等度	なし	未回復	
						狭心症	368	4	中等度	なし	回復	
	6398	73	女	白人	0	心不全	85	26	中等度	なし	回復	
						突然死	188	1	重度	なし	回復*	
	6401	49	男	白人	0	脳血管障害	149	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	149	5	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	155	3	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	183	7	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	183	7	中等度	なし	回復	
						咳嗽	371	3	中等度	なし	回復	
						発熱	371	3	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	371	3	中等度	なし	回復	
	6409	62	男	白人	0	事故による骨折	160		重度	なし	未回復	
	6429	83	男	白人	0	左室不全	9	6	重度	なし	回復	
						呼吸困難	9	322	中等度	なし	回復	
						心房細動	66	1	重度	なし	回復	
						左室不全	255	2	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	255	2	中等度	なし	回復	
						心不全	301	30	重度	なし	回復	
	6453	72	女	白人	0	左室不全	52	10	重度	なし	回復	
						左室不全	119	6	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	149	5	中等度	なし	回復	
						無力症	149	5	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	260	3	中等度	なし	回復	
						無力症	307	3	中等度	なし	回復	
	6457	44	女	白人	0	心室性頻脈	42	10	中等度	なし	回復	
						心膜炎	275	6	中等度	なし	回復	
						水分過負荷	344	7	中等度	ないとはいえない	回復	
	6461	74	女	白人	0	心不全	21	5	中等度	なし	回復	
						貧血	93	62	重度	なし	回復	
						新生物	93	275	中等度	なし	回復	
						心不全	276	5	重度	ないとはいえない	回復	
	6467	51	男	白人	0	心筋梗塞	180	17	重度	なし	回復	
	6472	63	男	白人	0	呼吸困難	21	1	軽度	なし	未回復	
	6479	48	男	白人	0	心筋梗塞	134	16	重度	なし	回復	
	6485	47	男	白人	0	冠血管造影	182	3	軽度	なし	回復	
						狭心症	182	3	軽度	なし	回復	
	6491	82	男	白人	0	左室不全	55	7	中等度	なし	回復	
						十二指腸潰瘍	225	9	中等度	なし	回復	
	6499	50	女	白人	0	突然死	7	1	重度	なし	回復*	
	6501	68	男	白人	0	膵炎	5	5	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	5	8	重度	なし	回復	
						肺臓炎	5	12	中等度	なし	回復	
						脳血管障害	24	3	中等度	なし	回復	
						肺炎	125	15	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	126	14	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						視力障害	356	1	中等度	なし	回復	
						無力症	356	1	中等度	なし	回復	
						血栓症	360		中等度	なし	未回復	
						心臓弁膜疾患	360		中等度	なし	未回復	
						無力症	360		中等度	なし	未回復	
	6509	63	女	白人	0	冠血管造影	235	3	軽度	なし	回復	
	6511	43	女	白人	0	冠血管造影	214	3	軽度	なし	回復	
	6517	85	女	白人	0	悪心	11	4	中等度	ないとはいえない	回復	中止
	6530	76	男	白人	0	心筋梗塞	50	11	重度	なし	回復	
						心不全	133	9	中等度	なし	回復	
						狭心症	145	10	重度	なし	回復	
						高血圧	145	10	重度	なし	回復	
						左室不全	145	10	重度	なし	回復	
	6534	79	男	白人	0	心不全	119	19	中等度	なし	回復	
						突然死	155	1	重度	なし	回復*	
	6542	72	女	白人	0	心不全	9	33	重度	なし	回復	
						心不全	50	27	重度	なし	回復	
						低血糖症	80	4	重度	なし	回復	
						突然死	119	1	重度	なし	回復*	
	6549	60	男	アジア人	0	冠血管造影	39	1	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	171	6	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	306	2	重度	なし	回復	
	6553	59	男	アルメニア人	0	心筋梗塞	276	4	重度	なし	回復	
	6556	45	男	ヒスパニック系	0	心不全	41		重度	なし	未回復	中止
						肝硬変	79		重度	なし	未回復	
						肝硬変	88	1	重度	なし	回復	
	6557	55	男	白人	0	心不全	244	26	重度	なし	回復	
	6558	43	女	白人	0	不安定狭心症	150	7	中等度	なし	回復	
						頭痛	210	3	軽度	なし	回復	
	6573	73	男	白人	0	突然死	27	1	重度	なし	回復*	
	6574	67	男	白人	0	心停止	174	1	重度	なし	回復	中止
						尿路感染	175		中等度	なし	未回復	
						肺炎	175	7	中等度	なし	回復	
	6581	73	男	白人	0	心停止	2	1	重度	なし	回復	
	6588	49	男	白人	0	待機的血行再建	194	3	軽度	なし	回復	
	6589	88	女	白人	0	心不全	21	1	重度	なし	回復	
	6592	67	男	白人	0	高カリウム血症	9	23	中等度	たぶんあり	回復	中止
	6601	80	男	白人	0	左室不全	101	17	重度	なし	回復	
						左室不全	227	13	重度	なし	回復	
						左室不全	227	13	重度	なし	回復	
	6603	73	女	白人	0	左室不全	20	1	重度	なし	回復	
	6609	78	男	白人	0	肺炎	34	17	中等度	なし	回復	中止
						末梢性疼痛	92	1	重度	なし	回復	
						呼吸困難	92	2	中等度	なし	回復	
						心房細動	92	2	中等度	なし	回復	
						左室不全	102		重度	なし	未回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	6617	60	男	白人	0	肺塞栓症	18	26	重度	なし	回復	
	6625	75	男	白人	0	消化不良	64	28	中等度	ないとはいえない	回復	
	6627	35	男	白人	0	非心臓性胸痛	221	3	重度	ないとはいえない	回復	
	6630	69	男	白人	0	冠血管造影	111	3	軽度	なし	回復	
						左室不全	181	7	重度	なし	回復	
						心不全	208	4	中等度	なし	回復	
						左室不全	268	2	重度	なし	回復	
	6637	43	男	白人	0	心室性不整脈	114	5	中等度	なし	回復	
	6638	69	男	白人	0	低血圧	90	17	中等度	なし	回復	
	6643	79	女	白人	0	左室不全	7	4	重度	なし	回復	中止
	6646	76	男	白人	0	肺炎	311	5	重度	なし	回復	
	6647	73	女	白人	0	心筋梗塞	283	14	中等度	なし	回復	
						心不全	283	14	中等度	なし	回復	
						倦怠感	310	6	軽度	なし	回復	
	6654	79	男	白人	0	呼吸困難	64	13	中等度	なし	回復	
						心不全	64	13	中等度	なし	回復	
						心不全	92	6	中等度	なし	回復	
						心不全	165	12	中等度	なし	回復	
	6655	77	男	白人	0	冠血管造影	61	3	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	63	7	中等度	なし	回復	
	6669	55	男	白人	0	待機的血行再建	4	3	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	201	3	軽度	なし	回復	
	6670	61	女	白人	0	冠血管造影	2	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	10	19	中等度	なし	回復	
						敗血症	15	18	中等度	なし	回復	
	6673	81	女	白人	0	心筋梗塞	3	2	重度	なし	回復	
	6679	71	男	白人	0	心筋梗塞	6	16	重度	なし	回復	
	6690	58	男	白人	0	冠血管造影	189	2	中等度	なし	回復	
						狭心症	189	2	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	189	2	中等度	なし	回復	
	6691	72	女	白人	0	心不全	9	2	中等度	なし	回復	
						心不全	262	9	重度	なし	回復	
	6697	66	男	白人	0	不安定狭心症	277	1	中等度	なし	回復	
	6707	54	男	ヒスパニック系	0	肺炎	8	5	重度	なし	回復	
						心膜炎	178	9	重度	なし	回復	
	6709	69	女	白人	0	不安定狭心症	342	5	中等度	なし	回復	
	6716	76	女	白人	0	胸水	24	42	中等度	なし	回復	
						心不全	24	42	中等度	なし	回復	
						胸膜炎	86	16	中等度	なし	回復	
						胸膜炎	105	14	中等度	なし	回復	
						心房細動	105	14	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	105	14	中等度	なし	回復	
	6720	65	女	白人	0	狭心症	24	2	軽度	なし	回復	
						狭心症	46	5	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	263	3	中等度	なし	回復	
	6724	66	男	白人	0	心筋梗塞	40		中等度	なし	未回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						突然死	87	1	重度	なし	回復*	
	6736	77	男	白人	0	心筋梗塞	42	3	重度	なし	回復	
	6741	71	男	白人	0	失神寸前の状態	148	4	軽度	ないとはいえない	回復	
						不安定狭心症	229	6	軽度	なし	回復	
						狭心症	283	6	軽度	ないとはいえない	回復	
	6749	80	女	白人	0	心筋梗塞	194	5	軽度	なし	回復	
						心不全	194	5	軽度	なし	回復	
						心不全	370	5	中等度	なし	回復	
	6753	60	女	白人	0	気管支炎	149	2	中等度	なし	回復	
						肺気腫	149	2	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	149	2	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	149	6	重度	なし	回復	
	6757	72	女	白人	0	突然死	321	1	重度	なし	回復*	
	6761	45	男	白人	0	心室細動	259	27	重度	なし	回復	
	6770	57	男	白人	0	骨障害	94	14	重度	なし	回復	
	6776	56	男	白人	0	心不全	175	14	中等度	なし	回復	
	6782	69	男	白人	0	突然死	157	1	重度	なし	回復*	
	6793	66	男	白人	0	胆石症	-179	367	軽度	なし	回復	
	6798	78	男	白人	0	呼吸不全	86	12	重度	なし	回復	
						呼吸困難	100	1	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	100	1	軽度	なし	回復	
	6799	58	女	ヒスパニック系	0	死亡	219	1	重度	なし	回復*	
	6803	67	男	白人	0	末梢動脈血栓症	136	4	重度	なし	回復	
						心不全	139		重度	なし	未回復	
	6811	77	男	白人	0	狭心症	180	11	軽度	なし	回復	
	6812	43	男	白人	0	冠動脈疾患	182	3	軽度	なし	回復	
	6813	69	男	白人	0	不安定狭心症	9	4	重度	なし	回復	
	6819	83	男	白人	0	細菌感染	206	4	中等度	なし	回復	
	6821	71	男	白人	0	突然死	11	1	重度	なし	回復*	
	6823	79	男	白人	0	心筋梗塞	47		重度	なし	未回復	
	6827	52	男	白人	0	浮動性めまい	-4	7	軽度	なし	回復	
	6829	82	男	白人	0	呼吸不全	133	1	重度	なし	回復	
	6831	67	女	白人	0	肺塞栓症	100	6	中等度	なし	回復	
						発熱	100	6	中等度	なし	回復	
	6833	55	男	白人	0	狭心症	56	3	重度	なし	回復	
	6842	47	男	黒人	0	心不全	175	28	重度	なし	回復	
						胸水	198	8	中等度	なし	回復	
						心不全	212	16	中等度	なし	回復	
						心不全	244	8	中等度	なし	回復	
						心不全	287	18	中等度	なし	回復	
	6843	46	男	白人	0	胆石症	8	7	重度	なし	回復	
						心筋虚血	111	21	重度	なし	回復	
	6864	54	男	白人	0	左室不全	61	11	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	61	11	中等度	なし	回復	
						左室不全	91	4	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	91	4	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						左室不全	108		中等度	なし	未回復	
						不安定狭心症	109	9	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	173	6	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	196	13	中等度	なし	回復	
						うつ病	220	17	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	239		軽度	なし	未回復	
	6865	46	男	白人	0	不安定狭心症	20	23	中等度	なし	回復	
						冠動脈疾患	188	20	中等度	なし	回復	
						狭心症	188	20	中等度	なし	回復	
	6866	69	男	白人	0	突然死	213	1	重度	なし	回復*	
	6869	77	女	白人	0	左室不全	93	2	重度	なし	回復	
						心不全	128	14	中等度	なし	回復	
	6872	75	女	白人	0	突然死	57	1	重度	なし	回復*	
	6881	63	男	白人	0	虫垂炎	67	11	重度	なし	回復	
						呼吸困難	193	2	軽度	なし	回復	
						上室性不整脈	314	7	重度	なし	回復	
	6888	71	女	白人	0	心不全	43	1	軽度	なし	回復	
	6893	66	女	白人	0	狭心症	22	2	中等度	なし	回復	
						冠血管造影	32	2	中等度	なし	回復	
	6898	71	男	白人	0	心不全	171	122	中等度	なし	回復	
						心不全	292		中等度	なし	未回復	
	6901	74	男	白人	0	心不全	32	6	中等度	なし	回復	
						心不全	68	18	中等度	なし	回復	
						心不全	91	10	重度	なし	回復	
						心不全	118	14	重度	なし	回復	
	6906	56	男	白人	0	脳症	14	11	中等度	なし	回復	
						心不全	47	26	重度	なし	回復	
						脳症	47	26	重度	なし	回復	
						突然死	284	1	重度	なし	回復*	
	6913	89	男	白人	0	死亡	79	1	重度	なし	回復*	
	6918	87	男	白人	0	脳血管障害	24		中等度	なし	未回復	
						下痢	323	15	中等度	なし	回復	
						悪心	331	7	重度	なし	回復	
						血中尿素増加	331	7	重度	なし	回復	
						脱水	331	7	重度	なし	回復	
						嘔吐	331	7	重度	なし	回復	
	6921	41	男	白人	0	非心臓性胸痛	33	2	中等度	なし	回復	
	6929	40	男	白人	0	不安定狭心症	87	6	中等度	なし	回復	
	6931	66	女	白人	0	心筋梗塞	167	49	重度	なし	回復	
	6945	61	男	白人	0	左室不全	2	1	重度	なし	回復	
						心停止	2	1	重度	なし	回復	
	6949	73	男	白人	0	心筋梗塞	9	17	重度	なし	回復	
						冠動脈疾患	22	39	重度	なし	回復	
	6950	73	男	白人	0	冠動脈疾患	-4	26	重度	なし	回復	
	6954	54	女	白人	0	冠血管造影	9	19	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	69	17	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						上室性頻脈	75	7	中等度	なし	回復	
	6961	81	男	白人	0	心筋梗塞	143	55	中等度	なし	回復	
						心不全	143	55	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	147	51	重度	なし	回復	
						肺炎	147	51	重度	なし	回復	
						肺気腫	147	51	重度	なし	回復	
						肺炎	204	5	重度	なし	回復	
	6967	79	女	白人	0	胃炎	8	15	中等度	なし	回復	
	6974	65	男	白人	0	心不全	8	6	重度	なし	回復	
	6976	56	男	白人	0	不安定狭心症	11	5	中等度	なし	回復	
	6980	65	男	白人	0	不安定狭心症	4	1	中等度	なし	回復	
	7000	54	女	白人	0	心膜炎	25	6	中等度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	25	6	中等度	なし	回復	
	7014	33	男	白人	0	冠血管造影	231	20	軽度	なし	回復	
						冠血管造影	231	20	軽度	なし	回復	
	7018	59	男	ヒスパニック系	0	待機的血行再建	46	2	軽度	なし	回復	
						不安定狭心症	200	36	重度	なし	回復	
	7019	72	女	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	48	4	中等度	なし	回復	
	7025	81	女	白人	0	狭心症	25	4	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	227	3	重度	なし	回復	
	7030	59	男	白人	0	冠血管造影	30	4	重度	なし	回復	
						左室不全	30	5	重度	なし	回復	
						待機的血行再建	46	31	中等度	なし	回復	
	7038	53	男	白人	0	左室不全	26	13	重度	なし	回復	
						左室不全	60	28	重度	なし	回復	
						左室不全	131	28	重度	なし	回復	
						左室不全	214	98	重度	なし	回復	中止
	7043	58	男	白人	0	心筋梗塞	29	18	重度	なし	回復	
	7045	82	女	白人	0	呼吸困難	17		中等度	なし	未回復	
						左室不全	17		中等度	なし	未回復	
						不安定狭心症	17	10	中等度	なし	回復	
						突然死	28	1	重度	なし	回復*	
	7058	70	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	33	2	中等度	ないとはいえない	回復	
	7065	58	男	白人	0	不安定狭心症	184	22	中等度	なし	回復	
	7073	54	男	白人	0	冠血管造影	183	3	軽度	なし	回復	
	7085	90	男	白人	0	脳血管障害	7		中等度	なし	未回復	
						紫斑	69		重度	なし	未回復	中止
	7087	71	男	白人	0	心房細動	176	1	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	176	1	重度	なし	回復	
	7089	77	男	白人	0	心不全	77	2	中等度	なし	回復	
						突然死	266	3	重度	なし	回復*	中止
	7090	93	女	白人	0	不安定狭心症	3	4	中等度	なし	回復	
						肺炎	47	6	軽度	なし	回復	
						狭心症	182	1	中等度	なし	回復	
						狭心症	199	2	中等度	なし	回復	
	7097	74	男	白人	0	胸骨創感染	19	17	中等度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						治験薬投与後の手術	141	7	中等度	なし	回復	
						心不全	176	7	中等度	なし	回復	
						心不全	184	21	中等度	なし	回復	
						低色素性貧血	201	4	中等度	なし	回復	
	7109	55	男	白人	0	狭心症	15	13	中等度	なし	回復	
						血小板減少症	24	4	中等度	なし	回復	
						狭心症	148	55	中等度	なし	回復	
	7110	61	男	白人	0	糖尿病	-30	417	中等度	なし	回復	
	7113	63	男	白人	0	心停止	244	46	重度	なし	回復	中止
	7118	41	男	白人	0	狭心症	233	3	中等度	なし	回復	
						心筋虚血	233	3	中等度	なし	回復	
	7125	75	男	白人	0	前立腺癌	276	5	重度	なし	回復	
	7134	73	女	白人	0	左室不全	76	5	重度	なし	回復	
	7140	76	男	白人	0	心臓ペースメーカー挿入	123	2	軽度	なし	回復	
	7161	52	男	白人	0	骨障害	129	33	重度	なし	回復	
						蜂巣炎	129	33	重度	なし	回復	
						胆嚢炎	335	6	重度	なし	回復	
						胆嚢炎	343	8	重度	なし	回復	
	7173	55	男	白人	0	脳血管障害	133	5	中等度	なし	回復	中止
	7181	56	男	白人	0	心筋梗塞	137	17	重度	なし	回復	
	7185	51	女	白人	0	不安定狭心症	24	19	中等度	なし	回復	
						糖尿病	167	30	中等度	なし	回復	
	7187	75	男	白人	0	突然死	73	1	重度	なし	回復*	
	7190	53	男	白人	0	胃腸出血	24	2	重度	なし	回復	
						呼吸困難	24	2	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	24	2	中等度	なし	回復	
						浮動性めまい	24	2	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	114	3	重度	なし	回復	
						心不全	114	3	重度	なし	回復	
						非心臓性胸痛	114	3	重度	なし	回復	
	7193	54	男	白人	0	冠血管造影	47	17	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	48	16	重度	なし	回復	
						末梢性ニューロパチー	49	24	中等度	なし	回復	
						心筋梗塞	72	1	重度	なし	回復	
	7199	55	男	白人	0	心筋梗塞	1	8	軽度	なし	回復	
	7201	46	女	ヒスパニック系	0	突然死	98	1	重度	なし	未回復	
	7210	35	男	混血	0	不安定狭心症	279	4	中等度	なし	回復	
	7221	69	男	白人	0	狭心症	3	45	重度	なし	回復	
	7237	62	男	白人	0	不安定狭心症	21	6	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	28	16	中等度	なし	回復	
	7241	70	男	白人	0	心筋梗塞	11	1	重度	なし	回復	
	7251	51	男	白人	0	大葉性肺炎	7	7	軽度	なし	回復	
						突然死	15	1	重度	なし	回復*	
	7261	73	女	白人	0	左室不全	30	12	重度	なし	回復	
						突然死	61	1	重度	なし	回復*	
	7262	66	男	白人	0	不安定狭心症	83	6	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	7278	46	男	白人	0	冠血管造影	124	8	軽度	なし	回復	
	7293	58	男	白人	0	高血圧	7	5	重度	なし	回復	
						肺炎	21	7	重度	なし	回復	
						左室不全	30	10	重度	なし	回復	
						左室不全	289	1	重度	なし	回復	
	7310	76	女	白人	0	房室ブロック	5	2	重度	なし	回復	
	7317	71	女	黒人	0	凝血異常	38	3	中等度	なし	回復	
						腹痛	38	3	中等度	なし	回復	
						高血圧	54	3	中等度	なし	回復	
	7349	61	男	白人	0	心房細動	15	1	軽度	なし	回復	
						腹痛	23	5	中等度	なし	回復	
						心房細動	40	4	中等度	なし	回復	
						心房細動	83	3	中等度	なし	回復	
	7350	60	男	白人	0	冠血管造影	214	3	軽度	なし	回復	
						放射線核種血管造影	257	3	軽度	なし	回復	
	7353	75	女	白人	0	浮動性めまい	7	16	中等度	なし	回復	
						上室性頻脈	8	1	中等度	なし	回復	
						心停止	8	1	重度	なし	回復	
						低血圧	8	1	軽度	なし	回復	
						心室性頻脈	23	1	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	25	1	重度	なし	回復	
						失神	363		中等度	なし	未回復	
						嘔吐	363		中等度	なし	未回復	
	7361	76	女	白人	0	不安定狭心症	32	23	重度	なし	回復	
	7366	72	男	白人	0	心不全	7	15	中等度	なし	回復	
						食道炎	83	3	中等度	なし	回復	
						憩室炎	110	5	中等度	なし	回復	
						狭心症	217	3	中等度	なし	回復	
	7367	40	男	白人	0	心膜炎	5	2	軽度	なし	回復	
						待機的血行再建	20	3	中等度	なし	回復	
	7374	49	男	白人	0	狭心症	168	1	中等度	なし	回復	
	7378	50	女	白人	0	冠血管造影	210	3	軽度	なし	回復	
	7388	71	男	ヒスパニック系	0	心室性頻脈	7		中等度	なし	未回復	
						突然死	15	1	重度	なし	回復*	
	7391	57	男	白人	0	不安定狭心症	60	6	中等度	なし	回復	
	7397	69	女	白人	0	待機的血行再建	23	2	中等度	なし	回復	
						左室不全	140	20	重度	なし	回復	
	7402	56	男	ヒスパニック系	0	動脈瘤	16	3	軽度	なし	回復	
						突然死	158	1	重度	なし	回復*	
	7406	81	男	白人	0	待機的血行再建	5	5	中等度	なし	回復	
						心不全	163		中等度	なし	未回復	
	7425	63	男	ヒスパニック系	0	虫垂炎	67	5	重度	なし	回復	
	7433	53	男	白人	0	待機的血行再建	10	28	重度	なし	回復	
	7434	74	女	白人	0	貧血	174	52	中等度	なし	回復	
						躁病	225	62	中等度	なし	回復	
	7444	64	女	白人	0	糖尿病	11	17	軽度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						左室不全	82	18	重度	なし	回復	
						心不全	82	18	重度	なし	回復	
	7446	53	男	混血	0	瘻孔	8	13	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	31	2	中等度	なし	回復	
						不安定狭心症	69	3	中等度	なし	回復	
						左室不全	122	3	中等度	なし	回復	
						心不全	128	2	中等度	なし	回復	
	7450	60	男	白人	0	冠動脈血栓症	7	5	重度	なし	回復	
	7456	73	男	白人	0	心不全	14	12	重度	なし	回復	
						突然死	177	1	重度	なし	回復*	
	7465	61	男	白人	0	待機的血行再建	33	5	重度	なし	回復	
						肺塞栓症	46	3	重度	なし	回復	
						非胸骨創感染	97		重度	なし	未回復	
	7469	71	男	白人	0	冠血管造影	69	2	軽度	なし	回復	
	7487	77	男	白人	0	突然死	91	1	重度	なし	回復*	
	7490	58	男	白人	0	血尿	17	12	中等度	なし	回復	
						心不全	34	16	中等度	なし	回復	
						悪性新生物	49	2	重度	なし	回復	
						悪性新生物	63	2	重度	なし	回復	
						悪性新生物	84	2	重度	なし	回復	
						悪性新生物	91	2	重度	なし	回復	
						悪性新生物	98	2	重度	なし	回復	
						膀胱癌	139	7	重度	なし	回復	
						悪性新生物	248	8	重度	なし	回復	
	7492	49	男	白人	0	予定されていた手術	45	5	軽度	なし	回復	
	7493	54	男	白人	0	不安定狭心症	110	2	中等度	なし	回復	
	7495	67	女	白人	0	心房細動	13	19	中等度	なし	回復	
	7517	63	男	アジア人	0	肺炎	121	16	重度	なし	回復	
	7525	67	男	黒人	0	低ナトリウム血症	116	9	中等度	なし	回復	
	7534	41	男	白人	0	非心臓性胸痛	12	2	軽度	なし	回復	
	7544	58	男	白人	0	狭心症	8	1	重度	なし	回復	
	7553	49	男	白人	0	待機的血行再建	48	54	中等度	なし	回復	
						心不全	115		中等度	なし	未回復	
						不安定狭心症	180	12	重度	なし	回復	
	7556	77	女	白人	0	不安定狭心症	91	26	重度	なし	回復	
	7564	48	男	白人	0	心不全	25	20	中等度	なし	回復	
	7571	70	女	白人	0	心不全	265		中等度	なし	未回復	
	7590	80	男	白人	0	心筋梗塞	269		重度	なし	未回復	
	7594	51	男	白人	0	待機的血行再建	68	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	90	2	中等度	なし	回復	
						治験薬投与後の手術	130	15	中等度	なし	回復	
	7596	42	男	白人	0	冠動脈疾患	90	2	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	90	2	中等度	なし	回復	
	7600	76	男	白人	0	心房細動	20	1	中等度	なし	回復	
	7601	57	男	白人	0	待機的血行再建	15	25	重度	なし	回復	
	7606	60	男	白人	0	心不全	244	23	中等度	なし	回復	

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
						不安定狭心症	244	23	中等度	なし	回復	
	7609	49	男	白人	0	狭心症	202	6	中等度	なし	回復	
	7610	59	男	白人	0	心不全	17	5	中等度	なし	回復	
						呼吸困難	22	3	軽度	なし	回復	
						心不全	33	14	中等度	なし	回復	
						心不全	42	5	中等度	なし	回復	
	7613	80	女	白人	0	狭心症	29	8	中等度	なし	回復	
						神経痛	125	10	軽度	なし	回復	
	7616	62	女	白人	0	心不全	239	17	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	239	17	重度	なし	回復	
	7618	71	女	白人	0	心不全	21	5	中等度	なし	回復	
						心不全	88	8	軽度	なし	回復	
						左室不全	184	6	中等度	なし	回復	
						心不全	222	4	軽度	なし	回復	
						心不全	233	6	軽度	なし	回復	
						心不全	254	6	軽度	なし	回復	
						肺炎	254	6	軽度	なし	回復	
	7621	71	女	白人	0	左室不全	12	27	重度	ないとはいえない	回復	
						脳血管障害	14		重度	ないとはいえない	未回復	
						左室不全	38		重度	なし	未回復	
	7627	82	女	白人	0	突然死	209	1	重度	なし	回復*	
	7635	64	男	白人	0	心不全	187	12	重度	なし	回復	
	7641	48	男	白人	0	低カリウム血症	219	42	軽度	なし	回復	
	7655	59	男	白人	0	不安定狭心症	20	29	中等度	なし	回復	
						大動脈狭窄	53	47	中等度	なし	回復	
						埋込み部位反応	84	16	中等度	なし	回復	
	7670	64	男	白人	0	待機的血行再建	176	8	中等度	なし	回復	
	7672	63	男	白人	0	心房細動	6	7	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	6	23	重度	なし	回復	
						細菌感染	95	28	中等度	なし	回復	
	7678	75	男	白人	0	不安定狭心症	103	30	重度	なし	回復	
	7693	76	男	白人	0	突然死	247	1	重度	なし	回復*	
	7697	63	男	白人	0	冠血管造影	164	27	中等度	なし	回復	
						待機的血行再建	164	27	中等度	なし	回復	
	7725	75	男	白人	0	心室性不整脈	-1	41	重度	なし	回復	
						不安定狭心症	18	5	重度	なし	回復	
						良性前立腺肥大症	68	33	中等度	なし	回復	
	7737	71	女	白人	0	糖尿病	2	14	軽度	なし	回復	
						心筋梗塞	165	17	重度	なし	回復	
						心房細動	165	17	重度	なし	回復	
	7741	73	女	白人	0	左室不全	14	1	重度	なし	回復	
						心室細動	14	1	重度	なし	回復	
	7761	78	男	白人	0	突然死	181	1	重度	なし	回復*	

*当該事象の転帰が死亡時点で既に消失したという観点から，転帰「回復」は回復の意味以外に，当該事象が消失したとの意味を含みます。
Source: IE3-99-02-035試験 Clinical Study Report Appendix 3.4.1, Appendix 3.7

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
エプレレノン	0020	65	男	白人	25-50	突然死	546	1	重度	なし	
	0028	59	男	白人	25-50	左室不全	291	6	中等度	なし	
						浮動性めまい	291	6	中等度	なし	
						房室ブロック	291	6	中等度	なし	
						心臓負荷試験	332	2	軽度	なし	
						放射線核種血管造影	345	3	軽度	なし	
						上室性不整脈	548	4	中等度	なし	
						心筋梗塞	668	20	重度	なし	
						心停止	668	20	重度	なし	
						心不全	668	20	重度	なし	
	0033	71	男	白人	25-50	脳血管障害	11	20	重度	なし	
						心筋梗塞	30	1	重度	なし	
	0044	52	男	白人	25-50	腹膜出血	27	2	重度	ないとはいえない	
						心不全	91	6	重度	なし	
						呼吸不全	155	24	重度	なし	中止
						心筋梗塞	155	24	重度	なし	
						心不全	155	24	重度	なし	
						糖尿病	155	24	重度	なし	
	0045	70	女	白人	25-50	突然死	136	1	重度	なし	
	0046	54	男	白人	25-50	突然死	32	1	重度	なし	
	0072	62	女	白人	25-50	心不全	29	8	重度	なし	
						左室不全	139	1	重度	なし	
						心不全	139	1	重度	なし	
						心不全	139	1	重度	なし	
	0081	69	男	白人	25-50	心筋梗塞	159	1	重度	なし	
						心不全	159	1	重度	なし	
						低血圧	159	1	重度	なし	
	0094	59	男	白人	25-50	不安定狭心症	14	2	軽度	なし	
						アシドーシス	26	15	重度	ないとはいえない	中止
						心筋梗塞	26	15	重度	ないとはいえない	中止
						肺炎	26	15	重度	ないとはいえない	中止
	0095	65	男	白人	25-50	冠動脈疾患	180	3	軽度	なし	
						黄疸	652	73	重度	なし	
	0110	60	男	白人	25-50	低ナトリウム血症	237	12	中等度	なし	
						敗血症	359	2	重度	なし	
	0130	60	男	白人	25-50	不安定狭心症	222	10	重度	なし	
						冠血管造影	227		軽度	なし	
						待機的血行再建	228		中等度	なし	
	0146	55	男	白人	25-50	緊急の血行再建	15	3	重度	なし	
						心筋虚血	15	3	重度	なし	
	0166	81	男	白人	25-50	消化不良	2	4	中等度	なし	
						腎機能障害	3	11	中等度	なし	
						突然死	466	1	重度	なし	
	0172	71	男	白人	25-50	心筋梗塞	65	1	軽度	なし	
						心不全	65	38	中等度	なし	
						心停止	231	1	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	0186	82	男	白人	25-50	脳血管障害	3	26	重度	なし	
						敗血症	20	9	重度	なし	
						腎機能障害	24	3	中等度	なし	
						壊疽	32		重度	なし	
						気管支炎	32		重度	なし	
						皮膚炎	32		重度	なし	
	0203	72	女	白人	25-50	レスパイトケア	45	77	軽度	なし	
						心不全	129	14	中等度	なし	
						突然死	143	1	重度	なし	
	0214	65	男	白人	25-50	心不全	82	6	重度	なし	
						心不全	213	8	重度	なし	
						心不全	300	6	重度	なし	
						心不全	307	9	重度	なし	
						心不全	323	9	重度	なし	
						心停止	332	3	重度	なし	
						心不全	332	3	重度	なし	
	0224	64	女	白人	25-50	狭心症	12	1	中等度	なし	
						心筋梗塞	41	1	重度	なし	
	0241	75	男	白人	25-50	心筋梗塞	389	2	重度	なし	
	0255	41	男	白人	25-50	高カリウム血症	39	38	軽度	たぶんあり	中止
						突然死	76	1	重度	なし	
	0257	83	男	白人	25-50	全身性浮腫	85	4	重度	なし	
						貧血	87	3	重度	なし	
						突然死	89	1	重度	なし	
	0270	76	男	白人	25-50	気管支炎	555	104	中等度	なし	
						心筋梗塞	726	1	重度	なし	
						脳血管障害	726	1	重度	なし	
	0281	74	男	白人	25-50	心房細動	5	1	軽度	なし	
						心房細動	50	1	軽度	なし	
						不安定狭心症	50	1	軽度	なし	
						心室性頻脈	51	1	軽度	なし	
						治験薬投与後の手術	86	1	中等度	なし	
						不安定狭心症	86	1	中等度	なし	
						血尿	86	10	中等度	なし	
						不安定狭心症	97	1	軽度	なし	
						貧血	97	8	中等度	なし	
						心筋梗塞	164	5	重度	なし	
						心不全	327	12	中等度	なし	
						全身性浮腫	344	17	軽度	なし	
						低蛋白血症	344	17	軽度	なし	
						失神	344	43	重度	なし	
						心室性頻脈	344	43	重度	なし	
						心不全	435		重度	なし	
						全身性浮腫	435		重度	なし	
						脳血管障害	572	12	中等度	なし	
						突然死	689	1	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	0304	68	男	黒人	25-50	心房細動	1	5	中等度	なし	
						心不全	621	11	重度	なし	
						心不全	644	56	重度	なし	
						心不全	704	6	重度	なし	
						心不全	740	6	重度	なし	
	0315	63	男	白人	25-50	突然死	12	1	重度	なし	
	0319	67	男	白人	25-50	脳出血	12	2	重度	なし	
	0323	63	男	白人	25-50	脳血管障害	20	15	中等度	なし	
						心不全	34	1	重度	なし	
	0326	77	女	白人	25-50	脳血管障害	210	22	重度	なし	
	0331	73	男	白人	25-50	冠動脈疾患	7	1	重度	なし	中止
						心停止	13	1	重度	なし	
	0337	73	女	白人	25-50	心筋梗塞	508	8	中等度	なし	
						高カリウム血症	512	4	重度	たぶんあり	
						左室不全	512	4	重度	なし	
						心不全	512	4	重度	なし	
						腎機能障害	512	4	重度	たぶんあり	
						脳血管障害	512	4	重度	なし	
						脳出血	512	4	中等度	なし	
						心房細動	513	3	軽度	なし	
						肺炎	513	3	重度	なし	
						発熱	513	3	重度	なし	
	0362	47	男	白人	25-50	心室性頻脈	18	43	重度	なし	
						待機的血行再建	32	29	重度	なし	
						敗血症	32	29	重度	なし	
	0371	78	男	白人	25-50	心不全	11	3	重度	なし	
	0374	69	男	白人	25-50	突然死	76	1	重度	なし	
	0394	74	女	黒人	25-50	壊疽	14	1	重度	なし	
						壊疽	20		重度	なし	
						治験薬投与後の手術	26	1	重度	なし	
						アシドーシス	60	26	重度	なし	
						心筋梗塞	60	26	重度	なし	
						心不全	60	26	重度	なし	
						敗血症	71	15	重度	なし	
						心停止	85	1	重度	なし	
	0397	64	女	白人	25-50	心室細動	779	1	重度	なし	中止
						待機的血行再建	779	1	重度	なし	
	0422	72	男	白人	25-50	突然死	23	1	重度	なし	
	0428	55	男	白人	25-50	心筋梗塞	241	4	重度	ないとはいえない	
						心筋梗塞	282	11	重度	ないとはいえない	
						心停止	312	8	重度	なし	中止
						心不全	312	8	重度	なし	中止
	0446	47	男	白人	25-50	心不全	133	29	重度	なし	
						心不全	198	27	重度	なし	中止
						上室性不整脈	200	6	中等度	なし	
						徐脈	208	1	重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心臓ペースメーカー挿入	208	1	重度	なし	
	0452	71	女	白人	25-50	消化性潰瘍	419	20	重度	なし	中止
						嚥下障害	453	108	軽度	なし	
						治癒不良	456	18	重度	なし	
						膿瘍	456	18	重度	なし	
						敗血症性ショック	456	18	重度	なし	
						多臓器不全	472		重度	なし	
	0453	68	男	白人	25-50	心筋梗塞	352	5	重度	なし	
						呼吸不全	356	2	重度	なし	
						上気道感染	356	2	重度	なし	
	0460	79	女	白人	25-50	事故による骨折	401	67	中等度	なし	
						事故による骨折	401	67	中等度	なし	
						動脈塞栓症	422	46	重度	なし	中止
						末梢血管障害	422	46	重度	なし	
						呼吸不全	435	33	重度	なし	
	0481	83	男	白人	25-50	心筋梗塞	379	15	重度	なし	
	0485	55	男	白人	25-50	突然死	6	1	重度	ないとはいえない	
	0487	75	女	白人	25-50	尿路感染	23	12	中等度	なし	
						心筋梗塞	529	29	重度	なし	中止
						脳血管障害	529	29	重度	なし	中止
						尿路感染	534	24	重度	なし	
						腎機能障害	553	5	重度	なし	
						乏尿	553	5	中等度	なし	
	0492	78	男	白人	25-50	突然死	83	1	重度	ないとはいえない	
	0498	77	男	白人	25-50	突然死	2	1	重度	なし	
	0531	94	女	白人	25-50	狭心症	9	1	中等度	なし	
						呼吸困難	40	5	重度	なし	
						呼吸不全	40	5	重度	なし	
	0562	84	男	白人	25-50	循環虚脱	6	3	重度	なし	
						貧血	9	2	重度	なし	
						心筋梗塞	10	1	重度	なし	
						心停止	10	1	重度	なし	
	0571	79	女	白人	25-50	心不全	40	8	重度	なし	
						突然死	345	1	重度	なし	
	0574	79	男	白人	25-50	心筋梗塞	44	10	重度	なし	
						不安定狭心症	74	12	重度	なし	
						気管支炎	159	4	重度	なし	
						気管支痙攣	159	4	重度	なし	
						下痢	485	2	中等度	なし	
						左室不全	485	3	重度	なし	
						心不全	485	3	重度	なし	
						心不全	485	3	重度	なし	
						腎機能障害	486	2	重度	なし	
	0604	62	男	白人	25-50	突然死	101	1	重度	なし	
	0621	46	男	白人	25-50	心不全	7	17	重度	なし	
						心不全	64	9	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心不全	105	15	重度	なし	
						糸球体腎炎	189	27	重度	なし	
						心不全	189	27	重度	なし	
	0637	61	女	ヒスパニック系	25-50	腎機能障害	53	5	軽度	なし	
						貧血	53	5	軽度	なし	
						糖尿病	53	6	中等度	なし	
						心不全	70	6	重度	なし	
						心室細動	244		重度	なし	
						心不全	244	7	重度	なし	
	0650	89	男	ヒスパニック系	25-50	徐脈	88	2	軽度	なし	
						心不全	88	2	重度	なし	
						脳症	390	8	重度	なし	
	0654	65	男	白人	25-50	心室細動	11	1	重度	なし	
	0662	75	男	白人	25-50	突然死	473	1	重度	なし	
	0673	54	男	白人	25-50	狭心症	7	1	中等度	なし	
						脊髄炎	269		中等度	なし	
						肺炎	322	5	重度	なし	
	0676	75	男	白人	25-50	狭心症	11	1	中等度	なし	
						左室不全	11	1	重度	なし	
						心停止	14		重度	なし	
	0691	69	男	白人	25-50	心不全	100		重度	なし	
	0709	86	男	白人	25-50	突然死	105	1	重度	なし	
	0739	77	男	白人	25-50	末梢血管障害	127	5	中等度	なし	
						頸動脈狭窄	446	116	中等度	なし	
						脳血管障害	561	58	重度	なし	
						呼吸不全	618	1	重度	なし	
	0758	74	女	白人	25-50	無力症	95	48	軽度	なし	
						心筋症	97	6	重度	なし	
						心不全	97	6	重度	なし	
						冠動脈疾患	102		重度	なし	
						咳嗽	121	22	中等度	なし	
						気管支炎	121	22	軽度	なし	
						肺炎	121	22	軽度	なし	
						心不全	124	11	中等度	なし	中止
						腎機能障害	142	1	重度	なし	
						突然死	142	1	重度	なし	
	0762	68	男	白人	25-50	肺の悪性新生物	236	45	重度	なし	
						突然死	280	1	重度	なし	
	0775	50	男	白人	25-50	突然死	81	1	重度	ないとはいえない	
	0782	61	男	白人	25-50	左室不全	21	1	重度	なし	
						左室不全	72	1	重度	なし	
						左室不全	183	1	重度	なし	
						女性化乳房	242		軽度	たぶんあり	
						左室不全	244	1	重度	なし	
						左室不全	271	1	重度	なし	
						心室細動	271	1	重度	なし	

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						左室不全	357	1	重度	なし	
						気管支炎	357	15	重度	なし	
						心不全	562	1	重度	なし	
	0786	78	男	白人	25-50	狭心症	210	4	中等度	なし	
						心筋梗塞	299	11	重度	なし	
						心筋梗塞	400	5	中等度	なし	
						心筋虚血	443		中等度	なし	
	0804	62	男	白人	25-50	突然死	7	1	重度	なし	
	0813	54	男	ヒスパニック系	25-50	肺炎	197	14	中等度	なし	
						心不全	201	10	重度	なし	
						心不全	417	2	中等度	なし	
						心不全	419	3	重度	なし	
						心不全	423		重度	なし	中止
	0844	80	女	白人	25-50	脳血管障害	5	9	重度	なし	
	0854	74	男	白人	25-50	皮膚潰瘍	42	5	中等度	なし	
						心筋梗塞	147	29	中等度	なし	
						貧血	597	27	重度	なし	
						悪性新生物	618	6	重度	なし	
	0860	49	男	白人	25-50	突然死	601	1	重度	ないとはいえない	
	0867	65	男	白人	25-50	心不全	62	10	中等度	なし	
						左室不全	130	11	中等度	なし	
						心不全	166	6	重度	なし	
	0871	73	男	白人	25-50	狭心症	94	11	軽度	なし	
						突然死	518	28	重度	なし	
	0883	67	女	白人	25-50	心筋梗塞	29	12	重度	なし	
						心不全	104	5	重度	なし	
						心室性不整脈	257	1	重度	なし	
						無力症	257	1	重度	なし	
	0884	74	女	白人	25-50	左室不全	38	3	軽度	なし	
						心筋梗塞	38	7	中等度	なし	
						悪心	61	10	中等度	なし	
						嘔吐	61	10	中等度	なし	
						低血糖症	86	4	中等度	なし	
						心不全	163	16	重度	なし	
	0890	90	女	白人	25-50	左室不全	29	1	重度	なし	
	0899	68	男	混血	25-50	呼吸困難	3	5	軽度	なし	
						左室不全	24	7	中等度	なし	
						胃腸炎	87	9	中等度	なし	
						心不全	674	1	中等度	なし	
	0902	73	女	白人	25-50	突然死	269	1	重度	なし	
	0908	60	男	混血	25-50	冠動脈疾患	87	3	重度	なし	
	0913	76	女	白人	25-50	心室性頻脈	2	1	中等度	なし	
						左室不全	2	5	重度	なし	
						心不全	4	3	重度	なし	中止
	0920	81	男	白人	25-50	不安定狭心症	15	7	重度	なし	
						心室細動	28	1	重度	なし	

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	0957	77	男	白人	25-50	心不全	413	5	重度	なし	
						胃腸出血	471	4	重度	なし	
						心不全	666	1	重度	なし	
	0972	72	男	白人	25-50	呼吸困難	2		重度	なし	中止
						肺の悪性新生物	2		重度	なし	中止
						肺の悪性新生物	133	1	重度	なし	
	0990	54	男	ヒスパニック系	25-50	事故による外傷	508	18	重度	なし	
						心筋梗塞	510	16	重度	なし	
						左室不全	562	1	重度	なし	
	1022	77	男	白人	25-50	心停止	12	1	重度	なし	
	1060	72	女	白人	25-50	糖尿病	28	268	中等度	なし	
						糖尿病	335	7	中等度	なし	
						女性乳癌	355		重度	なし	
						突然死	642	1	重度	なし	
	1072	64	男	ヒスパニック系	25-50	突然死	428	1	重度	なし	
	1091	72	男	白人	25-50	心筋梗塞	62	14	軽度	なし	
						心筋梗塞	119	15	中等度	なし	
						心筋梗塞	172	25	中等度	なし	
						心不全	172	25	重度	なし	
	1093	78	女	白人	25-50	不安定狭心症	79	23	中等度	なし	
						呼吸停止	445	1	重度	なし	
						心停止	445	1	重度	なし	
	1104	60	男	白人	25-50	心筋梗塞	27	2	重度	なし	
	1132	69	男	白人	25-50	房室ブロック	14	7	重度	なし	
						冠血管造影	190	10	中等度	なし	
						腎機能障害	268		中等度	なし	
						突然死	707	1	重度	なし	
	1139	46	男	白人	25-50	突然死	237	1	重度	なし	
	1165	79	男	白人	25-50	失神	50	1	中等度	なし	
						糖尿病	61	99	重度	なし	
						敗血症	298	1	重度	なし	
	1181	75	男	白人	25-50	突然死	112	2	重度	なし	
	1184	78	男	白人	25-50	突然死	531	1	重度	なし	
	1191	86	男	白人	25-50	肺臓炎	170	6	中等度	なし	
						心室性不整脈	267	1	重度	なし	
	1201	58	男	白人	25-50	大発作痙攣	446	12	重度	なし	
						突然死	458	1	重度	なし	
	1225	67	男	白人	25-50	左室不全	563	2	重度	ないとはいえない	
	1228	70	男	白人	25-50	心不全	4	11	重度	なし	
						心筋梗塞	4	23	重度	なし	
						事故による外傷	72	2	重度	なし	
						無力症	72	231	重度	なし	
						昏迷	284	19	重度	なし	
						心不全	285	18	重度	なし	
	1231	66	男	白人	25-50	突然死	101	1	重度	なし	
	1271	76	男	白人	25-50	末梢性虚血	108	4	軽度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						末梢血管障害	121	1	重度	なし	
						末梢性虚血	182	10	重度	なし	
						末梢性虚血	189	17	重度	なし	
						末梢性虚血	199	10	重度	なし	
						末梢性虚血	219	2	重度	なし	
						心停止	220	1	重度	なし	
	1281	83	男	白人	25-50	冠動脈疾患	7	13	中等度	なし	
						腎機能障害	7	13	中等度	なし	
						脱水	7	13	中等度	なし	
						低血圧	7	13	中等度	なし	
						左室不全	19	1	重度	なし	
						心筋梗塞	19	1	重度	なし	
	1282	75	男	白人	25-50	心不全	583	1	重度	なし	
	1302	66	男	白人	25-50	不安定狭心症	3	5	中等度	なし	
						心筋梗塞	7	9	重度	なし	
						左室不全	19	5	中等度	なし	
						アナフィラキシー様反応	46	2	重度	ないとはいえない	
						心不全	401	1	重度	なし	
	1305	72	女	白人	25-50	心不全	133	20	重度	なし	
						不安定狭心症	133	20	重度	なし	
						突然死	152	1	重度	なし	
	1308	77	女	白人	25-50	突然死	49	1	重度	なし	
	1343	79	男	白人	25-50	心タンポナーデ	2	1	重度	なし	
						心筋断裂（梗塞後）	2	1	重度	なし	
	1345	81	女	白人	25-50	呼吸困難	8		重度	なし	
						失神	8	1	重度	なし	
						硬膜下血腫	42	33	重度	なし	中止
						失神	42	33	重度	なし	中止
						錯乱状態	610	8	中等度	なし	
						頭蓋内出血	613	9	重度	なし	
	1355	41	男	白人	25-50	冠血管造影	454	9	軽度	なし	
						待機的血行再建	546		重度	なし	中止
	1362	58	男	混血	25-50	突然死	309	1	重度	なし	
	1375	85	男	白人	25-50	脳血管障害	343	12	軽度	なし	
						喀血	409	1	軽度	なし	
						心不全	409	3	重度	なし	
						突然死	411	1	重度	なし	
	1385	74	男	アジア人	25-50	心不全	85	2	軽度	なし	
						肺塞栓症	101	4	重度	なし	
						心不全	218	1	重度	なし	
	1407	87	女	白人	25-50	悪心	272	7	重度	なし	
						咽頭炎	272	7	中等度	なし	
						下痢	272	7	重度	なし	
						嘔吐	272	7	重度	なし	
						呼吸困難	274	5	重度	なし	
						腎機能障害	277		中等度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						呼吸困難	288		重度	なし	
						大動脈狭窄	406	1	重度	なし	
	1412	71	男	白人	25-50	脳血管障害	28	11	重度	なし	
	1423	61	男	ヒスパニック系	25-50	突然死	1	1	重度	なし	
	1424	77	男	ヒスパニック系	25-50	不安定狭心症	332	17	重度	なし	
						不安定狭心症	356		重度	なし	
						突然死	363	1	重度	なし	
	1447	65	男	ヒスパニック系	25-50	上室性不整脈	72	8	中等度	なし	
						左室不全	471	18	重度	なし	
						心不全	633	15	重度	なし	
						心不全	686	1	重度	なし	
	1479	64	男	白人	25-50	呼吸停止	91	8	重度	ないとはいえない	
						心停止	91	8	重度	ないとはいえない	
						左室不全	98	1	重度	なし	
	1495	65	男	白人	25-50	心不全	4	1	重度	なし	
	1505	87	女	白人	25-50	心筋梗塞	59	27	重度	なし	
						心筋梗塞	245	17	重度	なし	中止
	1506	78	男	白人	25-50	脳血管障害	2	15	重度	なし	
						良性前立腺肥大症	19	43	重度	なし	
						心筋梗塞	60	8	重度	なし	
						脳血管障害	65	3	重度	なし	
	1515	73	女	白人	25-50	呼吸困難	491		中等度	なし	
						心不全	491		重度	なし	
						心房細動	491		中等度	なし	
						末梢性浮腫	491		中等度	なし	
						心不全	520	1	重度	なし	
	1518	85	男	白人	25-50	浮動性めまい	1	26	軽度	なし	
						心停止	163	49	重度	なし	
						心不全	163	49	重度	なし	
						下痢	269	39	中等度	ないとはいえない	中止
						腎機能障害	269	39	中等度	ないとはいえない	中止
						脱水	269	39	中等度	ないとはいえない	中止
	1525	73	男	白人	25-50	心不全	160	4	中等度	なし	
						待機的血行再建	198	1	中等度	なし	
						心筋梗塞	198	2	重度	なし	
						心不全	198	37	重度	なし	
						心不全	565	8	中等度	なし	
						脳血管障害	582	1	重度	なし	
						心不全	586	12	重度	なし	
						心不全	597	1	重度	なし	
	1536	75	女	白人	25-50	突然死	38	1	重度	なし	
	1543	65	女	黒人	25-50	心停止	24	1	重度	なし	
	1545	66	男	白人	25-50	食道癌	635	56	重度	なし	
	1559	68	男	白人	25-50	心室細動	1	1	重度	なし	
	1601	82	女	白人	25-50	心筋梗塞	170	16	重度	なし	
						心筋梗塞	198	22	重度	なし	

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心筋梗塞	359	1	重度	なし	
	1606	78	女	白人	25-50	突然死	3	1	重度	なし	
	1608	80	男	白人	25-50	心筋梗塞	185	1	重度	なし	
	1633	76	男	混血	25-50	心筋梗塞	59	1	重度	なし	
						突然死	59	1	重度	なし	
	1655	79	男	白人	25-50	心筋梗塞	379	2	重度	なし	
						脳血管障害	379	2	重度	なし	
	1681	57	女	白人	25-50	不安定狭心症	111	11	中等度	なし	
						突然死	125	1	重度	なし	
	1696	82	男	ヒスパニック系	25-50	脳血管障害	8	131	中等度	ないとはいえない	
						貧血	103	2	中等度	なし	
						尿路感染	103	16	中等度	なし	
						大脳動脈塞栓症	138	1	重度	なし	
	1698	61	男	白人	25-50	血尿	12	19	軽度	なし	
						心不全	228	6	重度	なし	
	1700	60	男	白人	25-50	心不全	36	1	重度	なし	
	1709	53	男	白人	25-50	心筋断裂（梗塞後）	7	1	重度	なし	
						突然死	7	1	重度	なし	
	1753	50	男	アジア人	25-50	心不全	231	2	軽度	なし	
						房室ブロック	234	1	重度	なし	
	1787	82	女	白人	25-50	末梢血管障害	36	16	中等度	なし	
						心筋梗塞	53	8	中等度	なし	
						糖尿病	67		中等度	なし	
						心筋梗塞	74	23	中等度	なし	
						治験薬投与後の手術	93	1	重度	なし	
						胃穿孔	96	1	重度	なし	
						心不全	97		重度	なし	
	1788	47	男	白人	25-50	心不全	48	4	中等度	なし	
						不安定狭心症	390	6	重度	なし	
						心筋梗塞	436	7	重度	なし	
						発熱	436	7	重度	なし	
	1798	57	男	白人	25-50	心不全	1	2	重度	なし	
						心室細動	3	3	重度	なし	
	1802	83	女	白人	25-50	不安定狭心症	5	3	中等度	なし	
						左室不全	26	71	重度	なし	
						心筋梗塞	26	71	重度	なし	
						呼吸障害	31	66	中等度	なし	
						冠血管造影	180	3	軽度	なし	
						突然死	424	1	重度	なし	
	1813	64	男	白人	25-50	突然死	340	1	重度	なし	
	1823	61	男	白人	25-50	失神	26	8	中等度	なし	
						冠血管造影	70	1	中等度	なし	
						吐血	265	2	軽度	なし	
						心不全	317		重度	なし	
	1879	75	男	白人	25-50	呼吸困難	4	10	中等度	なし	
						左室不全	28	1	重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	1890	77	男	白人	25-50	心不全	112	7	重度	なし	
	1891	77	男	白人	25-50	敗血症	4	5	重度	なし	
						肺炎	4	5	重度	なし	
	1900	64	男	白人	25-50	突然死	402	1	重度	なし	
	1914	79	男	白人	25-50	狭心症	407	1	軽度	なし	
						不安	407	1	軽度	なし	
						不全片麻痺	432	25	重度	なし	
						肺炎	629	1	重度	なし	
	1916	65	男	白人	25-50	突然死	8	1	重度	なし	
	1921	67	男	白人	25-50	突然死	143	1	重度	なし	
	1926	82	男	白人	25-50	左室不全	44	8	中等度	なし	
						不安定狭心症	44	8	中等度	なし	
						突然死	93	1	重度	なし	
	1932	70	男	ヒスパニック系	25-50	呼吸不全	9	4	重度	なし	中止
						敗血症	9	4	重度	なし	中止
						肺炎	9	4	重度	ないとはいえない	中止
						心房細動	11		重度	ないとはいえない	
	1936	74	男	白人	25-50	不安定狭心症	23	4	重度	なし	
						突然死	63	1	重度	なし	
	1938	77	男	ヒスパニック系	25-50	狭心症	2	5	重度	なし	
						徐脈	5	2	重度	なし	
						心筋梗塞	5	2	重度	なし	
						アシドーシス	6	1	重度	なし	
	1951	64	女	ヒスパニック系	25-50	左室不全	93	8	中等度	なし	
						妄想	95	1	中等度	なし	
						左室不全	146	6	重度	なし	
						貧血	227	11	軽度	なし	
						心室性頻脈	227	13	中等度	なし	
						心不全	488	4	中等度	なし	
						死亡	527	1	重度	なし	
	1953	85	男	白人	25-50	呼吸停止	39		重度	なし	
						心停止	39		重度	なし	
						左室不全	39	1	重度	なし	
	1956	84	女	白人	25-50	心筋梗塞	48	1	重度	なし	
	1957	76	女	白人	25-50	心不全	56	13	重度	なし	
						突然死	204	1	重度	なし	
	1962	67	男	白人	25-50	狭心症	48	10	軽度	なし	
						呼吸困難	48	10	軽度	なし	
						精神病性障害	87		重度	ないとはいえない	
						左室不全	102	1	重度	ないとはいえない	中止
	1971	73	女	白人	25-50	心不全	46	8	重度	なし	
						心房細動	46	8	重度	なし	
						突然死	59	1	重度	なし	
	1975	65	男	白人	25-50	心筋梗塞	52	2	重度	なし	
	1980	80	男	白人	25-50	壊疽	1	26	重度	なし	
						無力症	85	155	中等度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心不全	270	5	重度	なし	
	1982	70	男	白人	25-50	肺気腫	-21	84	中等度	なし	
						肺炎	61	3	中等度	なし	
	2009	60	男	白人	25-50	不安定狭心症	91	2	中等度	なし	
						自殺企図	115	1	重度	なし	
	2014	41	男	白人	25-50	心筋梗塞	302	1	重度	なし	
	2030	58	男	アジア人	25-50	心筋梗塞	2	1	重度	なし	
	2060	57	男	白人	25-50	冠血管造影	247	10	重度	なし	中止
						冠動脈疾患	247	10	重度	なし	中止
	2082	86	男	白人	25-50	心筋梗塞	1	16	重度	なし	
						失神	453		中等度	なし	
						肺炎	476	128	重度	なし	
						肺気腫	476	128	重度	なし	
	2089	68	女	白人	25-50	脳血管障害	79	9	中等度	なし	
						失語症	248	24	重度	なし	
						脳血管障害	248	24	重度	なし	中止
						片麻痺	251	21	重度	なし	
						昏睡	270	2	重度	なし	
	2099	76	女	白人	25-50	心不全	31	14	中等度	なし	
						呼吸困難	87	14	中等度	なし	
						心不全	87	14	中等度	なし	
						突然死	149	1	重度	なし	
	2135	74	男	白人	25-50	心不全	293	20	中等度	なし	
						心房細動	293	20	中等度	なし	
						心不全	377	30	重度	なし	
						心不全	429	2	重度	なし	
						低血圧	429	2	重度	なし	
	2136	67	女	白人	25-50	心筋梗塞	262	1	重度	なし	
	2147	82	女	白人	25-50	左室不全	2	14	重度	なし	
						突然死	103	1	重度	なし	
	2150	66	男	白人	25-50	心筋梗塞	329	17	重度	なし	
						突然死	653	1	重度	なし	
	2163	80	男	白人	25-50	心室細動	6	2	重度	ないとはいえない	
	2169	72	女	白人	25-50	突然死	237	1	重度	なし	
	2175	80	女	白人	25-50	肺炎	7	12	重度	なし	
						胃腸出血	11	8	重度	なし	
	2197	72	男	白人	25-50	悪性新生物	-304	630	重度	なし	
						心筋梗塞	6	9	重度	なし	
						血管炎	14	20	中等度	なし	
						突然死	326	1	重度	なし	
	2203	74	男	白人	25-50	突然死	145	1	重度	なし	
	2224	70	男	白人	25-50	心不全	4	1	重度	なし	
	2231	67	男	アジア人	25-50	狭心症	80	2	軽度	なし	
						心不全	80	2	軽度	なし	
						脳血管障害	83	4	軽度	なし	
						心停止	92	1	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	2258	71	女	白人	25-50	左室不全	27	1	重度	なし	
						左室不全	80	1	重度	なし	
						左室不全	99	1	重度	なし	
						心不全	99	1	重度	なし	
	2266	54	男	白人	25-50	突然死	54	1	重度	なし	
	2303	63	男	白人	25-50	左室不全	2	15	重度	なし	
						心不全	23	31	重度	なし	
						心停止	79	2	重度	なし	
	2318	49	男	白人	25-50	冠動脈疾患	86	13	中等度	なし	
						狭心症	86	13	中等度	なし	
						冠動脈疾患	155	19	中等度	なし	
						不安定狭心症	155	19	中等度	なし	
						突然死	265	1	重度	なし	
	2339	51	女	白人	25-50	狭心症	7	4	重度	なし	
						心筋梗塞	7	4	重度	なし	
						不安定狭心症	14	2	重度	なし	
						心筋梗塞	17	2	重度	なし	
						不安定狭心症	17	2	重度	なし	
						心室性頻脈	29	2	重度	なし	
	2342	63	男	白人	25-50	肺の悪性新生物	93	370	重度	なし	
						突然死	462	1	重度	なし	
						肺出血	462	1	重度	なし	
	2345	70	女	白人	25-50	脳血管障害	2	8	重度	なし	
	2353	86	女	白人	25-50	突然死	17	1	重度	なし	
	2384	81	男	白人	25-50	左室不全	128	9	重度	なし	
						心筋梗塞	128	9	重度	なし	
						回転性めまい	386	22	中等度	なし	
						脳血管障害	386	22	中等度	なし	
						不全片麻痺	386	22	重度	なし	
						心不全	407	1	重度	なし	
	2389	78	女	白人	25-50	心停止	630	1	重度	なし	
	2398	45	女	ヒスパニック系	25-50	心室性頻脈	585	1	重度	なし	
						房室ブロック	585	5	重度	なし	
						心室性頻脈	588	2	重度	なし	
	2413	76	女	白人	25-50	突然死	219	1	重度	なし	
	2446	51	男	白人	25-50	動脈解離	168	1	重度	なし	
	2452	78	女	白人	25-50	突然死	30	1	重度	なし	
	2492	67	女	白人	25-50	突然死	6	1	重度	なし	
	2540	74	男	白人	25-50	新生物	187		中等度	なし	中止
						クレアチニン増加	197	78	中等度	たぶんあり	
	2546	68	女	白人	25-50	心筋梗塞	207	23	重度	なし	
						心筋梗塞	296	12	中等度	なし	
						突然死	373	1	重度	なし	
	2570	71	男	白人	25-50	心筋梗塞	25	5	重度	なし	
	2576	76	男	白人	25-50	突然死	625	1	重度	なし	
	2588	59	男	白人	25-50	突然死	236	1	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	2592	78	男	白人	25-50	心室性頻脈	1	8	重度	なし	
						待機的血行再建	2	7	重度	なし	
						腎機能障害	127	13	重度	なし	
						心筋梗塞	230	1	重度	なし	
	2613	49	女	白人	25-50	呼吸困難	1	8	中等度	ないとはいえない	
						胸水	87	36	重度	ないとはいえない	
						呼吸困難	87	36	重度	ないとはいえない	
						左室不全	128	10	重度	なし	
						新生物	193	57	中等度	なし	
						腹水	193	57	中等度	なし	
						悪心	209	41	重度	なし	
						腹痛	209	41	重度	なし	
						心不全	249	1	重度	なし	
						突然死	249	1	重度	なし	
	2617	69	男	白人	25-50	心筋梗塞	24	1	重度	なし	
	2618	75	男	白人	25-50	呼吸不全	20	139	重度	なし	
						心不全	20	139	重度	なし	
						心房細動	20	139	重度	なし	
						心不全	367	8	重度	なし	
						肺塞栓症	367	8	重度	なし	
	2637	78	女	白人	25-50	脳血管障害	253	9	重度	なし	中止
						呼吸困難	540	2	重度	なし	
	2681	57	男	白人	25-50	突然死	85	1	重度	なし	
	2693	71	女	白人	25-50	突然死	21	1	重度	なし	
	2695	63	男	白人	25-50	不安定狭心症	69	2	中等度	なし	
						心筋梗塞	74	1	重度	なし	
	2701	77	女	白人	25-50	心停止	1	2	重度	ないとはいえない	
	2703	77	男	白人	25-50	突然死	101	1	重度	なし	
	2717	72	女	白人	25-50	胃炎	299	119	中等度	なし	
						嚢胞NOS	299	119	中等度	なし	
						肝癌	401	17	重度	なし	
						消化器癌	401	17	重度	なし	
	2733	48	女	白人	25-50	感覚鈍麻	45	2	軽度	なし	
						錯感覚	45	2	軽度	なし	
						蜂巣炎	77	2	中等度	なし	
						骨髄炎	203	5	重度	なし	
						皮膚壊死	203	6	重度	なし	
						治験薬投与後の手術	207	1	中等度	なし	
						糖尿病	246	17	重度	なし	
						皮膚潰瘍	246	17	重度	なし	
						待機的血行再建	252	1	中等度	なし	
						治験薬投与後の手術	262	6	重度	なし	
						末梢動脈血栓症	370	4	中等度	なし	
						敗血症	400	46	重度	なし	
	2747	75	男	白人	25-50	待機的血行再建	13	3	中等度	なし	
						胃炎	129		中等度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心不全	141	16	中等度	なし	
						メレナ	150	7	中等度	なし	
						心筋梗塞	151	6	中等度	なし	
						メレナ	162	19	中等度	なし	
						貧血	162	19	中等度	なし	
						心筋梗塞	166	15	中等度	なし	
						心不全	171		重度	なし	
						急性腎不全	232	2	軽度	なし	
						心筋梗塞	240	15	中等度	なし	
						急性腎不全	257	4	中等度	なし	
						女性化乳房	257	4	中等度	なし	
						心不全	281	1	重度	なし	
						腎機能障害	281	1	重度	なし	
	2753	45	男	白人	25-50	不安定狭心症	274	3	重度	なし	
						心筋梗塞	281	3	重度	なし	
						心室細動	306	1	重度	なし	
	2793	49	男	白人	25-50	咳嗽	3	11	中等度	なし	
						左室不全	3	11	中等度	なし	
						肺炎	3	11	中等度	なし	
						心筋梗塞	13	1	重度	なし	
	2797	71	女	白人	25-50	心筋梗塞	60	8	重度	なし	中止
	2824	82	女	ムラート	25-50	心不全	244	7	重度	なし	
	2851	67	男	白人	25-50	狭心症	1	1	中等度	なし	
						心停止	20	1	重度	なし	
						心停止	25	1	重度	なし	
						心室性頻脈	55		重度	なし	
	2868	72	男	白人	25-50	心筋梗塞	3	1	重度	なし	
	2917	80	男	白人	25-50	左室不全	272	9	重度	なし	
						心不全	312	2	重度	なし	
	2921	64	男	白人	25-50	心不全	510	11	重度	なし	
						肺高血圧症	510	11	重度	なし	
						低血圧	547	3	重度	なし	
						腎機能障害	547	14	重度	なし	
						突然死	560	1	重度	なし	
	2944	85	男	白人	25-50	突然死	43	1	重度	なし	
	2951	63	女	白人	25-50	急性腎不全	8		重度	たぶんあり	
						心筋梗塞	15		重度	なし	
	2954	79	女	白人	25-50	肺炎	24	13	中等度	なし	
						心不全	375	1	重度	なし	
	2957	72	女	白人	25-50	心筋梗塞	24	10	重度	なし	
						上室性不整脈	47	1	中等度	なし	
						心不全	47	12	重度	なし	
						心不全	174	10	重度	なし	
						突然死	252	1	重度	なし	
	2963	61	男	白人	25-50	心室細動	3	1	重度	なし	
	2968	63	女	白人	25-50	動脈塞栓症	4	2	中等度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心停止	11	1	重度	なし	
	2986	70	女	ムラート	25-50	左室不全	3	2	重度	なし	
	2994	70	男	白人	25-50	呼吸困難	41	2	重度	なし	
						呼吸困難	41	2	重度	なし	
						冠血管造影	339	6	軽度	なし	
						突然死	523	1	重度	なし	
	3000	56	男	白人	25-50	心不全	98	5	中等度	なし	
						突然死	537	1	重度	なし	
	3002	49	男	白人	25-50	突然死	355	1	重度	なし	
	3017	64	男	白人	25-50	心不全	52	8	軽度	なし	
						不安定狭心症	52	8	軽度	なし	
						死亡	497	1	重度	なし	
	3024	68	男	白人	25-50	突然死	28	1	重度	なし	
	3058	65	男	白人	25-50	呼吸不全	6	4	中等度	なし	
						心筋梗塞	10		重度	なし	
						左室不全	187	1	重度	なし	
	3062	71	女	白人	25-50	突然死	157	1	重度	なし	
	3070	72	男	白人	25-50	腸管穿孔	217	1	重度	なし	
						肺の悪性新生物	297	286	重度	なし	
	3071	69	女	白人	25-50	心不全	26	5	中等度	なし	
						不安定狭心症	50	32	中等度	なし	
						腎機能障害	57	25	重度	なし	
						腎盂腎炎	74	8	重度	なし	
	3082	79	女	白人	25-50	心室性頻脈	4	1	中等度	なし	
						心不全	38	1	重度	なし	
	3085	54	男	白人	25-50	左室不全	5	4	重度	なし	
						心筋梗塞	5	7	重度	ないとはいえない	
						突然死	11	1	重度	なし	
	3093	71	男	白人	25-50	突然死	161	1	重度	ないとはいえない	
	3098	43	女	白人	25-50	気管支炎	142	17	重度	なし	
						心不全	142	17	重度	なし	
						心不全	375	10	中等度	なし	
						心筋梗塞	516	17	重度	なし	
	3110	66	男	白人	25-50	心不全	9	21	重度	なし	
						心室性頻脈	34	1	中等度	なし	
						心電図異常	34	1	中等度	なし	
						低血圧	34	1	中等度	なし	
						突然死	37	1	重度	なし	
	3118	82	男	白人	25-50	心筋断裂（梗塞後）	2	1	重度	なし	
	3150	55	男	混血	25-50	不安定狭心症	162	4	重度	なし	
						心筋梗塞	254	4	中等度	なし	
						心筋虚血	419	2	中等度	なし	
						心筋梗塞	492	1	重度	なし	
	3166	64	男	白人	25-50	突然死	22	1	重度	なし	
	3179	82	男	白人	25-50	敗血症	87	4	重度	なし	
	3203	87	女	白人	25-50	心不全	10	3	重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	3223	58	女	白人	25-50	突然死	107	1	重度	なし	
	3227	80	男	白人	25-50	不安定狭心症	165	20	重度	なし	
	3237	74	男	白人	25-50	心筋梗塞	24	21	重度	なし	中止
						腎機能障害	24	21	重度	なし	中止
	3263	79	男	白人	25-50	呼吸停止	56	1	重度	なし	
						心停止	56	1	重度	なし	
	3284	58	男	黒人	25-50	突然死	21	1	重度	なし	
	3290	76	女	白人	25-50	突然死	309	1	重度	なし	
	3303	73	女	混血	25-50	気管支炎	2	9	軽度	なし	
						心不全	11	9	中等度	なし	
						心不全	19	1	中等度	なし	
	3310	55	男	白人	25-50	失神	11	1	重度	なし	
						心停止	11	1	重度	なし	
	3320	58	男	白人	25-50	肺炎	2		重度	なし	中止
						腎機能障害	14	7	中等度	なし	中止
	3335	75	男	白人	25-50	新生物	344	11	重度	なし	
	3343	72	女	白人	25-50	心筋梗塞	20	1	重度	なし	
						心停止	20	1	重度	なし	
	3355	82	女	白人	25-50	突然死	198	1	重度	なし	
	3397	77	男	白人	25-50	腎機能障害	5		重度	ないとはいえない	中止
						敗血症	36		重度	なし	
	3405	72	男	白人	25-50	心不全	60	6	重度	なし	
	3446	81	女	白人	25-50	心停止	27	1	重度	なし	
	3452	54	男	白人	25-50	死亡	288	1	重度	ないとはいえない	
	3463	67	男	白人	25-50	呼吸困難	21	3	中等度	なし	
						心不全	21	3	中等度	なし	
						心不全	43	5	中等度	なし	
						左室不全	60	2	重度	なし	
						不安定狭心症	85	12	中等度	なし	
						左室不全	88	9	重度	なし	
						心筋梗塞	88	9	重度	なし	
						感染	163		重度	なし	
						心不全	163		重度	なし	
						貧血	163	82	重度	なし	
						腹痛	163	82	重度	なし	
						心不全	244	1	重度	なし	
	3481	48	女	白人	25-50	心筋梗塞	23	34	重度	なし	
						脳血管障害	32	25	重度	なし	
						突然死	105	1	重度	なし	
	3484	66	男	アジア人	25-50	心不全	28	11	中等度	なし	
						突然死	323	1	重度	なし	
	3489	75	男	白人	25-50	突然死	47	1	重度	なし	
	3501	66	男	白人	25-50	心筋梗塞	7	1	重度	なし	
						心室細動	7	1	重度	なし	
	3513	66	男	白人	25-50	突然死	47	1	重度	なし	
	3516	70	女	白人	25-50	心筋梗塞	23	1	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	3532	74	女	白人	25-50	消化不良	5	10	中等度	なし	
						突然死	169	1	重度	なし	
	3568	73	男	白人	25-50	胃腸出血	231	5	中等度	なし	
						心筋梗塞	231	143	中等度	なし	
						認知症	231	143	中等度	なし	
						便秘	269	5	軽度	なし	
						心不全	373	1	重度	なし	
	3573	75	男	白人	25-50	呼吸困難	2	13	重度	なし	
						心筋梗塞	8	7	重度	なし	
	3574	74	男	白人	25-50	腸間膜動脈塞栓	15	2	重度	なし	
	3615	54	男	白人	25-50	心筋梗塞	191	1	重度	なし	
	3618	68	女	白人	25-50	脳血管障害	6	9	重度	なし	
						プロトロンビン量減少	32	6	中等度	なし	
						心不全	488	15	重度	なし	
	3620	74	男	白人	25-50	心不全	175	16	重度	なし	
						心不全	245	16	重度	なし	
						心不全	418	10	重度	なし	
	3637	75	女	白人	25-50	不安定狭心症	31	7	重度	なし	
						突然死	56	1	重度	なし	
	3664	72	女	白人	25-50	心不全	95	8	中等度	なし	
						心筋梗塞	346	3	重度	なし	
	3678	84	女	白人	25-50	心不全	139	8	軽度	なし	
						心不全	315	11	中等度	なし	
						心不全	445	2	重度	なし	
	3713	60	男	ムラート	25-50	心不全	-12	27	中等度	なし	
						突然死	460	1	重度	なし	
	3728	68	男	白人	25-50	待機的血行再建	6	1	軽度	なし	
						脳血管障害	10		軽度	なし	
						肺炎	98		中等度	なし	
						心室細動	104	1	重度	なし	
	3729	73	男	白人	25-50	心筋梗塞	25		重度	なし	
						脳血管障害	40		重度	なし	
	3746	86	男	白人	25-50	不安定狭心症	12	1	重度	なし	
						不安定狭心症	34	2	重度	なし	
						心不全	55	1	重度	なし	
						虚血性壊死	96	3	重度	なし	
						心不全	102	1	重度	なし	
	3776	81	男	白人	25-50	突然死	217	1	重度	なし	
	3788	59	男	白人	25-50	心不全	1	12	重度	なし	
						突然死	69	1	重度	なし	
	3789	83	女	白人	25-50	心不全	127	22	重度	なし	
						心不全	157	10	重度	なし	
						クレアチニン増加	366		軽度	ないとはいえない	
						腎機能障害	366		軽度	ないとはいえない	中止
						左室不全	431	14	重度	なし	
						左室不全	454	19	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						腎機能障害	454	19	重度	なし	
						突然死	480	1	重度	なし	
	3821	43	男	白人	25-50	心筋梗塞	422	2	重度	なし	
	3827	55	女	白人	25-50	浮動性めまい	9	7	中等度	なし	
						狭心症	9	11	中等度	なし	
						無力症	9	11	中等度	なし	
						呼吸停止	19	1	重度	ないとはいえない	
	3834	89	男	白人	25-50	待機的血行再建	17	2	重度	なし	
						心不全	71	2	重度	なし	
	3879	60	男	白人	25-50	心筋梗塞	63	1	重度	なし	
	3902	79	女	白人	25-50	心筋梗塞	11	2	重度	なし	
						肺塞栓症	11	2	重度	なし	
	3915	37	男	白人	25-50	心不全	11	11	重度	なし	
	3916	52	男	白人	25-50	不安定狭心症	125	13	重度	なし	
						心室細動	137	1	重度	なし	
	3923	79	男	白人	25-50	肺炎	20	18	重度	なし	
						体重減少	140	9	重度	なし	
						体重減少	167	3	重度	なし	
						気管支炎	225	39	重度	なし	
						出血性十二指腸潰瘍	245	9	重度	なし	
						肺炎	253	11	重度	なし	
						気管支炎	333	26	重度	なし	
						気管支炎	396	8	重度	なし	
						心不全	403	1	重度	なし	
	3926	66	女	白人	25-50	心筋梗塞	9	1	中等度	なし	
						心室細動	10	1	重度	なし	
						心室性頻脈	10	1	重度	なし	
	3933	67	男	ヒスパニック系	25-50	突然死	2	1	重度	なし	
	3934	50	男	ヒスパニック系	25-50	冠動脈疾患	27	10	中等度	なし	
						待機的血行再建	27	10	重度	なし	
						事故による外傷	268	1	重度	なし	
	3939	83	男	白人	25-50	レスパイトケア	-9	24	軽度	なし	
						心不全	169	32	中等度	なし	
						突然死	245	1	重度	なし	
	3947	70	女	白人	25-50	突然死	52	1	重度	なし	
	3963	76	男	白人	25-50	心室細動	1	1	重度	なし	
						心筋梗塞	1	11	重度	なし	
						心室細動	4	1	重度	なし	
						心室細動	5	1	重度	なし	
						心室細動	7	1	重度	なし	
						心室性頻脈	9	1	重度	なし	
						心室細動	10	1	重度	なし	
						心室性頻脈	10	1	重度	なし	
	3991	74	男	白人	25-50	下痢	8	5	中等度	なし	
						腹痛	8	5	中等度	なし	
						脳血管障害	14	13	重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						直腸癌	36	69	重度	なし	
	4030	56	男	白人	25-50	不安定狭心症	15	7	重度	なし	
						不安定狭心症	43	7	重度	なし	
						非心臓性胸痛	57	4	重度	なし	
						非心臓性胸痛	89	4	重度	なし	
						心筋虚血	93	8	重度	なし	
						非心臓性胸痛	114	10	重度	なし	
						末梢血管障害	114	10	重度	なし	
						左室不全	123	21	重度	なし	
						心筋梗塞	123	21	重度	なし	
						貧血	184	34	重度	なし	
						心不全	184	40	重度	なし	
						非心臓性胸痛	184	40	重度	なし	
						不安定狭心症	184	40	重度	なし	
						非心臓性胸痛	224	4	中等度	なし	
						不安定狭心症	224	4	中等度	なし	
						不安定狭心症	230	26	中等度	なし	
						脳血管障害	242	4	中等度	なし	
						脳血管障害	248	3	中等度	なし	
						非心臓性胸痛	259	4	中等度	なし	
						不安定狭心症	259	4	中等度	なし	
						非心臓性胸痛	263		中等度	なし	
						不安定狭心症	263	20	中等度	なし	
						不安定狭心症	283	35	中等度	なし	
						心筋梗塞	290	11	中等度	なし	
						左室不全	303		中等度	なし	
						不安定狭心症	303	15	中等度	なし	
						死亡	351	1	重度	なし	
	4036	76	男	白人	25-50	心室細動	7	1	重度	なし	
						脳出血	31	17	中等度	なし	
	4043	79	女	白人	25-50	待機的血行再建	414	31	軽度	なし	
						心筋梗塞	454	10	中等度	なし	中止
						突然死	512	1	重度	なし	
	4053	76	男	白人	25-50	突然死	335	1	重度	なし	
	4077	77	女	白人	25-50	クレアチニン増加	94	8	中等度	なし	
						血中尿素増加	94	8	中等度	なし	
						低血糖症	114	7	中等度	なし	
						突然死	229	1	重度	なし	
	4087	83	男	白人	25-50	心筋梗塞	17	2	重度	なし	
	4099	71	男	白人	25-50	腹痛	212	21	中等度	なし	
						腹痛	233	1	重度	なし	
						心停止	234	1	重度	なし	
	4105	61	男	ヒスパニック系	25-50	心不全	2	17	重度	なし	
	4252	74	男	白人	25-50	糖尿病	63	12	重度	なし	
						糖尿病	169	48	重度	なし	
						左室不全	181	5	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心筋梗塞	187	30	重度	なし	
	4269	47	男	白人	25-50	新生物	323	110	重度	なし	中止
	4306	75	女	白人	25-50	突然死	191	1	重度	なし	
	4353	61	女	白人	25-50	心房細動	203	3	軽度	なし	
						肺の悪性新生物	408		重度	なし	
	4354	66	男	白人	25-50	不安定狭心症	50	22	重度	なし	
						心不全	71	1	重度	なし	
	4435	69	男	白人	25-50	無力症	2	19	重度	なし	
	4473	57	男	白人	25-50	心停止	46	2	重度	なし	
						低血圧	46	2	重度	なし	
	4483	63	男	白人	25-50	突然死	258	1	重度	なし	
	4494	76	男	ヒスパニック系	25-50	胆嚢炎	2	3	重度	ないとはいえない	
						心不全	4	1	重度	なし	
	4496	75	男	ヒスパニック系	25-50	心室細動	6	1	重度	なし	
	4523	71	女	白人	25-50	突然死	196	1	重度	なし	
	4534	70	男	白人	25-50	突然死	315	1	重度	なし	
	4543	58	女	白人	25-50	失神	67	15	軽度	なし	
						植込み型除細動器挿入	67	15	中等度	なし	
						突然死	252	1	重度	なし	
	4554	58	男	白人	25-50	心筋梗塞	1	1	重度	ないとはいえない	
						心不全	1	1	重度	ないとはいえない	
	4558	55	男	白人	25-50	呼吸困難	35	4	中等度	なし	
						左室不全	35	4	中等度	なし	
						左室不全	40	10	中等度	なし	
						心不全	313	12	中等度	なし	
						心不全	334	4	重度	なし	
						心不全	338	29	重度	なし	
						心筋梗塞	351	1	重度	なし	
						待機的血行再建	356	1	重度	なし	
	4562	87	女	白人	25-50	心不全	32	8	重度	なし	
						心不全	269	13	重度	なし	
						突然死	281	1	重度	なし	
	4574	65	男	白人	25-50	心筋梗塞	2	1	重度	なし	
	4583	72	女	白人	25-50	突然死	252	1	重度	なし	
	4592	51	男	白人	25-50	心筋梗塞	111	2	重度	なし	
	4597	81	男	白人	25-50	心不全	70	5	軽度	なし	
						突然死	91	1	重度	なし	
	4611	57	男	白人	25-50	心不全	38	6	中等度	なし	
						悪性新生物	337	26	中等度	なし	中止
	4641	74	女	白人	25-50	心不全	443	18	重度	なし	
						肺炎	443	18	重度	なし	
	4643	71	男	白人	25-50	間欠性跛行	150	4	軽度	なし	
						糖尿病	150	4	重度	なし	
						心不全	458	3	重度	なし	
	4654	57	男	ヒスパニック系	25-50	心室性頻脈	3	1	重度	なし	
						心室細動	5	1	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心室細動	9	1	重度	なし	
						心室細動	18	1	重度	なし	
						心室細動	20	1	重度	なし	
						心室細動	21	1	重度	なし	
	4657	76	男	ヒスパニック系	25-50	左室不全	1	8	重度	なし	中止
						末梢動脈血栓症	3		中等度	なし	
	4658	83	女	ヒスパニック系	25-50	脳血管障害	21		重度	なし	中止
						心停止	21	1	重度	なし	中止
						肺炎	23		重度	なし	
	4671	73	女	白人	25-50	徐脈	102	10	中等度	なし	
						突然死	141	1	重度	なし	
	4686	65	男	白人	25-50	呼吸困難	4	6	軽度	ないとはいえない	
						心不全	356	51	重度	なし	
	4717	54	男	白人	25-50	突然死	266	1	重度	なし	
	4801	64	女	白人	25-50	突然死	44	1	重度	なし	
	4808	63	男	白人	25-50	心不全	14	1	重度	なし	
	4813	63	女	白人	25-50	突然死	104	1	重度	なし	
	4833	62	女	白人	25-50	心不全	9	1	中等度	なし	
						低血圧	9	1	中等度	なし	
						無力症	15	17	重度	なし	
						心不全	108	1	重度	なし	
						心不全	108	1	重度	なし	
	4849	73	男	白人	25-50	末梢血管障害	118	12	重度	なし	
						肺炎	125	5	重度	なし	
	4869	73	男	白人	25-50	突然死	78	1	重度	なし	
	4898	65	男	ヒスパニック系	25-50	不安定狭心症	15	18	重度	なし	
						吐血	240		重度	なし	
						不安定狭心症	240		重度	なし	
						心停止	242	1	重度	なし	
	4899	61	男	ヒスパニック系	25-50	脳出血	25	1	重度	ないとはいえない	
	4901	77	男	白人	25-50	心停止	1	1	重度	なし	
	4909	69	男	白人	25-50	心不全	13	5	中等度	なし	
						末梢性浮腫	13	5	中等度	なし	
						心不全	22	9	中等度	なし	
						末梢性浮腫	22	9	中等度	なし	
						突然死	169	1	重度	なし	
	4913	79	男	白人	25-50	非心臓性胸痛	20	10	軽度	なし	
						心筋梗塞	39	8	中等度	なし	
						左室不全	144	4	重度	なし	
	4941	59	男	白人	25-50	末梢動脈血栓症	8	172	軽度	なし	
						狭心症	14	1	軽度	なし	
						心不全	16	14	軽度	なし	
						狭心症	179	58	中等度	なし	
						狭心症	250	11	中等度	なし	
						待機的血行再建	250	11	中等度	なし	
						末梢血管障害	250	11	中等度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心筋梗塞	260	1	重度	なし	
	4959	54	女	ヒスパニック系	25-50	待機的血行再建	160	1	重度	なし	
						不安定狭心症	160	1	重度	なし	
						関節炎	213	5	重度	なし	
						不安定狭心症	213	5	重度	なし	
						心筋梗塞	245	9	重度	なし	
						心不全	247	7	重度	なし	
	4961	59	男	白人	25-50	心不全	421	17	重度	なし	
						肺炎	421	17	重度	なし	
	5006	55	男	白人	25-50	突然死	382	1	重度	なし	
	5050	65	男	白人	25-50	心不全	55	4	中等度	なし	
						狭心症	184	3	中等度	なし	
						呼吸困難	184	3	中等度	なし	
						心不全	184	3	中等度	なし	
						心筋梗塞	208	8	重度	なし	
						心不全	219	2	中等度	なし	
						突然死	239	1	重度	なし	
	5069	67	女	白人	25-50	胃炎	26	5	中等度	なし	
						不安定狭心症	29	20	中等度	なし	
						脳血管障害	74	19	重度	なし	
						頭痛	215	11	中等度	なし	
						浮動性めまい	215	11	中等度	なし	
						脳血管障害	270	8	重度	なし	中止
						片麻痺	270	8	重度	なし	中止
	5078	73	男	白人	25-50	突然死	41	1	重度	なし	
	5103	74	男	白人	25-50	不安定狭心症	54	5	中等度	なし	
	5108	83	男	白人	25-50	心不全	-12	49	重度	なし	
						心筋梗塞	37		重度	なし	
	5125	75	男	白人	25-50	心筋梗塞	338	3	重度	なし	
	5158	68	女	白人	25-50	胃炎	1	6	中等度	なし	
						心筋梗塞	156	6	重度	なし	中止
						血液量減少症	161		重度	なし	
						後腹膜出血	161		重度	なし	
						循環虚脱	161		重度	なし	
						心房細動	161		中等度	なし	
	5159	59	女	白人	25-50	貧血	3	2	中等度	なし	
						不安定狭心症	23	4	重度	なし	
						左室不全	40	30	重度	なし	
						心筋梗塞	40	30	重度	なし	
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	43	9	重度	ないとはいえない	中止
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43	9	重度	ないとはいえない	中止
						高ビリルビン血症	43	9	重度	ないとはいえない	
						高ビリルビン血症	43	9	重度	ないとはいえない	
						動脈硬化症	69	1	重度	なし	
	5164	63	女	白人	25-50	突然死	196	1	重度	なし	
	5175	37	男	白人	25-50	心筋梗塞	144	2	重度	なし	

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心不全	144	2	重度	なし	
	5196	76	女	白人	25-50	心筋梗塞	3	7	軽度	なし	
						心筋梗塞	20	3	重度	なし	
						不安定狭心症	33		重度	なし	
						心房細動	36	1	重度	なし	
	5203	66	男	ヒスパニック系	25-50	心室細動	25	1	重度	なし	
	5249	72	男	白人	25-50	心筋梗塞	31	6	中等度	なし	
						呼吸困難	89	121	中等度	ないとはいえない	
						悪性新生物	293		中等度	なし	
						気胸	325		重度	なし	
	5259	81	男	白人	25-50	脳出血	203	2	重度	なし	
	5262	52	男	白人	25-50	心停止	16	1	重度	なし	
	5269	82	男	白人	25-50	狭心症	19	8	重度	なし	
						待機的血行再建	19	8	重度	なし	
						左室不全	188	1	重度	なし	
	5274	77	男	白人	25-50	突然死	3	1	重度	なし	
	5283	81	女	白人	25-50	心不全	120		重度	なし	
						心筋梗塞	353		重度	なし	
	5286	62	女	白人	25-50	脳血管障害	18		重度	なし	中止
	5290	46	男	白人	25-50	循環虚脱	37	3	重度	なし	
						吐血	37	3	重度	なし	
	5301	72	男	白人	25-50	突然死	158	1	重度	なし	中止
	5314	80	男	白人	25-50	突然死	66	1	重度	なし	
	5331	78	女	白人	25-50	冠血管造影	8	2	重度	なし	
						注射部位反応	8	6	中等度	なし	
						貧血	13	3	中等度	なし	
						左室不全	92	11	重度	なし	
						不安定狭心症	92	11	重度	なし	
						不安定狭心症	116	10	重度	なし	
						緊急の血行再建	125	1	重度	なし	
						心不全	125	1	重度	なし	
	5332	90	女	白人	25-50	心不全	29	11	重度	なし	
						狭心症	83	17	中等度	なし	
						狭心症	118	11	中等度	なし	
						心室性不整脈	118	11	中等度	なし	
						心室細動	139	1	重度	なし	
						心室性頻脈	139	1	重度	なし	
						不安定狭心症	139	1	重度	なし	
	5333	60	男	白人	25-50	心筋梗塞	12	4	重度	なし	
						心筋梗塞	287	23	重度	なし	
	5366	73	男	白人	25-50	脳血管障害	26	34	重度	なし	中止
						突然死	59	1	重度	なし	
	5367	88	女	白人	25-50	突然死	240	1	重度	なし	
	5373	63	女	白人	25-50	脳血管障害	32	32	重度	なし	
						脳血管障害	88	7	重度	なし	
	5477	82	男	白人	25-50	脚ブロック	221		重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						狭心症	221		重度	なし	
						呼吸困難	221		重度	なし	
						左室不全	221		重度	なし	
						心不全	221		重度	なし	
						白血球増加症	221		重度	なし	
						腎機能障害	227	9	重度	なし	
						関節痛	230		重度	なし	
						心不全	362	1	重度	なし	
	5481	78	男	白人	25-50	心筋梗塞	170	5	中等度	なし	
						心筋梗塞	176	17	中等度	なし	
						胃腸出血	192	1	重度	なし	
	5497	57	男	白人	25-50	心筋梗塞	309	1	重度	なし	
	5501	71	男	白人	25-50	冠動脈疾患	9	1	重度	なし	
						心不全	9	1	重度	なし	
						腎機能障害	9	1	重度	なし	
	5588	62	男	白人	25-50	失神	8	5	重度	なし	
						心室細動	8	5	重度	なし	
	5627	81	女	白人	25-50	不安定狭心症	199	33	中等度	なし	
						消化不良	239	4	中等度	なし	
						心不全	239	4	重度	なし	
	5647	68	男	白人	25-50	狭心症	239	6	軽度	なし	
						突然死	343	1	重度	なし	
	5693	78	女	白人	25-50	心筋断裂（梗塞後）	2		重度	なし	
	5696	44	男	白人	25-50	心筋梗塞	4	1	重度	なし	
	5702	81	男	白人	25-50	心不全	7	10	重度	なし	
						心不全	17	4	重度	なし	
	5717	81	男	白人	25-50	突然死	136	1	重度	なし	
	5766	68	女	白人	25-50	冠血管造影	14	16	軽度	なし	
						心不全	14	16	軽度	なし	
						心筋梗塞	87	1	重度	なし	
						心不全	87	1	重度	なし	
	5789	63	男	白人	25-50	突然死	286	1	重度	なし	
	5790	65	男	白人	25-50	心筋梗塞	17	13	重度	なし	
	5793	58	男	白人	25-50	悪性新生物	68		重度	なし	
	5801	50	男	白人	25-50	突然死	268	1	重度	なし	
	5806	62	男	白人	25-50	突然死	306	1	重度	ないとはいえない	
	5818	64	女	白人	25-50	低血糖症	301	3	重度	なし	
						肝細胞損傷	342	12	重度	なし	
						便秘	342	12	重度	なし	
						消化器癌	377	20	重度	なし	
	5828	71	男	白人	25-50	突然死	253	1	重度	なし	
	5830	72	男	白人	25-50	心筋梗塞	155	1	重度	なし	
	5834	80	男	白人	25-50	心不全	67	19	中等度	なし	
						心筋虚血	359		重度	なし	
	5881	89	女	白人	25-50	心筋梗塞	2	1	重度	なし	
	5979	77	女	白人	25-50	突然死	320	1	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	5982	67	男	白人	25-50	汎血球減少症	44		重度	なし	
						敗血症	44	70	重度	なし	中止
						顆粒球白血病	44	70	重度	なし	中止
						心不全	100	14	重度	なし	
	6001	70	男	白人	25-50	尿閉	299	24	重度	なし	
						脳血管障害	299	24	重度	なし	
						脳血管障害	335	1	重度	なし	
	6011	54	男	白人	25-50	心筋梗塞	58	4	重度	なし	中止
	6057	76	女	白人	25-50	狭心症	24	24	中等度	なし	
						胸水	65	10	中等度	なし	
						筋緊張低下	75	22	重度	なし	中止
						左室不全	75	22	重度	なし	中止
						事故による骨折	75	22	重度	なし	
						乏尿	75	22	重度	なし	中止
						末梢動脈血栓症	75	22	重度	なし	
	6062	76	女	白人	25-50	左室不全	14	22	重度	なし	
						心筋梗塞	14	22	重度	なし	
						左室不全	235	1	重度	なし	
	6093	71	男	白人	25-50	動脈解離	40		重度	なし	
						動脈瘤	40		重度	なし	
						心不全	66	1	重度	なし	
	6098	66	男	白人	25-50	突然死	325	1	重度	なし	
	6104	73	男	白人	25-50	心不全	9	15	重度	なし	
						低カリウム血症	9	15	重度	なし	
	6107	77	女	白人	25-50	回転性めまい	15	17	中等度	なし	
						心不全	15	17	中等度	なし	
						突然死	49	1	重度	なし	
	6114	61	男	白人	25-50	冠動脈閉塞	9	10	重度	なし	
						心不全	26	1	重度	なし	
	6118	47	男	白人	25-50	冠血管造影	132	8	軽度	なし	
						心停止	219		重度	なし	
	6137	83	男	白人	25-50	高カリウム血症	91	2	中等度	たぶんあり	
						失神寸前の状態	91	2	軽度	なし	
						腎炎	91	2	中等度	たぶんあり	
						アシドーシス	158	4	重度	なし	
						気管支炎	158	4	重度	なし	
						心筋梗塞	158	4	重度	なし	
						肺炎	158	4	重度	なし	
	6143	62	男	ヒスパニック系	25-50	心停止	3	2	重度	ないとはいえない	
	6154	65	女	ヒスパニック系	25-50	くも膜下出血	82	8	重度	なし	
	6168	61	女	白人	25-50	心不全	26	17	重度	なし	
						呼吸困難	75		重度	なし	
						心室細動	104	2	重度	なし	
						心停止	104	2	重度	なし	
	6172	72	男	白人	25-50	気管支炎	2	7	軽度	なし	
						メレナ	115	8	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						吐血	115	8	重度	なし	
						消化不良	153	4	軽度	なし	
						脱水	184	8	中等度	なし	
						胃腸出血	248	17	中等度	なし	
						吐血	285	12	中等度	なし	
						失神	302	1	軽度	なし	
						胃腸出血	302	20	中等度	なし	
						循環虚脱	328		重度	なし	
	6206	55	女	アメリカンインディア	25-50	心筋梗塞	94	4	重度	なし	
						心筋梗塞	99		重度	なし	中止
						脳出血	101	4	重度	なし	
	6226	52	男	白人	25-50	肺水腫	25	1	重度	なし	
	6274	75	男	白人	25-50	左室不全	159	2	重度	なし	
						心筋梗塞	159	2	重度	なし	
	6277	69	男	白人	25-50	腎機能障害	364	20	中等度	なし	
						末梢性虚血	364	20	中等度	なし	
						肺炎	375	9	中等度	なし	
						心不全	378	6	重度	なし	
						低蛋白血症	381	3	中等度	なし	
	6324	61	男	白人	25-50	心不全	48	5	中等度	なし	
						心不全	68	3	中等度	なし	
						レスパイトケア	186	3	軽度	なし	
						心不全	199	2	重度	なし	
	6331	69	男	白人	25-50	脳血管障害	49	6	重度	なし	
						心不全	99	8	重度	なし	
						脳血管障害	99	8	重度	なし	
	6380	70	女	白人	25-50	突然死	291	1	重度	なし	
	6383	75	男	白人	25-50	心筋梗塞	-7	10	重度	なし	
						胃腸出血	1	3	重度	なし	
	6417	76	女	白人	25-50	突然死	33	1	重度	なし	
	6502	70	男	ヒスパニック系	25-50	腎盂腎炎	52	2	中等度	なし	
						心不全	60	5	中等度	なし	
						心不全	77	4	中等度	なし	
						心筋梗塞	166	8	重度	なし	
						不安定狭心症	166	8	重度	なし	
	6518	67	男	白人	25-50	脳出血	133	7	重度	なし	
	6520	80	男	白人	25-50	脳血管障害	12		重度	なし	中止
						脳血管障害	35	1	重度	なし	
	6533	64	女	白人	25-50	消化不良	39	10	重度	なし	
						突然死	48	1	重度	なし	
	6563	58	男	白人	25-50	アシドーシス	9	4	重度	ないとはいえない	中止
						アナフィラキシー様反応	9	4	重度	ないとはいえない	中止
						低血圧	9	4	重度	ないとはいえない	中止
						急性腎不全	11	2	重度	ないとはいえない	
						循環虚脱	12	1	重度	ないとはいえない	
	6570	82	男	白人	25-50	心筋梗塞	3	1	重度	なし	

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心停止	7	1	重度	なし	
						上気道感染	92	3	中等度	なし	
						脳血管障害	250	6	中等度	なし	
						浮動性めまい	288	17	中等度	なし	
						肺の悪性新生物	288	30	中等度	なし	
	6586	66	男	白人	25-50	心筋梗塞	53	10	軽度	なし	
						突然死	156	1	重度	なし	
	6593	66	女	ヒスパニック系	25-50	心不全	1	1	重度	なし	
	6602	65	女	白人	25-50	心筋梗塞	48	38	重度	なし	
	6632	73	女	白人	25-50	腎機能障害	27	10	中等度	なし	
						不安定狭心症	125	4	中等度	なし	
						心筋梗塞	151	12	重度	なし	
						心不全	151	12	重度	なし	
						心不全	171	10	中等度	なし	
						不安定狭心症	171	10	中等度	なし	
						左室不全	223	2	重度	なし	
						心筋梗塞	223	2	重度	なし	
	6652	65	女	白人	25-50	心筋梗塞	163	1	重度	なし	
	6661	74	女	白人	25-50	心不全	112	3	中等度	なし	
						心不全	131	8	中等度	なし	
						狭心症	160	2	中等度	なし	
						心不全	229	5	中等度	なし	
						突然死	252	1	重度	なし	
	6668	73	女	白人	25-50	心房細動	106	2	中等度	なし	
						脳血管障害	107	24	重度	なし	
	6693	74	女	白人	25-50	心不全	31	6	重度	なし	
						心筋梗塞	90	10	重度	なし	
						心筋梗塞	143	10	重度	なし	
						突然死	152	1	重度	なし	
	6708	49	男	ヒスパニック系	25-50	左室不全	42	6	重度	なし	
	6714	82	女	白人	25-50	徐脈	17	1	重度	なし	
						心不全	17	1	重度	なし	
						低血圧	17	1	重度	なし	
	6729	85	男	白人	25-50	ヘルニア	149	8	中等度	なし	
						肺炎	162	28	重度	なし	
						循環虚脱	189	1	重度	なし	
	6797	72	男	ヒスパニック系	25-50	高血糖	3	2	中等度	なし	
						低ナトリウム血症	3	2	中等度	なし	
						非心臓性胸痛	3	2	中等度	なし	
						心停止	245	1	重度	なし	中止
	6841	71	男	白人	25-50	心筋梗塞	7	1	重度	なし	
	6955	61	女	白人	25-50	左室不全	119	1	重度	なし	
						心不全	119	1	重度	なし	
	6985	75	男	白人	25-50	心筋梗塞	24		重度	なし	
						脳血管障害	24		重度	なし	
						突然死	105	1	重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	6990	71	男	白人	25-50	心不全	4	6	重度	なし	
	6994	70	女	白人	25-50	心筋梗塞	14	1	重度	なし	
	7061	68	女	白人	25-50	突然死	280	1	重度	なし	
	7098	54	男	白人	25-50	突然死	206	1	重度	なし	
	7194	84	女	白人	25-50	心室細動	12	1	重度	なし	
						心筋梗塞	12	11	重度	なし	
						心室細動	47	1	重度	なし	
						不整脈	47	1	重度	なし	
	7225	70	男	白人	25-50	待機的血行再建	71	64	重度	なし	
						多臓器不全	75	60	重度	なし	
	7244	67	男	白人	25-50	突然死	64	1	重度	なし	
	7250	52	男	白人	25-50	くも膜下出血	266	8	重度	なし	
						突然死	266	8	重度	なし	
	7289	84	男	白人	25-50	皮膚潰瘍	127	17	中等度	なし	
						動脈硬化症	144	6	重度	なし	
						皮膚潰瘍	144	6	重度	なし	
						心停止	181	1	重度	なし	
	7364	79	女	白人	25-50	突然死	34	1	重度	なし	
	7410	77	女	白人	25-50	突然死	274	1	重度	なし	
	7437	76	女	白人	25-50	脳血管障害	274	2	重度	なし	
	7453	79	女	白人	25-50	左室不全	65	33	重度	なし	
						心筋梗塞	65	33	重度	なし	
						心筋梗塞	161	1	重度	なし	
	7477	68	女	白人	25-50	心不全	59	16	重度	なし	
	7479	53	男	白人	25-50	呼吸不全	176	1	重度	なし	
						心不全	176	1	重度	なし	
	7595	56	男	白人	25-50	突然死	33	1	重度	なし	
	7650	75	女	白人	25-50	狭心症	1	1	重度	なし	
						低血圧	1	2	重度	なし	
						心筋梗塞	2	1	重度	なし	
						心不全	2	1	重度	なし	
	7653	78	男	白人	25-50	全身性浮腫	62	14	中等度	なし	
						全身性浮腫	98	13	中等度	なし	
						心不全	159	1	重度	なし	
	7726	86	男	白人	25-50	皮膚潰瘍	44	8	中等度	なし	
						末梢性虚血	44	8	中等度	なし	
						心筋梗塞	50	2	重度	なし	
	7729	74	女	白人	25-50	心不全	16	29	中等度	なし	
						不安定狭心症	16	29	中等度	なし	
						突然死	152	1	重度	なし	
プラセボ	0005	40	男	白人	0	上室性頻脈	14	1	中等度	なし	
						突然死	32	1	重度	なし	
	0015	47	男	白人	0	肺炎	103	9	重度	なし	
						肺の悪性新生物	111	31	重度	なし	中止
	0031	71	女	白人	0	冠血管造影	57	3	中等度	なし	
						レスパイトケア	92	2	軽度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心筋梗塞	203	32	重度	なし	
						レスパイトケア	366	2	軽度	なし	
						突然死	632	1	重度	なし	
	0034	65	女	白人	0	左室不全	5	1	重度	なし	
						心停止	5	1	重度	なし	
	0037	76	女	白人	0	動脈塞栓症	90	6	重度	なし	
						心不全	95	1	重度	なし	
	0053	72	男	白人	0	呼吸困難	56	5	中等度	なし	
						レスパイトケア	159	28	軽度	なし	
						心不全	230	41	重度	なし	
						突然死	340	1	重度	なし	
	0058	77	男	白人	0	心不全	8	1	重度	なし	
	0062	70	女	白人	0	心房細動	262	2	軽度	なし	
						死亡	772	1	重度	なし	
	0069	75	女	白人	0	左室不全	52	2	重度	なし	
						不安定狭心症	52	2	重度	なし	
						高血圧	52	4	重度	なし	
						突然死	391	1	重度	なし	
	0092	50	男	白人	0	心室性頻脈	163	1	中等度	ないとはいえない	
						突然死	555	1	重度	なし	
	0093	61	男	白人	0	冠動脈疾患	192	3	軽度	なし	
						突然死	257	1	重度	なし	
	0109	57	男	白人	0	蜂巣炎	159	16	重度	なし	
						心不全	253	14	重度	なし	
	0131	68	男	白人	0	心停止	251	1	重度	なし	
	0145	49	男	白人	0	心不全	23	3	重度	なし	
	0148	56	男	白人	0	心室細動	8	1	重度	なし	
						心不全	56	21	重度	なし	
	0158	70	男	白人	0	心筋梗塞	2	8	中等度	なし	
						心房細動	2	8	中等度	なし	
						突然死	441	1	重度	なし	
	0174	68	女	黒人	0	呼吸困難	12	5	中等度	なし	
						月経障害	12	7	重度	なし	中止
						心不全	38	5	中等度	なし	
						心筋症	51	8	中等度	なし	
						膣癌	96	4	重度	なし	
						心不全	114	3	重度	なし	
						循環虚脱	131	1	重度	なし	
						心不全	131	1	重度	なし	
	0185	81	男	白人	0	心不全	9	2	重度	なし	
	0202	79	女	白人	0	心筋梗塞	20	1	重度	なし	
	0221	67	男	白人	0	心筋梗塞	617	1	重度	なし	
	0227	70	女	白人	0	左室不全	31	7	重度	なし	中止
	0243	57	男	白人	0	左室不全	15	2	重度	なし	
	0252	90	女	白人	0	心停止	3		重度	なし	
	0258	77	女	アジア人	0	心不全	63	4	重度	なし	

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心不全	154	4	重度	なし	
						失神	277	1	重度	なし	
						心不全	312	8	重度	なし	
						思考異常	435	2	重度	なし	
						心停止	443	1	重度	なし	
	0272	75	女	白人	0	心筋梗塞	53	1	重度	なし	
						心不全	53	1	重度	なし	
						不安定狭心症	53	1	重度	なし	
	0278	62	女	白人	0	待機的血行再建	27	1	中等度	なし	
						左室不全	27	18	重度	なし	
						心筋梗塞	27	18	重度	なし	
						緊急の血行再建	106	61	重度	なし	
						心筋虚血	106	61	重度	なし	
						突然死	250	1	重度	なし	
	0284	77	男	白人	0	心不全	104	26	中等度	なし	
						心房細動	123	1	軽度	なし	
						心不全	184	45	軽度	なし	
						心不全	251	229	重度	なし	
						播種性血管内凝固	505	19	重度	なし	
	0312	47	男	白人	0	待機的血行再建	86	11	中等度	なし	
						不安定狭心症	86	11	中等度	なし	
						突然死	131	1	重度	なし	
	0313	59	男	白人	0	心室性頻脈	6	1	重度	なし	
						心不全	6	1	重度	なし	
						痙攣	6	1	重度	なし	
	0314	86	女	白人	0	消化不良	75	12	中等度	なし	
						心筋梗塞	260	2	重度	なし	
						心不全	261	4	重度	なし	
						低ナトリウム血症	261	4	重度	なし	
						心不全	368	16	重度	なし	中止
						腎機能障害	368	16	重度	なし	中止
						貧血	368	16	重度	なし	中止
	0318	71	男	白人	0	悪性新生物	704		重度	なし	
						肺の悪性新生物	704	130	重度	なし	中止
						消化器の良性新生物	757	77	中等度	なし	
						新生物	757	77	中等度	なし	
						肺の悪性新生物	833	1	重度	なし	中止
	0322	78	女	白人	0	左室不全	107	8	中等度	なし	
						脳血管障害	124	17	中等度	なし	
						心筋梗塞	602	8	中等度	なし	
						突然死	733	1	重度	なし	中止
	0348	66	男	白人	0	突然死	143	1	重度	なし	
	0351	75	男	白人	0	不安定狭心症	52	4	中等度	なし	
						心筋梗塞	70	14	重度	なし	
						心不全	349	1	重度	なし	
	0363	66	男	白人	0	呼吸困難	6	87	中等度	なし	

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						冠動脈疾患	80	13	重度	なし	
						待機的血行再建	80	13	重度	なし	
						多臓器不全	92	1	重度	なし	中止
	0373	79	女	白人	0	狭心症	37	2	重度	なし	
						呼吸困難	37	4	中等度	なし	
						上気道感染	242	7	中等度	なし	
						心不全	242	7	中等度	なし	
						突然死	315	1	重度	なし	
	0381	53	男	白人	0	失神	18	1	中等度	なし	
						呼吸困難	73	1	重度	なし	
						左室不全	85	6	重度	なし	
						突然死	173	1	重度	なし	
	0383	70	男	白人	0	突然死	73	1	重度	なし	
	0388	51	女	白人	0	突然死	577	1	重度	なし	
	0405	55	男	白人	0	突然死	190	1	重度	なし	
	0419	76	男	白人	0	高血圧	351	1	重度	ないとはいえない	
						脳血管障害	351	98	重度	ないとはいえない	
						片麻痺	351	98	重度	ないとはいえない	
	0423	62	女	白人	0	突然死	43	1	重度	なし	
	0430	73	女	白人	0	末梢性虚血	72	17	重度	なし	
						心不全	590	1	重度	なし	
	0431	75	女	白人	0	吐血	8	1	中等度	なし	
						心筋梗塞	8	2	重度	なし	
						心不全	8	2	重度	なし	
						心房細動	8	2	重度	なし	
	0434	40	男	白人	0	不安定狭心症	138		重度	なし	
						心筋梗塞	138	2	重度	なし	中止
						心筋梗塞	211	1	重度	なし	
	0438	78	男	白人	0	消化不良	50	3	重度	なし	
						気管支炎	83	9	重度	なし	
						心不全	120	7	中等度	なし	
						上室性不整脈	137	21	中等度	なし	
						心不全	174	10	中等度	なし	
						突然死	215	1	重度	なし	
	0448	74	男	白人	0	不安定狭心症	47	17	中等度	なし	
						心筋虚血	84	27	中等度	なし	
						狭心症	119	3	中等度	なし	
						悪性新生物	210	13	中等度	なし	
						肺塞栓症	222	4	重度	なし	
						胃腸出血	225	1	重度	なし	
						循環虚脱	225	1	重度	なし	
	0456	73	男	白人	0	左室不全	21		重度	なし	
						突然死	672	1	重度	なし	
	0461	67	男	白人	0	心不全	79	1	重度	なし	
						待機的血行再建	79	1	重度	なし	
	0477	48	男	白人	0	突然死	670	1	重度	なし	

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	0490	52	男	白人	0	肉腫	122	75	重度	なし	中止
						肉腫	196	1	重度	なし	
	0491	78	女	白人	0	心停止	2	1	重度	なし	
						心不全	2	1	重度	なし	
	0497	67	女	白人	0	待機的血行再建	189	3	軽度	なし	
						不安定狭心症	189	3	中等度	なし	
						突然死	415	1	重度	なし	
	0505	68	女	白人	0	低血圧	2	1	重度	なし	
						脳血管障害	10	12	重度	なし	
						上室性頻脈	15	1	重度	なし	
						昏睡	18	4	重度	なし	中止
	0510	80	女	白人	0	心不全	199	3	重度	なし	
						不安定狭心症	199	6	重度	なし	
						不安定狭心症	730	2	中等度	なし	
						心不全	750	20	中等度	なし	
						不安定狭心症	750	20	中等度	なし	
						冠血管造影	769	1	中等度	なし	
						待機的血行再建	769	1	中等度	なし	
						脳出血	769	1	重度	なし	
	0513	76	女	白人	0	左室不全	353	3	重度	なし	
						心筋梗塞	353	5	重度	なし	
						心停止	556	1	重度	なし	
	0517	85	女	白人	0	突然死	23	1	重度	なし	
	0519	86	女	アジア人	0	不安定狭心症	44	13	中等度	なし	
						失神	463	3	重度	ないとはいえない	
						失神	466		重度	ないとはいえない	
						左室不全	492	6	中等度	なし	
						心筋梗塞	492	6	中等度	なし	
						心不全	497	1	重度	なし	
	0537	80	男	白人	0	事故による外傷	362	13	中等度	なし	
						心不全	368		中等度	なし	
						脳出血	373	2	中等度	なし	
	0551	76	男	白人	0	胆道仙痛	88	21	中等度	なし	
						心不全	730	9	重度	なし	
	0556	85	男	白人	0	心筋梗塞	20	1	重度	なし	
						腎機能障害	20	34	重度	ないとはいえない	
						脳血管障害	27	12	重度	なし	
						肺炎	52	2	重度	なし	
	0557	63	男	ヒスパニック系	0	心筋虚血	58	13	中等度	なし	
						心不全	58	13	中等度	なし	
						心筋梗塞	70	1	重度	なし	
						狭心症	92	4	軽度	なし	
						心筋梗塞	170	9	重度	なし	
						心不全	170	9	重度	なし	
						不安定狭心症	170	9	重度	なし	
						突然死	178	1	重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	0567	66	男	白人	0	心筋梗塞	42	6	重度	なし	
						心不全	42	6	重度	なし	
						心室細動	673		重度	なし	
						突然死	673	1	重度	なし	
	0575	65	女	白人	0	心筋梗塞	246	1	重度	なし	
	0608	71	男	白人	0	心筋梗塞	12	2	重度	なし	
	0622	62	女	白人	0	心筋梗塞	3	1	重度	なし	
	0628	77	男	白人	0	待機的血行再建	44	4	中等度	なし	
						GGT増加	62	315	中等度	なし	
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	62	315	中等度	なし	
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	62	315	中等度	なし	
						血中乳酸脱水素酵素増加	62	315	中等度	なし	
						肝炎	75		中等度	なし	
						不安定狭心症	354	8	軽度	なし	
						左室不全	376	1	重度	なし	
	0638	73	女	ヒスパニック系	0	突然死	25	1	重度	なし	
	0639	63	男	ヒスパニック系	0	脳出血	28	4	重度	なし	中止
	0646	74	男	白人	0	心停止	235	1	重度	なし	
	0651	80	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	2	1	重度	なし	
						腎機能障害	6	56	重度	なし	
						突然死	271	1	重度	なし	
	0655	76	男	白人	0	出血性消化性潰瘍	63	5	重度	なし	
						突然死	67	1	重度	なし	
	0656	79	女	白人	0	冠動脈疾患	46	3	軽度	なし	
						左室不全	46	3	軽度	なし	
						膣癌	554	28	重度	なし	
						膣癌	620	4	重度	なし	
	0657	65	男	白人	0	突然死	21	1	重度	なし	
	0664	50	男	白人	0	心不全	5	6	重度	なし	
						心不全	9	2	重度	なし	中止
	0674	75	男	白人	0	心タンポナーデ	3	1	重度	なし	
	0675	72	男	白人	0	心停止	6	1	重度	なし	
	0680	67	女	白人	0	左室不全	14	1	重度	なし	
						不安定狭心症	14	1	重度	なし	
						気管支炎	14	21	中等度	なし	
						心膜炎	56	18	軽度	なし	
						突然死	133	1	重度	なし	
	0682	71	男	白人	0	心不全	33	7	重度	なし	中止
						心不全	36	4	重度	なし	中止
	0701	68	男	白人	0	心筋梗塞	3	5	重度	なし	
	0705	62	男	白人	0	左室不全	196	5	重度	なし	
						心停止	716	1	重度	ないとはいえない	
	0712	78	女	白人	0	気管支痙攣	150	13	重度	なし	
						肺気腫	567	8	重度	なし	
	0730	55	男	白人	0	緊急の血行再建	3	14	重度	なし	
						心筋梗塞	3	14	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心不全	3	14	重度	なし	
						不安定狭心症	3	14	重度	なし	
						失神	256	2	重度	なし	
						不安定狭心症	459	3	重度	なし	
						不安定狭心症	473	2	重度	なし	
						不安定狭心症	589		重度	なし	
						心筋梗塞	685	7	重度	なし	
						狭心症	717	7	重度	なし	
						水分過負荷	717	7	重度	なし	
						心不全	753	3	重度	なし	
	0737	47	男	白人	0	心筋梗塞	4	1	重度	なし	
	0745	79	男	白人	0	心不全	19	38	中等度	なし	
						末梢性浮腫	19	38	中等度	なし	
						腎機能障害	54	3	重度	なし	中止
	0755	79	女	ヒスパニック系	0	突然死	379	1	重度	なし	
	0757	87	女	白人	0	悪心	23	6	中等度	なし	
						嘔吐	23	6	中等度	なし	
						腎機能障害	26	5	重度	なし	
	0779	60	男	マオリ族	0	冠血管造影	2	1	軽度	なし	
						偽動脈瘤	2	7	重度	なし	
						突然死	10	1	重度	ないとはいえない	
	0801	59	女	白人	0	左室不全	18	9	重度	なし	
						胸水	143	19	中等度	なし	
						呼吸困難	265	41	中等度	なし	
						糖尿病	265	41	中等度	なし	
						心不全	265	47	中等度	なし	
						突然死	346	1	重度	なし	
	0803	59	男	白人	0	うつ病	175	17	重度	なし	
						突然死	191	1	重度	なし	
	0805	68	男	白人	0	心不全	108	9	軽度	なし	
						循環虚脱	217	1	重度	なし	
						吐血	217	1	重度	なし	
	0807	75	男	白人	0	心房細動	139	9	中等度	なし	
						肺炎	139	9	中等度	なし	
						脳血管障害	205	1	重度	なし	
	0810	80	男	白人	0	汎血球減少症	32	204	軽度	なし	
						低カリウム血症	39	8	中等度	なし	
						心不全	120	7	重度	なし	
						狭心症	235	1	重度	なし	
	0811	71	男	白人	0	突然死	5	1	重度	なし	
	0816	63	男	白人	0	突然死	120	1	重度	なし	
	0826	79	女	白人	0	心不全	14	7	重度	なし	中止
						心室性頻脈	20	1	重度	なし	
	0830	78	男	白人	0	心房細動	25	141	中等度	なし	
						僧帽弁閉鎖不全症	25	141	中等度	なし	
						冠動脈疾患	38	128	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						待機的血行再建	38	128	重度	なし	
						消化器癌	70	96	重度	なし	
						心不全	141	25	重度	なし	
						左室不全	165	1	重度	なし	
	0841	74	男	白人	0	心不全	147	7	重度	なし	
						肺気腫	552	5	中等度	なし	
						心筋梗塞	569	13	重度	なし	
	0858	52	男	白人	0	突然死	490	1	重度	ないとはいえない	
	0880	69	男	白人	0	不安定狭心症	11	2	重度	なし	
						突然死	43	1	重度	なし	
	0887	80	女	白人	0	心不全	8	19	重度	なし	
	0905	40	女	混血	0	脳血管障害	5	5	軽度	なし	
						貧血	107		中等度	なし	
						心不全	107	4	中等度	なし	
						心不全	364	6	中等度	なし	
						不安定狭心症	390	5	中等度	なし	
						治験薬投与後の手術	644	3	重度	なし	
						突然死	666	1	重度	なし	
	0909	81	女	白人	0	心不全	23	32	中等度	なし	
	0914	75	男	白人	0	突然死	171	1	重度	なし	
	0918	60	男	白人	0	冠血管造影	62	4	軽度	なし	
						左室不全	64	2	重度	なし	
	0922	75	女	白人	0	心不全	7	9	中等度	なし	
						肝細胞損傷	7	11	中等度	なし	
						心不全	31	34	中等度	なし	
						食道炎	52	1	中等度	なし	
						心不全	86		軽度	なし	
						肺炎	127	6	重度	なし	
	0933	52	男	白人	0	心筋梗塞	24	125	重度	なし	
						心不全	24	125	重度	なし	
						腎機能障害	24	125	重度	ないとはいえない	中止
	0934	52	男	白人	0	突然死	142	1	重度	なし	
	0953	78	男	白人	0	心室性頻脈	2	10	重度	なし	
						急性腎不全	11	1	重度	なし	
						呼吸停止	11	1	重度	なし	
						心不全	11	1	重度	なし	
	0974	71	男	白人	0	傾眠	3	4	中等度	なし	
						徐脈	3	216	中等度	なし	
						呼吸困難	4	3	中等度	なし	
						心筋梗塞	196	20	重度	なし	
						左室不全	196	23	重度	なし	
						突然死	218	1	重度	なし	
	0975	83	女	白人	0	突然死	19	1	重度	なし	
	0977	89	女	白人	0	下痢	18	11	重度	なし	
						事故による外傷	215	1	重度	なし	
	0986	55	男	白人	0	突然死	372	1	重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	0989	74	男	ヒスパニック系	0	喀血	13	3	軽度	なし	
						肺の悪性新生物	746	1	重度	なし	
	1021	64	女	白人	0	突然死	167	1	重度	なし	
	1048	55	男	白人	0	甲状腺機能亢進症	203	16	中等度	なし	
						脳血管障害	238	19	中等度	なし	
						昏睡	474	3	重度	なし	中止
						脳血管障害	474	3	重度	なし	中止
	1051	75	女	白人	0	喀血	101		中等度	なし	
						心不全	102		重度	ないとはいえない	
						胸水	103		重度	なし	
						心筋梗塞	109		重度	ないとはいえない	
						心室細動	109		重度	ないとはいえない	
	1071	65	男	ヒスパニック系	0	突然死	5	1	重度	なし	
	1078	73	女	白人	0	心筋梗塞	1	1	重度	なし	
	1082	79	女	白人	0	脳血管障害	49	104	重度	なし	
	1085	65	男	白人	0	尿路感染	29	22	重度	なし	
						良性前立腺肥大症	29	22	重度	なし	
						不安定狭心症	57	12	重度	なし	
						腎結石症	142	2	重度	なし	
						肺の悪性新生物	563	10	重度	なし	
						骨転移	620	19	重度	なし	
						心筋虚血	723	14	重度	なし	
						心不全	723	14	重度	なし	
						肺の悪性新生物	737	1	重度	なし	
	1090	70	女	白人	0	血腫	174	20	中等度	なし	
						高血圧	180	14	中等度	なし	
						左室不全	180	14	中等度	なし	
						不安定狭心症	385	6	中等度	なし	
						循環虚脱	498	19	重度	なし	
						心室性不整脈	498	19	重度	なし	
	1095	50	男	白人	0	冠血管造影	55	3	軽度	なし	
						心筋梗塞	387	1	重度	なし	
						心不全	387	1	重度	なし	
	1105	71	男	白人	0	心筋梗塞	18	11	中等度	なし	
						心不全	18	11	重度	なし	
						心室性不整脈	29	13	重度	なし	中止
						不安定狭心症	29	13	重度	なし	中止
						心不全	41	1	重度	なし	
	1113	36	男	白人	0	心室細動	6	1	重度	なし	
	1118	46	男	白人	0	胃腸出血	57		重度	なし	
	1122	87	男	白人	0	心不全	9	4	中等度	なし	
						失神	101	2	軽度	なし	
						心不全	333	1	重度	なし	
	1129	63	男	白人	0	心筋梗塞	36	2	重度	なし	
	1130	85	女	白人	0	左室不全	31	1	重度	なし	
	1145	68	男	白人	0	待機的血行再建	5	4	軽度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						肺炎	328	6	重度	なし	
	1151	64	男	白人	0	事故による骨折	56		重度	なし	
						呼吸不全	62	1	重度	なし	
						心室細動	62	1	重度	なし	
						心筋梗塞	62	3	中等度	なし	
						胃腸出血	64	11	中等度	なし	
						左室不全	95	1	重度	なし	
						非心臓性胸痛	95	5	中等度	なし	
						胸水	160		重度	なし	
						心不全	160	3	中等度	なし	
						蜂巣炎	214	26	中等度	なし	
						蜂巣炎	458	30	中等度	なし	
						皮膚潰瘍	581	146	重度	なし	
						陰嚢浮腫	603		重度	なし	
						蜂巣炎	603		中等度	なし	
						末梢性浮腫	603		重度	なし	
						細菌感染	610	10	重度	なし	
						心不全	648	6	重度	なし	
						アシドーシス	718	9	重度	なし	
						血中尿素増加	718	9	重度	なし	
						高カリウム血症	718	9	重度	なし	
						イレウス	721	6	中等度	なし	
						低血圧	721	6	重度	なし	
						呼吸困難	725	2	重度	なし	
						昏睡	726	1	重度	なし	
	1152	88	女	白人	0	帯状疱疹	173	203	中等度	なし	
						心不全	483	6	重度	なし	
						心不全	494	6	重度	なし	
						肺炎	494	6	重度	なし	
						呼吸不全	498	2	重度	なし	
						高カリウム血症	498	2	軽度	なし	
						腎機能障害	498	2	重度	なし	
	1166	62	男	白人	0	突然死	223	1	重度	なし	
	1168	66	女	白人	0	心停止	40	1	重度	なし	
	1171	55	男	白人	0	心室細動	4	1	重度	なし	
	1182	79	男	白人	0	突然死	306	1	重度	なし	
	1198	71	女	白人	0	突然死	16	1	重度	なし	
	1202	82	女	白人	0	左室不全	3	1	重度	なし	
						心筋梗塞	3	1	重度	なし	
	1205	66	男	白人	0	突然死	10	1	重度	なし	
	1211	82	男	白人	0	狭心症	8	12	中等度	なし	
						呼吸困難	8	12	中等度	なし	
						狭心症	166	4	重度	なし	中止
						心停止	167	1	重度	ないとはいえない	
						心不全	168	2	重度	なし	
	1226	60	男	白人	0	心不全	8	12	軽度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心不全	22	5	軽度	なし	
						心不全	35	4	軽度	なし	
						心不全	42	3	軽度	なし	
						心不全	179	37	軽度	なし	
						突然死	519	2	重度	なし	
	1273	81	男	白人	0	脳血管障害	460	23	軽度	なし	
						尿路感染	469	14	重度	なし	
	1276	74	女	白人	0	心筋梗塞	3	9	重度	なし	
						心筋梗塞	66	14	重度	なし	中止
						心筋梗塞	90	11	重度	なし	
						心筋梗塞	114	8	重度	なし	
						心不全	136	10	重度	なし	
	1286	78	女	白人	0	心不全	67	32	重度	なし	
						心筋虚血	120	10	重度	ないとはいえない	
						心筋虚血	173	10	重度	なし	
						心不全	173	10	重度	なし	
						心筋虚血	267	12	軽度	なし	
						突然死	334	1	重度	なし	
	1293	66	男	ヒスパニック系	0	心房細動	8	1	中等度	なし	
						不安定狭心症	8	1	重度	なし	
						心筋梗塞	8	7	重度	なし	
						胸水	16	6	重度	なし	
						呼吸困難	92	5	重度	なし	
						呼吸困難	121	4	重度	なし	
						心筋梗塞	499	7	重度	なし	
						肺炎	499	7	重度	なし	
	1299	53	女	白人	0	心停止	207	1	重度	なし	
	1306	64	女	白人	0	心筋断裂（梗塞後）	1	1	重度	なし	
	1315	70	男	ヒスパニック系	0	突然死	1	1	重度	なし	
	1318	63	男	白人	0	不安定狭心症	57	10	重度	なし	
						不安定狭心症	75	4	重度	なし	
						心房細動	133	3	中等度	なし	
						徐脈	716	1	重度	なし	
						突然死	716	1	重度	なし	
	1322	89	男	白人	0	心不全	8	6	中等度	なし	
						不安定狭心症	8	6	中等度	なし	
						心筋梗塞	516	4	重度	なし	
						心不全	516	4	重度	なし	
	1369	64	男	白人	0	呼吸困難	346	2	重度	なし	
						心不全	346	2	重度	なし	
						左室不全	374	11	重度	なし	
						房室ブロック	374	11	重度	なし	
						肺炎	447	18	重度	なし	
	1371	71	男	白人	0	心筋梗塞	460	4	重度	なし	
						心停止	460	4	重度	なし	
	1386	50	男	アジア人	0	突然死	3	1	重度	なし	

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	1401	77	女	ヒスパニック系	0	心不全	21	220	中等度	なし	
						心不全	240	1	重度	なし	
	1408	84	女	白人	0	呼吸困難	6	1	重度	なし	
						心室性頻脈	10	2	中等度	なし	
						呼吸困難	36	1	重度	なし	
	1409	54	男	白人	0	突然死	320	1	重度	なし	
	1410	73	女	白人	0	心筋梗塞	23	13	重度	なし	
						心筋梗塞	35	31	重度	なし	
						待機的血行再建	35	31	重度	なし	
	1421	67	男	ヒスパニック系	0	不安定狭心症	28	16	重度	なし	
						緊急の血行再建	56	1	重度	なし	
						不安定狭心症	136	8	重度	なし	中止
						突然死	200	1	重度	なし	
	1434	83	女	白人	0	ヘルニア	12	10	重度	なし	
						胃炎	12	10	重度	なし	
						左室不全	50	2	重度	なし	
						心筋梗塞	50	2	重度	なし	
	1435	73	女	白人	0	不全片麻痺	209		重度	なし	
						大脳萎縮	210	281	重度	なし	
						心不全	490	1	重度	なし	
	1472	74	男	白人	0	左室不全	13	3	重度	なし	
						左室不全	37	5	中等度	なし	
						心不全	58	21	中等度	なし	中止
						肝炎	60	19	重度	なし	中止
	1485	62	男	白人	0	突然死	142	1	重度	ないとはいえない	
	1489	81	男	白人	0	心筋梗塞	104		重度	なし	
						不安定狭心症	142		重度	なし	
						左室不全	204	2	中等度	なし	
						心不全	208	8	重度	なし	
						心不全	229	21	中等度	なし	
						高血圧	324	2	重度	なし	
						循環虚脱	325	1	重度	なし	
	1507	87	女	白人	0	心不全	53	1	重度	なし	
	1532	47	男	白人	0	心臓弁膜疾患	153	6	重度	なし	
						僧帽弁閉鎖不全症	153	6	重度	なし	
						大動脈狭窄	153	6	重度	なし	
						事故による外傷	498	1	重度	なし	
	1533	62	男	白人	0	突然死	109	1	重度	なし	
	1539	75	女	白人	0	心筋梗塞	3	1	重度	なし	中止
						胆汁うっ滞性肝炎	3	22	重度	ないとはいえない	
						心不全	22	3	重度	なし	
						心室細動	24	1	重度	なし	
	1564	74	男	白人	0	心停止	2	1	重度	なし	
	1574	64	男	黒人	0	脳出血	23	2	重度	なし	
	1579	72	男	白人	0	心不全	16	1	重度	なし	
						不整脈	16	1	重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	1581	64	男	白人	0	呼吸困難	175	4	軽度	なし	
						脳血管障害	195	18	重度	なし	
	1582	67	女	白人	0	心室性頻脈	4	51	重度	なし	中止
						敗血症	49	15	重度	なし	
						肺炎	49	15	重度	なし	
	1610	68	女	白人	0	心筋梗塞	11	3	重度	なし	
						心不全	11	3	重度	なし	
						房室ブロック	11	3	重度	なし	
	1636	68	男	混血	0	心筋梗塞	92	1	重度	なし	
	1637	58	男	白人	0	左室不全	19	17	中等度	なし	
						待機的血行再建	89	4	軽度	なし	
						突然死	351	1	重度	ないとはいえない	
	1646	63	男	白人	0	肺の悪性新生物	7	25	中等度	なし	
						肺気腫	27	5	重度	なし	
						発熱	27	5	軽度	なし	
						肺の悪性新生物	31	1	重度	なし	
	1648	61	男	白人	0	心筋梗塞	14	10	中等度	なし	
						心不全	14	20	中等度	なし	
						心不全	34	5	中等度	なし	
						心不全	64	18	重度	なし	
						脳血管障害	142	15	重度	なし	
	1665	80	男	白人	0	錯乱状態	14	37	重度	なし	中止
						悪心	23	28	重度	なし	中止
						下痢	23	28	重度	なし	中止
						倦怠感	23	28	重度	なし	中止
						嘔吐	23	28	重度	なし	中止
						気管支炎	38	13	中等度	なし	中止
						呼吸困難	38	13	中等度	なし	中止
						皮膚潰瘍	82	17	中等度	なし	
						肛門直腸障害	82	17	中等度	なし	
						排尿異常	88	45	重度	なし	
						突然死	132	1	重度	なし	
	1672	71	男	白人	0	心筋梗塞	25	2	重度	なし	
						心不全	25	2	重度	なし	
	1673	75	女	白人	0	心不全	10	9	重度	なし	
	1674	77	女	白人	0	心不全	106	1	重度	なし	
						突然死	106	1	重度	なし	
	1683	61	男	白人	0	房室ブロック	1	14	中等度	なし	
						不安定狭心症	42	8	重度	なし	
						不安定狭心症	92		重度	なし	
						胆嚢炎	151	11	重度	なし	
						突然死	301	1	重度	なし	
	1687	80	男		0	呼吸不全	302	1	重度	なし	
	1693	64	男	ヒスパニック系	0	突然死	471	1	重度	なし	
	1697	87	男	白人	0	昏睡	49		重度	なし	
	1711	74	男	白人	0	心筋梗塞	18	5	重度	なし	

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						昏睡	187	1	重度	なし	
						低血糖症	187	1	重度	なし	
						黄疸	188	7	中等度	なし	
						心筋梗塞	190	5	重度	なし	
						悪性新生物	191	4	重度	なし	
	1727	58	男	ヒスパニック系	0	突然死	1	1	重度	なし	
	1754	60	男	アジア人	0	心停止	178	1	重度	なし	
	1762	58	女	白人	0	低酸素症	347	5	中等度	なし	
						肺炎	347	5	中等度	なし	
						突然死	569	1	重度	なし	
	1782	67	女	白人	0	心筋梗塞	137	7	中等度	なし	
						心膜炎	147	8	軽度	なし	
						左室不全	454	13	重度	なし	
						突然死	576	1	重度	なし	
	1846	61	男	白人	0	心不全	143	12	重度	なし	
						突然死	184	1	重度	なし	
	1889	68	男	白人	0	突然死	523	1	重度	なし	
	1892	78	女	白人	0	不安定狭心症	10	19	重度	なし	
						待機的血行再建	14	3	中等度	なし	
						不安定狭心症	431	11	重度	なし	
	1902	73	女	白人	0	不安定狭心症	129		重度	なし	
						心筋梗塞	136	1	重度	なし	
	1930	84	男	白人	0	心室細動	2	1	重度	なし	
	1935	79	女	白人	0	胆嚢炎	5	17	重度	なし	
						不安定狭心症	8	8	重度	なし	
						心筋梗塞	250	2	重度	なし	
	1954	76	男	白人	0	感染	36	31	中等度	なし	
						左室不全	47	3	重度	なし	
						感染	84	43	中等度	なし	
						胃腸出血	274		重度	なし	
						心不全	277	1	重度	なし	
	1955	87	男	白人	0	狭心症	105	1	中等度	なし	
						心不全	157	3	中等度	なし	
						心不全	163	4	重度	なし	
						心不全	184	3	中等度	なし	
						心不全	220	14	重度	なし	
	1976	80	男	白人	0	消化器癌	61		重度	なし	
						消化器癌	61		重度	なし	
	2026	81	男	白人	0	心筋梗塞	4	2	重度	なし	
	2032	73	女	白人	0	心停止	3	1	重度	ないとはいえない	
	2034	74	男	白人	0	不安定狭心症	14	26	重度	なし	
						待機的血行再建	66	16	重度	なし	
						脳血管障害	318	22	重度	なし	中止
	2038	49	男	白人	0	冠動脈疾患	1	367	重度	なし	
						待機的血行再建	2	1	軽度	なし	
						冠血管造影	94	8	軽度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心不全	457	24	中等度	なし	
						心不全	490	41	重度	なし	
						心不全	562		重度	なし	
	2063	59	男	白人	0	心不全	12	2	重度	ないとはいえない	
	2077	64	男	白人	0	心タンポナーデ	3	1	重度	なし	
						心筋断裂（梗塞後）	3	1	重度	なし	
	2098	49	男	白人	0	ヘルニア	572	9	軽度	なし	
						突然死	656	1	重度	なし	
	2143	64	女	白人	0	肺の悪性新生物	365	47	重度	なし	
	2157	76	男	白人	0	突然死	84	1	重度	なし	
	2184	57	男	白人	0	肺の悪性新生物	354	26	中等度	なし	
						背部痛	390	11	重度	なし	
						肺の悪性新生物	390	11	重度	なし	
	2193	64	女	白人	0	心室細動	6	1	重度	なし	
						心停止	6	1	重度	なし	
						心不全	6	1	重度	なし	
	2198	54	男	白人	0	肺臓炎	239	21	重度	なし	
	2204	59	男	白人	0	肺炎	8	15	重度	なし	
						心不全	33	42	重度	なし	中止
	2222	71	男	白人	0	心不全	4	15	重度	なし	
						肝癌	20	43	重度	なし	中止
						心不全	20	43	重度	なし	
	2229	62	男	白人	0	突然死	3	1	重度	なし	
	2252	51	男	白人	0	突然死	170	1	重度	ないとはいえない	
	2273	77	女	白人	0	心筋梗塞	2	2	重度	なし	
						左室不全	2	4	重度	なし	
						不安定狭心症	81	6	中等度	なし	
						心筋梗塞	88	13	重度	なし	
						呼吸停止	114	1	重度	なし	
						心停止	114	1	重度	なし	
						心筋梗塞	114	14	重度	なし	
						心不全	114	14	重度	なし	
						心停止	127	1	重度	なし	
	2287	81	女	白人	0	心房細動	20	36	中等度	なし	
						心筋梗塞	60	11	重度	なし	中止
						心不全	60	11	重度	なし	中止
	2313	82	女	白人	0	脳出血	337	2	重度	なし	
	2325	65	男	白人	0	左室不全	14	1	重度	なし	
	2330	84	男	白人	0	心筋梗塞	14	5	中等度	なし	
						左室不全	41		重度	なし	
						心筋梗塞	41		重度	なし	
						心不全	41		重度	なし	
						突然死	41	1	重度	なし	
	2358	63	男	白人	0	突然死	34	1	重度	なし	
	2363	71	男	白人	0	心不全	35	20	重度	なし	中止
	2364	76	男	白人	0	低酸素症	124	11	中等度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						肺気腫	124	11	中等度	なし	
						不安定狭心症	125	3	中等度	なし	
						胸水	451	15	中等度	なし	
						心不全	451	15	重度	なし	
						肺気腫	451	15	中等度	なし	
						乏尿	451	15	中等度	なし	
						末梢性浮腫	451	15	中等度	なし	
						不安定狭心症	454	12	重度	なし	
	2369	77	女	白人	0	心不全	5	4	重度	なし	
						心不全	18	9	重度	なし	中止
	2381	74	男	白人	0	リンパ性白血病	8	126	重度	なし	中止
						左室不全	129	5	重度	なし	
						心筋梗塞	129	5	重度	なし	
	2388	93	女	白人	0	心筋梗塞	4		重度	なし	
	2392	61	女	白人	0	動脈塞栓症	1	2	重度	なし	
						突然死	7	1	重度	なし	
	2397	58	男	ヒスパニック系	0	突然死	7	1	重度	なし	
	2418	57	男	白人	0	脳血管障害	3	1	軽度	なし	
						死亡	342	1	重度	なし	
	2421	67	男	白人	0	突然死	231	1	重度	ないとはいえない	
	2437	68	女	白人	0	呼吸困難	21		重度	なし	
						冠血管造影	102	1	重度	なし	
						心停止	115		重度	なし	
						突然死	115	1	重度	なし	
	2442	60	男	ヒスパニック系	0	突然死	31	1	重度	なし	
	2453	84	男	白人	0	脳血管障害	3	2	重度	なし	
	2468	81	女	白人	0	左室不全	10	1	重度	なし	
	2484	70	女	白人	0	突然死	34	1	重度	なし	
	2485	74	男	ヒスパニック系	0	腸間膜血栓症	34	1	重度	なし	
	2498	65	女	白人	0	呼吸困難	352	16	重度	なし	
						動悸	352	17	重度	なし	
						末梢性浮腫	352	17	重度	なし	
						心不全	352	24	重度	なし	
						心房細動	352	24	重度	なし	
						狭心症	401	1	重度	なし	
						左室不全	401	1	重度	なし	
						不安定狭心症	401	10	重度	なし	
						狭心症	427	2	重度	なし	
						心不全	427	3	重度	なし	
						冠血管造影	438	1	中等度	なし	
						心房細動	441	2	中等度	なし	
						心房細動	527	2	中等度	なし	
						左室不全	538	1	中等度	なし	
						突然死	550	1	重度	なし	
	2501	63	男	白人	0	突然死	618	1	重度	なし	
	2524	54	男	白人	0	狭心症	232	9	中等度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						狭心症	366	8	中等度	なし	
						心筋梗塞	377	12	中等度	なし	
						狭心症	383	32	重度	なし	中止
						待機的血行再建	383	32	重度	なし	中止
	2535	65	男	白人	0	心停止	2	1	重度	なし	
	2537	85	男	白人	0	心筋梗塞	170	1	重度	なし	
						左室不全	183	2	重度	なし	
						左室不全	214	1	中等度	なし	
						左室不全	231	1	重度	なし	
						呼吸困難	266	1	中等度	なし	
						心筋梗塞	266	5	重度	なし	
						狭心症	272	1	中等度	なし	
						心筋梗塞	288	1	重度	なし	
	2549	77	男	白人	0	突然死	586	1	重度	なし	
	2554	59	男	白人	0	狭心症	130	5	中等度	なし	
						不安定狭心症	140	8	中等度	なし	
						心筋梗塞	355	1	重度	なし	
	2561	72	男	白人	0	失神	140	2	中等度	なし	
						間欠性跛行	167	25	中等度	なし	
						治験薬投与後の手術	167	25	中等度	なし	
						治験薬投与後の手術	198	12	中等度	なし	
						末梢血管障害	243	16	中等度	なし	
						徐脈	286	2	重度	なし	
						低血圧	286	2	重度	なし	
						壊疽	443		重度	なし	
						敗血症性ショック	443	7	重度	なし	中止
						敗血症	449		重度	なし	
	2567	71	男	白人	0	突然死	421	1	重度	なし	
	2573	49	男	白人	0	突然死	183	1	重度	なし	
	2578	74	男	白人	0	心筋梗塞	5	1	重度	なし	
	2585	51	男	白人	0	心不全	331	33	中等度	なし	
						心不全	422	26	中等度	なし	
						壊疽	456	18	重度	なし	中止
						心不全	456	18	中等度	なし	中止
	2593	56	男	白人	0	心不全	54	4	中等度	なし	
						肺塞栓症	210	21	中等度	なし	
						突然死	503	1	重度	なし	
	2608	42	男	白人	0	心膜炎	8	9	重度	なし	
						呼吸困難	19	7	重度	なし	
						上室性頻脈	19	7	重度	なし	
						上室性不整脈	19	7	重度	なし	
						心筋梗塞	25	1	重度	なし	
						心室細動	25	1	重度	なし	
						心室性頻脈	25	1	重度	なし	
	2610	60	男	白人	0	突然死	5	1	重度	なし	
	2661	77	男	白人	0	心室細動	14	1	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	2666	74	男	白人	0	呼吸困難	16	3	重度	たぶんあり	
						肺炎	16	3	重度	ないとはいえない	
	2671	63	男	白人	0	心不全	29	19	重度	なし	
						不安定狭心症	92	26	中等度	なし	
						心不全	170		重度	なし	
						心不全	333	44	重度	なし	
						不安定狭心症	333	44	重度	なし	
						心不全	491	5	重度	なし	
	2702	81	男	白人	0	心筋梗塞	375	11	重度	なし	
						心筋梗塞	472	1	重度	なし	
	2712	43	男	ヒスパニック系	0	心室細動	5	1	重度	なし	
	2719	73	女	白人	0	脳血管障害	103	17	重度	なし	
	2759	74	男	白人	0	心不全	12	1	重度	なし	
	2768	61	男	白人	0	突然死	23	1	重度	なし	
	2783	81	女	白人	0	腎機能障害	55	8	中等度	ないとはいえない	
						腎機能障害	253	9	重度	たぶんあり	中止
						肺炎	330	11	中等度	なし	
						心不全	433	5	重度	なし	
	2803	53	男	白人	0	肺の悪性新生物	152	11	中等度	なし	
						肺の悪性新生物	260	1	重度	なし	
	2813	82	女	白人	0	呼吸困難	128	11	軽度	なし	
						心不全	128	11	重度	なし	
						全身性浮腫	128	11	中等度	なし	
						心不全	166	3	軽度	なし	
						低カリウム血症	251	3	中等度	なし	
						心不全	251	4	重度	なし	
						房室ブロック	258	14	重度	なし	
						脳血管障害	258	30	重度	なし	
						突然死	287	1	重度	なし	
	2818	76	男	白人	0	狭心症	32	5	軽度	なし	
						心不全	126	16	中等度	なし	
						心不全	219	11	中等度	なし	
						動脈瘤	224		中等度	なし	
						心不全	273	1	重度	なし	
	2825	72	男	白人	0	突然死	198	1	重度	なし	
	2858	67	男	白人	0	左室不全	7	2	重度	なし	
						腎機能障害	7	10	重度	ないとはいえない	中止
						左室不全	14	3	重度	なし	
						徐脈	16	1	重度	なし	
						心停止	16	1	重度	なし	
	2860	60	男	白人	0	アシドーシス	17	1	重度	なし	
						高血圧	17	1	重度	なし	
						左室不全	17	1	重度	なし	
						心室細動	17	1	重度	なし	
						心室性頻脈	17	1	重度	なし	
	2882	79	男	白人	0	突然死	5	1	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	2894	64	女	白人	0	呼吸困難	251		重度	なし	
						心筋梗塞	254		重度	なし	
						不安定狭心症	254		重度	なし	
						左室不全	286	18	重度	なし	
						関節痛	324	2	重度	なし	中止
						背部痛	324	2	重度	なし	中止
						非心臓性胸痛	338	17	中等度	なし	中止
						左室不全	357	36	重度	なし	中止
	2910	65	男	白人	0	突然死	47	1	重度	なし	
	2927	73	男	白人	0	心不全	4	2	重度	なし	
						心不全	14	2	重度	なし	
						壊疽	15	32	重度	なし	
						突然死	53	1	重度	ないとはいえない	
	2950	77	男	白人	0	心停止	47	1	重度	なし	
	2953	81	女	白人	0	突然死	5	1	重度	なし	
	2959	53	男	白人	0	突然死	10	1	重度	なし	
	2980	73	男	白人	0	冠血管造影	281	17	軽度	なし	
						敗血症性ショック	373	22	重度	なし	
	2987	79	男	白人	0	心筋虚血	16	3	重度	なし	
						突然死	18	1	重度	なし	中止
	2988	82	女	白人	0	突然死	8	1	重度	なし	
	2993	82	男	白人	0	心不全	124	1	重度	なし	
	2996	71	男	白人	0	左室不全	136	15	重度	なし	
						心筋梗塞	167	2	重度	なし	
						心不全	167	2	重度	なし	
	3012	55	男	白人	0	心不全	145	2	重度	なし	
						突然死	354	1	重度	なし	
	3016	65	男	白人	0	突然死	358	1	重度	なし	
	3018	79	男	白人	0	痛風	3	3	軽度	ないとはいえない	
						下痢	100	5	重度	たぶんあり	
						低血圧	100	5	中等度	ないとはいえない	
						心筋梗塞	166	6	重度	なし	
						心筋梗塞	171	1	重度	なし	
	3022	78	女	白人	0	心筋梗塞	45	2	重度	なし	
	3060	69	女	白人	0	狭心症	4	1	中等度	なし	
						左室不全	126		重度	なし	
						心不全	132	1	重度	なし	
	3083	73	男	白人	0	心不全	23	7	重度	なし	
						腹痛	23	7	重度	なし	
						呼吸困難	178	10	重度	なし	
	3084	79	女	白人	0	脳血管障害	191	8	重度	なし	中止
	3095	78	女	白人	0	直腸出血	150	2	軽度	なし	
						突然死	462	1	重度	なし	
	3096	72	女	白人	0	心不全	10	14	軽度	なし	
						狭心症	36		軽度	なし	
						末梢性虚血	46		重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						突然死	51	1	重度	なし	
	3097	77	男	白人	0	呼吸不全	3	4	中等度	なし	
						心不全	15	5	重度	なし	
						敗血症	15	5	重度	なし	
	3100	65	女	白人	0	高血糖	30	15	中等度	なし	
						左室不全	127	3	重度	なし	
	3102	70	男	白人	0	糖尿病	12	8	軽度	なし	
						突然死	578	1	重度	なし	
	3114	74	男	白人	0	呼吸困難	239	9	重度	なし	
						心筋梗塞	372	2	重度	なし	
	3131	61	女	ヒスパニック系	0	心室細動	26	1	重度	なし	
	3152	75	女	混血	0	心室細動	16	1	重度	なし	
						心停止	16	1	重度	なし	
						突然死	16	1	重度	なし	
	3155	72	女	白人	0	心停止	6	1	重度	なし	中止
						心室性頻脈	76	1	重度	なし	
						突然死	250	1	重度	なし	
	3164	56	男	白人	0	突然死	273	1	重度	なし	
	3175	64	男	白人	0	心筋梗塞	421	10	重度	なし	
	3243	50	女	白人	0	突然死	150	1	重度	なし	
	3248	71	男	白人	0	突然死	128	1	重度	なし	
	3265	73	男	白人	0	壊疽	272	102	重度	なし	
						皮膚潰瘍	272	102	重度	なし	
						冠動脈疾患	322	22	重度	なし	
						待機的血行再建	343	1	重度	なし	
						脳血管障害	373		軽度	なし	
						過敏症	373	1	重度	なし	
						壊疽	398		重度	なし	
						心不全	440	7	重度	なし	
						尿路感染	440	7	中等度	なし	
	3276	78	男	白人	0	心筋梗塞	7	8	中等度	なし	
						心室性不整脈	43	3	重度	なし	
						心停止	43	3	重度	なし	
	3279	69	男	白人	0	突然死	461	1	重度	なし	
	3301	68	男	白人	0	ヘルニア	16	2	重度	なし	
	3322	69	男	白人	0	胃腸出血	3	2	重度	なし	中止
						敗血症性ショック	24	12	重度	なし	中止
	3354	74	女	白人	0	心室細動	3	2	重度	なし	
						心室性頻脈	3	2	重度	なし	
						疲労	139	2	軽度	なし	
						腹痛	187		軽度	なし	
						心不全	420	7	重度	なし	
	3394	52	男	ヒスパニック系	0	脳出血	27	1	重度	なし	
						脳出血	27	1	重度	なし	
	3406	65	男	白人	0	突然死	8	1	重度	なし	
	3414	78	男	白人	0	突然死	3	1	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	3416	75	男	白人	0	心不全	6	6	重度	なし	
						心不全	29	3	重度	なし	
						左室不全	431	1	重度	なし	
	3424	68	女	白人	0	心不全	11	8	重度	なし	
	3425	86	女	白人	0	肺炎	133	9	中等度	なし	
						咳嗽	335		中等度	なし	
						心筋梗塞	335		重度	なし	
						肺炎	335		中等度	なし	
	3426	85	女	白人	0	心不全	-8	18	重度	なし	中止
						心室性頻脈	5	6	重度	なし	
						低血圧	5	6	中等度	なし	
						クレアチニン増加	6	5	中等度	ないとはいえない	中止
						徐脈	6	5	中等度	なし	
	3445	46	女	白人	0	心不全	2	4	重度	なし	
						心室細動	5	1	重度	なし	
						心停止	5	1	重度	なし	
	3458	68	男	白人	0	心筋梗塞	408	1	重度	なし	
						心停止	408	1	重度	なし	
						心不全	408	6	重度	なし	
						肺炎	408	6	重度	なし	
	3472	72	男	白人	0	心停止	3	1	重度	なし	中止
						心室細動	8	1	重度	なし	
	3494	72	男	白人	0	過量投与	25	4	軽度	なし	
						脳血管障害	498	16	重度	なし	
						脳血管障害	514	2	重度	なし	
	3499	67	女	白人	0	突然死	228	1	重度	なし	
	3514	71	男	白人	0	冠血管造影	94	2	中等度	なし	
						冠血管造影	151	4	中等度	なし	
						待機的血行再建	151	4	中等度	なし	
						冠血管造影	256	2	軽度	なし	
						冠動脈疾患	256	2	軽度	なし	
						左室不全	276	6	重度	なし	
						待機的血行再建	288	4	重度	なし	
						心不全	291	1	重度	なし	
	3517	63	男	白人	0	呼吸困難	35	26	中等度	なし	
						心不全	35	26	中等度	なし	
						突然死	411	1	重度	なし	
	3521	48	女	白人	0	不安定狭心症	34	4	中等度	なし	
						冠血管造影	37	22	中等度	なし	中止
						待機的血行再建	57	2	重度	なし	
						左室不全	58	1	重度	なし	
						心筋梗塞	58	1	重度	なし	
	3534	64	女	白人	0	イレウス	90	2	重度	なし	
	3542	63	男	白人	0	突然死	383	1	重度	なし	
	3576	79	男	白人	0	呼吸困難	52	22	中等度	なし	
						心不全	111	9	中等度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						左室不全	210	7	中等度	なし	
						狭心症	380	14	中等度	なし	
						呼吸困難	407	1	重度	なし	
	3584	70	女	白人	0	心筋梗塞	239	3	重度	なし	
						動脈瘤	239	3	重度	なし	
	3596	72	女	混血	0	突然死	45	1	重度	なし	
	3619	57	女	白人	0	心不全	399	9	重度	なし	
						不安定狭心症	399	9	重度	なし	
						心不全	461	66	重度	なし	
						不安定狭心症	461	66	重度	なし	
	3621	44	男	白人	0	緊急の血行再建	-3	1	重度	なし	
						緊急の血行再建	11	1	重度	なし	
						左室不全	16	2	重度	なし	
	3642	66	男	白人	0	低血圧	83	2	重度	なし	
						脳血管障害	105	4	重度	なし	
	3663	70	男	白人	0	突然死	76	1	重度	なし	
	3693	59	女	白人	0	心筋梗塞	15	1	重度	なし	
	3705	59	女	白人	0	死亡	383	1	重度	なし	
	3714	64	男	ムラート	0	狭心症	32		中等度	ないとはいえない	
						心不全	32		重度	ないとはいえない	
						待機的血行再建	42		重度	なし	
						心不全	42	1	重度	ないとはいえない	
	3722	75	女	白人	0	不安定狭心症	53	32	重度	なし	
						不安定狭心症	112	5	重度	なし	
						細菌感染	156	38	重度	なし	
						不安定狭心症	187	7	重度	なし	
						心不全	229	28	重度	なし	
						不安定狭心症	229	28	重度	なし	
						心不全	277	43	重度	なし	
						心不全	320	11	重度	なし	
	3723	82	男	白人	0	不安定狭心症	3	27	重度	なし	
						心不全	35	31	重度	ないとはいえない	
						不安定狭心症	35	31	重度	なし	
	3727	71	女	白人	0	心不全	12	1	重度	なし	
	3744	71	男	白人	0	心筋梗塞	25	11	重度	なし	
						心不全	35		重度	なし	
	3756	63	男	白人	0	突然死	63	1	重度	なし	
	3778	77	男	白人	0	心筋梗塞	8	1	重度	なし	
	3784	40	女	白人	0	心筋梗塞	7	1	重度	なし	
	3790	73	男	白人	0	胃腸出血	3	8	重度	なし	
						突然死	69	1	重度	なし	
	3791	42	男	白人	0	突然死	6	1	重度	なし	
	3801	76	女	黒人	0	腸壊疽	3	5	重度	なし	
	3805	79	男	白人	0	心不全	138	4	重度	なし	
						良性前立腺肥大症	443	22	重度	なし	
						脳血管障害	469	4	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						腎機能障害	484	7	重度	なし	
						心不全	518	23	重度	なし	
	3835	67	男	白人	0	待機的血行再建	38	1	中等度	なし	
						突然死	42	1	重度	なし	
	3836	65	女	白人	0	待機的血行再建	14	1	中等度	なし	
						心不全	31	7	軽度	なし	
						心停止	126	1	重度	なし	
						脳血管障害	126	35	重度	なし	
						腎機能障害	142	5	重度	なし	
						脳出血	160	1	重度	なし	
	3840	43	男	黒人	0	心不全	256	8	重度	なし	
						突然死	269	1	重度	なし	
	3873	72	男	白人	0	心不全	43	5	中等度	なし	中止
						心不全	122	15	重度	なし	
	3882	75	男	白人	0	心不全	112	1	重度	なし	
	3898	52	男	白人	0	心筋梗塞	75	1	重度	なし	
	3901	54	男	白人	0	心筋梗塞	56	1	重度	なし	
	3925	62	男	黒人	0	背部痛	17	7	軽度	なし	
						消化不良	37	7	軽度	なし	
						背部痛	37	7	軽度	なし	
						肺気腫	37	7	軽度	なし	
						突然死	200	1	重度	なし	
	3940	77	男	白人	0	循環虚脱	17	2	重度	なし	
	3941	45	男	黒人	0	心筋梗塞	205	2	重度	なし	
	3944	69	女	ヒスパニック系	0	胃腸出血	11	5	中等度	なし	
						下痢	56	9	重度	なし	
						敗血症	56	9	重度	なし	
						肺炎	56	9	重度	なし	
						嘔吐	56	9	重度	なし	
	3949	78	女	白人	0	心不全	3	1	重度	なし	
	3973	51	男	イタリア人	0	心筋梗塞	181	2	中等度	なし	
						心不全	204	4	中等度	なし	
						心筋梗塞	214	6	重度	なし	
	4014	48	男	白人	0	突然死	10	1	重度	なし	
	4031	38	女	黒人	0	心停止	315	2	重度	なし	
	4040	67	男	白人	0	突然死	19	1	重度	なし	
	4058	61	女	黒人	0	不安定狭心症	8	7	中等度	なし	
						突然死	42	1	重度	なし	
	4060	67	女	混血	0	突然死	102	1	重度	なし	
	4100	66	男	白人	0	突然死	116	1	重度	なし	
	4103	81	男	白人	0	心停止	113	1	重度	なし	
						突然死	113	1	重度	なし	
	4106	75	男	ヒスパニック系	0	糖尿病	131	6	中等度	なし	
						心不全	137	9	中等度	なし	
						肺炎	228	11	中等度	なし	
						心筋梗塞	316	6	重度	なし	

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	4126	78	女	白人	0	顆粒球白血病	91		中等度	なし	
						呼吸困難	150		重度	なし	
						狭心症	150	5	重度	なし	
						心停止	150	5	重度	なし	
	4132	72	男	白人	0	突然死	29	1	重度	なし	
	4153	76	女	白人	0	心筋断裂（梗塞後）	1	1	重度	なし	
	4181	76	男	白人	0	左室不全	4	1	重度	なし	
						心筋梗塞	4	1	重度	なし	
	4206	68	男	白人	0	心筋梗塞	19	1	重度	なし	
	4213	53	女	白人	0	心室細動	41	1	重度	なし	
						心筋梗塞	41	12	重度	なし	
	4231	56	男	白人	0	心不全	123	48	重度	なし	
						待機的血行再建	246	18	中等度	なし	
						心不全	464	4	重度	なし	
	4242	76	女	白人	0	心筋断裂（梗塞後）	12	1	重度	なし	
	4248	69	男	白人	0	突然死	419	1	重度	なし	
	4249	65	女	白人	0	失神	91	1	重度	なし	
						低血圧	91	1	重度	なし	
						突然死	248	1	重度	なし	
	4327	58	女	白人	0	心筋梗塞	88	2	重度	なし	
						心不全	88	2	重度	なし	
						心房細動	88	2	重度	なし	
						腎機能障害	88	2	重度	なし	
						蜂巣炎	88	2	重度	なし	
	4362	54	男	白人	0	心室細動	3	1	中等度	なし	
						突然死	18	1	重度	なし	
	4364	67	男	混血	0	心不全	22	6	中等度	なし	
	4365	77	男	白人	0	狭心症	26	8	中等度	なし	
						心不全	26	8	中等度	なし	
						左室不全	32	2	重度	なし	
						心筋梗塞	32	2	重度	なし	
						心不全	32	2	重度	なし	
	4376	71	男	白人	0	心室性不整脈	314	14	重度	なし	
						心室性頻脈	327	22	重度	なし	
						突然死	443	1	重度	なし	
	4384	62	女	白人	0	心筋梗塞	39	2	重度	なし	
	4389	65	男	白人	0	下痢	367	9	重度	なし	
						低血圧	367	9	重度	なし	
						突然死	391	1	重度	なし	
	4411	81	女	白人	0	心筋梗塞	52	21	重度	なし	
						心不全	184	20	中等度	なし	
						突然死	473	1	重度	なし	
	4412	69	男	白人	0	心房細動	14	5	重度	なし	
						肺炎	14	18	重度	なし	
						心不全	31	1	重度	なし	
	4434	86	女	白人	0	心筋梗塞	36	2	重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						事故による外傷	181		中等度	なし	
						事故による骨折	181		中等度	なし	
						上気道感染	181		中等度	なし	
						心停止	304	1	重度	なし	
	4451	64	男	白人	0	左室不全	238	1	重度	なし	
	4457	73	男	白人	0	左室不全	371	27	重度	なし	
	4465	63	女	白人	0	突然死	10	1	重度	ないとはいえない	
	4472	62	男	ヒスパニック系	0	心筋梗塞	35	1	重度	なし	
						不安定狭心症	35	1	重度	なし	
						突然死	268	1	重度	なし	
	4492	83	女	白人	0	肝細胞損傷	118	18	中等度	なし	
						呼吸困難	118	18	重度	なし	
						腎機能障害	118	18	重度	なし	
						貧血	118	18	中等度	なし	
						心不全	135	1	重度	なし	
	4546	50	男	白人	0	気管支炎	242	14	中等度	なし	
						気管支痙攣	242	14	中等度	なし	
						突然死	326	1	重度	なし	
	4581	72	女	白人	0	徐脈	4	8	重度	なし	
						心不全	4	8	重度	なし	
						腸疾患	4	8	重度	なし	
						低血圧	4	8	重度	なし	
						腹膜炎	5	7	重度	なし	
	4587	53	男	白人	0	心室性頻脈	4	1	重度	なし	
						心室性頻脈	5	1	重度	なし	
						心室性頻脈	10	1	重度	なし	
	4614	63	男	白人	0	尿閉	181		中等度	なし	
						良性前立腺肥大症	181		中等度	なし	
						突然死	190	1	重度	なし	
	4622	61	女	白人	0	心不全	69	7	中等度	なし	
						左室不全	87	5	中等度	なし	
						心不全	105	6	中等度	なし	
						心不全	135	3	重度	なし	
						敗血症	135	3	重度	なし	
	4623	59	男	白人	0	突然死	419	1	重度	なし	
	4629	78	男	白人	0	心筋梗塞	116	7	中等度	なし	
						肺炎	119	3	中等度	なし	
						肺の悪性新生物	128		中等度	なし	
						心不全	243	5	中等度	なし	
						突然死	273	1	重度	なし	
	4646	65	男	白人	0	肺炎	-4	35	重度	なし	
						脳血管障害	23	2	軽度	なし	
						死亡	264	1	重度	なし	
	4659	73	女	ヒスパニック系	0	心不全	4	3	中等度	なし	
						心不全	101	18	重度	なし	中止
						事故による外傷	204	6	中等度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						心筋梗塞	240	5	中等度	なし	
						心不全	278	4	中等度	なし	
						心不全	412	2	重度	なし	
	4680	78	女	白人	0	脳血管障害	25	12	中等度	なし	
						心不全	30		重度	なし	
						肺炎	32	5	重度	なし	中止
	4715	87	女	白人	0	心筋梗塞	94	8	重度	なし	
						心筋梗塞	186	5	重度	なし	
						心不全	186	5	軽度	なし	
						悪心	211		重度	なし	
						食欲減退	211		重度	なし	
						心停止	215	1	重度	なし	
	4746	80	男	白人	0	左室不全	38	6	重度	なし	
						突然死	90	1	重度	なし	
	4751	73	男	白人	0	狭心症	34	10	中等度	なし	
						不安定狭心症	167	23	中等度	なし	
						脳血管障害	258	13	重度	なし	
	4759	40	男	白人	0	低血圧	262	5	軽度	なし	
						不整脈	262	5	軽度	なし	
	4795	75	女	白人	0	心筋梗塞	16	9	重度	なし	
						左室不全	23		重度	なし	
						心不全	24		重度	なし	
						心房細動	24		重度	なし	
						心筋梗塞	24	1	重度	なし	
	4805	61	男	白人	0	突然死	251	1	重度	なし	
	4806	69	男	白人	0	脳血管障害	162	30	重度	なし	
	4810	64	男	白人	0	狭心症	129	5	軽度	なし	
						待機的血行再建	178	5	軽度	なし	
						悪性新生物	262	15	重度	なし	
						悪性新生物	347	2	重度	なし	
	4815	72	女	白人	0	心筋梗塞	132	25	重度	なし	
						心筋梗塞	180	20	軽度	なし	
						心不全	251	19	中等度	なし	
						肝炎	281	23	中等度	なし	
						胆嚢炎	281	23	中等度	なし	
						突然死	354	1	重度	なし	
	4886	85	男		0	心筋梗塞	5	3	重度	なし	中止
						心不全	10	1	重度	なし	
	4894	71	男	白人	0	心筋梗塞	22	12	重度	なし	
						心不全	37	17	重度	なし	
						冠動脈疾患	45	9	重度	なし	
						待機的血行再建	45	9	重度	なし	
						多臓器不全	49		重度	なし	
						心不全	53	1	重度	なし	
	4940	76	男	白人	0	肺塞栓症	-205	215	重度	なし	
						心停止	10	1	重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	4952	71	男	ヒスパニック系	0	狭心症	18	2	中等度	なし	
						心不全	28	12	中等度	なし	
						胃腸出血	119	9	中等度	なし	
						心不全	119	9	中等度	なし	
						心不全	187	15	中等度	なし	
						高血糖	272	2	中等度	なし	
						心不全	387	25	中等度	なし	
						脳血管障害	387	25	中等度	なし	
						心不全	434	1	重度	なし	
	4963	80	女	白人	0	狭心症	16	1	中等度	なし	
						心不全	16	1	中等度	なし	
						心不全	64	1	中等度	なし	
						心不全	83	18	中等度	なし	
						心筋梗塞	131	22	重度	なし	
						突然死	236	1	重度	なし	
	5015	70	女	白人	0	心筋梗塞	107	1	重度	なし	
	5017	49	男	ヒスパニック系	0	失神寸前の状態	116	1	中等度	ないとはいえない	
						心室性不整脈	116	1	中等度	ないとはいえない	
						突然死	198	1	重度	ないとはいえない	
	5018	67	男	ヒスパニック系	0	突然死	190	1	重度	なし	
	5035	72	男	白人	0	高血圧	70	2	重度	なし	
						気管支炎	70	8	重度	なし	
						左室不全	70	8	重度	なし	
						突然死	141	1	重度	なし	
	5055	67	男	東インド人	0	心停止	4	1	重度	なし	
	5058	77	女	ヒスパニック系	0	心不全	240		重度	なし	
						心停止	252	1	重度	なし	
	5075	65	男	ヒスパニック系	0	左室不全	37	5	重度	なし	
						心不全	37	5	重度	なし	
						心不全	312	28	重度	なし	中止
						突然死	391	1	重度	なし	
	5107	72	男	白人	0	心筋梗塞	11	6	重度	なし	
						心筋梗塞	36	26	重度	なし	
						皮膚潰瘍	124		重度	なし	
						血管炎	145		重度	なし	
						心停止	294	1	重度	ないとはいえない	
	5126	70	男	白人	0	突然死	11	1	重度	なし	
	5144	69	女	白人	0	突然死	154	1	重度	なし	
	5157	89	男	白人	0	突然死	11	1	重度	なし	
	5161	77	男	白人	0	不安定狭心症	45	68	重度	なし	
						突然死	115	1	重度	なし	
	5162	70	女	白人	0	突然死	100	1	重度	なし	
	5167	59	男	ヒスパニック系	0	待機的血行再建	231	1	重度	なし	
	5202	39	男	ヒスパニック系	0	突然死	415	1	重度	なし	
	5209	92	女	白人	0	心停止	2	1	重度	なし	
	5268	60	男	混血	0	悪性新生物	256	21	中等度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	5316	79	女	白人	0	心筋梗塞	126	18	重度	なし	
						心室細動	126	18	重度	なし	
						心不全	126	18	重度	なし	
						心房細動	126	18	重度	なし	
						心筋梗塞	208	14	重度	なし	
						心不全	208	14	重度	なし	
						心房細動	208	14	重度	なし	
						心筋梗塞	326	13	重度	なし	中止
	5329	89	男	白人	0	心不全	34	6	中等度	なし	
						狭心症	222	9	軽度	なし	
						突然死	314	1	重度	なし	
	5338	75	女	白人	0	突然死	397	1	重度	ないとはいえない	
	5341	64	男	白人	0	突然死	6	1	重度	なし	
	5353	68	女	ヒスパニック系	0	心障害	8	2	重度	なし	
						心不全	8	2	重度	なし	
	5369	77	男	白人	0	心室細動	2	1	重度	なし	
	5380	72	男	ヒスパニック系	0	心不全	19	6	中等度	なし	
						突然死	368	1	重度	なし	
	5401	82	女	白人	0	突然死	17	1	重度	なし	
	5405	73	男	白人	0	心筋梗塞	147	9	重度	なし	中止
						心不全	147	9	重度	なし	中止
						心不全	157	61	重度	なし	
	5468	48	男	黒人	0	突然死	19	1	重度	なし	
	5479	77	女	白人	0	冠動脈疾患	3	14	中等度	なし	
						腎機能障害	3	14	軽度	なし	
						末梢血管障害	9	8	中等度	なし	
						感染	28	4	重度	なし	
						感染	42	10	重度	なし	
						脳血管障害	241	3	重度	なし	
	5485	80	女	白人	0	心室性頻脈	2	1	重度	ないとはいえない	
	5506	77	女	白人	0	感染性肝炎	80	9	重度	なし	
	5521	54	男	白人	0	突然死	152	1	重度	なし	
	5524	45	男	白人	0	心筋梗塞	45	1	重度	なし	
	5531	62	男	白人	0	不安定狭心症	97	3	重度	なし	
	5536	50	男	白人	0	心筋梗塞	60	8	重度	なし	
						突然死	216	1	重度	なし	
	5546	55	男	ヒスパニック系	0	心不全	25	4	中等度	なし	
						脳血管障害	332	11	重度	なし	
						脳血管障害	349	4	重度	なし	
	5582	79	男	白人	0	待機的血行再建	167	2	中等度	なし	
						偽動脈瘤	178	19	中等度	なし	
						狭心症	178	19	中等度	なし	
						心不全	289	1	重度	なし	
	5606	68	男	白人	0	突然死	9	1	重度	なし	
	5637	46	男	ヒスパニック系	0	脳血管障害	98	1	重度	なし	
						狭心症	128	28	重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						失神	128	28	重度	なし	
						突然死	205	1	重度	なし	
	5645	72	女	白人	0	心不全	11	1	重度	なし	
	5651	77	女	白人	0	心不全	57	22	中等度	なし	
						脳血管障害	115	1	重度	なし	
	5655	72	女	白人	0	心筋梗塞	28	1	重度	なし	
	5666	71	女	アジア人	0	左室不全	4	14	中等度	なし	
						心室性頻脈	13	1	重度	なし	
						心筋断裂（梗塞後）	13	5	重度	なし	
						呼吸不全	16	2	重度	なし	
	5694	69	男	白人	0	突然死	18	1	重度	なし	
	5695	74	女	白人	0	心筋断裂（梗塞後）	4	1	重度	なし	
	5721	83	女	白人	0	突然死	227	1	重度	なし	
	5724	72	男	白人	0	突然死	133	1	重度	なし	
	5753	71	男	白人	0	心不全	17	11	重度	なし	
						心房細動	17	11	重度	なし	
	5770	64	男	ヒスパニック系	0	心停止	4	1	重度	なし	
	5774	69	男	白人	0	心筋梗塞	422	1	重度	なし	
	5803	78	女	白人	0	狭心症	10	1	重度	なし	
						心不全	10	1	重度	なし	
	5809	47	男	白人	0	事故による外傷	96	1	重度	なし	
	5813	51	男	ヒスパニック系	0	突然死	75	1	重度	なし	
	5825	58	男	白人	0	心停止	9	1	重度	なし	
	5838	64	女	白人	0	心不全	189	8	中等度	なし	
						心不全	329	13	中等度	なし	
						心不全	378	1	重度	なし	
	5841	74	男	白人	0	心不全	49	10	重度	なし	
	5858	60	男	白人	0	心筋梗塞	398	1	重度	なし	
						心不全	398	1	重度	なし	
	5882	73	男	白人	0	心室細動	22	1	重度	なし	
						心停止	22	1	重度	なし	
	5884	80	男	白人	0	肺炎	8	9	中等度	なし	
						脳血管障害	25	4	中等度	なし	
						肺炎	29	10	中等度	なし	
						心不全	29	19	中等度	なし	
						不安定狭心症	29	19	中等度	なし	
						心停止	47	1	重度	なし	
	5889	88	女	白人	0	突然死	95	1	重度	なし	
	5910	75	女	白人	0	突然死	46	1	重度	なし	
	5919	71	男	白人	0	蜂巣炎	187	2	中等度	なし	
						突然死	313	1	重度	なし	
	5931	66	女	白人	0	心室細動	18	1	重度	ないとはいえない	
	5969	83	女	白人	0	心不全	66	5	重度	なし	
						突然死	66	5	重度	なし	
	5970	57	男	白人	0	失神	27	3	軽度	なし	
						突然死	45	1	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	5997	80	男	白人	0	肺炎	15	17	重度	なし	
						肝転移	145	95	重度	なし	中止
						肝転移	239	1	重度	なし	
	6014	76	女	白人	0	呼吸困難	8	20	軽度	なし	
						肺塞栓症	27	6	中等度	なし	
						呼吸困難	27	15	重度	なし	
						心筋梗塞	41	1	重度	なし	
	6018	72	女	白人	0	突然死	20	1	重度	なし	
	6044	82	女	白人	0	待機的血行再建	10	8	重度	なし	
						腎機能障害	30	11	重度	なし	
	6055	56	男	白人	0	心室性不整脈	93	1	重度	なし	
						突然死	93	1	重度	なし	
	6056	54	男	白人	0	心室性不整脈	47	1	重度	なし	
						突然死	47	1	重度	なし	
	6071	52	男	ヒスパニック系	0	心不全	15	2	重度	なし	
						心室性頻脈	19	1	重度	なし	
	6073	81	男	白人	0	心筋梗塞	11	15	重度	なし	
						糖尿病	215	11	重度	なし	中止
						肺炎	215	11	重度	なし	
	6094	80	女	白人	0	突然死	91	1	重度	なし	
	6105	58	男	白人	0	脳血管障害	37	5	中等度	なし	
						肺塞栓症	48	9	重度	なし	
						心不全	56	1	重度	なし	
	6129	54	男	ヒスパニック系	0	心室細動	15	1	重度	なし	
	6167	63	女	白人	0	心筋梗塞	10	3	中等度	なし	
						糖尿病	10	3	中等度	なし	
						心不全	28	12	中等度	なし	
						肺炎	31	9	中等度	なし	
						高カリウム血症	33	6	中等度	なし	
	6174	63	男	白人	0	心不全	2	3	重度	なし	
	6181	73	女	黒人	0	左室不全	69	3	重度	なし	
						左室不全	136	36	重度	なし	
						心停止	136	36	重度	なし	
	6215	62	男	白人	0	左室不全	158	5	重度	なし	
						心室性頻脈	158	5	重度	なし	
	6249	71	女	ヒスパニック系	0	狭心症	1	1	重度	なし	
						心筋断裂（梗塞後）	1	1	重度	なし	
	6260	81	男		0	心不全	17	24	重度	なし	中止
						細菌感染	18	23	中等度	なし	
						心不全	40	1	重度	なし	
	6273	75	男	白人	0	心筋梗塞	50	20	重度	なし	
						循環虚脱	138	5	重度	なし	中止
						新生物	138	5	重度	なし	中止
						心筋梗塞	141	4	重度	なし	
	6275	73	女	白人	0	狭心症	3	32	中等度	なし	
						狭心症	37	20	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						左室不全	37	20	重度	なし	
						心不全	155		重度	なし	
	6345	77	女	白人	0	心不全	258	16	中等度	なし	
						突然死	344	1	重度	なし	
	6379	86	男	白人	0	肺炎	148	23	中等度	なし	
						心房細動	197	1	中等度	なし	
						左室不全	197	10	重度	なし	
						心筋梗塞	197	10	重度	なし	
						心室細動	206	1	重度	なし	
	6398	73	女	白人	0	心不全	85	26	中等度	なし	
						突然死	188	1	重度	なし	
	6429	83	男	白人	0	左室不全	9	6	重度	なし	
						呼吸困難	9	322	中等度	なし	
						心房細動	66	1	重度	なし	
						左室不全	255	2	軽度	なし	
						不安定狭心症	255	2	中等度	なし	
						心不全	301	30	重度	なし	
	6499	50	女	白人	0	突然死	7	1	重度	なし	
	6534	79	男	白人	0	心不全	119	19	中等度	なし	
						突然死	155	1	重度	なし	
	6542	72	女	白人	0	心不全	9	33	重度	なし	
						心不全	50	27	重度	なし	
						低血糖症	80	4	重度	なし	
						突然死	119	1	重度	なし	
	6556	45	男	ヒスパニック系	0	心不全	41		重度	なし	中止
						肝硬変	79		重度	なし	
						肝硬変	88	1	重度	なし	
	6573	73	男	白人	0	突然死	27	1	重度	なし	
	6581	73	男	白人	0	心停止	2	1	重度	なし	
	6589	88	女	白人	0	心不全	21	1	重度	なし	
	6603	73	女	白人	0	左室不全	20	1	重度	なし	
	6609	78	男	白人	0	肺炎	34	17	中等度	なし	中止
						末梢性疼痛	92	1	重度	なし	
						呼吸困難	92	2	中等度	なし	
						心房細動	92	2	中等度	なし	
						左室不全	102		重度	なし	
	6630	69	男	白人	0	冠血管造影	111	3	軽度	なし	
						左室不全	181	7	重度	なし	
						心不全	208	4	中等度	なし	
						左室不全	268	2	重度	なし	
	6643	79	女	白人	0	左室不全	7	4	重度	なし	中止
	6673	81	女	白人	0	心筋梗塞	3	2	重度	なし	
	6724	66	男	白人	0	心筋梗塞	40		中等度	なし	
						突然死	87	1	重度	なし	
	6736	77	男	白人	0	心筋梗塞	42	3	重度	なし	
	6757	72	女	白人	0	突然死	321	1	重度	なし	

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
	6782	69	男	白人	0	突然死	157	1	重度	なし	
	6799	58	女	ヒスパニック系	0	死亡	219	1	重度	なし	
	6803	67	男	白人	0	末梢動脈血栓症	136	4	重度	なし	
						心不全	139		重度	なし	
	6821	71	男	白人	0	突然死	11	1	重度	なし	
	6823	79	男	白人	0	心筋梗塞	47		重度	なし	
	6829	82	男	白人	0	呼吸不全	133	1	重度	なし	
	6831	67	女	白人	0	肺塞栓症	100	6	中等度	なし	
						発熱	100	6	中等度	なし	
	6866	69	男	白人	0	突然死	213	1	重度	なし	
	6872	75	女	白人	0	突然死	57	1	重度	なし	
	6906	56	男	白人	0	脳症	14	11	中等度	なし	
						心不全	47	26	重度	なし	
						脳症	47	26	重度	なし	
						突然死	284	1	重度	なし	
	6913	89	男	白人	0	死亡	79	1	重度	なし	
	6945	61	男	白人	0	左室不全	2	1	重度	なし	
						心停止	2	1	重度	なし	
	6961	81	男	白人	0	心筋梗塞	143	55	中等度	なし	
						心不全	143	55	中等度	なし	
						呼吸困難	147	51	重度	なし	
						肺炎	147	51	重度	なし	
						肺気腫	147	51	重度	なし	
						肺炎	204	5	重度	なし	
	6974	65	男	白人	0	心不全	8	6	重度	なし	
	7045	82	女	白人	0	呼吸困難	17		中等度	なし	
						左室不全	17		中等度	なし	
						不安定狭心症	17	10	中等度	なし	
						突然死	28	1	重度	なし	
	7085	90	男	白人	0	脳血管障害	7		中等度	なし	
						紫斑	69		重度	なし	中止
	7089	77	男	白人	0	心不全	77	2	中等度	なし	
						突然死	266	3	重度	なし	中止
	7173	55	男	白人	0	脳血管障害	133	5	中等度	なし	中止
	7187	75	男	白人	0	突然死	73	1	重度	なし	
	7193	54	男	白人	0	冠血管造影	47	17	中等度	なし	
						心筋梗塞	48	16	重度	なし	
						末梢性ニューロパチー	49	24	中等度	なし	
						心筋梗塞	72	1	重度	なし	
	7201	46	女	ヒスパニック系	0	突然死	98	1	重度	なし	
	7241	70	男	白人	0	心筋梗塞	11	1	重度	なし	
	7251	51	男	白人	0	大葉性肺炎	7	7	軽度	なし	
						突然死	15	1	重度	なし	
	7261	73	女	白人	0	左室不全	30	12	重度	なし	
						突然死	61	1	重度	なし	
	7293	58	男	白人	0	高血圧	7	5	重度	なし	

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：EPHESUS試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
						肺炎	21	7	重度	なし	
						左室不全	30	10	重度	なし	
						左室不全	289	1	重度	なし	
	7388	71	男	ヒスパニック系	0	心室性頻脈	7		中等度	なし	
						突然死	15	1	重度	なし	
	7402	56	男	ヒスパニック系	0	動脈瘤	16	3	軽度	なし	
						突然死	158	1	重度	なし	
	7406	81	男	白人	0	待機的血行再建	5	5	中等度	なし	
						心不全	163		中等度	なし	
	7425	63	男	ヒスパニック系	0	虫垂炎	67	5	重度	なし	
	7456	73	男	白人	0	心不全	14	12	重度	なし	
						突然死	177	1	重度	なし	
	7487	77	男	白人	0	突然死	91	1	重度	なし	
	7590	80	男	白人	0	心筋梗塞	269		重度	なし	
	7621	71	女	白人	0	左室不全	12	27	重度	ないとはいえない	
						脳血管障害	14		重度	ないとはいえない	
						左室不全	38		重度	なし	
	7627	82	女	白人	0	突然死	209	1	重度	なし	
	7693	76	男	白人	0	突然死	247	1	重度	なし	
	7741	73	女	白人	0	左室不全	14	1	重度	なし	
						心室細動	14	1	重度	なし	
	7761	78	男	白人	0	突然死	181	1	重度	なし	

Source: IE3-99-02-035試験 Clinical Study Report Appendix 2.1.1, Appendix 3.4.1, Appendix 3.7

重篤な有害事象の一覧：IE3-97-02-011

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
Placebo	253	67	男	白人	肺水腫	6	2	重度	なし	回復	
					肺水腫	23	2	中等度	なし	回復	
					突然死	44	1	重度	なし	回復*	中止
	331	55	男	白人	腎臓痛	7	32	中等度	なし	回復	
	451	54	男	白人	憩室炎	49	4	中等度	ないとはいえない	回復	
					瘻孔	49	4	中等度	ないとはいえない	回復	
	459	85	女	白人	心不全	13	6	重度	なし	回復	
Eplerenone 25 mg QD	007	50	男	白人	狭心症	36	1	重度	なし	回復	
					呼吸困難	86		重度	ないとはいえない	未回復	中止
					浮動性めまい	86		重度	ないとはいえない	未回復	中止
	013	64	男	白人	肺水腫	47	7	重度	なし	回復	
					心不全	59	9	重度	なし	回復	
					心不全	69	17	重度	ないとはいえない	回復	
					脱水	89	3	重度	ないとはいえない	回復	
	056	52	男	黒人	心不全	9	12	重度	なし	回復	
	176	76	男	白人	低血圧	20	9	重度	なし	回復	
	181	72	男	白人	突然死	102		重度	なし		中止
	275	75	女	白人	有害事象なし	73	21	重度	なし	回復	
	499	54	男	白人	心筋梗塞	82	1	重度	なし	回復	中止
					心停止	82	1	重度	なし	回復	中止
	546	55	女	白人	失神	23	1	重度	なし	回復	中止
	554	62	男	白人	心不全	103		中等度	なし	未回復	中止
Eplerenone 25 mg BID	036	48	男	白人	予定されていた手術	17	3	軽度	なし	回復	
	170	38	男	白人	心不全	98	17	重度	なし	回復	
	201	82	男	白人	呼吸困難	7	2	重度	なし	回復	
					心不全	7	2	重度	なし	回復	
					心不全	70	16	重度	なし	回復	
					高窒素血症	85			なし		
	268	64	男	白人	不安定狭心症	105	12	重度	ないとはいえない	回復	
	286	47	女	白人	突然死	92	1	重度	なし	回復*	中止
	433	74	男	白人	細菌感染	105		重度	なし	未回復	
	452	39	男	白人	胆石症	31	1	重度	ないとはいえない	回復	
	493	56	男	白人	低血圧	107	1	重度	たぶんあり	回復	
	706	50	男	白人	過換気	59	2	軽度	ないとはいえない	回復	
Eplerenone 50 mg QD	020	62	女	黒人	心不全	21	15	中等度	ないとはいえない	回復	
	034	87	女	黒人	心不全	106	4	重度	なし	回復	
	059	63	男	黒人	脳血管障害	80	7	軽度	なし	回復	
	087	60	男	白人	胸痛	84	1	重度	なし	回復	
	211	66	男	白人	肺の悪性新生物	51		重度	なし	未回復	
	276	69	男	白人	肺水腫	3	2	重度	なし	回復	
					突然死	22	1	重度	なし	回復*	中止
	454	60	男	白人	脳血管障害	14	18	中等度	ないとはいえない	回復	
Eplerenone 100 mg QD	057	38	男	黒人	上室性頻脈	48	8	軽度	なし	回復	
	197	67	男	白人	悪性新生物	75	8	重度	なし	回復	
	246	63	男	白人	心停止	98	1	重度	なし	回復	中止
	252	62	男	白人	血尿	13	14	重度	なし	回復	

重篤な有害事象の一覧：IE3-97-02-011

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					膀胱癌	42	1	軽度	なし	回復	
	443	46	男	ヒスパニック系	痛風	107	4	中等度	ないとはいえない	回復	
Spironolactone 25 mg QD	052	72	男	黒人	動悸	73	1	重度	ないとはいえない	回復	
	100	59	男	黒人	胸痛	105	3	重度	なし	回復	
	141	44	女	白人	背部痛	6	4	重度	ないとはいえない	回復	
	271	59	男	白人	突然死	38	1	重度	なし	回復*	中止
	350	58	男	白人	脳血管障害	44	3	重度	なし	回復	中止
	369	49	女	白人	低カリウム血症	61	3	重度	ないとはいえない	回復	
					低カリウム血症	80	9	重度	ないとはいえない	回復	
					胃腸障害	111		重度	なし	未回復	
					胃腸障害	111		中等度	なし	未回復	
					低血圧	111		中等度	なし	未回復	
					無力症	111		中等度	なし	未回復	

*当該事象の転帰が死亡時点で既に消失したという観点から，転帰「回復」は回復の意味以外に，当該事象が消失したとの意味を含みます。
Source: Clinical Study Report Appendix 3.3, Appendix 3.16.2

重篤な有害事象の一覧：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
エプレレノン	10021002	72	男	アジア人	25-50	気管支炎	112	21	中等度	なし	回復	なし
	10051003	82	男	アジア人	25-50	うっ血性心不全	120	27	中等度	なし	回復	なし
					25-50	胃癌	155	149	重度	なし	回復	なし
					25-50	胃潰瘍	155	149	中等度	なし	回復	なし
					25-50	術後イレウス	477	6	中等度	なし	回復	なし
	10051004	87	女	アジア人	25-50	脊椎圧迫骨折	1048	73	重度	なし	回復	なし
	10071009	74	女	アジア人	25-50	心不全	63	114	重度	なし	回復	なし
	10081003	78	男	アジア人	25-50	末梢動脈瘤	463	32	中等度	なし	回復	なし
	10081004	63	男	アジア人	25-50	肺の悪性新生物	570		重度	なし	未回復	投与中止
					25-50	骨髄機能不全	587	6	重度	なし	回復	なし
	10081005	86	女	アジア人	25-50	腹膜炎	384	37	重度	なし	回復	一時中止
					25-50	結腸癌	385		重度	なし	未回復	投与中止
	10081010	65	男	アジア人	25-50	心不全	222	9	中等度	なし	回復	投与中止
	10101003	55	男	アジア人	25-50	心不全	715	12	中等度	なし	回復	なし
	10101006	61	男	アジア人	25-50	腰部脊柱管狭窄症	512		中等度	なし	未回復	なし
	10111001	80	男	アジア人	25-50	心不全	868		中等度	なし	未回復	なし
					25-50	遠隔転移を伴う甲状腺癌	1599		重度	なし	未回復	なし
	10111006	75	男	アジア人	25-50	心不全	483	12	中等度	なし	回復	なし
					25-50	心突然死	591		重度	なし	未回復	なし
	10141001	74	男	アジア人	25-50	気管支肺炎	91	16	中等度	なし	回復	なし
					25-50	うっ血性心不全	188	16	中等度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	523	33	重度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	568	21	中等度	なし	回復	なし
					25-50	敗血症	1091	20	重度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	1258		重度	なし	未回復	投与中止
					25-50	敗血症	1296	26	重度	なし	回復	なし
					25-50	敗血症	1480		重度	なし	未回復	なし
	10141003	58	男	アジア人	25-50	心不全	36	75	重度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	373	27	重度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	694	88	重度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	1058	60	中等度	なし	回復	なし
					25-50	糖尿病	1437	20	重度	なし	回復	なし
	10141004	73	男	アジア人	25-50	心不全	154	50	重度	なし	回復	なし
					25-50	狭心症	243	22	中等度	なし	回復	なし
					25-50	脳梗塞	582	506	中等度	あり	回復	なし
					25-50	筋損傷	900	19	中等度	なし	回復	なし
					25-50	頚髄症	992		中等度	なし	未回復	なし
					25-50	心肺停止	1220		重度	なし	未回復	なし
	10141011	86	男	アジア人	25-50	心不全	244	28	中等度	なし	回復	なし
					25-50	肺炎	503	29	重度	なし	回復	なし
	10151003	71	男	アジア人	25-50	心室性頻脈	80	53	中等度	なし	回復	なし
					25-50	慢性心不全	146	72	重度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	255	109	中等度	なし	回復	なし
	10161002	73	女	アジア人	25-50	心不全	961	21	軽度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	1039	85	軽度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	1186	33	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					25-50	脳梗塞	1203	157	重度	なし	回復	投与中止
					25-50	反応性関節炎	1211		中等度	なし	未回復	なし
					25-50	敗血症	1292	68	重度	なし	回復	なし
	10171002	75	男	アジア人	25-50	胃腸炎	81		重度	なし	未回復	投与中止
					25-50	横紋筋融解症	84		重度	あり	未回復	なし
					25-50	多臓器不全	84		重度	なし	未回復	なし
					25-50	播種性血管内凝固	86		重度	なし	未回復	なし
	10211007	62	男	アジア人	25-50	心不全	322	22	中等度	なし	回復	なし
					25-50	胃腸炎	343	12	中等度	なし	回復	なし
					25-50	腎不全	693	47	中等度	なし	回復	なし
					25-50	腎不全	805		中等度	なし	未回復	なし
					25-50	体液貯留	902	16	中等度	なし	回復	なし
					25-50	蛋白漏出性胃腸症	1234	76	中等度	なし	回復	なし
	10241003	75	男	アジア人	25-50	脊柱管狭窄症	373	194	重度	なし	回復	なし
	10241004	78	男	アジア人	25-50	脳梗塞	134	21	重度	なし	回復	投与中止
	10261002	72	男	アジア人	25-50	白内障	584	65	中等度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	759	242	軽度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	1141		中等度	なし	未回復	なし
	10281001	74	男	アジア人	25-50	心房細動	120	38	中等度	なし	回復	なし
					25-50	出血	240	28	重度	なし	回復	一時中止
					25-50	慢性腎臓病	244	13	重度	なし	回復	一時中止
					25-50	肺炎	247	13	重度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	456		中等度	なし	未回復	なし
					25-50	腎不全	483		中等度	なし	未回復	なし
					25-50	心室性頻脈	572	32	重度	なし	回復	一時中止
	10281005	59	男	アジア人	25-50	狭心症	216	213	中等度	なし	回復	なし
	10291002	81	女	アジア人	25-50	心不全	148	6	軽度	なし	回復	なし
					25-50	インフルエンザ	179	8	軽度	なし	回復	なし
	10301004	70	男	アジア人	25-50	肺炎	83	30	中等度	あり	回復	一時中止
					25-50	脳血管発作	1443	10	中等度	あり	回復	なし
	10311001	67	女	アジア人	25-50	心不全	162		重度	なし	未回復	投与中止
					25-50	肺炎	181		中等度	なし	未回復	なし
					25-50	慢性閉塞性肺疾患	181		重度	なし	未回復	なし
	10311005	59	男	アジア人	25-50	心不全	43	19	重度	なし	回復	一時中止
					25-50	心不全	677	21	重度	なし	回復	なし
	10341002	73	男	アジア人	25-50	胸膜炎	6	16	中等度	なし	回復	なし
					25-50	急性心不全	40	13	中等度	なし	回復	なし
					25-50	胸膜炎	125	14	中等度	なし	回復	なし
					25-50	肺の悪性新生物	248	83	軽度	なし	回復	なし
	10351003	80	男	アジア人	25-50	白内障	200	603	軽度	なし	回復	なし
					25-50	白内障	200	806	軽度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	907		中等度	なし	未回復	なし
					25-50	四肢壊死	917	32	重度	なし	回復	なし
					25-50	胃腸出血	923	26	重度	なし	回復	なし
	10401005	76	女	アジア人	25-50	脱水	4	152	中等度	なし	回復	投与中止
					25-50	脊椎圧迫骨折	23	518	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					25-50	急性膵炎	46	11	中等度	なし	回復	なし
					25-50	ブドウ球菌性肺炎	191	25	重度	なし	回復	なし
					25-50	ブドウ球菌性肺炎	333	20	重度	なし	回復	なし
					25-50	ブドウ球菌性肺炎	362	27	重度	なし	回復	なし
					25-50	ブドウ球菌性肺炎	405	49	重度	なし	回復	なし
					25-50	ブドウ球菌性肺炎	526	28	重度	なし	回復	なし
					25-50	ブドウ球菌性肺炎	590	25	重度	なし	回復	なし
					25-50	ブドウ球菌性肺炎	620	66	重度	なし	回復	なし
					25-50	ブドウ球菌性肺炎	694		重度	なし	未回復	なし
	10451002	62	男	アジア人	25-50	上腹部痛	307	97	中等度	なし	回復	なし
					25-50	出血性素因	928		軽度	なし	未回復	なし
					25-50	心不全	928		中等度	なし	未回復	なし
	10461003	62	男	アジア人	25-50	網膜剥離	827		中等度	なし	未回復	なし
	10471002	67	男	アジア人	25-50	心室細動	122	27	重度	なし	回復	なし
					25-50	心室性頻脈	122	27	重度	なし	回復	なし
					25-50	貧血	164	49	重度	なし	回復	一時中止
					25-50	心不全	176	37	重度	なし	回復	なし
					25-50	気胸	180	10	重度	なし	回復	なし
					25-50	気胸	196	37	重度	あり	回復	なし
					25-50	心不全	257		重度	なし	未回復	なし
					25-50	敗血症	257		重度	なし	未回復	一時中止
					25-50	播種性血管内凝固	258		重度	なし	未回復	なし
	10471008	61	男	アジア人	25-50	心不全	48	101	中等度	なし	回復	なし
	10501002	83	女	アジア人	25-50	くも膜下出血	124		重度	なし	未回復	投与中止
	10501004	86	男	アジア人	25-50	心不全	917	19	中等度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	952	84	中等度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	1055	81	中等度	なし	回復	なし
	10521002	58	女	アジア人	25-50	心サルコイドーシス	1111		重度	なし	未回復	投与中止
	10541007	75	男	アジア人	25-50	心室性頻脈	569	59	重度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	586	42	中等度	なし	回復	なし
	10551002	63	男	アジア人	25-50	慢性心不全	62	26	中等度	なし	回復	なし
					25-50	慢性心不全	96	41	中等度	なし	回復	なし
	10581008	69	男	アジア人	25-50	大腸ポリープ	1156	9	軽度	なし	回復	なし
	10621002	71	男	アジア人	25-50	膀胱癌	67	634	軽度	なし	回復	なし
	10621003	76	男	アジア人	25-50	心筋梗塞	497		重度	なし	未回復	なし
	10621004	59	男	アジア人	25-50	冠動脈狭窄	252	30	軽度	なし	回復	なし
	10631003	65	男	アジア人	25-50	心不全	159	35	中等度	なし	回復	なし
	10631005	76	男	アジア人	25-50	突然死	601		重度	なし	未回復	なし
	10641001	57	男	アジア人	25-50	胸部不快感	34	4	軽度	なし	回復	なし
	10641003	66	男	アジア人	25-50	心不全	298		重度	なし	未回復	なし
	10651004	74	女	アジア人	25-50	心不全	246	29	中等度	なし	回復	なし
					25-50	うっ血性心筋症	511	113	中等度	なし	回復	なし
					25-50	心不全	511	113	中等度	なし	回復	なし
	10651005	75	男	アジア人	25-50	心室性頻脈	315		重度	なし	未回復	一時中止
					25-50	心不全	381		重度	なし	未回復	投与中止
	10681013	83	男	アジア人	25-50	冠動脈狭窄	353	17	軽度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
プラセボ	10021001	65	男	アジア人	0	心房細動	5	57	重度	なし	回復	一時中止
	10021003	77	男	アジア人	0	心突然死	692		重度	あり	未回復	なし
	10051005	63	男	アジア人	0	心不全	28	22	中等度	なし	回復	投与中止
					0	うっ血性心不全	329	43	中等度	なし	回復	なし
	10061001	59	男	アジア人	0	徐脈	333	3	中等度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	333	3	軽度	なし	回復	なし
					0	低血圧	333	3	中等度	なし	回復	なし
	10061005	75	男	アジア人	0	不整脈	13	39	中等度	なし	回復	なし
					0	医療機器関連感染	799	103	中等度	なし	回復	投与中止
	10071004	75	女	アジア人	0	うっ血性心不全	433	4	中等度	なし	回復	投与中止
					0	睡眠時無呼吸症候群	435		軽度	なし	未回復	なし
	10071006	75	男	アジア人	0	細菌性心内膜炎	518	53	重度	なし	回復	なし
	10081001	78	男	アジア人	0	慢性心不全	1347	23	重度	なし	回復	なし
	10091002	66	女	アジア人	0	腎機能障害	483	703	中等度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	558	628	軽度	なし	回復	なし
					0	白内障	936	296	軽度	なし	回復	なし
					0	腎不全	1130	56	重度	なし	回復	投与中止
	10101002	88	男	アジア人	0	肺の悪性新生物	151		重度	なし	未回復	なし
	10101009	60	男	アジア人	0	心不全	114	5	中等度	なし	回復	なし
	10111002	70	男	アジア人	0	再発食道癌	695		重度	なし	未回復	投与中止
					0	骨転移	709		重度	なし	未回復	なし
					0	誤嚥性肺炎	890		重度	なし	未回復	なし
	10131001	64	男	アジア人	0	心臓内血栓	273		軽度	なし	未回復	なし
					0	筋肉内出血	293	45	重度	なし	回復	なし
					0	播種性結核	991		重度	なし	未回復	投与中止
					0	胃腸出血	994		重度	なし	未回復	なし
	10131002	74	男	アジア人	0	心不全	138	37	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	257	36	中等度	なし	回復	投与中止
	10141002	72	男	アジア人	0	心室性頻脈	330	112	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	330	112	中等度	なし	回復	なし
					0	胃腸炎	729	31	中等度	なし	回復	なし
					0	末梢動脈閉塞性疾患	784		重度	なし	未回復	投与中止
					0	胆嚢炎	796	46	重度	なし	回復	なし
	10141005	67	男	アジア人	0	心不全	12	167	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	300	9	中等度	なし	回復	なし
					0	交通事故	345	5	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	363	31	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	442	7	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	643	47	軽度	なし	回復	なし
					0	心室細動	781	36	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1041	47	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1094	14	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1161	25	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1188	48	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1237		重度	なし	未回復	なし
	10141010	83	男	アジア人	0	虫垂炎	714	20	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	10161003	78	男	アジア人	0	白内障	215	10	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	799		中等度	なし	未回復	投与中止
					0	脳挫傷	1213		重度	なし	未回復	なし
	10171001	67	女	アジア人	0	細菌性肺炎	390	22	中等度	なし	回復	一時中止
					0	脳梗塞	1035		重度	なし	未回復	投与中止
	10211010	64	女	アジア人	0	肺炎	85	6	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	161	10	重度	なし	回復	なし
					0	血圧低下	281	9	軽度	なし	回復	なし
					0	器質化肺炎	455	176	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	515	131	重度	なし	回復	投与中止
					0	僧帽弁閉鎖不全症	580	66	重度	なし	回復	なし
	10211012	71	男	アジア人	0	心不全	250	137	中等度	なし	回復	なし
	10211014	62	男	アジア人	0	脳梗塞	895		中等度	なし	未回復	なし
					0	胆嚢炎	902	71	中等度	なし	回復	なし
	10231001	75	男	アジア人	0	狭心症	112		中等度	あり	未回復	なし
	10231002	68	男	アジア人	0	心不全	28	29	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	70	14	軽度	なし	回復	なし
					0	鼠径ヘルニア	763	127	中等度	なし	回復	なし
					0	急性腎不全	1032	26	中等度	あり	回復	一時中止
					0	肺炎	1032	26	中等度	なし	回復	一時中止
	10281002	55	男	アジア人	0	心室性頻脈	18	17	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	57	139	中等度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	82	6	中等度	なし	回復	なし
	10291001	59	男	アジア人	0	一過性脳虚血発作	275	1	中等度	なし	回復	なし
					0	失神	344	8	中等度	あり	回復	なし
	10301002	69	男	アジア人	0	心不全	1204	55	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1431	29	重度	なし	回復	なし
	10301007	77	男	アジア人	0	心不全	848	22	重度	なし	回復	なし
	10311003	78	男	アジア人	0	心不全	312	122	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1105		中等度	なし	未回復	なし
	10311004	89	男	アジア人	0	心不全	8	31	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	135	49	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	184		重度	なし	未回復	一時中止
	10331001	65	男	アジア人	0	脳出血	792	1	重度	なし	回復	なし
	10351001	55	男	アジア人	0	腎機能障害	280		軽度	あり	未回復	投与中止
					0	心不全	927	49	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	1148	14	中等度	なし	回復	なし
					0	肺炎	1148	14	重度	なし	回復	一時中止
	10351004	65	男	アジア人	0	白内障	1093	58	軽度	なし	回復	なし
					0	白内障	1093	93	軽度	なし	回復	なし
	10361001	71	男	アジア人	0	心不全	49	15	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	621	183	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1057	22	中等度	なし	回復	なし
	10371002	76	男	アジア人	0	出血性胃潰瘍	97	19	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1120	31	中等度	なし	回復	なし
					0	胃腸出血	1129	22	中等度	なし	回復	一時中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	10391004	66	男	アジア人	0	心不全	787	10	中等度	なし	回復	なし
	10401003	63	男	アジア人	0	心不全	110	24	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	400	13	中等度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	1171	22	重度	なし	回復	なし
	10411001	67	男	アジア人	0	蜂巣炎	559	318	中等度	なし	回復	なし
					0	医療機器関連感染	655	222	中等度	なし	回復	なし
	10431001	60	女	アジア人	0	心不全	815	15	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	1003	11	重度	なし	回復	なし
	10431003	64	男	アジア人	0	大腸腺腫	377	79	軽度	なし	回復	なし
					0	前立腺癌	856		重度	なし	未回復	なし
	10451001	68	男	アジア人	0	肺炎	71	22	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	401		中等度	なし	未回復	なし
					0	胆嚢炎	474		軽度	なし	未回復	なし
	10471004	66	男	アジア人	0	意識消失	490	1	中等度	あり	回復	なし
					0	頚椎部脊髄損傷	490		重度	なし	未回復	なし
					0	脊椎炎性脊髄症	490		重度	なし	未回復	なし
	10481002	76	女	アジア人	0	大腿骨骨折	925	94	中等度	なし	回復	なし
	10481003	74	男	アジア人	0	心不全	511	27	重度	なし	回復	投与中止
	10491005	60	男	アジア人	0	糖尿病	204	123	中等度	あり	回復	一時中止
	10501001	84	女	アジア人	0	倦怠感	519	20	重度	なし	回復	なし
					0	細菌性肺炎	784	8	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1075	4	中等度	なし	回復	なし
					0	代謝性アシドーシス	1139	7	軽度	なし	回復	なし
					0	狭心症	1358	58	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	1358	95	中等度	なし	回復	なし
	10511001	68	男	アジア人	0	心不全	204		重度	なし	未回復	投与中止
	10521001	75	男	アジア人	0	上気道の炎症	394	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	398	11	中等度	なし	回復	なし
	10531001	64	女	アジア人	0	直腸癌	55		重度	なし	未回復	投与中止
	10541003	70	男	アジア人	0	心不全	29	20	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	400	218	中等度	なし	回復	投与中止
	10541006	63	男	アジア人	0	糖尿病	862	14	軽度	なし	回復	なし
	10561001	85	女	アジア人	0	心不全	151	25	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	224	43	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	398		重度	なし	未回復	なし
	10581005	62	男	アジア人	0	心房粗動	55	8	軽度	なし	回復	なし
	10601001	68	女	アジア人	0	不安定狭心症	212	3	重度	なし	回復	なし
					0	胸痛	1199	6	軽度	なし	回復	なし
	10601004	63	男	アジア人	0	狭心症	197		中等度	なし	未回復	なし
	10631001	75	男	アジア人	0	心房細動	57	25	軽度	なし	回復	なし
					0	肺炎	584	14	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	631	31	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	692	20	中等度	なし	回復	なし
					0	狭心症	723	1	軽度	なし	回復	なし
	10641005	68	男	アジア人	0	胸部不快感	742		中等度	なし	未回復	なし
	10651001	78	男	アジア人	0	心不全	695	57	中等度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	10651006	62	男	アジア人	0	肺の悪性新生物	357		中等度	なし	未回復	なし
	10681001	79	男	アジア人	0	末梢動脈閉塞性疾患	154	22	中等度	なし	回復	なし
					0	冠動脈狭窄	154	57	中等度	なし	回復	なし
	10681003	72	男	アジア人	0	心不全	2	25	中等度	なし	回復	一時中止
					0	遠隔転移を伴う前立腺癌	329		中等度	なし	未回復	投与中止
	10681005	56	男	アジア人	0	心突然死	502	1	重度	あり	回復*	なし
	10681006	67	女	アジア人	0	小脳梗塞	201	59	重度	なし	回復	なし
	10681012	64	男	アジア人	0	冠動脈狭窄	378	16	軽度	なし	回復	なし
	10681015	77	男	アジア人	0	腎盂腎炎	61	10	重度	なし	回復	なし

*当該事象の転帰が死亡時点で既に消失したという観点から，転帰「回復」は回復の意味以外に，当該事象が消失したとの意味を含みます。
Source: A6141114試験 Clinical Study Report Table 16.2.7.1

死亡例の一覧：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
エプレレノン	10081004	63	男	アジア人	25-50	肺の悪性新生物	570		重度	なし	投与中止
	10081005	86	女	アジア人	25-50	結腸癌	385		重度	なし	投与中止
	10111006	75	男	アジア人	25-50	心突然死	591		重度	なし	なし
	10141001	74	男	アジア人	25-50	心不全	224	76	中等度	なし	なし
					25-50	心不全	523	33	重度	なし	なし
					25-50	心不全	568	21	中等度	なし	なし
					25-50	心不全	880	9	中等度	なし	なし
					25-50	心不全	1092	19	重度	なし	なし
					25-50	心不全	1258		重度	なし	投与中止
	10141004	73	男	アジア人	25-50	心肺停止	1220		重度	なし	なし
	10171002	75	男	アジア人	25-50	胃腸炎	81		重度	なし	投与中止
					25-50	横紋筋融解症	84		重度	あり	なし
					25-50	多臓器不全	84		重度	なし	なし
					25-50	播種性血管内凝固	86		重度	なし	なし
	10311001	67	女	アジア人	25-50	心不全	162		重度	なし	投与中止
	10351003	80	男	アジア人	25-50	心不全	907		中等度	なし	なし
	10401005	76	女	アジア人	25-50	ブドウ球菌性肺炎	694		重度	なし	なし
	10451002	62	男	アジア人	25-50	心不全	27	323	重度	あり	なし
					25-50	心不全	928		中等度	なし	なし
	10471002	67	男	アジア人	25-50	心不全	176	37	重度	なし	なし
					25-50	心不全	257		重度	なし	なし
					25-50	敗血症	257		重度	なし	一時中止
					25-50	播種性血管内凝固	258		重度	なし	なし
	10501002	83	女	アジア人	25-50	くも膜下出血	124		重度	なし	投与中止
	10521002	58	女	アジア人	25-50	心サルコイドーシス	1111		重度	なし	投与中止
	10621003	76	男	アジア人	25-50	心筋梗塞	497		重度	なし	なし
	10631005	76	男	アジア人	25-50	突然死	601		重度	なし	なし
	10641003	66	男	アジア人	25-50	心不全	298		重度	なし	なし
	10651005	75	男	アジア人	25-50	心不全	381		重度	なし	投与中止
プラセボ	10021003	77	男	アジア人	0	心突然死	692		重度	あり	なし
	10101002	88	男	アジア人	0	肺の悪性新生物	151		重度	なし	なし
	10111002	70	男	アジア人	0	再発食道癌	695		重度	なし	投与中止
					0	骨転移	709		重度	なし	なし
	10131001	64	男	アジア人	0	播種性結核	991		重度	なし	投与中止
	10141005	67	男	アジア人	0	心不全	12	167	重度	なし	なし
					0	心不全	188	7	中等度	なし	なし
					0	心不全	243	4	中等度	なし	なし
					0	心不全	300	9	中等度	なし	なし
					0	心不全	363	31	中等度	なし	なし
					0	心不全	442	7	中等度	なし	なし
					0	心不全	643	47	軽度	なし	なし
					0	心不全	951	52	中等度	なし	なし
					0	心不全	1041	47	重度	なし	なし
					0	心不全	1094	14	重度	なし	なし
					0	心不全	1161	25	重度	なし	なし
					0	心不全	1188	48	重度	なし	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
					0	心不全	1237		重度	なし	なし
	10161003	78	男	アジア人	0	脳挫傷	1213		重度	なし	なし
	10311004	89	男	アジア人	0	心不全	8	31	中等度	なし	なし
					0	心不全	135	49	重度	なし	なし
					0	心不全	184		重度	なし	一時中止
	10331001	65	男	アジア人	0	脳出血	792	1	重度	なし	なし
	10451001	68	男	アジア人	0	心不全	401		中等度	なし	なし
	10681005	56	男	アジア人	0	心突然死	502	1	重度	あり	なし

Source: A6141114試験 Clinical Study Report Table 14.3.2.1, Table 16.2.7.1

死亡例の一覧（追加照会事項（平成28年9月6日受領）回答版）：A6141114試験

投与群	被験者番号	Cause of Death [a]	重篤な有害事象[b] (MedDRA基本語)	発現日	重症度	因果関係	治験薬 の処置
エプレレノン	10081004	肺癌	肺の悪性新生物	570	重度	なし	投与中止
	10081005	下行結腸癌	結腸癌	385	重度	なし	投与中止
	10111006	心突然死	心突然死	591	重度	なし	なし
	10141001	心不全増悪	心不全	1258	重度	なし	投与中止
	10141004	心肺停止	心肺停止	1220	重度	なし	なし
	10171002	横紋筋融解症	横紋筋融解症	84	重度	あり[c]	なし
		胃腸炎	胃腸炎	81	重度	なし	投与中止
		多臓器不全	多臓器不全	84	重度	なし	なし
		播種性血管内凝固	播種性血管内凝固	86	重度	なし	なし
	10311001	心不全の悪化	心不全	162	重度	なし	投与中止
		肺気腫	慢性閉塞性肺疾患	181	重度	なし	なし
	10351003	心不全悪化に関連する心室性頻脈／心室細動	心不全	907	中等度	なし	なし
	10401005	肺炎	ブドウ球菌性肺炎	694	重度	なし	なし
	10451002	心不全の悪化	心不全	928	中等度	なし	なし
	10471002	心不全増悪	心不全	257	重度	なし	なし
		敗血症	敗血症	257	重度	なし	一時中止
		播種性血管内凝固	播種性血管内凝固	258	重度	なし	なし
	10501002	くも膜下出血	くも膜下出血	124	重度	なし	投与中止
	10521002	心サルコイドーシスの悪化	心サルコイドーシス	1111	重度	なし	投与中止
	10621003	急性心筋梗塞	心筋梗塞	497	重度	なし	なし
	10631005	不明	突然死	601	重度	なし	なし
	10641003	慢性心不全増悪	心不全	298	重度	なし	なし
	10651005	心不全増悪	心不全	381	重度	なし	投与中止
プラセボ	10021003	心突然死	心突然死	692	重度	あり[c]	なし
	10101002	肺癌	肺の悪性新生物	151	重度	なし	なし
	10111002	再発食道癌による全身転移（骨転移）	再発食道癌	695	重度	なし	投与中止
			骨転移	709	重度	なし	なし
	10131001	粟粒結核	播種性結核	991	重度	なし	投与中止
	10141005	心不全増悪	心不全	1237	重度	なし	なし
	10161003	くも膜下出血	脳挫傷	1213	重度	なし	なし
	10311004	心肥大，疾患進行，心不全	心不全	184	重度	なし	一時中止
	10331001	小脳出血	脳出血	792	重度	なし	なし
	10451001	うっ血性心不全，心停止，心不全の悪化，呼吸停止	心不全	401	中等度	なし	なし
		軽度慢性胆嚢炎	胆嚢炎	474	軽度	なし	なし
	10681005	心疾患	心突然死	502	重度	あり[c]	なし

Source: CTD 2.7.6.5.4, CTD 2.7.4付録「重篤な有害事象の一覧」

a. 重篤な有害事象に関する報告書で報告され，CTD 2.7.6.5.4「死亡および重篤な有害事象の叙述（A6141114試験）」の死因の欄に記載された事象

b. CTD 2.7.4付録の重篤な有害事象の一覧に記載された事象

c. 臨床試験データベース上，因果関係「なし」以外は，不明も含めて「あり」として記載

MedDRA:Medical Dictionary for Regulatory Activities

重篤な有害事象の一覧（発現時投与量対応版）：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
エプレレノン	10021002	72	男	アジア人	25	気管支炎	112	21	中等度	なし	回復	なし
	10051003	82	男	アジア人	0	うっ血性心不全	120	27	中等度	なし	回復	なし
					0	胃癌	155	149	重度	なし	回復	なし
					0	胃潰瘍	155	149	中等度	なし	回復	なし
					0	術後イレウス	477	6	中等度	なし	回復	なし
	10051004	87	女	アジア人	50	脊椎圧迫骨折	1048	73	重度	なし	回復	なし
	10071009	74	女	アジア人	25	心不全	63	114	重度	なし	回復	なし
	10081003	78	男	アジア人	25	末梢動脈瘤	463	32	中等度	なし	回復	なし
	10081004	63	男	アジア人	50	肺の悪性新生物	570		重度	なし	未回復	投与中止
					50	骨髄機能不全	587	6	重度	なし	回復	なし
	10081005	86	女	アジア人	25	腹膜炎	384	37	重度	なし	回復	一時中止
					25	結腸癌	385		重度	なし	未回復	投与中止
	10081010	65	男	アジア人	25	心不全	222	9	中等度	なし	回復	投与中止
	10101003	55	男	アジア人	50	心不全	715	12	中等度	なし	回復	なし
	10101006	61	男	アジア人	50	腰部脊柱管狭窄症	512		中等度	なし	未回復	なし
	10111001	80	男	アジア人	0	心不全	868		中等度	なし	未回復	なし
					0	遠隔転移を伴う甲状腺癌	1599		重度	なし	未回復	なし
	10111006	75	男	アジア人	50	心不全	483	12	中等度	なし	回復	なし
					0	心突然死	591		重度	なし	未回復	なし
	10141001	74	男	アジア人	25	気管支肺炎	91	16	中等度	なし	回復	なし
					50	うっ血性心不全	188	16	中等度	なし	回復	なし
					50	心不全	523	33	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	568	21	中等度	なし	回復	なし
					50	敗血症	1091	20	重度	なし	回復	なし
					50	心不全	1258		重度	なし	未回復	投与中止
					0	敗血症	1296	26	重度	なし	回復	なし
					0	敗血症	1480		重度	なし	未回復	なし
	10141003	58	男	アジア人	25	心不全	36	75	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	373	27	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	694	88	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1058	60	中等度	なし	回復	なし
					0	糖尿病	1437	20	重度	なし	回復	なし
	10141004	73	男	アジア人	50	心不全	154	50	重度	なし	回復	なし
					50	狭心症	243	22	中等度	なし	回復	なし
					25	脳梗塞	582	506	中等度	あり	回復	なし
					25	筋損傷	900	19	中等度	なし	回復	なし
					25	頚髄症	992		中等度	なし	未回復	なし
					0	心肺停止	1220		重度	なし	未回復	なし
	10141011	86	男	アジア人	25	心不全	244	28	中等度	なし	回復	なし
					25	肺炎	503	29	重度	なし	回復	なし
	10151003	71	男	アジア人	25	心室性頻脈	80	53	中等度	なし	回復	なし
					25	慢性心不全	146	72	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	255	109	中等度	なし	回復	なし
	10161002	73	女	アジア人	25	心不全	961	21	軽度	なし	回復	なし
					25	心不全	1039	85	軽度	なし	回復	なし
					25	心不全	1186	33	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧（発現時投与量対応版）：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	脳梗塞	1203	157	重度	なし	回復	投与中止
					0	反応性関節炎	1211		中等度	なし	未回復	なし
					0	敗血症	1292	68	重度	なし	回復	なし
	10171002	75	男	アジア人	50	胃腸炎	81		重度	なし	未回復	投与中止
					50	横紋筋融解症	84		重度	あり	未回復	なし
					50	多臓器不全	84		重度	なし	未回復	なし
					0	播種性血管内凝固	86		重度	なし	未回復	なし
	10211007	62	男	アジア人	25	心不全	322	22	中等度	なし	回復	なし
					25	胃腸炎	343	12	中等度	なし	回復	なし
					25	腎不全	693	47	中等度	なし	回復	なし
					25	腎不全	805		中等度	なし	未回復	なし
					25	体液貯留	902	16	中等度	なし	回復	なし
					25	蛋白漏出性胃腸症	1234	76	中等度	なし	回復	なし
	10241003	75	男	アジア人	50	脊柱管狭窄症	373	194	重度	なし	回復	なし
	10241004	78	男	アジア人	25	脳梗塞	134	21	重度	なし	回復	投与中止
	10261002	72	男	アジア人	25	白内障	584	65	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	759	242	軽度	なし	回復	なし
					25	心不全	1141		中等度	なし	未回復	なし
	10281001	74	男	アジア人	25	心房細動	120	38	中等度	なし	回復	なし
					25	出血	240	28	重度	なし	回復	一時中止
					25	慢性腎臓病	244	13	重度	なし	回復	一時中止
					25	肺炎	247	13	重度	なし	回復	なし
					25	心不全	456		中等度	なし	未回復	なし
					25	腎不全	483		中等度	なし	未回復	なし
					25	心室性頻脈	572	32	重度	なし	回復	一時中止
	10281005	59	男	アジア人	25	狭心症	216	213	中等度	なし	回復	なし
	10291002	81	女	アジア人	50	心不全	148	6	軽度	なし	回復	なし
					50	インフルエンザ	179	8	軽度	なし	回復	なし
	10301004	70	男	アジア人	25	肺炎	83	30	中等度	あり	回復	一時中止
					25	脳血管発作	1443	10	中等度	あり	回復	なし
	10311001	67	女	アジア人	50	心不全	162		重度	なし	未回復	投与中止
					50	肺炎	181		中等度	なし	未回復	なし
					50	慢性閉塞性肺疾患	181		重度	なし	未回復	なし
	10311005	59	男	アジア人	25	心不全	43	19	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	677	21	重度	なし	回復	なし
	10341002	73	男	アジア人	25	胸膜炎	6	16	中等度	なし	回復	なし
					50	急性心不全	40	13	中等度	なし	回復	なし
					50	胸膜炎	125	14	中等度	なし	回復	なし
					50	肺の悪性新生物	248	83	軽度	なし	回復	なし
	10351003	80	男	アジア人	25	白内障	200	603	軽度	なし	回復	なし
					25	白内障	200	806	軽度	なし	回復	なし
					25	心不全	907		中等度	なし	未回復	なし
					0	四肢壊死	917	32	重度	なし	回復	なし
					0	胃腸出血	923	26	重度	なし	回復	なし
	10401005	76	女	アジア人	25	脱水	4	152	中等度	なし	回復	投与中止
					25	脊椎圧迫骨折	23	518	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧（発現時投与量対応版）：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
					0	急性膵炎	46	11	中等度	なし	回復	なし
					0	ブドウ球菌性肺炎	191	25	重度	なし	回復	なし
					0	ブドウ球菌性肺炎	333	20	重度	なし	回復	なし
					0	ブドウ球菌性肺炎	362	27	重度	なし	回復	なし
					0	ブドウ球菌性肺炎	405	49	重度	なし	回復	なし
					0	ブドウ球菌性肺炎	526	28	重度	なし	回復	なし
					0	ブドウ球菌性肺炎	590	25	重度	なし	回復	なし
					0	ブドウ球菌性肺炎	620	66	重度	なし	回復	なし
					0	ブドウ球菌性肺炎	694		重度	なし	未回復	なし
	10451002	62	男	アジア人	0	上腹部痛	307	97	中等度	なし	回復	なし
					0	出血性素因	928		軽度	なし	未回復	なし
					0	心不全	928		中等度	なし	未回復	なし
	10461003	62	男	アジア人	50	網膜剥離	827		中等度	なし	未回復	なし
	10471002	67	男	アジア人	25	心室細動	122	27	重度	なし	回復	なし
					25	心室性頻脈	122	27	重度	なし	回復	なし
					25	貧血	164	49	重度	なし	回復	一時中止
					25	心不全	176	37	重度	なし	回復	なし
					25	気胸	180	10	重度	なし	回復	なし
					25	気胸	196	37	重度	あり	回復	なし
					25	心不全	257		重度	なし	未回復	なし
					25	敗血症	257		重度	なし	未回復	一時中止
					25	播種性血管内凝固	258		重度	なし	未回復	なし
	10471008	61	男	アジア人	50	心不全	48	101	中等度	なし	回復	なし
	10501002	83	女	アジア人	0	くも膜下出血	124		重度	なし	未回復	投与中止
	10501004	86	男	アジア人	25	心不全	917	19	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	952	84	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	1055	81	中等度	なし	回復	なし
	10521002	58	女	アジア人	50	心サルコイドーシス	1111		重度	なし	未回復	投与中止
	10541007	75	男	アジア人	0	心室性頻脈	569	59	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	586	42	中等度	なし	回復	なし
	10551002	63	男	アジア人	25	慢性心不全	62	26	中等度	なし	回復	なし
					0	慢性心不全	96	41	中等度	なし	回復	なし
	10581008	69	男	アジア人	50	大腸ポリープ	1156	9	軽度	なし	回復	なし
	10621002	71	男	アジア人	25	膀胱癌	67	634	軽度	なし	回復	なし
	10621003	76	男	アジア人	0	心筋梗塞	497		重度	なし	未回復	なし
	10621004	59	男	アジア人	50	冠動脈狭窄	252	30	軽度	なし	回復	なし
	10631003	65	男	アジア人	50	心不全	159	35	中等度	なし	回復	なし
	10631005	76	男	アジア人	25	突然死	601		重度	なし	未回復	なし
	10641001	57	男	アジア人	50	胸部不快感	34	4	軽度	なし	回復	なし
	10641003	66	男	アジア人	50	心不全	298		重度	なし	未回復	なし
	10651004	74	女	アジア人	25	心不全	246	29	中等度	なし	回復	なし
					25	うっ血性心筋症	511	113	中等度	なし	回復	なし
					25	心不全	511	113	中等度	なし	回復	なし
	10651005	75	男	アジア人	50	心室性頻脈	315		重度	なし	未回復	一時中止
					0	心不全	381		重度	なし	未回復	投与中止
	10681013	83	男	アジア人	50	冠動脈狭窄	353	17	軽度	なし	回復	なし

重篤な有害事象の一覧（発現時投与量対応版）：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
プラセボ	10021001	65	男	アジア人	0	心房細動	5	57	重度	なし	回復	一時中止
	10021003	77	男	アジア人	0	心突然死	692		重度	あり	未回復	なし
	10051005	63	男	アジア人	0	心不全	28	22	中等度	なし	回復	投与中止
					0	うっ血性心不全	329	43	中等度	なし	回復	なし
	10061001	59	男	アジア人	0	徐脈	333	3	中等度	なし	回復	なし
					0	腎機能障害	333	3	軽度	なし	回復	なし
					0	低血圧	333	3	中等度	なし	回復	なし
	10061005	75	男	アジア人	0	不整脈	13	39	中等度	なし	回復	なし
					0	医療機器関連感染	799	103	中等度	なし	回復	投与中止
	10071004	75	女	アジア人	0	うっ血性心不全	433	4	中等度	なし	回復	投与中止
					0	睡眠時無呼吸症候群	435		軽度	なし	未回復	なし
	10071006	75	男	アジア人	0	細菌性心内膜炎	518	53	重度	なし	回復	なし
	10081001	78	男	アジア人	0	慢性心不全	1347	23	重度	なし	回復	なし
	10091002	66	女	アジア人	0	腎機能障害	483	703	中等度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	558	628	軽度	なし	回復	なし
					0	白内障	936	296	軽度	なし	回復	なし
					0	腎不全	1130	56	重度	なし	回復	投与中止
	10101002	88	男	アジア人	0	肺の悪性新生物	151		重度	なし	未回復	なし
	10101009	60	男	アジア人	0	心不全	114	5	中等度	なし	回復	なし
	10111002	70	男	アジア人	0	再発食道癌	695		重度	なし	未回復	投与中止
					0	骨転移	709		重度	なし	未回復	なし
					0	誤嚥性肺炎	890		重度	なし	未回復	なし
	10131001	64	男	アジア人	0	心臓内血栓	273		軽度	なし	未回復	なし
					0	筋肉内出血	293	45	重度	なし	回復	なし
					0	播種性結核	991		重度	なし	未回復	投与中止
					0	胃腸出血	994		重度	なし	未回復	なし
	10131002	74	男	アジア人	0	心不全	138	37	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	257	36	中等度	なし	回復	投与中止
	10141002	72	男	アジア人	0	心室性頻脈	330	112	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	330	112	中等度	なし	回復	なし
					0	胃腸炎	729	31	中等度	なし	回復	なし
					0	末梢動脈閉塞性疾患	784		重度	なし	未回復	投与中止
					0	胆嚢炎	796	46	重度	なし	回復	なし
	10141005	67	男	アジア人	0	心不全	12	167	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	300	9	中等度	なし	回復	なし
					0	交通事故	345	5	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	363	31	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	442	7	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	643	47	軽度	なし	回復	なし
					0	心室細動	781	36	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1041	47	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1094	14	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1161	25	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1188	48	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1237		重度	なし	未回復	なし
	10141010	83	男	アジア人	0	虫垂炎	714	20	重度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧（発現時投与量対応版）：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	10161003	78	男	アジア人	0	白内障	215	10	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	799		中等度	なし	未回復	投与中止
					0	脳挫傷	1213		重度	なし	未回復	なし
	10171001	67	女	アジア人	0	細菌性肺炎	390	22	中等度	なし	回復	一時中止
					0	脳梗塞	1035		重度	なし	未回復	投与中止
	10211010	64	女	アジア人	0	肺炎	85	6	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	161	10	重度	なし	回復	なし
					0	血圧低下	281	9	軽度	なし	回復	なし
					0	器質化肺炎	455	176	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	515	131	重度	なし	回復	投与中止
					0	僧帽弁閉鎖不全症	580	66	重度	なし	回復	なし
	10211012	71	男	アジア人	0	心不全	250	137	中等度	なし	回復	なし
	10211014	62	男	アジア人	0	脳梗塞	895		中等度	なし	未回復	なし
					0	胆嚢炎	902	71	中等度	なし	回復	なし
	10231001	75	男	アジア人	0	狭心症	112		中等度	あり	未回復	なし
	10231002	68	男	アジア人	0	心不全	28	29	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	70	14	軽度	なし	回復	なし
					0	鼠径ヘルニア	763	127	中等度	なし	回復	なし
					0	急性腎不全	1032	26	中等度	あり	回復	一時中止
					0	肺炎	1032	26	中等度	なし	回復	一時中止
	10281002	55	男	アジア人	0	心室性頻脈	18	17	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	57	139	中等度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	82	6	中等度	なし	回復	なし
	10291001	59	男	アジア人	0	一過性脳虚血発作	275	1	中等度	なし	回復	なし
					0	失神	344	8	中等度	あり	回復	なし
	10301002	69	男	アジア人	0	心不全	1204	55	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1431	29	重度	なし	回復	なし
	10301007	77	男	アジア人	0	心不全	848	22	重度	なし	回復	なし
	10311003	78	男	アジア人	0	心不全	312	122	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1105		中等度	なし	未回復	なし
	10311004	89	男	アジア人	0	心不全	8	31	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	135	49	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	184		重度	なし	未回復	一時中止
	10331001	65	男	アジア人	0	脳出血	792	1	重度	なし	回復	なし
	10351001	55	男	アジア人	0	腎機能障害	280		軽度	あり	未回復	投与中止
					0	心不全	927	49	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	1148	14	中等度	なし	回復	なし
					0	肺炎	1148	14	重度	なし	回復	一時中止
	10351004	65	男	アジア人	0	白内障	1093	58	軽度	なし	回復	なし
					0	白内障	1093	93	軽度	なし	回復	なし
	10361001	71	男	アジア人	0	心不全	49	15	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	621	183	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1057	22	中等度	なし	回復	なし
	10371002	76	男	アジア人	0	出血性胃潰瘍	97	19	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	1120	31	中等度	なし	回復	なし
					0	胃腸出血	1129	22	中等度	なし	回復	一時中止

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧（発現時投与量対応版）：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	10391004	66	男	アジア人	0	心不全	787	10	中等度	なし	回復	なし
	10401003	63	男	アジア人	0	心不全	110	24	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	400	13	中等度	なし	回復	なし
					0	心室性頻脈	1171	22	重度	なし	回復	なし
	10411001	67	男	アジア人	0	蜂巣炎	559	318	中等度	なし	回復	なし
					0	医療機器関連感染	655	222	中等度	なし	回復	なし
	10431001	60	女	アジア人	0	心不全	815	15	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	1003	11	重度	なし	回復	なし
	10431003	64	男	アジア人	0	大腸腺腫	377	79	軽度	なし	回復	なし
					0	前立腺癌	856		重度	なし	未回復	なし
	10451001	68	男	アジア人	0	肺炎	71	22	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	401		中等度	なし	未回復	なし
					0	胆嚢炎	474		軽度	なし	未回復	なし
	10471004	66	男	アジア人	0	意識消失	490	1	中等度	あり	回復	なし
					0	頚椎部脊髄損傷	490		重度	なし	未回復	なし
					0	脊椎炎性脊髄症	490		重度	なし	未回復	なし
	10481002	76	女	アジア人	0	大腿骨骨折	925	94	中等度	なし	回復	なし
	10481003	74	男	アジア人	0	心不全	511	27	重度	なし	回復	投与中止
	10491005	60	男	アジア人	0	糖尿病	204	123	中等度	あり	回復	一時中止
	10501001	84	女	アジア人	0	倦怠感	519	20	重度	なし	回復	なし
					0	細菌性肺炎	784	8	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	1075	4	中等度	なし	回復	なし
					0	代謝性アシドーシス	1139	7	軽度	なし	回復	なし
					0	狭心症	1358	58	軽度	なし	回復	なし
					0	心不全	1358	95	中等度	なし	回復	なし
	10511001	68	男	アジア人	0	心不全	204		重度	なし	未回復	投与中止
	10521001	75	男	アジア人	0	上気道の炎症	394	4	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	398	11	中等度	なし	回復	なし
	10531001	64	女	アジア人	0	直腸癌	55		重度	なし	未回復	投与中止
	10541003	70	男	アジア人	0	心不全	29	20	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	400	218	中等度	なし	回復	投与中止
	10541006	63	男	アジア人	0	糖尿病	862	14	軽度	なし	回復	なし
	10561001	85	女	アジア人	0	心不全	151	25	重度	なし	回復	一時中止
					0	心不全	224	43	重度	なし	回復	なし
					0	心不全	398		重度	なし	未回復	なし
	10581005	62	男	アジア人	0	心房粗動	55	8	軽度	なし	回復	なし
	10601001	68	女	アジア人	0	不安定狭心症	212	3	重度	なし	回復	なし
					0	胸痛	1199	6	軽度	なし	回復	なし
	10601004	63	男	アジア人	0	狭心症	197		中等度	なし	未回復	なし
	10631001	75	男	アジア人	0	心房細動	57	25	軽度	なし	回復	なし
					0	肺炎	584	14	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	631	31	中等度	なし	回復	なし
					0	心不全	692	20	中等度	なし	回復	なし
					0	狭心症	723	1	軽度	なし	回復	なし
	10641005	68	男	アジア人	0	胸部不快感	742		中等度	なし	未回復	なし
	10651001	78	男	アジア人	0	心不全	695	57	中等度	なし	回復	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

重篤な有害事象の一覧（発現時投与量対応版）：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	重篤な有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰	治験薬の処置
	10651006	62	男	アジア人	0	肺の悪性新生物	357		中等度	なし	未回復	なし
	10681001	79	男	アジア人	0	末梢動脈閉塞性疾患	154	22	中等度	なし	回復	なし
					0	冠動脈狭窄	154	57	中等度	なし	回復	なし
	10681003	72	男	アジア人	0	心不全	2	25	中等度	なし	回復	一時中止
					0	遠隔転移を伴う前立腺癌	329		中等度	なし	未回復	投与中止
	10681005	56	男	アジア人	0	心突然死	502	1	重度	あり	回復*	なし
	10681006	67	女	アジア人	0	小脳梗塞	201	59	重度	なし	回復	なし
	10681012	64	男	アジア人	0	冠動脈狭窄	378	16	軽度	なし	回復	なし
	10681015	77	男	アジア人	0	腎盂腎炎	61	10	重度	なし	回復	なし

*当該事象の転帰が死亡時点で既に消失したという観点から，転帰「回復」は回復の意味以外に，当該事象が消失したとの意味を含みます。
Source: A6141114試験 Clinical Study Report Table Table 16.2.5.1.1, 16.2.7.1

死亡例の一覧（発現時投与量対応版）：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
エプレレノン	10081004	63	男	アジア人	50	肺の悪性新生物	570		重度	なし	投与中止
	10081005	86	女	アジア人	25	結腸癌	385		重度	なし	投与中止
	10111006	75	男	アジア人	0	心突然死	591		重度	なし	なし
	10141001	74	男	アジア人	50	心不全	224	76	中等度	なし	なし
					50	心不全	523	33	重度	なし	なし
					50	心不全	568	21	中等度	なし	なし
					50	心不全	880	9	中等度	なし	なし
					50	心不全	1092	19	重度	なし	なし
					50	心不全	1258		重度	なし	投与中止
	10141004	73	男	アジア人	0	心肺停止	1220		重度	なし	なし
	10171002	75	男	アジア人	50	胃腸炎	81		重度	なし	投与中止
					50	横紋筋融解症	84		重度	あり	なし
					50	多臓器不全	84		重度	なし	なし
					0	播種性血管内凝固	86		重度	なし	なし
	10311001	67	女	アジア人	50	心不全	162		重度	なし	投与中止
	10351003	80	男	アジア人	25	心不全	907		中等度	なし	なし
	10401005	76	女	アジア人	0	ブドウ球菌性肺炎	694		重度	なし	なし
	10451002	62	男	アジア人	25	心不全	27	323	重度	あり	なし
					0	心不全	928		中等度	なし	なし
	10471002	67	男	アジア人	25	心不全	176	37	重度	なし	なし
					25	心不全	257		重度	なし	なし
					25	敗血症	257		重度	なし	一時中止
					25	播種性血管内凝固	258		重度	なし	なし
	10501002	83	女	アジア人	0	くも膜下出血	124		重度	なし	投与中止
	10521002	58	女	アジア人	50	心サルコイドーシス	1111		重度	なし	投与中止
	10621003	76	男	アジア人	0	心筋梗塞	497		重度	なし	なし
	10631005	76	男	アジア人	25	突然死	601		重度	なし	なし
	10641003	66	男	アジア人	50	心不全	298		重度	なし	なし
	10651005	75	男	アジア人	0	心不全	381		重度	なし	投与中止
プラセボ	10021003	77	男	アジア人	0	心突然死	692		重度	あり	なし
	10101002	88	男	アジア人	0	肺の悪性新生物	151		重度	なし	なし
	10111002	70	男	アジア人	0	再発食道癌	695		重度	なし	投与中止
					0	骨転移	709		重度	なし	なし
	10131001	64	男	アジア人	0	播種性結核	991		重度	なし	投与中止
	10141005	67	男	アジア人	0	心不全	12	167	重度	なし	なし
					0	心不全	188	7	中等度	なし	なし
					0	心不全	243	4	中等度	なし	なし
					0	心不全	300	9	中等度	なし	なし
					0	心不全	363	31	中等度	なし	なし
					0	心不全	442	7	中等度	なし	なし
					0	心不全	643	47	軽度	なし	なし
					0	心不全	951	52	中等度	なし	なし
					0	心不全	1041	47	重度	なし	なし
					0	心不全	1094	14	重度	なし	なし
					0	心不全	1161	25	重度	なし	なし
					0	心不全	1188	48	重度	なし	なし

PFIZER CONFIDENTIAL

死亡例の一覧（発現時投与量対応版）：A6141114試験

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	有害事象（MedDRA基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	治験薬の処置
					0	心不全	1237		重度	なし	なし
	10161003	78	男	アジア人	0	脳挫傷	1213		重度	なし	なし
	10311004	89	男	アジア人	0	心不全	8	31	中等度	なし	なし
					0	心不全	135	49	重度	なし	なし
					0	心不全	184		重度	なし	一時中止
	10331001	65	男	アジア人	0	脳出血	792	1	重度	なし	なし
	10451001	68	男	アジア人	0	心不全	401		中等度	なし	なし
	10681005	56	男	アジア人	0	心突然死	502	1	重度	あり	なし

Source: A6141114試験 Clinical Study Report Table 14.3.2.1, Table 16.2.5.1.1, Table 16.2.7.1

PFIZER CONFIDENTIAL

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の文献

該当なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

該当なし

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

2.7.3.7 項　参考文献

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

2.7.4.8 項　参考文献

臨床試験一覧表

臨床薬理試験

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	治験薬，投与方法，投与経路	投与 例数	被験者 (健康者･患者)	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第1相試験 (評価資料)	NE3-01-02-058 (米国)	薬物動態，安全性， 忍容性の検討	2期，非盲検	第 1 期 : 第 1 日，エプレレノン 50 mg (錠剤)，単回経口投与 第 2 期 : 第 3～7 日，エプレレノン 50 mg (錠剤)，1 日 1 回，反復経口投与	8 8	健康被験者 慢性うっ血性心不全患者	第1期：単回投与 第2期：5日間	完了 完全な報告書 5.3.3.2.1

第 2/3 相試験

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	治験薬，投与方法，投与経路	投与 例数	被験者 (健康者･患者)	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第2相試験 (評価資料)	JE3-[redacted]-402 (日本)	有効性，安全性，忍容性の検討	プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同	エプレレノン（錠剤） 25 mg 50 mg 100 mg プラセボ（錠剤） 1日1回，反復経口投与	 37 39 38 38	症候性心不全患者	12週間	完了 完全な報告書 5.3.5.1.1
第3相試験 (評価資料)	A6141079（EMPHASIS-HF） （アルゼンチン，オーストラリア，ベルギー，カナダ，チェコ共和国，フランス，ドイツ，ギリシャ，香港，ハンガリー，インド，アイルランド，イタリア，大韓民国，メキシコ，オランダ，ポーランド，ポルトガル，ロシア連邦，シンガポール，スロバキア，南アフリカ，スペイン，スウェーデン，ウクライナ，アラブ首長国連邦，英国，米国，ベネズエラ）	有効性，安全性，忍容性の検討	プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同	エプレレノン（錠剤） プラセボ（錠剤） 最初の4週間はエプレレノン25 mgまたはプラセボ（1錠）を1日1回反復経口投与。ただし，eGFRが30～49 mL/min/1.73 m^2 [a]の被験者は隔日投与。 無作為割り付け1週間後，血清カリウム値に従い投与量を調整し，その後も各来院時に血清カリウム値に従い投与量を調整。	1360 [b] 1369 [b]	慢性心不全患者	イベントが813件集積されるまで[c]	完了 ・主要評価の報告書[b]：5.3.5.1.2 ・二重盲検期全体の報告書：5.3.5.4.1 ・非盲検期の報告書：5.3.5.4.2

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	治験薬，投与方法，投与経路	投与 例数	被験者 (健康者･患者)	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第3相試験 (評価資料)	IE3-99-02-035（EPHESUS） （カナダ，米国，アルゼンチン，ブラジル，チリ，コロンビア，メキシコ，ベネズエラ，ブルガリア，チェコ共和国，エストニア，ハンガリー，ポーランド，ルーマニア，ロシア連邦，スロバキア，ウクライナ，ベルギー，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，アイルランド，イタリア，オランダ，ノルウェー，ポルトガル，スペイン，スウェーデン，スイス，英国，オーストラリア，イスラエル，ニュージーランド，南アフリカ，大韓民国，台湾）	有効性，安全性，忍容性の検討	プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同	エプレレノン（錠剤） プラセボ（錠剤） エプレレノン25 mgで投与を開始し，第4週に血清カリウム値が5.0 mmol/L未満の場合，50 mg QDに増量。その後も各来院時に血清カリウム値に従い投与量を調整。	3307 3301	急性心筋梗塞後の心不全患者	死亡例が1012例に達するまで	完了 完全な報告書 5.3.5.1.3

試験の種類 (資料の取扱い)	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	治験薬，投与方法，投与経路	投与 例数	被験者 (健康者･患者)	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第3相試験 (評価資料)	A6141114 (日本)	有効性，安全性，忍容性，薬物動態の検討	プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同	エプレレノン（錠剤） プラセボ（錠剤） 最初の4週間はエプレレノン25 mgまたはプラセボ（1錠）を1日1回反復経口投与。ただし，eGFRが30～<50 mL/min/1.73 m^2の被験者は隔日投与。 無作為割り付け1週間後，血清カリウム値に従い投与量を調整し，その後も各来院時（2，3，4ヵ月時は除く）に血清カリウム値に従い投与量を調整。	111 110	慢性心不全患者	最長 48ヵ月	完了 完全な報告書 5.3.5.1.4
第2相試験 (評価資料)	IE3[redacted]011 （米国，ポーランド，フランス，ドイツ，ベルギー，オランダ）	有効性，安全性，忍容性の検討	プラセボ・実薬対照，二重盲検，無作為化，並行群間，多施設共同	エプレレノン（カプセル） 25 mg QD 25 mg BID 50 mg QD 100 mg QD スピロノラクトン25 mg QD（錠剤） プラセボ（カプセルおよび錠剤） 反復経口投与 （13週～16週はエプレレノン群は2倍量に増量）	 63 52 55 50 46 55	症候性心不全患者	16週間	完了 完全な報告書 5.3.5.1.5

BID=1 日 2 回，QD=1 日 1 回
a. EMPHASIS-HF 試験の試験実施計画書の記載の原文に基づき「30～49 mL/min/1.73 m^2」と転記したが，eGFR 区分としては「30～＜50 mL/min/1.73 m^2」であった。
b. データカットオフ（2010 年 5 月 25 日）時点

c. 独立データモニタリング委員会（DSMC）による 2 回目のレビュー時には 501 件の主要評価項目のイベントが解析およびレビューされ，プラセボ群に対するエプレレノン群の優越性が事前に定められた試験中止基準に合致したため，DSMC および治験調整委員会は被験者登録の中止を勧告した。この勧告を受け，2010 年 5 月 26 日に被験者登録を中止した。

1. NE3-01-02-058 試験

治験の標題：エプレレノンの薬物動態に及ぼす慢性うっ血性心不全の影響を評価する 2 期，非盲検，単回および反復投与試験

1.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted]

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

治験期間：2002 年 6 月 6 日～2002 年 8 月 6 日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

主要目的：エプレレノン 50 mg を単回投与および反復投与したときの薬物動態に及ぼす慢性うっ血性心不全の影響を検討する。

副次目的：慢性うっ血性心不全と診断された被験者（慢性うっ血性心不全患者）におけるエプレレノン 50 mg の安全性および忍容性を検討する。

1.1.2. 治験デザイン

本試験は 16 例（慢性うっ血性心不全患者 8 例，健康被験者 8 例）を対象とした，2 期，非盲検，単回および反復投与試験として実施した。各健康被験者は慢性うっ血性心不全患者と性別，年齢（±10 歳）および体重（±30%）を一致させた。

これらの被験者に第 1 日目にエプレレノン 50 mg を単回投与し，第 3～7 日目にエプレレノン 50 mg を 1 日 1 回投与した。第 1 日目の投与 10 分前から投与 48 時間後まで，および第 7 日目の投与前から投与 24 時間後までのエプレレノン（SC-66110），エプレレノンの開環体（SC-70303）および主代謝物（SC-71597）の薬物動態評価用として連続的に血液検体を採取した。第 4～6 日目の投与前に薬物動態評価用のトラフ時の血液検体を採取した。第 1 日目の–10～0 時間（投与前），0～24 時間および 24～48 時間，ならびに第 7 日目の 0～24 時間にエプレレノン，SC-70303 および SC-71597 の薬物動態評価用の尿検体を採取した。

第 1，4，5 および 7 日目の投与前および投与 6 時間後に，カリウムおよびマグネシウム測定用の血液検体を採取した。

バイタルサインは 1 日 1 回測定し，第 1 日目および第 3～7 日目には投与 15 分前，投与 1.25，2.5 および 7 時間後にも測定した。

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

慢性うっ血性心不全患者で，次の 1 つ以上に該当する被験者を組み入れた。

- 肺うっ血（咳嗽後に断続性ラ音があるが重大な慢性肺疾患ではない）
- 胸部 X 線上で間質浮腫または肺胞浮腫を伴う肺静脈うっ血が認められる

- 心拍数が 100 回／分未満の場合，第 3 心音（S3）の聴診所見がある

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法・用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

Table 1-1. 治験薬およびロット番号（058 試験）

薬剤名	用量	剤形	投与経路	含量（%）	包装ロット	製造ロット	製造年月	使用期限
エプレレノン	50 mg	錠剤	経口	99.6	RCT 11872	PT-069-99	1999 年/6 月	2004 年/6 月

Source: 総括報告書本文 Table 1

1.1.4.2. 用法・用量および投与期間

すべての被験者にエプレレノン 50 mg を単回投与し, 48 時間の休薬期間の後, エプレレノン 50 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態の評価項目

主要評価項目：エプレレノンの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC），最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），見かけの分布容積（V_d/F），消失半減期（$t_{½}$），平均滞留時間（MRT），ゼロ時間から t 時間までの尿中排泄量（XU_{0-t}）（t=24 時間および 48 時間）ならびに見かけのクリアランス（CL/F）

副次評価項目：SC-70303 および SC-71597 の C_{max} および AUC

1.1.5.2. 安全性の評価項目

副次評価項目として，臨床検査，12 誘導心電図，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系ホルモンおよび神経体液性因子，身体的検査，バイタルサイン（心拍数，呼吸数，血圧および体温）ならびに有害事象の種類および発現率が含まれた。

1.1.6. 統計解析

1.1.6.1. 症例数の設定

臨床的判断およびこれまでに実施された薬物動態試験の結果を基に 16 例（慢性うっ血性心不全患者 8 例，健康被験者 8 例）の組み入れが計画され[a]，16 例が組み入れられた。

1.1.6.2. 解析対象集団

薬物動態の解析には以下の 2 つの解析対象集団を用いた。

- 本試験に組み入れられたすべての被験者
- エプレレノンの血漿中濃度が異常高値であった慢性うっ血性心不全患者 1 例を除外した被験者集団

[a] Source: 総括報告書本文 6.7.4 項

安全性解析対象集団は，組み入れられたすべての被験者とした。

1.1.6.3. 統計解析方法

第 1 日目，第 7 日目それぞれについて，エプレレノン，SC-70303 および SC-71597 の AUC，C_{max}，T_{max}，V_d/F および XU_{0-t} の共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を実施した。ANCOVA 実施前に，AUC，C_{max}，CL/F，V_d/F および XU_{0-t} を自然対数に変換した。共変量として被験者群および体重を設定した。

心不全患者と被験者特性を一致させた健康被験者を ANCOVA 内で以下のように比較した：慢性うっ血性心不全被患者と被験者特性を一致させた健康被験者間の最小二乗平均値の差およびその 90%信頼区間を算出した。対数変換された平均値の差の点推定値および 90%信頼区間を逆変換して，変換前の幾何平均値の比およびその 90%信頼区間を算出した。被験者群を比較した p 値は上記の ANCOVA モデルに基づいて算出した。

第 3～7 日目の朝の投与前のエプレレノン，SC-70303 および SC-71597 の血漿中濃度が第 5 日目までに定常状態に達するかどうかを反復測定分散分析を用いて評価した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性

16 例（慢性うっ血性心不全患者 8 例および健康被験者 8 例）を本試験に組み入れた。すべての被験者が試験を完了した。

人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 1-2 に示した。全被験者の年齢は 33～80 歳，平均年齢は慢性うっ血性心不全患者が 55.6 歳，健康被験者が 54.4 歳であった。いずれの被験者群においても，大多数が白人（75%以上）および男性（62.5%）であった。

Table 1-2.　人口統計学的特性およびベースライン特性（058 試験）

	慢性うっ血性心不全患者 (N=8)	健康被験者 (N=8)
年齢（歳）		
平均値（標準偏差）	55.6　(15.87)	54.4　(14.70)
範囲	33～80	40～78
人種（例数，%）		
白人	6　(75.0)	8　(100)
黒人	2　(25.0)	0
性別（例数，%）		
女性	3　(37.5)	3　(37.5)
男性	5　(62.5)	5　(62.5)
体重（kg）［平均値（標準偏差）］		
女性	63.93　(17.702)	76.37　(19.116)
男性	107.5　(28.843)	95.38　(15.296)
身長（cm）［平均値（標準偏差）］		
女性	158.77　(6.350)	161.70　(1.473)
男性	180.82　(7.784)	178.54　(9.398)

Source: 総括報告書本文 Table 4

1.2.2. 薬物動態の結果

第 3～7 日目のエプレレノンのトラフ時の血漿中濃度に関する反復測定分散分析の結果は，いずれの被験者群においても投与 2 日後に定常状態に到達することを示唆するものであった（投与日数に関する p 値はともに 0.2480 以上であった）。

無作為化されたすべての被験者から得られたデータより算出された，単回投与後または反復投与後のエプレレノン，SC-70303 および SC-71597 の薬物動態パラメーターのいずれにおいても，慢性うっ血性心不全患者と健康被験者間で統計的に有意な差はみられなかった（Table 1-3）。慢性うっ血性心不全患者のエプレレノン，SC-70303 および SC-71597 の AUC および C_{max} は，健康被験者と比較して有意な上昇はみられなかった（上昇率はエプレレノンで 37.7%以下，SC-70303 で 34.6%以下，SC-71597 で 29.5%以下）。これらの上昇はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

慢性うっ血性心不全患者において，健康被験者と比較してエプレレノンの CL/F の有意な低下はみられず（27.4%以下），AUC（37.7%以下）および C_{max}（29.7%以下）の有意な上昇もみられなかった[b]。

慢性うっ血性心不全患者のうち，被験者 ID 0102 のエプレレノンの血漿中濃度は，他の慢性うっ血性心不全患者と比較してほぼ 2 倍以上上昇した。被験者 ID 0102 を除外して解析を実施したところ，慢性うっ血性心不全患者のエプレレノン，SC-70303 および SC-71597 の AUC および C_{max} 上昇率はエプレレノンで 15.1%以下，SC-70303 で 30.3%以下，SC-71597 で 23.8%以下であり，被験者特性を一致させた健康被験者と比較して有意な上昇ではなく，これらの上昇はいずれも臨床的に意味のあるものではないと判断された。

[b] Source: 総括報告書本文 7.3.3 項

Table 1-3. エプレレノンの薬物動態パラメーターに関する比（90%信頼区間）および p 値（被験者 ID 0102 を含む）（058 試験）

	最小二乗平均値[a] 慢性うっ血性心不全患者（CHF） (N=8)	最小二乗平均値[a] 健康被験者（Ctrl） (N=8)	比 (CHF/Ctrl)	比の 90%信頼区間	p値[b]
エプレレノン					
単回投与（第1日目）					
$AUC_{0\text{-}lqc}$ (hr•ng/mL)	8737.64	6796.36	1.286	(0.750, 2.203)	0.423
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (hr•ng/mL)	8957.38	6961.13	1.287	(0.747, 2.217)	0.427
C_{max} (ng/mL)	1080.86	1011.14	1.069	(0.796, 1.436)	0.696
CL/F (L/hr)	5.58	7.18	0.777	(0.451, 1.339)	0.427
CL/F/WT (L/hr/70 kg)	4.60	5.74	0.802	(0.393, 1.634)	0.592
V_d/F (L)	45.45	46.85	0.970	(0.683, 1.378)	0.881
$XU_{0\text{-}t}$ (μg)[c]	1085.56	1172.21	0.926	(0.476, 1.803)	0.841
T_{max} (hr)	1.61	1.58	—	—	0.934
$t_{½}$ (hr)	6.22	5.23	—	—	0.545
反復投与（第7日目）					
$AUC_{0\text{-}24}$ (hr•ng/mL)	9331.42	6776.82	1.377	(0.754, 2.513)	0.364
C_{max} (ng/mL)	1277.44	984.86	1.297	(0.900, 1.869)	0.230
CL/F (L/hr)	5.36	7.38	0.726	(0.398, 1.325)	0.364
CL/F/WT (L/hr/70 kg)	4.53	5.90	0.767	(0.352, 1.672)	0.558
V_d/F (L)	34.62	42.80	0.809	(0.572, 1.144)	0.298
$XU_{0\text{-}t}$ (μg)[c]	1157.52	1085.85	1.066	(0.610, 1.864)	0.843
T_{max} (hr)	1.55	1.76	—	—	0.591
SC-70303					
単回投与（第1日目）					
$AUC_{0\text{-}lqc}$ (hr•ng/mL)	285.24	265.11	1.076	(0.641, 1.805)	0.806
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (hr•ng/mL)	469.92	349.23	1.346	(0.877, 2.065)	0.241
C_{max} (ng/mL)	56.67	51.31	1.104	(0.724, 1.685)	0.684
$XU_{0\text{-}t}$ (μg)[c]	3151.49	2622.39	1.202	(0.717, 2.015)	0.540
T_{max} (hr)	1.60	1.53	—	—	0.842
$t_{½}$ (hr)	6.65	5.10	—	—	0.399
反復投与（第7日目）					
$AUC_{0\text{-}24}$ (hr•ng/mL)	395.09	302.11	1.308	(0.782, 2.186)	0.372
C_{max} (ng/mL)	63.59	54.92	1.158	(0.844, 1.589)	0.427
$XU_{0\text{-}t}$ (μg)[c]	3278.75	2510.34	1.306	(0.793, 2.152)	0.361
T_{max} (hr)	1.68	1.63	—	—	0.905
SC-71597					
単回投与（第1日目）					
$AUC_{0\text{-}lqc}$ (hr•ng/mL)	3426.01	2821.85	1.214	(0.910, 1.620)	0.254
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (hr•ng/mL)	3710.61	2990.00	1.241	(0.922, 1.670)	0.220
C_{max} (ng/mL)	247.44	234.25	1.056	(0.698, 1.599)	0.819
$XU_{0\text{-}t}$ (μg)[c]	7949.95	9502.20	0.837	(0.584, 1.198)	0.395
T_{max} (hr)	3.49	3.07	—	—	0.689
$t_{½}$ (hr)	8.40	6.79	—	—	0.385
反復投与（第7日目）					
$AUC_{0\text{-}24}$ (hr•ng/mL)	3927.09	3032.24	1.295	(0.919, 1.825)	0.204
C_{max} (ng/mL)	310.24	271.79	1.141	(0.792, 1.646)	0.533
$XU_{0\text{-}t}$ (μg)[c]	7934.05	8694.92	0.912	(0.696, 1.197)	0.560
T_{max} (hr)	3.16	3.15	—	—	0.992

AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}24}$=ゼロ時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，$AUC_{0\text{-}lqc}$=ゼロ時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積, $AUC_{0\text{-}\infty}$=ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，CHF=慢性うっ血性心不全患者，C_{max}=最高血漿中濃度，CL/F=見かけのクリアランス，Ctrl=健康被験者，WT=体重，V_d/F=見かけの分布容積，$XU_{0\text{-}t}$=ゼロ時間から t 時間までの尿中排泄量，T_{max}=最高血漿中濃度到達時間，$t_{½}$=消失半減期

a. 被験者群を因子，体重を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。ANCOVA 実施前に，AUC，C_{max}，CL/F，$XU_{0\text{-}t}$および V_d/F を自然対数に変換した。対数変換された PK パラメータの最小二乗平均値は元のスケールに逆変換された（Source: 総括報告書 Table T9.1.1）。

b. 設定した ANCOVA モデルに基づいて被験者群を比較した場合の p 値

c. 第 1 日目の $XU_{0\sim48}$ および第 7 日目の $XU_{0\sim24}$

1.2.3. 安全性の結果

本試験で認められた因果関係を問わない有害事象を Table 1-4 に示した。いずれの被験者群においても，1 件以上の有害事象が認められた被験者数は 4 例（50.0%）であり，主な事象は頭痛であった。有害事象はいずれも軽度または中等度であり，治験担当医師はいずれの有害事象も治験薬との因果関係はないと判断した。重篤な有害事象，中止に至った有害事象および死亡は認められなかった。

Table 1-4.　因果関係を問わない有害事象（058 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	慢性うっ血性心不全患者 (N=8)	健康被験者 (N=8)
有害事象発現例	4 (50.0)	4 (50.0)
適用部位障害		
静脈穿刺部位刺激	1 (12.5)	0
一般的全身障害		
事故による外傷	1 (12.5)	0
疼痛	0	1 (12.5)
末梢性疼痛	0	1 (12.5)
中枢・末梢神経系障害		
頭痛	2 (25.0)	3 (37.5)
消化管障害		
消化不良	1 (12.5)	1 (12.5)
胃食道逆流	0	1 (12.5)
呼吸器系障害		
副鼻腔炎	1 (12.5)	0
上気道感染	1 (12.5)	0

Source: 総括報告書本文 Table 8　　例数（%）
J-ART= Japanese-Adverse Reaction Terminology，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
因果関係を否定できない有害事象はみられなかった。
器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

その他の安全性評価項目についても，臨床的に予期せぬ所見は認められなかった。エプレレノンの薬効薬理から予想されるように，いずれの被験者群においても，エプレレノン投与後にアルドステロンおよび活性型レニンの平均値は上昇し，心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proANP）および脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の平均値は低下した（Table 1-5）。慢性うっ血性心不全患者では，ナトリウム貯留平均スコアが投与前来院時の 1.88 から投与後来院時には 0.5 に低下した。

Table 1-5. アルドステロン，N-ANP，BNP および活性型レニンの投与前後の平均値の変化（058 試験）

	慢性うっ血性心不全患者	健康被験者
血清アルドステロン（pmol/L）		
投与前	249.6	301.8
投与後	592.9	489.0
NT-proANP（pmol/L）		
投与前	31.6	19.2
投与後	26.3	10.3
BNP（ng/L）		
投与前	34.5	37.8
投与後	34.0	17.6
活性型レニン（mU/L）		
投与前	135.4	16.7
投与後	418.4	222.9

Source: 総括報告書本文 Table 10
NT-proANP=心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド

1.3. 結論

- エプレレノンの単回投与後または反復投与後のエプレレノン，SC-70303 および SC-71597 の薬物動態パラメーターについて，慢性うっ血性心不全患者と被験者特性を一致させた健康被験者間で統計的に有意な差はみられず，臨床的に重要な差もみられなかった。

- 慢性うっ血性心不全患者において，健康被験者と比較してエプレレノンの CL/F の有意な低下はみられず（27.4%以下），AUC（37.7%以下）および C_{max}（29.7%以下）の有意な上昇もみられなかった。

- 慢性うっ血性心不全患者において，健康被験者と比較してエプレレノンの AUC に臨床的に重要な上昇はみられなかった。

- いずれの被験者群においても，エプレレノンの忍容性は良好であった。

- 以上の結果から，うっ血性心不全患者と健康被験者の薬物動態のブリッジングは可能であると考えられた。

2. JE3[redacted]402 試験

治験の標題：症候性心不全患者に 3 用量のエプレレノン（25 mg 1 日 1 回，50 mg 1 日 1 回または 100 mg 1 日 1 回）またはプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

2.1. 試験概要

治験責任医師[a]：[redacted] 他

治験実施施設：36 施設（日本）

公表文献：なし

治験期間：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発段階：第 2 相

2.1.1. 目的

主要目的：

- アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬またはループ利尿薬の投与を受けている心不全患者を対象に，3 用量（25，50，100 mg/日）のエプレレノンまたはプラセボを 1 日 1 回（QD）12 週間投与したときの安全性および忍容性を評価する。
- 12 週間の投与期間終了時のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系ホルモン（RAAS ホルモン：血漿レニン，血清および尿中アルドステロン）濃度ならびに神経体液性因子［血清脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP），血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proANP）］濃度のベースラインからの変化を評価する。
- ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類の改善に対する効果を評価する。

副次目的：

- 12 週間の投与期間終了時の心拍数，血圧，体重のベースラインからの変化を評価する。
- 12 週間の投与期間終了時の ACE 阻害薬またはループ利尿薬の併用用量のベースラインからの変化を評価する。

2.1.2. 治験デザイン

本試験は，症候性心不全患者に 3 用量のエプレレノンまたはプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した。本試験は 2 週間の投与前スクリーニング期間と，12 週間の二重盲検下での無作為治療期間から構成され

[a] Source: 総括報告書 Appendix 1.5

た。適格性が確認された被験者はプラセボ，エプレレノン 25 mg QD，50 mg QD，100 mg QD のいずれかに 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けられた。

治験実施計画書で規定した測定時点に，RAAS ホルモン（血漿レニン，血清および尿中アルドステロン）濃度，神経体液性因子（血清 NT-proBNP，血漿 BNP，血漿 NT-proANP）濃度，NYHA 心機能分類，心拍数，血圧，体重，血清カリウムを測定し，24 時間尿中ナトリウム，尿中カリウム，尿中アルドステロン（蓄尿は実施可能な施設で実施）を測定した。

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

2.1.3.1. 組み入れ基準[a]

1. 20 歳以上の男女（女性の場合，閉経している，避妊手術を受けているまたはバリアー避妊法を使用している，のいずれかの条件を満たしていること）

2. 以下に挙げる症候性心不全のすべての所見を有する者

- 治験薬初回投与前の 6 ヵ月以内の左室駆出率が 40%以下（心室造影法，ラジオアイソトープ心プールスキャンまたは心エコー検査）である

- 症例登録前の 6 ヵ月以内に NYHA 心機能分類クラス III または IV の既往歴を有する

- 症例登録時の NYHA 心機能分類がクラス II～IV である

3. 症例登録時に以下のいずれかの治療を受けており，登録後も継続治療する者

- ループ利尿薬の投与を受けている場合は，治験薬初回投与前の 2 週間以内に用量の変更がされていないこと

- ACE 阻害薬の投与を受けている場合は，治験薬初回投与前の 30 日以内に用量の変更がされていないこと

4. ジギタリス製剤の投与を受けている場合は，治験薬初回投与前の 3 ヵ月以上前に投与が開始されており，治験薬初回投与前の 30 日以内に用量の変更がされていないこと

5. 治験開始前の血清カリウム値が 3.5 mmol/L 以上，5.0 mmol/L 以下の者

6. 治験開始前の坐位収縮期血圧が 90 mmHg 以上の者

7. 本試験への組み入れに先立ち文書によるインフォームドコンセントを取得されている者

2.1.3.2. 除外基準[b]

1. 避妊法を用いていない妊娠する可能性のある者または経口避妊薬を用いている者

[a] Source: 治験実施計画書 7.2.2 項

[b] Source: 治験実施計画書 7.2.3 項

2. 生命を脅かすあらゆる急性疾患を有する者（植込み式自動除細動器の装着者を含む）または原発性肝不全患者

3. 心臓移植手術を受けた者または待機中の者

4. 血流障害をきたす弁膜疾患を有する者（ただし，手術により血流障害が改善した者は除く）

5. 治験薬初回投与前の 3 ヵ月以内に心筋梗塞を発症した，あるいは冠状動脈形成術またはバイパス手術を受けた者

6. 不安定狭心症を有する者

7. 坐位収縮期血圧が 160 mmHg を超えるまたは坐位拡張期血圧が 95 mmHg を超える者

8. 内因性腎疾患（血清クレアチニン 2.0 mg/dL を超える）を有する者

9. コントロール不良の糖尿病（空腹時血糖値が 200 mg/dL を超える），インスリン依存性糖尿病，その他コントロール不良の内分泌疾患を有する者

10. 活動性の悪性腫瘍を有するまたは悪性腫瘍の既往歴を有する者（外科的に摘出された基底細胞癌の既往歴を有する者，他の悪性腫瘍の既往歴があり，外科的な摘出または他の処置により治癒し，治験薬初回投与前の最低 5 年以内に再発していない者を除く）

11. 肝機能酵素測定値（血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ）が正常値上限の 1.5 倍を超えている者

12. 上記以外の臨床検査値において臨床的に問題のある異常値を呈する者

13. カリウム製剤または抗不整脈剤（アミオダロンを除く）の投与を受けている者。抗不整脈剤の投与を中止する場合は，治験薬初回投与時より少なくとも半減期の 5 倍の期間の中止がなければならない。カリウム製剤は治験薬初回投与時より少なくとも 48 時間前に中止しなければならない。

14. 治験薬初回投与前の 1 ヵ月以内にカリウム保持性利尿薬を投与された者

15. 症例登録時に非ステロイド性抗炎症薬（アスピリン>300 mg/日を含む），ステロイド剤，ドーパミン作動薬または拮抗薬，ヘパリン製剤，インスリン製剤またはカルペリチドのいずれかの継続投与を受けていた者

16. 治験薬初回投与前の 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた，または本試験期間中に他の治験薬の投与を受ける予定がある者

17. エプレレノン，スピロノラクトンまたは類似薬に対する薬剤過敏症の既往歴がある者

18. 本試験に既に一度参加している者

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法・用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

Table 2-1. 治験薬およびロット番号（402 試験）

薬剤名	用量	剤形	包装ロット
エプレレノン	25 mg，50 mg，100 mg	錠剤	RCT11501，RCT11751
プラセボ		錠剤	RCT11501，RCT11751

2.1.4.2. 用法・用量および投与期間

エプレレノン 25 mg，50 mg，100 mg およびプラセボを 1 日 1 回 12 週間，朝食後に経口投与した[a]。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 有効性の評価項目[b]

有効性の主要評価項目は第 12 週または最終来院時の RAAS ホルモン（血漿総レニンおよび血漿活性レニン，血清および尿中アルドステロン）濃度，神経体液性因子（血清 NT-proBNP，血漿 BNP，血漿 NT-proANP）濃度および NYHA 心機能分類のベースラインからの変化とした。副次評価項目は第 12 週または最終来院時のトラフ時の坐位収縮期血圧および拡張期血圧，ならびに ACE 阻害薬またはループ利尿薬の併用用量のベースラインからの変化とした。

2.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価項目は臨床検査値，12 誘導心電図および次項目の発現率とした：高カリウム血症，症候性低血圧，坐位心拍数および血圧の異常値，重篤な有害事象，中止に至った有害事象およびすべての有害事象。新規に発症した糖尿病，高カリウム血症，リビドー減退，インポテンス，女性化乳房，女性乳房痛，月経異常および尿酸上昇は，特に注意すべき事象とした。

2.1.6. 統計解析

2.1.6.1. 症例数の設定[c]

本試験は各群 30 例（合計 120 例）の完了例を得るよう計画された。この症例数では，血清アルドステロンの対数値のベースラインと第 12 週の平均値の差について，エプレレノン 100 mg QD 群とプラセボ群が統計的に有意に異なることを片側 2.5%の検定において約 88%の検出力で示すことができる。

2.1.6.2. 解析対象集団

治験薬に無作為に割り付けられ，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を ITT（intent-to-treat）集団とし[d]，有効性および安全性の解析は ITT 集団で実施した。有効性の解析は評価可能集団についても実施した。

---

[a] Source: 治験実施計画書 7.4.4 項

[b] Source: 総括報告書本文 5.2.1 項，5.2.2 項

[c] Source: 総括報告書本文 6.7.2 項

[d] Source: 総括報告書本文 6.7.1 項

2.1.6.3. 統計解析方法

RAAS ホルモン濃度，神経体液性因子濃度および血圧は last observation carried forward（LOCF）法および observed case 法を用いて解析した。ベースラインからの変化は，投与群と施設を因子，ベースラインを共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。本解析は，RAAS ホルモンおよび神経体液性因子の測定値の自然対数について実施した。最終的な ANCOVA モデルを実行する前に，投与群ごとの共変量の傾きの一様性の仮定を，ベースライン，投与群，投与群－ベースラインの交互作用を含む ANCOVA モデルで検討した。逐次検定法による調整済み p 値に加え，各投与群とプラセボ群の対比較から得た未調整 p 値（両側）を提示し，単調用量反応の仮定とは別に評価した。

NYHA 心機能分類の変化の群間比較は，施設ごとに層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。NYHA の用量依存的な変化は予測されなかったが，CMH の相関統計量を逐次検定法で検定した。

来院ごとの坐位収縮期血圧および拡張期血圧のベースラインからの変化は，RAAS ホルモンと同様に，投与群と施設を因子，ベースラインを共変量とする ANCOVA を用いて解析した。逐次検定法は実施せず，各投与群とプラセボ群の対比較から得た p 値（両側）のみを提示した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 2-2 に示した。合計 161 例が治験薬に無作為に割り付けられた。このうち 9 例は治験薬を投与されず, 治験薬投与例は, エプレレノン 25 mg QD 群, 50 mg QD 群および 100 mg QD 群でそれぞれ 37 例，39 例および 38 例，プラセボ群で 38 例であった。いずれの投与群においても，被験者の大部分は試験を完了した。最も多い中止理由は，有害事象（5.3%～15.4%）であった。

Table 2-2.　被験者の内訳（402 試験）

	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD	**50 mg QD**	**100 mg QD**	
投与例	37	39	38	38
完了例	29 (78.4)	30 (76.9)	34 (89.5)	33 (86.8)
中止例	7 (18.9)	7 (17.9)	3 (7.9)	5 (13.2)
中止理由				
安全性の選択・除外基準違反	1 (2.7)	0	0	1 (2.6)
服薬不遵守	0	0	0	1 (2.6)
有害事象	5 (13.5)	6 (15.4)	2 (5.3)	2 (5.3)
高カリウム血症の発現	1 (2.7)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
同意撤回例	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	0
同意撤回の理由				
被験者からの申し出	0	2 (5.1)	1 (2.6)	0
治験管理上の理由	1 (2.7)	0	0	0

Source: 総括報告書本文 Table 7　　例数（%）
QD=1 日 1 回

人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 2-3 に示した。性別，年齢，身長にプラセボ群とエプレレノン群間に統計的に有意な差はみられなかった。男性の体重および body mass index（BMI）において，投与群間に統計的に有意な差がみられた（p≤0.019）。ベースライン時の収縮期血圧および拡張期血圧は投与群間で同様であった[a]。

[a] Source: 総括報告書本文 7.1.4 項

Table 2-3. 人口統計学的特性およびベースライン特性（402 試験）

	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD (N=37)	50 mg QD (N=39)	100 mg QD (N=38)	(N=38)
性別（例数，%）				
女性	6 (16.2)	6 (15.4)	7 (18.4)	4 (10.5)
男性	31 (83.8)	33 (84.6)	31 (81.6)	34 (89.5)
年齢（歳）（例数，%）				
<35	1 (2.7)	1 (2.6)	1 (2.6)	0
35-44	2 (5.4)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.3)
45-54	4 (10.8)	7 (17.9)	7 (18.4)	4 (10.5)
55-64	12 (32.4)	7 (17.9)	8 (21.1)	6 (15.8)
>64	18 (48.6)	22 (56.4)	21 (55.3)	26 (68.4)
平均値（標準偏差）	63.2 (12.6)	64.1 (12.4)	62.8 (11.3)	66.5 (10.5)
範囲	33-86	29-88	31-81	41-82
人種（例数，%）				
アジア人	37 (100.0)	39 (100.0)	38 (100.0)	38 (100.0)
体重（kg）				
女性				
平均値（標準偏差）	55.2 (6.5)	56.8 (16.9)	51.5 (10.3)	55.8 (9.4)
範囲	45.3-63.0	30.5-77.3	39.0-62.5	46.0-67.6
男性 [a]				
平均値（標準偏差）	69.0 (15.6)	60.9 (10.6)	65.0 (9.7)	61.1 (10.2)
範囲	42.1-120.7	40.0-86.0	50.3-92.0	41.5-81.5
身長（cm）				
女性				
平均値（標準偏差）	149.9 (4.7)	150.9 (4.3)	151.2 (3.9)	151.6 (6.1)
範囲	142.5-155.0	145.0-158.0	145.0-156.0	147.0-160.0
男性				
平均値（標準偏差）	164.9 (7.3)	162.2 (6.8)	164.6 (6.3)	164.3 (5.8)
範囲	150.0-183.4	150.0-173.0	152.5-180.5	152.0-178.0
BMI（kg/m^2）				
女性				
平均値（標準偏差）	24.7 (4.0)	25.0 (7.5)	22.4 (3.6)	24.2 (3.0)
範囲	20.4-29.7	13.7-33.5	17.1-26.4	21.2-27.2
男性 [a]				
平均値（標準偏差）	25.2 (4.4)	23.1 (3.3)	23.9 (2.6)	22.6 (3.3)
範囲	16.4-39.4	16.6-29.2	19.9-30.7	16.2-30.3
収縮期血圧/拡張期血圧（mmHg）	(N=35)	(N=37)	(N=38)	(N=38)
ベースライン平均値	125.4/74.0	121.4/74.5	123.4/74.4	121.4/73.2
NYHA 心機能分類（例数，%）				
クラス I	0	0	0	0
クラス II	24 (64.9)	24 (61.5)	26 (68.4)	26 (68.4)
クラス III	13 (35.1)	14 (35.9)	12 (31.6)	12 (31.6)
クラス IV	0	1 (2.6)	0	0
心疾患 [b]（例数，%）	(N=40)	(N=41)	(N=40)	(N=40)
虚血性心疾患	18 (45.0)	21 (51.2)	16 (40.0)	22 (55.0)
拡張型心筋症	17 (42.5)	21 (51.2)	20 (32.5)	17 (42.5)
陳旧性心筋梗塞	14 (35.0)	16 (39.0)	13 (32.5)	17 (42.5)
高血圧	21 (52.5)	15 (36.6)	16 (40.0)	16 (40.0)

Source: 総括報告書本文 Table 9，総括報告書 Table T5.2，T7.3
BMI=body mass index，NYHA=ニューヨーク心臓協会，QD=1 日 1 回
a. 一元配置分散分析法により投与群間に統計的に有意な差が認められた（p≤0.019）。
b. 無作為化例。被験者は 1 つ以上の項目に含まれる。

2.2.2. 有効性の結果

RAAS ホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率を Table 2-4 に示した。

エプレレノン 50 mg QD 群および 100 mg QD 群の血清アルドステロンは，プラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に増加した（p≤0.0016）。血清アルドステロンの増加には用量依存性がみられた。

エプレレノン 3 群の血漿総レニンおよび血漿活性レニンは，プラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に増加した（p≤0.0071）。

エプレレノン 100 mg QD 群の血清 NT-proBNP は，プラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に減少した（p=0.0095）。

NYHA 心機能分類のベースラインからの変化は，エプレレノン 3 群とプラセボ群で統計的に有意な差はみられなかった。

本試験の被験者集団では，収縮期血圧または拡張期血圧に対するエプレレノンの臨床的に意味のある効果は認められなかった。ベースライン心不全治療薬の併用用量の変化については，併用用量を変更した被験者数が少なかったため，統計的な解析はできなかった。

Table 2-4. RAAS ホルモン濃度および神経体液性因子濃度のベースラインから第 12 週までの平均変化率（ITT 集団，LOCF）（402 試験）

	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD	**50 mg QD**	**100 mg QD**	
血清アルドステロン（ng/dL）	(N=34)	(N=35)	(N=35)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	4.3	4.5	4.0	3.1
第 12 週（幾何平均値）	6.0	7.6	9.0	3.5
平均変化率	42.5	73.4	137.7	9.0
95%信頼区間 [a]	(15.09, 76.45)	(40.04, 114.72)	(91.98, 194.27)	(-11.47, 34.27)
p 値 [b]	0.0407	0.0016	<0.0005	
血漿総レニン（mU/L）	(N=34)	(N=34)	(N=34)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	373.6	470.1	431.4	417.9
第 12 週（幾何平均値）	434.3	625.9	556.2	369.6
平均変化率	14.6	35.0	27.5	-11.9
95%信頼区間 [a]	(-1.39, 33.11)	(16.08, 57.04)	(9.59, 48.46)	(-23.66, 1.73)
p 値 [b]	0.0071	<0.0005	<0.0005	
血漿活性レニン（mU/L）	(N=34)	(N=33)	(N=34)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	38.9	51.8	49.2	39.8
第 12 週（幾何平均値）	62.7	90.9	75.3	35.1
平均変化率	55.2	79.9	54.2	-14.4
95%信頼区間 [a]	(14.94, 109.66)	(32.07, 145.01)	(13.68, 109.13)	(-35.79, 14.22)
p 値 [b]	0.0028	0.0027	0.0027	
血清 NT-proBNP（pmol/L）	(N=34)	(N=32)	(N=35)	(N=36)
ベースライン（幾何平均値）	415.2	419.8	486.6	486.8
第 12 週（幾何平均値）	390.7	423.8	408.2	500.7
平均変化率	-5.8	2.3	-16.1	3.5
95%信頼区間 [a]	(-15.02, 4.39)	(-8.13, 13.81)	(-24.38, -6.86)	(-6.41, 14.46)
p 値 [b]	0.4358	0.4358	0.0095	
血漿 BNP（pmol/L）	(N=35)	(N=34)	(N=33)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	23.0	21.5	28.3	28.5
第 12 週（幾何平均値）	20.2	23.9	25.6	28.6
平均変化率	-13.4	4.5	-5.3	3.7
95%信頼区間 [a]	(-24.71, -0.37)	(-9.50, 20.64)	(-18.17, 9.51)	(-9.48, 18.88)
p 値 [b]	0.5283	0.5283	0.3929	
血漿 NT-proANP（pg/mL）	(N=35)	(N=34)	(N=34)	(N=37)
ベースライン（幾何平均値）	2011.6	1917.4	2306.0	2494.0
第 12 週（幾何平均値）	1803.4	1840.9	2125.8	2587.0
平均変化率	-9.5	-4.8	-4.3	4.3
95%信頼区間 [a]	(-21.96, 5.00)	(-18.24, 10.79)	(-17.79, 11.47)	(-9.72, 20.56)
p 値 [b]	0.2692	0.2692	0.2692	

Source: 総括報告書本文 Table 11

ANCOVA=共分散分析，BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，ITT= intent-to-treat，LOCF= last observation carried forward，NT-proANP=心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，NT-proBNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，QD=1 日 1 回，RAAS=レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

a. 投与群内のベースラインからの平均変化率の 95%信頼区間（両側）は，投与群および施設を因子，ベースラインを共変量とする ANCOVA に基づき算出した。

b. 調整済み p 値。プラセボ群との比較は有効な最小用量を決定するために線形傾向対比を用いて規定していた逐次検定法に基づき実施した。片側 2.5%で検定した。p 値は投与群および施設を因子，ベースラインを共変量とする ANCOVA に基づき算出した。

2.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 2-5 に示した。

Table 2-5. 有害事象の要約（402 試験）

	エプレレノン			プラセボ
	25 mg QD (N=37)	50 mg QD (N=39)	100 mg QD (N=38)	(N=38)
有害事象	25 (67.6)	28 (71.8)	26 (68.4)	29 (76.3)
因果関係を否定できない有害事象	9 (24.3)	13 (33.3)	9 (23.7)	14 (36.8)
重篤な有害事象	2 (5.4)	4 (10.3)	2 (5.3)	2 (5.3)
有害事象による投与中止	6 (16.2)	7 (17.9)	3 (7.9)	3 (7.9)

Source: 総括報告書 Table T9.1, Table T9.4, Table T10, Table T11 例数（%）
QD=1 日 1 回

2.2.3.1. 有害事象

いずれかの投与群で5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象を Table 2-6 に示した。

高カリウム血症に関連した有害事象[a]はエプレレノン 25 mg QD 群で 1 例，50 mg QD 群および 100 mg QD 群で各 2 例，プラセボ群で 3 例に認められた。被験者ごとに，本薬投与量，事象の発現時期，その際の対応（治験薬の中止の有無）および経過（転帰）に加え，重症度および治験薬との因果関係等を Table 2-7 に示した。また，被験者ごとのカリウム値および腎機能に関連する臨床検査値の推移を Table 2-8 に示した。

血清カリウム値が 5.5 mmol/L を超える高カリウム血症はエプレレノン 25 mg QD 群，100 mg QD 群およびプラセボ群で各 1 例，エプレレノン 50 mg QD 群で 2 例に認められ，エプレレノン群とプラセボ群の発現率に有意な差はみられなかった[b]。低血圧または体位性低血圧が 3 例（エプレレノン 25 mg QD 群 2 例，50 mg QD 群 1 例）に認められた。このうちエプレレノン 25 mg QD 群 1 例の体位性低血圧は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。女性乳房痛，月経異常，女性化乳房，リビドー減退，インポテンスおよび尿酸上昇が認められた被験者はいなかった。

[a] MedDRA の基本語に「カリウム」が含まれる有害事象名のうち，低カリウム血症ではない有害事象を対象とした。

[b] 有害事象として報告された高カリウム血症の例数とは異なる。

Table 2-6. いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（ITT 集団）（402 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン 25 mg QD (N=37)	 50 mg QD (N=39)	 100 mg QD (N=38)	プラセボ (N=38)
有害事象発現例	25 (67.6)	28 (71.8)	26 (68.4)	29 (76.3)
自律神経系障害				
高血圧	0	1 (2.6)	0	2 (5.3)
一般的全身障害				
非心臓性胸痛	0	4 (10.3)	4 (10.5)	1 (2.6)
浮腫	0	0	0	2 (5.3)
インフルエンザ様症候群	4 (10.8)	5 (12.8)	9 (23.7)	9 (23.7)
事故による外傷	0	2 (5.1)	3 (7.9)	2 (5.3)
中枢・末梢神経系障害				
浮動性めまい	3 (8.1)	3 (7.7)	1 (2.6)	3 (7.9)
感覚鈍麻	0	2 (5.1)	0	1 (2.6)
消化管障害				
下痢	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
悪心	0	1 (2.6)	0	2 (5.3)
嘔吐	0	2 (5.1)	0	0
肝臓・胆管系障害				
GGT増加	1 (2.7)	1 (2.6)	0	5 (13.2)
血清GOT増加	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.3)
血清GPT増加	1 (2.7)	2 (5.1)	0	3 (7.9)
代謝・栄養障害				
クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.7)	2 (5.1)	3 (7.9)	3 (7.9)
高血糖	0	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
高カリウム血症	1 (2.7)	2 (5.1)	2 (5.3)	3 (7.9)
高トリグリセリド血症	1 (2.7)	0	1 (2.6)	2 (5.3)
高尿酸血症	0	2 (5.1)	2 (5.3)	1 (2.6)
LDH増加	0	1 (2.6)	2 (5.3)	1 (2.6)
精神障害				
不眠症	0	2 (5.1)	0	0
呼吸器系障害				
咳嗽	3 (8.1)	0	0	0
呼吸困難	1 (2.7)	0	1 (2.6)	2 (5.3)
咽頭炎	2 (5.4)	0	1 (2.6)	0
上気道感染	1 (2.7)	0	0	3 (7.9)
泌尿器系障害				
アルブミン尿	1 (2.7)	1 (2.6)	0	3 (7.9)
BUN増加	1 (2.7)	2 (5.1)	4 (10.5)	1 (2.6)
クレアチニン増加	0	0	4 (10.5)	1 (2.6)
血管（心臓外）障害				
脳血管障害	0	2 (5.1)	0	0
白血球・網内系障害				
単球増加症	1 (2.7)	3 (7.7)	0	0

Source: 総括報告書本文 Table 13 例数（%）

ITT= intent-to-treat，BUN=血中尿素窒素，GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ，GOT=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，GPT=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology，LDH=乳酸脱水素酵素, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD=1 日 1 回, WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

Table 2-7. 高カリウム血症に関連した有害事象の一覧（402 試験）

被験者番号	年齢/性別	基本語	発現日	終了日	重症度	重篤な有害事象	因果関係	転帰	治験薬中止	最終投与日
プラセボ										
236/59-4	74/男	高カリウム血症	61	61	中等度	いいえ	あるかもしれない	悪化 [a]	はい	61
312/78-4	41/男	高カリウム血症	15	28	軽度	いいえ	たぶんあり	回復	いいえ	15
280/70-4	66/男	高カリウム血症	85	99	軽度	いいえ	あるかもしれない	回復	いいえ	85
エプレレノン 25 mg QD										
130/33-2	48/男	高カリウム血症	5	10	重度	いいえ	たぶんあり	回復	はい	5
エプレレノン 50 mg QD										
253/64-1	76/男	高カリウム血症	32	57	中等度	いいえ	明らかにあり	回復	はい	32
115/29-3	78/女	高カリウム血症	28	35	中等度	いいえ	たぶんあり	回復	はい	35
エプレレノン 100 mg QD										
47/12-3	81/男	高カリウム血症	50	86	軽度	いいえ	あるかもしれない	回復 [b]	いいえ	86
287/72-3	65/男	高カリウム血症	15	34	中等度	いいえ	明らかにあり	回復	はい	27

Source: 総括報告書 Appendix 3.5 Study Drug Administration, Appendix 3.7.1 Adverse Events
QD=1 日 1 回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。
a. 65 日および 78 日にそれぞれ重度の有害事象（凝固障害および塞栓症）が発現し，死亡に至った。
b. 104 日に死亡に至った。死亡の理由は特定されていない。

Table 2-8. 高カリウム血症に関連した有害事象を発現した被験者ごとのカリウム値および腎機能に関連する臨床検査値の推移（402 試験）

被験者番号	臨床検査値					
	日	クレアチニン (μmol/L)	BUN (mmol/L)	ナトリウム (mmol/L)	クロール (mmol/L)	カリウム (mmol/L)
プラセボ						
236/59-4	-14	141H	29.2H	135	96L	4.4
	1					4.2
						4.0
	15	133H	22.1H	134L	93L	4.6
	29	177H	38.2H	135	95L	3.4L
	57	203H	37.8H	133L	90L	4.5
	61[a]	292H	39.4H	126L	90L	5.7H
312/78-4	-14	88	4.5	143	103	4.2
	1					4.7
						4.7
	15[a]	106	4.9	144	106	5.1H
	28	88	5.9	144	106	4.7
280/70-4	-7	106	5.2	142	105	3.9
	1					4.0
						3.9
	15	97	4.5	144	106	4.2
	29	106	5.2	144	106	4.8
	55	97	4.9	141	106	3.8
	85[a]	106	4.4	141	108	5.4H
	99					4.8
エプレレノン 25 mg QD						
130/33-2	-5	177H	14.5H	139	99	4.7
	1					4.4
	5[a]	203H	14.8H	139	100	6.1H
	10	159H	11.2H	141	103	4.0
エプレレノン 50 mg QD						
253/64-1	-14	150H	8.5H	139	100	4.6
	1					4.5
	15	150H	9.4H	140	103	5.1H
	32[a]	141H	9.8H	138	101	6.0
						5.9H
	57					4.8
115/29-3	-6	141H	8.5H	140	102	4.3
	1					4.6
						4.7
	15	159H	9.2H	141	100	4.2
	28[a]	168H	10.2H	138	100	4.3
						6.4H
	42	168H	9.2H	140	99	4.5
エプレレノン 100 mg QD						
47/12-3	-14	106	7.9H	143	106	4.1
						4.0
	1					4.0
						4.0
	15	124H	9.6H	138	102	5.2
						4.8
	29	124H	11.0H	143	106	4.8
						4.7
	50[a]	133H	13.9H	139	103	5.2
						5.3H
	86	115	8.0H	142	106	4.5

Table 2-8. 高カリウム血症に関連した有害事象を発現した被験者ごとのカリウム値および腎機能に関連する臨床検査値の推移（402 試験）

被験者番号	臨床検査値					
	日	クレアチニン (μmol/L)	BUN (mmol/L)	ナトリウム (mmol/L)	クロール (mmol/L)	カリウム (mmol/L)
287/72-3	-7	124H	7.5H	137	98	4.5 4.6
	1					4.7
	15[a]	133H	7.1	137	97L	5.9H 5.6H
	22					5.6H
	27	115	8.4H	137	100	5.8H
	34					5.0

Source: 総括報告書 additional data listings Appendix 3.8.4 Clinical Laboratory Values Chemistry - Part Two
QD=1 日 1 回，BUN=血中尿素窒素，H=正常値上限を上回った値，L=正常値下限を下回った値
a. 有害事象（高カリウム血症）の発現日

2.2.3.2. 死亡

死亡例の一覧を Table 2-9 に示した。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡はエプレレノン 100 mg QD 群 1 例およびプラセボ群 1 例の計 2 例であった。

Table 2-9. 死亡例の一覧（402 試験）

投与群	被験者番号	年齢（歳）	性別	人種	投与量（mg/日）	死因（基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係
エプレレノン 100 mg QD	47/12-3	81	男	日本人	100	死亡 NOS	104	1	重度	あるかもしれない
プラセボ	236/59-4	74	男	日本人	0	肺塞栓症	78	1	重度	あるかもしれない

Source: 総括報告書本文Table 15，Appendix 3.7.1
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，NOS=not otherwise specified，QD=1 日 1 回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

2.2.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を Table 2-10 に示した。治験薬の投与期間中または治験薬最終投与後 30 日以内の重篤な有害事象はエプレレノン 25 mg QD 群 2 例，50 mg QD 群 4 例，100 mg QD 群 2 例およびプラセボ群 2 例の計 10 例に認められた[a]。

[a] Source: 総括報告書本文 7.4.2.2 項

Table 2-10. 重篤な有害事象の一覧（402 試験）

投与群	被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	投与量(mg/日)	重篤な有害事象（基本語）	発現日	持続日数	重症度	因果関係	転帰
エプレレノン25 mg QD	278/70-2	77	男	日本人	25	上気道性喘鳴	7	2	中等度	なし	軽快
					25	呼吸困難	7	2	中等度	なし	軽快
	296/74-4	54	男	日本人	25	心不全	57	16	重度	たぶんあり	軽快
					25	胸水	57	16	重度	たぶんあり	軽快
エプレレノン50 mg QD	22/06-2	74	男	日本人	50	脳血管障害	4	7	重度	あるかもしれない	未回復
	78/20-2	53	男	日本人	50	心不全	50	22	中等度	なし	回復
					50	心室性頻脈	50	22	中等度	なし	回復
	237/60-1	42	男	日本人	50	高血圧	1	1	中等度	なし	回復
					50	悪心	1	3	中等度	なし	回復
					50	嘔吐	1	3	中等度	なし	回復
	295/74-3	68	男	日本人	50	吐血	62	1	重度	なし	回復
					50	胃粘膜の異形成	62	29	重度	なし	回復
エプレレノン100 mg QD	47/12-3	81	男	日本人	100	死亡NOS	104	1	重度	あるかもしれない	その他
	103/12-3	61	男	日本人	100	心室細動	40	71	重度	なし	軽快
プラセボ	236/59-4	74	男	日本人	0	血小板減少症	57	5	重度	なし	悪化
					0	腎機能異常	61	18	重度	あるかもしれない	未回復
					0	凝固障害	65	14	重度	あるかもしれない	未回復
					0	肺塞栓症	78	1	重度	あるかもしれない	その他
	164/41-4	63	男	日本人	0	浮腫	52	3	重度	なし	回復
					0	呼吸困難	52	3	重度	なし	回復

Source: 総括報告書本文Table 15，Appendix 3.7.1
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，NOS=not otherwise specified，QD=1 日 1 回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
基本語はWHO-ARTをMedDRA-J ver.17.0で読み替えた。

2.2.3.4. 有害事象による投与中止[a]

有害事象により投与を中止した被験者の割合はエプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群，100 mg QD 群およびプラセボ群で，それぞれ 16.2%（6/37 例），17.9%（7/39 例），7.9%（3/38 例）および 7.9%（3/38 例）であった。投与中止に至った主な有害事象は高カリウム血症（エプレレノン 25 mg QD 群 1 例，50 mg QD 群 2 例，100 mg QD 群 1 例およびプラセボ群 1 例）であった。

2.2.3.5. バイタルサイン，臨床検査およびその他の検査

臨床検査およびバイタルサインを含む他の安全性評価結果において，特筆すべきものはなかった。

治験薬の投与期間中に 12 誘導心電図に変化を認めた被験者はいなかった[b]。

[a] Source: 総括報告書本文 7.4.2.4 項

[b] Source: 総括報告書本文 7.4.4.2 項

バイタルサインの変動について Table 2-11 に示した。ベースラインから最終来院時までの収縮期血圧，拡張期血圧および心拍数に大きな変動が認められた被験者の割合において，エプレレノン群とプラセボ群との間に統計的に有意な差はみられなかった[a]。

Table 2-11. バイタルサインの変動（402 試験）

	エプレレノン			プラセボ
	25mg QD (N=37)	50mg QD (N=38)	100mg QD (N=38)	(N=38)
ベースラインから最終来院時まで大きな低下がみられた被験者数（%）				
収縮期血圧：15%の低下	5 (13.5)	3 (7.9)	2 (5.3)	2 (5.3)
拡張期血圧：15%の低下	3 (8.1)	6 (15.8)	5 (13.2)	2 (5.3)
心拍数 ：25%の低下	2 (5.4)	0	4 (10.5)	0
ベースラインから最終来院時まで大きな上昇がみられた被験者数（%）				
収縮期血圧：15%の上昇	3 (8.1)	2 (5.3)	3 (7.9)	4 (10.5)
拡張期血圧：15%の上昇	4 (10.8)	3 (7.9)	7 (18.4)	7 (18.4)
心拍数 ：25%の上昇	5 (13.5)	5 (13.2)	4 (10.5)	2 (5.3)

Source: 総括報告書 Table T17
QD=1 日 1 回

試験期間中，新たに糖尿病を発症した被験者は認められなかった[b]。

2.3. 結論

症候性心不全患者を対象とした用量反応試験の結果，以下の結論が支持された。

- エプレレノン 50 mg QD 群および 100 mg QD 群の血清アルドステロンは，その作用機序から予測されるとおり，プラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に増加した。血清アルドステロンの増加には用量依存性がみられた。エプレレノン 3 群の血漿総レニンおよび血漿活性レニンは，プラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に増加した。

- エプレレノン 100 mg QD 群の血清 NT-proBNP は，プラセボ群と比較してベースラインから統計的に有意に減少した。

- NYHA 心機能分類のベースラインからの変化は，エプレレノン 3 群とプラセボ群で統計的に有意な差はみられなかった。

- 本試験の被験者集団では，収縮期血圧または拡張期血圧に対するエプレレノンの臨床的に意味のある効果は認められなかった。

- エプレレノンは，有害事象，臨床検査値，バイタルサインおよび 12 誘導心電図の結果から，安全で忍容性が高いことが示された。

[a] Source: 総括報告書 Table T17

[b] Source: 総括報告書本文 7.4.5.1 項

Table 2-12. 因果関係を問わない有害事象（402 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン 25 mg QD (N=37)	 50 mg QD (N=39)	 100 mg QD (N=38)	プラセボ (N=38)
有害事象発現例	25 (67.6)	28 (71.8)	26 (68.4)	29 (76.3)
自律神経系障害	2 (5.4)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.3)
高血圧	0	1 (2.6)	0	2 (5.3)
低血圧	1 (2.7)	1 (2.6)	0	0
体位性低血圧	1 (2.7)	0	0	0
しぶり	0	0	1 (2.6)	0
一般的全身障害	8 (21.6)	12 (30.8)	15 (39.5)	15 (39.5)
背部痛	1 (2.7)	1 (2.6)	0	0
非心臓性胸痛	0	4 (10.3)	4 (10.5)	1 (2.6)
悪寒	0	1 (2.6)	0	0
浮腫	0	0	0	2 (5.3)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (2.6)
疲労	1 (2.7)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
発熱	1 (2.7)	0	0	0
ほてり	1 (2.7)	0	0	0
インフルエンザ様症候群	4 (10.8)	5 (12.8)	9 (23.7)	9 (23.7)
事故による外傷	0	2 (5.1)	3 (7.9)	2 (5.3)
倦怠感	1 (2.7)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
心・血管障害（一般）	2 (5.4)	2 (5.1)	0	0
心不全	1 (2.7)	1 (2.6)	0	0
特異的ECG異常	1 (2.7)	1 (2.6)	0	0
中枢・末梢神経系障害	3 (8.1)	4 (10.3)	3 (7.9)	4 (10.5)
浮動性めまい	3 (8.1)	3 (7.7)	1 (2.6)	3 (7.9)
筋緊張亢進	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
感覚鈍麻	0	2 (5.1)	0	1 (2.6)
錯感覚	0	0	1 (2.6)	0
内分泌障害	0	0	1 (2.6)	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (2.6)	0
消化管障害	3 (8.1)	7 (17.9)	2 (5.3)	4 (10.5)
腹痛	1 (2.7)	0	0	0
下痢	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
消化不良	0	1 (2.6)	0	0
胃粘膜の異形成	0	1 (2.6)	0	0
胃炎	1 (2.7)	0	0	0
舌炎	0	0	0	1 (2.6)
吐血	0	1 (2.6)	0	0
悪心	0	1 (2.6)	0	2 (5.3)
歯周炎	0	1 (2.6)	0	0
口内炎	0	0	1 (2.6)	0
歯の障害	0	1 (2.6)	0	0
嘔吐	0	2 (5.1)	0	0
聴覚・前庭障害	0	0	0	1 (2.6)
難聴	0	0	0	1 (2.6)
心拍数・心リズム障害	2 (5.4)	1 (2.6)	2 (5.3)	2 (5.3)
期外収縮	0	0	1 (2.6)	0
心室細動	0	0	1 (2.6)	0
動悸	1 (2.7)	0	0	1 (2.6)
頻脈	0	0	0	1 (2.6)
上室性頻脈	1 (2.7)	0	0	0
心室性頻脈	0	1 (2.6)	0	0

Table 2-12. 因果関係を問わない有害事象（402 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン 25 mg QD (N=37)	 50 mg QD (N=39)	 100 mg QD (N=38)	プラセボ (N=38)
肝臓・胆管系障害	1 (2.7)	3 (7.7)	1 (2.6)	5 (13.2)
肝細胞損傷	0	1 (2.6)	0	0
GGT増加	1 (2.7)	1 (2.6)	0	5 (13.2)
血清GOT増加	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.3)
血清GPT増加	1 (2.7)	2 (5.1)	0	3 (7.9)
代謝・栄養障害	6 (16.2)	9 (23.1)	11 (28.9)	9 (23.7)
クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.7)	2 (5.1)	3 (7.9)	3 (7.9)
糖尿	0	1 (2.6)	0	0
痛風	0	0	1 (2.6)	0
高コレステロール血症	0	0	1 (2.6)	0
高血糖	0	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
高カリウム血症	1 (2.7)	2 (5.1)	2 (5.3)	3 (7.9)
高マグネシウム血症	0	0	0	1 (2.6)
高リン酸塩血症	0	0	0	1 (2.6)
高トリグリセリド血症	1 (2.7)	0	1 (2.6)	2 (5.3)
高尿酸血症	0	2 (5.1)	2 (5.3)	1 (2.6)
低コレステロール血症	1 (2.7)	0	1 (2.6)	0
低血糖症	0	0	1 (2.6)	0
低カリウム血症	1 (2.7)	1 (2.6)	1 (2.6)	0
低リン酸血症	0	1 (2.6)	0	0
低蛋白血症	0	0	1 (2.6)	0
LDH増加	0	1 (2.6)	2 (5.3)	1 (2.6)
アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (2.6)
口渇	1 (2.7)	0	1 (2.6)	0
筋・骨格系障害	2 (5.4)	1 (2.6)	2 (5.3)	0
関節痛	1 (2.7)	0	1 (2.6)	0
関節炎	0	1 (2.6)	0	0
関節症	0	1 (2.6)	0	0
筋萎縮	0	0	1 (2.6)	0
筋肉痛	1 (2.7)	1 (2.6)	0	0
腱障害	0	1 (2.6)	0	0
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	0	0	1 (2.6)
狭心症	0	0	0	1 (2.6)
新生物（腫瘍）	0	0	1 (2.6)	0
新生物	0	0	1 (2.6)	0
血小板・出血疑血障害	1 (2.7)	0	0	2 (5.3)
凝固障害	0	0	0	1 (2.6)
プロトロンビン減少	1 (2.7)	0	0	1 (2.6)
血小板減少症	0	0	0	1 (2.6)
精神障害	1 (2.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
食欲不振	1 (2.7)	0	0	1 (2.6)
薬物乱用	0	0	1 (2.6)	0
不眠症	0	2 (5.1)	0	0
赤血球障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
貧血	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
呼吸器系障害	7 (18.9)	0	3 (7.9)	8 (21.1)
咳嗽	3 (8.1)	0	0	0
呼吸困難	1 (2.7)	0	1 (2.6)	2 (5.3)
喀血	0	0	0	1 (2.6)
喉頭痙攣	1 (2.7)	0	0	0

Table 2-12. 因果関係を問わない有害事象（402 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン 25 mg QD (N=37)	 50 mg QD (N=39)	 100 mg QD (N=38)	プラセボ (N=38)
咽頭炎	2 (5.4)	0	1 (2.6)	0
胸水	1 (2.7)	0	0	1 (2.6)
呼吸障害	0	0	1 (2.6)	0
喀痰増加	1 (2.7)	0	0	1 (2.6)
上気道性喘鳴	1 (2.7)	0	0	0
上気道感染	1 (2.7)	0	0	3 (7.9)
皮膚・皮膚付属器障害	2 (5.4)	1 (2.6)	3 (7.9)	0
湿疹	0	0	1 (2.6)	0
そう痒症	1 (2.7)	1 (2.6)	0	0
発疹	1 (2.7)	0	1 (2.6)	0
脂漏	0	0	1 (2.6)	0
皮膚障害	0	0	1 (2.6)	0
泌尿器系障害	3 (8.1)	3 (7.7)	7 (18.4)	4 (10.5)
アルブミン尿	1 (2.7)	1 (2.6)	0	3 (7.9)
BUN増加	1 (2.7)	2 (5.1)	4 (10.5)	1 (2.6)
クレアチニン増加	0	0	4 (10.5)	1 (2.6)
血尿	1 (2.7)	0	1 (2.6)	0
腎機能異常	0	0	0	1 (2.6)
血管（心臓外）障害	0	2 (5.1)	0	0
脳血管障害	0	2 (5.1)	0	0
視覚障害	0	0	0	1 (2.6)
結膜炎	0	0	0	1 (2.6)
白血球・網内系障害	3 (8.1)	3 (7.7)	0	3 (7.9)
好酸球増加症	1 (2.7)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
白血球減少症	0	1 (2.6)	0	0
リンパ球増加症	0	0	0	1 (2.6)
リンパ球減少症	1 (2.7)	0	0	1 (2.6)
単球増加症	1 (2.7)	3 (7.7)	0	0

Source: 402 試験総括報告書 Table T9.1 例数（%）

BUN=血中尿素窒素, ECG=心電図, GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ, GOT=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，GPT=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology，LDH=乳酸脱水素酵素，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，QD=1 日 1 回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

Table 2-13. 因果関係を否定できない有害事象（402 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン 25 mg QD (N=37)	 50 mg QD (N=39)	 100 mg QD (N=38)	プラセボ (N=38)
有害事象発現例	9 (24.3)	13 (33.3)	9 (23.7)	14 (36.8)
自律神経系障害	1 (2.7)	0	0	0
体位性低血圧	1 (2.7)	0	0	0
一般的全身障害	3 (8.1)	0	1 (2.6)	1 (2.6)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (2.6)
ほてり	1 (2.7)	0	0	0
インフルエンザ様症候群	1 (2.7)	0	0	0
事故による外傷	0	0	1 (2.6)	0
倦怠感	1 (2.7)	0	0	0
心・血管障害（一般）	1 (2.7)	1 (2.6)	0	0
心不全	1 (2.7)	0	0	0
特異的ECG異常	0	1 (2.6)	0	0
中枢・末梢神経系障害	1 (2.7)	0	1 (2.6)	1 (2.6)
浮動性めまい	1 (2.7)	0	0	1 (2.6)
筋緊張亢進	0	0	1 (2.6)	0
消化管障害	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
下痢	0	0	0	1 (2.6)
消化不良	0	1 (2.6)	0	0
心拍数・心リズム障害	1 (2.7)	0	1 (2.6)	0
期外収縮	0	0	1 (2.6)	0
上室性頻脈	1 (2.7)	0	0	0
肝臓・胆管系障害	0	3 (7.7)	0	3 (7.9)
肝細胞損傷	0	1 (2.6)	0	0
GGT増加	0	1 (2.6)	0	3 (7.9)
血清GOT増加	0	2 (5.1)	0	1 (2.6)
血清GPT増加	0	2 (5.1)	0	2 (5.3)
代謝・栄養障害	4 (10.8)	7 (17.9)	5 (13.2)	8 (21.1)
クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (2.6)	2 (5.3)
高血糖	0	1 (2.6)	0	0
高カリウム血症	1 (2.7)	2 (5.1)	2 (5.3)	3 (7.9)
高マグネシウム血症	0	0	0	1 (2.6)
高リン酸塩血症	0	0	0	1 (2.6)
高トリグリセリド血症	1 (2.7)	0	1 (2.6)	0
高尿酸血症	0	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)
低コレステロール血症	1 (2.7)	0	0	0
低カリウム血症	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0
低リン酸血症	0	1 (2.6)	0	0
LDH増加	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (2.6)
口渇	1 (2.7)	0	0	0
血小板・出血疑血障害	1 (2.7)	0	0	2 (5.3)
凝固障害	0	0	0	1 (2.6)
プロトロンビン減少	1 (2.7)	0	0	1 (2.6)
赤血球障害	0	0	1 (2.6)	0
貧血	0	0	1 (2.6)	0
呼吸器系障害	2 (5.4)	0	0	1 (2.6)
咳嗽	1 (2.7)	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	1 (2.6)
胸水	1 (2.7)	0	0	0
泌尿器系障害	1 (2.7)	2 (5.1)	4 (10.5)	2 (5.3)

Table 2-13. 因果関係を否定できない有害事象（402 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン 25 mg QD (N=37)	 50 mg QD (N=39)	 100 mg QD (N=38)	プラセボ (N=38)
アルブミン尿	1 (2.7)	0	0	1 (2.6)
BUN増加	0	2 (5.1)	2 (5.3)	0
クレアチニン増加	0	0	3 (7.9)	1 (2.6)
腎機能異常	0	0	0	1 (2.6)
血管（心臓外）障害	0	1 (2.6)	0	0
脳血管障害	0	1 (2.6)	0	0
白血球・網内系障害	1 (2.7)	2 (5.1)	0	1 (2.6)
好酸球増加症	0	1 (2.6)	0	0
白血球減少症	0	1 (2.6)	0	0
リンパ球増加症	0	0	0	1 (2.6)
単球増加症	1 (2.7)	2 (5.1)	0	0

Source: 402 試験総括報告書 Table T9.4 例数（%）
BUN=血中尿素窒素，ECG=心電図，GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ，GOT=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，GPT=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology，LDH=乳酸脱水素酵素，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，QD=1 日 1 回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

死亡および重篤な有害事象の叙述[a]

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	血小板減少症，腎機能異常，凝固障害，肺塞栓症
	投与群	プラセボ
236/59-4 日本人 男・74 歳	経過・処置	治験 57 日目，被験者に重度の血小板減少症（基本語：血小板減少症）が発現し，治験担当医師は治験薬との因果関係はないと判断した。治験 61 日目，重度の腎機能障害（基本語：腎機能異常）が発現した。また同日，中等度の高カリウム血症が発現し，被験者は治験薬の投与を中止した。治験 65 日目（治験薬の最終投与の 4 日後），重度の凝固障害（基本語：凝固障害）が発現した。治験 78 日目，重度の肺血栓塞栓症（基本語：肺塞栓症）が発現し，被験者は死亡した。治験担当医師は，これらの事象と治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断した。
	死因	肺塞栓症
	因果関係（治験担当医師の見解）	血小板減少症：治験薬との因果関係なし 腎機能異常，凝固障害，肺塞栓症：治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	拡張型心筋症，糖尿病，低カリウム血症，高尿酸血症，過去の結核，貧血，慢性気管支炎，痔核，慢性胃炎，低蛋白血症，橋本病，便秘，小腸炎
	併用薬	benzbromarone，lactobacillus acidophilus，imidapril，senna，carvedilol，trichlormethiazide，magnesium oxide，diflucortolone valerate，clarithromycin，lansoprazole，furosemide，famotidine，lidocaine，alginate

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	浮腫，呼吸困難
	投与群	プラセボ
164/41-4 日本人 男・63 歳	経過・処置	治験 52 日目，被験者に重度の浮腫および呼吸困難（基本語：浮腫および呼吸困難）が発現した。いずれの事象も 3 日間持続し，治験担当医師は治験薬との因果関係はないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	僧帽弁閉鎖不全症，発作性心房細動，不眠症
	併用薬	brotizolam，aluminum glycinate，aspirin，magnesium carbonate，enalapril，isosorbide dinitrate，amlodipine，furosemide

[a] Source: 402 試験 総括報告書本文 Table 15，Appendix 2.1

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	上気道性喘鳴，呼吸困難
	投与群	エプレレノン 25 mg QD
278/70-2 日本人 男・77 歳	経過・処置	治験 7 日目，被験者に中等度の上気道性喘鳴および呼吸困難（基本語：上気道性喘鳴および呼吸困難）が発現した。いずれの事象も 2 日間持続し，治験担当医師は治験薬との因果関係はないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	頻脈性不整脈，心筋梗塞，虚血性心疾患，胃潰瘍，高尿酸血症，便秘，不眠症，慢性気管支炎，喘息， 前立腺肥大症，鉄欠乏，白内障，腎性貧血，末梢神経障害，低カリウム血症，インフルエンザ
	併用薬	allopurinol, aspirin, flunitrazepam, ketotifen, senna, isosorbide dinitrate, furosemide, aminophylline, bromhexine, hydrocortisone, methylprednisolone, minocycline, sodium chloride, glucose, sodium lactate, theophylline, tulobuterol

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	心不全，胸水
	投与群	エプレレノン 25 mg QD
296/74-4 日本人 男・54 歳	経過・処置	治験 57 日目，被験者に重度の心不全増悪および胸水（基本語：心不全および胸水）が発現し，同日，治験薬の投与を中止した。いずれの事象も 16 日間持続し，治験担当医師は治験薬との因果関係はたぶんありと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	拡張型心筋症，高血圧，糖尿病，脳梗塞，胃潰瘍，高尿酸血症，高脂血症，喘息，左副腎腫瘍，結膜炎
	併用薬	metildigoxin, nitroglycerin, isosorbide mononitrate, furosemide, valsartan, pravastatin, fluorometholone, hyaluronate, ofloxacin, aspirin, theophylline, omeprazole, allopurinol

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	脳血管障害
	投与群	エプレレノン 50 mg QD
22/06-2 日本人 男・74 歳	経過・処置	治験 4 日目，被験者に重度の脳梗塞（基本語：脳血管障害）が発現し，翌日，治験薬の投与を中止した。本事象は 7 日間持続し，治験担当医師は治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	虚血性心疾患，心筋梗塞，痛風，胃潰瘍
	併用薬	benzbromarone，cilostazol，furosemide，metildigoxin，nitroglycerin，ranitidine，potassium citrate，sodium citrate，losartan

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	心不全，心室性頻脈
	投与群	エプレレノン 50 mg QD
78/20-2 日本人 男・53 歳	経過・処置	治験 50 日目，被験者に中等度の心不全増悪および心室性頻脈（基本語：心不全および心室性頻脈）が発現した。これらの事象により，治験 50 日目に治験薬の投与を中止し，治験 71 日目に本試験を中止した。いずれの事象も 22 日間持続し，治験担当医師は治験薬との因果関係はないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	拡張型心筋症，心房細動，心房粗動，心室性頻脈，インフルエンザ
	併用薬	aluminum glycinate，aspirin，magnesium carbonate，isosorbide dinitrate，enalapril，carvedilol，brotizolam，amiodarone，furosemide，digoxin，povidone-iodine

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	高血圧，悪心，嘔吐
	投与群	エプレレノン 50 mg QD
237/60-1 日本人 男・42 歳	経過・処置	治験 1 日目，被験者に中等度の血圧上昇，悪心および嘔吐（基本語：高血圧，悪心および嘔吐）が発現した。高血圧は 1 日持続し，悪心および嘔吐は 3 日間持続した。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	拡張型心筋症，高血圧，発作性心房細動，口内炎，中耳炎
	併用薬	lisinopril，amiodarone，carvedilol

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	吐血，胃粘膜の異形成
	投与群	エプレレノン 50 mg QD
295/74-3 日本人 男・68 歳	経過・処置	治験 62 日目，被験者に重度の吐血および急性胃粘膜病変（基本語：吐血および胃粘膜の異形成）が発現した。吐血は 1 日持続し，胃粘膜病変は 29 日間持続した。治験担当医師はいずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	心筋梗塞，頻脈性不整脈，高血圧，冠動脈バイパス術，脳幹梗塞，便秘，高脂血症，不眠症，高尿酸血症，胃潰瘍，頸肩腕症候群，老人性そう痒症
	併用薬	furosemide，isosorbide mononitrate，metildigoxin，simvastatin，metoprolol，triazolam，senna，aspirin，camphor，menthol，methyl salicylate，peppermint，thymol，famotidine，nifedipine，bufexamac，diphenhydramine

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	死亡 NOS
	投与群	エプレレノン 100 mg QD
47/12-3 日本人 男・81 歳	経過・処置	治験 104 日目（治験薬の最終投与の 18 日後），被験者は死亡した。治験担当医師が死因を提供しなかったため，この死亡は有害事象（基本語：死亡 NOS）として記録された。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断した。
	死因	死亡 NOS
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	心筋梗塞，変形性腰椎症，高脂血症，高尿酸血症，腎機能障害，不眠症，結膜炎
	併用薬	nizatidine，potassium citrate，sodium citrate，zopiclone

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	心室細動
	投与群	エプレレノン 100 mg QD
103/26-3 日本人 男・61 歳	経過・処置	治験 40 日目，重度の心室細動（基本語：心室細動）が発現し，被験者は 71 日間入院した。治験担当医師は本事象の発現日および消失日を入院期間と一致させて記録した。治験担当医師は本事象と治験薬との因果関係はないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	—
	病歴	虚血性心疾患，洞不全症候群，閉塞性動脈硬化症，高脂血症，糖尿病，便秘，慢性胃炎，聴覚障害
	併用薬	nicorandil，isosorbide dinitrate，perindopril，carvedilol，pravastatin，sucralfate，aspirin

3. 141079（EMPHASIS-HF）試験

治験の標題：慢性心不全患者（NYHA 心機能分類クラス II）を対象にエプレレノンの心血管死および心不全による入院への効果を検討する多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検比較試験

3.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted] 他

治験実施施設：286 施設（アルゼンチン 3 施設，オーストラリア 3 施設，ベルギー10 施設，カナダ 9 施設，チェコ共和国 12 施設，フランス 15 施設，ドイツ 19 施設，ギリシャ 10 施設，香港 2 施設，ハンガリー7 施設，インド 9 施設，アイルランド 3 施設，イタリア 15 施設，大韓民国 3 施設，メキシコ 7 施設，オランダ 12 施設，ポーランド 10 施設，ポルトガル 12 施設，ロシア連邦 9 施設, シンガポール 2 施設, スロバキア 9 施設, 南アフリカ 5 施設, スペイン 6 施設, スウェーデン 15 施設，ウクライナ 18 施設，アラブ首長国連邦 2 施設，英国 13 施設，米国 43 施設，ベネズエラ 3 施設）

公表文献：

Zannad F, McMurray JJ, Drexler H, et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). Eur J Heart Failure 2010;12(6):617-22.

Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364(1):11-21. Epub 2010 Nov 14.

治験期間：2006 年 3 月 30 日～2010 年 5 月 25 日（データカットオフ日）

開発段階：第 3 相

3.1.1. 目的

主要目的：心不全の標準治療［アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB），β遮断薬または利尿薬］を受けているニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類クラス II の慢性心不全患者を対象に, エプレレノンを追加投与したときの心血管死または心不全による入院を主要評価項目とし，有効性および安全性をプラセボを追加投与したときと比較検討する。

その他の目的 : エプレレノンが 2004 年に欧州で承認を取得した際に規制当局と合意に至った「承認後に実施すべき事項」の一つである，軽度の慢性心不全を有する 75 歳以上の高齢者における脳卒中の発現率を詳しく調査するためのデータを収集する。

3.1.2. 治験デザイン

本試験は多施設共同（29 ヵ国），無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施し，813 件の主要評価項目のイベント（心血管死または心不全による入院）が集積されるまで継続することとした。治験実施計画書で規定された独立データモニタリング委員会（DSMC）による 2 回目のレビュー時には 501 件の主要評価項目のイベントが解析およびレビューされ，プラセボ群に対するエプレレノン群の優越性が事前に定められた試験中止基準に合致したため，DSMC および治験調整委員会（ESC）は被験者登録の中止を勧告した。この勧告を受け，2010 年

5 月 26 日に被験者登録を中止した。その後，治験実施計画書を改訂し，12 ヵ月間の非盲検期が追加された。

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

55 歳以上の NYHA 心機能分類クラス II の慢性収縮不全型心不全（虚血性，非虚血性は問わない）の患者で，罹病期間が 4 週間以上あり，左室駆出率（LVEF）が 30%以下（QRS 幅が 130 msec 以上の場合は 35%以下）であること。標準治療（ACE 阻害薬，ARB，β遮断薬または利尿薬）を受けており，無作為割り付け前 24 時間以内の血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以下，推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 以上であること。無作為割り付けは基準となる心血管イベントによる入院の入院日から 6 ヵ月以内に実施しなければならない。心血管イベントによる入院がない場合には，無作為割り付け前 15 日以内に測定した血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 250 pg/mL 以上または脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）が男性 500 pg/mL 以上，女性 750 pg/mL 以上であること。

除外基準[a]

1. 最適な治療下にあっても非労作時に症状がみられる重度の慢性収縮不全型心不全を有する者
2. 無作為割り付け前 30 日以内に左室収縮不全および臨床的な心不全を伴う心筋梗塞を発現した者
3. 無作為割り付け前 30 日以内に脳卒中を発現した者
4. 無作為割り付け前 30 日以内に心臓手術を受けた者
5. 無作為割り付け前 30 日以内に経皮的冠動脈インターベンションを受けた者
6. 過去に抗アルドステロン薬の投与を 7 日を超えて連続して受けていた者で，中止日から無作為割り付けまで 3 ヵ月未満である者，あるいは臨床的に問題となる高カリウム血症または腎機能障害の発現がみられた者
7. エプレレノン，スピロノラクトンあるいはカンレノ酸カリウムの投与が必要な者で，RALES[b] 試験の組み入れ基準である LVEF が 35%以下で NYHA 心機能分類クラス IV と判定されたことがある者，もしくは EPHESUS 試験の組み入れ基準である急性心筋梗塞後の LVEF が 40%未満で心不全または糖尿病を有する者
8. コントロール不良な高血圧を有する者（収縮期血圧が 180 mmHg を超える，または拡張期血圧が 110 mmHg を超えると定義）
9. 症候性低血圧を有する，または収縮期血圧が 85 mmHg 未満の者
10. カリウム保持性利尿薬の投与が必要と治験担当医師が判断した者

[a] Source: Amended primary clinical study report 本文 5.2.2 項

[b] 非選択的な抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンの重症慢性心不全患者を対象とし日本を含めた 15 ヵ国で実施された Randomized Aldactone Evaluation Study（RALES）

11. エプレレノンまたはスピロノラクトンに対する過敏症の既往を有する者

12. 心原性ショックの状態にある者

13. 心不全の主な原因が手術可能な弁膜疾患，心膜疾患，閉塞性心筋症または拘束性心筋症である者

14. 大動脈内バルーンポンプまたはその他の機械的補助循環装置を使用している者

15. 心臓移植を待機中の者

16. 無作為割り付け前 24 時間以内に測定した血清カリウム値が 5.0 mmol/L を超える者

17. 無作為割り付け前 24 時間以内に測定した eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満の者

18. イトラコナゾール，リトナビル，ネルフィナビルを含む強力なチトクロム p450（CYP）3A4 阻害薬を併用している者（ただし，これらの薬剤に限らない）

19. セイヨウオトギリソウ，リファンピシン，カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタールを含む CYP3A4 誘導薬を併用している者（ただし，これらの薬剤に限らない）

20. スクリーニング時のヘモグロビンが 10 g/dL 未満の者

21. 重大な肝疾患（例：ウイルス性肝炎の血清検査における陽性）を合併しているか，スクリーニング時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはアラニンアミノトランスフェラーゼが正常値上限の 3 倍を超える者

22. 胃バイパス術，胃部分切除術またはエプレレノンの吸収に影響を及ぼす可能性があるその他の消化管手術実施後の者

23. 重篤な病態（例：癌，後天性免疫不全症候群）を合併している者。ただし，過去に癌の病歴を有していても，余命が 5 年を超えると診断されている者は登録可能とする。

24. 同意文書を提出することができない者

25. 進行性の致死性疾患（うっ血性心不全を除く）を有する，または余命が 3 年未満の者

26. 免疫抑制療法または抗腫瘍療法を受けている者

27. アルコール乱用または薬物乱用の既往を有し，治験担当医師が当該試験への参加を不適切と判断した者

28. これまでに当該試験に参加したことがある者

29. 試験期間中に治験実施計画書で許可されていない薬物の使用を要することが予想される者

30. 妊婦，授乳婦，妊娠の可能性がある女性で試験期間中に有効な避妊法を使用することに同意しない者

31. 試験期間中または投与完了 30 日後までに全血または輸血用血液製剤の献血を行う予定がある者

32. 試験期間中または当該試験への組み入れ前 30 日以内に他の治験薬または市販製品（医療機器を含む）の臨床試験に参加した者

33. 他の重度の急性または慢性の医学的・精神的状態や臨床検査値異常があり，試験参加または治験薬投与によって危険性が増す可能性のある，あるいは試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある者，もしくは治験担当医師が当該試験への参加を不適切と判断した者

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法・用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のボトルにはエプレレノン 25 mg 錠またはプラセボが 72 錠含まれた。可能な場合は，臨床試験用ラベルを貼った市販用エプレレノン 25 mg 錠を医師に提供できることとした。市販用エプレレノンのボトルにはエプレレノン 25 mg 錠が 90 錠含まれた。治験薬のロット番号は総括報告書 Appendix A6 に示した。

3.1.4.2. 用法・用量および投与期間[a]

最初の 4 週間はエプレレノン 25 mg またはプラセボ（1 錠）を 1 日 1 回（QD）投与した［eGFR が 30～49 mL/min/1.73 m^2 [b]の被験者には，エプレレノン 25 mg またはプラセボを隔日（EOD）投与した］。初回投与は無作為割り付け当日とした。2 回目以降は，毎朝水とともに投与した（食事の有無は問わない）。無作為割り付けの 1 週間後に Table 3-1 に示す血清カリウム値に従って投与量を調整することとした。

Table 3-1.　無作為割り付け 1 週間後の投与量の調整（EMPHASIS-HF 試験）

K^+（mmol/L）	eGFR 30～49 mL/min/1.73 m^2 [a]	eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2
<5.5	25 mg EODを継続	25 mg QDを継続
5.5-5.9	投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開	25 mg EODに減量
≥6.0	投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開	投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開

Source: Amended primary clinical study report 本文 Table 3
eGFR=推算糸球体濾過量，EOD=隔日，K^+=血清カリウム，QD=1 日 1 回
予定していない治験薬の中断が生じた場合には，治験担当医師の指示により投与を再開してもよい。治験薬の投与量は治験担当医師の指示に従うが，eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2 の場合は 50 mg QD を，eGFR 30～49 mL/min/1.73 m^2 [a] の場合は 25 mg QD を超えないこととする。
a. EMPHASIS-HF 試験の試験実施計画書の記載の原文に基づき「30～49 mL/min/1.73 m^2」と転記したが，eGFR の区分としては「30～＜50 mL/min/1.73 m^2」であった。

[a] Source: Amended primary clinical study report 5.3.1 項

[b] EMPHASIS-HF 試験の試験実施計画書の記載の原文に基づき「30～49 mL/min/1.73 m^2」と転記したが，eGFRの区分としては「30～＜50 mL/min/1.73 m^2」であった。

第 4 週以降の各来院時には Table 3-2 に示す血清カリウム値に従って投与量を調整することとした。さらに，投与量を調整した場合には，原則 1 週間後に血清カリウム値を確認した。

Table 3-2. 第 4 週以降の投与量の調整（EMPHASIS-HF 試験）

K^+（mmol/L）	eGFR 30～49 mL/min/1.73 m^2 [a]	eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2
<5.0	投与量が25 mg QDの場合，投与量維持（変更なし） 投与量が25 mg EODの場合，25 mg EODから25 mg QDに増量	投与量が50 mg QDの場合，投与量維持（変更なし） 投与量が25 mg QDの場合，25 mg QDから50 mg QDに増量[b] 投与量が25 mg EODの場合，25 mg EODから25 mg QDに増量
5.0-5.4	投与量維持（変更なし）	投与量維持（変更なし）
5.5-5.9	投与量が25 mg QDの場合，25 mg QDから25 mg EODに減量 投与量が25 mg EODの場合，投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開	投与量が50 mg QDの場合，50 mg QDから25 mg QDに減量 投与量が25 mg QDの場合，25 mg QDから25 mg EODに減量 投与量が25 mg EODの場合，投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認： ・ K^+<5.0：25 mg EODで投与再開 ・ K^+≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開
≥6.0	投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開	投与を中断し，72時間以内にK^+を再確認し，K^+<5.0の場合のみ25 mg EODで投与再開

Source: Amended primary clinical study report 本文 Table 4
eGFR=推算糸球体濾過量，EOD=隔日，K^+=血清カリウム，QD=1 日 1 回
予定していない治験薬の中断が生じた場合には，治験担当医師の指示により投与を再開してもよい。治験薬の投与量は治験担当医師の指示に従うが，eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2 の場合は 50 mg QD を，eGFR 30～49 mL/min/1.73 m^2 [a] の場合は 25 mg QD を超えないこととする。
a. EMPHASIS-HF 試験の試験実施計画書の記載の原文に基づき「30～49 mL/min/1.73 m^2」と転記したが，eGFR の区分としては「30～＜50 mL/min/1.73 m^2」であった。
b. 被験者が CYP3A4 阻害薬の投与を受けている場合には，治験薬の投与量は 25 mg QD を超えてはならない。CYP3A4 阻害薬には，エリスロマイシン，ベラパミル，アミオダロン，ジルチアゼム，フルコナゾールが含まれるが，これらに限らない。

データカットオフ時（2010 年 5 月 25 日）の実投与期間の中央値は，エプレレノン群が 533.0 日（範囲：0～1504 日），プラセボ群が 494.0 日（範囲：0～1499 日）であった[a]。

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 有効性の評価項目

来院時または追跡調査時に臨床評価項目を確認することとした。

主要評価項目は，心血管死または心不全による入院とした。副次評価項目は，全死亡または心不全による入院とした。

その他の副次評価項目は，全死亡，心血管死，すべての入院，心不全による入院，全死亡またはすべての入院，心不全死または心不全による入院，心血管イベントによる入院，致死性または非

[a] Source: Amended primary clinical study report Table 13.3.1.1

致死性心筋梗塞，致死性または非致死性脳卒中，除細動器の植込み（心臓再同期療法の施行），心房細動または心房粗動の新規発症，糖尿病の新規発症，腎機能悪化による入院，高カリウム血症による入院とした。

3.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，身体的検査およびバイタルサインとした。

3.1.6. 統計解析

3.1.6.1. 症例数の設定[a]

本試験はイベント試験として実施した。主要評価項目において 18%のリスク減少効果を 80%以上の検出力で検出するには試験の完了までに 813 件の主要評価項目のイベントの集積が必要であった。このイベント数は，心血管死または心不全による入院の初回発現までの時間に対して投与群間を比較する log-rank 検定（両側）を有意水準 5%で実施することに基づいて算出された。また，本試験は 2 回の中間解析を行う群逐次デザインを用いた。

2009 年 3 月 28 日の盲検下レビューに基づき, 組み入れスピードは 1 ヵ月あたり約 50～60 例であり，両群を合算した年間イベント発現率は 12%と推定された（当初推定していた 18%より低かった）。813 件の主要評価項目のイベント数に到達するには，約 3100 例（1 群あたり 1550 例）の症例数を必要とし, 54 ヵ月の組み入れ期間と約 60 ヵ月の試験期間が推定された。しかしながら，本試験の二重盲検期の組み入れは DSMC と ESC の勧告を受け, 2010 年 5 月 26 日に中止された。

3.1.6.2. 解析対象集団

治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者を full analysis set（FAS）とし，二重盲検期のすべての有効性の解析は FAS を対象に intent-to-treat（ITT）の原則に従い，実際の投与にかかわらず無作為に割り付けられた投与群に基づき実施した。また，すべての被験者は治験薬の服用および治験実施計画書の遵守／不遵守にかかわらず，死亡およびその他の主要評価項目について二重盲検期間中追跡調査することとした。

二重盲検期の安全性の解析は，治験薬に無作為に割り付けられ二重盲検期間中に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を対象に，有効性の解析と同様に ITT の原則に従い，実際の投与にかかわらず無作為に割り付けられた投与群に基づき実施した。

3.1.6.3. 統計解析方法

二重盲検期の有効性の主解析では, FAS に対してベースラインの予後因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いた。二重盲検期の有効性の主要評価項目および副次評価項目に対して，本 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した[b]。有効性の評価項目に対するすべての仮説検定は両側検定を用いた。主解析の仮説検定では $p<0.049$（中間解析のため調整された），副次解析の仮説検定では $p<0.01$ であった場合に，統計的に有意な結果が得られたと結論付けることとした。複合

[a] Source: Amended primary clinical study report 本文 5.10.1 項

[b] 有効性評価項目のハザード比の算出に関して，同一被験者に同一の評価項目に該当するイベントが複数回発現した場合は，イベントが発現するまでの時間は無作為割り付けからそのうち最初に起こったイベントまでの時間を用いた。

評価項目について統計的に有意な結果が得られた場合には，複合評価項目のどの評価項目が統計的な有意差に寄与しているかを確認するために，各評価項目の結果を示した。

有害事象および臨床検査値異常は投与群別および器官別に要約した。重症度についても，投与群別および器官別に要約した。また，投与中止に至った有害事象および重篤な有害事象については投与群別に要約した。高カリウム血症および低カリウム血症のような注目すべき事象の発現率は Fisher の正確検定を用いて解析した。

治験実施計画書で規定した臨床検査値異常については，投与群別に要約した。バイタルサインおよび血清クレアチニンのような臨床的に重要な臨床検査値は，ベースラインから最終評価時までの変化量について，ベースラインを共変量とした共分散分析を用いて解析した。

バイタルサイン（血圧や心拍数）は，ベースライン，ベースラインから最終評価時までの変化量および経時的な変化について投与群別に要約した。

3.1.6.4. 中間解析[a]

有効性の中間解析は，主要評価項目のイベントが 271 件および 542 件集積された時点で実施することとした。有効性に関する試験の早期中止の統計的な判断は，心血管死または心不全による入院の初回発現までの時間に対する解析に基づいて実施した。試験の早期中止基準を Table 3-3 に示した。主要評価項目のイベントが 271 件集積された時点で，期待以上のベネフィット（両側検定において p<0.0001 でエプレレノン群の優越性が示される）または圧倒的な悪影響（両側検定において p<0.001 でプラセボ群の優越性が示される）が観測された場合に，DSMC は試験の早期中止を勧告することとした。また，主要評価項目のイベントが 542 件集積された時点で，期待以上のベネフィット（両側検定において p<0.001 でエプレレノン群の優越性が示される）または圧倒的な悪影響（両側検定において p<0.01 でプラセボ群の優越性が示される）が観測された場合に，DSMC は試験の早期中止を勧告することとした。さらに，2 回の中間解析のいずれかで全死亡についてエプレレノン群で超過していた（p<0.01 でプラセボ群の優越性が示される）場合に，DSMC は試験の早期中止を勧告することとした。Haybittle-Peto の中止基準を適用し，最終の主要解析での p 値は有意水準 0.049 と比較した。主要評価項目以外の評価項目では有意水準の調整は行わなかった。

Table 3-3. 試験の早期中止基準（EMPHASIS-HF 試験）

中間解析実施時期	評価項目		
	心血管死または心不全による入院		全死亡
	エプレレノン群の優越性	プラセボ群の優越性	プラセボ群の優越性
271件発現時	p<0.0001	p<0.001	p<0.01
542件発現時	p<0.001	p<0.01	p<0.01

Source: Amended primary clinical study report 本文 Table 5

イベント発現までの時間を含むすべての有効性の解析では log-rank 統計量を用いた。統計的な中止基準に合致した場合には，DSMC はそれまでに集積された有効性と安全性のデータ等を総合的に考慮し，ESC に勧告することとした。

[a] Source: Amended primary clinical study report 本文 5.10.4 項

3.2. 試験結果

3.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 3-4 に示した。データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）で 3027 例がスクリーニングを受け，エプレレノン群に 1364 例，プラセボ群に 1373 例が無作為に割り付けられた。このうちエプレレノン群の 1360 例，プラセボ群の 1369 例が治験薬の投与を受けた。各群 4 例は治験薬に割り付けられたが治験薬の投与を受けなかった。

治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者が FAS に含まれた。

Table 3-4. 被験者の内訳（EMPHASIS-HF 試験）

		エプレレノン	プラセボ
スクリーニング	N = 3027		
無作為割り付け例		1364	1373
投与例		1360	1369
完了例		0	0
データカットオフ時点の継続例		984 (72.1)	963 (70.1)
有効性解析対象集団			
FAS		1364 (100)	1373 (100)
安全性解析対象集団			
有害事象		1360 (99.7)	1369 (99.7)
臨床検査値		1336 (97.9)	1340 (97.6)

Source: Amended primary clinical study report 本文 Table 6, Table 9 例数（%）
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
被験者の割合は無作為割り付け例を分母として算出した。

データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）の中止例はエプレレノン群 376 例（27.6%），プラセボ群 406 例（29.7%）であり，最も多い中止理由は死亡［エプレレノン群 154 例（11.3%），プラセボ群 178 例（13.0%）］，次いで同意撤回［エプレレノン群 101 例（7.4%），プラセボ群 113 例（8.3%）］であった[a]（Table 3-5）。

[a] Source: Amended primary clinical study report 本文 6.1 項

Table 3-5. 投与中止理由の要約（安全性解析対象集団）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
中止例 [a]	376 (27.6)	406 (29.7)
死亡による中止	154 (11.3)	178 (13.0)
治験薬との関連を問わない	153 (11.3)	155 (11.3)
追跡不能	22 (1.6)	18 (1.3)
治験実施計画書からの逸脱	25 (1.8)	19 (1.4)
同意撤回	101 (7.4)	113 (8.3)
その他	5 (0.4)	5 (0.4)
治験薬との関連あり	29 (2.1)	27 (2.0)
有害事象	28 (2.1)	23 (1.7)
臨床検査値異常	1 (0.1)	4 (0.3)
治験薬との関連なし	40 (2.9)	46 (3.4)
有害事象	38 (2.8)	45 (3.3)
臨床検査値異常	2 (0.1)	1 (0.1)

Source: Amended primary clinical study report 本文 Table 7 例数 (%)
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a. 中止例および各中止理由の被験者の割合は，投与例を分母として算出した。

3.2.2. 人口統計学的特性

人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 3-6 に示した。被験者の大部分は男性（エプレレノン群 77.3%，プラセボ群 78.1%）であり，約 83%が白人であった。平均年齢，身長，体重，body mass index（BMI）およびベースライン特性は投与群間で同様であった。被験者の過半数が虚血性心不全（平均罹患期間：エプレレノン群 5.36 年，プラセボ群 5.34 年）であった。

Table 3-6. 人口統計学的特性およびベースライン特性（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1364)	プラセボ (N=1373)
性別（例数，%）		
男性	1055 (77.3)	1072 (78.1)
女性	309 (22.7)	301 (21.9)
年齢（歳）（例数，%）		
<65	443 (32.5)	440 (32.0)
65-74	591 (43.3)	606 (44.1)
75-84	302 (22.1)	299 (21.8)
≥85	28 (2.1)	28 (2.0)
平均値（標準偏差）	68.7 (7.7)	68.6 (7.6)
範囲	50-95	43-91
人種（例数，%）		
白人	1127 (82.6)	1141 (83.1)
黒人	37 (2.7)	30 (2.2)
アジア人	158 (11.6)	158 (11.5)
その他	42 (3.1)	44 (3.2)
体重（kg）	(N=1362)	(N=1371)
平均値（標準偏差）	79.2 (16.9)	79.4 (16.9)
範囲	31.0-137.7	34.0-149.9
身長（cm）	(N=1360)	(N=1366)
平均値（標準偏差）	169.2 (9.3)	169.5 (9.6)
範囲	120.0-197.0	133.0-198.0
BMI（kg/m^2）	(N=1358)	(N=1364)
平均値（標準偏差）	27.5 (4.9)	27.5 (4.9)
範囲	15.0-50.8	13.2-57.8
ベースライン時の eGFR（$mL/min/1.73m^2$）	(N=1362)[c]	(N=1371)[c]
<50	224 (16.4)	236 (17.2)
≥50	1138 (83.4)	1135 (82.7)
<60	439 (32.2)	473 (34.5)
≥60	923 (67.7)	898 (65.4)
基礎心疾患		
虚血性心不全（例数，%）	951 (69.7)	935 (68.1)
罹患期間（年）	N=950	N=935
平均値（標準偏差）	5.36 (6.3)	5.34 (5.9)
非虚血性心不全（例数，%）	410 (30.1)	436 (31.8)
罹患期間（年）	N=410	N=435
平均値（標準偏差）	3.43 (4.8)	3.17 (4.4)
心不全に至った主要な原因[a]	(N=1356)	(N=1369)
虚血性心疾患	927 (68.4)	913 (66.7)
特発性拡張型心筋症	299 (22.1)	310 (22.6)
高血圧	83 (6.1)	79 (5.8)
心房粗動／細動	23 (1.7)	29 (2.1)
アルコール性	7 (0.5)	6 (0.4)
糖尿病	3 (0.2)	3 (0.2)
その他	14 (1.0)	29 (2.1)
心筋梗塞の既往歴（例数，%）	686 (50.3)	695 (50.6)
スクリーニング時の糖尿病（例数，%）	459 (33.7)	400 (29.1)
スクリーニング時の心房細動または心房粗動（例数，%）	409 (30.0)	435 (31.7)
うっ血性心不全による入院歴（例数，%）	714 (52.3)	726 (52.9)
割り付け前 6 ヵ月以内の心血管イベントによる入院時診断（例数，%）		
心不全	740 (54.3)	756 (55.1)
急性冠症候群	202 (14.8)	188 (13.7)

Table 3-6. 人口統計学的特性およびベースライン特性（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1364)	プラセボ (N=1373)
不整脈	94 (6.9)	103 (7.5)
脳血管疾患	2 (0.1)	11 (0.8)
末梢血管障害	2 (0.1)	1 (0.1)
その他の心血管イベント	72 (5.3)	80 (5.8)
ICD または CRT のための待機的入院	46 (3.4)	40 (2.9)
入院から割り付けまでの日数（平均値，標準偏差）	57.7 (56.3)	56.1 (61.9)
心不全治療薬 [b]		
ACE 阻害薬	1068 (78.3)	1057 (77.0)
ARB	262 (19.2)	267 (19.4)
β遮断薬	1181 (86.6)	1193 (86.9)
利尿薬	1150 (84.3)	1176 (85.7)
強心配糖体	363 (26.6)	377 (27.5)

Source: Amended primary clinical study report Table 13.2.1, Table 13.2.2.1, Table 13.2.2.2, Table 13.2.2.3, Table 13.2.2.4, Table 13.2.2.5, amend-demographics B2.4.2
BMI=body mass index，CRT=心臓再同期療法，FAS=full analysis set，ICD=除細動器の植込み，ACE=アンジオテンシン変換酵素，ARB=アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a. ベースライン時の心不全に至った主要な原因が欠測値である被験者を除く。
b. 被験者は 1 つ以上の項目に含まれる。
c. 欠測値 2 例を含む。

3.2.3. 有効性の結果

有効性の主要評価項目は心血管死または心不全による入院とした。

データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）までに，心血管死または心不全による入院はエプレレノン群 249 例（18.3%），プラセボ群 356 例（25.9%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 37.0%低下し，統計的に有意な差がみられた（p<0.0001，Table 3-7）。

心不全による入院はエプレレノン群 164 例（12.0%），プラセボ群 253 例（18.4%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 42.4%低下し，統計的に有意な差がみられた（p<0.0001，Table 3-7）。

心血管死はエプレレノン群 147 例（10.8%），プラセボ群 185 例（13.5%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 24.3%低下した（p=0.0120，Table 3-7）。

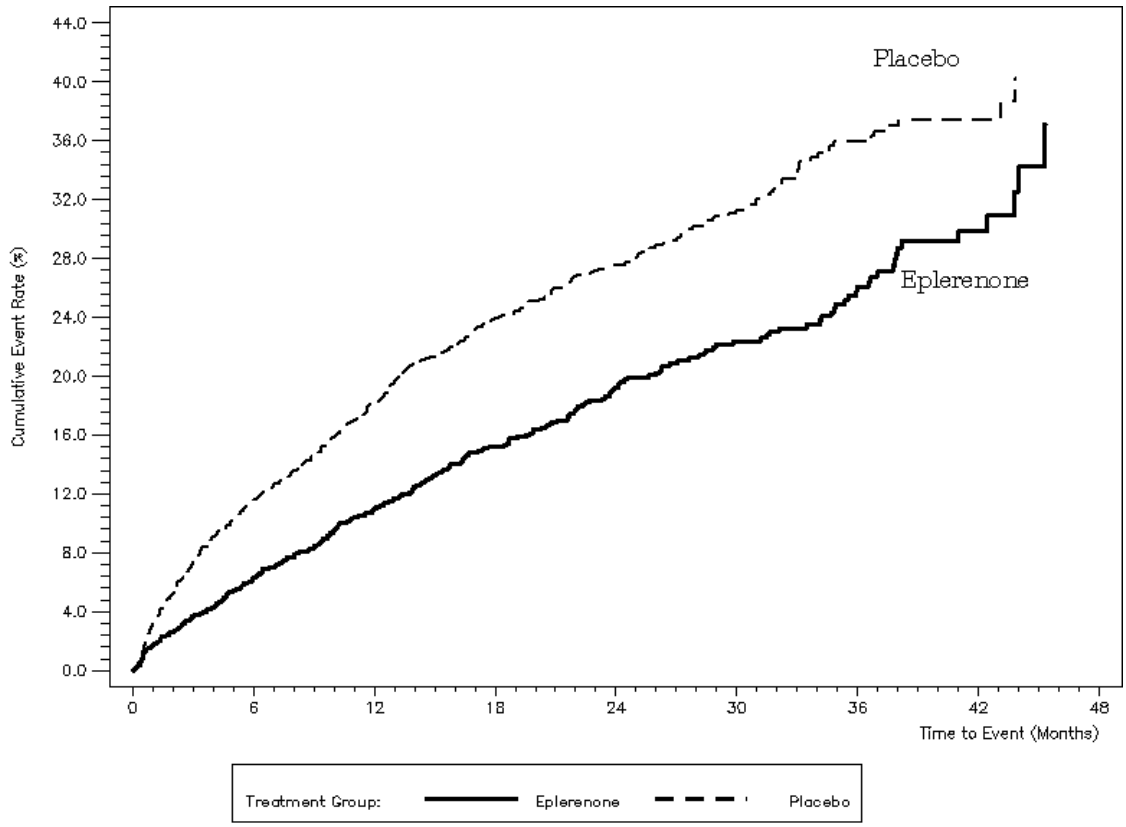
Table 3-7. 心血管死または心不全による入院の解析結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1364) n (%)	プラセボ (N=1373) n (%)	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	p 値
心血管死または心不全による入院	249 (18.3)	356 (25.9)	0.630	(0.535, 0.741)	<0.0001
心不全による入院	164 (12.0)	253 (18.4)	0.576	(0.473, 0.702)	<0.0001
心血管死	147 (10.8)	185 (13.5)	0.757	(0.609, 0.941)	0.0120

Source: Amended primary clinical study report 本文 Table 15
BMI=body mass index，eGFR=推算糸球体濾過量，FAS=full analysis set，LVEF=左室駆出率
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ハザード比，ハザード比の 95%信頼区間および p 値は，投与群を主因子とし，年齢，eGFR，LVEF，BMI，ヘモグロビン，心拍数，収縮期血圧，糖尿病，高血圧の病歴，心筋梗塞の既往，ベースラインの左脚ブロックおよび QRS ならびに心房細動を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロットを Figure 3-1 に示した。

Figure 3-1. 心血管死または心不全による入院の Kaplan-Meier プロット（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）



Source: Amended primary clinical study report 本文 Figure 1
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

主要評価項目の部分集団解析[a]を行った結果，β遮断薬の使用歴がない被験者集団，ACE 阻害薬または ARB の使用歴がない被験者集団，治験開始前の入院期間が 180 日以上の被験者集団および左脚ブロックを有する被験者集団を除くすべての部分集団において，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意な優越性が認められた[b]。

[a] 部分集団解析のカテゴリ：性別，年齢，地域，ベースラインの収縮期血圧，ベースラインの脈圧，ベースラインの心拍数，ベースラインの eGFR，ベースラインの NYHA 心機能分類，ベースラインの心不全の原因（虚血性または非虚血性），β遮断薬，ACE 阻害薬および ARB の使用歴，β遮断薬の使用歴，ACE 阻害薬または ARB の使用歴，ベースラインの左室駆出率，心房細動の病歴，糖尿病の病歴，高血圧の病歴，治験開始前の入院期間，除細動器の植込みまたは心臓再同期療法の既往，ベースラインの QRS，ベースラインの左脚ブロック

[b] Source: Amended primary clinical study report 本文 7.3.1.1 項，Figure 6

データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）の有効性の副次評価項目の解析結果を Table 3-8 および Table 3-9 に示した。副次評価項目の 1 つ以上の項目に該当した被験者はエプレレノン群で 516 例（37.8%），プラセボ群で 638 例（46.5%）であった[a]。

全死亡はエプレレノン群 171 例（12.5%），プラセボ群 213 例（15.5%）にみられ，エプレレノン群でプラセボ群に比べて相対的にリスクが 23.9%低下した（p=0.0081，Table 3-8）。

全死亡または心不全による入院, すべての入院, 心不全による入院, 全死亡またはすべての入院, 心不全死または心不全による入院，心血管イベントによる入院について，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意なリスク低下が認められた（Table 3-8）。

Table 3-8. 副次評価項目の解析結果（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1364) n (%)	プラセボ (N=1373) n (%)	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	p 値
全死亡または心不全による入院	270 (19.8)	376 (27.4)	0.647	(0.552, 0.757)	<0.0001
全死亡	171 (12.5)	213 (15.5)	0.761	(0.622, 0.932)	0.0081
心血管死	147 (10.8)	185 (13.5)	0.757	(0.609, 0.941)	0.0120
すべての入院	408 (29.9)	491 (35.8)	0.768	(0.673, 0.876)	<0.0001
心不全による入院	164 (12.0)	253 (18.4)	0.576	(0.473, 0.702)	<0.0001
全死亡またはすべての入院	462 (33.9)	569 (41.4)	0.751	(0.664, 0.849)	<0.0001
心不全死または心不全による入院	170 (12.5)	262 (19.1)	0.577	(0.475, 0.701)	<0.0001
心血管イベントによる入院	304 (22.3)	399 (29.1)	0.694	(0.598, 0.806)	<0.0001
致死性または非致死性心筋梗塞	45 (3.3)	33 (2.4)	1.316	(0.839, 2.064)	0.2321
致死性または非致死性脳卒中	21 (1.5)	26 (1.9)	0.789	(0.443, 1.406)	0.4213
除細動器の植込み	61 (4.5)	59 (4.3)	0.994	(0.694, 1.424)	0.9754
心臓再同期療法の施行	33 (2.4)	41 (3.0)	0.770	(0.485, 1.220)	0.2652
腎機能悪化による入院	9 (0.7)	8 (0.6)	0.971	(0.366, 2.578)	0.9537
高カリウム血症による入院	4 (0.3)	3 (0.2)	1.154	(0.251, 5.312)	0.8539

Source: Amended primary clinical study report 本文 Table 16
BMI=body mass index，eGFR=推算糸球体濾過量，FAS=full analysis set，LVEF=左室駆出率
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ハザード比，ハザード比の 95%信頼区間および p 値は，投与群を主因子とし，年齢，eGFR，LVEF，BMI，ヘモグロビン，心拍数，収縮期血圧，糖尿病，高血圧の病歴，心筋梗塞の既往，ベースラインの左脚ブロックおよび QRS ならびに心房細動を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

[a] Source: Amended primary clinical study report Table 13.4.1.2

Table 3-9. 心房細動または心房粗動，糖尿病の新規発症の解析結果（心房細動および糖尿病の病歴がある被験者は除く）（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン n/N (%)	プラセボ n/N (%)	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	p 値
心房細動または心房粗動の新規発症	32/950 (3.4)	52/937 (5.5)	0.585	(0.376, 0.910)	0.0175
糖尿病の新規発症	34/904 (3.8)	40/973 (4.1)	0.885	(0.559, 1.400)	0.6009

Source: Amended primary clinical study report 本文 Table 17
BMI=body mass index，eGFR=推算糸球体濾過量，FAS=full analysis set，LVEF=左室駆出率
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
ハザード比，ハザード比の 95%信頼区間および p 値は，投与群を主因子とし，年齢，eGFR，LVEF，BMI，ヘモグロビン，心拍数，収縮期血圧，高血圧の病歴，心筋梗塞の既往，ベースラインの左脚ブロックおよび QRS を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

心血管死および心血管イベントによる入院の原因を Table 3-10 に示した。心血管死で最も多かった原因は心突然死（エプレレノン群 4.4%，プラセボ群 5.5%）であり，心血管イベントによる入院で最も多かった原因は心不全（エプレレノン群 12.0%，プラセボ群 18.4%）であった[a]。

Table 3-10. 心血管死および心血管イベントによる入院の原因（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1364)	プラセボ (N=1373)
判定された評価項目合計	921	1174
心不全による入院または心血管死（例数，%）	249 (18.3)	356 (25.9)
心不全による入院（例数，%）	164 (12.0)	253 (18.4)
心血管死（例数，%）	147 (10.8)	185 (13.5)
心突然死	60 (4.4)	76 (5.5)
心不全の悪化	45 (3.3)	61 (4.4)
心筋梗塞	13 (1.0)	8 (0.6)
不整脈	7 (0.5)	7 (0.5)
脳卒中	6 (0.4)	7 (0.5)
その他の心血管イベント	3 (0.2)	1 (0.1)
不明	13 (1.0)	25 (1.8)
心血管イベントによる入院（例数，%）	304 (22.3)	399 (29.1)
心不全	164 (12.0)	253 (18.4)
不整脈	49 (3.6)	74 (5.4)
心筋梗塞，不安定狭心症，その他の胸痛	68 (5.0)	61 (4.4)
脳卒中，一過性脳虚血発作	25 (1.8)	32 (2.3)
失神または失神寸前の状態，低血圧	19 (1.4)	18 (1.3)
心タンポナーデ，心内膜炎，高血圧，心臓弁膜症，その他の心血管イベント，その他	25 (1.8)	40 (2.9)
肺塞栓症	1 (0.1)	2 (0.1)
その他の末梢動脈障害	13 (1.0)	11 (0.8)
動脈瘤破裂	1 (0.1)	0

Source: Amended primary clinical study report 本文 Table 14
FAS=full analysis set
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

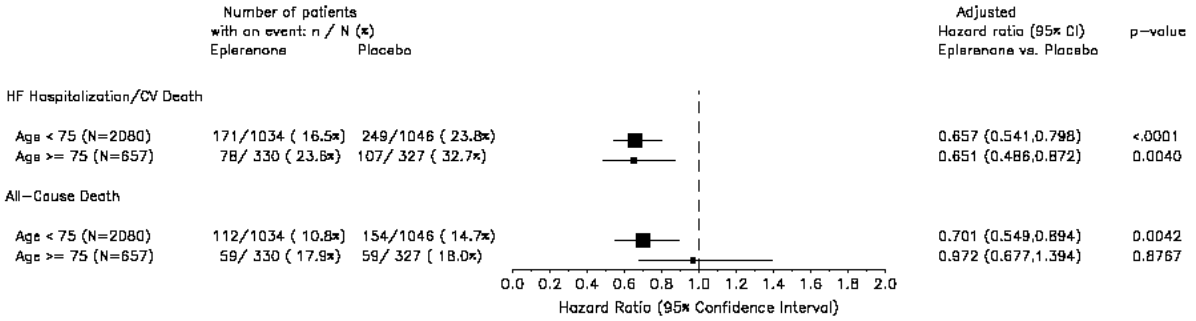
[a] Source: Amended primary clinical study report 本文 7.2 項

エプレレノンが 2004 年に欧州で承認を取得した際に規制当局と合意に至った「承認後に実施すべき事項」を踏まえて 75 歳以上の高齢者について有効性の解析を実施した[a]。

主要評価項目（心血管死または心不全による入院）および全死亡における年齢別（75 歳未満，75 歳以上）のハザード比を Figure 3-2 に示した。主要評価項目では 75 歳未満，75 歳以上のいずれの集団においても，全死亡では 75 歳未満の集団において，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意なリスク低下が認められた。全死亡では 75 歳以上の集団において，エプレレノン群とプラセボ群との間に統計的に有意な差はみられなかった。

脳卒中の発現率については，75 歳未満の集団ではエプレレノン群およびプラセボ群でそれぞれ 1.2%および 1.7%であり，75 歳以上の集団ではそれぞれ 2.7%および 2.4%であった。

Figure 3-2. 主要評価項目および全死亡における年齢別（75 歳未満，75 歳以上）のハザード比 [a]（FAS）（EMPHASIS-HF 試験）



Source: Amended primary clinical study report Figure 7
CI=信頼区間，CV=心血管，FAS=full analysis set，HF=心不全
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a. ハザード比，ハザード比の 95%信頼区間および p 値は，投与群を主因子とし，脳卒中の既往の有無を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

3.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 3-11 に示した。因果関係を問わない有害事象の発現率はエプレレノン群で 72.0%，プラセボ群で 73.6%であった。有害事象の重症度は，大部分が軽度または中等度であった。

[a] Source: Amended primary clinical study report 本文 7.3.2 項

Table 3-11. 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（EMPHASIS-HF 試験）

	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
因果関係を問わない有害事象		
有害事象発現件数	3431	3530
有害事象発現例数（%）	979 (72.0)	1007 (73.6)
重篤な有害事象発現例数（%）	509 (37.4)	614 (44.9)
重度の有害事象発現例数（%）	368 (27.1)	444 (32.4)
有害事象による中止例数（%）	188 (13.8)	222 (16.2)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	229 (16.8)	185 (13.5)
因果関係を否定できない有害事象		
有害事象発現件数	436	322
有害事象発現例数（%）	280 (20.6)	218 (15.9)
重篤な有害事象発現例数（%）	37 (2.7)	30 (2.2)
重度の有害事象発現例数（%）	30 (2.2)	18 (1.3)
有害事象による中止例数（%）	46 (3.4)	42 (3.1)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	121 (8.9)	65 (4.7)

Source: Amended primary clinical study report 本文 Table 19
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

3.2.4.1. 有害事象

いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象を Table 3-12 に示した。

主な因果関係を問わない有害事象は心不全（エプレレノン群 17.4%，プラセボ群 21.8%），高カリウム血症（エプレレノン群 8.0%，プラセボ群 3.7%），呼吸困難（エプレレノン群 4.3%，プラセボ群 5.1%），浮動性めまい（エプレレノン群 4.0%，プラセボ群 4.4%），心房細動（エプレレノン群 3.5%，プラセボ群 4.6%），胸痛（エプレレノン群 3.7%，プラセボ群 4.1%），末梢性浮腫（エプレレノン群 3.2%，プラセボ群 4.5%）および気管支炎（エプレレノン群 3.8%，プラセボ群 3.9%）であった。因果関係を否定できない有害事象のうち，2%以上の被験者に認められた有害事象は高カリウム血症（エプレレノン群 6.6%，プラセボ群 2.8%）のみであった。

Table 3-12. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた因果関係を問わない有害事象（安全性解析対象集団）（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
有害事象発現例	979 (72.0)	1007 (73.6)
心臓障害		
狭心症	24 (1.8)	31 (2.3)
心房細動	48 (3.5)	63 (4.6)
心不全	236 (17.4)	298 (21.8)
心筋梗塞	29 (2.1)	29 (2.1)
心室性頻脈	25 (1.8)	31 (2.3)
胃腸障害		
便秘	28 (2.1)	13 (0.9)
下痢	33 (2.4)	42 (3.1)
悪心	29 (2.1)	38 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	50 (3.7)	56 (4.1)
死亡	26 (1.9)	35 (2.6)
疲労	38 (2.8)	47 (3.4)
末梢性浮腫	44 (3.2)	62 (4.5)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	52 (3.8)	53 (3.9)
鼻咽頭炎	45 (3.3)	42 (3.1)
肺炎	32 (2.4)	36 (2.6)
上気道感染	36 (2.6)	32 (2.3)
尿路感染	29 (2.1)	28 (2.0)
代謝および栄養障害		
糖尿病	29 (2.1)	25 (1.8)
痛風	29 (2.1)	32 (2.3)
高カリウム血症	109 (8.0)	50 (3.7)
低カリウム血症	16 (1.2)	30 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	31 (2.3)	35 (2.6)
四肢痛	27 (2.0)	25 (1.8)
神経系障害		
浮動性めまい	55 (4.0)	60 (4.4)
頭痛	29 (2.1)	29 (2.1)
失神	34 (2.5)	28 (2.0)
腎および尿路障害		
腎不全	26 (1.9)	32 (2.3)
腎機能障害	57 (4.2)	36 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
咳嗽	51 (3.8)	41 (3.0)
呼吸困難	58 (4.3)	70 (5.1)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	29 (2.1)	15 (1.1)
血管障害		
高血圧	28 (2.1)	39 (2.8)
低血圧	46 (3.4)	37 (2.7)

Source: Amended primary clinical study report Table 13.6.1.1, Table 13.6.1.3 例数 (%)
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
本報告書作成時点でエプレレノン群 7 例，プラセボ群 9 例の事象が MedDRA 基本語にコーディングされなかった。

3.2.4.2. 死亡

データカットオフ時点（2010 年 5 月 25 日）までに有効性の評価項目である全死亡はエプレレノン群 171 例，プラセボ群 213 例で報告された[a]。

3.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象はエプレレノン群 509 例（37.4%）に 1105 件，プラセボ群 614 例（44.9%）に 1349 件報告された。このうちエプレレノン群 37 例（2.7%）の 50 件およびプラセボ群 30 例（2.2%）の 38 件は因果関係を否定できないと判断された。重篤な有害事象のうち，器官別大分類で心臓障害に分類されるものが最も多く報告された（エプレレノン群 22.5%，プラセボ群 28.7%）。エプレレノン群，プラセボ群のいずれにおいても，重篤な有害事象の重症度は大部分が重度であった（それぞれ 642/1105 件および 753/1349 件）。

3.2.4.4. 有害事象による投与中止[b]

有害事象により投与を中止した被験者はエプレレノン群 188 例（13.8%）およびプラセボ群 222（16.2%）であった。有害事象により治験薬を減量または一時中止した被験者はエプレレノン群 229 例（16.8%）およびプラセボ群 185 例（13.5%）であった。

3.2.4.5. バイタルサイン，臨床検査およびその他の検査

いくつかの例外を除いて臨床検査値のベースラインからの変化量の中央値は小さく，両群で同程度であった。血清クレアチニンのベースラインから最終評価時までの平均変化量（標準偏差）はエプレレノン群およびプラセボ群でそれぞれ 0.09（0.37）mg/dL および 0.04（0.40）mg/dL であった（p=0.0157）。血清カリウムにおいてもエプレレノン群およびプラセボ群でそれぞれ 0.16（0.56）mmol/L および 0.05（0.53）mmol/L であり，投与群間に統計的に有意な差がみられた（p<0.0001）。eGFR のベースラインからの変化量は小さく，臨床的に意味のあるものではなかった。

エプレレノン群の 522 例（39%）およびプラセボ群の 457 例（34%）に臨床検査値異常が認められた。主な臨床検査値異常は，正常値上限（ULN）の 1.3 倍を超える血中尿素窒素，ULN の 1.3 倍を超えるクレアチニン，ULN の 1.5 倍を超える総ビリルビンであった[c]。

高カリウム血症（>5.5 mmol/L または>6 mmol/L を基準とした）および低カリウム血症（<4 mmol/L または<3.5 mmol/L を基準とした）の発現率を Table 3-13 に示した。3 つのカテゴリ［>5.5 mmol/L（p<0.0001），<4 mmol/L（p<0.0001），<3.5 mmol/L（p=0.0017）］で投与群間に有意差がみられた。

[a] 症例報告書「End of Study」ページ「Patient Status」に基づく死亡例（エプレレノン群 170 例，プラセボ群 206 例）とは一致しない（Source: Amended primary clinical study report 症例報告書，Table 13.1.3，Table 13.4.1.2）。

[b] Source: Amended primary clinical study report 本文 9.2.2 項，9.2.3 項

[c] Source: Amended primary clinical study report 本文 Table 24

Table 3-13. 高カリウム血症[a]および低カリウム血症[b]の発現率（安全性解析対象集団）（EMPHASIS-HF 試験）

カリウム値基準	エプレレノン (N=1336) n (%)	プラセボ (N=1340) n (%)	p値[c]
>6 mmol/L	33 (2.5)	25 (1.9)	0.2917
>5.5 mmol/L	158 (11.8)	96 (7.2)	<0.0001
<4 mmol/L	519 (38.8)	648 (48.4)	<0.0001
<3.5 mmol/L	100 (7.5)	148 (11.0)	0.0017

Source: Amended primary clinical study report 本文 Table 25
N=治験薬投与後に 1 回以上カリウム値が得られた被験者数，n=ベースライン後 1 回以上規定したカリウム基準値に達した被験者数
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
a. >5.5 mmol/L または>6 mmol/L を基準とした。
b. <4 mmol/L または<3.5 mmol/L を基準とした。
c. Fisher の正確確率検定に基づく。

バイタルサインのベースラインから最終評価時までの変化量の中央値は小さく，臨床的に意味のあるものではなかった。脈圧および心拍数のベースラインから最終評価時までの平均変化量についても，投与群間に統計的に有意な差はみられなかった。収縮期血圧および拡張期血圧のベースラインから最終評価時までの平均変化量については，投与群間に統計的に有意な差がみられた［収縮期血圧：エプレレノン群 –2.47 mmHg，プラセボ群 –0.25 mmHg（p=0.0005），拡張期血圧：エプレレノン群 –1.83 mmHg，プラセボ群 –0.71 mmHg（p=0.0014）］。身体的検査の所見は，ベースラインおよび最終評価時ともに投与群間で同様であり，臨床的に意味のあるベースラインからの変化はみられなかった。

3.3. 結論

- 本試験から，LVEF の低下した NYHA 心機能分類クラス II の慢性心不全患者に対して標準治療に加えてエプレレノンを追加投与することで，心血管死または心不全による入院の発現率が統計的に有意に低くなることが示された。

- 全死亡，すべての入院，心血管死，心血管イベントによる入院，心不全による入院を含む副次評価項目の大部分においてもエプレレノン群でプラセボ群に比べて顕著なリスク低下がみられた。

- 本試験の結果は，多くの部分集団解析［年齢，性別，糖尿病の有無，心不全の原因（虚血性または非虚血性），高血圧の有無別を含む］においても，全般的に一貫していた。

- 本試験から，LVEF の低下した NYHA 心機能分類クラス II の慢性心不全患者に対して標準治療にエプレレノンを追加投与することは, 忍容性の観点からも許容でき, 有害事象のプロファイルはこれまでに報告されているものと同様であることが示された。

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
有害事象発現例	979 (72.0)	1007 (73.6)
血液およびリンパ系障害	38 (2.8)	34 (2.5)
貧血	26 (1.9)	22 (1.6)
ビタミンB12欠乏性貧血	1 (0.1)	0
凝血異常	2 (0.1)	3 (0.2)
播種性血管内凝固	0	1 (0.1)
好酸球増加症	1 (0.1)	0
出血性貧血	2 (0.1)	0
ヘパリン起因性血小板減少症	0	1 (0.1)
肺門リンパ節腫脹	1 (0.1)	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.1)	5 (0.4)
リンパ節症	1 (0.1)	2 (0.1)
縦隔リンパ節腫脹	1 (0.1)	0
小球性貧血	1 (0.1)	0
好中球減少症	1 (0.1)	0
正色素性正球性貧血	0	1 (0.1)
赤血球増加症	0	1 (0.1)
脾腫	1 (0.1)	0
血小板減少症	2 (0.1)	0
心臓障害	418 (30.7)	486 (35.5)
急性冠動脈症候群	1 (0.1)	3 (0.2)
急性左室不全	0	3 (0.2)
急性心筋梗塞	11 (0.8)	8 (0.6)
狭心症	24 (1.8)	31 (2.3)
不安定狭心症	26 (1.9)	25 (1.8)
大動脈弁疾患	0	1 (0.1)
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.1)
大動脈弁狭窄	1 (0.1)	0
不整脈	13 (1.0)	24 (1.8)
上室性不整脈	2 (0.1)	0
冠動脈硬化症	1 (0.1)	0
心房細動	48 (3.5)	63 (4.6)
心房粗動	7 (0.5)	13 (0.9)
心房頻脈	0	2 (0.1)
心房血栓症	0	1 (0.1)
房室ブロック	1 (0.1)	1 (0.1)
完全房室ブロック	2 (0.1)	7 (0.5)
第一度房室ブロック	1 (0.1)	1 (0.1)
第二度房室ブロック	0	2 (0.1)
徐脈性不整脈	2 (0.1)	3 (0.2)
徐脈	14 (1.0)	12 (0.9)
左脚ブロック	2 (0.1)	1 (0.1)
右脚ブロック	1 (0.1)	0
心臓瘤	0	1 (0.1)
心停止	13 (1.0)	16 (1.2)
心臓性喘息	3 (0.2)	2 (0.1)
心障害	3 (0.2)	3 (0.2)
心不全	236 (17.4)	298 (21.8)
急性心不全	1 (0.1)	3 (0.2)
慢性心不全	3 (0.2)	6 (0.4)
うっ血性心不全	20 (1.5)	22 (1.6)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
心細動	1 (0.1)	0
心粗動	0	2 (0.1)
心穿孔	1 (0.1)	0
心タンポナーデ	2 (0.1)	1 (0.1)
心肺停止	0	1 (0.1)
心原性ショック	6 (0.4)	6 (0.4)
心筋症	0	2 (0.1)
心肺不全	3 (0.2)	3 (0.2)
心血管障害	2 (0.1)	1 (0.1)
伝導障害	3 (0.2)	3 (0.2)
うっ血性心筋症	3 (0.2)	1 (0.1)
冠動脈疾患	6 (0.4)	5 (0.4)
冠動脈不全	1 (0.1)	0
冠動脈閉塞	1 (0.1)	0
冠動脈狭窄	5 (0.4)	2 (0.1)
期外収縮	4 (0.3)	0
虚血性心筋症	2 (0.1)	2 (0.1)
左室機能不全	0	1 (0.1)
左室不全	7 (0.5)	7 (0.5)
低心拍出量症候群	1 (0.1)	0
僧帽弁疾患	0	1 (0.1)
僧帽弁閉鎖不全症	3 (0.2)	2 (0.1)
僧帽弁逸脱	1 (0.1)	0
心筋梗塞	29 (2.1)	29 (2.1)
心筋虚血	5 (0.4)	6 (0.4)
動悸	10 (0.7)	9 (0.7)
心嚢液貯留	2 (0.1)	1 (0.1)
プリンツメタル狭心症	1 (0.1)	0
洞不全症候群	1 (0.1)	4 (0.3)
洞停止	0	1 (0.1)
洞性徐脈	0	2 (0.1)
洞性頻脈	3 (0.2)	3 (0.2)
上室性期外収縮	1 (0.1)	1 (0.1)
上室性頻脈	2 (0.1)	1 (0.1)
頻脈性不整脈	0	1 (0.1)
頻脈	12 (0.9)	5 (0.4)
発作性頻脈	0	1 (0.1)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.1)
心室性不整脈	4 (0.3)	2 (0.1)
心室機能不全	0	1 (0.1)
心室性期外収縮	9 (0.7)	8 (0.6)
心室細動	10 (0.7)	9 (0.7)
心室性頻脈性不整脈	0	1 (0.1)
心室性頻脈	25 (1.8)	31 (2.3)
先天性，家族性および遺伝性障害	2 (0.1)	1 (0.1)
先天性甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0
胃腸管血管異形成	0	1 (0.1)
陰嚢水瘤	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	19 (1.4)	23 (1.7)
耳垢栓塞	2 (0.1)	0
難聴	1 (0.1)	0

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
聴力低下	0	2 (0.1)
耳鳴	3 (0.2)	4 (0.3)
鼓膜穿孔	1 (0.1)	0
回転性めまい	12 (0.9)	16 (1.2)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.1)
内分泌障害	18 (1.3)	18 (1.3)
クッシング様症状	1 (0.1)	0
甲状腺腫	2 (0.1)	2 (0.1)
副甲状腺機能亢進症	0	1 (0.1)
甲状腺機能亢進症	3 (0.2)	6 (0.4)
甲状腺機能低下症	12 (0.9)	8 (0.6)
甲状腺痛	0	1 (0.1)
眼障害	31 (2.3)	38 (2.8)
一過性黒内障	1 (0.1)	0
片側失明	0	2 (0.1)
白内障	7 (0.5)	11 (0.8)
皮質白内障	1 (0.1)	0
核性白内障	1 (0.1)	0
霰粒腫	0	1 (0.1)
結膜出血	4 (0.3)	2 (0.1)
結膜浮腫	1 (0.1)	0
結膜炎	1 (0.1)	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.1)
糖尿病網膜症	0	1 (0.1)
複視	1 (0.1)	0
眼乾燥	1 (0.1)	1 (0.1)
眼出血	0	3 (0.2)
眼刺激	0	1 (0.1)
眼痛	0	2 (0.1)
眼そう痒症	1 (0.1)	0
眼瞼浮腫	1 (0.1)	0
フロッピー眼瞼症候群	1 (0.1)	0
緑内障	3 (0.2)	1 (0.1)
流涙増加	1 (0.1)	0
黄斑変性	1 (0.1)	4 (0.3)
黄斑症	0	2 (0.1)
眼充血	1 (0.1)	0
水晶体融解性緑内障	0	1 (0.1)
網膜変性	1 (0.1)	0
網膜剥離	1 (0.1)	0
網膜障害	0	1 (0.1)
網膜出血	0	2 (0.1)
網膜症	0	1 (0.1)
斜視	0	1 (0.1)
睫毛乱生	1 (0.1)	0
霧視	3 (0.2)	4 (0.3)
視力低下	2 (0.1)	2 (0.1)
視力障害	1 (0.1)	2 (0.1)
硝子体剥離	0	1 (0.1)
硝子体障害	0	1 (0.1)
胃腸障害	178 (13.1)	184 (13.4)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
腹部不快感	5 (0.4)	5 (0.4)
腹部膨満	2 (0.1)	5 (0.4)
腹部ヘルニア	1 (0.1)	0
閉塞を伴う腹部ヘルニア	0	1 (0.1)
腹痛	9 (0.7)	10 (0.7)
下腹部痛	0	1 (0.1)
上腹部痛	13 (1.0)	11 (0.8)
腹部硬直	0	1 (0.1)
腹部圧痛	0	1 (0.1)
空気嚥下	1 (0.1)	0
裂肛	4 (0.3)	0
痔瘻	1 (0.1)	1 (0.1)
肛門出血	0	1 (0.1)
肛門そう痒症	1 (0.1)	0
アフタ性口内炎	0	1 (0.1)
腹水	3 (0.2)	0
便習慣変化	1 (0.1)	0
大腸炎	2 (0.1)	2 (0.1)
虚血性大腸炎	0	1 (0.1)
潰瘍性大腸炎	1 (0.1)	0
結腸ポリープ	2 (0.1)	5 (0.4)
便秘	28 (2.1)	13 (0.9)
クローン病	1 (0.1)	0
齲歯	0	1 (0.1)
下痢	33 (2.4)	42 (3.1)
憩室	1 (0.1)	1 (0.1)
腸憩室	2 (0.1)	1 (0.1)
口内乾燥	4 (0.3)	3 (0.2)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.1)
出血性十二指腸潰瘍	0	1 (0.1)
十二指腸炎	3 (0.2)	1 (0.1)
十二指腸胃逆流	1 (0.1)	0
消化不良	14 (1.0)	13 (0.9)
嚥下障害	2 (0.1)	2 (0.1)
腸炎	0	1 (0.1)
心窩部不快感	1 (0.1)	1 (0.1)
びらん性食道炎	0	1 (0.1)
硬便	1 (0.1)	0
放屁	2 (0.1)	3 (0.2)
食中毒	0	1 (0.1)
排便回数増加	1 (0.1)	0
胃障害	7 (0.5)	6 (0.4)
胃潰瘍	2 (0.1)	1 (0.1)
胃炎	14 (1.0)	11 (0.8)
萎縮性胃炎	1 (0.1)	0
びらん性胃炎	1 (0.1)	2 (0.1)
出血性胃炎	0	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.1)	2 (0.1)
胃腸出血	4 (0.3)	4 (0.3)
胃腸毒性	0	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	4 (0.3)	3 (0.2)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
歯肉炎	0	2 (0.1)
血便排泄	1 (0.1)	1 (0.1)
痔出血	2 (0.1)	0
痔核	4 (0.3)	1 (0.1)
裂孔ヘルニア	1 (0.1)	4 (0.3)
胃酸過多	1 (0.1)	0
イレウス	0	2 (0.1)
麻痺性イレウス	0	1 (0.1)
鼠径ヘルニア	10 (0.7)	8 (0.6)
閉塞性鼠径ヘルニア	0	2 (0.1)
腸管虚血	1 (0.1)	1 (0.1)
腸閉塞	0	1 (0.1)
腸管ポリープ	0	1 (0.1)
腹腔内血腫	1 (0.1)	0
過敏性腸症候群	1 (0.1)	1 (0.1)
口唇水疱	1 (0.1)	0
口唇痛	1 (0.1)	0
口唇腫脹	1 (0.1)	0
弛緩歯	1 (0.1)	0
メレナ	1 (0.1)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.1)	1 (0.1)
悪心	29 (2.1)	38 (2.8)
食道炎	1 (0.1)	1 (0.1)
膵炎	1 (0.1)	1 (0.1)
急性膵炎	1 (0.1)	2 (0.1)
壊死性膵炎	1 (0.1)	0
膵石症	0	1 (0.1)
耳下腺腫大	0	1 (0.1)
消化性潰瘍	0	2 (0.1)
歯周炎	2 (0.1)	0
直腸炎	1 (0.1)	0
出血性直腸炎	0	1 (0.1)
逆流性食道炎	0	3 (0.2)
小腸閉塞	0	1 (0.1)
口内炎	2 (0.1)	0
舌腫脹	0	1 (0.1)
舌潰瘍	1 (0.1)	0
歯の障害	1 (0.1)	0
歯痛	2 (0.1)	2 (0.1)
臍ヘルニア	1 (0.1)	0
上部消化管出血	0	1 (0.1)
嘔吐	11 (0.8)	12 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	211 (15.5)	267 (19.5)
無力症	10 (0.7)	14 (1.0)
腋窩痛	0	1 (0.1)
心臓死	0	2 (0.1)
胸部不快感	3 (0.2)	3 (0.2)
胸痛	50 (3.7)	56 (4.1)
悪寒	0	3 (0.2)
状態悪化	0	2 (0.1)
捻髪音	0	1 (0.1)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
嚢胞	1 (0.1)	0
死亡	26 (1.9)	35 (2.6)
医療機器位置異常	0	2 (0.1)
医療機器リード損傷	1 (0.1)	0
医療機器機能不良	2 (0.1)	1 (0.1)
医療機器閉塞	1 (0.1)	1 (0.1)
医療機器ペーシング問題	0	1 (0.1)
医療機器による刺激問題	0	1 (0.1)
薬物不耐性	0	2 (0.1)
運動耐性低下	1 (0.1)	1 (0.1)
顔面浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
顔面痛	1 (0.1)	0
疲労	38 (2.8)	47 (3.4)
歩行障害	0	1 (0.1)
全身健康状態低下	6 (0.4)	3 (0.2)
重力性浮腫	1 (0.1)	2 (0.1)
ヘルニア	1 (0.1)	0
治癒不良	2 (0.1)	0
埋込み部位血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
埋込み部位疼痛	0	1 (0.1)
インフルエンザ様疾患	4 (0.3)	1 (0.1)
易刺激性	1 (0.1)	0
脂肪肉芽腫	1 (0.1)	0
局所腫脹	1 (0.1)	1 (0.1)
限局性浮腫	0	1 (0.1)
倦怠感	6 (0.4)	6 (0.4)
腫瘤	0	1 (0.1)
医療機器合併症	0	2 (0.1)
医療機器による疼痛	0	1 (0.1)
多臓器不全	1 (0.1)	2 (0.1)
壊死	1 (0.1)	0
非心臓性胸痛	2 (0.1)	0
浮腫	10 (0.7)	11 (0.8)
末梢性浮腫	44 (3.2)	62 (4.5)
疼痛	7 (0.5)	3 (0.2)
活動状態低下	0	1 (0.1)
疾病素因	1 (0.1)	0
発熱	9 (0.7)	12 (0.9)
軟部組織の炎症	1 (0.1)	0
心突然死	5 (0.4)	11 (0.8)
突然死	10 (0.7)	24 (1.8)
腫脹	1 (0.1)	0
体温調節障害	0	1 (0.1)
潰瘍	1 (0.1)	0
肝胆道系障害	21 (1.5)	28 (2.0)
胆管閉塞	1 (0.1)	0
胆管結石	0	1 (0.1)
心臓性肝硬変	1 (0.1)	0
胆管炎	0	4 (0.3)
急性胆管炎	0	2 (0.1)
胆嚢炎	5 (0.4)	2 (0.1)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
急性胆嚢炎	2 (0.1)	3 (0.2)
慢性胆嚢炎	1 (0.1)	0
胆石症	2 (0.1)	9 (0.7)
肝嚢胞	1 (0.1)	0
肝不全	0	1 (0.1)
肝機能異常	2 (0.1)	1 (0.1)
脂肪肝	0	1 (0.1)
肝炎	0	1 (0.1)
アルコール性肝炎	1 (0.1)	0
中毒性肝炎	0	1 (0.1)
肝腫大	1 (0.1)	3 (0.2)
肝腎不全	2 (0.1)	0
高ビリルビン血症	0	1 (0.1)
虚血性肝炎	1 (0.1)	0
黄疸	0	2 (0.1)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (0.1)
肝障害	1 (0.1)	0
免疫系障害	5 (0.4)	8 (0.6)
薬物過敏症	1 (0.1)	2 (0.1)
過敏症	3 (0.2)	2 (0.1)
季節性アレルギー	1 (0.1)	4 (0.3)
感染症および寄生虫症	295 (21.7)	304 (22.2)
四肢膿瘍	2 (0.1)	1 (0.1)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.1)
肛門膿瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
虫垂炎	0	1 (0.1)
菌血症	1 (0.1)	0
骨結核	1 (0.1)	0
ボレリア感染	0	1 (0.1)
乳房膿瘍	1 (0.1)	0
気管支拡張症	1 (0.1)	0
気管支炎	52 (3.8)	53 (3.9)
気管支肺炎	4 (0.3)	6 (0.4)
心感染	0	1 (0.1)
蜂巣炎	7 (0.5)	7 (0.5)
感染性胆嚢炎	1 (0.1)	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.1)	0
膀胱炎	4 (0.3)	8 (0.6)
デング熱	1 (0.1)	0
医療機器関連感染	3 (0.2)	1 (0.1)
糖尿病性壊疽	0	1 (0.1)
憩室炎	2 (0.1)	2 (0.1)
赤痢	1 (0.1)	0
耳感染	1 (0.1)	4 (0.3)
心内膜炎	0	2 (0.1)
蟯虫症	1 (0.1)	0
丹毒	2 (0.1)	8 (0.6)
皮膚真菌感染	2 (0.1)	1 (0.1)
せつ	0	2 (0.1)
壊疽	4 (0.3)	0
胃腸炎	13 (1.0)	10 (0.7)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
ウイルス性胃腸炎	4 (0.3)	2 (0.1)
消化管感染	3 (0.2)	0
痔核感染	1 (0.1)	0
肝胆道系感染	0	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	2 (0.1)
帯状疱疹	9 (0.7)	6 (0.4)
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	0	1 (0.1)
麦粒腫	0	1 (0.1)
膿痂疹	1 (0.1)	0
埋込み部位感染	0	1 (0.1)
感染性皮脂嚢腫	0	1 (0.1)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
感染	1 (0.1)	3 (0.2)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	3 (0.2)
インフルエンザ	15 (1.1)	15 (1.1)
椎間板炎	1 (0.1)	1 (0.1)
関節膿瘍	0	1 (0.1)
関節結核	0	1 (0.1)
腎感染	2 (0.1)	0
喉頭炎	1 (0.1)	1 (0.1)
限局性感染	7 (0.5)	2 (0.1)
下気道感染	9 (0.7)	11 (0.8)
ウイルス性下気道感染	1 (0.1)	0
肺感染	6 (0.4)	1 (0.1)
ライム病	0	1 (0.1)
髄膜炎	0	1 (0.1)
爪感染	1 (0.1)	0
鼻咽頭炎	45 (3.3)	42 (3.1)
爪真菌症	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔カンジダ症	0	1 (0.1)
口腔真菌感染	0	1 (0.1)
口腔ヘルペス	0	1 (0.1)
精巣炎	1 (0.1)	1 (0.1)
骨髄炎	0	2 (0.1)
中耳炎	1 (0.1)	0
寄生虫性胃腸炎	1 (0.1)	0
爪囲炎	0	2 (0.1)
耳下腺炎	1 (0.1)	0
会陰膿瘍	0	1 (0.1)
咽頭炎	2 (0.1)	3 (0.2)
咽頭扁桃炎	1 (0.1)	2 (0.1)
感染性静脈炎	0	1 (0.1)
肺炎	32 (2.4)	36 (2.6)
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.1)	0
偽膜性大腸炎	0	1 (0.1)
腎盂腎炎	3 (0.2)	2 (0.1)
慢性腎盂腎炎	0	1 (0.1)
膿皮症	1 (0.1)	0
膿疱性皮疹	1 (0.1)	0
気道感染	18 (1.3)	24 (1.8)
ウイルス性気道感染	4 (0.3)	4 (0.3)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
鼻炎	3 (0.2)	5 (0.4)
敗血症	4 (0.3)	5 (0.4)
敗血症性ショック	7 (0.5)	6 (0.4)
副鼻腔炎	5 (0.4)	3 (0.2)
皮膚感染	2 (0.1)	2 (0.1)
軟部組織感染	1 (0.1)	0
ブドウ球菌性菌血症	2 (0.1)	0
ブドウ球菌感染	2 (0.1)	2 (0.1)
皮下組織膿瘍	0	2 (0.1)
全身性カンジダ	0	1 (0.1)
足部白癬	0	3 (0.2)
癜風	1 (0.1)	0
扁桃炎	1 (0.1)	1 (0.1)
歯膿瘍	4 (0.3)	2 (0.1)
歯感染	4 (0.3)	0
気管気管支炎	2 (0.1)	1 (0.1)
真菌性上気道感染	0	1 (0.1)
上気道感染	36 (2.6)	32 (2.3)
尿路感染	29 (2.1)	28 (2.0)
尿路性敗血症	3 (0.2)	2 (0.1)
ウイルス感染	10 (0.7)	3 (0.2)
創傷感染	1 (0.1)	2 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	79 (5.8)	84 (6.1)
事故	1 (0.1)	0
術後貧血	0	1 (0.1)
動物咬傷	1 (0.1)	0
足関節部骨折	0	1 (0.1)
節足動物咬傷	1 (0.1)	0
背部損傷	0	1 (0.1)
骨亀裂	0	1 (0.1)
胸部損傷	1 (0.1)	0
鎖骨骨折	1 (0.1)	0
脳振盪	2 (0.1)	0
挫傷	1 (0.1)	4 (0.3)
薬剤誤投与	0	1 (0.1)
妊娠時の薬物曝露	1 (0.1)	0
上顆炎	0	1 (0.1)
焼痂	0	1 (0.1)
擦過傷	0	1 (0.1)
顔面損傷	0	1 (0.1)
顔面骨骨折	0	1 (0.1)
転倒	19 (1.4)	14 (1.0)
大腿骨頚部骨折	2 (0.1)	0
大腿骨骨折	2 (0.1)	2 (0.1)
足骨折	3 (0.2)	3 (0.2)
前腕骨折	0	1 (0.1)
体内異物	0	1 (0.1)
外傷性血尿	0	1 (0.1)
頭部損傷	3 (0.2)	3 (0.2)
股関節部骨折	1 (0.1)	1 (0.1)
上腕骨骨折	0	3 (0.2)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
誤用量投与	10 (0.7)	9 (0.7)
損傷	1 (0.1)	0
関節脱臼	2 (0.1)	1 (0.1)
関節損傷	1 (0.1)	3 (0.2)
関節捻挫	3 (0.2)	1 (0.1)
裂傷	1 (0.1)	2 (0.1)
靱帯損傷	1 (0.1)	0
靱帯断裂	0	1 (0.1)
四肢損傷	1 (0.1)	2 (0.1)
下肢骨折	2 (0.1)	0
腰椎骨折	1 (0.1)	1 (0.1)
投薬過誤	0	1 (0.1)
口腔内損傷	0	1 (0.1)
多発骨折	1 (0.1)	0
筋損傷	0	1 (0.1)
筋断裂	2 (0.1)	0
肉離れ	1 (0.1)	0
過量投与	1 (0.1)	4 (0.3)
膝蓋骨骨折	0	1 (0.1)
骨盤骨折	0	2 (0.1)
眼窩周囲血腫	1 (0.1)	0
中毒	0	1 (0.1)
処置後血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
処置後出血	0	4 (0.3)
術後ヘルニア	0	1 (0.1)
処置による疼痛	2 (0.1)	1 (0.1)
恥骨骨折	0	1 (0.1)
橈骨骨折	3 (0.2)	2 (0.1)
腎損傷	0	1 (0.1)
肋骨骨折	1 (0.1)	5 (0.4)
交通事故	4 (0.3)	1 (0.1)
引っかき傷	1 (0.1)	0
骨格損傷	0	2 (0.1)
皮膚裂傷	2 (0.1)	1 (0.1)
頭蓋骨骨折	1 (0.1)	0
脊椎骨折	2 (0.1)	1 (0.1)
胸骨骨折	0	1 (0.1)
硬膜下血腫	2 (0.1)	1 (0.1)
サンバーン	1 (0.1)	0
腱断裂	1 (0.1)	1 (0.1)
治療薬毒性	0	2 (0.1)
脛骨骨折	1 (0.1)	0
歯牙破折	0	1 (0.1)
外傷性血腫	2 (0.1)	0
上肢骨折	4 (0.3)	1 (0.1)
移植血管閉塞	1 (0.1)	0
血管偽動脈瘤	0	1 (0.1)
創傷	3 (0.2)	4 (0.3)
創合併症	1 (0.1)	0
手首関節骨折	1 (0.1)	1 (0.1)
臨床検査	109 (8.0)	92 (6.7)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.2)	1 (0.1)
血管造影	0	1 (0.1)
動脈造影	1 (0.1)	0
冠血管造影	1 (0.1)	3 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚生検	0	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.1)
血中コレステロール増加	1 (0.1)	0
血中クレアチン増加	2 (0.1)	2 (0.1)
血中クレアチニン異常	0	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	23 (1.7)	20 (1.5)
血中ブドウ糖	1 (0.1)	0
血中ブドウ糖異常	1 (0.1)	0
血中ブドウ糖増加	4 (0.3)	1 (0.1)
血中カリウム減少	0	1 (0.1)
血中カリウム増加	12 (0.9)	4 (0.3)
血圧低下	1 (0.1)	0
拡張期血圧上昇	2 (0.1)	0
血圧上昇	5 (0.4)	10 (0.7)
血中ナトリウム減少	1 (0.1)	0
血中トリグリセリド増加	2 (0.1)	0
血中尿素増加	13 (1.0)	7 (0.5)
血中尿酸異常	0	1 (0.1)
血中尿酸増加	3 (0.2)	2 (0.1)
尿中血陽性	1 (0.1)	1 (0.1)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.1)	2 (0.1)
呼吸音異常	1 (0.1)	1 (0.1)
C-反応性蛋白増加	0	1 (0.1)
心機能検査異常	0	1 (0.1)
心雑音	1 (0.1)	2 (0.1)
強心剤濃度増加	1 (0.1)	0
頚動脈雑音	2 (0.1)	0
心カテーテル	1 (0.1)	0
結腸内視鏡検査	1 (0.1)	0
コルポスコピー	0	1 (0.1)
駆出率減少	0	1 (0.1)
心電図QT延長	1 (0.1)	0
上部消化管内視鏡検査	0	1 (0.1)
上皮成長因子受容体減少	8 (0.6)	4 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)
糸球体濾過率減少	5 (0.4)	3 (0.2)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.1)	0
ヘモグロビン減少	5 (0.4)	1 (0.1)
心拍数減少	1 (0.1)	0
心拍数増加	1 (0.1)	1 (0.1)
心拍数不整	1 (0.1)	3 (0.2)
肝酵素上昇	2 (0.1)	2 (0.1)
国際標準比異常	0	1 (0.1)
国際標準比減少	1 (0.1)	1 (0.1)
国際標準比増加	4 (0.3)	4 (0.3)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
眼圧上昇	1 (0.1)	0
検査	0	1 (0.1)
臨床検査異常	1 (0.1)	0
肝機能検査異常	3 (0.2)	1 (0.1)
便潜血	0	1 (0.1)
酸素飽和度低下	0	1 (0.1)
触診所見異常	0	1 (0.1)
足脈拍減少	0	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.1)	1 (0.1)
前立腺特異性抗原増加	2 (0.1)	2 (0.1)
脈拍欠損	0	2 (0.1)
脈圧低下	0	1 (0.1)
腎機能検査異常	0	2 (0.1)
血管検査	0	1 (0.1)
頚静脈圧上昇	1 (0.1)	0
ウエスト周囲径増加	1 (0.1)	0
体重減少	5 (0.4)	5 (0.4)
体重増加	5 (0.4)	4 (0.3)
代謝および栄養障害	234 (17.2)	175 (12.8)
悪液質	1 (0.1)	0
食欲減退	11 (0.8)	11 (0.8)
脱水	15 (1.1)	11 (0.8)
糖尿病	29 (2.1)	25 (1.8)
コントロール不良の糖尿病	2 (0.1)	4 (0.3)
糖尿病性足病変	2 (0.1)	0
脂質異常症	2 (0.1)	2 (0.1)
電解質失調	1 (0.1)	0
水分過負荷	0	1 (0.1)
体液貯留	0	1 (0.1)
痛風	29 (2.1)	32 (2.3)
高カルシウム血症	2 (0.1)	0
高コレステロール血症	5 (0.4)	4 (0.3)
高クレアチニン血症	1 (0.1)	0
高血糖	6 (0.4)	10 (0.7)
高カリウム血症	109 (8.0)	50 (3.7)
高脂血症	2 (0.1)	2 (0.1)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	0
高尿酸血症	10 (0.7)	8 (0.6)
血液量増加症	1 (0.1)	0
低アルブミン血症	0	1 (0.1)
低カルシウム血症	1 (0.1)	1 (0.1)
低血糖症	6 (0.4)	7 (0.5)
低カリウム血症	16 (1.2)	30 (2.2)
低脂血症	0	1 (0.1)
低マグネシウム血症	1 (0.1)	1 (0.1)
低ナトリウム血症	4 (0.3)	4 (0.3)
血液量減少症	1 (0.1)	0
鉄欠乏	3 (0.2)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.1)	2 (0.1)
肥満	1 (0.1)	1 (0.1)
ポダグラ	2 (0.1)	2 (0.1)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
2型糖尿病	8 (0.6)	5 (0.4)
ビタミンB12欠乏	0	1 (0.1)
ビタミンD欠乏	0	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	178 (13.1)	148 (10.8)
関節痛	20 (1.5)	15 (1.1)
関節炎	6 (0.4)	6 (0.4)
関節障害	0	1 (0.1)
背部障害	1 (0.1)	0
背部痛	31 (2.3)	35 (2.6)
骨嚢腫	1 (0.1)	0
骨痛	1 (0.1)	4 (0.3)
滑液包炎	5 (0.4)	1 (0.1)
デュプイトラン拘縮	1 (0.1)	0
側腹部痛	1 (0.1)	1 (0.1)
痛風性関節炎	4 (0.3)	3 (0.2)
痛風結節	1 (0.1)	0
鼡径部痛	1 (0.1)	1 (0.1)
成長痛	1 (0.1)	0
椎間板変性症	1 (0.1)	0
椎間板突出	0	2 (0.1)
関節腫脹	2 (0.1)	3 (0.2)
筋障害	0	1 (0.1)
筋肉疲労	0	1 (0.1)
筋肉内出血	0	1 (0.1)
筋痙縮	23 (1.7)	11 (0.8)
筋力低下	4 (0.3)	4 (0.3)
筋骨格系胸痛	8 (0.6)	4 (0.3)
筋骨格不快感	1 (0.1)	0
筋骨格痛	12 (0.9)	8 (0.6)
筋骨格硬直	1 (0.1)	1 (0.1)
筋肉痛	13 (1.0)	13 (0.9)
筋炎	1 (0.1)	0
頚部腫瘤	1 (0.1)	0
頚部痛	4 (0.3)	6 (0.4)
骨炎	3 (0.2)	0
変形性関節症	12 (0.9)	8 (0.6)
骨軟骨炎	0	1 (0.1)
骨端症	7 (0.5)	4 (0.3)
骨粗鬆症	4 (0.3)	3 (0.2)
四肢痛	27 (2.0)	25 (1.8)
関節周囲炎	1 (0.1)	0
足底筋膜炎	1 (0.1)	0
リウマチ性多発筋痛	1 (0.1)	1 (0.1)
関節リウマチ	2 (0.1)	2 (0.1)
重感	2 (0.1)	0
脊柱管狭窄症	1 (0.1)	3 (0.2)
脊椎障害	0	1 (0.1)
変形性脊椎症	0	2 (0.1)
脊椎炎	0	1 (0.1)
脊椎関節障害	0	1 (0.1)
脊椎すべり症	1 (0.1)	0

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
交感神経性後頚部症候群	0	1 (0.1)
滑液嚢腫	1 (0.1)	1 (0.1)
腱炎	2 (0.1)	2 (0.1)
腱鞘炎	0	1 (0.1)
斜頚	1 (0.1)	0
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）	42 (3.1)	49 (3.6)
急性骨髄性白血病	0	1 (0.1)
腺癌	0	1 (0.1)
良性腺腫	0	1 (0.1)
副腎新生物	1 (0.1)	0
基底細胞癌	3 (0.2)	5 (0.4)
喉頭の良性新生物	1 (0.1)	0
胆道新生物	0	2 (0.1)
膀胱新生物	2 (0.1)	1 (0.1)
脳の悪性新生物	1 (0.1)	0
乳癌	1 (0.1)	1 (0.1)
乳房新生物	2 (0.1)	0
気管支癌	3 (0.2)	0
気管支の良性新生物	1 (0.1)	0
慢性骨髄性白血病	0	1 (0.1)
結腸癌	2 (0.1)	3 (0.2)
結腸新生物	3 (0.2)	1 (0.1)
結腸直腸癌	1 (0.1)	0
免疫グロブリン血症	0	2 (0.1)
胃腺腫	1 (0.1)	0
胃癌	1 (0.1)	0
脂肪腫	1 (0.1)	0
肺腺癌	1 (0.1)	0
遠隔転移を伴う肺癌	0	1 (0.1)
肺新生物	3 (0.2)	2 (0.1)
肺の悪性新生物	4 (0.3)	4 (0.3)
悪性黒色腫	0	2 (0.1)
ファーター膨大部の悪性新生物	1 (0.1)	0
骨転移	0	2 (0.1)
肝転移	1 (0.1)	1 (0.1)
遠隔転移を伴う腎細胞癌	1 (0.1)	0
多発性骨髄腫	1 (0.1)	1 (0.1)
骨髄異形成症候群	1 (0.1)	0
骨髄線維症	1 (0.1)	0
新生物	0	1 (0.1)
悪性新生物	0	2 (0.1)
前立腺新生物	1 (0.1)	1 (0.1)
食道癌	0	1 (0.1)
卵巣新生物	0	1 (0.1)
膵癌	0	1 (0.1)
胸膜癌	0	1 (0.1)
前立腺癌	4 (0.3)	5 (0.4)
前立腺腺腫	0	1 (0.1)
遠隔転移を伴う直腸癌	0	1 (0.1)
腎癌	0	1 (0.1)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
腎細胞癌	0	1 (0.1)
腎新生物	0	1 (0.1)
脂漏性角化症	0	1 (0.1)
皮膚癌	1 (0.1)	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.1)	0
甲状腺新生物	1 (0.1)	0
子宮平滑筋腫	0	1 (0.1)
外陰部癌	0	1 (0.1)
神経系障害	187 (13.8)	182 (13.3)
味覚消失	0	1 (0.1)
健忘	1 (0.1)	1 (0.1)
運動失調	1 (0.1)	0
平衡障害	1 (0.1)	0
脳損傷	1 (0.1)	0
灼熱感	1 (0.1)	2 (0.1)
頚動脈瘤	1 (0.1)	0
頚動脈疾患	0	1 (0.1)
頚動脈狭窄	4 (0.3)	1 (0.1)
手根管症候群	2 (0.1)	0
大脳萎縮	2 (0.1)	0
脳血腫	1 (0.1)	0
脳出血	1 (0.1)	1 (0.1)
脳梗塞	1 (0.1)	2 (0.1)
脳虚血	1 (0.1)	1 (0.1)
脳血管発作	15 (1.1)	19 (1.4)
昏睡	1 (0.1)	0
痙攣	2 (0.1)	3 (0.2)
認知症	4 (0.3)	1 (0.1)
アルツハイマー型認知症	1 (0.1)	0
糖尿病性ニューロパチー	5 (0.4)	2 (0.1)
浮動性めまい	55 (4.0)	60 (4.4)
体位性めまい	2 (0.1)	2 (0.1)
異常感覚	0	1 (0.1)
構語障害	3 (0.2)	0
味覚異常	1 (0.1)	1 (0.1)
脳症	2 (0.1)	0
てんかん	2 (0.1)	1 (0.1)
錐体外路障害	1 (0.1)	0
出血性脳梗塞	0	1 (0.1)
頭部不快感	1 (0.1)	0
頭痛	29 (2.1)	29 (2.1)
半盲	0	1 (0.1)
片側頭痛	1 (0.1)	0
筋緊張亢進	0	1 (0.1)
感覚鈍麻	5 (0.4)	2 (0.1)
低酸素脳症	0	2 (0.1)
肋間神経痛	1 (0.1)	1 (0.1)
虚血性脳卒中	3 (0.2)	6 (0.4)
嗜眠	2 (0.1)	2 (0.1)
意識消失	1 (0.1)	2 (0.1)
腰髄神経根障害	1 (0.1)	0

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
記憶障害	1 (0.1)	1 (0.1)
片頭痛	0	2 (0.1)
不全単麻痺	0	1 (0.1)
神経系障害	0	1 (0.1)
神経痛	2 (0.1)	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	3 (0.2)	1 (0.1)
錯感覚	5 (0.4)	1 (0.1)
パーキンソン病	1 (0.1)	2 (0.1)
パーキンソニズム	0	1 (0.1)
腓骨神経麻痺	0	1 (0.1)
多発ニューロパチー	3 (0.2)	1 (0.1)
失神寸前の状態	4 (0.3)	8 (0.6)
精神運動亢進	1 (0.1)	0
神経根炎	1 (0.1)	0
坐骨神経痛	1 (0.1)	4 (0.3)
傾眠	3 (0.2)	3 (0.2)
脊髄障害	0	1 (0.1)
脊髄虚血	0	1 (0.1)
失神	34 (2.5)	28 (2.0)
緊張性頭痛	1 (0.1)	0
一過性脳虚血発作	7 (0.5)	10 (0.7)
振戦	3 (0.2)	1 (0.1)
尺骨神経炎	1 (0.1)	0
精神障害	66 (4.9)	63 (4.6)
異常行動	0	1 (0.1)
感情障害	1 (0.1)	1 (0.1)
激越	1 (0.1)	0
不安	13 (1.0)	10 (0.7)
心臓神経症	0	1 (0.1)
錯乱状態	3 (0.2)	5 (0.4)
譫妄	1 (0.1)	0
抑うつ気分	4 (0.3)	0
うつ病	14 (1.0)	15 (1.1)
失見当識	2 (0.1)	1 (0.1)
薬物依存	0	1 (0.1)
気分変調性障害	1 (0.1)	0
悲嘆反応	0	1 (0.1)
幻覚	1 (0.1)	0
幻聴	0	1 (0.1)
幻視	0	1 (0.1)
混合性幻覚	1 (0.1)	0
不眠症	20 (1.5)	26 (1.9)
リビドー減退	2 (0.1)	0
精神障害	0	1 (0.1)
神経過敏	0	1 (0.1)
悪夢	0	1 (0.1)
パニック発作	0	1 (0.1)
仮性認知症	0	1 (0.1)
落ち着きのなさ	2 (0.1)	0
統合失調症，妄想型	1 (0.1)	0
睡眠障害	2 (0.1)	2 (0.1)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
ねごと	0	1 (0.1)
ストレス	1 (0.1)	0
自殺企図	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	126 (9.3)	101 (7.4)
急性腎前性腎不全	1 (0.1)	0
無緊張性膀胱	0	1 (0.1)
膀胱刺激症状	1 (0.1)	0
膀胱腫瘤	0	1 (0.1)
膀胱結石	0	1 (0.1)
尿路結石	1 (0.1)	1 (0.1)
出血性膀胱炎	1 (0.1)	0
非感染性膀胱炎	1 (0.1)	0
糖尿病性腎症	1 (0.1)	0
排尿困難	3 (0.2)	6 (0.4)
血尿	6 (0.4)	14 (1.0)
尿路出血	1 (0.1)	0
水腎症	0	2 (0.1)
高血圧性腎症	1 (0.1)	0
尿意切迫	1 (0.1)	2 (0.1)
腎結石症	0	1 (0.1)
神経因性膀胱	0	1 (0.1)
夜間頻尿	3 (0.2)	0
閉塞性尿路疾患	0	1 (0.1)
乏尿	1 (0.1)	1 (0.1)
頻尿	5 (0.4)	2 (0.1)
多尿	2 (0.1)	2 (0.1)
膿尿	0	1 (0.1)
腎動脈狭窄症	1 (0.1)	0
腎仙痛	1 (0.1)	1 (0.1)
腎嚢胞	2 (0.1)	0
腎不全	26 (1.9)	32 (2.3)
急性腎不全	8 (0.6)	9 (0.7)
慢性腎不全	5 (0.4)	1 (0.1)
腎機能障害	57 (4.2)	36 (2.6)
腎臓痛	0	3 (0.2)
腹圧性尿失禁	1 (0.1)	0
尿道閉塞	0	1 (0.1)
切迫性尿失禁	1 (0.1)	0
尿失禁	2 (0.1)	1 (0.1)
尿閉	6 (0.4)	0
尿路閉塞	0	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	29 (2.1)	42 (3.1)
萎縮性外陰腟炎	0	1 (0.1)
亀頭炎	0	1 (0.1)
良性前立腺肥大症	7 (0.5)	9 (0.7)
乳房障害	1 (0.1)	1 (0.1)
乳房痛	0	2 (0.1)
乳房腫脹	0	1 (0.1)
乳房圧痛	0	1 (0.1)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.1)	0
子宮内膜増殖症	0	1 (0.1)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
精巣上体炎	1 (0.1)	0
勃起不全	2 (0.1)	8 (0.6)
女性化乳房	9 (0.7)	9 (0.7)
乳頭痛	1 (0.1)	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.1)
陰茎浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
陰茎痛	0	2 (0.1)
閉経後出血	1 (0.1)	0
前立腺症	1 (0.1)	1 (0.1)
前立腺炎	2 (0.1)	4 (0.3)
前立腺腫大	1 (0.1)	1 (0.1)
陰嚢腫瘤	1 (0.1)	0
陰嚢浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
子宮ポリープ	1 (0.1)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	191 (14.0)	200 (14.6)
急性肺水腫	7 (0.5)	8 (0.6)
急性呼吸不全	1 (0.1)	1 (0.1)
アレルギー性咳嗽	1 (0.1)	0
喘息	4 (0.3)	3 (0.2)
脳低酸素症	1 (0.1)	1 (0.1)
気管支障害	1 (0.1)	0
気管支反応性亢進	1 (0.1)	0
慢性気管支炎	2 (0.1)	4 (0.3)
気管支痙攣	1 (0.1)	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	10 (0.7)	16 (1.2)
咳嗽	51 (3.8)	41 (3.0)
横隔膜障害	1 (0.1)	0
咽喉乾燥	1 (0.1)	0
発声障害	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸困難	58 (4.3)	70 (5.1)
安静時呼吸困難	1 (0.1)	0
労作性呼吸困難	3 (0.2)	7 (0.5)
発作性夜間呼吸困難	1 (0.1)	0
肺気腫	0	1 (0.1)
鼻出血	15 (1.1)	17 (1.2)
喀血	4 (0.3)	2 (0.1)
血胸	1 (0.1)	0
しゃっくり	2 (0.1)	0
水気胸	0	1 (0.1)
胸水症	2 (0.1)	0
低換気	0	1 (0.1)
低酸素症	2 (0.1)	0
肺障害	4 (0.3)	2 (0.1)
縦隔出血	0	1 (0.1)
鼻閉	3 (0.2)	1 (0.1)
鼻粘膜障害	1 (0.1)	0
夜間呼吸困難	0	2 (0.1)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.1)
口腔咽頭痛	4 (0.3)	5 (0.4)
起坐呼吸	1 (0.1)	3 (0.2)
咽頭障害	0	1 (0.1)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
咽頭出血	0	1 (0.1)
胸膜障害	1 (0.1)	0
胸水	8 (0.6)	11 (0.8)
胸膜炎	1 (0.1)	0
誤嚥性肺炎	0	1 (0.1)
気胸	4 (0.3)	0
湿性咳嗽	5 (0.4)	2 (0.1)
肺うっ血	0	1 (0.1)
肺塞栓症	3 (0.2)	4 (0.3)
肺高血圧症	1 (0.1)	1 (0.1)
肺腫瘤	0	1 (0.1)
肺水腫	7 (0.5)	13 (0.9)
ラ音	5 (0.4)	4 (0.3)
呼吸障害	2 (0.1)	2 (0.1)
呼吸不全	3 (0.2)	2 (0.1)
気道うっ血	1 (0.1)	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	2 (0.1)	1 (0.1)
鼻漏	2 (0.1)	2 (0.1)
低音性連続性ラ音	0	2 (0.1)
睡眠時無呼吸症候群	3 (0.2)	4 (0.3)
変色痰	0	1 (0.1)
咽喉刺激感	0	1 (0.1)
血管運動性鼻炎	2 (0.1)	0
声帯ポリープ	0	1 (0.1)
喘鳴	2 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	88 (6.5)	63 (4.6)
日光性角化症	1 (0.1)	0
脱毛症	1 (0.1)	0
血管浮腫	1 (0.1)	0
水疱	1 (0.1)	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚炎	2 (0.1)	1 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	5 (0.4)	2 (0.1)
接触性皮膚炎	0	1 (0.1)
剥脱性皮膚炎	0	1 (0.1)
皮膚症	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚乾燥	3 (0.2)	2 (0.1)
斑状出血	0	1 (0.1)
湿疹	1 (0.1)	5 (0.4)
紅斑	3 (0.2)	3 (0.2)
紅色汗疹	1 (0.1)	0
多汗症	4 (0.3)	6 (0.4)
過角化	1 (0.1)	0
顔面感覚鈍麻	0	1 (0.1)
嵌入爪	1 (0.1)	0
白血球破砕性血管炎	0	1 (0.1)
爪破損	1 (0.1)	0
手掌紅斑	1 (0.1)	0
点状出血	1 (0.1)	0
光線過敏性反応	1 (0.1)	0
痒疹	1 (0.1)	0

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
そう痒症	29 (2.1)	15 (1.1)
アレルギー性そう痒症	1 (0.1)	1 (0.1)
乾癬	3 (0.2)	2 (0.1)
紫斑	1 (0.1)	0
発疹	12 (0.9)	3 (0.2)
そう痒性皮疹	1 (0.1)	0
酒さ	0	1 (0.1)
瘢痕	2 (0.1)	0
脂漏性皮膚炎	2 (0.1)	0
皮膚障害	0	1 (0.1)
皮膚出血	1 (0.1)	0
皮膚病変	2 (0.1)	1 (0.1)
皮膚反応	0	1 (0.1)
皮膚潰瘍	7 (0.5)	10 (0.7)
皮下気腫	0	1 (0.1)
蕁麻疹	4 (0.3)	4 (0.3)
黄色皮膚	1 (0.1)	0
外科および内科処置	41 (3.0)	62 (4.5)
大動脈瘤修復	0	1 (0.1)
大動脈弁修復	0	1 (0.1)
膀胱手術	0	1 (0.1)
滑液包切除	1 (0.1)	0
心臓ペースメーカー挿入	1 (0.1)	3 (0.2)
心臓ペースメーカー置換	2 (0.1)	1 (0.1)
心臓再同調療法	1 (0.1)	8 (0.6)
心血管障害予防	0	1 (0.1)
心臓除細動	5 (0.4)	5 (0.4)
手根管除圧	1 (0.1)	0
白内障手術	3 (0.2)	2 (0.1)
子宮頚部円錐切除	1 (0.1)	0
冠動脈形成	0	1 (0.1)
冠動脈ステント挿入	0	1 (0.1)
冠動脈バイパス	0	3 (0.2)
歯科インプラント埋込み	0	2 (0.1)
指切断	0	1 (0.1)
足切断	0	1 (0.1)
胆嚢手術	0	1 (0.1)
心臓移植	1 (0.1)	0
高周波アブレーション	1 (0.1)	0
股関節形成	0	3 (0.2)
水瘤手術	1 (0.1)	0
植込み型除細動器挿入	11 (0.8)	16 (1.2)
植込み型除細動器置換	1 (0.1)	2 (0.1)
鼠径部ヘルニア修復	0	1 (0.1)
膝関節形成	1 (0.1)	0
膝手術	0	1 (0.1)
四肢手術	2 (0.1)	0
脂肪腫切除	1 (0.1)	2 (0.1)
肺葉切除	1 (0.1)	0
肺新生物手術	0	1 (0.1)
医療機器埋込み	1 (0.1)	0

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
半月板手術	1 (0.1)	0
僧帽弁修復	0	1 (0.1)
僧帽弁置換	0	1 (0.1)
経皮的冠インターベンション	0	1 (0.1)
ポリープ切除	0	1 (0.1)
予防	3 (0.2)	1 (0.1)
腎移植	1 (0.1)	0
瘢痕切除	1 (0.1)	0
皮膚新生物切除	0	1 (0.1)
治療手技	1 (0.1)	0
血栓溶解	0	1 (0.1)
抜歯	0	1 (0.1)
牽引	1 (0.1)	0
血管障害	139 (10.2)	152 (11.1)
大動脈瘤	4 (0.3)	5 (0.4)
大動脈瘤破裂	1 (0.1)	0
大動脈石灰化	1 (0.1)	0
大動脈狭窄	0	2 (0.1)
大動脈血栓症	1 (0.1)	0
動脈障害	0	1 (0.1)
動脈不全	1 (0.1)	1 (0.1)
動脈閉塞性疾患	0	1 (0.1)
四肢動脈血栓症	0	1 (0.1)
動脈硬化症	1 (0.1)	0
閉塞性動脈硬化症	1 (0.1)	0
動脈炎	0	1 (0.1)
コントロール不良の血圧	0	1 (0.1)
毛細血管脆弱	1 (0.1)	0
循環虚脱	6 (0.4)	4 (0.3)
深部静脈血栓症	0	2 (0.1)
塞栓症	1 (0.1)	0
四肢壊死	3 (0.2)	0
大腿動脈閉塞	1 (0.1)	2 (0.1)
潮紅	2 (0.1)	0
血腫	5 (0.4)	8 (0.6)
出血	2 (0.1)	0
ほてり	1 (0.1)	0
充血	0	1 (0.1)
高血圧	28 (2.1)	39 (2.8)
高血圧クリーゼ	7 (0.5)	7 (0.5)
低血圧	46 (3.4)	37 (2.7)
腸骨動脈閉塞	1 (0.1)	1 (0.1)
間欠性跛行	2 (0.1)	3 (0.2)
虚血	0	1 (0.1)
頚静脈拡張	1 (0.1)	0
微小血管症	1 (0.1)	0
起立性低血圧	7 (0.5)	10 (0.7)
蒼白	1 (0.1)	0
末梢動脈閉塞性疾患	6 (0.4)	8 (0.6)
末梢動脈瘤	0	1 (0.1)
末梢冷感	4 (0.3)	4 (0.3)

Table 3-14. 因果関係を問わない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
末梢性虚血	6 (0.4)	5 (0.4)
末梢血管障害	2 (0.1)	0
静脈炎	3 (0.2)	2 (0.1)
表在性静脈炎	0	1 (0.1)
レイノー現象	1 (0.1)	0
血栓性静脈炎	2 (0.1)	2 (0.1)
表在性血栓性静脈炎	0	2 (0.1)
血栓症	0	1 (0.1)
静脈瘤	2 (0.1)	5 (0.4)
血管炎	1 (0.1)	1 (0.1)
静脈障害	1 (0.1)	0
静脈不全	1 (0.1)	1 (0.1)
静脈閉塞	1 (0.1)	0
静脈血栓症	1 (0.1)	1 (0.1)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.1)

Source: Amended primary clinical study report Table 13.6.1.1, Table 13.6.1.3 例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日
本報告書作成時点でエプレレノン群 7 例（acute bronchopulmonary spastic infection, aicd shock with ventricular tachycardia, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, occlusion bypass to the right coronary artery, peripheral obliterans atherosclerosis, traumatism due to fall, tricuspidal valve insufficiency II° worsening），プラセボ群 9 例（abnormal lab K:34MMOL/L, collapse, cordarone lung, cough-respiratory tract infection, decrease of GRF, laceration and wound cerebral hemorrhage, loss of condition, nosocomial cystitis, psychic behavior disorder）の事象が MedDRA 基本語にコーディングされなかった。

Table 3-15. 因果関係を否定できない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
有害事象発現例	280 (20.6)	218 (15.9)
血液およびリンパ系障害	2 (0.1)	1 (0.1)
貧血	1 (0.1)	1 (0.1)
ビタミンB12欠乏性貧血	1 (0.1)	0
心臓障害	23 (1.7)	7 (0.5)
急性心筋梗塞	1 (0.1)	0
心房細動	1 (0.1)	2 (0.1)
徐脈	2 (0.1)	0
心停止	1 (0.1)	0
心不全	9 (0.7)	4 (0.3)
急性心不全	1 (0.1)	0
うっ血性心不全	1 (0.1)	0
心原性ショック	0	1 (0.1)
伝導障害	1 (0.1)	0
動悸	3 (0.2)	0
洞性頻脈	1 (0.1)	0
頻脈	1 (0.1)	0
心室細動	2 (0.1)	0
心室性頻脈	1 (0.1)	1 (0.1)
耳および迷路障害	3 (0.2)	2 (0.1)
耳鳴	2 (0.1)	0
回転性めまい	1 (0.1)	2 (0.1)
眼障害	2 (0.1)	4 (0.3)
白内障	1 (0.1)	0
眼乾燥	0	1 (0.1)
眼痛	0	2 (0.1)
黄斑変性	0	1 (0.1)
霧視	0	1 (0.1)
視力障害	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸障害	38 (2.8)	39 (2.8)
腹部不快感	3 (0.2)	0
腹部膨満	1 (0.1)	1 (0.1)
腹痛	3 (0.2)	2 (0.1)
下腹部痛	0	1 (0.1)
上腹部痛	7 (0.5)	1 (0.1)
腹部圧痛	0	1 (0.1)
便秘	2 (0.1)	2 (0.1)
下痢	4 (0.3)	10 (0.7)
腸憩室	1 (0.1)	0
口内乾燥	2 (0.1)	0
十二指腸炎	0	1 (0.1)
消化不良	1 (0.1)	3 (0.2)
心窩部不快感	1 (0.1)	0
放屁	1 (0.1)	1 (0.1)
排便回数増加	1 (0.1)	0
胃障害	1 (0.1)	2 (0.1)
胃炎	3 (0.2)	2 (0.1)
びらん性胃炎	0	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	0	2 (0.1)
過敏性腸症候群	1 (0.1)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.1)	0

Table 3-15. 因果関係を否定できない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
悪心	8 (0.6)	14 (1.0)
口内炎	1 (0.1)	0
嘔吐	3 (0.2)	3 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (1.5)	19 (1.4)
無力症	0	1 (0.1)
胸部不快感	1 (0.1)	0
胸痛	2 (0.1)	1 (0.1)
悪寒	0	1 (0.1)
死亡	0	2 (0.1)
疲労	5 (0.4)	9 (0.7)
インフルエンザ様疾患	1 (0.1)	0
倦怠感	3 (0.2)	4 (0.3)
浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
末梢性浮腫	0	1 (0.1)
疼痛	4 (0.3)	0
発熱	2 (0.1)	0
腫脹	1 (0.1)	0
体温調節障害	0	1 (0.1)
免疫系障害	0	1 (0.1)
過敏症	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	3 (0.2)	4 (0.3)
耳感染	1 (0.1)	0
肝胆道系感染	0	1 (0.1)
限局性感染	2 (0.1)	0
口腔カンジダ症	0	1 (0.1)
慢性腎盂腎炎	0	1 (0.1)
上気道感染	1 (0.1)	0
尿路性敗血症	0	1 (0.1)
ウイルス感染	1 (0.1)	0
傷害，中毒および処置合併症	3 (0.2)	5 (0.4)
動物咬傷	1 (0.1)	0
背部損傷	0	1 (0.1)
妊娠時の薬物曝露	1 (0.1)	0
顔面損傷	0	1 (0.1)
転倒	0	2 (0.1)
頭部損傷	0	1 (0.1)
橈骨骨折	0	1 (0.1)
引っかき傷	1 (0.1)	0
骨格損傷	0	1 (0.1)
血管偽動脈瘤	0	1 (0.1)
臨床検査	40 (2.9)	24 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.1)
血中コレステロール増加	1 (0.1)	0
血中クレアチン増加	1 (0.1)	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	10 (0.7)	10 (0.7)
血中カリウム増加	12 (0.9)	2 (0.1)
血圧低下	1 (0.1)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)	0
血中尿素増加	8 (0.6)	4 (0.3)

Table 3-15. 因果関係を否定できない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
血中尿酸異常	0	1 (0.1)
心機能検査異常	0	1 (0.1)
心雑音	1 (0.1)	0
上皮成長因子受容体減少	5 (0.4)	2 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1)
糸球体濾過率減少	3 (0.2)	3 (0.2)
国際標準比異常	0	1 (0.1)
臨床検査異常	1 (0.1)	0
前立腺特異性抗原増加	1 (0.1)	0
ウエスト周囲径増加	1 (0.1)	0
体重減少	1 (0.1)	1 (0.1)
体重増加	2 (0.1)	0
代謝および栄養障害	107 (7.9)	59 (4.3)
食欲減退	3 (0.2)	4 (0.3)
脱水	1 (0.1)	1 (0.1)
糖尿病	2 (0.1)	2 (0.1)
脂質異常症	0	1 (0.1)
痛風	5 (0.4)	7 (0.5)
高カルシウム血症	2 (0.1)	0
高コレステロール血症	0	1 (0.1)
高血糖	1 (0.1)	0
高カリウム血症	90 (6.6)	38 (2.8)
高尿酸血症	2 (0.1)	2 (0.1)
低血糖症	0	1 (0.1)
低カリウム血症	0	1 (0.1)
低ナトリウム血症	1 (0.1)	0
血液量減少症	1 (0.1)	0
2型糖尿病	1 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	18 (1.3)	16 (1.2)
関節痛	1 (0.1)	2 (0.1)
背部痛	2 (0.1)	3 (0.2)
筋障害	0	1 (0.1)
筋肉疲労	0	1 (0.1)
筋痙縮	6 (0.4)	3 (0.2)
筋力低下	0	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.1)
筋骨格痛	2 (0.1)	0
筋骨格硬直	1 (0.1)	0
筋肉痛	1 (0.1)	2 (0.1)
頚部痛	1 (0.1)	1 (0.1)
骨炎	1 (0.1)	0
骨粗鬆症	0	1 (0.1)
四肢痛	3 (0.2)	1 (0.1)
重感	1 (0.1)	0
腱炎	0	1 (0.1)
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）	5 (0.4)	0
膀胱新生物	1 (0.1)	0
乳癌	1 (0.1)	0
乳房新生物	1 (0.1)	0
骨髄異形成症候群	1 (0.1)	0

Table 3-15. 因果関係を否定できない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
前立腺癌	1 (0.1)	0
神経系障害	33 (2.4)	33 (2.4)
味覚消失	0	1 (0.1)
健忘	1 (0.1)	0
浮動性めまい	13 (1.0)	22 (1.6)
異常感覚	0	1 (0.1)
頭痛	9 (0.7)	5 (0.4)
感覚鈍麻	3 (0.2)	1 (0.1)
嗜眠	1 (0.1)	1 (0.1)
記憶障害	1 (0.1)	0
片頭痛	0	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	0
錯感覚	1 (0.1)	0
多発ニューロパチー	1 (0.1)	0
失神寸前の状態	1 (0.1)	2 (0.1)
傾眠	0	1 (0.1)
脊髄障害	0	1 (0.1)
脊髄虚血	0	1 (0.1)
失神	4 (0.3)	3 (0.2)
振戦	1 (0.1)	0
精神障害	9 (0.7)	11 (0.8)
不安	1 (0.1)	1 (0.1)
うつ病	3 (0.2)	0
幻聴	0	1 (0.1)
幻視	0	1 (0.1)
不眠症	5 (0.4)	8 (0.6)
ねごと	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	32 (2.4)	26 (1.9)
血尿	0	1 (0.1)
夜間頻尿	2 (0.1)	0
頻尿	3 (0.2)	1 (0.1)
多尿	1 (0.1)	2 (0.1)
腎不全	7 (0.5)	10 (0.7)
慢性腎不全	1 (0.1)	0
腎機能障害	19 (1.4)	12 (0.9)
生殖系および乳房障害	9 (0.7)	8 (0.6)
良性前立腺肥大症	1 (0.1)	0
乳房腫脹	0	1 (0.1)
勃起不全	1 (0.1)	2 (0.1)
女性化乳房	6 (0.4)	5 (0.4)
乳頭痛	1 (0.1)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12 (0.9)	3 (0.2)
気管支障害	1 (0.1)	0
咳嗽	3 (0.2)	1 (0.1)
咽喉乾燥	1 (0.1)	0
呼吸困難	4 (0.3)	1 (0.1)
鼻出血	1 (0.1)	1 (0.1)
肺障害	1 (0.1)	0
起坐呼吸	0	1 (0.1)
胸膜炎	1 (0.1)	0
血管運動性鼻炎	1 (0.1)	0

Table 3-15. 因果関係を否定できない有害事象（EMPHASIS-HF 試験）

器官別大分類（MedDRA-J ver.17.0） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=1360)	プラセボ (N=1369)
皮膚および皮下組織障害	20 (1.5)	16 (1.2)
皮膚炎	0	1 (0.1)
皮膚乾燥	1 (0.1)	0
湿疹	1 (0.1)	2 (0.1)
紅斑	0	1 (0.1)
多汗症	2 (0.1)	3 (0.2)
そう痒症	13 (1.0)	7 (0.5)
乾癬	0	1 (0.1)
発疹	1 (0.1)	1 (0.1)
脂漏性皮膚炎	1 (0.1)	0
蕁麻疹	1 (0.1)	0
血管障害	25 (1.8)	11 (0.8)
毛細血管脆弱	1 (0.1)	0
潮紅	1 (0.1)	0
血腫	1 (0.1)	0
高血圧	1 (0.1)	3 (0.2)
低血圧	15 (1.1)	4 (0.3)
間欠性跛行	1 (0.1)	0
起立性低血圧	3 (0.2)	4 (0.3)
末梢冷感	0	1 (0.1)
静脈瘤	2 (0.1)	0
静脈障害	1 (0.1)	0

Source: Amended primary clinical study report Table 13.6.1.4, Table 13.6.1.6　例数（%）
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
データカットオフ：2010 年 5 月 25 日

死亡および重篤な有害事象の叙述[a]

被験者識別番号 人種 性別・年齢(発現時)	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語 投与群	腎機能障害，状態悪化，心不全，左室機能不全 プラセボ
13361001 白人 女・77 歳	経過・処置	被験者は 2006 年 12 月 15 日より治験薬の投与を受けた。事象発現時には隔日投与であった。2007 年 3 月 14 日，被験者は呼吸困難の悪化と疲労の症状により入院し，心不全の悪化と診断された。2007 年 3 月 15 日，治験薬の投与は中止された。2007 年 3 月 13 日，クレアチニンは 2.62 mg/dL，尿素は 94.7 mg/dL，C-反応性蛋白（CRP）は 4.10 mg/dL であった。2007 年 3 月 16 日，クレアチニンは 1.23 mg/dL，尿素は 94.7 mg/dL であった。本報告時点で被験者は回復していなかった。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はないと判断した。 フォローアップ情報（2007 年 3 月 30 日）：2007 年 3 月 13 日，被験者は心不全の悪化で診察を受けた。2007 年 3 月 15 日，被験者はエコーを受け，NYHA III，起坐呼吸および腎機能の悪化により翌日の入院が決まった。身体的検査結果は，血圧 150/76 mmHg，心拍数 77 回/min，酸素飽和度 98%，わずかな頻呼吸（30 回/min）であった。心肺の聴診では，奔馬調および下側 1/3 に両側閉塞捻髪音が認められた。2007 年 3 月 15 日，治験薬の投与は中止された。入院中，2007 年 3 月 17 日から 19 日まで furosemide 125 mg を含有する高用量利尿薬の静脈内投与を行い，2007 年 3 月 19 日に bumetanide の投与を開始した。2007 年 3 月 16 日から 21 日まで dobutamine 500 mg の投与を行い，中等度の体重減少（1.7 kg）が認められた。腎機能の悪化により利尿薬は減量しなければならなかった。2007 年 3 月 20 日，胸部 X 線が実施され，異常はみられなかった。安静時の心電図検査では，洞律動および左脚ブロックが認められた。経胸壁心エコーの結果は以下のとおり：非同時性心房は認めず（左室の充填時間は RR 間隔の 40%超），軽度の非同期性心室（肺と大動脈の排出間隔の遅延 48 msec）および空間的に非同期な状態を認めた。両室の同期不全の治療のためにペースメーカー埋め込み術が予定された。本報告時点で被験者は回復しており，2007 年 3 月 23 日に退院した。治験担当医師は心不全の悪化は原疾患と関連するもので，治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。 フォローアップ情報（2007 年 4 月 19 日）：腎機能の悪化が追加の事象として報告された。両室の同期不全の治療および心機能の改善を目的としたペースメーカー（CRT-D タイプ）埋め込み術のため，被験者は 2007 年 4 月 2 日から 8 日まで再び入院した。2007 年 4 月 4 日，ペースメーカー埋め込み術が実施されたが，心機能は改善しなかった。心外膜リード埋め込み術のため再入院が予定された。2007 年 4 月 6 日，心不全の治療として spironolactone の投与を開始した。本報告時点で被験者は心不全の悪化から回復しておらず，腎機能の悪化は回復中であった。治験担当医師は，心不全の悪化は原疾患と関連するもので治験薬との因果関係はないと判断したが，腎機能の悪化は治験薬および治験手順に関連するかもしれないと判断した。 フォローアップ情報（2007 年 10 月 22 日）：2007 年 3 月 23 日の退院時に被験者は依然として NYHA IV であったため，左室の同期不全に対するペースメーカー（CRT-D タイプ）埋め込み術のため，2007 年 4 月 2 日から 8 日まで入院した。2007 年 4 月 4 日，心室リード埋め込み術は成功しなかった。2007 年 4 月 20 日，被験者は再入院し，2007 年 4 月 23 日に両室のペースメーカー埋め込み術が実施された。被験者は回復し，2007 年 4 月 28 日に退院した。 フォローアップ情報（2010 年 9 月 2 日）：2007 年 4 月 28 日，被験者は左室の同期不全から回復した。治験担当医師は，本事象と治験薬および治験手順との因果関係はないと判断した。 フォローアップ情報（2010 年 11 月 19 日）：2007 年 3 月 13 日に発現した腎機能の悪化は，2009 年 11 月 18 日に回復した。 フォローアップ情報（2011 年 2 月 21 日）：2007 年 3 月 23 日，心不全の悪化から回復した。治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，心不全の悪化および左室機能不全と治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。さらに，現在得られている情報から，治験依頼者は腎機能の悪化は心不全による腎血流量の低下に起因する可能性が高いと判断した。これまでの治験依頼者の臨床評価に変更が生じるフォローアップ情報はなかった。

[a] Source: EMPHASIS-HF 試験 Supplemental Double-Blind Clinical Study Report Narratives，Table 13.6.5A，Table 13.6.6A（Safety Database に基づく。Project Database のデータとは一部異なる場合がある。）

13361001 白人 女・77 歳 （続き）	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	腎機能障害：治験薬との因果関係を否定できない 状態悪化，心不全，左室機能不全：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	心筋梗塞，狭心症，高血圧，糖尿病，冠動脈バイパス術，経皮的冠インターベンション，痛風，高脂血症，
	併用薬	carvedilol，candesartan cilexetil，furosemide，amiodarone hydrochloride，glyceryl trinitrate，rosuvastatin，acetylsalicylic acid，ranitidine hydrochloride，alprazolam，metformin hydrochloride，glibenclamide，tirilazad mesilate，gliquidone，metoclopramide，paracetamol

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	高カリウム血症，気管支障害
	投与群	エプレレノン
20021001 白人 男・80 歳	経過・処置	被験者は慢性心不全のため 2006 年 9 月 19 日より治験薬の投与を受けた。2007 年 3 月 20 日，被験者は高カリウム血症（カリウム値 5.8 mmol/L）のために入院した。治験薬の投与は 2007 年 3 月 20 日に一時中止され，その後 2007 年 6 月 19 日に再開されたが，再投与後に再発はみられなかった。2007 年 3 月 21 日，被験者は水分補給および利尿薬投与後に本事象から回復した。治験担当医師は，高カリウム血症と治験手順との因果関係はないが，治験薬との因果関係はおそらくあると判断した。 フォローアップ情報（2010 年 4 月 2 日）：2007 年 3 月 20 日，被験者は気管支疾患を発現し，入院または入院期間の延長となった。本事象の発現後に治験薬に対する処置は特に取られなかった。2007 年 3 月 23 日，被験者は回復した。治験担当医師は本事象と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。 フォローアップ情報（2010 年 5 月 18 日）：治験担当医師によれば，高カリウム血症は気管支炎（感染症）を引き起こした症状に伴うものであった。治験薬の投与は 2007 年 3 月 20 日に一時中止され，2007 年 6 月 19 日に再開された。 治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，高カリウム血症と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。一方，気管支疾患は，被験者の原疾患の悪化に起因する可能性が高いと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	高カリウム血症：治験薬との因果関係を否定できない 気管支障害：治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	warfarin, bisoprolol fumarate, furosemide, pravastatin sodium, digoxin, omeprazole, potassium chloride，candesartan cilexetil

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名: MedDRA 基本語	状態悪化，心不全
	投与群	プラセボ
10211010 アジア人 男・59 歳	経過・処置	被験者は 2007 年 3 月 17 日より治験薬の隔日投与を受けた。投与スケジュールは 2007 年 4 月 17 日に連日投与に変更された。2007 年 5 月 18 日，被験者は息切れ，腹部膨満，腹部不快感および嘔吐（いずれも非重篤）を伴う心不全の悪化の状態で来院し，心不全の悪化の安定化を目的に入院した。治験薬の投与は本事象発現後に中止された。抗心不全処置，静注用利尿薬，抗嘔吐薬およびその他の薬剤による治療が行われ，被験者の症状は軽快した。被験者は 2007 年 5 月 19 日に本事象から回復し，同日に退院した。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。その理由は，本事象が治験薬の投与スケジュール変更後 1 ヵ月以内に発現したためである。 フォローアップ情報（2007 年 11 月 30 日）：2007 年 7 月 6 日，被験者は死亡した。治験依頼者は，本事象は治験薬または治験手順との因果関係はなく，原疾患である心室機能不全に起因するものであると判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	telmisartan, clopidogrel, torasemide, carvedilol, esomeprazole, zolpidem, amylase, pepsin, beta-protein syrup

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	急性心筋梗塞，心室性頻脈，血中尿素増加，血中クレアチニン増加
	投与群	エプレレノン
10921003 白人 男・77 歳	経過・処置	被験者は 2007 年 4 月 27 日より治験薬の投与を受けた。2007 年 5 月 19 日，被験者は胸痛を発現し，心室性頻脈（VT）により入院した。被験者は心窩部痛および胸郭痛を訴え始めてから 10 時間後に入院に至った。入院時の心電図検査で VT が認められた。心筋酵素は入院時点で既に上昇していたが，さらに上昇し，クレアチンホスホキナーゼ（CPK）および CPK-MB のピーク値はそれぞれ 1075 UI/L，142 UI/L であった。臨床像および臨床検査値は急性心筋梗塞と一致していた。また，尿素（116 mg/dL）およびクレアチニン（2.1 mg/dL）が前回来院時に比べて増加していた。2007 年 5 月 19 日，治験薬の投与は中止された。VT は 2007 年 5 月 19 日の入院から約 20 分後に消失した。クレアチニン値および尿素値は 2007 年 5 月 21 日に正常値に戻った。被験者は本報告時点で急性心筋梗塞から回復中であり，入院中であった。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあると判断した。このように判断した根拠は，被験者に過去に腎機能不全が認められたことがなかったことから，尿素およびクレアチニンの増加は治験薬によるものであるという可能性があったためである。これらの検査値増加が VT の原因または一因となったと考えられると評価した。心電図は VT 消失後に被験者の平常のパターンに戻った。このことから，心筋梗塞はおそらく VT によるものであると判断した。 フォローアップ情報（2007 年 5 月 25 日）：治験依頼者からの問合せを受けて，治験担当医師は，報告されたいずれの事象も治験薬との因果関係があると確定した。治験担当医師は，この被験者には腎機能障害の既往歴がないことから，クレアチニン値および尿素値の増加の原因は一見したところ治験薬以外にはあり得ないとの見解を示した。腎機能障害であれば，電解質値，すなわちカリウム値が増加していたはずである（しかしカリウムは異常値には達しておらず，正常値上限の 5 mEq/L であった）。この血行動態不安定が VT を誘発し，VT が心筋梗塞を引き起こした。VT が心筋梗塞の原因であり，その逆ではないと判断した理由は，心電図で VT を超える変化が認められなかったためである。また，正常値に戻った後，心電図はこの被験者の平常のパターンに戻った。 フォローアップ情報（2007 年 6 月 6 日）：治験担当医師は，被験者は 2007 年 5 月 28 日に退院し，すべての報告事象から回復したと報告している。 フォローアップ情報（2010 年 2 月 26 日）：報告された新たな情報から，急性心筋梗塞の消失日は 2007 年 6 月 11 日であったことが明確になった。 治験依頼者は，治験薬の安全性プロファイルに基づき，尿素増加およびクレアチニン増加と治験薬との因果関係はあるが，心臓事象の発現については，いずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断した。腎機能障害と心臓事象との関連性の可能性については，確認の余地があるとの見解を示した。実際，臨床像（すなわち，最も初期の症状が胸郭痛であったこと，その胸郭痛が 10 時間も持続したこと，CK が入院までに既に増加していたこと，「平常のパターン」の心電図が非 Q 心筋梗塞と一致していた可能性があること）は，被験者に一次的に発現した進行途中の心筋梗塞と一致していた。急性心筋梗塞は被験者の原疾患である虚血性心疾患とおそらく関連しており，それが VT の引き金となった可能性が最も高いと判断した。いずれの事象も治験手順との因果関係はないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	急性心筋梗塞，心室性頻脈：治験薬との因果関係なし 血中尿素増加，血中クレアチニン増加：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	心筋梗塞，脳血管発作，高血圧，2 型糖尿病，多発ニューロパチー
	併用薬	ramipril，nebivolol，furosemide，glyceryl trinitrate，rosuvastatin，acetylsalicylic acid，metformin，glimepiride，gabapentin，bromazepam

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	失神
	投与群	プラセボ
11711007 アジア人 男・63 歳	経過・処置	被験者は 2007 年 6 月 5 日より治験薬の投与を受けた。本事象発現時，被験者は治験薬の経口投与を連日受けていた。2007 年 6 月 7 日，被験者は自宅で転倒し，それに先行してめまい感が生じていた。被験者は 2007 年 6 月 7 日に入院した。本事象が発現したことにより，治験薬の投与は一時中止された。最終投与日は 2007 年 6 月 7 日であった。本報告時点で被験者は回復していなかったが，退院した。退院日は 2007 年 6 月 8 日であった。治験担当医師は，転倒と治験薬との因果関係はないと判断し，本事象は痛風に起因する可能性が最も高いと考えた。 フォローアップ情報（2007 年 6 月 20 日）：2007 年 6 月 7 日，被験者は階段を上がっている途中で 15 分間失神し，転倒して入院した。本事象発現時，被験者には疲労感があり，発汗を伴う軽度の息切れが出現していた。胸痛や動悸はなかった。また，4 日間にわたって両下肢腫脹を呈したが，起座呼吸や発作性夜間呼吸困難は伴っていなかった。診察時，被験者は，仰臥位血圧 110/60 mmHg，座位血圧 106/60 mmHg，心拍数 60 回/分，ヘモグロビン 12.1 g/dL であった。駆出率低下は認められなかった。また，連続心筋酵素測定での異常および心電図での急性冠動脈症候群変化も認められなかった。治験薬の投与は事象発現後の 2007 年 6 月 10 日に中止され，2007 年 6 月 11 日に再開された。被験者は本報告時点で自然回復しており，2007 年 6 月 8 日に退院した。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあると判断した。 治験依頼者は，carvedilol，candesartan および furosemide が併用されていたものの，利尿薬により誘発された低血圧または低血圧自体のいずれかが報告事象の原因である可能性があり，本症例の因果関係は除外できないと判断した。因果関係が存在する可能性があるとの判断は，合理的な時間的関連性と，失神エピソードにつながった原因と考えられる治験薬の降圧活性に基づいた。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	心筋虚血，高血圧，2 型糖尿病，痛風
	併用薬	acetylsalicylic acid，glyceryl trinitrate，carvedilol，candesartan，furosemide，simvastatin，metformin

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	低血圧
	投与群	プラセボ
11711007 アジア人 男・66 歳	経過・処置	被験者は 2007 年 6 月 5 日より治験薬 1 日 1 回の経口投与を受けた。2010 年 2 月 10 日，被験者は，午前中に降圧薬を服用後，全身脱力および発汗を伴う倦怠感および悪心を発現した。胸痛はなかった。被験者が 15 時 00 分に血圧を自己測定したところ，65/40 mmHg であった。被験者は 16 時 50 分に救命救急科を受診した。同科で被験者の血圧は 85～105/40 mmHg と測定され，被験者は尿路感染が原因と考えられる敗血症に続発した一過性低血圧エピソードにより入院した。本事象が発現したことにより，治験薬の投与は 2010 年 2 月 11 日に一時中止された。candesartan および frusemide の投与は中止され，carvedilol は 6.25 mg を 1 日 2 回に減量された。被験者の最高体温は 38°C で，Urine Full Examination Microscopic Examination（UFEME）で微生物が認められ，白血球（WBC）数は増加していた（20.83×10^9/L）。追加的な臨床検査報告書によると，2010 年 2 月 11 日の CRP が 158 mg/L（正常値下限 0.2 mg/L，正常値上限 8.8 mg/L），2010 年 2 月 12 日の再検査では 121 mg/L（正常値下限 0.2 mg/L，正常値上限 8.8 mg/L）であり，2010 年 2 月 11 日のトロポニン-T が 0.05 ug/L（正常値上限 0.03 ug/L 未満）であり，2010 年 2 月 11 日のプロカルシトニンが 59.8 ug/L（正常値上限 0.50 ug/L 未満），2010 年 2 月 12 日の再検査では 29.8 ug/L であり，2010 年 2 月 11 日の WBC が 20.83×10^9/L（正常値下限 4.0×10^9/L，正常値上限 10.0×10^9/L）であり，2010 年 2 月 11 日のヘモグロビンが 9.1 g/dL（正常値下限 14.0 g/dL，正常値上限 18.0 g/dL），2010 年 2 月 12 日の再検査では 11.6 g/dL であった。敗血症に続発した低血圧と診断された。治験薬の投与は 2010 年 2 月 16 日頃に再開され，継続された。被験者は 2010 年 2 月 13 日に退院した。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。また，治験担当医師は低血圧の原因は心臓ではないと判断した。 本事象は治験薬の投与開始からほぼ 3 年後に発現し，再投与で再発は認められなかった。一方，本事象は現在使用中の降圧薬との密接な時間的関連性を示しており，敗血症エピソードと同時に発現した。治験依頼者は，低血圧と治験薬との因果関係はないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係なし
	病歴	心筋虚血，高血圧，2 型糖尿病，痛風
	併用薬	candesartan，furosemide，carvedilol，acetylsalicylic acid，simvastatin，metformin hydrochloride，glipizide，amlodipine besilate，allopurinol

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	血中コレステロール増加
	投与群	プラセボ
12281001 白人 女・71 歳	経過・処置	被験者は 2006 年 9 月 6 日より治験薬の隔日投与を受けた。2007 年 7 月 3 日，被験者にコレステロール高値（15.05 mmol/L）が認められ，生命を脅かすものであると判断された。トリグリセリドは 18.28 mmol/L と測定された（個別の重篤な有害事象としては報告されなかった）。本事象が発現したことにより，治験薬の投与は 2007 年 8 月 6 日に中止された。本事象の転帰は不明であった。報告者は本事象と治験手順および治験薬との因果関係はあると判断した。 フォローアップ情報（2007 年 9 月 5 日）：治験担当医師は，今回，本事象と治験手順との因果関係はないと判断した。被験者は 2007 年 8 月 28 日に回復したものと判断された。併用薬である atorvastatin 20 mg 1 日 1 回の投与は 2006 年 6 月 28 日に開始され，2007 年 8 月 3 日に 40 mg 1 日 1 回に増量された。 フォローアップ情報（2007 年 9 月 14 日）：2007 年 8 月 3 日に併用薬の atorvastatin が 20 mg から 40 mg に増量された理由はコレステロール高値の治療を行うためであったことが確認された。 フォローアップ情報（2007 年 9 月 27 日）：被験者の無作為化前（2006 年 8 月 22 日）の臨床検査値は，コレステロールが 8.24 mmol/L，トリグリセリドが 9.16 mmol/L，高比重リポ蛋白が 8.64 mmol/L であった。報告者は，コレステロール高値は生命を脅かすものであると判断した。報告者は，本事象は重度であったが，被験者から症状の訴えはなかったと述べた。 フォローアップ情報（2007 年 10 月 1 日）：コレステロール高値の重篤性基準が，「生命を脅かす事象」から「医学的に重要な事象」に修正された。 コレステロールおよびトリグリセリドの血清中濃度は，いずれも投与開始前から既に高値であった。治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，治験薬がベースラインの状態を悪化させたかもしれないといと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	血中コレステロール増加
	併用薬	fosinopril，atenolol，bumetanide，atorvastatin，acenocoumarol，pantoprazole sodium，levothyroxine

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	状態悪化，心不全，肺炎
	投与群	エプレレノン
10961002 白人 男・81 歳	経過・処置	被験者は心不全治療のため治験に組み入れられた。被験者は 2006 年 4 月 5 日より治験薬の投与を受けた。2007 年 5 月 28 日，被験者は心不全の悪化および肺炎により入院した。被験者は外来クリニックで 2 日間にわたって moxifloxacin の投与を受けた。退院時，同抗生物質は cepharol に変更され 10 日間投与された。また，利尿薬（furosemide および hydrochlorothiazide）の増量も行われた。CRP は 2007 年 5 月 31 日に 161.75 mg/L, 2007 年 6 月 6 日に 13.15 mg/L であった。上記 2 事象の診断後も治験薬の投与は変更なく継続された。被験者は 2007 年 6 月 8 日に両事象から回復した。治験担当医師は，心不全の悪化と治験薬との因果関係はあるが，肺炎は原疾患に関連すると判断した。 治験依頼者は，いずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断した。治験薬の投与は変更なく継続されたものの，これらの事象は消失した。これらの事象は原疾患によるものであると考えられた。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	状態悪化，心不全：治験薬との因果関係を否定できない 肺炎：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	良性前立腺肥大症，疼痛，冠動脈疾患，高血圧，心房細動，左脚ブロック
	併用薬	ramipril，metoprolol，furosemide，hydrochlorothiazide，digitoxin，fluvastatin，zolpidem，tamsulosin，phenprocoumon

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	高カリウム血症
	投与群	エプレレノン
20021014 白人 男・78 歳	経過・処置	被験者は 2007 年 9 月 6 日より治験薬の隔日投与を受けた。2007 年 9 月 12 日，被験者は高カリウム血症を発現し，2007 年 9 月 17 日に入院した。2007 年 9 月 13 日，本事象により治験薬の投与は中止された。本事象は sodium sulphate polystryrene の経口投与後に消失した。2007 年 9 月 18 日，被験者は回復し退院した。関連のある臨床検査値として，カリウムは 2007 年 9 月 6 日に 5.5 mmol/L，2007 年 9 月 12 日に 5.7 mmol/L，2007 年 9 月 18 日に 4.90 mmol/L（基準範囲：3.5～5 mmol/L），クレアチニンは 2007 年 9 月 6 日に 215 umol/L，2007 年 9 月 18 日に 139 umol/L（基準範囲：65～120 umol/L），尿素は 2007 年 9 月 6 日に 16.4 mmol/L（基準範囲：2.5～7.0 mmol/L）であった。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。 治験依頼者は，治験薬の既知の安全性プロファイルに基づき，治験担当医師の因果関係評価に同意した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	慢性心不全，糖尿病，脂質異常症，不眠症
	併用薬	perindopril，nebivolol，furosemide，simvastatin，acetylsalicylate lysine，clopidogrel sulfate，levetiracetam，zopiclone，insulin glargine

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	高カリウム血症，状態悪化，心不全
	投与群	プラセボ
10191005 アジア人 男・78 歳	経過・処置	被験者は 2007 年 9 月 28 日より治験薬の投与を受けた。事象発現時には隔日投与であった。2007 年 10 月 3 日，被験者は心不全の悪化および高カリウム血症により入院した。2007 年 10 月 3 日より治験薬の投与は一時中止された。2007 年 10 月 3 日，血清カリウムは 6.0 mEq/L，血清ナトリウムは 136 mEq/L であった。被検者は 2007 年 10 月 3 日に高カリウム血症から回復したが，本報告時点で心不全の悪化は回復していなかった。治験担当医師は，いずれの事象も治験手順との因果関係はないと判断した。治験担当医師は，高カリウム血症と治験薬との因果関係はあるが，心不全の悪化と治験薬との因果関係はないと判断した。本事象は原疾患（治験の適応症）に起因する可能性が最も高いと考えられた。 フォローアップ情報（2007 年 10 月 26 日）：被験者は 2007 年 10 月 3 日に心不全の悪化（NYHA IV）により入院した。被験者に高カリウム血症が発現していることが発覚し，治験薬の投与は 2007 年 10 月 3 日に一時中止され，2007 年 10 月 8 日に再開された。高カリウム血症は 2007 年 10 月 3 日に消失した。被験者の症状は静注用利尿薬で改善し，2007 年 10 月 8 日の退院時には NYHA II であった。前回の治験担当医師の因果関係評価に変更はなかった。 フォローアップ情報（2008 年 2 月 21 日）：被験者は 2007 年 9 月 28 日に無作為化され，2007 年 9 月 30 日に心不全の悪化および高カリウム血症により入院した。2007 年 10 月 3 日のエコーでは，駆出率が 30%であり，中等度の僧帽弁逆流，下壁運動低下を伴っていた。2007 年 10 月 3 日および 4 日の心電図では，洞性徐脈，左房拡大，左脚ブロック，および II，III，aVF の Q 波が認められた。2007 年 10 月 4 日の臨床検査値は，血中尿素が 94 mg/dL であり，2007 年 10 月 5 日の超音波検査では両側グレード I の腎実質変化が認められた。2007 年 10 月 6 日のエコーでは駆出率が 35%で，軽度の大動脈弁逆流症を伴う大動脈弁硬化，心室拡張，局所運動異常，重度の僧帽弁逆流，三尖弁逆流，中等度の肺動脈高血圧が認められた。入院中，被験者は，losartan 25 mg 1 日 1 回, bisoprolol 2.5 g 1 日 1 回，furosemide 40 mg 1 日 2 回，amlodipine 5 mg 1 日 1 回，hydralazine 12.5 mg 1 日 3 回, acetylsalicylic acid 75 mg 1 日 1 回, rabeprazole 20 mg 1 日 1 回, hydralazine 25 mg 1 日 3 回，isosorbide mononitrate 30 mg 1 日 1 回，静注用 NTG 注入，atorvastatin 10 mg 1 日 1 回，clopidogrel 75 mg 1 日 1 回，注射用 H Mixtard（insulin），pantoprazole，calcium gluconate，salbutamol および Human Actrapid（insulin）による治療を受けた。被験者は 2007 年 10 月 8 日に安定状態で退院し，clopidogrel 150 mg 1 日 1 回，bisoprolol 2.5 mg 1 日 1 回, isosorbide mononitrate 30 mg 1 日 1 回, amlodipine 5 mg 1 日 1 回, atorvastatin 10 mg 1 日 1 回，furosemide 40 mg 1 日 2 回，hydralazine 25 mg 1 日 3 回および rabeprazole 20 mg 1 日 1 回を処方された。治験薬の投与は 2007 年 10 月 8 日に再開された。 治験依頼者側の医学専門家は治験担当医師の見解に同意し，報告された心不全の悪化と治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。また，治験担当医師に同意して，治験依頼者は，合理的な時間的関連性および治験薬の既知の安全性プロファイル（特に本被験者のように腎機能障害のある患者におけるプロファイル）に基づき，高カリウム血症と治験薬との因果関係はあると判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	高カリウム血症：治験薬との因果関係を否定できない 状態悪化，心不全：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	高カリウム血症：治験薬との因果関係を否定できない 状態悪化，心不全：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	2 型糖尿病，本態性高血圧症，慢性腎不全，心筋虚血，うっ血性心不全，高血圧，脂質異常症，心筋梗塞，腎嚢胞，狭心症，糖尿病性腎症，息切れ，起坐呼吸
	併用薬	furosemide，bisoprolol，atorvastatin，olmesartan，hydrochlorothiazide，alprazolam，acetylsalicylic acid，clopidogrel，rabeprazole，glyceryl trinitrate，glimepiride，insulin，amlodipine

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	痛風，状態悪化，慢性心不全
	投与群	エプレレノン
13411003 白人 男・63 歳	経過・処置	被験者は 2006 年 12 月 7 日より治験薬の投与を受けた。被験者は左下肢痛および左足痛を発現し，2007 年 10 月 25 日に入院した。これらの事象以外にも，末梢性浮腫，低血圧，腎不全，カリウム高値および痛風が認められた。同日の臨床検査値は，クレアチニンが 177 mcmol/l, カリウムが 5.2 mmol/L, 尿酸が 723 mcmol/L, 尿素が 21.8 mmol/L であった。痛風に対して prednisolone および allopurinol が投与された。2007 年 10 月 26 日，治験薬および valsartan の投与は中止された。その後，血圧および臨床検査値は「正常化」した（退院日の尿酸値は 717 mcmol/L であった）。被験者は回復し，2007 年 10 月 30 日に退院して帰宅した。治験担当医師は，慢性心不全の悪化および痛風は重篤な有害事象であるが，腎不全および低血圧は慢性心不全の悪化の徴候であって，個別の事象ではないと判断した。治験担当医師は，痛風は治験薬ではなく併用薬の furosemide と関連があり，慢性心不全の悪化はその他の原因（痛風）によるものであるかもしれないと判断した。 治験依頼者側の医学専門家は，治験薬の既知の安全性プロファイルに基づき，痛風と治験薬との因果関係はあると判断した。しかし，特記すべき点として，治験担当医師が評価しているように，被験者が併用していた薬剤の一部（furosemide，ASA および ramipril）は尿酸値を上昇させることが知られており，これらの薬剤が被験者の症状に大きな影響を及ぼした可能性は除外できないと考えた。本報告に含まれている情報は，本剤の現在のベネフィット／リスク評価を変えるものではなく，また試験の実施内容を変えるものでもなかった。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	痛風：治験薬との因果関係を否定できない 状態悪化，慢性心不全：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	心筋梗塞，高血圧，変形性関節症，慢性心不全
	併用薬	bisoprolol，valsartan，acetylsalicylic acid，simvastatin，ramipril，folic acid／pyridoxine／cyanocobalamin，furosemide

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	腎不全，心内膜炎
	投与群	プラセボ
20021010 白人 女・60 歳	経過・処置	被験者は 2007 年 3 月 1 日より治験薬の経口投与（1 錠を隔日に 1 回）を受けた。2007 年 3 月 9 日，1 錠を 1 日 1 回に増量された。2007 年 11 月 24 日，被験者は急性腎機能不全を発現し，同日入院した。治験薬に対して取られた処置は，報告時点で不明であった。治験担当医師がまだ被験者の診察を行っていなかったため，これ以上の情報は入手不可であり，治験担当医師の評価は報告時点で不明であった。 フォローアップ情報（2007 年 12 月 10 日）：被験者は依然として腎臓治療室に入院中であったため，追加情報は入手不可であった。受領した唯一の情報は，被験者への治験薬投与が再開されたということであった。治験担当医師による本事象と治験薬との因果関係の評価は，報告時点で未提供であった。 フォローアップ情報(2008 年 1 月 8 日)：2007 年 11 月 24 日，クレアチニンは 1049 umol/L，カリウムは 5.8 mmol/L，CRP は 75.2 mg/L であった。本事象が発現したことにより治験薬に対して取られた処置は，「複数回にわたって投与／再投与／投与一時中止」であった。2007 年 11 月 29 日，被験者は腎不全から回復した。2007 年 12 月 12 日，クレアチニンは 114 umol/L，カリウムは 4.1 mmol/L，CRP は 8.5 mg/L であった。別の事象として，2007 年 11 月 27 日に発現した，除細動器リード部位に複数の病巣が存在する感染性心内膜炎「*Streptococcus mutis*＋*Staphylococcus epidermidis*」が報告された。2007 年 11 月 30 日，被験者は発熱により腎臓治療室から心臓治療室に移室された。被験者は，抗生物質による治療として，2007 年 11 月 30 日から 2007 年 12 月 3 日まで cloxacillin の静脈内投与，2007 年 12 月 3 日より amoxicillin の静脈内投与，2007 年 12 月 1 日から 2007 年 12 月 14 日まで gentamicin の静脈内投与，2007 年 12 月 14 日より levofloxacin の投与を受けた。insulin glargine および insulin asparte の投与も 2007 年 11 月 30 日に開始された。本事象の発現後に治験薬に対する処置は特に取られなかった。被験者は 2007 年 12 月 15 日に抗生物質の静脈内投与下で退院し，本報告時点で心内膜炎から回復していなかった。2008 年 1 月 9 日に除細動器／リード除去のための新規入院が予定された。治験担当医師は，腎機能不全と治験薬との因果関係はあるが，心内膜炎と治験薬との因果関係はないと判断した。また，治験担当医師は，心内膜炎は除細動器リード感染に関連するものであると評価した。いずれの事象も治験手順との因果関係はないと判断した。 フォローアップ情報（2008 年 1 月 8 日）：2008 年 1 月 14 日，被験者は心内膜炎から回復した。 治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，合理的な時間的関連性および治験薬の既知の安全性プロファイルに基づき，腎機能不全と治験薬との因果関係はあるが，心内膜炎と治験薬との因果関係はないと判断した。これまでの治験依頼者の臨床評価に変更が生じるフォローアップ情報はなかった。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	腎不全：治験薬との因果関係を否定できない 心内膜炎：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	腎不全：治験薬との因果関係を否定できない 心内膜炎：治験薬との因果関係なし
	病歴	糖尿病，植込み型除細動器挿入，甲状腺機能低下症，肥満
	併用薬	allopurinol，levothyroxine sodium，bisoprolol

被験者識別番号 人種 性別・年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	状態悪化，心不全
	投与群	エプレレノン
10211011 アジア人 女・68 歳	経過・処置	被験者は，重度の左室機能不全を伴う虚血性拡張型心筋症との診断で，2007 年 3 月 27 日より治験薬の投与を受けた。2008 年 1 月 7 日，被験者は安静時の呼吸困難および咳嗽を発現し，翌日診察のため来院した。被験者は，この 3 日間下痢が続いており，水分摂取が増えていると述べた。2008 年 1 月 8 日の臨床検査値は，血中尿素窒素（BUN）が 16 mg/dL，クレアチニンが 0.8 mg/dL，アルブミンが 4.2 g/dL，カリウムが 4.2 mEq/L であった。X 線検査で心拡大が認められ，心エコー検査で重度の LV 機能低下およびごくわずかな僧帽弁逆流を伴う虚血性心疾患が認められた。心電図では，洞調律，V3～V6 の 0.5 mm の ST 低下，「aV1」の T 波逆転が認められた。臨床評価では，被験者は心不全の悪化（試験の評価項目）を来していることが判明した。2008 年 1 月 8 日，本事象により治験薬を中止した。下痢の治療のため，ciprofloxacin，diphenoxylate および atropine が処方された。2008 年 1 月 12 日の施設と被験者との電話によると，被験者は臨床的に安定しており，同日，心不全の悪化から回復した。治験担当医師は，本事象は治験手順との因果関係はないが，治験薬との因果関係はあると判断した。 フォローアップ情報（2008 年 1 月 25 日）：治験担当医師より，被験者が，重篤性基準のうち顕著な障害・機能不全に陥るものに該当する，心不全の悪化を示唆するクラス IV の呼吸困難を呈した状態で，2008 年 1 月 8 日に施設に来院したことが確認された。被験者は治験を中止した。被験者は経口利尿薬の追加的な投与（torasemide 30 mg 1 日 1 回から 50 mg 1 日 1 回）を受け，改善を自覚した。被験者は外来診療科で数時間観察下に置かれ，症状軽減後に帰宅を許可された。治験担当医師からは，併用薬である metformin の投与経路が経口であったことも確認された。心電図で aVL 誘導の T 波逆転が認められていたことが明確にされた。前回の治験担当医師の因果関係評価は変更されなかった。 治験依頼者は，本事象と治験手順との因果関係はないと判断した。併発した下痢により，被験者の原疾患である慢性心不全の代償不全に至った可能性が最も高かった。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	糖尿病，うっ血性心不全，うっ血性心筋症
	併用薬	torasemide，carvedilol，losartan，clopidogrel，zolpidem，insulin，metformin

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	上気道感染，回転性めまい，状態悪化，心不全
	投与群	プラセボ
12531001 アジア人 女・59 歳	経過・処置	被験者は 2008 年 2 月 14 日より治験薬 1 日 1 回の投与を受けた。被験者は 2008 年 2 月 22 日に悪心および息切れを発現し，2008 年 2 月 28 日に咳嗽を発現した。2008 年 2 月 29 日，回転性めまいも発現し，被験者は入院した。2008 年 2 月 29 日の臨床検査値は，脳性ナトリウム利尿ペプチド（Axsym）が 2365 pg/mL，カリウムが 3.1 mmol/L，ナトリウムが 138 mmol/L，クレアチニンが 116 mcmol/L，尿素が 9.0 mmol/L であり，クレアチンキナーゼが 15 時 22 分時点で 91 U/L，23 時 27 分時点で 93 U/L，トロポニン I が 15 時 22 分時点で 0.17 mcg/L，23 時 27 分時点で 0.23 mcg/L であった。2008 年 3 月 1 日の臨床検査値は，カリウムが 3.5 mmol/l，クレアチンキナーゼが 89 U/l，トロポニン I が 0.29 mcg/l であった。ENT 検査が行われたが，結果は提供されなかった。その他の検査は実施されなかったと報告された。治験薬の投与は，これらの事象の発現後，2008 年 2 月 29 日に一時中止され，その後 2008 年 3 月 12 日に再開された。被験者は本事象から回復し，2008 年 3 月 3 日に退院した。 フォローアップ情報（2008 年 4 月 25 日）：2008 年 2 月 29 日から 2008 年 3 月 3 日までの入院中，被験者に軽度の心不全も認められた。2008 年 2 月 29 日の 14 時 03 分に記録された心電図から，PR 間隔および P 軸の変動，前面誘導の境界的低電位（すべての前面誘導が 0.6 mV 未満），ST 低下および異常 T 波を伴う境界的再分極異常が報告された。2008 年 2 月 29 日の 23 時 40 分に記録された心電図からは，心房細動，V レート 54～99 および不整心房活動，二次的な再分極異常を伴う左室肥大の疑いおよび発症時期不明の下壁梗塞の疑いが報告された。これらの事象に対して取られた治療的処置は，frusemide の静脈内投与（2008 年 2 月 29 日），ceftriaxone の静脈内投与（2008 年 2 月 29 日）および ciprofloxacin の経口投与（2008 年 3 月 1 日から 7 日まで）であった。本報告時点で被験者は回復していた。治験責任医師は，回転性めまい，息切れおよび上気道感染と治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。一方，悪心および軽度の心不全と治験薬との因果関係はあると判断した。息切れは回転性めまいに起因する可能性が最も高いと考えた。 フォローアップ情報（2008 年 5 月 8 日）：息切れは軽度の心不全の症状と判断され，重篤な有害事象としては削除された。治験担当医師の因果関係評価に変更はなかった。 フォローアップ情報（2009 年 4 月 9 日）：治験担当医師は，上気道感染の事象は治験薬とは関連がなく，ウイルスによるものであり，回転性めまいは治験薬とは関連がないが原因不明であり，悪心は回転性めまいによるものであると評価した。軽度の心不全についての治験担当医師の評価に変更はなかった。 フォローアップ情報（2010 年 3 月 9 日）：治験担当医師は，悪心は非重篤であると判断した。 入手した情報に基づき，治験依頼者はいずれの事象も治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。被験者の原疾患である心疾患が非代償性心不全の原因であり，それに併発した上気道感染が一因として加わった可能性が最も高かった。その他の事象は上記の状態の症状であると考えた。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	状態悪化，心不全：治験薬との因果関係を否定できない 上気道感染，回転性めまい：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	心筋虚血，冠動脈バイパス，高血圧，糖尿病，心房細動，うっ血性心不全，腎機能障害，高脂血症，心筋梗塞，白内障，耳の障害，高コレステロール血症
	併用薬	valsartan，bisoprolol，furosemide，digoxin，warfarin，glipizide，metformin，pyridoxine hydrochloride／thiamine hydrochloride／riboflavin／nicotinamide／calcium pantothenate，potassium，magnesium trisilicate，omeprazole，simvastatin／ezetimibe，potassium chloride

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	高カリウム血症，徐脈
	投与群	エプレレノン
10531001 白人 男・70 歳	経過・処置	被験者は 2006 年 10 月 18 日より治験薬の投与を受けた。被験者は 2008 年 3 月 1 日に高カリウム血症および徐脈により大学病院の心臓科に入院した。報告時点で被験者は入院中であった。治験薬の投与中止の可能性について検討される予定である。治験薬に対して取られた処置は不明であった。被験者は回復中であった。治験担当医師は，いずれの事象も治験薬および原疾患との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。 フォローアップ情報（2008 年 3 月 11 日）：被験者は，入院中，高カリウム血症に対して利尿薬および水分補給による治療を受け，徐脈に対して体外式ペースメーカーによる治療を受けた。血清カリウムが正常値に戻った後，徐脈は再発せず，体外式ペースメーカーは取り外された。2008 年 3 月 2 日，治験薬の投与が中止された。2008 年 3 月 7 日，腹部大動脈のコンピュータ断層撮影検査が行われた。被験者は 2008 年 3 月 10 日に回復し，acetylsalicylic acid, carvedilol, amlodipine, furosemide, trimetazidine, rilmenidine, fluvastatin，gliclazide，allopurinol および isosorbide dinitrate 投与下にて良好な状態で退院した。 治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，高カリウム血症および徐脈は治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。高カリウム血症は，治験薬の既知の作用機序と一致しており，徐脈の発現に大きく寄与した可能性があった。特記すべき点として，カリウムが正常値に戻った後，徐脈は再発しなかった。いずれの事象も治験薬の投与開始以降の合理的な時系列内で発現した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	心筋虚血，心筋梗塞，狭心症，高血圧，糖尿病，慢性閉塞性肺疾患，冠動脈バイパス，冠動脈形成，脂質異常症，動脈治療手技，末梢性虚血，高尿酸血症
	併用薬	ramipril，carvedilol，furosemide，amlodipine，isosorbide dinitrate，fluvastatin，acetylsalicylic acid，trimetazidine，rilmenidine，gliclazide，allopurinol

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	低血糖症，腎不全
	投与群	プラセボ
20021018 白人 男・77 歳	経過・処置	被験者は 2007 年 12 月 7 日より治験薬の経口錠剤（バッチ：204560，使用期限：2009 年 3 月 31 日）の隔日投与を受けた。2008 年 2 月 7 日，被験者は急性腎機能不全に関連する重度の低血糖症（血糖値 0.38 g/L）により引き起こされた浮動性めまい感により入院した。クレアチン値は当初 360 umoL で，その後に 500 umoL となり，クリアランスは 15 mL/min と測定され，イオン異常は認められなかった。甲状腺の検査結果は正常で，pro-BNP 値およびトロポニン値も正常であった。心電図では 60/min の洞調律が認められ，前壁中隔の後遺症を伴っていたが，再分極異常は伴っていなかった。急性腎機能不全の明らかな原因が特定されないまま，ドップラー超音波検査が実施されたが，腎空洞拡張や腎動脈狭窄症の徴候は認められなかった。腎臓の大きさおよび形は正常であった。腎不全の事象の発現により，治験薬は 2008 年 2 月 7 日に中止された。低血糖症が発現したことに対する処置は特に取られなかった。また，glibenclamide の投与も低血糖症により同日中止された。治験薬の投与中止後，腎機能は正常となった。被験者は 2008 年 2 月 8 日に低血糖症，2008 年 2 月 12 日に腎機能不全から回復し，クレアチニン値は 120 umoL となった。被験者は 2008 年 2 月 12 日に退院した。治験担当医師は，いずれの事象も治験手順との因果関係はないが，治験薬との因果関係はあると判断した。しかし，治験担当医師は低血糖症と治験薬との因果関係は評価不能であると明記しており，「確信はないが因果関係あり」と報告した。腎機能不全に関しては，治験担当医師は，被験者は腎毒性を有する薬剤は治験薬以外に使用しておらず，治験薬の投与中止後に腎機能が正常となったとコメントした。 治験依頼者は，報告された腎機能不全と治験薬との間に合理的な時間的関連性が存在すること，および治験薬の既知の安全性プロファイルから，両者の間に因果関係が存在するという可能性を排除することはできないと判断した。低血糖症に関しては，治験薬との直接的な因果関係を「おそらく関連なし」と評価した。本事象はむしろ，腎排泄低下と，その後の，腎機能不全に続発した glibenclamide の血糖低下作用の増大により引き起こされたと考えた。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	低血糖症：治験薬との因果関係なし 腎不全：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	糖尿病，てんかん，高血圧，心筋梗塞，血管形成，虚血性心筋症
	併用薬	furosemide，candesartan，bisoprolol，amlodipine，nicorandil，atorvastatin，acetylsalicylate lysine，glibenclamide，meprobamate，valproate sodium

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	乳房新生物，状態悪化，心不全
	投与群	エプレレノン
11161004 白人 女・66 歳	経過・処置	被験者は慢性収縮不全型心不全のため，2006 年 9 月 13 日より治験薬の経口投与を受けた。被験者は前回の入院前の 2007 年に右乳房腫瘍と診断された。被験者は心不全の悪化により 2008 年 1 月 16 日から 2008 年 1 月 30 日まで入院した。本報告時点で被験者は生検を待機中であった。治験担当医師は，腫瘍と治験薬との因果関係はあるが，心不全の悪化と治験薬との因果関係はないと判断した。 フォローアップ情報（2009 年 3 月 17 日）：入院中の 2008 年 1 月 16 日に右乳房新生物と診断された。治験担当医師の因果関係評価に変更はなかった。 フォローアップ情報（2009 年 5 月 14 日）：「右乳房新生物」の転帰は「未回復」に変更された。 フォローアップ情報（2011 年 2 月 17 日）：治験薬の投与中止日は 2007 年 7 月 3 日であった。 治験依頼者側の医学専門家は，いずれの事象も治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。具体的には，乳房新生物に関しては治験薬との時間的関連性が弱いことから，治験薬との因果関係はおそらくないことが示唆された。また，治験薬の投与期間が短かった（6 ヵ月）ことからも，治験薬がこの種の事象のリスクを増大させたとは考えにくいとした。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	乳房新生物：治験薬との因果関係を否定できない 状態悪化，心不全：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	心筋梗塞，冠動脈バイパス，肺塞栓症，心臓ペースメーカー挿入，高安動脈炎，冠動脈形成，ウイルス性肝炎，MASS 症候群
	併用薬	ramipril，bisoprolol fumarate，furosemide，digoxin，spironolactone，torasemide，clavulanate potassium／amoxicillin trihydrate，ambroxol hydrochloride，budesonide，formoterol fumarate，allopurinol，clorazepate dipotassium，Cilon

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	腹部不快感，嘔吐，心房細動
	投与群	エプレレノン
11851008 アジア人 男・63 歳	経過・処置	被験者は 2008 年 2 月 13 日より治験薬の投与を受けた。被験者は 2008 年 2 月 24 日に腹部不快感および嘔吐により入院した。静脈内補液および薬物治療が開始され，十分な効果が認められた。被験者はその後，頻拍性心房細動のため転院となった。これらの事象の発現により治験薬は中止された。治験担当医師は，治験薬の投与中止後に症状が治まったことから，いずれの事象も治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断した。 報告書の記載内容が乏しいものの，合理的な時間的関連性が存在すること，および投与中止で消失したことから，治験依頼者は，いずれの事象も治験薬との因果関係があると判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	心筋虚血，糖尿病，高コレステロール血症，心筋梗塞
	併用薬	carvedilol，gliclazide，furosemide，warfarin，enalapril maleate，amiodarone

被験者識別番号 人種 性別・年齢(発現時)	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語 投与群	一過性脳虚血発作 プラセボ
11321006 白人 男・69 歳	経過・処置	被験者は心不全のため，2007 年 12 月 12 日より治験薬の投与を受けた。2008 年 4 月 30 日，被験者は両下肢脱力を自覚し，来院した。被験者は頭部ふらふら感も呈していたと報告された。一過性脳虚血発作／脊髄卒中が疑われ，2008 年 4 月 30 日に被験者は脊椎および脳の磁気共鳴画像（MRI）スキャン検査を受けた。この検査で小血管変化が認められたが，急性ではなかった。被験者は退院して帰宅し，2 週間にわたって外来診察を受けたが，特に診断は下されなかった。臨床検査値は，国際標準比が 3.4（2008 年 4 月 30 日），トロポニン I が 0.2 ug/L 未満（2008 年 5 月 1 日）であった。本事象の発現後に治験薬に対する処置は特に取られず，被験者は 2008 年 4 月 30 日の来院時には脱力から回復していたと報告された。また，被験者は頭部ふらふら感からも 2008 年 4 月 30 日に回復したと報告された。治験担当医師は，いずれの事象も治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。これらの事象は詳細不明の併用薬または併用療法に起因する可能性が最も高かった。 フォローアップ情報（2008 年 5 月 28 日）：これらの事象と治験薬との因果関係があるかもしれないと考えられた。また，これらの事象は被験者の既知の心房細動とも関連している可能性があったが，被験者は warfarin の投与を受けており，国際標準比が入院時に 3.4 であったとも報告された。 フォローアップ情報（2009 年 4 月 9 日）：2008 年 4 月 30 日の暫定的な神経放射線報告書によると，頚椎・胸椎および脳の MRI スキャン検査で，頚椎におおむね年齢と一致する退行性変化が認められた。脊髄／硬膜外血腫の徴候は認められなかった。C4～6 に軽度の頚管損傷が認められたが，筋障害性の脊髄シグナル変化は認められなかった。C4/5 から C6/7 にかけて左側に中等度のメニスカス状の孔，右側に軽微な狭窄が認められた。T1/2 ログシーケンスの脳幹シグナルは正常であった。両側大脳半球に軽微な SVID（フルスペルの記載なし）変化が認められたが，拡散強調画像（DWI）は正常であった。結論として，脊柱頚部に退行性脊髄変化があり，被験者の脳は年齢に応じて正常であると判断された。2008 年 5 月 13 日付けの退院時要約によると，担当医は被験者を，脊髄性一過性脳虚血発作の疑い，既知の心房細動および既知の軽度から中等度の左室収縮機能障害と診断した。退院時の薬剤は，paracetamol 1 g 1 日 4 回，digoxin 375 ug 1 日 1 回，ramipril 7.5 mg 1 日 1 回，thiamine 300 mg 1 日 1 回，diltiazem LA 240 mg 1 日 1 回，warfarin（国際標準比［INR］目標値 2.5 に応じて使用），furosemide 40 mg 1 日 1 回および simvastatin 40 mg（毎晩）であった。被験者は突然の両下肢脱力というやや奇妙な訴えで来院したと報告された。被験者は難なくボウリングをしていたが，その後に頭部ふらふら感を来し，外に出ようとしたが，両下肢で自分の体重を支えることができなかった。被験者は入院時も依然として動けない状態であった。痛みはないとのことであった。被験者の両下肢の脚力は 3/5 で，わずかな末梢感覚変化を伴っていた。通常の血液検査値は正常であった。トロポニンは 0.2 未満（日付の記載なし）であった。やや過剰な抗凝固状態で，INR が 3.4 であった。神経放射線科医の勧めに従って，被験者は脳および脊椎の MRI 検査を受けた。その結果，同じ小血管変化が認められた以外は正常であった。被験者は神経科医の診察を 2 回受けた。神経科医は，被験者はおそらく脊髄性一過性脳虚血発作を起こしたのではないかと考えたが，それは極めて珍しいことであるとのことであった。被験者は，翌日には完全に回復したようであった。退院時要約に続く 2008 年 5 月 28 日の治験担当医師によるさらなる診察で，入院に至った下肢脱力の問題の再発はみられないと記録された。被験者は simvastatin の使用を開始していたが，報告によるとそれはひそかに行われていたことであった。この後，治験担当医師は被験者の再診察の予定は組まなかった。 フォローアップ情報（2009 年 4 月 20 日）：本事象の発現後に治験薬に対する処置は特に取られなかった。また，本報告時点で被験者は本事象から回復中であった。本事象と治験手順との因果関係はないと判断された。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあると判断した。 現時点で得られている情報に基づき，治験依頼者は，本事象と治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。本事象は治験薬の投与継続下で消失しており，被験者の医学的状態および年齢と一致する何らかの循環不均衡で説明がつくと考えた。これまでの治験依頼者の臨床評価に変更が生じるフォローアップ情報はなかった。

11321006 白人 男・69 歳 （続き）	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係なし
	病歴	心房粗動,，慢性閉塞性肺疾患，過敏性腸症候群，結核，坐骨神経痛，変形性関節症，回転性めまい，痔核，メニエール病
	併用薬	ramipril, furosemide, digoxin, warfarin, codeine phosphate／paracetamol, thiamine, diazepam, salbutamol，fluticasone propionate／salmeterol xinafoate，tiotropium，diltiazem

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	びらん性胃炎，慢性閉塞性肺疾患，丹毒
	投与群	プラセボ
11101011 白人 男・72 歳	経過・処置	被験者は 2008 年 1 月 24 日より治験薬の投与を受けた。2008 年 3 月 10 日，被験者は再発性の嘔吐および 38°C の発熱のため入院した。胃内視鏡検査でびらん性胃炎が認められた。関連のある臨床検査値として，ヘモグロビンが 13.4 g/dL，血小板が 100 thr/nL，MCH が 26 pg，CRP が 13.3 mg/dL，ブドウ糖が 138 mg/dL であった。脱水のため被験者は非経口的輸液補充を受け，既存の丹毒に対して penicillin の投与も開始された。24 時間後，被験者に発熱はみられず，炎症パラメーターも減少した。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断した。本事象が発現したことにより，治験薬の投与は中止された。被験者が治験薬を最後に服用したのは 2008 年 3 月 9 日であった。被験者は 2008 年 3 月 13 日に回復し，同日退院した。 フォローアップ情報（2008 年 5 月 21 日）：2008 年 3 月 10 日，被験者は慢性閉塞性肺疾患増悪（2008 年 3 月 13 日に消失）および丹毒増悪を発現した。後者の事象からは，回復中であるものの未回復であった。治験担当医師は，新たに報告されたこれらの事象は治験薬との因果関係はなく，「その他の不明の原因」によるものであると判断した。 フォローアップ情報（2008 年 9 月 5 日）：被験者は 2007 年 12 月 13 日に治験薬の服用を開始した。びらん性胃炎が発現したことによる治験薬に対する処置が，「複数回にわたる投与／再投与／投与一時中止」に変更された。慢性閉塞性肺疾患増悪について，発現日が 2008 年 2 月 15 日に変更され，2008 年 5 月 14 日に消失した。丹毒増悪について，被験者は 2008 年 5 月 14 日に回復した。 フォローアップ情報（2010 年 4 月 16 日）：びらん性胃炎に関して，治験薬に対して取られた処置が「投与一時中止」から「特になし」に変更された。 フォローアップ情報に基づき，治験依頼者はびらん性胃炎と治験薬との因果関係はないと判断した。本事象は，治験薬の投与が変更なしで継続されたにも関わらず消失した。同様に，治験依頼者は，慢性閉塞性肺疾患増悪および丹毒増悪のいずれも治験薬との因果関係はなく，被験者の原疾患によるものであると判断した。これまでの治験依頼者の臨床評価に変更が生じるフォローアップ情報はなかった。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	びらん性胃炎：治験薬との因果関係を否定できない 慢性閉塞性肺疾患，丹毒：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	高血圧，冠動脈疾患，脂質異常症，慢性閉塞性肺疾患，心筋梗塞，丹毒
	併用薬	acetylsalicylic acid，ramipril，pravastatin sodium

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	脊髄障害
	投与群	プラセボ
11101020 白人 男・68 歳	経過・処置	被験者は 2008 年 4 月 16 日より治験薬 1 日 1 回の経口投与を受けた。被験者は歩行に伴う問題を訴えた。筋力低下は認められなかったが，歩行の協調性に問題がみられた。神経障害が疑われ，被験者は複数の検査のため 2008 年 5 月 13 日に入院した。本事象の発現後に治験薬に対する処置は特に取られなかった。本報告時点で被験者は本事象から回復していなかった。治験担当医師は本事象と治験手順または治験薬との因果関係はないと判断した。その他の疾患に起因する可能性が最も高いと報告された。 フォローアップ情報（2008 年 5 月 29 日および 2008 年 6 月 3 日）：施設より，被験者は 2008 年 5 月 13 日に治験薬の服用を中止することを決め，2008 年 5 月 15 日に 3 週間前からの歩行の悪化により入院したと報告された。当初，本事象は軽度であったが，2008 年 5 月 9 日より，歩行中にやや左側に転倒する傾向がみられるようになった。診断所見は，開脚歩行，左側への転倒傾向および右方向への眼振であった。歩行障害は入院の 1 日後，すなわち治験薬の投与中止から 2 日後に改善した。脳虚血の可能性は除外された。後索疾患と診断された。そのため，前回報告された事象（歩行障害）は 1 症状とみなさた。後索疾患は，例えば治験薬の服用など，毒性によるものである可能性があると考えられた。症状は理学療法およびエルゴセラピー後に改善した。神経伝導速度と体性感覚誘発電位との間に不一致が存在しており，被験者は phenprocoumon で十分な抗凝固状態となっていたため，髄液診断は実施できなかった。外来での脊椎画像診断が勧められた。開脚歩行，左側への転倒傾向および右方向への眼振は持続したが，改善しつつあった。外来での理学療法が勧められた。被験者は改善した状態で 2008 年 5 月 29 日に退院し，外来治療を継続することとなった。治験担当医師は，治験薬の投与中止で消失したことにより，報告された事象と治験薬との因果関係はあると判断した。 フォローアップ情報（2008 年 9 月 5 日）：2008 年 9 月 3 日，被験者は本事象から完全に回復した。治験担当医師の評価に変更はなかった。また，本事象と治験手順との因果関係はないことが確認された。 治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，合理的な時間的関連性が存在すること，および投与中止で消失したことにより，本事象と治験薬との因果関係があると判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	冠動脈疾患，心筋梗塞，高血圧，脂質異常症，心室性頻脈，尿路感染，失神
	併用薬	bisoprolol，candesartan cilexetil，simvastatin，torasemide，phenprocoumon

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名: MedDRA 基本語	高カリウム血症
	投与群	エプレレノン
13661006 白人 男・62 歳	経過・処置	被験者は慢性心不全のため，2008 年 6 月 21 日より治験薬の投与を受けた。被験者は悪心のため救急科に入院した。2008 年 6 月 24 日の臨床検査値は，カリウムが 6.1 mEq/L であった。被験者は polystyrene sulfonic acid 10 g×2 の投与を受け，改善しつつある状態で入院中であった。治験担当医師は，高カリウム血症と治験薬との因果関係はあると判断した。 フォローアップ情報（2008 年 7 月 2 日）：被験者は，合併症もなく，2008 年 6 月 27 日に退院した。2008 年 6 月 27 日，血清カリウムは 4.5 mEq/L であった。治験薬の投与が再開され，2008 年 7 月 1 日の再評価で血清カリウムは正常範囲内であった。入院中，本事象に対して使用された補正治療薬は, furosemide 40 mg 1 日 1 回, acenocoumarol 4 mg 1 日 1 回， perindopril 4 mg 1 日 1 回，carvedilol 25 mg 1 日 1 回，atorvastatin 20 mg 1 日 1 回，fish oil 1 錠×3 および kayexalate 20 g 1 日 1 回 1 日間（2008 年 6 月 24 日）であった。治験担当医師の因果関係評価に変更はなかった。 フォローアップ情報（2008 年 7 月 11 日）：治験薬の投与は，被験者が入院中の 2008 年 6 月 24 日に一時中止され，2008 年 6 月 27 日に再開された。 フォローアップ情報（2008 年 9 月 23 日）：治験薬の使用理由がうっ血性心不全に修正された。 治験依頼者側の医学専門家は治験担当医師の見解に同意し，既知の安全性プロファイルおよび既知の作用機序に基づき，報告された事象と治験薬との因果関係はあると判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	冠動脈疾患，高血圧，糖尿病，高脂血症
	併用薬	perindopril，carvedilol，furosemide，digoxin，atorvastatin，warfarin，gliclazide，metformin hydrochloride，fish oil，acenocoumarol，metformin

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	血中クレアチニン増加，血中尿素増加
	投与群	プラセボ
13671001 白人 男・71 歳	経過・処置	被験者は心不全のため，2008 年 7 月 11 日より治験薬の投与を受けた。本事象発現時，被験者は治療薬の投与を受けていた。2008 年 7 月 18 日の初回来院時，血清クレアチニン（793 umol/L）および BUN（21.6 mmol/L）が非常に高値であることが発覚した（ベースライン時には認められなかった）。その他の臨床検査値は，血清カリウムが 3.4 mmol/L，血清ナトリウムが 140 mmol/L であった。2008 年 7 月 28 日，BUN は 6.1 mmol/L であったが，血清クレアチニンは 132 umol/L で依然としてやや高値であった（しかし，これまでの測定値と比べると著しく減少した）。治験担当医師は 2008 年 7 月 19 日に被験者の治験を中止した。本報告時点で，被験者は何の訴えもなく良好な状態にあった。治験担当医師は，血清クレアチニン高値および BUN 高値を重要な医学的事象であると判断した。治験担当医師は，いずれの事象も治験薬との因果関係はあると判断した。 治験依頼者側の医学専門家は治験担当医師の見解に同意し，報告された事象が治験薬の投与中止で消失したこと，および治験薬の既知の安全性プロファイルに基づいて，いずれの事象も治験薬との因果関係があると判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧，心房細動，血管性脳症，甲状腺機能低下症，うっ血性心筋症，細菌性心内膜炎，僧帽弁置換，心臓ペースメーカー挿入
	併用薬	acenocoumarol，bisoprolol，levothyroxine，ramipril，fluvastatin，piracetam，furosemide

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	失神寸前の状態
	投与群	プラセボ
12961002 白人 男・82 歳	経過・処置	被験者は 2007 年 4 月 23 日より治験薬の投与を受けた。2008 年 7 月 14 日，被験者は森の中でランニングをしていた。帰宅した際，被験者はめまい感を覚え，失神しそうになったが，同日回復した。2008 年 7 月 15 日，被験者は来院し，入院した。心電図では，これまでと同様に，第 I 度 AV ブロックおよび左脚前枝ヘミブロックが認められた。被験者はテレメトリーによるモニタリング下に置かれた。さらなる治療は不要で，被験者は 2008 年 7 月 17 日に退院した。治験担当医師は，本事象と治験手順との因果関係はないが，治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断した。 治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，失神寸前の状態と治験薬との因果関係はあると判断した。因果関係を否定できないとの判断は，合理的な時間的関連性が存在することと，治験薬の既知の有害事象プロファイルに基づいている。治験依頼者は，本事象と治験手順との因果関係はないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	房室ブロック，左脚ブロック
	併用薬	enalapril，furosemide

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	失神，大腿骨骨折
	投与群	エプレレノン
11941002 白人 男・82 歳	経過・処置	被験者は 2006 年 10 月 2 日より治験薬の投与を受けた。被験者は起立性虚脱後に転倒し，大腿骨骨折により，2008 年 6 月 29 日から 2008 年 7 月 11 日まで入院した。起立性虚脱は数日前から発現していた。これらの事象の発現後に治験薬に対する処置は特に取られなかった。被験者は回復したが後遺症が生じ，入院後は可動性が非常に制限された。治験担当医師は，起立性虚脱と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。治験担当医師は，大転子剥離の事象と治験薬および治験手順との因果関係はないと判断した。大転子剥離はその他の疾患である起立性虚脱に起因する可能性が最も高いと報告された。 報告された情報が不十分であるものの，治験依頼者側の医学専門家は治験担当医師の見解に同意し，報告された起立性虚脱と治験薬との因果関係はあると判断した。また，転倒後の大腿骨骨折は，虚脱に続発したものであるため，因果関係があるかもしれないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	失神：治験薬との因果関係を否定できない 大腿骨骨折：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	心筋梗塞，心房細動，高血圧，糖尿病，慢性閉塞性肺疾患，緑内障，鼡径ヘルニア
	併用薬	amiodarone，gliclazide，furosemide，formoterol，budesonide，perindopril，omeprazole，atorvastatin，warfarin，bemiparin，codeine phosphate / paracetamol

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	痛風
	投与群	エプレレノン
12691011 白人 男・75 歳	経過・処置	被験者は 2008 年 2 月 27 日より治験薬の投与を受けた。2008 年 8 月 8 日，被験者は重度の両足および左膝の痛みで目が覚めた。翌週になっても改善はみられなかった。被験者は 2008 年 8 月 15 日に病院に連絡し，同日入院した。痛みは 38.3°C の発熱および両下腿の浮腫を伴って依然として重度であり，左膝は腫れて熱を帯びていた。S-CRP が 170 mg/L まで増加した。2008 年 8 月 15 日，治験薬の投与は一時中止された。被験者は，自らの判断で，予定されていたよりも早い 2008 年 8 月 17 日に治験薬の服用を再開した。2008 年 8 月 18 日，痛風の悪化との診断が下された。臨床検査値は CRP が，2008 年 8 月 18 日に 100 mg/L, 2008 年 8 月 20 日に 40 mg/L, 2008 年 8 月 24 日に 58 mg/L であった。cortison 15 mg 1 日 1 回の投与が開始され, 2008 年 9 月 24 日まで継続された。当時も両足および膝の痛みは依然として持続していたが，被験者の状態は改善しつつあり，被験者は 2008 年 8 月 29 日に退院した。症状が再発し，cortisone の投与が 2008 年 9 月 30 日に再開され，2008 年 10 月 11 日まで継続された。痛風の悪化は 2008 年 10 月 14 日に消失した。投与中止で消失し，再投与による再発はなかったと判断された。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあると判断した。 フォローアップ情報（2008 年 8 月 25 日）：治験担当医師からの報告は以下のとおり：治験薬に対して取られた処置（現在も中断中），事象の転帰（回復中），本事象の臨床経過（両足および左膝の痛みが依然として重度）。被験者は依然として入院中であった。 フォローアップ情報（2008 年 10 月 14 日）：転帰は「回復」に変更された。 治験依頼者は，治験薬の投与再開後に本事象の消失が認められたことから，本事象と治験薬との因果関係はないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係なし
	病歴	心房細動，痛風
	併用薬	enalapril，metoprolol succinate，furosemide，warfarin，allopurinol

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	状態悪化，うっ血性心不全
	投与群	エプレレノン
14141002 アジア人 男・61 歳	経過・処置	被験者はうっ血性心不全のため，2008 年 7 月 29 日に無作為化され，2008 年 7 月 30 日より治験薬 1 日 1 回の経口投与を受けた。2008 年 7 月の初め，被験者は軽度の労作時呼吸困難，咳嗽，軽度の痰および圧痕浮腫を発現し，これらが持続した。被験者は 2008 年 8 月 5 日に経口 furosemide 40 mg または 20 mg（必要に応じて服用）を処方された。しかし，症状は持続し，被験者は 2008 年 8 月 24 日に救急科を受診し，入院した。胸部 X 線検査で心拡大が認められ，心電図検査で心房細動が認められた。また，2008 年 8 月 25 日に心エコー検査が行われ，その結果，左室駆出率が 20%で，心拡大および肺水腫が認められた。2008 年 8 月 24 日，ミオグロビンが 169.0 ng/mL，脳性ナトリウム利尿ペプチドが 868 pg/mL，クレアチンキナーゼ心筋型が 2.3 ng/mL，トロポニン I が陰性であった。被験者は同日から本報告時点まで digoxin 0.125 mg 1 日 1 回の投与を受け，さらに 2008 年 8 月 24 日から 2008 年 8 月 27 日まで furosemide 40 mg 1 日 2 回，2008 年 8 月 28 日から本報告時点まで同 60 mg 1 日 1 回，2008 年 8 月 24 日に cimetidine 200 mg 1 日 1 回，2008 年 8 月 26 日に potassium chloride 1200 mg 1 日 3 回，2008 年 8 月 25 日に warfarin 5 mg 1 日 1 回および 2008 年 8 月 24 日に静注用 tiropamide 50 mg 1 日 1 回の投与を受けた。2008 年 8 月 27 日，被検者は退院し，回復した。2008 年 8 月 24 日から 27 日まで治験薬の投与は一時中止され，2008 年 8 月 28 日より再開された。治験担当医師の因果関係評価は不明と報告された。治験担当医師は，治験薬が本事象の原因である可能性が最も高いという可能性を排除することができなかった。そのため，本症例は，既定で，治験担当医師がうっ血性心不全の悪化と治験薬との因果関係はあると判断したものとして管理する。 フォローアップ情報（2008 年 9 月 10 日）：治験担当医師の治験薬と本事象との因果関係の判断が「あり」から「なし」に変更された。 フォローアップ情報（2008 年 10 月 2 日）：治験担当医師の治験薬と本事象との因果関係の判断が「なし」から「不明」に変更された。 治験依頼者側の医学専門家は，報告された事象と治験薬との因果関係はなく，被験者の原疾患の悪化によるものであると判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	心房細動，冠動脈疾患，心筋梗塞，うっ血性心不全，高血圧，高脂血症，結核，喘息
	併用薬	warfarin sodium，hydrochlorothiazide，theophylline，ticlopidine，isosorbide dinitrate，acetylsalicylic acid，cilazapril，simvastatin

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	心室細動
	投与群	エプレレノン
11101021 白人 男・72 歳	経過・処置	被験者は慢性心不全のため，2008 年 4 月 16 日より治験薬 1 日 1 回の投与を受けた。被験者は 2008 年 6 月 5 日に高カリウム血症を伴う腎不全の悪化を発現した。被験者は入院した。2008 年 6 月 12 日，これらの事象により治験薬の投与は中止された。被検者はこれらの事象から回復中であった。2008 年 6 月 14 日，被験者に心室細動が発現し，DC ショック法が 2 回行われるとともに，心室性頻脈を伴う心室細動に対し，植込み型除細動器（ICD）からの抗頻脈ペーシングが 5 回行われた。被験者は安定化のため amiodarone および magnesium を投与された。その後まもなくして心室性頻脈が再出現し，心拍数が 115/min となった。そのため，電気的心臓除細動が行われた。心室性頻脈が再出現し，心拍数が 125～145/min となったため，ICD の検出心拍数が 150/min から 110/min に変更された。本事象の発現後に治験薬に対する処置は特に取られなかった。被検者は本事象から回復した。治験担当医師は，心室細動と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。 治験依頼者は，心室細動と治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。被験者には AICD 植込みが必要な心室性不整脈の病歴があり，それが本事象発現の原因となったものと考えた。また，治験薬の投与継続下で不整脈の再発は認められなかった。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係なし
	病歴	腎不全，心房細動，心室性頻脈，植込み型除細動器挿入，肥満，うっ血性心筋症
	併用薬	なし

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	2 型糖尿病
	投与群	エプレレノン
11101019 白人 女・61 歳	経過・処置	被験者は心不全のため，2008 年 4 月 10 日より治験薬 1 日 1 回の投与を受けた。2008 年 11 月 14 日にクレアチニンが 1.22 mg/dL，空腹時血糖が 388 mg/dL（尿検査スティック），γ-GT が 272 IU/L，AST が 190 IU/L であり，2009 年 11 月 27 日にクレアチニンが 1.23 mg/dL，γ-GT が 150 IU/L であった。2008 年 11 月 14 日，糖尿病のため被験者は入院した。まず，インスリンの HUMALOG INSULIN および HUMINSULIN の投与が 2008 年 11 月 14 日に開始され，2008 年 11 月 20 日に中止された。その後，glimepiride の投与が 2008 年 11 月 21 日に開始された（継続中と報告されている）。治験薬の投与は変更なく継続された。被験者は 2008 年 11 月 28 日に回復したと報告された。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断した。 被験者の原疾患である肥満およびバセドウ病で，報告された事象の説明が十分につくため，治験依頼者は，糖尿病と治験薬との因果関係はないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係なし
	病歴	耳下腺腫大，心房細動，耳鳴，バセドウ病，肥満，視力低下，子宮摘出
	併用薬	candesartan cilexetil，bisoprolol，phenprocoumon，torasemide，levothyroxine sodium，colecalciferol

被験者識別番号 人種 性別・年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	慢性腎不全，高カリウム血症
	投与群	エプレレノン
20021006 白人 男・71 歳	経過・処置	被験者は慢性心不全のため，2006 年 12 月 12 日より治験薬 1 日 1 回の経口投与を受けた。治験薬の投与は 2008 年 12 月 3 日に一時中止され，2009 年 1 月 13 日に隔日投与として再開された。その後，治験薬の投与は 2009 年 2 月 4 日に再度一時中止され，2009 年 5 月 7 日に再開された。2009 年 2 月 3 日，被験者に慢性腎機能不全の悪化および高カリウム血症（血中カリウム：5.4 mmol/L）が発現し，入院が必要となった。その他の臨床検査は行われなかった。2009 年 2 月 4 日，被験者は，補水療法および対症療法薬の sodium polystyrene sulfonate により，慢性腎機能不全の悪化および高カリウム血症から回復した。これらの事象の発現後に治験薬に対する処置は特に取られなかった。治験担当医師は報告されたいずれの事象も治験薬との因果関係はあると判断した。 治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，いずれの事象も治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。被験者は実薬治験薬の投与を受けていたことから，開鍵情報によって本症例と治験薬との因果関係の評価が変わることはなかった。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	慢性腎不全
	併用薬	なし

被験者識別番号 人種 性別・年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	腎不全，尿路感染，状態悪化，心不全
	投与群	エプレレノン
12301001 白人 女・81 歳	経過・処置	被験者は心不全のため，2006 年 7 月 13 日より治験薬の経口投与を受けた。事象発現前の最終投与日は 2008 年 5 月 17 日であった。2008 年 5 月 18 日，被験者は尿路感染および腎不全を発現し，同日，集中治療室に入院した。2008 年 5 月 19 日，被験者は中等度治療室に移室され，心不全の悪化が認められた。被験者は 2008 年 5 月 23 日まで中等度治療室に入室していた。尿路感染，腎不全および心不全の悪化は，「治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの」および「永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの」に該当することから，重篤と判断された。2008 年 5 月 20 日には譫妄および心房粗動，2008 年 5 月 23 日には右手首の静脈炎も発現した。2008 年 5 月 17 日，これらの事象により治験薬の投与は中止された。被験者は 2008 年 5 月 23 日にすべての重篤な有害事象から回復した。また，譫妄および心房粗動からは 2008 年 5 月 23 日に回復し，右手首の静脈炎からは 2008 年 5 月に回復した。治験担当医師は，腎不全と治験薬との因果関係はあるが，その他の事象と治験薬との因果関係はないと判断した。尿路感染はその他の疾患に起因する可能性が最も高かった（明記はされていなかった）。その根拠は，その他の病態が検出されておらず，心不全の悪化については原疾患であったためである。治験担当医師は，譫妄，心房粗動および静脈炎と治験薬との因果関係はなく，譫妄はその他の病態（腎不全，治験対象疾患による心房粗動と明記されていた）に起因する可能性が最も高く，右手首の静脈炎は併用治療（注入針と明記されていた）によるものである可能性が最も高いと判断した。 提供された情報に基づき，治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，尿路感染および心不全の悪化と治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。治験担当医師の評価に反して，治験依頼者は，急性腎不全と治験薬との因果関係はないと判断した。報告によると，治験薬の投与は腎不全の回復後も継続され，事象の再発はみられなかった。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	腎不全：治験薬との因果関係を否定できない 尿路感染，状態悪化，心不全：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	高血圧，多発性関節炎，骨粗鬆症
	併用薬	captopril，isosorbide mononitrate，furosemide，metoprolol，allopurinol

被験者識別番号 人種 性別・年齢(発現時)	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語 投与群	高カリウム血症，急性肺水腫，完全房室ブロック，状態悪化，慢性心不全 エプレレノン
10241018 アジア人 男・66 歳	経過・処置	被験者は 2008 年 11 月 5 日より治験薬の投与を受けた。被験者はクラス III～IV の労作時呼吸困難（DOE）および腹水を訴えて来院した。2009 年 3 月 9 日，被験者は入院し，LVF，急性肺水腫，高カリウム血症および完全房室ブロック（ECK に基づく）と診断された。被験者は 3 日間持続している胸部不快感およびめまい感も訴えた。2009 年 3 月 4 日の夜以降，息切れはクラス IV まで悪化した。TPT が挿入され，間欠的に心房細動（AF）エピソードが出現し，除細動が行われるとともに，静注用利尿薬，二相性気道陽圧（BIPAP）および静注用変力薬による治療が行われた。両側胸水吸引を行い，実質的には浸出物であることが確認された。被験者はその後安定し，病棟に移された。 胃炎に対して ranitidine が投与された。2009 年 3 月 9 日の臨床検査値は，国際標準比（INR）が 1.16，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が 24.3 秒，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が 20.5 秒，ヘモグロビンが 12.6 g/dL，ヘマトクリットが 39.3%，WBC 数が 16900 個/cm，白血球分画が多形細胞 62.8%，単球が 2.8%，リンパ球が 33.9%，好酸球が 0.3%，好塩基球が 0.2%，血小板数が 1.39 Lak/cm，赤血球沈降速度（ESR）が 1 時間 13 分，対照が 10.2 秒，プロトロンビン時間（PT）が 11.6 秒，ナトリウムが 132 meq/L，カリウムが 6.2 meq/L，クレアチンキナーゼ（筋型および脳型）が 15 IU/L，グリコヘモグロビン（HbA1c）が 6.9%，尿素が 68 mg/dL，クレアチニンが 2.4 mg/dL，総コレステロールが 114 mg/dL，トリグリセリドが 99 mg/dL，HDL が 37 mg/dL，低比重リポ蛋白（LDL）が 58 mg/dL，総ビリルビンが 0.9 mg/dL，血清 GOT が 54 IU/L，血清 GPT が 29 IU/L，トロポニン I が 1.50 ng/mL，クレアチニンキナーゼ N-アセチルシステイン（CKNAC）が 139 IU/L，カリウムが 3.5 meq/L，カリウムが 4.2 meq/L，ナトリウムが 141 meq/L，B 型肝炎コア抗体（HbcAb）が陽性，重炭酸塩が 32 meq/L，総蛋白が 5.9 g/dL，血清アルブミンが 3.4 g/dL，クロールが 103 meq/L であった。2009 年 3 月 10 日の臨床検査値は，ナトリウムが 132 mq/L，カリウムが 4.7 mq/L，尿素が 17 mg/L，クレアチニンが 1.1 mg/L，尿素が 122 mg/dL，クレアチニンが 2.8 mg/dL，ナトリウムが 140 meq/L，カリウムが 3.9 meq/L，クロールが 22.1 meq/L，遊離サイロキシン（FT）4 が 26.9 Pmol/L，FT3 が 2.93 Pmol/L，甲状腺刺激ホルモン（TSH）が 0.639 mIU/L であった。2009 年 3 月 12 日の臨床検査値は，尿素が 93 mg/dL，クレアチニンが 1.4 mg/dL であった。2009 年 3 月 13 日の臨床検査値は，尿素が 69 mg/dL であった。2009 年 3 月 14 日の臨床検査値は，尿素が 62 mg/dL，カリウムが 3.6 meq/L であった。2009 年 3 月 15 日の臨床検査値は，尿素が 53 mg/dL であり，カリウム 2.8 meq/L（午前 5 時 39 分），2.8 meq/L（午前 11 時 50 分），3.9 meq/L であった。2009 年 3 月 23 日の臨床検査値は，ナトリウムが 125 meq/L，カリウムが 4.2 meq/L であった。2009 年 3 月 13 日の臨床検査値は，WBC 数が 9600 cell/cm，白血球分画が多形細胞 85.8%，単球が 3.3%，リンパ球が 10.7%，好酸球が 0.2%，好塩基球が 0.0%であった。2009 年 3 月 18 日の臨床検査値は，尿素が 69 mg/dL，クレアチニンが 1.4 mg/dL，ナトリウムが 134 mEq/L，カリウムが 3.6 mEq/L であった。2009 年 3 月 19 日の臨床検査値は，尿素が 78 mg/dL，クレアチニンが 1.7 mg/dL であった。2009 年 3 月 20 日の臨床検査値は，尿素が 61 mg/dL，クレアチニンが 1.3 mg/dL であった。 治験担当医師からは，2009 年 3 月 9 日の心不全の悪化および一時的ペースメーカー植込みも報告された。2009 年 4 月 2 日，本事象の転帰は回復／消失であった。本事象が発現したことにより，治験薬の投与は中止された。薬剤が最適化され，被験者は安定した血行動態で退院した。被験者は 10 日後に来院するよう指示された。被検者は 2009 年 4 月 2 日以降に急性肺水腫，完全心ブロックおよび心不全の悪化から回復し，2009 年 4 月 9 日に高カリウム血症から回復した。治験担当医師は，急性肺水腫，完全房室ブロックおよび心不全の悪化は治験手順または治験薬との因果関係はないと判断した。一方，治験担当医師は，高カリウム血症は治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。急性肺水腫，完全心ブロックおよび心不全の悪化は原疾患（治験の適応症）に起因する可能性が最も高かった。 治験依頼者側の医学専門家は治験担当医師の見解に同意し，治験薬の作用機序および既知の安全プロファイルに基づき，報告された高カリウム血症と治験薬との因果関係はあると判断した。完全房室ブロック，心不全の悪化および急性肺水腫は原疾患に起因するものと考えた。

10241018 アジア人 男・66 歳 （続き）	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	高カリウム血症：治験薬との因果関係を否定できない 急性肺水腫，完全房室ブロック，状態悪化，慢性心不全：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	高カリウム血症：治験薬との因果関係を否定できない 急性肺水腫，完全房室ブロック，状態悪化，慢性心不全：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	心筋症，心筋梗塞，急性左室不全，2 型糖尿病，急性膵炎，起坐呼吸，発作性夜間呼吸困難，足部浮腫，尿量減少
	併用薬	atorvastatin，amiodarone hydrochloride，trimetazidine，isosorbide mononitrate，hydralazine，ivabradine, spironolactone, furosemide, sildenafil citrate, alprazolam, ranitidine hydrochloride, carvedilol，acetylsalicylic acid，clopidogrel，ramipril，Valent，Zytanix，Ubio Forte

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	失神
	投与群	エプレレノン
13111007 白人 男・60 歳	経過・処置	被験者は慢性収縮不全型心不全のため，2007 年 5 月 8 日より治験薬の経口投与を受けた。2009 年 3 月 9 日，被験者は職場で失神し，入院した。痛みはなかった。救急車内で低血圧が認められたが，病院では収縮期血圧が 80 mmHg から 110/70 mmHg に上昇していた。咳嗽が認められ，冠動脈／肺の X 線検査が行われたが，結果は正常であった。心電図および TNT も正常であった。血管迷走神経性失神と診断された。furosemide の投与は中止され，enalapril は candesartan に切り替えられた。本事象の発現後に治験薬に対する処置は特に取られなかった。2009 年 3 月 11 日，被験者は良好な状態で退院した。2009 年 3 月 9 日の臨床検査値は，ブドウ糖が 6.4 mmol/L，クレアチニンが 106 mcmol/L，カリウムが 4.3 mmol/L，TNT が 0.01 mcg/L 未満，CRP が 12.7 mg/L，ナトリウムが 136 mmol/L であった。2009 年 3 月 9 日に収集された既往歴には以下の記載があった。「元喫煙者で，過去に心不全を発症したが，治療後の現在は改善している。咳嗽が長期間持続している。前回の肺 X 線検査は何年も前に行われた。2009 年 3 月 9 日に失神により入院したが，過去の喫煙および咳嗽を考慮し，肺 X 線検査を行った。両肺は，2007 年 4 月 26 日の検査時に比べて全体的に不全が退行していた。胸水および浸潤は認められなかった。心臓の大きさは正常であった。右側に過去の肋骨骨折および胸膜肥厚が認められた。」治験担当医師は，血管迷走神経性失神と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。 治験依頼者は，本事象が治験薬投与継続下で消失していることから，本事象と治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係なし
	病歴	喘息，心房細動，骨格損傷，第 7 脳神経麻痺，胃腸炎，静脈瘤
	併用薬	terbutaline sulfate，budesonide，formoterol，digoxin，enalapril，furosemide，bisoprolol，tiotropium bromide

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名: MedDRA 基本語	高カリウム血症，腎機能障害，筋痙縮
	投与群	エプレレノン
14431002 白人 男・75 歳	経過・処置	被験者は心不全のため，被験者は 2009 年 1 月 20 日から 2009 年 2 月 12 日まで治験薬の隔日投与を受けた。被験者は 2009 年 2 月 13 日より治験薬の連日投与を受けた。2009 年 3 月 26 日，被験者は胸部右側に痙縮を感じた。2009 年 3 月 27 日，被験者は同じ胸部痙縮を感じ，自分の植込み型除細動器（ICD）が放電したのではないかと思い，救急治療室に来院した。来院時，被験者からその他の訴えはなかった。2009 年 3 月 27 日の血液検査で, クレアチニンのベースライン値（150～170 umol/L）からの増加（258 umol/L）を伴う腎機能の悪化が認められた。また，軽度の高カリウム血症（5.3 mmol/L）も認められた。バイタルサインは安定していた。胸部 X 線検査でうっ血性心不全の徴候は認められなかった。被験者は一晩入院し，翌朝，ICD について調査を受けた。2009 年 3 月 28 日，被験者は ICD の調査を行った不整脈専門医の診察を受けたところ，不整脈や ICD ショックは認められなかった。被験者はペーシングに対して「感受性」であるように思われた。医師らはクレアチニン増加に対しては懸念を示さず，それが主な入院理由ではなかった。被験者の ACE 阻害薬の使用を 1 回分見合わせ，2009 年 3 月 27 日に再度クレアチニン値を測定したところ，215 umol/L に改善していた。2009 年 3 月 28 日，肝酵素（AST および ALT）および INR の増加が認められた。被験者は 2009 年 3 月 28 日に治験薬を含むすべての現在の薬剤の投与継続下で退院し，帰宅した（入院期間は 24 時間未満であった）。経過観察のための血液検査が 2009 年 4 月 6 日に行われ，被験者のクレアチニン値は 198 umol/L，カリウム値は 4.3 mmol/L で安定していることが確認された。2009 年 4 月 6 日，肝酵素はベースライン値に戻りつつあった。考えられ得る退院時の診断名は，ペーシングに対する感受性に続発した胸部筋痙縮であった。本事象の発現により治験薬の投与が中止されることはなかった。本報告時点で本事象の転帰は不明であった。 治験担当医師は，腎機能の悪化および高カリウム血症と治験薬との因果関係はあると判断した。また，治験担当医師は，胸部筋痙縮は被験者のペーシングに対する感受性によって引き起こされたものと考えられるため，治験薬との因果関係はないと判断した。肝酵素増加および INR 増加は当初，重篤で，治験薬との因果関係はないと評価された。しかし，両事象とも治験担当医師により非重篤であると再評価された。肝酵素増加は併用薬（rosuvastatin または amiodarone）によって引き起こされたものと考えられた。軽度の INR 増加は肝酵素増加または warfarin に続発したものと考えられた。 フォローアップ情報（2011 年 3 月 1 日）：施設より，「腎機能の悪化」は消失したことが明確にされた。 治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，治験薬の既知の安全性プロファイルに基づき，腎機能の悪化および高カリウム血症と治験薬との因果関係はあると判断した。一方，報告された筋痙縮は，治験薬との因果関係はなく，ICD に起因する可能性が最も高いと考えられると判断した。いずれの事象も治験手順との因果関係はなかった。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	高カリウム血症，腎機能障害：治験薬との因果関係を否定できない 筋痙縮：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	高カリウム血症，腎機能障害：治験薬との因果関係を否定できない 筋痙縮：治験薬との因果関係なし
	病歴	心筋虚血，うっ血性心不全，高血圧，腎不全，肝酵素上昇，心室性頻脈，高脂血症，腎嚢胞，不安，貧血，鼻出血，陰嚢嚢胞，裂孔ヘルニア
	併用薬	perindopril，carvedilol，furosemide，amiodarone hydrochloride，ezetimibe，warfarin，rosuvastatin，omeprazole，zopiclone，diazepam，glyceryl trinitrate，vitamin B，ascorbic acid／ergocalciferol／folic acid，nicotinamide／panthenol，retinol／riboflavin／thiamine hydrochloride，ubidecarenone，ergocalciferol，calcium，magnesium

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	腎不全，凝血異常，脱水，低血圧
	投与群	プラセボ
14631001 白人 男・73 歳	経過・処置	被験者（体重98.9 kg，身長184 cm）はクラスIIのうっ血性心不全のため，2008年7月9日より治験薬の経口投与を受けた。2009年4月16日，被験者は重度の脱水に続発した腎不全，凝血異常および低血圧との診断により入院した。2009年4月16日の関連のある臨床検査値は，dilantin濃度が7.7 ug/mL，digoxin濃度が3.2 ng/mL，血中クレアチニンが3.71 mg/dL，血中カリウムが6.3 mmol/L，ヘマトクリットが33.1%，プロトロンビン時間（PT）が100秒，BUNが141，ヘモグロビンが11.0 g/dL，国際標準比（INR）PTTが58.9であった。2009年4月19日の再検査値は，INRが1.2，血中クレアチニンが0.98 mg/dLであった。2009年4月17日の腹部超音波検査で7.9×8.0 cmの腎臓下大動脈瘤が認められたが，破裂の徴候は伴っていなかった。本事象が発現したことにより，治験薬の投与は中止された。また，凝血異常発現後にwarfarinの投与も中止された。被験者に新鮮凍結血漿（FFP）が2単位投与され，外科手術手技として腎臓下トリプルAステントグラフト術が行われた。2009年4月19日，被験者は腎不全および凝血異常から回復した。2009年4月27日，被験者は脱水および低血圧から回復して退院し，高度看護施設に入所した。治験薬の投与は2009年5月11日に再開され，その後2009年5月12日（フォローアップ来院後）に中止された。2009年5月12日，被験者はフォローアップ来院し，以下のとおり評価された。「低血圧および腎機能不全（いずれも過去の脱水に続発した可能性が最も高い）を伴う重度の脱水は消失。駆出率（EF）約15～20の心筋症，クラスIIの存在あり，高血圧／高血圧性心疾患，慢性心房細動，末梢血管疾患。前回のカテーテル検査で左内胸動脈（LIMA）～左前下行枝（LAD）の開存を認める。LADに順行性の部分的血流を認め，同血管のその他の部位は逆行的に閉塞。また，後縁枝に伏在静脈グラフトの開存があり，後縁枝が側枝を経由して他の数本の枝を塞いでいる。左主／右冠動脈（RCA）の完全閉塞を伴う重度の三枝冠動脈病変あり，軽度の大動脈弁逆流症および軽度から中等度の僧帽弁逆流を伴う弁膜性心疾患，内科治療による坐骨神経痛，内科治療による貧血，左腕の安定深部静脈血栓症（DVT），うつ病，睡眠時無呼吸，慢性肝機能検査値増加および高脂血症」。本事象が発現したことにより，治験薬の投与は中止された。 治験担当医師は，腎不全（ただし，凝血異常，脱水および低血圧は除く）と治験薬との因果関係はあると判断した。凝血異常は coumadine の使用に起因する可能性が最も高く，脱水および低血圧はその他の原因，すなわち被験者が飲食をしなくなったことによるものであると判断された。また治験担当医師は，いずれの事象も治験手順との因果関係はないと判断した。 治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，腎不全のみは治験薬と因果関係があると判断した。凝血異常はその他の被疑薬である warfarin によるものであるが，脱水およびその結果として生じた低血圧は，水分摂取量の減少および利尿療法を含む複数の要因によるものであると考えた。脱水は腎不全の発現にも寄与した可能性があると判断した。治験依頼者は，報告されたいずれの事象も，治験手順との因果関係はないと評価した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	腎不全：治験薬との因果関係を否定できない 凝血異常，脱水，低血圧：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	腎不全：治験薬との因果関係を否定できない 凝血異常，脱水，低血圧：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	くも膜下出血，頚動脈狭窄，うっ血性心不全，冠動脈疾患，心房細動，高血圧，末梢血管障害，冠動脈バイパス
	併用薬	fosinopril，phenytoin sodium，digoxin，clopidogrel sulfate，metoprolol succinate，furosemide，potassium chloride，warfarin sodium

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	痛風
	投与群	プラセボ
12161003 アジア人 男・73 歳	経過・処置	被験者は慢性収縮不全型心不全のため，2007 年 3 月 23 日より治験薬 1 日 1 回の経口投与を受けた。2009 年 3 月 21 日，被験者は痛風発作を起こし，救命救急科を受診した。治験薬に対する処置は特に取られなかった。本事象に対する対症療法薬として ketorolac，colchicine および indomethacin が使用された。2009 年 3 月 25 日，被験者は本事象から回復した。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあると判断した。治験依頼者側の医学専門家は，報告された事象と治験薬との因果関係はなく，furosemide の併用投与に起因する可能性が最も高いと判断した。男性患者の約 40%に furosemide に伴う高尿酸血症が発現する。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係なし
	病歴	うっ血性心不全，心房細動，肺炎
	併用薬	ramipril，bisoprolol，potassium chloride，furosemide，digoxin，warfarin

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	起立性低血圧，腎機能障害
	投与群	プラセボ
13881002 白人 女・75 歳	経過・処置	被験者は慢性心不全のため，2008 年 9 月 10 日より治験薬の経口投与を受けた。2009 年 5 月 20 日の午前中，被験者は脱力感およびめまい感を覚えた。被験者の夫が血圧を測定したところ，68/40 mmHg であった。被験者は医師の診察を受けた。仰臥位血圧は 118/74 mmHg であり，座位血圧は 84/54 mmHg であった。被験者は起立性低血圧と診断され，そのまま入院した。医師は当初，被験者が脱水状態にあると思われたため，静脈内輸液を投与し，2009 年 5 月 21 日の午前中に退院させ，帰宅させる予定であった。しかし，2009 年 5 月 20 日午後の臨床検査で腎機能の悪化が認められた。BUN は 43 mg/dL，クレアチニンは 1.8 mg/dL であった。同日に行われた臨床検査値は，ナトリウムが 139 mEq/L，クロールが 102 mEq/L，カリウムが 5.1 mEq/L，CO_2 が 24 mmol/L であった。2009 年 5 月 21 日の午前中に治験薬の投与が行われたが，医師は投与を一時中止することとした。そのため，治験薬の投与は 2009 年 5 月 22 日より中止となった。2009 年 5 月 22 日の臨床検査値は，ナトリウムが 142 mEq/L，クロールが 111 mEq/L，カリウムが 4.4 mEq/L，BUN が 25 mg/dL，クレアチニンが 1.1 mg/dL，CO_2 が 24 mmol/L であった。BUN およびクレアチニンの増加は，ここ最近の心不全発作時の過剰利尿によって引き起こされたものと考えられた。医師はすべての利尿薬の投与を一時中止し，静脈内補液，生理食塩液 1000 mL を追加した。その他の治療は行われなかった。被験者は 2009 年 5 月 22 日に起立性低血圧および腎機能の悪化から回復した。治験担当医師は，腎機能の悪化および起立性低血圧と治験手順または治験薬との因果関係はないと判断し，後者は脱水と関連があると判断した。 フォローアップ情報（2010 年 10 月 13 日）：治験担当医師の因果関係評価が治験薬と関連なしから関連ありに変更されたと報告された。 治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，合理的な時間的関連性および治験薬の既知の有害事象プロファイルに基づき，報告された起立性低血圧と治験薬との因果関係はあると判断した。一方，腎機能障害は因果関係なしと評価した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	起立性低血圧：治験薬との因果関係を否定できない 腎機能障害：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，高血圧，冠動脈疾患，僧帽弁閉鎖不全症，甲状腺機能低下症，心筋症，小球性貧血，皮膚エリテマトーデス
	併用薬	valsartan，bumetanide，metolazone，telmisartan，acetylsalicylic acid，digoxin，escitalopram，erythropoietin，hydroxychloroquine phosphate，levothyroxine sodium，ferrous gluconate，magnesium oxide

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	腎機能障害，状態悪化
	投与群	プラセボ
11501029 白人 男・64 歳	経過・処置	被験者は 2008 年 6 月 26 日より治験薬の隔日経口投与を受けた。被験者はベースラインでわずかな腎機能障害を呈しており，2008 年 5 月の血清クレアチニン値は 1.6 mg/dL であった。2009 年 2 月 20 日，被験者の血清クレアチニンは 2.1 mg/dL（基準範囲：0.5～1.2 mg/dL）であり，腎機能の悪化を示していた。2009 年 2 月 20 日の追加の臨床検査値は，血中カリウムが 5.6 mmol/l（基準範囲：3.5～5.1 mmol/l），血中尿素が 122 mg/dL（基準範囲：18～50 mg/dL）であった。本事象が発現したことにより，治験薬の投与は 2009 年 2 月 20 日に中止された。臨床検査の結果，血清クレアチニンは 2009 年 12 月の時点で依然として高値（2.3 mg/dL）であった。本報告時点で被験者は回復していなかった。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあると判断した。 治験依頼者は，本症例では時間的関連性が存在するため因果関係を否定できないと判断した。また，被験者の医学的状態（糖尿病）が危険因子となっている可能性があると考えた。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	冠動脈疾患，糖尿病，脳血管発作，脂質異常症，高尿酸血症
	併用薬	enalapril maleate，isosorbide mononitrate，acetylsalicylic acid，atorvastatin，allopurinol，amiodarone hydrochloride，omeprazole，insulin human injection／isophane，insulin aspart，acenocoumarol，carvedilol，nifedipine，furosemide

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	腎機能障害，状態悪化，心不全
	投与群	プラセボ
11501029 白人 男・64 歳	経過・処置	被験者は慢性心不全のため，2008 年 6 月 26 日より治験薬 1 日 1 回の経口投与を受けた。2009 年 12 月 25 日，被験者は心不全の悪化および腎機能の悪化により他院に入院した。治験担当医師によると，被験者は入院の数日前から進行性の尿量減少を訴えており，被験者の病歴から腎機能の悪化を来していた可能性が疑われたとのことであった。退院後の血清クレアチン値は 3.3 mg/dL であった。2009 年 8 月 7 日，血清クレアチニンは 1.7 mg/dL（基準範囲：0.6～1.2 mg/dL），血清尿素は 67 mg/dL（基準範囲：0～50 mg/dL），血清カリウムは 5 mEq/L（基準範囲：3.5～5.5 mEq/L）であった。2009 年 12 月 1 日，血清クレアチニンは 2 mg/dL，血清カリウムは 5 mEq/L であった。腎機能障害が持続し，その後も消失しなかったため，治験薬の投与は 2009 年 12 月 25 日に中止された。2009 年 12 月 30 日，被験者は退院し，心不全の悪化から回復し，腎機能の悪化からも後遺症が生じたものの回復した。退院報告書は報告時に入手できなかった。治験担当医師は，心不全の悪化と治験薬との因果関係はなく，おそらく原疾患（治験の適応症）によるものであると判断した。また，治験担当医師は腎機能の悪化と治験薬との因果関係はあると判断した。 治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，心不全の悪化と治験薬との因果関係はなく，原疾患に起因する可能性が最も高いと判断した。また，腎機能の悪化と治験薬との因果関係はあると判断した。しかし，被験者の長期間に及ぶ糖尿病が後者の事象の発現に寄与した可能性も考えられた。いずれの事象も治験手順との因果関係はなかった。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	腎機能障害：治験薬との因果関係を否定できない 状態悪化，心不全：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	腎機能障害，状態悪化：治験薬との因果関係を否定できない 状態悪化，心不全：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	冠動脈疾患，糖尿病，脂質異常症，高尿酸血症
	併用薬	atorvastatin，diltiazem hydrochloride，amiodarone hydrochloride，isosorbide mononitrate，enalapril maleate，furosemide，omeprazole，acetylsalicylic acid，ferrous sulfate，insulin aspart，insulin isophane／human biosynthetic，nifedipine，allopurinol，acenocoumarol

被験者識別番号 人種 性別・年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	状態悪化，心不全，頻脈，低血圧
	投与群	エプレレノン
12961006 白人 男・82 歳	経過・処置	被験者は心不全の徴候のため，2008 年 6 月 30 日より治験薬の経口投与を受けた。体液うっ滞，頻脈および低血圧の症状が増した。2009 年 6 月 22 日，被験者は入院した。入院時，呼吸困難，発汗および蒼白が認められた。血圧は 81/57 mmHg，心拍数は 172 回/min であった。臨床検査でカリウム値およびクレアチニン値の異常が認められた。被験者は心不全の悪化，頻脈および低血圧と診断された。心不全の悪化は 2009 年 6 月 18 日に発現，頻脈は 2009 年 6 月 22 日発現し，低血圧は 2009 年 6 月 22 日に発現して同日消失した。治験薬の投与は，カリウム値およびクレアチニン値の異常により，2009 年 6 月 22 日に一時中止され，2009 年 6 月 29 日に再開された。被験者は furosemide 40 mg 1 錠および metoprolol 25 mg 1 錠を追加投与された。この他に，2009 年 6 月 24 日に静注用 metoprolol 5 mg が投与された。被検者は 2009 年 6 月 22 日に重篤な有害事象である頻脈から回復し，2009 年 6 月 25 日に心不全の悪化から回復した。2009 年 6 月 26 日，被験者は退院した。治験担当医師は，心不全の悪化および頻脈と治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。治験担当医師は，本事象は原疾患に起因する可能性が最も高いと考えた。また，治験担当医師は，低血圧と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。 治験依頼者側の医学専門家は治験担当医師の見解に同意し，報告された心臓事象と治験薬との因果関係はなく，被験者の原疾患の悪化に関連すると判断した。また，治験依頼者は治験担当医師の低血圧に対する見解に同意し，治験薬の降圧作用機序に基づき，治験薬との因果関係は否定できないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	状態悪化，心不全，頻脈：いずれの事象も治験薬との因果関係なし 低血圧：治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	状態悪化，心不全，頻脈：いずれの事象も治験薬との因果関係なし 低血圧：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	背部痛，心筋梗塞，狭心症，虚血性脳卒中，糖尿病，心房細動
	併用薬	metoprolol，enalapril，warfarin，furosemide，simvastatin，repaglinide

被験者識別番号 人種 性別・年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	心室細動
	投与群	エプレレノン
12961006 白人 男・82 歳	経過・処置	被験者は 2009 年 6 月 29 日より治験薬の投与を受けた。2009 年 8 月 25 日，被験者はブリッジをしていて意識消失となった。被験者は救急車で救急科に搬送された。救急車内で行われた心電図検査で心室細動が認められた。救急車内で電気的除細動が 3 回行われた。被験者は午後 10 時 20 分に到着し，瀕死状態であった。救急科で電気的除細動が 2 回行われた。蘇生中に血液検体が採取され，カリウムが 6.2 mmol/L，カルシウムが 1.19 mmol/L，ナトリウムが 132 mmol/L であった。集中的な蘇生にも関わらず，安定した律動に到達できず，被験者は午後 10 時 42 分に死亡した。治験薬は死亡時まで変更なく投与された。治験担当医師は，これは先行症状のない心突然死であると考えた。治験担当医師は本事象と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。 治験依頼者は，被験者の死亡と治験薬との因果関係はなく，被験者の原疾患である心疾患に関連する心突然死の症例である可能性が最も高いと判断した。
	死因	心突然死，心室細動
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係なし
	病歴	糖尿病，虚血性脳卒中，心筋梗塞，背部痛，狭心症，心房細動
	併用薬	repaglinide，enalapril，warfarin，furosemide，metoprolol，simvastatin

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	状態悪化，心不全，腎機能障害
	投与群	プラセボ
12721007 白人 男・73 歳	経過・処置	被験者は 2008 年 1 月 29 日より治験薬の投与を受けた。2009 年 6 月 21 日，被験者は心不全の悪化および腎機能の悪化により入院した。同日に行われた臨床検査では，脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-pro-BNP）が 9220 ng/L，クレアチニンが 171 umol/L であった。2009 年 6 月 23 日に行われた心臓超音波検査では，収縮機能低下が前回検査時（日付不明）に比べて悪化していることが確認された。2009 年 6 月 22 日，治験薬の投与は中止された。candesartan は 8 mg 1 日 1 回に減量，metoprolol は 50 mg 1 日 1 回に減量，furosemide は 80 mg/日に減量された。2009 年 6 月 24 日の臨床検査値は，クレアチニンが 139 umol/L であった。被験者は，2009 年 6 月 24 日に心不全の悪化から回復し，2009 年 7 月 8 日に腎機能の悪化から回復した。治験担当医師は，心不全の悪化と治験薬または治験手順との因果関係はなく，原疾患と関連があると判断した。また，治験担当医師はクレアチン増加および腎機能の悪化と治験薬との因果関係はあると判断した。 治験依頼者は，時間的関連性が弱いことから，いずれの事象も治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。心不全の悪化は，被験者の原疾患である心疾患に起因する可能性が最も高いと評価した。心不全と同時に認められた腎機能障害は，心機能の改善を伴う顕著なクレアチニン値減少によって示唆されたように，腎臓の前の原因，すなわち心不全によるものであったと考えられた。開鍵情報が前回の治験依頼者の臨床評価をさらに裏付けている。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	状態悪化，心不全：治験薬との因果関係なし 腎機能障害：治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	糖尿病，心筋虚血，甲状腺摘除，大動脈弁置換
	併用薬	levothyroxine sodium，insulin human injection／isophane，insulin aspart，metoprolol，acetylsalicylic acid，simvastatin，furosemide，warfarin，candesartan，allopurinol

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	腎機能障害，倦怠感，状態悪化，心不全
	投与群	エプレレノン
12391008 白人 男・70 歳	経過・処置	被験者は心不全のため 2008 年 10 月 6 日より治験薬の投与を受けた。心不全に対する furosemide 80 mg 1 日 2 回の投与が 2008 年 2 月に開始されており，被疑薬かつ交互作用薬であると考えられた。2009 年 6 月 23 日に被験者は脱水，心不全の悪化および腎機能の悪化を来し，入院した（入院日不明）。これらの事象の発現により，治験薬および furosemide の投与は 2009 年 6 月 25 日に一時中止された。本報告時点でこれらの事象の転帰は不明であった。報告者によると，脱水および心不全の悪化と治験薬または furosemide との因果関係はなかった。脱水は原疾患および併用薬，心不全の悪化は原疾患にそれぞれ起因する可能性が最も高いと記載されていた。腎機能の悪化は，治験薬，furosemide および治験手順と関連していた。 フォローアップ情報（2009 年 7 月 21 日）：脱水，心不全の悪化および腎機能の悪化の発現後，lisinopril および metoprolol の投与は中止された。また，これらの事象発現後，furosemide および治験薬の投与は一時中止された。被検者は，2009 年 6 月 25 日に入院し，2009 年 6 月 29 日に退院した。脱水，心不全の悪化および腎機能の悪化は，2009 年 6 月 29 日に回復したと判断された。報告者の記載によると，脱水はおそらく furosemide に関連するものであった。脱水は，前回併用薬として報告され，今回明記されていた furosemide，lisinopril および metoprolol に起因する可能性が最も高いと考えられた。 フォローアップ情報（2009 年 8 月 12 日）：腎機能の悪化と治験手順との因果関係はないと判断された。治験薬および furosemide の投与は，本報告時点でまだ再開されていなかった。 フォローアップ情報（2010 年 8 月 16 日および 2010 年 8 月 23 日）：事象名が「脱水」から「全身倦怠」に修正された。 フォローアップ情報（2010 年 8 月 26 日）：治験薬に対して取られた処置が，全事象発現後の一時中止から中止に修正された。 フォローアップ情報（2010 年 10 月 13 日）：報告者によると，全身倦怠と治験薬との因果関係はあるかもしれないとのことであった。 フォローアップ情報（2011 年 4 月 14 日）：治験担当医師は，腎不全の悪化は lisinopril に関連があると判断した。また，治験担当医師は，腎不全の悪化および全身倦怠と治験薬との因果関係があり，全身倦怠は lisinopril と関連があることを確認した。治験担当医師は，心不全の悪化および心不全と治験薬または lisinopril との因果関係はないと判断した。 フォローアップ情報（2011 年 5 月 19 日）：その他の被疑薬の投与開始日は，metoprolol が 2008 年 10 月 4 日であり，lisinopril が 2008 年 9 月 21 日であると報告された。 受領した情報に基づき，治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，腎機能の悪化と治験薬ならびにその他の被疑薬である furosemide および lisinopril との因果関係はあるが，metoprolol との因果関係はないと判断した。この因果関係の判断は，報告された合理的な時間的関連性およびこれらの薬剤の既知の毒性機序に基づいたものである。倦怠感はすべての被疑薬と関連していると評価されたが，心不全の悪化は治験薬およびその他の被疑薬と関連しておらず，原疾患である心臓の病態によるものである可能性がより高いと評価された。報告されたすべての事象と治験手順との因果関係はないと判断された。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	腎機能障害，倦怠感：いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない 状態悪化，心不全：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	腎機能障害，倦怠感：いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない 状態悪化，心不全：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	糖尿病，慢性閉塞性肺疾患，甲状腺機能低下症
	併用薬	isosorbide mononitrate，valsartan，acetylsalicylic acid，levothyroxine，metformin，tiotropium bromide，venlafaxine hydrochloride，lisinopril，metoprolol

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	状態悪化，心不全，転倒，損傷，背部損傷
	投与群	プラセボ
12461006 白人 男・73 歳	経過・処置	被験者は心不全のため，2007 年 5 月 15 日より治験薬の投与を受けた。 被検者は 2009 年 6 月 12 日に心不全の悪化を発現し，2009 年 6 月 26 日に入院した。同日，ヘモグロビンが 163 g/L（基準範囲：134～170 g/L），WBC 数が 9.3×10^9/L（基準範囲：3.5～8.8×10^9/L），CRP が 57 mg/L，血沈検査が 36mm/h，カリウムが 4.3 mmol/L（基準範囲：3.6～4.6 mmol/L），血清クレアチニン 128 umol/L（基準範囲：60～105 umol/L）であった。2009 年 7 月 15 日，被験者の脳性ナトリウム利尿ペプチドは 1770 ng/h（基準範囲：400～9000 ng/h）であった。2009 年 7 月 17 日，X 線検査で 2 mm の胸水のみが認められ，心不全の悪化の徴候は認められなかった。被験者は利尿薬の投与を受けていた。被験者は回復し，2009 年 7 月 20 日に退院した。入院中，被験者は転倒事故を 2 回起こし，顎および背部を損傷した（発現日：2009 年 7 月 4 日）。これにより入院期間が延長となった。治験薬の投与は変更なく継続された。2009 年 7 月 14 日，被験者は転倒事故から回復した。2009 年 7 月 20 日，心不全の悪化からも回復し，同日退院した。治験担当医師は，心不全の悪化と治験薬または治験手順との因果関係はなく，原疾患に起因する可能性が最も高いと判断した。 転倒事故の原因は不明であった。治験担当医師は，転倒事故は低血圧によるものである可能性があると判断したが，その記載がなかったため，治験薬との因果関係はあるかもしれないが，治験手順との因果関係はないとした。 治験依頼者側の医学専門家は治験担当医師の見解に同意し，報告された心不全の悪化は治験薬によるものではなく被験者の原疾患の悪化によるものであると判断した。治験担当医師とは異なり，治験依頼者側の医学専門家は，転倒および関連損傷と治験薬との因果関係はないと判断した。この評価は，治験薬の投与が変更なく継続されている状態で同様のエピソードが再発していないことと，治験薬と事象との時間的関連性が弱いことに基づいた。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	状態悪化，心不全：いずれの事象も治験薬との因果関係なし 転倒，損傷，背部損傷：いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	chlorprothixene，levothyroxine，alprazolam，metformin，torasemide，carbamazepine，insulin lispro，acetylcysteine，budesonide，formoterol，propiomazine，atorvastatin，bisoprolol，furosemide，enalapril，warfarin，amiodarone hydrochloride

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	腎機能障害（報告 3 回）
	投与群	プラセボ
11191005 白人 男・80 歳	経過・処置	被験者は 2006 年 11 月 14 日より治験薬の投与を受けた。2009 年 7 月 13 日，被験者は脱力の増加および腎機能の悪化（クレアチニン値 3.46 mg/dL，両下肢浮腫，乏尿）により入院した。事象発現後も治験薬の投与に変更は行われなかった。被験者は，静注用輸液，静注用 furosemide ならびに経口 Polocard，bisoprolol，omeprazole，Euphyllin long，formoterol fumarate，ipratropium bromide，Finaride，Encorton，heparin-fraction／calcium salt および allopurinol を投与された。被験者は 2009 年 7 月 17 日に安定した全身状態で退院し，以下のことを勧められた。現地の医療センター（心臓科および腎臓科）でさらなる経過観察を受けること，24 時間あたり少なくとも 2 リットルの水分を摂ること，bisoprolol，furosemid，Polocard，Euphyllin long，formoterol fumarate，ipratropium bromide，Ericorton，allopurinol および Finaride を規則的に服用すること。被験者は 2009 年 7 月 31 日に 2 回目の腎機能の悪化により入院し，治験薬の投与は同日中止された。被験者は点滴静注用液剤および静注用利尿薬（furosemide）を投与された。被験者は 2009 年 8 月 6 日に退院した。被験者の状態は安定したが，血清クレアチニン値は 2009 年 8 月 13 日時点で依然として基準範囲を上回って 2.8 g/dL（基準範囲：0.6～1.3 g/dL）であった。2009 年 9 月 16 日，3 回目の腎機能の悪化が生じた。この日，被験者は尿閉（尿貯留，被験者は前立腺肥大を呈していた）ならびに血清クレアチニンおよび BUN 高値により入院した。膀胱カテーテルが留置され，利尿療法が開始された。入院中，腎臓パラメーターは減少し，被験者は 2009 年 9 月 23 日に退院した。尿貯留は前立腺肥大により引き起こされたものであった。治験担当医師は，1 回目および 2 回目の腎機能の悪化と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。2009 年 9 月 16 日の最後の入院に至った 3 回目の腎機能の悪化は，治験薬および治験手順との因果関係はないと判断され，尿閉に起因する可能性が最も高いと記録された。 フォローアップ情報（2009 年 8 月 13 日）：治験担当医師は腎機能の悪化の重篤基準として「永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの」を追加し，この事象は治験手順との因果関係はないと判断した。また，治験担当医師は，「重篤な有害事象は治験薬の投与再開後に消失した」と報告した。 現時点で得られている情報に基づき，治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，1 回目および 2 回目の腎機能障害と治験薬との因果関係はあると判断した。一方，最後に発現した腎機能障害は治験薬との因果関係はなく，前立腺肥大に続発した尿閉に起因する可能性が高いと評価した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	腎機能障害（1 回目，2 回目）：いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない 腎機能障害（3 回目）：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	腎機能障害（1 回目，2 回目）：いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない 腎機能障害（3 回目）：治験薬との因果関係なし
	病歴	狭心症，心房細動，慢性腎不全，心筋梗塞，良性前立腺肥大症，高脂血症，心拍数不整，腸憩室，頚静脈血栓症，結腸ポリープ，鎖骨下静脈血栓症，慢性閉塞性肺疾患，肥満，静脈瘤，高尿酸血症
	併用薬	atorvastatin，prednisone acetate，bisoprolol，furosemide，heparin-fraction / calcium salt，acetylsalicylic acid，finasteride，omeprazole，formoterol fumarate，theophylline，ipratropium bromide，allopurinol

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	心室性頻脈，高カリウム血症
	投与群	エプレレノン
13831006 白人 男・59 歳	経過・処置	被験者（体重：190 lbs，身長：70 in）は 2008 年 10 月 21 日に本治験に組み入れられて無作為化され，2008 年 10 月 22 日より治験薬 1 日 1 回の経口投与を受けた。最近になって，被験者は，T 波オーバーセンシングおよび不適切ショックを考慮して，ICD の感度を調節してもらっていた。被験者は AICD ショックが生じたとの訴えで 2008 年 12 月 25 日に救急科を受診し，ICD を調べたところ，心室性頻脈が生じていたことが発覚した。2008 年 12 月 25 日に行われた臨床検査では，全血球数は正常であり，カリウムが 6.1 mEq/L（基準範囲：3.4～5.2 mEq/L），BUN が 43 mg/dL（基準範囲：6～22 mg/dL），クレアチニンが 1.5 mg/dL（基準範囲：0.5～1.7 mg/dL），トロポニン I が 0.120 ng/mL（基準範囲：0.03～0.50 ng/mL），クレアチンホスホキナーゼ（CPK）が 51 IU/L（基準範囲：24～260 IU/L），糸球体濾過率（GFR）が 51 mL/min であった。2008 年 12 月 25 日に行われた胸部 X 線検査では，心拡大を伴う安定した術後外観が認められ，著しい肺水腫は伴っていなかった。被験者は入院後に著しい高カリウム血症を来していると評価された。救急治療室にて，被験者の ICD が単形性心室頻脈を示したため，適切なショックが与えられた。アデノシン三リン酸（ATP）療法は設定されておらず，ICD は単一の心室細動（VF）ゾーンに設定されていた。医師は ICD を 3 ゾーンに設定し直し，ATP 療法も設定した。被験者は観察のため心疾患集中治療室に一晩入院した。被験者は高カリウム血症に対して polystyrene sulfonate および calcium gluconate を投与された。2008 年 12 月 26 日，被験者のカリウム値は 4.7 mEq/L まで補正された。その後も心室性頻脈が数回出現したが，無事抑えられた。2008 年 12 月 26 日に行われた心エコー検査で著しい異常が認められ，全周性および区域壁運動異常を伴う駆出率 20～30%の著しい左室拡張あり，右室肥大なし，左心房肥大あり，軽微な僧帽弁逆流あり，軽微な三尖弁逆流，肺高血圧症なし，心臓内血栓または心膜液なしとの結果であった。その他の関連のある臨床検査値として，2008 年 12 月 26 日，CPK が 34 IU/L, BUN が 39 mg/dL，クレアチニンが 1.6 mg/dL，トロポニン I が 0.130 ng/mL，GFR が 47 mL/min，2008 年 12 月 27 日，カリウムが 4.5 mEq/L，BUN が 30mg/dL，クレアチニンが 1.4 ng/dL，GFR 55 mL/min，2008 年 12 月 28 日，カリウムが 4.3 mEq/L，BUN が 23mg/dL，クレアチニンが 1.3 mg/dL，GFR が 60mL/min，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 678 pg/mL（基準範囲：0～100 pg/mL）であった。 被験者は治験薬，lisinopril および potassium chloride の使用を継続するよう指示された。carvedilol の投与は中止され，metoprolol tartrate および amiodarone hydrochloride の投与が開始された。被験者は高カリウム血症および心室性頻脈から回復し，2008 年 12 月 28 日に安定した状態で退院した。退院時の診断は，高カリウム血症（消失）および自動植込み型除細動器ショックを要する心室性頻脈であった。退院時の薬剤は，経口 hydrochloride 400 mg 1 日 2 回，経口 sertraline 100 mg/日，経口 metoprolol tartrate 25 mg 1 日 2 回，経口 simvastatin 10 mg（就寝前）および経口 alprazolam 1 日 2 回または必要時であった。2008 年 12 月 31 日，治験薬の投与が中止された。報告者からの報告によれば，重篤な事象である心室性頻脈を伴う自動植込み型除細動器ショックおよび高カリウム血症は治験薬との因果関係はなく，原疾患（治験の適応症）に起因する可能性が最も高かった。 治験依頼者側の医学専門家は，治験薬の既知の安全性プロファイルに基づき，高カリウム血症と治験薬との因果関係はあると判断した。また，この高カリウム血症が心室性頻脈の発現を誘発したものであり，不整脈の発現には被験者の心疾患が大きく寄与したものと考えた。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	冠動脈疾患，虚血性心筋症，冠動脈バイパス，大動脈弁置換，植込み型除細動器挿入
	併用薬	acetylsalicylic acid，pravastatin，furosemide，lisinopril，carvedilol，potassium chloride，alprazolam

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	状態悪化，心不全，心室性頻脈
	投与群	エプレレノン
12061002 アジア人 男・63 歳	経過・処置	被験者は慢性心不全のため，2006 年 12 月 20 日より治験薬 1 日 1 回の経口投与を受けた。2009 年 9 月 11 日，被験者は息切れおよび発作性夜間呼吸困難の悪化を発現し，2009 年 9 月 12 日に救急科に入院した。被験者は心不全の悪化を来していることが発覚した。被験者は，静注用 furosemide，静注用 dobutamine およびその他の併用薬を投与された。また，被験者は多発性心室性期外収縮を来していることも発覚し，静注用 amiodarone の投与が開始された。心不全の悪化および非持続性心室性頻脈の発現後に治験薬に対する処置は特に取られなかった。2009 年 9 月 13 日，血清尿素が 39 mg/dL（基準範囲：13～43 mg/dL），血清クレアチニンが 1.7 mg/dL（基準範囲：0.7～1.3 mg/dL），血清ナトリウムが 139 mEq/L（基準範囲：136～145 mEq/L），血清カリウムが 3.8 mEq/L（基準範囲：3.5～5.1 mEq/L），血清クロール 106 mEq/L（基準範囲：98～107 mEq/L）であった。2009 年 9 月 14 日，血清クレアチニンが 1.7 mg/dL であった。心電図検査で心室性期外収縮は認められなかった。2009 年 9 月 14 日，被験者の全身状態に改善が見られ，呼吸困難も減少した。被験者は退院し，すべての経口併用薬の服用を継続するよう指示された。被験者は 2009 年 9 月 17 日に心不全の悪化から回復し，2009 年 9 月 14 日に非持続性心室性頻脈から回復した。治験担当医師は，心不全の悪化および非持続性心室性頻脈と治験手順との因果関係はないと判断した。また，治験担当医師は非持続性心室性頻脈と治験薬との因果関係はないが，心不全の悪化と治験薬との因果関係はあると判断した。非持続性心室性頻脈は原疾患（治験の適応症）に関連すると考えた。治験依頼者側の医学専門家は，治験担当医師の評価とは異なり，いずれの事象も治験薬または治験手順との因果関係はなく，被験者の原疾患の悪化に起因するものであると判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	状態悪化，心不全：いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない 心室性頻脈：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	心筋梗塞，左室機能不全，虚血性心筋症，貧血，気管支痙攣，消化不良
	併用薬	furosemide，isosorbide dinitrate，carvedilol，digoxin，acetylsalicylic acid，cyanocobalamin／ferric ammonium citrate／liquorice liquid extract／liver extract／nicotinic acid／pyridoxine／thiamine／yeast

被験者識別番号 人種 性別・年齢(発現時)	重篤な有害事象名: MedDRA 基本語	状態悪化，心不全，腎不全
	投与群	プラセボ
12691012 白人 男・86 歳	経過・処置	被験者は慢性心不全のため，2008 年 3 月 5 日より治験薬の経口投与を受けた。2008 年 4 月，被験者はうつ病のため治験薬の投与を中止した。治験薬の投与は 2009 年 4 月 8 日に再開され，2009 年 7 月 14 日まで継続された。その後，被験者の判断により 2009 年 7 月 15 日から 2009 年 8 月 14 日まで再度中止され，2009 年 8 月 15 日に再開された。被験者は 2009 年 10 月 2 日頃から呼吸困難の増加および疲労を来した。また，前の週に体重が普段よりも 3 kg 増加していた。被験者は 2009 年 10 月 8 日に呼吸困難，疲労，浮腫および肺捻髪音を伴う心不全の悪化により入院した。2009 年 10 月 8 日，腎不全の徴候も現れ始め，臨床検査で確認された。臨床検査値は，血清クレアチニン増加が 164 mcmol/L，カリウムが 5.2 mmol/L であった。2009 年 10 月 9 日，クレアチニンが 170 mcmol/L，カリウムが 5.1 mmol/L，尿素が 27.4 mmol/L（基準範囲 : 3.5～8.2 mmol/L），糸球体濾過率（GFR）が 35.5（単位の記載なし）であった。被験者は心不全に対して経口利尿薬を投与され，体重が 1.5 kg 減少した。臨床検査値は，血清クレアチニンが 2009 年 10 月 10 日に 165 umol/L（基準範囲 : 60～105 umol/L），2009 年 10 月 11 日に 137 umol/L，2009 年 10 月 12 日に 119 umol/L，2009 年 10 月 13 日および 2009 年 10 月 15 日に 114 umol/L であった。腎不全（血清クレアチニン増加）により，enalapril および治験薬はいずれも 2009 年 10 月 8 日に投与が一時中止され，warfarin の投与は 2009 年 10 月 9 日に一時中止された。腎不全に対する処置はこれのみで，その他の臨床検査は行われなかった。血清クレアチニンが 114 umol/L となった 2009 年 10 月 13 日に ACEI の投与が再開された。被検者は，2009 年 10 月 16 日に心不全および腎不全の悪化から回復し，退院した。治験担当医師は，いずれの事象も治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。心不全の悪化は原疾患に起因し，腎不全は心不全の悪化および ACEI の併用投与に続発したものであった。 治験依頼者は，いずれの事象も治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。心不全の悪化および続発性腎機能不全は原疾患に起因する可能性が最も高いと評価した。また，enalapril が腎機能障害の一因となった可能性もあると考えた。これまでの治験依頼者の臨床評価に変更が生じるフォローアップ情報はなかった。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	関節リウマチ，緑内障，慢性閉塞性肺疾患，不眠症，脚ブロック，第一度房室ブロック，前立腺癌，骨転移
	併用薬	enalapril maleate，latanoprost，brinzolamide，calcium carbonate / colecalciferol，warfarin，citalopram，bisoprolol，budesonide，formoterol，terbutaline，furosemide，mirtazapine，paracetamol，oxycodone

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	高カリウム血症
	投与群	エプレレノン
10691002 白人 男・71 歳	経過・処置	被験者は慢性心不全のため，2006 年 8 月 30 日より治験薬の投与を受けた。被験者は治験薬の経口投与を以下のスケジュールに従って受けた。2006 年 8 月 30 日から 2007 年 1 月 17 日までは隔日，2007 年 1 月 18 日から 2008 年 1 月 3 日までは 1 日 1 回，2008 年 1 月 4 日から 2009 年 7 月 9 日および 2009 年 7 月 13 日から 2009 年 10 月 5 日までは増量して 1 日 1 回。2009 年 9 月 22 日の第 11 回治験来院時，被験者は腎機能の悪化を来していた。カリウム値は 5.3 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1 mmol/L），推定糸球体濾過率（eGFR）は 45 mL/min/L（基準範囲：90 mL/min/L 超）であった。この高カリウム血症は中等度と判断された。被験者は無症状であった。2009 年 10 月 5 日，さらにカリウムは 5.7 mmol/L まで増加し，eGFR は 32 mL/min/L まで低下した。治験薬の投与は 2009 年 10 月 5 日に一時中止された。2009 年 10 月 9 日，血清カリウム値は 5.3 mmol/L で，eGFR はさらに 32 mL/min/L まで低下した。本事象の消失日は 2010 年 2 月 15 日と報告されたが，転帰は記載されていなかった。治験担当医師は，高カリウム血症と治験手順および治験薬との因果関係はあると判断した。 フォローアップ情報（2011 年 3 月 29 日）：治験担当医師は，高カリウム血症は医学的に重要であるため重篤であると確定した。また，治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと確定した。さらに，治験担当医師によると，報告された eGFR 値であれば，腎機能の悪化を追加的な重篤な有害事象として報告する必要はないとのことであった。また，高カリウム血症は，カリウム値が 4.9 mmol/L（上限 5.1 mmol/L）と正常値となった 2009 年 10 月 20 日に消失した。カリウム値は，治験薬の投与が中止された 2009 年 10 月 5 日に減少し始めた。その後，2010 年 2 月 15 日に治験薬の投与が再開されたが，カリウム値は増加しなかった。被験者は治験薬の投与を 2010 年 2 月 15 日に再開し，2010 年 10 月 5 日に完了した。 治験依頼者側の医学専門家は，治験薬の既知の安全性プロファイルおよび作用機序ならびに投与中止で消失したことに基づき，本事象と治験薬との因果関係はあると判断した。また，この高カリウム血症は，併存する腎機能障害の徴候であると考えられると評価した。治験依頼者の因果関係評価が，治験担当医師による本事象の重篤性評価の変更に応じて変更されることはなかった。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧，2 型糖尿病，高コレステロール血症，心筋梗塞，直腸炎，虚血性心筋症，消化不良，冠動脈バイパス，前立腺癌，筋肉痛
	併用薬	sulfasalazine，paracetamol，perindopril，insulin isophane／human biosynthetic，prazosin，furosemide，acetylsalicylic acid，insulin aspart，carvedilol，clopidogrel，omeprazole

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	高カリウム血症
	投与群	エプレレノン
10691002 白人 男・72 歳	経過・処置	被験者は心不全のため，2006 年 8 月 30 日より治験薬の経口投与を受けた。最後の治験薬投与は 2010 年 6 月 18 日に隔日投与として開始された。被験者は 2010 年 10 月 5 日に治験（二重盲検）終了時来院のため来院し，カリウム値が 5.6 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1 mmol/L）であることが確認された。被験者は，治験薬（二重盲検）の最終投与日である 2010 年 10 月 5 日をもって治験(二重盲検)を完了し，非盲検治験薬 eplerenone 25 mg（経口，隔日）を処方された。治験薬（非盲検）の初回投与日は 2010 年 10 月 7 日であった。2010 年 10 月 12 日，カリウムが 6.0 mmol/L であった。治験薬の投与は，治験実施計画書に従って，2010 年 10 月 12 日に 72 時間休止となり，2010 年 10 月 15 日にカリウム値の再測定が行われた。2010 年 10 月 15 日のカリウム値は 5.7 mmol/L であったが，治験担当医師は，治験薬の投与は 2010 年 10 月 16 日にカリウム値を慎重に観察しながら再開することとした。治験薬（25 mg）の隔日投与が継続され，高カリウム血症は 2010 年 12 月 20 日に消失し，その時点で血清カリウムは 5.1 mmol/L と正常値となった。この期間中におけるその他の検査値は，血清カリウムが 2010 年 10 月 25 日に 5.5 mmol/L，2010 年 11 月 3 日に 5.4 mmol/L，2010 年 11 月 9 日に 5.4 mmol/L，2010 年 12 月 14 日に 5.3 mmol/L であった。推定糸球体濾過率（eGFR）は，2010 年 10 月 5 日に 31 mL/min/L（基準値：90 mL/min/L），2010 年 10 月 12 日に 28 mL/min/L，2010 年 10 月 15 日に 34 mL/min/L，2010 年 10 月 25 日に 34 mL/min/L，2010 年 12 月 20 日に 33 mL/min/L であった。治験担当医師は，高カリウム血症は重要な医学的事象であり，治験薬との因果関係はあるが，治験手順または併用薬との因果関係はないと判断した。治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，報告された高カリウム血症と治験薬との因果関係はあると判断した。本事象は，本剤の安全性プロファイルと一致して，投与期間中に発現した。報告された高カリウム血症は治験手順と関連はないと判断された。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	心筋梗塞，冠動脈バイパス，前立腺癌，虚血性心筋症，2 型糖尿病，高血圧，高コレステロール血症，直腸炎，胆嚢炎
	併用薬	なし

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	腎機能障害
	投与群	エプレレノン
12451002 白人 女・89 歳	経過・処置	被験者は慢性心不全のため，2006 年 4 月 24 日より治験薬の投与を受けた。クレアチニン値は，2009 年 9 月 9 日に 218 umol/L（基準範囲：45～90 umol/L），2008 年 10 月 26 日に 360 umol/L であった。被験者は 2009 年 10 月 27 日にクレアチニン増加により入院した。尿路超音波検査で左側の尿管の直径増大が認められた。2009 年 10 月 26 日，治験薬は中止され，enalapril および metformin も中止された。腎機能は改善したが，被験者は本報告時点で完全には回復していなかった。最後のクレアチニン値が 2009 年 11 月 17 日に測定されたが，依然として高値であった。被験者は 2009 年 12 月 13 日に自宅で死亡し，死因は脳卒中であった。脳卒中は別の症例で報告された。治験担当医師はこの脳卒中を最終的な死因であると判断した。治験担当医師は，腎機能障害と治験薬との因果関係はあると判断した。 フォローアップ情報（2009 年 11 月 19 日および 2009 年 11 月 20 日）：クレアチニン増加は本事象のマーカーであった。2009 年 10 月 23 日に enalapril の投与が中止された。被験者は 2009 年 10 月 30 日に退院し，回復傾向にあった。本事象と治験手順との因果関係はないと判断された。さらなる CT 尿路造影検査で尿管に変化は認められていなかった。 フォローアップ情報（2010 年 8 月 11 日）：2009 年 10 月 30 日，腎機能障害は回復した。 治験依頼者は，報告された腎機能障害と治験薬投与との時間的関連性が弱いことから，本事象と治験薬との因果関係はないと判断した。また，長期にわたる原疾患の糖尿病および高血圧，ならびにアンジオテンシン酵素阻害薬の慢性使用で，この腎機能障害の説明がつくと考えられると評価した。これまでの治験依頼者の臨床評価に変更が生じるフォローアップ情報はなかった。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係なし
	病歴	関節痛，血管筋脂肪腫，2 型糖尿病，痛風，高血圧
	併用薬	enalapril，metformin，rosiglitazone，isosorbide mononitrate，allopurinol，glucosamine，metoprolol，furosemide，ferrous sulfate，cyanocobalamin，folic acid，glyceryl trinitrate

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語 投与群	椎間板炎，心不全，状態悪化，腎不全 プラセボ
12901003 白人 男・78 歳	経過・処置	被験者は NYHA II の心不全のため，2009 年 7 月 24 日より治験薬 1 日 1 回の投与を受けた。2009 年 11 月 16 日，被験者はトイレに行く途中で倦怠感を覚え，意識消失は生じなかったものの転倒した（被験者は杖をついて歩いていた）。被験者は背部痛および両下肢脱力を訴え，救急科に回された。入院時，発熱が認められ，最高 39.6℃ となった。細菌学的検査検体が採取され，血液培養検査で amoxicillin 感受性 B 群溶血性レンサ球菌陽性と判定された。心内膜炎の疑いにより，amoxicillin（販売名の記載なし）の投与が開始された。肝臓プロファイルで胆汁うっ滞が認められたため，腹部超音波検査が行われ，合併症の徴候を伴わない結石性小水疱と，右腎非定型嚢胞が認められた。診察では 38.2℃ の発熱が認められた。血行動態パラメーターは，酸素 2 リットルで飽和度 94%と正常であった。時間・空間失見当識は認められなかった。心音は不整で，僧帽弁病巣を最強点とする 4/6 の収縮期性心雑音が聴取された。肺聴診では両側性断続性ラ音が聴取された。腹部に多血症が認められ，右季肋部が感度を示し，防御または拘縮を伴ってはいなかった。被験者は激しい腰痛および頚部痛を訴えた。神経学的検査で四肢に運動感覚異常は認められなかった。錐体刺激の徴候はなかった。馬尾症候群の所見は認められなかった。両下肢の静脈性潰瘍が認められ，右下肢には丹毒が出現していた。臨床検査値は，好中球数が 13,000/mm^3（白血球増加症），ヘモグロビンが 12.1 g/dL，血小板数は正常，血漿クレアチニンが 150 mol/L，尿素が 16.2 mmol/L，トロポニンは正常であった。血液イオノグラムで異常は認められなかった。B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 1300 まで上昇した。AST，ALT，リパーゼおよびアルカリホスファターゼはすべて正常で，digoxin 血症は認められず，γ-GT が正常値の 5 倍，ビリルビンが正常値の 2 倍で抱合型ビリルビンが優位であった。心超音波検査所見は以下のとおり：中等度の全般的運動低下を伴う左室拡張，駆出率約 40～45%，左心房拡張（35～45 mm^2），僧帽弁の制限を伴う 4/4 の僧帽弁閉鎖不全，大動脈二尖弁疾患の疑い，既知の 2/4 の大動脈弁閉鎖不全，上行大動脈に関してはバルサルバ洞拡張あり（50.5 mm），脳弓膿瘍なし。右室は収縮機能変化を伴って中等度に拡張しており，弁輪拡張による重度の三尖弁閉鎖不全症が認められた。肺動脈圧は 50 mmHg であった。下大静脈は拡張し（35 mm），心膜は乾燥しており，いずれの弁にも目に見える疣贅はなく，エコー輝度の質は良好であった。脊椎の磁気共鳴画像（MRI）所見は以下のとおり：減弱シグナルのスポットを伴う L2～L3 椎間板からの完全 T2 高シグナル。上部椎骨 L3 のプラトーからの不明瞭な制限部位および下部椎骨 L2 のプラトーからの最小制限部位で T2 低シグナル，注射後，上部椎骨 L3 のプラトーからの造影剤の取込みは L2～L3 の感染性脊椎椎間板炎の初期段階と一致しており，硬膜外腔炎症は伴っていなかった。両下肢の丹毒に起因する B 群溶血性レンサ球菌による脊椎椎間板炎（レンサ球菌性菌血症）と診断された。被験者は，amoxicillin に加え，2009 年 11 月 18 日に注射用 gentamycin も投与された。amoxicillin 投与量は，腎不全による amoxicillin 血症に応じて調節された。amoxicillin 6 g/日による経口療法が 2009 年 12 月 4 日に開始された。臨床経過は良好で，発熱および痛みは軽減した。 抗生物質の投与開始から 8 日目に実施された骨シンチグラフィで，脊椎過剰固定像は認められず，脊椎椎間板炎を示唆する画像所見も認められなかった。2009 年 11 月 26 日の胸腹骨盤部スキャン所見は以下のとおり：胸内で分散的に沈み込んだ甲状腺右葉を伴う多結節性甲状腺腫，中等度の量の両側胸水，著しい心拡大，人工上行大動脈を伴う既知の胸部・腹部大動脈解離で，人工上行大動脈領域に感染性合併症の徴候なし。解離は大動脈上部の動脈まで伸展。腹腔動脈，上腸間膜動脈および左腎動脈は真腔から起始しているが，右腎動脈および下腸間膜動脈は偽腔から起始している。右腎，偽腔から起始している動脈の低潅流。石灰化胸膜プラーク。肝臓，脾臓，左腎および副腎は異常なし。合併症の徴候を伴わない小水胞性微石症。主に肝臓・骨盤周囲の領域に見られる広範性の腹腔内浸出液。入院中，被験者は心不全および腎機能不全も来し，心不全は利尿薬の投与を増やして補正された。入院中，被験者は amoxicillin に加えて gentamycin も投与され，furosemide が増量された。被験者の状態は順調かつ速やかに改善し，発熱および痛みは軽減した。また，被験者は入院中，理学療法士の助けを借りて起立することを許可された。入院中における静脈性潰瘍の経過は良好で，丹毒は消失した。感染学専門医が 2010 年 1 月 28 日に被験者を再度診察し，抗生物質の投与の中止について話し合うこととなった。経過観察のための脊椎の MRI 検査が 2010 年 1 月 5 日に予定された。

12901003 白人 男・78 歳 （続き）	経過・処置 （続き）	被験者はこれらの事象から 2009 年 12 月 11 日に回復し，同日退院した。退院時の薬剤は，digoxin 1 剤型単位を朝，carvedilol 6.25，剤型単位を朝晩，folic acid 1 剤型単位を朝，furosemide 40，1.5 剤型単位を朝，1 剤型単位を午後，fluindione 1 錠および 1.75 錠を隔日，ramipril 1.25，1 剤型単位を朝，potassium chloride 1 剤型単位を朝晩，amoxicillin 2 g（1 日 3 回）を朝・午後・晩，hydrochlorothiazide 1 剤型単位を朝，macrogol 2 剤型単位を朝（必要時）であった。 治験担当医師は，これらの事象は治験手順に関連はなく，脊椎椎間板炎および心不全の悪化と治験薬との因果関係はないが，腎不全と治験薬との因果関係はあると判断した。治験担当医師は，脊椎椎間板炎は他の疾患，すなわち丹毒および心不全の悪化によるもので，原疾患と関連があると判断した。 治験依頼者は，これらの事象と治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。また，脊椎椎間板炎および慢性心不全の悪化は，それぞれ，原疾患である丹毒，関連腎不全を伴う心不全に起因する可能性が最も高いと評価した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	椎間板炎，心不全，状態悪化：治験薬との因果関係なし 腎不全：治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	心不全，石綿肺症，静脈不全，側弯症，骨粗鬆症，静脈炎，裂孔ヘルニア，高血圧，脂質異常症，タバコ使用者，前立腺摘除，大動脈解離
	併用薬	ramipril，ketoprofen，betamethasone dipropionate，desloratadine，hydroxyzine hydrochloride，paracetamol，fluindione，digoxin，carvedilol，folic acid，furosemide，hydrochlorothiazide，macrogol

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	腎機能障害
	投与群	プラセボ
11501004 白人 女・65 歳	経過・処置	被験者は慢性心不全のため, 2007 年 3 月 19 日より治験薬 1 日 2 回の経口投与を受けた。2009 年 11 月 2 日，被験者は予定外の血液検査を受け，血清クレアチニンが 2.52 mg/dL（基準範囲：0.6～1.2 mg/dL）および血清尿素が 127 mg/dL（基準範囲：10～50 mg/dL）の腎機能の悪化が認められた。本事象は医学的に重要なものであると判断された。被験者は入院することなく，本事象に対して特に治療が行われることもなかった。2009 年 11 月 1 日，治験薬の投与は一時中止された。2009 年 11 月 30 日，本事象から回復した。2009 年 11 月 30 日の臨床検査値は, 血清クレアチニンが 1.72 mg/dL（基準範囲： 0.5～1.3 mg/dL）および血清尿素が 111 mg/dL（基準範囲：18～50 mg/dL）であった。被験者は進行性の疲労により 2009 年 12 月 31 日に再評価を受け，新規の腎機能評価が行われた。血清クレアチニンは 1.8 mg/dL で，初回の 2.5 mg/dL に比べてわずかに改善していた。本報告時点で治験薬の投与は再開されていなかった。また，本報告時点で，被験者は，後遺症が生じたものの本事象から回復していた。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。 治験依頼者側の医学専門家は治験担当医師の見解に同意し，治験薬の既知の安全性プロファイルに基づき，報告された事象と治験薬との因果関係はあると判断した。一方，本事象と治験手順との因果関係はないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	甲状腺機能低下症，骨粗鬆症
	併用薬	sertraline，furosemide，enalapril，carvedilol，digitalis，levothyroxine，calcium，allopurinol，acenocoumarol

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名: MedDRA 基本語	高カリウム血症
	投与群	プラセボ
10491040 白人 男・83 歳	経過・処置	被験者は心不全のため，2009 年 1 月 16 日から 2009 年 9 月 22 日まで治験薬の経口投与を受けた。血清カリウムは，2009 年 9 月 22 日に 5.68 mmol/L，2009 年 9 月 24 日に 5.92 mmol/L ，2009 年 9 月 30 日に 4.8 mmol/L であった。2009 年 9 月 24 日から 2009 年 9 月 30 日まで，被験者は高カリウム血症のため入院した。被験者は呼吸困難を来していた。利尿薬の投与で被験者の状態は改善した。治験薬に対して取られた処置は，2009 年 9 月 22 日に事象が発現したことによる投与中止と記録された。2009 年 9 月 30 日，被験者は本事象から回復したと報告された。治験担当医師は，高カリウム血症と治験薬との因果関係はあると判断した。本事象と治験手順との因果関係はなかった。 治験依頼者側の医学専門家は治験担当医師の見解に同意し，治験薬の既知の安全性プロファイルに基づき，本事象と治験薬との因果関係はあると判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧，腎不全，甲状腺機能低下症，心房細動，僧帽弁閉鎖不全症，冠動脈疾患，心不全，心筋梗塞
	併用薬	amiodarone, digoxin, omeprazole, levothyroxine, ramipril, furosemide, warfarin, enoxaparin, potassium chloride, furosemide

被験者識別番号 人種 性別・年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	前立腺癌
	投与群	エプレレノン
11191002 白人 男・65 歳	経過・処置	被験者は慢性収縮不全型心不全のため，2006 年 9 月 13 日より治験薬の投与を受けた。2009 年 11 月 13 日，被験者は血清前立腺抗原（PSA）高値の前立腺癌と診断された。関連する臨床検査値として，前立腺特異性抗原密度（PSAD）が 0.24（日付不明）であった。前立腺容量（PV）は 39 であった。不明日，直腸指診（DRE）で，腫瘍の特徴を伴わない小さな前立腺が確認された。不明日，前立腺検査で，大きさは，高さ・幅・長さが 33×49×46 mm であることが確認され，腹側前立腺（VP）は 39.2 mL であった。前立腺嚢の区域構造および輪郭は保たれていた。辺縁域は不均一で，増殖性が不明瞭であった。後方中心域の左側には約 3.8×6.5×7.5 mm の低エコー病変があり，VL は 0.10 mL であった。移行域には軽度の増殖の特徴がみられ，膀胱下の右葉を腺腫が占拠していた。この領域に，約 5.7×9 mm の衛星腺腫様小結節が認められた。腺腫増殖領域には，かなり多数の小嚢胞が認められ，最も大きなものは約 2.5 mm であった。前立腺部尿道に沿って，また前立腺外に，著明な尿道周囲石灰化が認められた。中葉は約 10×18 mm であった。精嚢は正常で，対称的に配置されていた。神経血管束は正常であった。DGN で前立腺癌抗原（PCA）が疑われた。2009 年 7 月の不明日，PSA は 9.6 ng/mL，11 ng/mL および 9.57 ng/mL であった。不明日，前立腺組織検体で前立腺腺癌が明らかになった。2009 年 10 月 28 日，標的前立腺生検が行われた。2009 年 11 月 4 日に腫瘍，右葉および左葉が検査を受け，2009 年 11 月 13 日に結果が得られた。組織病理学的診断名は，グリーソンスコア（4+3）に基づき，グレード 7 の前立腺腺癌であった。送付された 4 本のシリンダー状組織のうち 2 本に癌が認められ，全長 4.5 cm の成分の 50%に相当するものであった。また，送付された 4 本のシリンダー状組織のうち 2 本は，全長 8 cm の成分の 60%に相当した。3 本は全長 8 cm であり，成分の 90%に相当した。前立腺経直腸的超音波検査（TRUS）の結果は陽性であった。DRE の結果は陰性であった。F/T は抗炎症治療後に 6%であった。2009 年 12 月 30 日時点で，治験薬に対する処置は特に取られていなかった。前立腺癌が発現したことに対する治療的処置は，ゴナドトロピン放出ホルモン類似体の筋肉内投与であった。2009 年 12 月 30 日時点で，被験者は前立腺癌から回復していなかった。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあると判断した。 治験依頼者は，治験薬が前立腺癌を引き起こすという合理的で既知の機序は存在しないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	不明

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	腎機能障害
	投与群	エプレレノン
14141006 アジア人 男・72 歳	経過・処置	被験者はうっ血性心不全のため，2008 年 12 月 2 日より治験薬 1 日 1 回 1 錠の隔日経口投与を受けた。投与スケジュールが 2008 年 12 月 29 日より 1 日 1 回 1 錠の連日経口投与に変更された。被験者は，嘔吐または下痢による循環血液量減少，肝機能不全，電解質異常，原発性または続発性ミネラルコルチコイド欠乏，尿細管間質障害，尿路閉塞，腎動脈狭窄症，溶血および不整脈を呈していなかった。また，被験者に高カリウム血症の病歴はなかった。2010 年 1 月 26 日，昼食後の午後 12 時頃，被験者は治験実施施設を受診し，呼吸困難および胸痛の症状について診察を受けた。受診時，被験者に急性腎機能障害，高カリウム血症および徐脈を来していることが発覚し，同日，これらの事象により入院した。胸痛，呼吸困難，高カリウム血症および徐脈は，急性腎機能障害の症状であると判断された。心電図検査が行われ，第一度房室ブロックおよび左脚ブロックを伴う洞調律が認められた。被験者はアシドーシス，筋力低下および不整脈（徐脈）の症状を有していた。2010 年 1 月 26 日に行われた補正治療は，透析ならびに dopamine hydrochloride 注射剤 200 mg/5 mL，dopamine 注射剤 800 mg/500 mL，furosemide 注射剤 260 mg，calcium chloride 注射剤 1.20 g/40 mL，polystyrene sulfonate calcium 散剤 120 g，diazepam 注射剤 3 mg，atropine 注射剤 0.5 mg および morphine hydrochloride 注射剤 3 mg の投与であった。被験者は痛風性関節炎も来し，重篤な有害事象として別途報告された。関連のある臨床検査値として，2010 年 1 月 26 日，ブドウ糖が 226 mg/dL, BUN が 59.8 mg/dL, クレアチニンが 3.0 mg/dL, カリウムが 7.7 mmol/L, ナトリウムが 135 mmol/L，クロールが 109 mmol/L，重炭酸塩が 10 mmol/L，マグネシウムが 2.3 mEq/L，カルシウムが 8.5 mg/dL，pH が 5.32 mmol/L，WBC が 6500/mcl，RBC が 3,700,000/mcl, ヘモグロビンが 12.6 g/dL, ヘマトクリットが 38.0%，MCV が 102.7 fl, 好酸球が 1.4%，CRP が 1.57 mg/dL，CO_2 が 10 mmol/L であった。2010 年 1 月 25 日，これら事象により治験薬の投与が中止された。2010 年 1 月 27 日，被験者はいずれの事象からも回復したと報告された。治験担当医師は，急性腎機能障害と治験薬または治験手順との因果関係はないと判断した。急性腎機能障害は他の疾患の慢性腎不全に起因する可能性が最も高かった。 治験依頼者は，投与中止の結果に基づき，腎機能障害と治験薬との因果関係はあると判断した。しかし，特記すべき点として，治験薬と本事象との時間的関連性が弱く，被験者には原疾患として腎障害が存在したこと，糖尿病の有病期間が長いこと，および腎毒性を示す可能性のあるいくつかの併用薬を同時服用していたことが本事象の一因となったとも考えられた。以下の事象は治験薬の副作用とはみなされなかった：腎機能障害に続発した高カリウム血症，ならびに高カリウム血症および腎不全の症状かもしれない徐脈，呼吸困難および胸痛。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	心房細動，糖尿病，慢性腎不全，肺結核，低血圧
	併用薬	warfarin，carvedilol，digoxin，candesartan cilexetil，furosemide，glimepiride，voglibose，torasemide

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	浮動性めまい
	投与群	エプレレノン
11711004 アジア人 男・65 歳	経過・処置	被験者は 2007 年 2 月 28 日より治験薬の投与を受けた。被験者は 2010 年 1 月 13 日に入院し，病棟で一過性浮動性めまいを発現した。心電図検査で急性 ST-T 変化，不完全左脚ブロックは認められなかった。体位性血圧低下も認められなかった。脳 CT 検査で頭蓋内出血は認められなかった。胸部 X 線検査（座位）で胸水は報告されなかった。被験者は 2010 年 1 月 15 日に良好な状態で退院した。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。 治験依頼者は，本事象は治験薬の既知の有害事象プロファイルと一致しているため，本剤が関与した可能性は無視できないものの，限られた情報から断定的な因果関係評価を下すことはできないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	糖尿病，痛風，鼠径ヘルニア，高血圧，脂質異常症，心筋虚血，腎機能障害
	併用薬	enalapril，simvastatin，furosemide，acetylsalicylic acid，omeprazole，carvedilol，gliclazide，colchicine，allopurinol，amlodipine besilate

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	急性腎不全
	投与群	エプレレノン
14331005 白人 男・77 歳	経過・処置	被験者はクラス II の心不全のため，2009 年 4 月 7 日より治験薬の経口投与を受けた。2010 年 4 月 12 日，被験者はトイレで排尿中に転倒し，立ち上がることができず，入院した。被験者の妻は救急医療班（EMS）を呼ばなければならず，EMS が，被験者がトイレから出るのを手助けした。被験者には過去 1 週間に進行性の脱力がみられており，移動には歩行器が必要であった。被験者は入院の前の週に，冷蔵庫から食品を取り出そうとして転倒し，立ち上がることができなかった。被験者が床に倒れたまま数時間経過した後に妻が帰宅し，被験者を助けた。2010 年 4 月 10 日，被験者の口内に血の塊が認められたが外傷は伴っておらず，それ以降，再発は認められなかった。入院前の数日間にわたって，労作性呼吸困難が認められていた。被験者によれば胸痛や息切れはなく，ここ最近で発熱，悪寒，腹痛または下肢痛を来したことはなかった。2010 年 4 月 12 日, 入院時に行われた臨床検査では, WBC が 9.5×10^9/L, ヘモグロビンが 10.7 g/dL, ヘマトクリットが 31.9%，血小板が 137,000 個/μL，ナトリウムが 141 mmol/L，カリウムが 5.3 mmol/L，クロールが 106 mEq/L，重炭酸塩が 23 mmol/L，BUN が 80 mg/dL，クレアチニンが 5.1 mg/dL であった。2010 年 2 月の BUN は 20 mg/dL，クレアチニンは 1.7 mg/dL であった。腎超音波検査で水腎症は認められなかったが，左腎嚢胞が認められた。胸部 X 線検査で浸潤や滲出液は認められなかった。頭部 CAT スキャン検査では，遠隔転移を伴う疾患またはミエローマが疑われる散在性の高輝度の頭蓋冠病変が認められた。出血の徴候はなかった。被験者は遠隔測定室に入院し，血清蛋白電気泳動検査および尿蛋白電気泳動検査でベンス・ジョーンズ蛋白質が認められた。骨髄生検が行われ，結果は多発性骨髄腫および形質細胞新生物と一致していた。印象としては，多発性骨髄腫に続発した，発現日 2010 年 4 月 12 日の急性腎不全であった。被験者は重度の脱水を来していた。入院中に dexamethasone および静脈内補液の投与が開始され，被験者のクレアチニン値は改善した（2010 年 4 月 19 日時点で 1.5 mg/dL）。2010 年 4 月 12 日，治験薬の投与は中止された。2010 年 4 月 17 日，被験者は退院した。クレアチニンは 2010 年 4 月 23 日に 1.0 mg/dL，2010 年 4 月 30 日に 0.9 mg/dL であった。BUN は 2010 年 4 月 23 日に 24 mg/dL，2010 年 4 月 30 日に 22 mg/dL であった。2010 年 4 月 23 日，被験者は本事象から回復した。治験担当医師は，急性腎不全と治験薬との因果関係はあると判断した。 治験依頼者は，治験担当医師の評価とは異なり，本事象と治験薬との因果関係はなく，原疾患であるミエローマおよび／または併用薬（例：lisinopril，furosemide）に起因する可能性が最も高いと判断した。被験者に投与されたのは実薬治験薬であったため，開鍵情報によって本症例の評価が変わることはない。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係なし
	病歴	虚血性脳卒中，高血圧，冠動脈バイパス，植込み型除細動器挿入，心房細動，失神，パーキンソン病，大動脈弁置換，良性前立腺肥大症，末梢血管障害，高コレステロール血症，胆嚢切除，肺炎，尿閉，元タバコ使用者，冠動脈疾患，心筋症，心室性頻脈，脳血管発作
	併用薬	carbidopa／levodopa，omeprazole，metoprolol，lisinopril，senna，furosemide，clopidogrel sulfate，finasteride，potassium chloride，acetylsalicylic acid，ezetimibe，alfuzosin hydrochloride，glyceryl trinitrate，amiodarone

被験者識別番号 人種 性別・年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	高カリウム血症
	投与群	エプレレノン
13781002 白人 男・80 歳	経過・処置	被験者は心不全のため，2009 年 4 月 3 日より治験薬 1 日 2 回の経口投与を受けた。被験者は，予定されていた植込み型除細動器（ICD）留置のための定期臨床検査でかかりつけ医の診察を受け，心電図変化を伴う高カリウム血症を発現していることが確認された。本事象の発現日は 2010 年 4 月 14 日と報告された。2010 年 4 月 16 日，本事象により被験者は入院した。カリウム値は，2010 年 4 月 16 日 18 時 26 分に 5.7 mmol/L（基準範囲：3.4～5.3 mmol/L），2010 年 4 月 16 日 21 時 00 分に 5.5 mmol/L，2010 年 4 月 17 日午前 6 時 00 分に 5.4 mmol/L，2010 年 4 月 17 日 14 時 02 分に 5.5 mmol/L，2010 年 4 月 18 日午前 6 時 10 分に 4.4 mmol/L であった。治験薬の投与は，2010 年 4 月 16 日の入院以降，一時中止された。高カリウム血症の状態は，calcium gluconate，sodium polystyrene sulfonate，D50，insulin および salbutamol の投与後，2010 年 4 月 18 日に消失した。退院後，被験者は再検査のため，できるだけ早くかかりつけ医による経過観察を受けるよう勧められた。被験者は 2010 年 4 月 26 日に駆出率 35%の慢性心房細動に対する ICD 植込み術を受けた。カリウム値が正常のままであったため，治験薬の投与は 1 日 1 回の用量で 2010 年 6 月 1 日に再開された。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。治験担当医師は，病因は依然として不明であり，最近（入院の 1 日前）の lisinopril の投与中止または治験薬の服用に続発したのかもしれないとの見解を示した。 治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，本事象と治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。また，lisinopril も原因の 1 つであると思われるとの見解を示した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	心房細動，高血圧，2 型糖尿病，高脂血症，慢性心不全
	併用薬	lisinopril，digoxin，furosemide，metolazone，atorvastatin，carvedilol，warfarin，metformin hydrochloride

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	腎不全，状態悪化，うっ血性心不全
	投与群	エプレレノン
14881006 白人 男・70 歳	経過・処置	被験者は 2010 年 1 月 13 日より治験薬の隔日投与を受けた。被験者は，2010 年 5 月 27 日に，前日（2010 年 5 月 26 日）に発現した息切れおよび末梢性浮腫を伴う状態悪化により入院し，静注用 dobutamine hydrochloride および静注用利用薬を投与され，利尿療法が検討された。外来では治療が困難なうっ血性心不全の悪化と診断された。肺野底部で呼吸音の減少が確認された。頚静脈圧（JVP）が胸骨角から 78 cm の位置まで上昇しており，2～3 の末梢性浮腫が認められた。本事象の発現後に治験薬に対する処置は特に取られなかった。入院中，2010 年 5 月 31 日の臨床検査でクレアチニンおよびカリウムの増加が認められ，カリウム値は 5.3 mmol/L，クレアチン値は 2.32 mg/dL，BUN は 71 mg/dL であった。2010 年 5 月 30 日に発現した腎不全と診断され，治験薬の投与が 2010 年 5 月 31 日に中止された。被検者はうっ血性心不全の悪化および腎機能不全から回復中であった。治験担当医師は，うっ血性心不全の悪化は治験薬または治験手順との因果関係はなく，原疾患と関連があると判断した。一方，治験担当医師は，腎機能不全は治験薬との因果関係はあるが，治験手順との因果関係はないと判断した。治験依頼者は，これらの事象は治験薬および治験手順との因果関係はないと判断した。また，心不全の悪化および続発性の機能的腎不全は，原疾患に起因する可能性が最も高いと評価した。これまでの治験依頼者の臨床評価に変更が生じるフォローアップ情報はなかった。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	腎不全：治験薬との因果関係を否定できない うっ血性心不全，状態悪化：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係なし
	病歴	心筋虚血，腎不全，糖尿病
	併用薬	acetylsalicylic acid，metoprolol tartrate，glyceryl trinitrate，clopidogrel sulfate，loratadine，amlodipine besilate, serenoa repens, metformin hydrochloride, glipizide, simvastatin, valsartan，multivitamins，furosemide，felodipine，bumetanide，fish oil，potassium chloride，fluticasone

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	完全房室ブロック，腎機能障害
	投与群	エプレレノン
14551018 白人 男・65 歳	経過・処置	被験者は心不全（心筋症として報告されたもの）のため，2010 年 3 月 25 日より治験薬 1 日 1 回の経口投与を受けた。2010 年 7 月 4 日，被験者は発汗，脱力および疲労が発現したため，救急科を受診した。心電図検査が 2010 年 7 月 4 日に行われ，心拍数 35 回/分の完全房室ブロック，心室固有調律，右軸偏位および非特異性心室内伝導障害が認められた。臨床検査値は，血中クレアチンホスホキナーゼ MB（正常値下限：0.0%, 正常値上限:5.0%）が 2010 年 7 月 5 日に 1.6%, 血中クレアチニン（正常値下限:65 umol/L, 正常値上限:120 umol/L）が 2010 年 7 月 4 日に 187 umol/L, 2010 年 7 月 5 日に 128 umol/L, 血中尿素（正常値下限：2.5 mmol/L，正常値上限：8.2 mmol/L）が 2010 年 7 月 5 日に 12.3 mmol/L，甲状腺刺激ホルモン（TSH）が 2010 年 7 月 5 日に 2.21 mU/L（正常値下限 : 0.27 mU/L，正常値上限 : 4.20 mU/L），トロポニン T が 2010 年 7 月 5 日に 0.01 ug/L 未満（正常値下限：0.00 ug/L，正常値上限：0.03 ug/L）であった。血液検査でクレアチニン値増加を伴う腎機能障害が認められた。クレアチニン値は第 4 週来院時に 100 umol/L であった。一時的ペースマーカーが挿入され，薬剤の調節が行われた。被験者は 2010 年 7 月 4 日に入院し，治療として心臓再同期療法（CRT）のためのペースマーカーおよび除細動器の植込み（ICD）が 2010 年 7 月 6 日に行われた。治験薬の用量は事象発現後も変更されなかった。被検者は，2010 年 7 月 5 日にクレアチニン増加から回復し，2010 年 7 月 6 日に完全房室ブロックから回復した。2010 年 7 月 10 日，被験者は退院した。治験担当医師は，完全房室ブロックと治験手順または治験薬との因果関係はなく，原疾患に起因する可能性が最も高いと判断した。また，腎機能障害は治験手順との因果関係はないが，治験薬の投与に伴ってクレアチニン増加が起こり得るため，治験薬との因果関係はあると判断した。 治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，既知の治験薬の安全プロファイルに基づき，腎機能障害と治験薬との因果関係はあると判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	完全房室ブロック：治験薬との因果関係なし 腎機能障害：治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	完全房室ブロック：治験薬との因果関係なし 腎機能障害：治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	心筋症，2 型糖尿病，高血圧，前立腺症
	併用薬	candesartan，bisoprolol，furosemide，ferrous fumarate，potassium chloride，glibenclamide，metformin，acetylsalicylic acid，pantoprazole

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	突然死
	投与群	プラセボ
12311009 白人 男・61 歳	経過・処置	被験者は 2008 年 6 月 23 日より治験薬の投与を受けた。被験者は 2009 年 5 月 7 日に自宅で死亡した（目撃者なしとの記載あり）。治験薬の投与は死亡時まで変更なく継続された。一般開業医からの報告によれば，心停止による死亡であった。同報告者によれば，本事象は，治験薬，併用薬および治験手順のいずれとも因果関係はなかった。死因は治験担当医師より不明と報告された。 治験依頼者は，情報が不十分であるため，適切な評価を下すことができないとした。本症例は，死因不明と報告された症例に関する社内手順に従い，治験薬との因果関係を否定できないと判断した。これまでの治験依頼者の臨床評価に変更が生じるフォローアップ情報はなかった。本症例は追加情報が得られた際に再評価することとした。
	死因	心停止
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	高血圧，2 型糖尿病，高コレステロール血症
	併用薬	simvastatin，perindopril，metformin，bisoprolol，furosemide，acetylsalicylic acid，tiotropium bromide

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	突然死
	投与群	プラセボ
20001011 白人 男・77 歳	経過・処置	被験者は 2007 年 5 月 24 日より治験薬の経口投与を受けた。2009 年 6 月 8 日，被験者は自宅で死亡しているのを家族に発見された。本報告時点でこの突然死の原因を特定することは不可能であった。治験担当医師によれば，この突然死は治験手順および治験薬との因果関係はなく，本報告時点では不明の，他の理由に関連するものであった。治験依頼者は，報告によれば本事象は突然死である可能性が高く，この被験者のように心障害を有する患者において突然死は珍しいことではないと評価した。しかし，徹底した症例評価のための完全な関連情報が欠如しているため，本症例は，警戒措置として，また報告上の目的のため，治験薬と被験者の死亡との間に因果関係があるものとして扱うこととした。
	死因	死亡
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	不明
	併用薬	perindopril，furosemide，rosuvastatin，clopidogrel，potassium chloride，allopurinol，alfuzosin，atorvastatin calcium，amiodarone

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	死亡
	投与群	プラセボ
11861006 黒人 男・73 歳	経過・処置	被験者は慢性収縮不全型心不全のため，2007 年 7 月 17 日より治験薬の経口投与を受けた。被験者は 2009 年 2 月 2 日の最終来院時まで治療を遵守していた。治験実施施設は被験者の身内から被験者が 2009 年 4 月 5 日に病院で死亡したと知らされた。入院の理由，死因および関連詳細は，院内記録が紛失したため，不明であった。治験薬の投与は不明の理由により 2009 年 4 月 1 日に中止された。また，剖検が実施されたかどうかも不明であった。治験担当医師による本事象と治験薬との因果関係の評価は，院内記録の紛失により不明と報告された。本症例は，警戒措置として，また報告上の目的のため，治験担当医師が本事象と治験薬との因果関係があると評価したものとして扱った。 治験依頼者は，徹底した症例評価のための完全な関連情報が欠如しているため，本症例は治験薬と被験者の死亡との間に因果関係があるものとして扱った。
	死因	死亡
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	耳手術，うっ血性心筋症，高血圧
	併用薬	furosemide，enalapril，carvedilol，potassium chloride

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	死亡
	投与群	プラセボ
14291002 白人 男・64 歳	経過・処置	被験者は慢性心不全のため，2009 年 4 月 17 日より治験薬の経口投与を受けた。2010 年 9 月 5 日，被験者は死亡した。治験薬に対する処置は不明であった。情報の欠如により，治験担当医師から本事象の治験薬との因果関係は報告されなかった。治験担当医師は，本事象と治験手順との因果関係はないと判断した。 報告された情報はわずかであるものの，治験依頼者は，被験者の死亡が治験薬と関連していると判断した。
	死因	死亡
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	うっ血性心筋症，慢性気管支炎，心不全
	併用薬	digoxin，furosemide，metoprolol，acetylsalicylic acid，enalapril

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	死亡，低血糖症，尿量減少，血小板減少症
	投与群	エプレレノン
10251027 アジア人 男・76 歳	経過・処置	被験者はうっ血性心不全のため，2009 年 2 月 17 日より治験薬の連日経口投与を受けた。被験者は 2010 年 11 月 12 日（午後）に治験（二重盲検試験）の最終来院をした。被験者は，同日 2010 年 11 月 12 日の夕方に，低血糖症により，治験実施施設の内分泌科に入院した。被験者は保存的治療を受け，2010 年 11 月 14 日に安定した状態で退院した。被験者は 2010 年 11 月 22 日に尿量減少および血小板減少症により腎臓科に再入院した。被験者はこれらの状態に応じた治療を受け，パルス発生器留置のため心臓科に移された［被験者は 2002 年にプロトンポンプ阻害薬（PPI）の投与を受けていた］。手技は 2010 年 12 月 10 日に行われ，被験者は 2010 年 12 月 12 日に安定した状態で退院した。被験者は，これらの入院中，院内ファイルを自分で持っていた。治験実施施設が被験者の息子に父親のファイルを返却するよう伝えた際，施設は息子から父親が 2010 年 12 月 17 日の午前 11 時 00 分頃に死亡したと知らされた（被験者は遺体となって治験実施施設に運ばれた）。その他の詳細はまだ治験実施施設には知らされていなかった。被験者は非盲検試験には組み入れられず，治験終了日に入院した。また，薬剤の投与は，腎機能の悪化により，治験担当医師の判断で 2010 年 7 月 25 日に中止された。治験薬の投与は腎機能の悪化により 2010 年 7 月 25 日に中止され，腎機能の悪化は非重篤な事象と判断された。被験者は 2010 年 11 月 14 日に低血糖症から回復し，2010 年 12 月 12 日に尿量減少および血小板減少症から回復した。治験担当医師は，低血糖症，尿量減少，血小板減少症および原因不明の死亡は，治験薬および治験手順との因果関係はないと判断した。低血糖症，尿量減少および血小板減少症は，他の疾患に起因する可能性が最も高かった。実際の死因は本報告時点で不明であった。 治験依頼者は，本報告からは限られた情報しか得られていないものの，本事象（原因不明の死亡）と治験薬との関連はあるかもしれないと判断した。
	死因	死亡
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	死亡：治験薬との因果関係を否定できない 低血糖症，尿量減少，血小板減少症：いずれの事象も治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	不明

被験者識別番号 人種 性別･年齢(発現時)	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	死亡
	投与群	プラセボ
13651001 白人 男・80 歳	経過・処置	被験者は心不全のため，2007 年 9 月 18 日より治験薬 1 日 1 回の投与を受けた。不明日（2010 年 8 月 17 日から 2010 年 10 月 18 日までの間と報告された），被験者は死亡した。治験担当医師によれば，死因の特定や，死亡に至った事象に関する情報の提供は不可能であった。死亡時の投与状況に関する情報は得られなかった。治験担当医師は，被験者の死亡は治験薬および治験手順との因果関係はなく，詳細不明の他の疾患に起因すると判断した。 治験依頼者は，本症例は，死因不明と報告された症例に関する社内手順に従い，治験薬との因果関係を否定できないものと判断した。これまでの治験依頼者の臨床評価に変更が生じるフォローアップ情報はなかった。本症例は追加情報が得られた際に再評価することとした。
	死因	死亡
	因果関係（治験担当医師の見解）	治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	治験薬との因果関係を否定できない
	病歴	不明
	併用薬	不明

4. IE3-99-02-035（EPHESUS）試験

治験の標題：急性心筋梗塞後の心不全患者を対象にエプレレノンの安全性および有効性を評価する多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検比較試験

4.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted] 他

治験実施施設：37 ヵ国 671 施設（カナダ，米国，アルゼンチン，ブラジル，チリ，コロンビア，メキシコ，ベネズエラ，ブルガリア，チェコ共和国，エストニア，ハンガリー，ポーランド，ルーマニア，ロシア連邦，スロバキア，ウクライナ，ベルギー，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，アイルランド，イタリア，オランダ，ノルウェー，ポルトガル，スペイン，スウェーデン，スイス，英国，オーストラリア，イスラエル，ニュージーランド，南アフリカ，大韓民国および台湾）

公表文献：

Pitt B, Williams GH, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Cardiovasc Drugs Ther 2001;15(1):79-87.

Spertus JA, Tooley JF, Jones P, Poston C, Mahoney E, Deedwania P, et al. Expanding the outcomes of clinical trials in heart failure: the quality of life and economic components of EPHESUS. Am Heart J 2002;143(4):636-42.

治験期間：1999 年 12 月 27 日～2002 年 11 月 30 日

開発段階：第 3 相

4.1.1. 目的

主要目的：

急性心筋梗塞後の心不全患者を対象に，標準治療に加えてエプレレノンを投与したときの全死亡，心血管死または心血管イベントによる入院（心不全，再発性急性心筋梗塞，脳卒中または心室性不整脈による入院）の発現率に及ぼす影響をプラセボと比較する。

全死亡は，以下の定義で判定したあらゆる死亡とした。

- 心血管死（心突然死，再発性急性心筋梗塞，心不全，脳卒中，動脈瘤または肺塞栓症を含むその他の心血管死）
- 敗血症，肺炎，癌を含む心血管死以外の死亡およびその他の心血管死以外の死亡
- 目撃者のいない死亡
- 原因不明の死亡

副次目的：

以下の項目に関して，エプレレノン群とプラセボ群を比較する。

- 心血管死
- 全死亡またはすべての入院
- 心血管死または非致死性の急性心筋梗塞

すべての入院は以下のように定義した：

- 心血管イベント（心不全，再発性急性心筋梗塞，脳卒中または心室性不整脈）による入院
- その他の心血管イベントによる入院
    - 心房粗動，心房細動，上室性頻脈
    - 安定狭心症または不安定狭心症
    - 末梢血管疾患，低血圧，待機的心血管手術などの心血管処置を含むその他の心血管イベントによる入院
- 心血管イベント以外による入院
    - 肺炎
    - 慢性閉塞性肺疾患
    - その他の肺疾患
    - 待機的手術
    - その他の心血管イベント以外による入院

その他の目的：

以下の項目に関して，エプレレノン群とプラセボ群を比較する。

- 心房細動または心房粗動の新規発症
- ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類
- クオリティオブライフ（QOL）

その他の評価項目は，致死性または非致死性の再発性急性心筋梗塞，致死性または非致死性脳卒中，早期血行再建術（急性心筋梗塞後 15～59 日以内）および後期血行再建術（急性心筋梗塞後 60 日以降）であった。

4.1.2. 治験デザイン

本試験は，心不全および左室機能不全を伴う急性心筋梗塞と診断された患者を対象に，エプレレノンの安全性および有効性をプラセボと比較する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，2 群，並行群間比較試験として実施した。急性心筋梗塞後 14 日以内にスクリーニングを実施し，急性心筋梗塞後 48 時間から 14 日までの間に無作為割り付けした。投与期間は死亡例が 1012 例に達するまでとした。本試験に必要な症例数は 6200 例，試験期間は約 2.5 年と推定された。

試験期間中，被験者は標準治療［アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，利尿薬，硝酸薬およびβ遮断薬を含む］を受けた。抗凝固薬，抗血小板薬または血栓溶解薬の併用投与は許容された。また，緊急の血管形成術または冠動脈バイパス術の施行も許容とした。

被験者はエプレレノン 25 mg 1 日 1 回（QD）またはプラセボ投与に無作為に割り付けられた。エプレレノン群は, 第 4 週に血清カリウム値が 5.0 mmol/L 未満であった場合, 50 mg QD に増量し, 第 4 週に血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以上であった場合, 第 5 週の血清カリウム値が 5.0 mmol/L 未満であれば 50 mg OD に増量した。この場合, 第 6 週の血清カリウム値を確認することとした。試験期間を通して投与量の調整は，直近の血清カリウム値に基づいて決定した[a]。

被験者は，スクリーニング時，ベースライン時（無作為割り付け時），第 1 週，第 4 週，3 ヵ月時, その後試験が終了するまで 3 ヵ月ごとに来院した。スクリーニング時に病歴, 心筋酵素, Killip 分類，再灌流までの時間（該当する場合），急性心筋梗塞および心不全を示す文書，左室駆出率（LVEF）を確認または測定し，妊娠可能な女性は血清妊娠検査を受けた。身体的検査および 12 誘導心電図はスクリーニング時および最終来院時（治験薬の中止時）に実施した。臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査および尿検査）はスクリーニング時，第 4 週，3 ヵ月時，6 ヵ月時, その後試験が終了するまで 6 ヵ月ごとに実施した。米国, カナダおよびブラジルの施設では, 尿中アルブミン／クレアチニン比の測定のため，第 4 週，6，12 および 18 ヵ月時に尿検体を採取した。DNA 分析のための追加の血液検体はスクリーニング時に任意で採取した。さらに，今後の生化学分析のための血液検体はスクリーニング時，第 4 週，9 ヵ月時および最終来院時に任意で採取した。バイタルサイン（坐位での心拍数および血圧），体重および NYHA 心機能分類は第 1 週，第 4 週，3 ヵ月時，その後 3 ヵ月ごとに評価した。有害事象および併用薬は来院ごとに確認した。無作為割り付けされたすべての被験者は本試験が終了するまで 3 ヵ月ごとに追跡した。

一部の施設では，QOL，母集団薬物動態，神経体液性因子，サイトカイン，コラーゲンマーカー，血管コンプライアンス，血漿中線維素溶解バランス，心臓リモデリングおよび心拍変動を評価した。

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

21 歳以上で，心不全，急性心筋梗塞（心筋酵素異常，12 誘導心電図による急性心筋梗塞の診断）および左室機能不全（心エコー検査，放射性核種血管造影または左室血管造影で LVEF が 40%以下）の臨床所見が認められた患者を無作為割り付けの適格例とした。糖尿病を有する場合は心不全の臨床所見は不問とした。

除外基準[b]

1. 弁膜疾患あるいは先天性心疾患が心不全の主原因である者

2. 臨床的に不安定な症状を有する者（例えば，低血圧をきたすコントロール不良の徐脈性あるいは頻脈性不整脈）

[a] Source: 総括報告書本文 6.4.1 項

[b] Source: 総括報告書本文 6.3.2 項

3. 緊急冠状動脈造影が必要になりそうな梗塞後狭心症を有する者。但し，臨床的に安定しており，胸痛を有さない者は無作為割り付け後，治療方針を決めるために待機的な動脈造影を受けることができる。

4. 無作為割り付け後，冠状動脈バイパス手術を受ける予定がある者[a]

5. 植込み式除細動器を装着している者

6. コントロール不良の低血圧を有する者（収縮期血圧が 90 mmHg 未満と定義）

7. カリウム保持性利尿薬またはスピロノラクトンの投与を受けている者。スピロノラクトンの投与を中止する場合は，治験薬初回投与時より少なくとも 72 時間前に中止しなければならない。

8. スクリーニング時の血清クレアチニンが 2.5 mg/dL（221 μmol/L）を超え，無作為割り付け前に 2.5 mg/dL 以下に低下しなかった者

9. スクリーニング時の血清カリウムが 5.0 mmol/L を超え，無作為割り付け前に 5.0 mmol/L 以下に低下しなかった者

10. 無作為割り付け前に心臓移植手術を待機中の者

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法・用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

Table 4-1. 治験薬およびロット番号（EPHESUS 試験）

薬剤名	用量	剤形	包装ロット
エプレレノン	25 mg	錠剤	602799，691601，709001
プラセボ		錠剤	602799，691601，709001

4.1.4.2. 用法・用量および投与期間

第 4 週までエプレレノン 25 mg またはプラセボを 1 日 1 回経口投与した。エプレレノン群は第 4 週に血清カリウム値が 5.0 mmol/L 未満であった場合，50 mg QD に増量し，第 4 週に血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以上であった場合，第 5 週の血清カリウム値が 5.0 mmol/L 未満であれば 50 mg QD に増量した。この場合，第 6 週の血清カリウム値を確認することとした。試験期間を通して投与量の調整は，Table 4-2 に示す直近の血清カリウム値に基づいて決定した[b]。

[a] 治験実施計画書改訂時（Amendment 9）に削除された。

[b] Source: 総括報告書本文 6.4.1 項

Table 4-2. 投与量の調整（EPHESUS 試験）

K^+ (mmol/L)	現在の投与	投与量の調整	調整後の投与
< 5.0	投与中断	増量	25 mg EOD
	25 mg EOD	増量	25 mg QD
	25 mg QD	増量	50 mg QD
	50 mg QD	継続	50 mg QD
5.0-5.4	投与中断	増量	25 mg EOD
	25 mg EOD	継続	25 mg EOD
	25 mg QD	継続	25 mg QD
	50 mg QD	継続	50 mg QD
5.5-5.9	投与中断	継続	投与なし
	25 mg EOD	減量	投与なし
	25 mg QD	減量	25 mg EOD
	50 mg QD	減量	25 mg QD
≥6.0	投与量は問わない	*	投与なし

Source: 総括報告書本文 Table 1
K^+=血清カリウム，EOD=隔日，QD=1日1回
*カリウム製剤の投与を受けている場合，カリウム製剤の投与は中止するが治験薬の投与は継続することとする。血清カリウム値の継続的な上昇がみられる場合，治験薬の投与は中止することとする。血清カリウム値の一過性の上昇の場合，治験薬の投与は中断することとする。

実投与期間は，エプレレノン群が平均 422.1 日（範囲：1～894 日），プラセボ群が平均 418.4 日（範囲：1～982 日）であった。

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 有効性の評価項目

主要評価項目：全死亡，心血管死または心血管イベントによる入院
副次評価項目：心血管死，全死亡またはすべての入院，心血管死または非致死性の急性心筋梗塞

その他の評価項目：心房細動または心房粗動の新規発症，NYHA 心機能分類，QOL，致死性または非致死性の再発性急性心筋梗塞，致死性または非致死性脳卒中，早期血行再建術および後期血行再建術

NYHA 心機能分類および QOL 以外のすべての評価項目は，独立したイベント判定委員会により判定された。

4.1.5.2. 安全性の評価項目

投与期間中に新規に発現した糖尿病，高カリウム血症，リビドー減退，インポテンス，女性化乳房，女性乳房痛，月経異常および尿酸上昇は，特に注目すべき事象とした。

有害事象は，治験薬の最終投与の 7 日後までに発現した有害事象を評価対象とした。また重篤な有害事象は，治験薬の最終投与の 30 日後までに収集された情報を評価対象とした[a]。

[a] Source: 統計解析計画書本文 2.3.4.1 項

4.1.6. 統計解析

4.1.6.1. 症例数の設定

本試験は約 6200 例を組み入れるよう計画された。6632 例（エプレレノン群 3319 例，プラセボ群 3313 例）が治験薬に無作為に割り付けられ，6608 例（エプレレノン群 3307 例，プラセボ群 3301 例）が治験薬の投与を受けた。

4.1.6.2. 解析対象集団

有効性の解析は，治験薬投与の有無にかかわらず，同意説明文書に署名し，治験薬に無作為に割り付けられたすべての被験者を対象とした。本集団を intent-to-treat（ITT）集団とした。これらの被験者から得られたデータのうち有効性の解析から除外したデータはなかった。治験実施計画書の遵守状況にかかわらず，各被験者のすべての来院時に得られたデータを有効性の解析に含めた。

安全性の解析は，治験薬に無作為に割り付けられ，二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とした。

4.1.6.3. 統計解析方法

全般的に，カテゴリ変数は頻度と割合を記述した。time-to-event 変数はイベント数および粗率を記述し，Kaplan-Meier 曲線で示した。連続変数は症例数，平均値，中央値，標準偏差および範囲を記述した。記述統計量は投与群別および適切な場合来院別に記述した。特に規定のない限り，推測統計は有意水準を 0.05 とした両側検定に基づいて実施した。全死亡については，有意水準 0.04 で投与群間差なしとする帰無仮説を検定した（中間解析のため調整される）。心血管死または心血管イベントによる入院については，有意水準 0.01 で帰無仮説を検定した。

有効性の主要評価項目および副次評価項目について，プラセボ群に対するエプレレノン群のハザード比[a]は地域で層別した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。ハザード比の 95%信頼区間についても提示した[b]。また，地域で層別した log-rank 検定で比較した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 4-3 に示した。6632 例（エプレレノン群 3319 例，プラセボ群 3313 例）が治験薬に無作為に割り付けられ，6608 例（エプレレノン群 3307 例，プラセボ群 3301 例）が治験薬の投与を受けた。被験者の大多数が試験終了時に生存していた。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，両群で同程度であった（エプレレノン群 16.0%，プラセボ群 14.9%）。最も多い中止理由は，被験者からの申し出であった（エプレレノン群 7.0%，プラセボ群 6.2%）。

[a] 有効性評価項目のハザード比の算出に関して，同一被験者に同一の評価項目に該当するイベントが複数回発現した場合は，イベントが発現するまでの時間は無作為割り付けからそのうち最初に起こったイベントまでの時間を用いた。

[b] Source: 総括報告書本文 6.7.1.3.1 項，6.7.1.3.2 項

Table 4-3. 被験者の内訳（EPHESUS 試験）

	エプレレノン (N=3319)	プラセボ (N=3313)
投与なし	12 (0.4)	12 (0.4)
死亡	4 (0.1)	5 (0.2)
生存	8 (0.2)	7 (0.2)
投与例	3307 (99.6)	3301 (99.6)
死亡	356 (10.7)	412 (12.4)
生存	2422 (73.0)	2395 (72.3)
追跡不能	1 (<0.1)	1 (<0.1)
中止例[a]	528 (16.0)	493 (14.9)
選択・除外基準違反	1 (<0.1)	3 (0.1)
治験実施計画書からの逸脱	65 (2.0)	53 (1.6)
スピロノラクトンの投与	32 (1.0)	44 (1.3)
有害な兆候または症状	144 (4.4)	142 (4.3)
治験参加前からの有害事象	0	1 (<0.1)
最終投与後7日以内の有害事象	3 (0.1)	6 (0.2)
カリウム値の上昇	35 (1.1)	23 (0.7)
治験管理上の理由	17 (0.5)	17 (0.5)
被験者からの申し出	231 (7.0)	204 (6.2)

Source: 総括報告書 Table T3.1, Table T3.2 例数 (%)

a. 中止例および各中止理由の被験者の割合は，投与例を分母として算出した。

人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 4-4 に示した。女性の body mass index（BMI）の平均値について, エプレレノン群とプラセボ群の間に統計的に有意な差がみられたが (p=0.007)，性別，平均年齢，人種，体重および身長には統計的に有意な差はみられなかった[a]。

[a] Source: 総括報告書本文 7.1.4 項

Table 4-4. 人口統計学的特性およびベースライン特性（EPHESUS 試験）

	エプレレノン (N=3319)	プラセボ (N=3313)
性別（例数，%）		
女性	939 (28.3)	979 (29.6)
男性	2380 (71.7)	2334 (70.4)
年齢（歳）（例数，%）		
<35	8 (0.2)	19 (0.6)
35−44	154 (4.6)	157 (4.7)
45−54	600 (18.1)	566 (17.1)
55−64	916 (27.6)	872 (26.3)
65−74	1025 (30.9)	989 (29.9)
>74	616 (18.6)	710 (21.4)
平均値（標準偏差）	63.7 (11.3)	64.2 (11.7)
範囲	31−94	22−93
人種（例数，%）		
白人	2995 (90.2)	2989 (90.2)
黒人	30 (0.9)	44 (1.3)
アジア人	36 (1.1)	32 (1.0)
ヒスパニック／ラテンアメリカ系アメリカ人	197 (5.9)	188 (5.7)
その他	61 (1.8)	60 (1.8)
体重（kg）		
女性	N=938	N=979
平均値（標準偏差）	71.3 (13.9)	70.1 (14.5)
範囲	40.0-126.6	38.0-155.7
男性	N=2380	N=2331
平均値（標準偏差）	81.3 (14.4)	81.0 (14.1)
範囲	44.5-163.0	42.0-154.0
身長（cm）		
女性	N=935	N=974
平均値（標準偏差）	159.3 (6.5)	159.7 (7.1)
範囲	136.0-177.8	132.0-193.0
男性	N=2374	N=2329
平均値（標準偏差）	172.5 (7.4)	172.4 (7.3)
範囲	128.0-198.0	124.0-210.8
BMI（kg/m^2）		
女性	N=935	N=974
平均値（標準偏差）	28.1 (5.1)	27.4 (5.3)
範囲	16.0-49.3	16.0-52.7
男性	N=2374	N=2328
平均値（標準偏差）	27.3 (4.3)	27.2 (4.1)
範囲	16.4-53.8	15.4-55.3
心不全治療薬[a]		
ACE阻害薬	2634 (79.4)	2643 (79.8)
ARB	75 (2.3)	82 (2.5)
β遮断薬	2318 (69.8)	2301 (69.5)
利尿薬（ループ）	1614 (48.6)	1674 (50.5)
利尿薬（その他）	223 (6.7)	189 (5.7)
ジギタリス製剤	423 (12.7)	434 (13.1)

Source: 総括報告書本文 Table 6，Table T6
BMI=body mass index，ACE=アンジオテンシン変換酵素，ARB=アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
a. 被験者は 1 つ以上の項目に含まれる。

4.2.2. 有効性の結果

主要評価項目である全死亡，心血管死または心血管イベントによる入院の結果を Table 4-5 に示した。これらの発現率はエプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意に低かった。

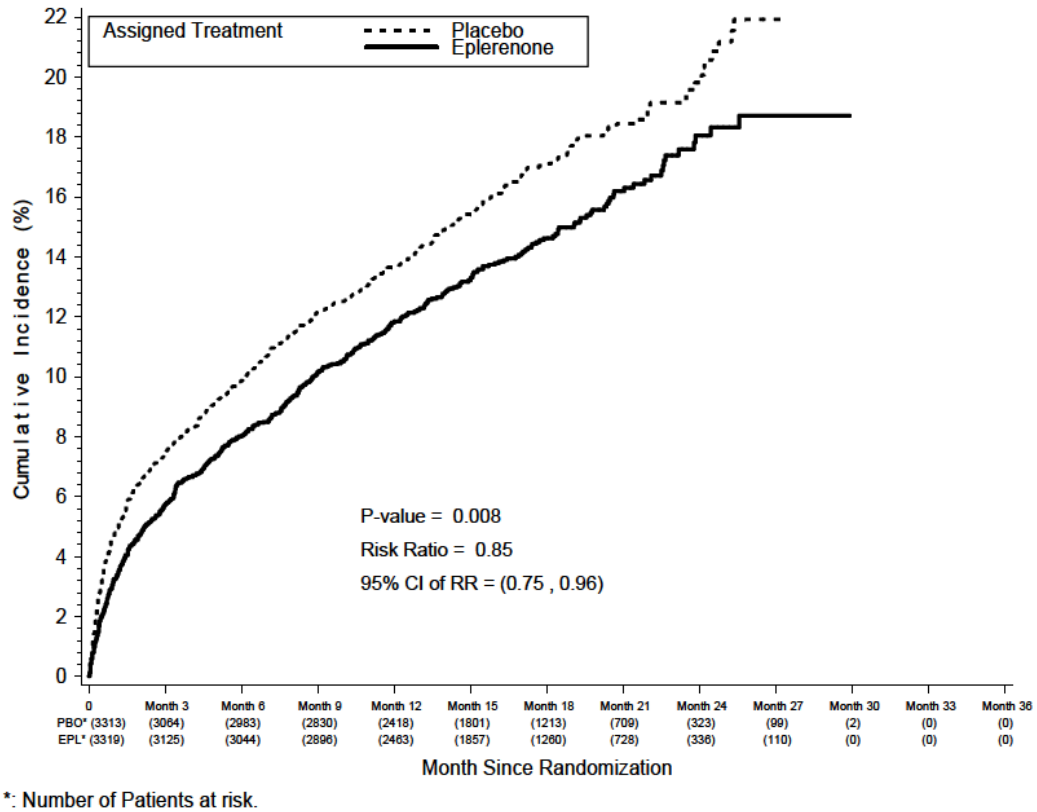
Table 4-5. 主要評価項目の結果（ITT 集団）（EPHESUS 試験）

	エプレレノン (N=3319) n (%)	プラセボ (N=3313) n (%)	ハザード比[a]	ハザード比の 95%信頼区間[b]	p値[c]
全死亡	478 (14.4)	554 (16.7)	0.85	(0.75, 0.96)	0.008
心血管死または心血管イベントによる入院	885 (26.7)	993 (30.0)	0.87	(0.79, 0.95)	0.002

Source: 総括報告書本文 Table 8
ITT=intent-to-treat
被験者は複数のカテゴリに分類されている場合がある。解析は，事象が最初に発現するまでの期間に基づいて実施した。
a. 地域で層別し，投与群を因子とした比例ハザードモデルに基づく。
b. Wald 型の 95%信頼区間
c. 地域で層別した time-to-event 分布の同等性に関する log-rank 検定に基づく。

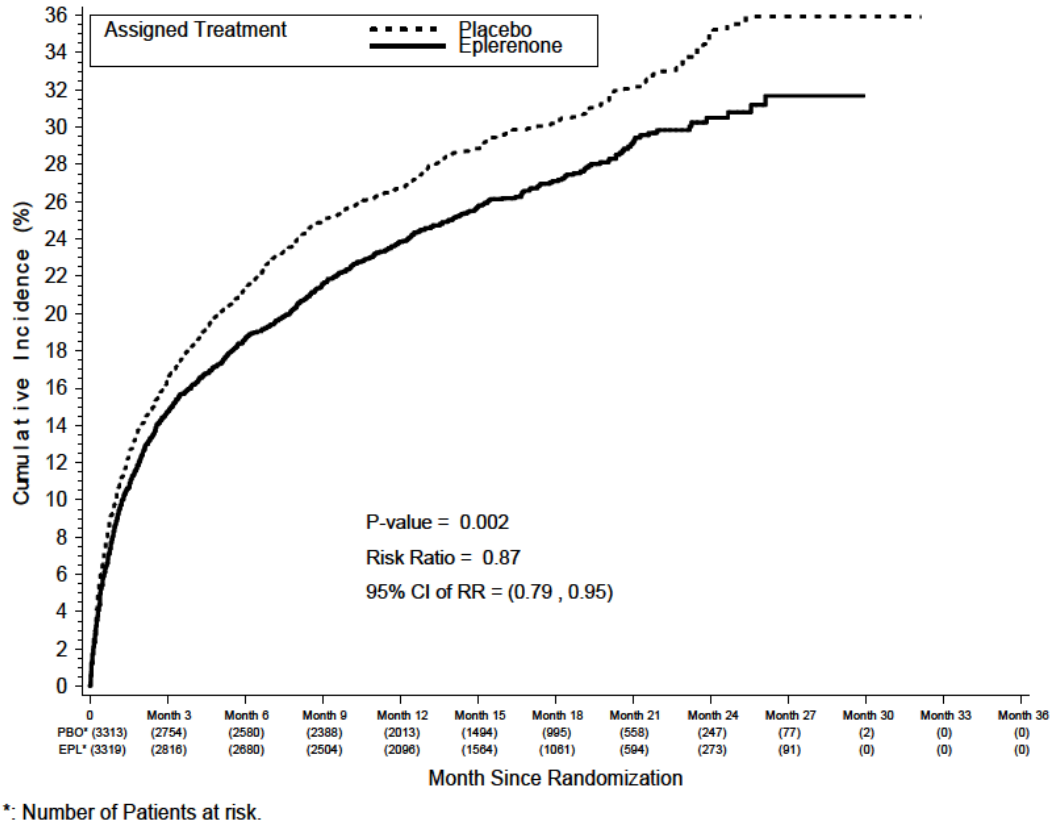
全死亡の Kaplan-Meier プロットを Figure 4-1 に，心血管死または心血管イベントによる入院の Kaplan-Meier プロットを Figure 4-2 に示した。

Figure 4-1. 全死亡の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団）（EPHESUS 試験）



Source: 総括報告書本文 Figure 2
ITT= intent-to-treat

Figure 4-2. 心血管死または心血管イベントによる入院の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団）（EPHESUS 試験）



Source: 総括報告書本文 Figure 3
ITT= intent-to-treat

副次評価項目である心血管死，全死亡またはすべての入院，心血管死または非致死性の急性心筋梗塞の結果を Table 4-6 に示した。これらの発現率はエプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意に低かった。

Table 4-6. 副次評価項目の結果（ITT 集団）（EPHESUS 試験）

	エプレレノン (N=3319) n (%)	プラセボ (N=3313) n (%)	ハザード比[a]	ハザード比の 95%信頼区間[b]	p値[c]
心血管死	407 (12.3)	483 (14.6)	0.83	(0.72, 0.94)	0.005
全死亡またはすべての入院	1730 (52.1)	1829 (55.2)	0.92	(0.86, 0.98)	0.016
心血管死または非致死性の急性心筋梗塞	585 (17.6)	667 (20.1)	0.86	(0.77, 0.96)	0.009

Source: 総括報告書本文 Table 11
ITT=intent-to-treat
被験者は複数のカテゴリに分類されている場合がある。解析は，事象が最初に発現するまでの期間に基づいて実施した。
a. 地域で層別し，投与群を因子とした比例ハザードモデルに基づく。
b. Wald 型の 95%信頼区間
c. 地域で層別した time-to-event 分布の同等性に関する log-rank 検定に基づく。

その他の評価項目である，心房細動または心房粗動の新規発症，致死性または非致死性の再発性急性心筋梗塞，致死性または非致死性脳卒中，早期血行再建術（急性心筋梗塞後 15～59 日以内）および後期血行再建術（急性心筋梗塞後 60 日以降）の結果を Table 4-7 に，NYHA 心機能分類の結果を Table 4-8 に示した。

心房細動または心房粗動の新規発症，致死性または非致死性の再発性急性心筋梗塞，致死性または非致死性脳卒中，早期血行再建術および後期血行再建術の発現率について，エプレレノン群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

NYHA 心機能分類がベースラインから「改善した」または「変化しなかった」被験者の割合は，エプレレノン群（75.3%）でプラセボ群（71.3%）に比べて統計的に有意に高かった（p<0.001）。

Table 4-7. その他の評価項目の結果（ITT 集団）（EPHESUS 試験）

	エプレレノン (N=3319)		プラセボ (N=3313)		ハザード比[a]	ハザード比の 95%信頼区間[b]	p値[c]
	n (%)	件数	n (%)	件数			
心房細動または心房粗動の新規発症	87 (2.6)	87	100 (3.0)	100	0.85	(0.64, 1.14)	0.274
致死性または非致死性の再発性急性心筋梗塞	293 (8.8)	389	313 (9.4)	410	0.92	(0.79, 1.08)	0.328
致死性または非致死性脳卒中	91 (2.7)	118	77 (2.3)	106	1.16	(0.85, 1.57)	0.343
早期血行再建術	34 (1.0)	34	47 (1.4)	48	0.71	(0.46, 1.11)	0.132
後期血行再建術	91 (2.7)	96	103 (3.1)	109	0.86	(0.65, 1.14)	0.301

Source: 総括報告書本文 Table 15
ITT=intent-to-treat
被験者は複数のカテゴリに分類されている場合がある。
a. 地域で層別し，投与群を因子とした比例ハザードモデルに基づく。
b. Wald 型の 95%信頼区間
c. 地域で層別した生存曲線の同等性に関する log-rank 検定に基づく。

Table 4-8. NYHA 心機能分類の結果（ITT 集団）（EPHESUS 試験）

NYHA 心機能分類	エプレレノン (N=3319) n (%)	プラセボ (N=3313) n (%)	p値[a]
ベースライン[b]			
クラスI	924 (29.3)	940 (29.9)	
クラスII	1650 (52.4)	1629 (51.8)	
クラスIII	520 (16.5)	529 (16.8)	
クラスIV	57 (1.8)	46 (1.5)	
ベースラインからの変化			<0.001
悪化	779 (24.7)	902 (28.7)	
変化なし	1582 (50.2)	1527 (48.6)	
改善	790 (25.1)	715 (22.7)	
欠測例[c]	168	169	

Source: 総括報告書本文 Table 16
CMH= Cochran-Mantel-Haenszel，ITT=intent-to-treat，NYHA=ニューヨーク心臓協会
「改善」は NYHA 心機能分類クラスの 1 以上の減少，「悪化」は NYHA 心機能分類クラスの 1 以上の増加または死亡と定義した。ベースライン時の NYHA 心機能分類の評価が欠測している被験者およびフォローアップ終了時に生存しているがベースライン後の NYHA 心機能分類の評価が欠測している被験者は，本解析から除外した。
a. 地域で層別した CMH 行平均スコアの検定に基づく。
b. 第 1 週の評価に基づく。
c. NYHA 心機能分類のベースライン時の評価またはベースライン後の評価が欠測している被験者，もしくは無作為化後 10 日以内に死亡しベースライン時の評価が欠測している被験者

QOL の結果については，Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）スコアの改善割合を Table 4-9 に示した。KCCQ スコアの改善割合について，エプレレノン群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

Table 4-9. KCCQ スコアの改善割合（EPHESUS 試験）

	エプレレノン (N=1130) n (%)	プラセボ (N=1138) n (%)	p値[a]
第4週	423 (49.6)	427 (48.1)	0.6836
12ヵ月	416 (53.7)	423 (51.5)	

Source: 総括報告書 Appendix 1.20 本文 Table 5
KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire，QOL=クオリティオブライフ
無作為化された被験者のうち，ベースライン時およびベースライン後のスコアを 1 つ以上有する被験者を解析対象とした。いくつかの国では，バリデートされた QOL 質問票が利用可能となる前に本試験に参加していたため，バリデートされた QOL 質問票が利用可能となった後に組み入れられた被験者を解析対象とした（Source: 総括報告書 Appendix 1.20 本文 4.2 項）。
本解析では，心血管死の場合「改善なし」と取り扱い，心血管死以外の死亡の場合，ベースライン後の最終スコアを使用し，その他の欠測スコアは多重代入法を用いて補完した（Source: 総括報告書 Appendix 1.20 本文 6.4.7 項）。
a.一般化推定方程式を用い，地域を調整した反復測定ロジスティック回帰による，12 ヵ月時までの全体的な投与効果の p 値

地域，人口統計学的特性，ベースラインのバイタルサイン，ベースラインの臨床検査値，既往歴またはベースラインの併用薬にかかわらず，エプレレノン 25～50 mg QD の有効性が示された。

4.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 4-10 に示した。因果関係を問わない有害事象の発現率はエプレレノン群で 78.9%，プラセボ群で 79.5%であり，投与群間に統計的に有意な差は認められなかった[a]。

Table 4-10. 有害事象の要約（EPHESUS 試験）

	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
有害事象	2608 (78.9)	2623 (79.5)
重篤な有害事象	1604 (48.5)	1689 (51.2)
有害事象による投与中止	163 (4.9)	155 (4.7)

例数（%）

4.2.3.1. 有害事象

いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められたまたは投与群間に統計的に有意な差（$p \leq 0.05$）が認められた因果関係を問わない有害事象を Table 4-11 に示した。一般的に心不全と関連がある呼吸器系障害のうち，咳嗽，呼吸困難および肺炎の発現率はエプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意に低かった（$p \leq 0.033$）[a]。

高カリウム血症を発現した被験者の割合は，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった［血清カリウム値>5.5 mmol/L（エプレレノン群 15.6%，プラセボ群 11.2%），≥6.0 mmol/L（エプレレノン群 5.5%，プラセボ群 3.9%），2 回以上連続で>5.5 mmol/L（エプレレノン群 3.0%，プラセボ群 1.7%）］[b]。低カリウム血症（血清カリウム値<3.5 mmol/L）を発現した被験者の割合は，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意に低かった（エプレレノン群 8.4%，プラセボ群 13.1%）[b]。特に注目すべきその他の事象の発現率については，エプレレノン群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

[a] Source: 総括報告書本文 7.4.1.2 項

[b] 有害事象として報告された高カリウム血症の発現率とは異なる。

[b] 有害事象として報告された低カリウム血症の発現率とは異なる。

Table 4-11. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められたまたは投与群間に統計的に有意な差[a]が認められた因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
有害事象発現例	2608 (78.9)	2623 (79.5)
自律神経系障害		
体位性低血圧	24 (0.7)	11 (0.3)
失神	71 (2.1)	58 (1.8)
一般的全身障害		
無力症	89 (2.7)	68 (2.1)
背部痛	91 (2.8)	95 (2.9)
非心臓性胸痛	213 (6.4)	206 (6.2)
末梢性浮腫	87 (2.6)	110 (3.3)
疲労	95 (2.9)	91 (2.8)
発熱	67 (2.0)	65 (2.0)
事故による外傷	50 (1.5)	69 (2.1)
末梢性疼痛	62 (1.9)	68 (2.1)
突然死	116 (3.5)	177 (5.4)
心・血管障害（一般）		
心不全	376 (11.4)	460 (13.9)
左心不全	153 (4.6)	194 (5.9)
不安定狭心症	305 (9.2)	315 (9.5)
中枢・末梢神経系障害		
痙攣	2 (<0.1)	9 (0.3)
浮動性めまい	214 (6.5)	197 (6.0)
頭痛	126 (3.8)	119 (3.6)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	15 (0.5)	5 (0.2)
消化管障害		
腹痛	97 (2.9)	103 (3.1)
便秘	98 (3.0)	92 (2.8)
下痢	115 (3.5)	113 (3.4)
消化不良	129 (3.9)	120 (3.6)
胃食道逆流	17 (0.5)	6 (0.2)
悪心	139 (4.2)	133 (4.0)
膵炎	18 (0.5)	5 (0.2)
歯の障害	12 (0.4)	28 (0.8)
嘔吐	76 (2.3)	59 (1.8)
心拍数・心リズム障害		
心室性不整脈	73 (2.2)	73 (2.2)
心房細動	150 (4.5)	161 (4.9)
心室性頻脈	70 (2.1)	63 (1.9)
代謝・栄養障害		
高コレステロール血症	102 (3.1)	119 (3.6)
高血糖	67 (2.0)	79 (2.4)
高カリウム血症	113 (3.4)	66 (2.0)
高尿酸血症	87 (2.6)	111 (3.4)
低血糖症	20 (0.6)	35 (1.1)
低カリウム血症	15 (0.5)	49 (1.5)
ケトーシス	9 (0.3)	1 (<0.1)
筋・骨格系障害		
関節痛	71 (2.1)	89 (2.7)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害		

Table 4-11. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められたまたは投与群間に統計的に有意な差[a]が認められた因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
狭心症	459 (13.9)	415 (12.6)
冠動脈疾患	100 (3.0)	91 (2.8)
心筋梗塞	267 (8.1)	270 (8.2)
血小板・出血疑血障害		
下肢動脈血栓症	13 (0.4)	3 (<0.1)
精神障害		
錯乱	6 (0.2)	16 (0.5)
うつ病	48 (1.5)	66 (2.0)
不眠症	88 (2.7)	105 (3.2)
赤血球障害		
貧血	115 (3.5)	98 (3.0)
抵抗機構障害		
敗血症	18 (0.5)	5 (0.2)
呼吸器系障害		
気管支炎	111 (3.4)	137 (4.2)
咳嗽	167 (5.0)	207 (6.3)
呼吸困難	243 (7.3)	307 (9.3)
肺炎	92 (2.8)	123 (3.7)
上気道感染	156 (4.7)	171 (5.2)
泌尿器系障害		
BUN増加	52 (1.6)	32 (1.0)
クレアチニン増加	81 (2.4)	51 (1.5)
血尿	70 (2.1)	55 (1.7)
腎機能異常	96 (2.9)	79 (2.4)
腎臓痛	2 (<0.1)	9 (0.3)
尿路感染	111 (3.4)	113 (3.4)
血管（心臓外）障害		
脳血管障害	103 (3.1)	101 (3.1)
静脈瘤	10 (0.3)	1 (<0.1)

Source: 総括報告書本文 Table 19 例数（%）

BUN=血中尿素窒素，J-ART= Japanese-Adverse Reaction Terminology，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

a. フィッシャーの正確確率検定に基づく（$p \leq 0.05$）。

4.2.3.2. 死亡

有効性の評価項目である全死亡はエプレレノン群 478 例，プラセボ群 554 例で報告された[a]。評価項目以外の死亡[b]は 10 例（エプレレノン 6 例，プラセボ 4 例）で報告された。これらの評価項目以外の死亡はイベント判定委員会による判定は受けなかった[c]。

4.2.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象はエプレレノン群 1604 例（48.5%），プラセボ群 1689 例（51.2%）で認められた[d]。

いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められたまたは投与群間に統計的に有意な差が認められた重篤な有害事象を Table 4-12 に示した。重篤な有害事象の大部分は死亡や入院などの評価項目イベントであった[e]。

[a] Source: 総括報告書 Table T8.1

[b] 評価項目以外のイベントは 2002 年 8 月 30 日以降に発現し，二重盲検下での治験薬の最終投与後 30 日以内に発現したものと定義した。

[c] Source: 総括報告書本文 7.4.2.1 項

[d] Source: 総括報告書 Table T18.1.2

[e] Source: 総括報告書本文 7.4.2.2 項

Table 4-12. いずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められたまたは投与群間に統計的に有意な差[a]が認められた重篤な有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
重篤な有害事象発現例	1604 (48.5)	1689 (51.2)
自律神経系障害		
高血圧増悪	11 (0.3)	25 (0.8)
低血圧	25 (0.8)	32 (1.0)
失神	46 (1.4)	37 (1.1)
一般的全身障害		
非心臓性胸痛	76 (2.3)	74 (2.2)
事故による外傷	7 (0.2)	19 (0.6)
突然死	123 (3.7)	184 (5.6)
心・血管障害（一般）		
心不全	324 (9.8)	383 (11.6)
左心不全	144 (4.4)	176 (5.3)
不安定狭心症	279 (8.4)	283 (8.6)
心拍数・心リズム障害		
心停止	38 (1.1)	46 (1.4)
心房細動	68 (2.1)	79 (2.4)
心室細動	35 (1.1)	34 (1.0)
心室性頻脈	51 (1.5)	45 (1.4)
代謝・栄養障害		
脱水	15 (0.5)	5 (0.2)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害		
狭心症	190 (5.7)	184 (5.6)
冠動脈疾患	89 (2.7)	80 (2.4)
心筋梗塞	271 (8.2)	276 (8.4)
心膜炎	6 (0.2)	24 (0.7)
血小板・出血疑血障害		
下肢動脈血栓症	11 (0.3)	2 (<0.1)
呼吸器系障害		
呼吸困難	71 (2.1)	97 (2.9)
肺炎	49 (1.5)	82 (2.5)
泌尿器系障害		
クレアチニン増加	9 (0.3)	1 (<0.1)
腎盂腎炎	6 (0.2)	0
腎機能異常	41 (1.2)	29 (0.9)
血管（心臓外）障害		
脳血管障害	91 (2.8)	90 (2.7)

Source: 総括報告書本文 Table 20 例数（%）
J-ART= Japanese-Adverse Reaction Terminology，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。
a. フィッシャーの正確確率検定に基づく（$p \leq 0.05$）。

また，因果関係を否定できない重篤な有害事象を Table 4-13 に示した。

Table 4-13. 因果関係を否定できない重篤な有害事象（EPHESUS試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)		プラセボ (N=3301)	
重篤な有害事象発現例	158	(4.8)	107	(3.2)
適用部位障害	1	(<0.1)	0	
皮膚壊死	1	(<0.1)	0	
自律神経系障害	20	(0.6)	13	(0.4)
高血圧増悪	1	(<0.1)	2	(<0.1)
低血圧	10	(0.3)	4	(0.1)
体位性低血圧	1	(<0.1)	1	(<0.1)
蒼白	1	(<0.1)	0	
失神寸前の状態	3	(<0.1)	3	(<0.1)
失神	6	(0.2)	3	(<0.1)
一般的全身障害	19	(0.6)	13	(0.4)
アレルギー反応	0		1	(<0.1)
アナフィラキシー様反応	2	(<0.1)	0	
無力症	1	(<0.1)	0	
非心臓性胸痛	3	(<0.1)	2	(<0.1)
悪寒	1	(<0.1)	0	
死亡NOS	1	(<0.1)	0	
浮腫	1	(<0.1)	0	
全身性浮腫	1	(<0.1)	0	
末梢性浮腫	1	(<0.1)	0	
発熱	1	(<0.1)	0	
倦怠感	2	(<0.1)	0	
突然死	6	(0.2)	10	(0.3)
心・血管障害（一般）	17	(0.5)	15	(0.5)
心不全	8	(0.2)	12	(0.4)
左心不全	5	(0.2)	1	(<0.1)
循環不全	1	(<0.1)	0	
不安定狭心症	3	(<0.1)	2	(<0.1)
中枢・末梢神経系障害	10	(0.3)	5	(0.2)
浮動性めまい	8	(0.2)	3	(<0.1)
片麻痺	0		1	(<0.1)
感覚鈍麻	0		1	(<0.1)
錯感覚	1	(<0.1)	0	
回転性めまい	1	(<0.1)	0	
女性	(N=937)		(N=975)	
女性生殖（器）障害	1	(0.1)	1	(0.1)
乳房新生物	0		1	(0.1)
女性乳房の悪性新生物	1	(0.1)	0	
男性	(N=2370)		(N=2326)	
男性生殖（器）障害	5	(0.2)	3	(0.1)
女性化乳房	4	(0.2)	1	(<0.1)
勃起不全	1	(<0.1)	2	(<0.1)
内分泌障害	2	(<0.1)	1	(<0.1)
甲状腺腫	0		1	(<0.1)
甲状腺機能亢進症	2	(<0.1)	0	
消化管障害	12	(0.4)	12	(0.4)
腹痛	1	(<0.1)	3	(<0.1)
便秘	0		1	(<0.1)
下痢	2	(<0.1)	2	(<0.1)
憩室	1	(<0.1)	1	(<0.1)
消化不良	2	(<0.1)	1	(<0.1)

Table 4-13. 因果関係を否定できない重篤な有害事象（EPHESUS試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)		プラセボ (N=3301)	
胃潰瘍	1	(<0.1)	1	(<0.1)
胃炎	3	(<0.1)	1	(<0.1)
胃腸炎	0		1	(<0.1)
胃腸出血	0		1	(<0.1)
悪心	0		1	(<0.1)
膵炎	2	(<0.1)	0	
聴覚・前庭障害	1	(<0.1)	0	
迷路障害	1	(<0.1)	0	
心拍数・心リズム障害	12	(0.4)	11	(0.3)
心房性不整脈	1	(<0.1)	0	
心室性不整脈	1	(<0.1)	1	(<0.1)
房室ブロック	1	(<0.1)	0	
徐脈	2	(<0.1)	0	
心停止	3	(<0.1)	4	(0.1)
心房細動	3	(<0.1)	0	
心室細動	1	(<0.1)	2	(<0.1)
心室性頻脈	3	(<0.1)	4	(0.1)
肝臓・胆管系障害	5	(0.2)	5	(0.2)
ビリルビン血症	1	(<0.1)	0	
胆嚢炎	2	(<0.1)	1	(<0.1)
胆石症	1	(<0.1)	0	
肝炎	1	(<0.1)	0	
胆汁うっ滞性肝炎	0		1	(<0.1)
肝細胞損傷	0		1	(<0.1)
GGT増加	0		1	(<0.1)
血清GOT増加	1	(<0.1)	2	(<0.1)
血清GPT増加	1	(<0.1)	2	(<0.1)
代謝・栄養障害	29	(0.9)	10	(0.3)
アシドーシス	2	(<0.1)	0	
クレアチンホスホキナーゼ増加	0		1	(<0.1)
脱水	5	(0.2)	0	
糖尿病増悪	1	(<0.1)	0	
水分過負荷	0		1	(<0.1)
痛風	0		2	(<0.1)
高カリウム血症	18	(0.5)	5	(0.2)
低ナトリウム血症	3	(<0.1)	0	
LDH増加	0		1	(<0.1)
体重増加	1	(<0.1)	0	
筋・骨格系障害	1	(<0.1)	0	
骨障害	1	(<0.1)	0	
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	14	(0.4)	11	(0.3)
狭心症	4	(0.1)	6	(0.2)
冠動脈疾患	1	(<0.1)	1	(<0.1)
冠動脈閉塞	0		1	(<0.1)
心筋梗塞	9	(0.3)	4	(0.1)
心筋虚血	0		1	(<0.1)
新生物（腫瘍）	4	(0.1)	2	(<0.1)
癌	1	(<0.1)	1	(<0.1)
新生物	3	(<0.1)	2	(<0.1)
血小板・出血凝血障害	6	(0.2)	2	(<0.1)
肺塞栓症	1	(<0.1)	0	

Table 4-13. 因果関係を否定できない重篤な有害事象（EPHESUS試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)		プラセボ (N=3301)	
腹膜腔出血	1	(<0.1)	0	
プロトロンビン減少	1	(<0.1)	0	
紫斑	0		1	(<0.1)
血小板減少症	3	(<0.1)	0	
血栓症	0		1	(<0.1)
精神障害	2	(<0.1)	1	(<0.1)
うつ病	0		1	(<0.1)
精神病	1	(<0.1)	0	
思考異常	1	(<0.1)	0	
赤血球障害	5	(0.2)	2	(<0.1)
貧血	2	(<0.1)	1	(<0.1)
直接クームス試験陽性溶血性貧血	1	(<0.1)	0	
正球性貧血	1	(<0.1)	0	
血液量減少症	1	(<0.1)	1	(<0.1)
呼吸器系障害	11	(0.3)	6	(0.2)
気管支炎	1	(<0.1)	0	
咳嗽	0		1	(<0.1)
呼吸困難	6	(0.2)	5	(0.2)
胸水	1	(<0.1)	1	(<0.1)
肺炎	2	(<0.1)	1	(<0.1)
呼吸停止	2	(<0.1)	0	
皮膚・皮膚付属器障害	8	(0.2)	8	(0.2)
脱毛症	1	(<0.1)	0	
皮膚炎	0		3	(<0.1)
そう痒症	0		2	(<0.1)
発疹	3	(<0.1)	0	
紅斑性皮疹	1	(<0.1)	3	(<0.1)
皮膚障害	0		1	(<0.1)
多汗	2	(<0.1)	0	
蕁麻疹	1	(<0.1)	0	
泌尿器系障害	26	(0.8)	7	(0.2)
BUN増加	2	(<0.1)	0	
クレアチニン増加	7	(0.2)	1	(<0.1)
糸球体腎炎	1	(<0.1)	0	
腎炎	1	(<0.1)	0	
急性腎不全	2	(<0.1)	0	
腎機能異常	18	(0.5)	5	(0.2)
尿閉	0		1	(<0.1)
尿路感染	0		1	(<0.1)
血管（心臓外）障害	7	(0.2)	7	(0.2)
脳出血	1	(<0.1)	0	
脳血管障害	4	(0.1)	7	(0.2)
壊疽	1	(<0.1)	0	
血管炎	1	(<0.1)	0	
白血球・網内系障害	1	(<0.1)	0	
好酸球増加症	1	(<0.1)	0	

Source: EPHESUS_Additional Analyses（5.3.5.4.4）Table T18.1.2C 例数（%）

NOS=not otherwise specified，GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ，GOT=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，GPT=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，LDH=乳酸脱水素酵素，BUN=血中尿素窒素，J-ART= Japanese-Adverse Reaction Terminology，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology，器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

4.2.3.4. 有害事象による投与中止

いずれかの投与群で0.2%以上の被験者に認められた投与中止に至った有害事象をTable 4-14に示した。有害事象により投与を中止した被験者の割合は，エプレレノン群（4.9%）とプラセボ群（4.7%）で同程度であった。

Table 4-14. いずれかの投与群で 0.2%以上の被験者に認められた投与中止に至った有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
有害事象による投与中止例	163 (4.9)	155 (4.7)
自律神経系障害		
低血圧	7 (0.2)	2 (<0.1)
心・血管障害（一般）		
心不全	12 (0.4)	27 (0.8)
左心不全	7 (0.2)	6 (0.2)
中枢・末梢神経系障害		
浮動性めまい	6 (0.2)	2 (<0.1)
消化管障害		
下痢	8 (0.2)	5 (0.2)
消化不良	0	6 (0.2)
悪心	7 (0.2)	3 (<0.1)
代謝・栄養障害		
高カリウム血症	22 (0.7)	10 (0.3)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害		
心筋梗塞	13 (0.4)	7 (0.2)
呼吸器系障害		
呼吸困難	5 (0.2)	4 (0.1)
泌尿器系障害		
腎機能異常	13 (0.4)	13 (0.4)
血管（心臓外）障害		
脳血管障害	12 (0.4)	8 (0.2)

Source: 総括報告書本文 Table 21　例数（%）
J-ART= Japanese-Adverse Reaction Terminology，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

4.2.3.5. バイタルサイン，臨床検査およびその他の検査

今回の被験者集団において，バイタルサイン，身体的検査および心電図を含むその他の安全性の結果について，特筆すべき事項は認められなかった。

血液学的検査および血液生化学的検査値のベースラインからの平均変化量について，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

4.3. 結論

標準治療を受けており，心不全および左室機能不全を伴う急性心筋梗塞と診断された患者を対象に，エプレレノン 25～50 mg QD の安全性および有効性を検討した今回のプラセボ対照試験の結果は以下のとおりである。

- 全死亡，心血管死または心血管イベントによる入院の発現率は，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意に低かった。

- 心血管死, 全死亡またはすべての入院, 心血管死または非致死性の急性心筋梗塞の発現率は, エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意に低かった。

- その他の評価項目［心房細動または心房粗動の新規発症，致死性または非致死性の再発性急性心筋梗塞，致死性または非致死性脳卒中，早期血行再建術および後期血行再建術］の発現率について，エプレレノン群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

- NYHA 心機能分類がベースラインから「改善した」または「変化しなかった」被験者の割合は，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった。

- 地域，人口統計学的特性，ベースラインのバイタルサイン，ベースラインの臨床検査値，既往歴またはベースラインの併用薬にかかわらず，標準治療を受けており，心不全および左室機能不全を伴う急性心筋梗塞と診断された患者において, エプレレノンの有効性が示された。

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体的検査および心電図の結果から，エプレレノンは安全かつ忍容性は良好であることが示された。

- エプレレノンはその作用機序から予測されるとおり，血清カリウム値を上昇させた。高カリウム血症を発現した被験者の割合は，エプレレノン群でプラセボ群に比べて統計的に有意に高く，低カリウム血症を発現した被験者の割合は統計的に有意に低かった。高カリウム血症により死亡した患者はエプレレノン群では認められず，プラセボ群では 1 名に認められた。

- 特に注目すべき性ホルモン関連事象（リビドー減退，インポテンス，女性化乳房，女性乳房痛および月経異常）の発現率について，エプレレノン群とプラセボ群の間に統計的に有意な差は認められなかった。

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
有害事象発現例	2608 (78.9)	2623 (79.5)
適用部位障害	29 (0.9)	43 (1.3)
動脈穿刺部位斑状出血	0	1 (<0.1)
動脈穿刺部位血腫	3 (<0.1)	8 (0.2)
動脈穿刺部位出血	1 (<0.1)	0
カテーテル合併症	0	2 (<0.1)
蜂巣炎	11 (0.3)	21 (0.6)
接触性皮膚炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
埋込み合併症	3 (<0.1)	6 (0.2)
注射部位血腫	1 (<0.1)	0
注射部位炎症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
注射部位壊死	1 (<0.1)	0
注射部位疼痛	2 (<0.1)	1 (<0.1)
注射部位反応	5 (0.2)	0
注射部位腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)
外耳炎	0	2 (<0.1)
皮膚壊死	3 (<0.1)	0
皮膚小結節	1 (<0.1)	0
自律神経系障害	293 (8.9)	293 (8.9)
高血圧性脳症	0	2 (<0.1)
緑内障	3 (<0.1)	5 (0.2)
高血圧	33 (1.0)	35 (1.1)
高血圧増悪	44 (1.3)	64 (1.9)
肺高血圧症	0	1 (<0.1)
低血圧	119 (3.6)	109 (3.3)
体位性低血圧	24 (0.7)	11 (0.3)
イレウス	2 (<0.1)	2 (<0.1)
口内乾燥	8 (0.2)	11 (0.3)
蒼白	3 (<0.1)	1 (<0.1)
失神寸前の状態	14 (0.4)	11 (0.3)
直腸痛	2 (<0.1)	1 (<0.1)
失神	71 (2.1)	58 (1.8)
しぶり	0	1 (<0.1)
血管拡張	0	1 (<0.1)
一般的全身障害	872 (26.4)	909 (27.5)
腹部腫脹	3 (<0.1)	0
異常漿液性創部ドレナージ	0	2 (<0.1)
アレルギー反応	50 (1.5)	57 (1.7)
アレルギー増悪	0	1 (<0.1)
アナフィラキシーショック	0	1 (<0.1)
アナフィラキシー様反応	3 (<0.1)	1 (<0.1)
腹水	6 (0.2)	6 (0.2)
無力症	89 (2.7)	68 (2.1)
背部痛	91 (2.8)	95 (2.9)
骨痛	3 (<0.1)	1 (<0.1)
非心臓性胸痛	213 (6.4)	206 (6.2)
悪寒	4 (0.1)	3 (<0.1)
嚢胞NOS	6 (0.2)	3 (<0.1)
死亡NOS	2 (<0.1)	3 (<0.1)
深部胸骨創感染	0	1 (<0.1)
浮腫	7 (0.2)	3 (<0.1)

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
全身性浮腫	17 (0.5)	16 (0.5)
末梢性浮腫	87 (2.6)	110 (3.3)
ESR亢進	2 (<0.1)	0
顔面浮腫	12 (0.4)	7 (0.2)
疲労	95 (2.9)	91 (2.8)
発熱	67 (2.0)	65 (2.0)
肉芽腫病変	0	2 (<0.1)
口臭	2 (<0.1)	0
熱耐性低下	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血液学的効果詳細不明	0	1 (<0.1)
ほてり	6 (0.2)	4 (0.1)
低体温	1 (<0.1)	0
インフルエンザ様症候群	46 (1.4)	41 (1.2)
事故による外傷	50 (1.5)	69 (2.1)
臨床検査異常	7 (0.2)	5 (0.2)
倦怠感	19 (0.6)	11 (0.3)
多臓器不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)
鼻茸	1 (<0.1)	2 (<0.1)
虚血性壊死	1 (<0.1)	0
過量投与	1 (<0.1)	4 (0.1)
疼痛	31 (0.9)	21 (0.6)
末梢性疼痛	62 (1.9)	68 (2.1)
術後切開部位痛	20 (0.6)	17 (0.5)
術後組織腫脹	0	1 (<0.1)
予定されていた手術	14 (0.4)	21 (0.6)
レスパイトケア	28 (0.8)	24 (0.7)
悪寒	2 (<0.1)	0
血清薬物濃度増加	3 (<0.1)	1 (<0.1)
胸骨創感染	8 (0.2)	4 (0.1)
突然死	116 (3.5)	177 (5.4)
表在性胸骨創感染	1 (<0.1)	1 (<0.1)
耐性低下	1 (<0.1)	0
治験薬以外による毒性	4 (0.1)	5 (0.2)
輸血反応	1 (<0.1)	1 (<0.1)
治験薬投与後の手術	19 (0.6)	19 (0.6)
離脱症候群	0	2 (<0.1)
創離開	2 (<0.1)	2 (<0.1)
非胸骨創感染	10 (0.3)	11 (0.3)
心・血管障害（一般）	752 (22.7)	870 (26.4)
動脈瘤	23 (0.7)	26 (0.8)
動脈解離	2 (<0.1)	0
心不全	376 (11.4)	460 (13.9)
左心不全	153 (4.6)	194 (5.9)
心拡大	0	1 (<0.1)
循環不全	6 (0.2)	5 (0.2)
チアノーゼ	2 (<0.1)	2 (<0.1)
ECG異常	1 (<0.1)	0
特異的ECG異常	7 (0.2)	8 (0.2)
心疾患	2 (<0.1)	5 (0.2)
心臓弁膜障害	10 (0.3)	11 (0.3)
門脈圧亢進症	1 (<0.1)	0

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
心臓内血栓	17 (0.5)	13 (0.4)
心膜摩擦音	2 (<0.1)	3 (<0.1)
不安定狭心症	305 (9.2)	315 (9.5)
中枢・末梢神経系障害	492 (14.9)	449 (13.6)
失語症	5 (0.2)	0
運動失調	7 (0.2)	3 (<0.1)
大脳萎縮	1 (<0.1)	1 (<0.1)
昏睡	1 (<0.1)	6 (0.2)
痙攣	2 (<0.1)	9 (0.3)
大発作痙攣	1 (<0.1)	0
両下肢痙攣	39 (1.2)	27 (0.8)
認知症	4 (0.1)	2 (<0.1)
浮動性めまい	214 (6.5)	197 (6.0)
ジスキネジア	1 (<0.1)	0
発声障害	12 (0.4)	5 (0.2)
脳浮腫	0	1 (<0.1)
脳症	18 (0.5)	13 (0.4)
錐体外路障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)
便失禁	2 (<0.1)	2 (<0.1)
歩行異常	3 (<0.1)	4 (0.1)
頭痛	126 (3.8)	119 (3.6)
半盲	1 (<0.1)	0
不全片麻痺	5 (0.2)	2 (<0.1)
片麻痺	3 (<0.1)	1 (<0.1)
知覚過敏	0	1 (<0.1)
運動過多	0	1 (<0.1)
筋緊張亢進	2 (<0.1)	0
感覚鈍麻	24 (0.7)	30 (0.9)
運動低下	1 (<0.1)	0
筋緊張低下	4 (0.1)	1 (<0.1)
髄膜炎	1 (<0.1)	0
片頭痛	0	4 (0.1)
片頭痛増悪	0	1 (<0.1)
単神経炎	1 (<0.1)	0
多発性硬化症の増悪	1 (<0.1)	0
重症筋無力症様症候群	1 (<0.1)	0
脊髄炎	1 (<0.1)	0
神経痛	15 (0.5)	16 (0.5)
神経炎	2 (<0.1)	2 (<0.1)
ニューロパチー	9 (0.3)	10 (0.3)
視神経萎縮	0	1 (<0.1)
麻痺	2 (<0.1)	3 (<0.1)
不全麻痺	3 (<0.1)	1 (<0.1)
錯感覚	24 (0.7)	22 (0.7)
暗点	0	1 (<0.1)
睡眠障害	10 (0.3)	10 (0.3)
会話障害	1 (<0.1)	2 (<0.1)
昏迷	1 (<0.1)	0
硬膜下血腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)
振戦	10 (0.3)	5 (0.2)
攣縮	2 (<0.1)	3 (<0.1)

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
回転性めまい	47 (1.4)	37 (1.1)
視野欠損	3 (<0.1)	1 (<0.1)
声帯麻痺	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膠原病	0	3 (<0.1)
関節リウマチ	0	3 (<0.1)
女性	(N=937)	(N=975)
女性生殖（器）障害	17 (1.8)	17 (1.7)
女性乳房の新生物	1 (0.1)	1 (0.1)
女性乳房の悪性新生物	3 (0.3)	0
女性乳房痛	1 (0.1)	3 (0.3)
子宮内膜増殖症	0	1 (0.1)
白帯下	1 (0.1)	0
急性女性乳腺炎	1 (0.1)	1 (0.1)
月経障害	4 (0.4)	4 (0.4)
子宮癌	0	1 (0.1)
子宮障害NOS	2 (0.2)	1 (0.1)
子宮類線維症	0	3 (0.3)
腟炎	3 (0.3)	2 (0.2)
萎縮性腟炎	1 (0.1)	1 (0.1)
男性	(N=2370)	(N=2326)
男性生殖（器）障害	59 (2.5)	65 (2.8)
良性前立腺肥大症	22 (0.9)	21 (0.9)
陰嚢浮腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)
精巣上体炎	0	2 (<0.1)
女性化乳房	12 (0.5)	14 (0.6)
インポテンス	21 (0.9)	20 (0.9)
リビドー減退	0	1 (<0.1)
精巣炎	0	1 (<0.1)
前立腺障害	4 (0.2)	7 (0.3)
精巣疾患	0	3 (0.1)
内分泌障害	34 (1.0)	23 (0.7)
甲状腺腫	6 (0.2)	7 (0.2)
甲状腺機能亢進症	14 (0.4)	9 (0.3)
甲状腺機能低下症	15 (0.5)	5 (0.2)
副甲状腺障害	0	1 (<0.1)
甲状腺障害	1 (<0.1)	3 (<0.1)
甲状腺炎	0	1 (<0.1)
男性化	1 (<0.1)	0
胎児障害	0	1 (<0.1)
心室中隔欠損症	0	1 (<0.1)
消化管障害	659 (19.9)	583 (17.7)
腹部膨満（abdominal distension）	5 (0.2)	0
腹部膨満（abdominal fullness）	0	1 (<0.1)
腹痛	97 (2.9)	103 (3.1)
噴門アカラシア	0	1 (<0.1)
アミラーゼ増加	1 (<0.1)	1 (<0.1)
裂肛	2 (<0.1)	2 (<0.1)
肛門出血	1 (<0.1)	0
肛門障害	1 (<0.1)	3 (<0.1)
虫垂炎	4 (0.1)	2 (<0.1)
腸疾患	3 (<0.1)	1 (<0.1)

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
大腸炎	2 (<0.1)	4 (0.1)
潰瘍性大腸炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
便秘	98 (3.0)	92 (2.8)
下痢	115 (3.5)	113 (3.4)
憩室炎	4 (0.1)	5 (0.2)
憩室症	6 (0.2)	10 (0.3)
十二指腸潰瘍	12 (0.4)	10 (0.3)
出血性十二指腸潰瘍	2 (<0.1)	0
十二指腸炎	14 (0.4)	5 (0.2)
消化不良	129 (3.9)	120 (3.6)
嚥下障害	10 (0.3)	6 (0.2)
胃粘膜の異形成	0	2 (<0.1)
おくび	2 (<0.1)	1 (<0.1)
食道狭窄	2 (<0.1)	2 (<0.1)
食道潰瘍形成	1 (<0.1)	0
食道静脈瘤	0	1 (<0.1)
食道炎	3 (<0.1)	10 (0.3)
食道痙攣	1 (<0.1)	0
放屁	14 (0.4)	7 (0.2)
胃潰瘍	15 (0.5)	11 (0.3)
出血性胃潰瘍	2 (<0.1)	0
胃炎	41 (1.2)	38 (1.2)
出血性胃炎	1 (<0.1)	0
胃腸炎	18 (0.5)	15 (0.5)
胃食道逆流	17 (0.5)	6 (0.2)
胃腸出血	22 (0.7)	26 (0.8)
消化器の良性新生物	3 (<0.1)	7 (0.2)
歯肉炎	1 (<0.1)	0
舌炎	1 (<0.1)	0
ヘリコバクター・ピロリ	3 (<0.1)	2 (<0.1)
吐血	6 (0.2)	4 (0.1)
血便排泄	0	1 (<0.1)
潜血陽性	0	1 (<0.1)
直腸出血	14 (0.4)	12 (0.4)
痔核	8 (0.2)	4 (0.1)
痔出血	5 (0.2)	6 (0.2)
血栓性痔核	1 (<0.1)	0
ヘルニア	19 (0.6)	11 (0.3)
裂孔ヘルニア	10 (0.3)	3 (<0.1)
しゃっくり	1 (<0.1)	5 (0.2)
腸音低下	1 (<0.1)	0
腸管障害	1 (<0.1)	0
腸壊疽	0	1 (<0.1)
腸閉塞	2 (<0.1)	1 (<0.1)
腸管穿孔	2 (<0.1)	0
腸管狭窄	0	1 (<0.1)
メレナ	6 (0.2)	9 (0.3)
悪心	139 (4.2)	133 (4.0)
口腔内痛	0	2 (<0.1)
膵炎	18 (0.5)	5 (0.2)
消化性潰瘍	4 (0.1)	3 (<0.1)

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
消化性潰瘍出血	0	1 (<0.1)
腹膜炎	0	1 (<0.1)
直腸障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)
脂肪便	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃穿孔	1 (<0.1)	0
口内炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)
潰瘍性口内炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)
便異常	0	1 (<0.1)
舌障害	1 (<0.1)	0
齲歯	1 (<0.1)	0
歯の障害	12 (0.4)	28 (0.8)
嘔吐	76 (2.3)	59 (1.8)
聴覚・前庭障害	16 (0.5)	16 (0.5)
難聴	5 (0.2)	6 (0.2)
耳異常	3 (<0.1)	0
耳痛	4 (0.1)	3 (<0.1)
聴力低下	1 (<0.1)	3 (<0.1)
迷路障害	1 (<0.1)	2 (<0.1)
耳硬化症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
耳鳴	4 (0.1)	2 (<0.1)
心拍数・心リズム障害	472 (14.3)	460 (13.9)
不整脈	12 (0.4)	17 (0.5)
心房性不整脈	40 (1.2)	36 (1.1)
心室性不整脈	73 (2.2)	73 (2.2)
AVブロック	28 (0.8)	20 (0.6)
徐脈	41 (1.2)	42 (1.3)
脚ブロック	6 (0.2)	14 (0.4)
心停止	37 (1.1)	45 (1.4)
期外収縮	1 (<0.1)	2 (<0.1)
心房細動	150 (4.5)	161 (4.9)
心室細動	38 (1.1)	31 (0.9)
心ブロック	2 (<0.1)	2 (<0.1)
動悸	45 (1.4)	40 (1.2)
洞不全症候群	2 (<0.1)	1 (<0.1)
頻脈	12 (0.4)	9 (0.3)
上室性頻脈	25 (0.8)	22 (0.7)
心室性頻脈	70 (2.1)	63 (1.9)
移動性ペースメーカー	0	2 (<0.1)
肝臓・胆管系障害	161 (4.9)	164 (5.0)
胆道痛	6 (0.2)	5 (0.2)
ビリルビン血症	15 (0.5)	17 (0.5)
胆嚢炎	19 (0.6)	14 (0.4)
胆石症	26 (0.8)	22 (0.7)
胆嚢障害	0	3 (<0.1)
肝機能異常	2 (<0.1)	5 (0.2)
肝炎	4 (0.1)	7 (0.2)
胆汁うっ滞性肝炎	3 (<0.1)	1 (<0.1)
感染性肝炎	0	1 (<0.1)
肝細胞損傷	3 (<0.1)	3 (<0.1)
肝腫大	7 (0.2)	7 (0.2)
GGT増加	53 (1.6)	58 (1.8)

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
黄疸	6 (0.2)	4 (0.1)
脂肪肝	5 (0.2)	3 (<0.1)
肝転移	0	1 (<0.1)
血清GOT増加	49 (1.5)	52 (1.6)
血清GPT増加	55 (1.7)	61 (1.8)
代謝・栄養障害	568 (17.2)	635 (19.2)
アシドーシス	6 (0.2)	4 (0.1)
悪液質	1 (<0.1)	0
クレアチンキナーゼMB増加	0	1 (<0.1)
クレアチンホスホキナーゼ増加	26 (0.8)	35 (1.1)
脱水	22 (0.7)	13 (0.4)
糖尿病	33 (1.0)	50 (1.5)
糖尿病増悪	45 (1.4)	59 (1.8)
酵素異常	0	1 (<0.1)
水分過負荷	1 (<0.1)	2 (<0.1)
耐糖能異常	1 (<0.1)	3 (<0.1)
糖尿	13 (0.4)	19 (0.6)
痛風	37 (1.1)	44 (1.3)
高カルシウム血症	7 (0.2)	10 (0.3)
高クロール血症	0	2 (<0.1)
高コレステロール血症	102 (3.1)	119 (3.6)
高血糖	67 (2.0)	79 (2.4)
高カリウム血症	113 (3.4)	66 (2.0)
高マグネシウム血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高ナトリウム血症	3 (<0.1)	4 (0.1)
高リン酸塩血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高蛋白血症	2 (<0.1)	2 (<0.1)
高トリグリセリド血症	28 (0.8)	23 (0.7)
高尿酸血症	87 (2.6)	111 (3.4)
低カルシウム血症	2 (<0.1)	3 (<0.1)
低クロール血症	2 (<0.1)	0
低血糖症	20 (0.6)	35 (1.1)
低カリウム血症	15 (0.5)	49 (1.5)
低マグネシウム血症	5 (0.2)	9 (0.3)
低ナトリウム血症	9 (0.3)	9 (0.3)
低蛋白血症	5 (0.2)	3 (<0.1)
低尿酸血症	2 (<0.1)	2 (<0.1)
ビタミン欠乏症	2 (<0.1)	0
ケトーシス	9 (0.3)	1 (<0.1)
LDH増加	27 (0.8)	30 (0.9)
栄養障害	0	1 (<0.1)
肥満	0	2 (<0.1)
アルカリホスファターゼ増加	26 (0.8)	29 (0.9)
口渇	2 (<0.1)	2 (<0.1)
体重減少	19 (0.6)	11 (0.3)
体重増加	14 (0.4)	21 (0.6)
眼球乾燥症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋・骨格系障害	209 (6.3)	213 (6.5)
関節痛	71 (2.1)	89 (2.7)
関節炎	23 (0.7)	24 (0.7)
関節炎増悪	3 (<0.1)	7 (0.2)

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
関節障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)
関節症	17 (0.5)	11 (0.3)
骨障害	12 (0.4)	15 (0.5)
骨転移	0	1 (<0.1)
事故による骨折	43 (1.3)	28 (0.8)
病的骨折	0	1 (<0.1)
関節移植合併症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
足の奇形	1 (<0.1)	0
筋力低下	9 (0.3)	11 (0.3)
筋肉痛	26 (0.8)	30 (0.9)
ミオパチー	2 (<0.1)	1 (<0.1)
筋炎	0	1 (<0.1)
頚部硬直	3 (<0.1)	1 (<0.1)
骨髄炎	2 (<0.1)	3 (<0.1)
骨粗鬆症	6 (0.2)	5 (0.2)
骨膜障害	0	1 (<0.1)
リウマチ性多発筋痛	2 (<0.1)	1 (<0.1)
滑膜炎	2 (<0.1)	4 (0.1)
腱炎	7 (0.2)	6 (0.2)
腱障害	1 (<0.1)	0
斜頚	0	1 (<0.1)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	802 (24.3)	761 (23.1)
狭心症	459 (13.9)	415 (12.6)
大動脈狭窄	0	4 (0.1)
心タンポナーデ	2 (<0.1)	3 (<0.1)
心筋症	7 (0.2)	3 (<0.1)
冠動脈疾患	100 (3.0)	91 (2.8)
冠動脈閉塞	6 (0.2)	8 (0.2)
僧帽弁不全	5 (0.2)	11 (0.3)
心筋梗塞	267 (8.1)	270 (8.2)
心筋虚血	38 (1.1)	26 (0.8)
心筋断裂（梗塞後）	5 (0.2)	8 (0.2)
心嚢液貯留	7 (0.2)	6 (0.2)
心膜炎	27 (0.8)	30 (0.9)
偽動脈瘤	2 (<0.1)	2 (<0.1)
冠動脈血栓症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
新生物（腫瘍）	57 (1.7)	58 (1.8)
脳の良性新生物	1 (<0.1)	1 (<0.1)
癌	8 (0.2)	10 (0.3)
前立腺癌	1 (<0.1)	6 (0.2)
食道癌	2 (<0.1)	0
胃癌	1 (<0.1)	0
消化器の悪性新生物	5 (0.2)	4 (0.1)
肝新生物	0	2 (<0.1)
肝の悪性新生物	1 (<0.1)	1 (<0.1)
顆粒球白血病	1 (<0.1)	1 (<0.1)
リンパ性白血病	0	2 (<0.1)
脂肪腫	2 (<0.1)	1 (<0.1)
新生物	28 (0.8)	24 (0.7)
肺癌	11 (0.3)	10 (0.3)
直腸癌	1 (<0.1)	2 (<0.1)

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
肉腫	0	1 (<0.1)
膣の悪性新生物	0	1 (<0.1)
血小板・出血疑血障害	97 (2.9)	110 (3.3)
瘢痕出血	1 (<0.1)	0
凝固障害	0	2 (<0.1)
斑状出血	15 (0.5)	11 (0.3)
PTT延長	1 (<0.1)	0
塞栓症	1 (<0.1)	0
動脈塞栓症	5 (0.2)	7 (0.2)
大脳塞栓症	1 (<0.1)	0
腸間膜塞栓症	1 (<0.1)	0
肺塞栓症	7 (0.2)	11 (0.3)
鼻出血	19 (0.6)	32 (1.0)
歯肉出血	1 (<0.1)	3 (<0.1)
腹膜腔出血	1 (<0.1)	0
出血（NOS）	0	1 (<0.1)
後腹膜出血	1 (<0.1)	0
病変軽度出血	1 (<0.1)	0
口腔内出血	0	2 (<0.1)
術後出血	2 (<0.1)	0
プロトロンビン減少	9 (0.3)	6 (0.2)
プロトロンビン増加	1 (<0.1)	2 (<0.1)
紫斑	0	4 (0.1)
血小板血症	3 (<0.1)	4 (0.1)
血小板減少症	18 (0.5)	20 (0.6)
血栓塞栓症	0	1 (<0.1)
血栓症	3 (<0.1)	2 (<0.1)
動脈血栓症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
上肢動脈血栓症	0	1 (<0.1)
下肢動脈血栓症	13 (0.4)	3 (<0.1)
頚動脈血栓症	0	1 (<0.1)
腸間膜血栓症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
精神障害	238 (7.2)	272 (8.2)
攻撃的反応	2 (<0.1)	1 (<0.1)
激越	4 (0.1)	5 (0.2)
健忘	7 (0.2)	8 (0.2)
食欲不振	30 (0.9)	47 (1.4)
不安	57 (1.7)	63 (1.9)
無感情	4 (0.1)	1 (<0.1)
錯乱	6 (0.2)	16 (0.5)
譫妄	2 (<0.1)	0
妄想	1 (<0.1)	0
離人症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
うつ病	48 (1.5)	66 (2.0)
うつ病の増悪	1 (<0.1)	1 (<0.1)
薬物乱用	3 (<0.1)	2 (<0.1)
薬物依存	1 (<0.1)	0
情動不安定	0	2 (<0.1)
幻覚	0	1 (<0.1)
不眠症	88 (2.7)	105 (3.2)
リビドー亢進	0	2 (<0.1)

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
躁的反応	0	1 (<0.1)
神経過敏	3 (<0.1)	4 (0.1)
神経症	5 (0.2)	2 (<0.1)
魔夢	1 (<0.1)	0
精神病	2 (<0.1)	1 (<0.1)
統合失調性反応	0	1 (<0.1)
夢遊症	1 (<0.1)	0
傾眠	6 (0.2)	13 (0.4)
自殺念慮	0	2 (<0.1)
自殺企図	2 (<0.1)	0
思考異常	6 (0.2)	5 (0.2)
赤血球障害	132 (4.0)	123 (3.7)
貧血	115 (3.5)	98 (3.0)
ビタミンB12欠乏性貧血	0	3 (<0.1)
葉酸欠乏性貧血	0	1 (<0.1)
直接クームス試験陰性溶血性貧血	1 (<0.1)	0
直接クームス試験陽性溶血性貧血	1 (<0.1)	0
低色素性貧血	6 (0.2)	14 (0.4)
巨赤芽球性貧血	1 (<0.1)	0
正球性貧血	1 (<0.1)	0
血液量減少症	3 (<0.1)	5 (0.2)
大赤血球症	0	1 (<0.1)
汎血球減少症	3 (<0.1)	1 (<0.1)
赤血球増加症	1 (<0.1)	0
術後貧血	2 (<0.1)	1 (<0.1)
脾臓障害	0	1 (<0.1)
脾腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)
抵抗機構障害	112 (3.4)	98 (3.0)
膿瘍	7 (0.2)	10 (0.3)
カテーテル関連感染	1 (<0.1)	3 (<0.1)
γグロブリン減少	0	1 (<0.1)
治癒不良	2 (<0.1)	2 (<0.1)
単純ヘルペス	0	1 (<0.1)
帯状疱疹	8 (0.2)	7 (0.2)
感染	23 (0.7)	22 (0.7)
細菌感染	9 (0.3)	13 (0.4)
真菌感染	8 (0.2)	8 (0.2)
軟部組織感染	2 (<0.1)	2 (<0.1)
結核感染	1 (<0.1)	2 (<0.1)
ウイルス感染	17 (0.5)	12 (0.4)
モニリア症	9 (0.3)	7 (0.2)
性器モニリア症	4 (0.1)	2 (<0.1)
中耳炎	10 (0.3)	5 (0.2)
敗血症	18 (0.5)	5 (0.2)
敗血症性ショック	2 (<0.1)	4 (0.1)
多臓器移植拒絶反応	0	1 (<0.1)
呼吸器系障害	729 (22.0)	803 (24.3)
呼吸音異常	17 (0.5)	11 (0.3)
無呼吸	8 (0.2)	9 (0.3)
無気肺	5 (0.2)	2 (<0.1)
気管支炎	111 (3.4)	137 (4.2)

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
気管支痙攣	24 (0.7)	30 (0.9)
チェーン・ストークス呼吸	0	1 (<0.1)
咳嗽	167 (5.0)	207 (6.3)
横隔膜無形成	0	1 (<0.1)
呼吸困難	243 (7.3)	307 (9.3)
肺気腫	21 (0.6)	21 (0.6)
喀血	12 (0.4)	16 (0.5)
過換気	4 (0.1)	1 (<0.1)
低換気	1 (<0.1)	0
低酸素症	2 (<0.1)	5 (0.2)
喉頭炎	5 (0.2)	3 (<0.1)
咽頭炎	33 (1.0)	25 (0.8)
胸水	29 (0.9)	34 (1.0)
胸膜線維症	1 (<0.1)	0
胸膜痛	0	4 (0.1)
胸膜炎	2 (<0.1)	7 (0.2)
肺炎	92 (2.8)	123 (3.7)
大葉性肺炎	0	1 (<0.1)
肺臓炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
気胸	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺水腫	1 (<0.1)	0
肺線維症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
肺出血	1 (<0.1)	0
肺浸潤	1 (<0.1)	2 (<0.1)
呼吸停止	5 (0.2)	1 (<0.1)
呼吸障害	4 (0.1)	0
呼吸不全	12 (0.4)	11 (0.3)
鼻炎	4 (0.1)	3 (<0.1)
副鼻腔炎	20 (0.6)	19 (0.6)
喀痰増加	4 (0.1)	3 (<0.1)
頻呼吸	0	3 (<0.1)
上気道感染	156 (4.7)	171 (5.2)
皮膚・皮膚付属器障害	220 (6.7)	223 (6.8)
ざ瘡	1 (<0.1)	1 (<0.1)
脱毛症	5 (0.2)	3 (<0.1)
血管浮腫	6 (0.2)	3 (<0.1)
基底細胞癌	3 (<0.1)	5 (0.2)
水疱（孤立性）	1 (<0.1)	0
水疱性皮疹	2 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚炎	16 (0.5)	8 (0.2)
真菌性皮膚炎	1 (<0.1)	3 (<0.1)
湿疹	6 (0.2)	10 (0.3)
瘻孔	0	3 (<0.1)
せつ腫症	2 (<0.1)	2 (<0.1)
多毛症	0	1 (<0.1)
炎症	4 (0.1)	0
悪性黒色腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)
メラノーシス	0	1 (<0.1)
爪の障害	2 (<0.1)	2 (<0.1)
光線過敏性反応	1 (<0.1)	3 (<0.1)
そう痒症	41 (1.2)	31 (0.9)

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
陰部そう痒症	0	1 (<0.1)
発疹	45 (1.4)	46 (1.4)
紅斑性皮疹	21 (0.6)	25 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	8 (0.2)	6 (0.2)
乾癬様皮疹	3 (<0.1)	3 (<0.1)
膿疱性皮疹	0	1 (<0.1)
酒さ	0	1 (<0.1)
脂漏	2 (<0.1)	0
皮膚萎縮	0	1 (<0.1)
皮膚癌	0	1 (<0.1)
皮膚冷湿	1 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚変色	1 (<0.1)	0
皮膚障害	7 (0.2)	15 (0.5)
皮膚乾燥	4 (0.1)	3 (<0.1)
皮膚剥脱	3 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚肥厚	4 (0.1)	4 (0.1)
皮膚術後合併症	3 (<0.1)	5 (0.2)
皮膚潰瘍形成	23 (0.7)	23 (0.7)
汗腺障害	0	1 (<0.1)
多汗	32 (1.0)	28 (0.8)
蕁麻疹	10 (0.3)	8 (0.2)
その他の特殊感覚障害	7 (0.2)	6 (0.2)
嗅覚錯誤	0	1 (<0.1)
味覚消失	0	2 (<0.1)
味覚倒錯	7 (0.2)	3 (<0.1)
泌尿器系障害	473 (14.3)	419 (12.7)
アルブミン尿	61 (1.8)	53 (1.6)
膀胱結石	4 (0.1)	5 (0.2)
膀胱癌	4 (0.1)	2 (<0.1)
膀胱乳頭腫	0	1 (<0.1)
BUN増加	52 (1.6)	32 (1.0)
クレアチニン増加	81 (2.4)	51 (1.5)
膀胱炎	24 (0.7)	31 (0.9)
出血性膀胱炎	1 (<0.1)	0
排尿困難	9 (0.3)	15 (0.5)
糸球体腎炎	1 (<0.1)	0
血尿	70 (2.1)	55 (1.7)
水腎症	4 (0.1)	1 (<0.1)
排尿異常	3 (<0.1)	4 (0.1)
排尿頻回	6 (0.2)	5 (0.2)
腎炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎硬化症	2 (<0.1)	0
ネフローゼ	1 (<0.1)	1 (<0.1)
夜間頻尿	6 (0.2)	4 (0.1)
乏尿	3 (<0.1)	6 (0.2)
多尿	7 (0.2)	2 (<0.1)
腎盂腎炎	11 (0.3)	7 (0.2)
膿尿	20 (0.6)	21 (0.6)
腎結石	15 (0.5)	13 (0.4)
腎嚢胞	15 (0.5)	12 (0.4)
急性腎不全	3 (<0.1)	4 (0.1)

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
腎機能異常	96 (2.9)	79 (2.4)
糸球体性腎機能異常	1 (<0.1)	0
腎臓痛	2 (<0.1)	9 (0.3)
腎尿細管障害	0	1 (<0.1)
有痛性排尿困難	1 (<0.1)	0
尿道障害	1 (<0.1)	2 (<0.1)
尿失禁	8 (0.2)	5 (0.2)
尿閉	17 (0.5)	12 (0.4)
尿路感染	111 (3.4)	113 (3.4)
尿意切迫	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿検査異常	2 (<0.1)	3 (<0.1)
血管（心臓外）障害	254 (7.7)	223 (6.8)
動脈雑音	2 (<0.1)	2 (<0.1)
動脈硬化症	4 (0.1)	5 (0.2)
動脈炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)
アテローム性動脈硬化症	6 (0.2)	12 (0.4)
頸動脈狭窄	8 (0.2)	10 (0.3)
脳出血	8 (0.2)	7 (0.2)
脳血管障害	103 (3.1)	101 (3.1)
間欠性跛行	27 (0.8)	21 (0.6)
潮紅	2 (<0.1)	1 (<0.1)
壊疽	8 (0.2)	4 (0.1)
後天性血管腫	1 (<0.1)	2 (<0.1)
血腫NOS	12 (0.4)	13 (0.4)
眼出血	3 (<0.1)	5 (0.2)
末梢性壊疽	4 (0.1)	6 (0.2)
末梢性虚血	20 (0.6)	19 (0.6)
末梢血管疾患	32 (1.0)	23 (0.7)
静脈炎	11 (0.3)	6 (0.2)
紫斑性皮疹	1 (<0.1)	0
腎動脈狭窄症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
くも膜下出血	2 (<0.1)	0
血栓性静脈炎	10 (0.3)	9 (0.3)
深部血栓性静脈炎	1 (<0.1)	3 (<0.1)
表在性血栓性静脈炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血管障害	1 (<0.1)	2 (<0.1)
血管炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
静脈障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)
静脈瘤	10 (0.3)	1 (<0.1)
視覚障害	80 (2.4)	97 (2.9)
瞳孔不同症	0	1 (<0.1)
眼瞼炎	2 (<0.1)	0
失明	0	1 (<0.1)
霧視	5 (0.2)	7 (0.2)
白内障	16 (0.5)	22 (0.7)
結膜出血	3 (<0.1)	1 (<0.1)
結膜炎	11 (0.3)	13 (0.4)
角膜混濁	0	1 (<0.1)
角膜潰瘍形成	0	1 (<0.1)
複視	4 (0.1)	3 (<0.1)
眼の異常	2 (<0.1)	2 (<0.1)

Table 4-15. 因果関係を問わない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
眼痛	3 (<0.1)	1 (<0.1)
虹彩炎	0	1 (<0.1)
角膜炎	0	2 (<0.1)
涙道閉塞	1 (<0.1)	0
流涙異常	0	1 (<0.1)
黄斑変性	1 (<0.1)	2 (<0.1)
近視	1 (<0.1)	2 (<0.1)
羞明	0	1 (<0.1)
網膜剥離	0	1 (<0.1)
網膜障害	26 (0.8)	23 (0.7)
網膜出血	1 (<0.1)	3 (<0.1)
視覚異常	17 (0.5)	22 (0.7)
白血球・網内系障害	50 (1.5)	33 (1.0)
好酸球増加症	18 (0.5)	17 (0.5)
顆粒球増加症	0	2 (<0.1)
白血球増加症	13 (0.4)	7 (0.2)
白血球減少症	4 (0.1)	3 (<0.1)
リンパ節症	4 (0.1)	2 (<0.1)
リンパ球増加症	9 (0.3)	5 (0.2)
リンパ球減少症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
単球増加症	1 (<0.1)	2 (<0.1)
好中球減少症	2 (<0.1)	2 (<0.1)

Source: EPHESUS 試験総括報告書 Table T16.1 例数（%）

AV=房室，BUN=血中尿素窒素，ECG=心電図，ESR=赤血球沈降速度，GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ，GOT=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ, GPT=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ, J-ART= Japanese-Adverse Reaction Terminology，LDH=乳酸脱水素酵素，MB=心筋型，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，NOS=not otherwise specified，PTT=部分トロンボプラスチン時間，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

Table 4-16. 因果関係を否定できない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
有害事象発現例	630 (19.1)	597 (18.1)
適用部位障害	2 (<0.1)	0
蜂巣炎	1 (<0.1)	0
皮膚壊死	1 (<0.1)	0
自律神経系障害	72 (2.2)	56 (1.7)
高血圧増悪	3 (<0.1)	3 (<0.1)
低血圧	43 (1.3)	31 (0.9)
体位性低血圧	11 (0.3)	7 (0.2)
口内乾燥	5 (0.2)	6 (0.2)
蒼白	1 (<0.1)	0
失神寸前の状態	4 (0.1)	4 (0.1)
直腸痛	1 (<0.1)	0
失神	8 (0.2)	8 (0.2)
一般的全身障害	92 (2.8)	89 (2.7)
腹部腫脹	1 (<0.1)	0
アレルギー反応	6 (0.2)	9 (0.3)
アナフィラキシー様反応	2 (<0.1)	0
腹水	0	1 (<0.1)
無力症	15 (0.5)	9 (0.3)
背部痛	5 (0.2)	0
非心臓性胸痛	7 (0.2)	6 (0.2)
悪寒	1 (<0.1)	0
嚢胞NOS	1 (<0.1)	0
死亡NOS	1 (<0.1)	0
浮腫	2 (<0.1)	0
全身性浮腫	2 (<0.1)	5 (0.2)
末梢性浮腫	10 (0.3)	15 (0.5)
顔面浮腫	4 (0.1)	2 (<0.1)
疲労	19 (0.6)	25 (0.8)
発熱	2 (<0.1)	3 (<0.1)
口臭	1 (<0.1)	0
ほてり	0	1 (<0.1)
インフルエンザ様症候群	1 (<0.1)	1 (<0.1)
事故による外傷	2 (<0.1)	3 (<0.1)
倦怠感	6 (0.2)	2 (<0.1)
疼痛	3 (<0.1)	2 (<0.1)
末梢性疼痛	5 (0.2)	6 (0.2)
術後切開部位痛	1 (<0.1)	0
予定されていた手術	1 (<0.1)	0
悪寒	1 (<0.1)	0
血清薬物濃度増加	2 (<0.1)	0
突然死	6 (0.2)	10 (0.3)
治験薬以外による毒性	0	1 (<0.1)
心・血管障害（一般）	24 (0.7)	26 (0.8)
心不全	13 (0.4)	20 (0.6)
左心不全	5 (0.2)	2 (<0.1)
循環不全	1 (<0.1)	0
心疾患	0	1 (<0.1)
心臓内血栓	1 (<0.1)	0
不安定狭心症	4 (0.1)	3 (<0.1)
中枢・末梢神経系障害	101 (3.1)	73 (2.2)

Table 4-16. 因果関係を否定できない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
運動失調	1 (<0.1)	1 (<0.1)
両下肢痙攣	11 (0.3)	0
浮動性めまい	57 (1.7)	50 (1.5)
発声障害	3 (<0.1)	1 (<0.1)
便失禁	1 (<0.1)	0
歩行異常	1 (<0.1)	1 (<0.1)
頭痛	18 (0.5)	14 (0.4)
片麻痺	0	1 (<0.1)
知覚過敏	0	1 (<0.1)
感覚鈍麻	4 (0.1)	5 (0.2)
片頭痛	0	1 (<0.1)
ニューロパチー	1 (<0.1)	1 (<0.1)
麻痺	0	1 (<0.1)
錯感覚	4 (0.1)	0
暗点	0	1 (<0.1)
睡眠障害	1 (<0.1)	0
振戦	1 (<0.1)	2 (<0.1)
攣縮	1 (<0.1)	0
回転性めまい	8 (0.2)	5 (0.2)
視野欠損	1 (<0.1)	0
膠原病	0	1 (<0.1)
関節リウマチ	0	1 (<0.1)
女性	(N=937)	(N=975)
女性生殖（器）障害	2 (0.2)	1 (0.1)
女性乳房の新生物	0	1 (0.1)
女性乳房の悪性新生物	1 (0.1)	0
女性乳房痛	1 (0.1)	0
男性	(N=2370)	(N=2326)
男性生殖（器）障害	21 (0.9)	23 (1.0)
良性前立腺肥大症	1 (<0.1)	0
女性化乳房	12 (0.5)	11 (0.5)
インポテンス	8 (0.3)	11 (0.5)
リビドー減退	0	1 (<0.1)
内分泌障害	4 (0.1)	2 (<0.1)
甲状腺腫	0	1 (<0.1)
甲状腺機能亢進症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
甲状腺機能低下症	2 (<0.1)	0
消化管障害	141 (4.3)	129 (3.9)
腹部膨満（abdominal distension）	2 (<0.1)	0
腹痛	14 (0.4)	17 (0.5)
大腸炎	0	1 (<0.1)
便秘	21 (0.6)	21 (0.6)
下痢	36 (1.1)	34 (1.0)
憩室症	2 (<0.1)	2 (<0.1)
消化不良	24 (0.7)	27 (0.8)
嚥下障害	2 (<0.1)	1 (<0.1)
おくび	1 (<0.1)	1 (<0.1)
食道炎	1 (<0.1)	0
放屁	5 (0.2)	2 (<0.1)
胃潰瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)
胃炎	5 (0.2)	7 (0.2)

Table 4-16. 因果関係を否定できない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
胃腸炎	0	1 (<0.1)
胃食道逆流	1 (<0.1)	2 (<0.1)
胃腸出血	0	1 (<0.1)
消化器の良性新生物	1 (<0.1)	0
直腸出血	2 (<0.1)	2 (<0.1)
痔核	1 (<0.1)	0
痔出血	0	1 (<0.1)
しゃっくり	1 (<0.1)	0
悪心	42 (1.3)	29 (0.9)
膵炎	2 (<0.1)	0
口内炎	1 (<0.1)	0
便異常	0	1 (<0.1)
嘔吐	14 (0.4)	11 (0.3)
聴覚・前庭障害	2 (<0.1)	1 (<0.1)
迷路障害	1 (<0.1)	0
耳鳴	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心拍数・心リズム障害	39 (1.2)	29 (0.9)
不整脈	1 (<0.1)	2 (<0.1)
心房性不整脈	4 (0.1)	0
心室性不整脈	4 (0.1)	3 (<0.1)
AVブロック	2 (<0.1)	0
徐脈	3 (<0.1)	1 (<0.1)
心停止	3 (<0.1)	4 (0.1)
期外収縮	0	1 (<0.1)
心房細動	11 (0.3)	5 (0.2)
心室細動	1 (<0.1)	2 (<0.1)
動悸	7 (0.2)	5 (0.2)
頻脈	0	1 (<0.1)
上室性頻脈	2 (<0.1)	1 (<0.1)
心室性頻脈	7 (0.2)	6 (0.2)
肝臓・胆管系障害	38 (1.1)	52 (1.6)
ビリルビン血症	2 (<0.1)	4 (0.1)
胆嚢炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)
胆石症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
肝機能異常	0	1 (<0.1)
肝炎	1 (<0.1)	0
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (<0.1)
肝細胞損傷	0	1 (<0.1)
GGT増加	19 (0.6)	29 (0.9)
黄疸	0	1 (<0.1)
脂肪肝	1 (<0.1)	0
血清GOT増加	17 (0.5)	21 (0.6)
血清GPT増加	20 (0.6)	23 (0.7)
代謝・栄養障害	179 (5.4)	161 (4.9)
アシドーシス	2 (<0.1)	0
クレアチンキナーゼMB増加	0	1 (<0.1)
クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (0.2)	9 (0.3)
脱水	8 (0.2)	2 (<0.1)
糖尿病	3 (<0.1)	2 (<0.1)
糖尿病増悪	2 (<0.1)	0
水分過負荷	0	1 (<0.1)

Table 4-16. 因果関係を否定できない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
糖尿	0	1 (<0.1)
痛風	6 (0.2)	7 (0.2)
高クロール血症	0	1 (<0.1)
高コレステロール血症	21 (0.6)	16 (0.5)
高血糖	2 (<0.1)	4 (0.1)
高カリウム血症	95 (2.9)	54 (1.6)
高マグネシウム血症	0	1 (<0.1)
高ナトリウム血症	2 (<0.1)	2 (<0.1)
高リン酸塩血症	0	1 (<0.1)
高トリグリセリド血症	6 (0.2)	4 (0.1)
高尿酸血症	17 (0.5)	23 (0.7)
低カルシウム血症	0	1 (<0.1)
低クロール血症	1 (<0.1)	0
低血糖症	1 (<0.1)	3 (<0.1)
低カリウム血症	0	9 (0.3)
低マグネシウム血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
低ナトリウム血症	6 (0.2)	4 (0.1)
低蛋白血症	1 (<0.1)	0
LDH増加	8 (0.2)	8 (0.2)
肥満	0	1 (<0.1)
アルカリホスファターゼ増加	6 (0.2)	15 (0.5)
口渇	1 (<0.1)	1 (<0.1)
体重減少	3 (<0.1)	4 (0.1)
体重増加	4 (0.1)	2 (<0.1)
眼球乾燥症	0	1 (<0.1)
筋・骨格系障害	18 (0.5)	13 (0.4)
関節痛	4 (0.1)	4 (0.1)
関節炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)
関節炎増悪	0	2 (<0.1)
関節障害	1 (<0.1)	0
関節症	2 (<0.1)	1 (<0.1)
骨障害	1 (<0.1)	0
筋力低下	2 (<0.1)	4 (0.1)
筋肉痛	4 (0.1)	2 (<0.1)
リウマチ性多発筋痛	2 (<0.1)	0
腱炎	1 (<0.1)	0
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	23 (0.7)	18 (0.5)
狭心症	14 (0.4)	13 (0.4)
冠動脈疾患	1 (<0.1)	1 (<0.1)
冠動脈閉塞	0	1 (<0.1)
心筋梗塞	8 (0.2)	4 (0.1)
心筋虚血	0	1 (<0.1)
心膜炎	1 (<0.1)	0
新生物（腫瘍）	4 (0.1)	3 (<0.1)
癌	1 (<0.1)	1 (<0.1)
新生物	3 (<0.1)	3 (<0.1)
血小板・出血疑血障害	9 (0.3)	13 (0.4)
肺塞栓症	1 (<0.1)	0
鼻出血	0	3 (<0.1)
腹膜腔出血	1 (<0.1)	0
出血（NOS）	0	1 (<0.1)

Table 4-16. 因果関係を否定できない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
プロトロンビン減少	3 (<0.1)	1 (<0.1)
プロトロンビン増加	0	1 (<0.1)
紫斑	0	1 (<0.1)
血小板減少症	4 (0.1)	5 (0.2)
血栓症	0	1 (<0.1)
精神障害	31 (0.9)	37 (1.1)
攻撃的反応	1 (<0.1)	0
健忘	1 (<0.1)	4 (0.1)
食欲不振	6 (0.2)	9 (0.3)
不安	2 (<0.1)	1 (<0.1)
錯乱	1 (<0.1)	2 (<0.1)
うつ病	9 (0.3)	11 (0.3)
うつ病の増悪	0	1 (<0.1)
不眠症	11 (0.3)	7 (0.2)
リビドー亢進	0	1 (<0.1)
神経過敏	0	2 (<0.1)
精神病	1 (<0.1)	0
夢遊症	1 (<0.1)	0
傾眠	3 (<0.1)	6 (0.2)
自殺念慮	0	1 (<0.1)
思考異常	1 (<0.1)	1 (<0.1)
赤血球障害	11 (0.3)	8 (0.2)
貧血	7 (0.2)	6 (0.2)
直接クームス試験陽性溶血性貧血	1 (<0.1)	0
低色素性貧血	0	1 (<0.1)
正球性貧血	1 (<0.1)	0
血液量減少症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
赤血球増加症	1 (<0.1)	0
抵抗機構障害	4 (0.1)	2 (<0.1)
治癒不良	0	1 (<0.1)
感染	1 (<0.1)	0
真菌感染	2 (<0.1)	0
性器モニリア症	0	1 (<0.1)
中耳炎	1 (<0.1)	0
呼吸器系障害	54 (1.6)	51 (1.5)
無呼吸	0	1 (<0.1)
気管支炎	4 (0.1)	1 (<0.1)
気管支痙攣	3 (<0.1)	1 (<0.1)
咳嗽	11 (0.3)	21 (0.6)
呼吸困難	25 (0.8)	26 (0.8)
肺気腫	1 (<0.1)	0
喀血	1 (<0.1)	0
咽頭炎	5 (0.2)	2 (<0.1)
胸水	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺炎	2 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸停止	2 (<0.1)	0
呼吸障害	1 (<0.1)	0
鼻炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
副鼻腔炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)
上気道感染	2 (<0.1)	5 (0.2)
皮膚・皮膚付属器障害	70 (2.1)	68 (2.1)

Table 4-16. 因果関係を否定できない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
ざ瘡	0	1 (<0.1)
脱毛症	2 (<0.1)	0
血管浮腫	1 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚炎	3 (<0.1)	3 (<0.1)
真菌性皮膚炎	0	1 (<0.1)
湿疹	1 (<0.1)	2 (<0.1)
せつ腫症	1 (<0.1)	0
多毛症	0	1 (<0.1)
炎症	1 (<0.1)	0
そう痒症	19 (0.6)	13 (0.4)
発疹	12 (0.4)	18 (0.5)
紅斑性皮疹	9 (0.3)	10 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	2 (<0.1)	1 (<0.1)
乾癬様皮疹	1 (<0.1)	2 (<0.1)
酒さ	0	1 (<0.1)
皮膚障害	2 (<0.1)	3 (<0.1)
皮膚乾燥	3 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚剥脱	1 (<0.1)	0
皮膚肥厚	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚潰瘍形成	0	1 (<0.1)
多汗	14 (0.4)	11 (0.3)
蕁麻疹	4 (0.1)	2 (<0.1)
その他の特殊感覚障害	3 (<0.1)	3 (<0.1)
味覚消失	0	2 (<0.1)
味覚倒錯	3 (<0.1)	1 (<0.1)
泌尿器系障害	94 (2.8)	64 (1.9)
アルブミン尿	1 (<0.1)	4 (0.1)
BUN増加	17 (0.5)	12 (0.4)
クレアチニン増加	34 (1.0)	19 (0.6)
膀胱炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
排尿困難	1 (<0.1)	1 (<0.1)
糸球体腎炎	1 (<0.1)	0
血尿	6 (0.2)	7 (0.2)
排尿頻回	2 (<0.1)	3 (<0.1)
腎炎	1 (<0.1)	0
夜間頻尿	3 (<0.1)	1 (<0.1)
多尿	3 (<0.1)	0
腎盂腎炎	0	1 (<0.1)
膿尿	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎結石	2 (<0.1)	0
急性腎不全	3 (<0.1)	1 (<0.1)
腎機能異常	39 (1.2)	24 (0.7)
尿失禁	1 (<0.1)	0
尿閉	1 (<0.1)	3 (<0.1)
尿路感染	0	1 (<0.1)
尿検査異常	0	1 (<0.1)
血管（心臓外）障害	12 (0.4)	15 (0.5)
頸動脈狭窄	0	1 (<0.1)
脳出血	1 (<0.1)	0
脳血管障害	4 (0.1)	7 (0.2)
間欠性跛行	0	2 (<0.1)

Table 4-16. 因果関係を否定できない有害事象（EPHESUS 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン (N=3307)	プラセボ (N=3301)
潮紅	0	1 (<0.1)
壊疽	1 (<0.1)	0
末梢性虚血	2 (<0.1)	3 (<0.1)
末梢血管疾患	0	1 (<0.1)
静脈炎	1 (<0.1)	0
表在性血栓性静脈炎	1 (<0.1)	0
血管炎	1 (<0.1)	0
静脈瘤	1 (<0.1)	0
視覚障害	7 (0.2)	12 (0.4)
瞳孔不同症	0	1 (<0.1)
眼瞼炎	1 (<0.1)	0
霧視	2 (<0.1)	3 (<0.1)
結膜炎	2 (<0.1)	0
角膜混濁	0	1 (<0.1)
角膜潰瘍形成	0	1 (<0.1)
眼痛	1 (<0.1)	1 (<0.1)
網膜障害	0	1 (<0.1)
視覚異常	2 (<0.1)	5 (0.2)
白血球・網内系障害	19 (0.6)	12 (0.4)
好酸球増加症	16 (0.5)	10 (0.3)
顆粒球増加症	0	1 (<0.1)
白血球増加症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
リンパ球増加症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
単球増加症	1 (<0.1)	2 (<0.1)
好中球減少症	1 (<0.1)	1 (<0.1)

Source: EPHESUS_Additional Analyses（5.3.5.4.4）Table T16.1B　　例数（%）

AV=房室，BUN=血中尿素窒素，GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ，GOT=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，GPT=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，J-ART= Japanese-Adverse Reaction Terminology，LDH=乳酸脱水素酵素，MB=心筋型，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，NOS=not otherwise specified，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

5. A6141114 試験

治験の標題：日本人慢性心不全患者を対象としたエプレレノンの心血管死および心不全による入院への効果を検討する第 3 相試験（無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験）

5.1. 試験概要

治験責任医師：[redacted] [redacted]他

治験実施施設：63 施設（日本）（うち 11 施設では被験者の組み入れなし）

公表文献：なし

治験期間：2010 年 7 月 30 日～2015 年 9 月 7 日

開発段階：第 3 相

5.1.1. 目的

主要目的：

- ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類クラス II 以上の慢性心不全患者において，心不全の重症度に関わらずエプレレノンの有効性（主要および副次評価項目）が認められるか評価する。

副次目的：

- NYHA 心機能分類クラス II の慢性心不全患者におけるエプレレノンの有効性および安全性をプラセボと比較する。
- NYHA 心機能分類クラス III 以上の慢性心不全患者におけるエプレレノンの安全性をプラセボと比較する。
- 日本人慢性心不全患者における定常状態のエプレレノンの薬物動態を評価する。

5.1.2. 治験デザイン

本治験は，日本人慢性心不全患者を対象とした多施設共同，無作為化，並行群間，プラセボ対照，二重盲検比較試験である。

被験者は，無作為割り付け時の NYHA 心機能分類（クラス II，クラス III/IV）およびスクリーニング時の推算糸球体濾過量（eGFR）（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）に基づき層別し，エプレレノン群あるいはプラセボ群に 1:1 の比で割り付けられた。

被験者は，最初の 4 週間はエプレレノン 25 mg あるいはプラセボ（1 錠）を 1 日 1 回（QD）服用した。ただし，eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者は，エプレレノン 25 mg あるいはプラセボ（1 錠）を隔日（EOD）服用した。無作為割り付け 1 週間後および 4 週目以降の各来院時（2, 3, 4 ヵ月目は除く）には血清カリウム値に従い用量を調節した。ただし，4 週目以降においては，eGFR が 50 mL/min/1.73 m^2 以上の場合はエプレレノン 50 mg QD を，eGFR が 30～

<50 mL/min/1.73 m^2 の場合はエプレレノン 25 mg QD を超えないこととした。本治験は，最終症例が 1 年間追跡調査された時点で終了した。ただし，各被験者の最大投薬期間は 48 ヵ月とし，臨床評価項目については可能な限り治験全体の終了まで追跡した。

イベント判定委員会は，治験責任（分担）医師により報告されたすべての死亡，すべての入院，すべての脳卒中および心不全治療薬の追加または増量を判定した。解析には，本委員会が判定したイベントを用いた。本治験では，安全性，有効性（無効中止）および必要症例数の再計算の 3 種類の中間解析を事前に計画し，実施した。安全性，有効性（無効中止）の中間解析では，独立データモニタリング委員会（DMC）より治験の継続が勧告され，治験依頼者は受託した。必要症例数の再計算では，症例の追加は必要ないことが確認された。

5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

55 歳以上の日本人男女で，NYHA 心機能分類クラス II 以上の虚血性または非虚血性の慢性収縮期心不全患者で，罹病期間が 4 週間以上あり，左室駆出率（LVEF）が 30%以下あるいは QRS 幅が 130 msec 超の場合は 35%以下であること。標準治療［アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB），β遮断薬または利尿薬］を受けており，無作為割り付け前 24 時間以内に測定した血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以下，eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上であること。無作為割り付けを基準となる心血管イベントによる入院の入院日から 6 ヵ月以内に実施できること。心血管イベントによる入院がない場合には，無作為割り付け前 15 日以内に測定した脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 250 pg/mL 以上または N 末端脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）が男性 500 pg/mL 以上，女性 750 pg/mL 以上であること。

除外基準[a]

1. 無作為割り付け前 30 日以内に左室収縮不全および臨床心不全を伴う心筋梗塞を発現した者
2. 無作為割り付け前 30 日以内に脳卒中を発現した者
3. 無作為割り付け前 30 日以内に心臓手術を受けた者
4. 無作為割り付け前 30 日以内に経皮的冠動脈インターベンションを受けた者
5. 過去に抗アルドステロン薬の投与を 7 日以上連続して受けていた者で，中止日から無作為割り付けまで 3 ヵ月未満，あるいは臨床的に問題となる高カリウム血症または腎機能障害が発現していた者
6. コントロール不良な高血圧を有する者（収縮期血圧>180 mmHg または拡張期血圧>110 mmHg と定義）
7. 症候性低血圧を有するか，収縮期血圧が 85 mmHg 未満の者

[a] Source: 総括報告書本文 9.3.2 項

8. スピロノラクトン，カンレノ酸カリウム，カリウム保持性利尿薬の投与が必要と治験責任（分担）医師が判断した者

9. エプレレノンまたはスピロノラクトンに対する過敏症の既往を有する者

10. 心原性ショックの状態にある者

11. 心不全の主な原因が手術可能な弁膜疾患，心膜疾患，閉塞性心筋症または拘束性心筋症である者
    ただし，心不全の主原因が手術不可能な弁膜疾患の被験者は参加可能とした。

12. 大動脈内バルーンポンプまたはその他の機械的補助循環装置を使用している者

13. 心臓移植を待機中の者

14. 無作為割り付け前 24 時間以内に測定した血清カリウム値が 5.0 mmol/L を超える者

15. 無作為割り付け前 24 時間以内に測定した eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の者

16. 以下を含む強力なチトクロム P450（CYP） 3A4 阻害薬を併用している者（ただし，以下に限らない）：

    a. イトラコナゾール

    b. リトナビル

    c. ネルフィナビル

17. 以下を含む CYP3A4 誘導薬を併用している者（ただし，以下に限らない）：

    a. セイヨウオトギリソウ

    b. リファンピシン

    c. カルバマゼピン

    d. フェニトイン

    e. フェノバルビタール

    f. デキサメタゾン

18. スクリーニング時のヘモグロビンが 10 g/dL 未満の者

19. 重大な肝疾患（例：ウイルス性肝炎の血清検査における陽性）を合併しているか，スクリーニング時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）またはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍を超える者

20. 胃バイパス術，胃部分切除術またはエプレレノンの吸収に影響を及ぼす可能性があるその他の消化管手術実施後の者

21. 重篤な病態（例：癌，後天性免疫不全症候群）を合併している者
ただし，過去に癌の病歴を有していても，余命が 5 年を超えると診断されている者は登録可能とした。

22. 同意書を提出することができない者

23. 進行性の致死性疾患（うっ血性心不全を除く）を有するか，余命が 3 年未満の者

24. 免疫抑制療法または抗腫瘍療法を受けている者

25. アルコール乱用または薬物乱用の既往を有し，治験責任（分担）医師が本治験への参加を不適切と判断した者

26. 以前に本治験に参加し，治験薬を投与されたことがある者

27. 治験期間中に治験実施計画書で許可されていない薬物の使用を要することが予想される者

28. 妊婦，授乳婦，妊娠の可能性がある女性，本治験の期間中に有効な避妊法を使用することに同意しない者

29. 治験中のいずれかの時点または投与完了 30 日後までに全血または輸血用血液製剤の献血を行う予定がある者

30. 本治験と同時または本治験への組み入れ前 30 日以内に治験薬または市販製品（医療機器を含む）の他の臨床試験に参加した者または本治験参加中の他の治験への参加が確認された者

31. 他の重症の急性または慢性の医学的・精神的状態や臨床検査値異常があり，治験参加または治験薬投与によって危険性が増す可能性のある，または治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある者（治験実施施設のスタッフおよびその親類縁者または治験実施業務に直接関わっている治験依頼者の従業員），あるいは治験責任（分担）医師が本治験への参加を不適切と判断した者

5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法・用量，投与期間

5.1.4.1. 治験薬およびロット番号

Table 5-1.　治験薬およびロット番号（A6141114 試験）

薬剤	ロット番号（業務委託先）	ロット番号（治験依頼者）
エプレレノン 25 mg 錠	J33726	14-001835
	PT-030-10	10-083347
	PT-072-07	07-057926
エプレレノン 25 mg プラセボ錠	J41326	14-001836
	PT-028-10	10-083348
	PT-075-07	07-058175

5.1.4.2. 用法・用量および投与期間[a]

被験者は，最初の 4 週間はエプレレノン 25 mg あるいはプラセボ（1 錠）を QD 服用した。ただし，eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の被験者は，エプレレノン 25 mg あるいはプラセボ（1 錠）を EOD 服用した。初回の服用は原則無作為割り付け当日とした。2 回目以降は，毎朝水とともに服用した（食事の有無は問わない）。

無作為割り付け 1 週間後，血清カリウム値に従い用量を調節した（Table 5-1 参照）。

Table 5-1. 無作為割り付け 1 週間後の治験薬投与量の変更または維持（A6141114 試験）

K^+（mmol/L）	eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2	eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2
<5.5	25 mg EOD を継続	25 mg QD を継続
5.5～5.9	投与を中断し，72 時間以内に K^+を再確認： · K^+ <5.0：25 mg EOD で投与再開 · K^+ ≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+が 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開	25 mg EOD に減量
≥6.0	投与を中断し，72 時間以内に K^+を再確認： · K^+ <5.0：25 mg EOD で投与再開 · K^+ ≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+が 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開	投与を中断し，72 時間以内に K^+を再確認： · K^+ <5.0：25 mg EOD で投与再開 · K^+ ≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+が 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開

Source: 総括報告書本文 Table 2
CYP3A4=チトクロム p450 3A4，eGFR=推算糸球体濾過量，EOD=隔日投与，K^+=血清カリウム，QD=1 日 1 回投与
被験者が CYP3A4 阻害薬の投与を受けている場合には，治験薬の用量は 25 mg QD を超えてはならないこととした。CYP3A4 阻害薬には，エリスロマイシン，クラリスロマイシン，フルコナゾール，サキナビル，塩酸ベラパミルが含まれるが，これに限らないこととした。
予定していない治験薬の中断が生じた場合には，治験責任（分担）医師の指示により投与を再開してもよいこととした。
治験薬の用量も治験責任（分担）医師の指示に従うが，eGFR が 50 mL/min/1.73 m^2 以上の場合は 25 mg QD を，eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2 の場合は 25 mg EOD を超えないこととした。

4 週目以降の各来院時（2，3，4 ヵ月目は除く）に血清カリウム値を確認し，Table 5-2 に従って治験薬の用量を調節した。さらに，用量を調節した場合には，用量調節の原則 1 週間後に血清カリウム値を確認した。

規定外の来院時に血清カリウム値の変動や有害事象に伴う処置が必要な場合には，医学的な判断に基づき，治験薬の用量を調節できることとした。その際，Table 5-2 に従って治験薬の用量を調節した。原則，用量調節の 1 週間後に血清カリウム値を確認した。ただし，規定外の来院時に用量を調節し，医学的な判断に基づき不要と判断された場合は，その限りではないこととした。

[a] Source: 総括報告書本文 9.4.1 項

Table 5-2.　4 週目以降の治験薬投与量の変更または維持（A6141114 試験）

K^+（mmol/L）	eGFR 30～<50 mL/min/1.73 m^2	eGFR ≥50 mL/min/1.73 m^2
<5.0	**投与量が 25 mg QD の場合** · 投与量維持（変更なし） **投与量が 25 mg EOD の場合** · 25 mg EOD から 25 mg QD に増量	**投与量が 50 mg QD の場合** · 投与量維持（変更なし） **投与量が 25 mg EOD/QD の場合** · 25 mg EOD から 25 mg QD に増量 · 25 mg QD から 50 mg QD に増量
5.0～5.4	投与量維持（変更なし）	投与量維持（変更なし）
5.5～5.9	**投与量が 25 mg QD の場合** · 25 mg QD から 25 mg EOD に減量 **投与量が 25 mg EOD の場合** 投与を中断し，72 時間以内に K^+を再確認： · K^+ <5.0：25 mg EOD で投与再開 · K^+ ≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+が 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開	**投与量が 25 mg/50 mg QD の場合** · 50 mg QD から 25 mg QD に減量 · 25 mg QD から 25 mg EOD に減量 **投与量が 25 mg EOD の場合** 投与を中断し，72 時間以内に K^+を再確認： · K^+ <5.0：25 mg EOD で投与再開 · K^+ ≥5.0：K^+のモニタリングを継続し，K^+が 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開
≥6.0	投与を中断し，72 時間以内に K^+を再確認し，K^+が 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開	投与を中断し，72 時間以内に K^+を再確認し，K^+が 5.0 未満の場合のみ 25 mg EOD で投与再開

Source: 総括報告書本文 Table 3
CYP3A4=チトクロム p450 3A4，eGFR=推算糸球体濾過量，EOD=隔日投与，K^+=血清カリウム，QD=1 日 1 回投与
被験者が CYP3A4 阻害薬の投与を受けている場合には，治験薬の用量は 25 mg QD を超えてはならないこととした。CYP3A4 阻害薬には，エリスロマイシン，クラリスロマイシン，フルコナゾール，サキナビル，塩酸ベラパミルが含まれるが，これに限らないこととした。
予定していない治験薬の中断が生じた場合には，治験責任（分担）医師の指示により投与を再開してもよいこととした。
治験薬の用量も治験責任（分担）医師の指示に従うが，eGFR が 50 mL/min/1.73 m^2以上の場合は 50 mg QD を，eGFR が 30～<50 mL/min/1.73 m^2の場合は 25 mg QD を超えないこととした。

実投与期間の中央値は，エプレレノン群が 749.0 日（範囲：26～1450 日），プラセボ群が 741.5 日（範囲：1～1450 日）であった[a]。

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 有効性の評価項目

主要評価項目は，「心血管死または心不全による入院」とした。

副次評価項目は，「心血管死，心不全による入院，または心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量」，「全死亡」，「心血管死」，「すべての入院」，「心不全による入院」，「全死亡またはすべての入院」，「心不全死または心不全による入院」，「心血管イベントによる入院」，「心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量」，「致死性または非致死性脳卒中」，「致

[a] Source: 総括報告書本文 Table 25

死性または非致死性心筋梗塞」,「心房細動または心房粗動の新規発症」,「糖尿病の新規発症」,「腎機能悪化による入院」および「高カリウム血症による入院」とした。

その他の副次評価項目は,「血漿 BNP，血清 NT-proBNP」,「LVEF」,「NYHA 心機能分類」,「身体活動能力（SAS）」および「尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）」とした。

5.1.5.2. 薬物動態の評価項目

薬物動態評価項目はポピュレーション薬物動態パラメータとした。

5.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性評価項目は有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，腹囲および 12 誘導心電図とした。

5.1.6. 統計解析方法

5.1.6.1. 症例数の設定[a]

本治験は NYHA 心機能分類クラス II とクラス III/IV から構成され，目標症例数は 220 例［NYHA 心機能分類クラス II：180 例（90 例／群），クラス III/IV：40 例（20 例／群）］とした。

NYHA 心機能分類クラス II の症例数は, 本治験と EMPHASIS-HF 試験との間で主要評価項目における結果が十分な確率を持って一貫した結果を示すよう設定された。一貫した結果とは，EMPHASIS-HF 試験で主要評価項目のハザード比が 1 未満となるという前提のもと，本治験でも主要評価項目のハザード比の点推定値が 1 未満となることを指すこととした。EMPHASIS-HF 試験の仮定と同様に，主要評価項目のハザード比において 18%のリスク減少を期待した場合に，180 例の症例数でハザード比が 1 未満となる確率は，1 年イベント発現率が 18%あるいは 12%の場合，それぞれ 81%，78%となった。NYHA 心機能分類クラス III/IV の症例数 40 例は，前向きコホート研究である CHART 研究結果から，日本人被験者においてクラス III/IV の被験者の割合が約 20%であることから設定された。

5.1.6.2. 解析対象集団

有効性解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は，無作為割り付けされたすべての被験者から構成された。安全性解析対象集団は 1 回でも治験薬の投与があった被験者から構成された。薬物動態解析対象集団は安全性解析対象集団のうち薬物濃度データが得られた被験者から構成された。

5.1.6.3. 統計解析方法

有効性の主要評価項目は，両 NYHA 心機能分類を合わせた全集団を対象に，無作為割り付けから主要評価項目のイベントが発現するまでの時間（time-to-event）について，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比とその 95%信頼区間を, NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデ

[a] Source: 総括報告書本文 9.7.2 項

ルを用いて推定した。この両 NYHA 心機能分類を合わせた全集団の解析を主解析とした。副次解析として，NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて，ハザード比および 95%信頼区間を推定した。また，共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルを用いたハザード比も推定した。さらに，NYHA 心機能分類に加え，虚血性または非虚血性心不全，ベースライン時の BNP のいずれか一つを共変量とした Cox 比例ハザードモデルを副次解析として実施した。本解析は主要評価項目のみとした。また，性別，年齢，バイタルサイン，eGFR，NYHA 心機能分類，基礎心疾患等を層別因子とする部分集団別の解析を行った。

有効性の副次評価項目は，副次評価項目の time-to-event を主要評価項目と同様に解析した。その他の有効性の副次評価項目は，血漿中 BNP と血清中 NT-proBNP のベースラインから 13 ヵ月目の変化を要約し，投与群間の比較では，NYHA 心機能分類，eGFR 割付層，各ベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。また，血漿中 BNP と血清中 NT-proBNP のベースラインから各評価時点との変化について要約統計量の算出を行うとともに，反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて投与群間の比較を行った。LVEF と UACR についても BNP と同様に解析した。NYHA 心機能分類のベースラインからの変化を要約した。SAS 指数を要約し，MMRM を用いて投与群間の比較を行った。

安全性の評価は全集団と NYHA 心機能分類別に行った。有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，腹囲および 12 誘導心電図を投与群別に要約した。

本治験で収集される血漿中薬物濃度データはポピュレーション薬物動態解析の手法を用いて解析した。また，本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある背景因子（年齢，性別，体重など）を検討した。

5.2. 試験結果

5.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および解析したデータセットを Table 5-3 に示した。エプレレノン群 111 例およびプラセボ群 110 例が治験に登録され，無作為化されたすべての被験者に治験薬が投与された。エプレレノン群 75 例（67.6%）およびプラセボ群 74 例（67.3%）が治療期間を完了し，投与中止例はそれぞれ 36 例（32.4%）および 36 例（32.7%）であった。最も多い中止理由は有害事象［エプレレノン群 16 例（14.4%），プラセボ群 18 例（16.4%）］，次いで被験者死亡［エプレレノン群 6 例（5.4%），プラセボ群 5 例（4.5%）］であった。無作為化されたすべての被験者（エプレレノン群 111 例，プラセボ群 110 例）が FAS として有効性の解析に用いられた。また，1 回でも治験薬が投与されたすべての被験者（エプレレノン群 111 例，プラセボ群 110 例）が安全性の解析に用いられ，このうち血漿中薬物濃度データが得られたすべての被験者（エプレレノン群 111 例）が血漿中薬物濃度の解析に用いられた。FAS と安全性解析対象集団は同一であった。

Table 5-3. 被験者の内訳および解析したデータセット（A6141114 試験）

	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
投与例	111 (100.0)	110 (100.0)
投与完了例	75 (67.6)	74 (67.3)
投与中止例	36 (32.4)	36 (32.7)
中止理由		
有害事象	16 (14.4)	18 (16.4)
臨床検査値異常	1 (0.9)	1 (0.9)
被験者死亡	6 (5.4)	5 (4.5)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (0.9)
同意撤回	5 (4.5)	5 (4.5)
その他	8 (7.2)[a]	6 (5.5)[b]
有効性評価例		
FAS	111 (100.0)	110 (100.0)
安全性評価例		
安全性解析対象集団	111 (100.0)	110 (100.0)
臨床検査値	111 (100.0)	110 (100.0)
薬物動態評価例		
血漿中薬物濃度解析対象集団	111 (100.0)	0

FAS=最大の解析対象集団　　例数（%）

a. 服薬不遵守（2 例），他院受診を希望（1 例），転居（1 例），介護施設への入所（1 例），生活保護受給のため（2 例），成年後見制度の適用のため（1 例）

b. 他院受診を希望（2 例），服薬不遵守（1 例），規定通りの来院不可能（1 例），転院（1 例），心不全の悪化の再発（1 例）

ベースラインの人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 5-4 に示した。被験者の大部分は男性（エプレレノン群 76.6%，プラセボ群 82.7%）であり，平均年齢はエプレレノン群で 69.0 歳，プラセボ群で 68.4 歳であった。人口統計学的特性およびベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね類似していた。ベースラインにおける心不全の基礎疾患の大部分は非虚血性心不全（エプレレノン群 72.1%，プラセボ群 60.9%）であり，このうち心不全に至った主要な原因は，特発性拡張型心筋症（エプレレノン群 46.8%，プラセボ群 43.6%）であった。エプレレノン群でプラセボ群に比べて多く認められた心不全に至った主要な原因は，高血圧［エプレレノン群 9 例（8.1%），プラセボ群 6 例（5.5%），以下同様］および心房細動または心房粗動［4 例（3.6%），2 例（1.8%）］であった。無作為割り付け前 6 ヵ月以内に心血管イベントにより入院した被験者も，エプレレノン群でプラセボ群に比べて多く認められた［69 例（62.2%），57 例（51.8%）］。

また，エプレレノン群の死亡例（17 例）には，プラセボ群の死亡例（10 例）と比べベースライン時の LVEF が 15%以下，年齢が 75 歳以上，喫煙者，心不全の罹患期間が 10 年以上，SAS 指数が 4 未満の被験者が多く認められた。また，前治療で標準的心不全治療薬（ACE 阻害薬または ARB）の投与を受けていなかった被験者も多くみられた[a]。

[a] Source: 総括報告書本文 13.1.2 項

Table 5-4. 人口統計学的特性およびベースライン特性（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
性別（例数，%）		
男性	85 (76.6)	91 (82.7)
女性	26 (23.4)	19 (17.3)
年齢（歳）		
<65	41 (36.9)	36 (32.7)
65～74	38 (34.2)	47 (42.7)
≥75	32 (28.8)	27 (24.5)
平均値（標準偏差）	69.0 (8.7)	68.4 (7.7)
範囲	55 - 89	55 - 89
人種（例数，%）		
アジア人	111 (100.0)	110 (100.0)
体重（kg）		
平均値（標準偏差）	59.59 (12.56)	59.56 (11.13)
範囲	31.6 - 98.0	34.3 - 92.5
身長（cm）		
平均値（標準偏差）	162.18 (10.07)	161.68 (8.42)
範囲	137.6 - 180.4	128.7 - 179.5
BMI（kg/m^2）		
平均値（標準偏差）	22.53 (3.59)	22.69 (3.38)
範囲	12.8 - 32.7	15.9 - 31.9
NYHA 心機能分類（例数，%）		
クラス II	91 (82.0)	92 (83.6)
クラス III/IV	20 (18.0)	18 (16.4)
ベースライン時の eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）（例数，%）		
30～<50	37 (33.3)	39 (35.5)
≥50	74 (66.7)	71 (64.5)
30～<60	67 (60.4)	66 (60.0)
≥60	44 (39.6)	44 (40.0)
基礎心疾患		
虚血性心不全（例数，%）	31 (27.9)	43 (39.1)
罹患期間 平均値（年）	4.52	7.30
非虚血性心不全（例数，%）	80 (72.1)	67 (60.9)
罹患期間 平均値（年）	5.54	4.49
心不全に至った主要な原因（例数，%）		
虚血性心疾患	31 (27.9)	43 (39.1)
特発性拡張型心筋症	52 (46.8)	48 (43.6)
高血圧	9 (8.1)	6 (5.5)
糖尿病	0	1 (0.9)
アルコール関連	1 (0.9)	0
心房細動または心房粗動	4 (3.6)	2 (1.8)
その他	14 (12.6)	10 (9.1)
心筋梗塞の既往歴（例数，%）	28 (25.2)	39 (35.5)
スクリーニング時の糖尿病（例数，%）	37 (33.3)	51 (46.4)
スクリーニング時の心房細動または心房粗動（例数，%）	37 (33.3)	39 (35.5)
割り付け前 6 ヵ月以内の心血管イベントによる入院（例数，%）	69 (62.2)	57 (51.8)
割り付け前 6 ヵ月以内の心血管イベントによる入院時診断（例数，%）	(N=69)	(N=57)
急性心筋梗塞-ST 上昇	5 (4.5)	1 (0.9)
心房性不整脈-心房細動または心房粗動	1 (0.9)	0
除細動器の植込みまたは心臓再同期療法のための待機的入院	3 (2.7)	2 (1.8)
心不全（初回または再発）	57 (51.4)	52 (47.3)
不安定狭心症	0	1 (0.9)

Table 5-4. 人口統計学的特性およびベースライン特性（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
心室性不整脈-心室性頻脈	3 (2.7)	1 (0.9)
割り付け前 6 ヵ月以内の心血管イベントによる入院から割り付けまでの日数	(N=69)	(N=57)
平均値（標準偏差）	77.4 (41.2)	74.4 (42.7)

Source: 総括報告書本文 Table 14 例数（%）
BMI=body mass index，eGFR=推算糸球体濾過量，FAS=最大の解析対象集団，NYHA=ニューヨーク心臓協会

5.2.2. 有効性の結果

主要評価項目

有効性の主要評価項目である心血管死または心不全による入院の主解析結果および副次解析結果を Table 5-5 および Table 5-6 に示した。NYHA 心機能分類を合わせた被験者全体における主解析では，心血管死または心不全による入院はエプレレノン群で 33/111 例（29.7%），プラセボ群で 36/110 例（32.7%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）[a]は 0.85（0.53, 1.36）であった。被験者全体における副次解析では，心血管死または心不全による入院は，共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく解析において，主解析と同様な結果であった［ハザード比（95%信頼区間）：0.89（0.55, 1.42）］。被験者全体でのいくつかの共変量を用いた Cox 比例ハザードモデルに基づく解析においても，主解析と同様な結果であった［ハザード比（95%信頼区間）：0.91（0.57, 1.47）[b]，0.87（0.54, 1.39）[c]，0.84（0.52, 1.35）[d]］。また，NYHA 心機能分類クラス別の被験者集団における副次解析では，心血管死または心不全による入院は，クラス II の被験者集団ではエプレレノン群で 21/91 例（23.1%），プラセボ群で 25/92 例（27.2%）にみられ［ハザード比（95%信頼区間）[e]：0.81（0.45, 1.45）］，クラス III/IV の被験者集団ではエプレレノン群で 12/20 例（60.0%），プラセボ群で 11/18 例（61.1%）にみられた［ハザード比（95%信頼区間）[f]：0.95（0.41, 2.16）］。

[a] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

[b] NYHA 心機能分類および基礎心疾患（虚血性，非虚血性）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

[c] NYHA 心機能分類およびベースライン時の BNP（<中央値，≥中央値）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

[d] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

[e] ベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

[f] ベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 5-5. 心血管死または心不全による入院の解析結果（主解析）（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)	ハザード比 [a]	95%信頼区間 [a]
心血管死または心不全による入院	33 (29.7)	36 (32.7)	0.85	(0.53, 1.36)

eGFR=推算糸球体濾過量，FAS=最大の解析対象集団，NYHA=ニューヨーク心臓協会　例数（%）

a. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 5-6. NYHA 心機能分類別の心血管死または心不全による入院の解析結果（副次解析）：（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)	ハザード比	95%信頼区間
NYHA 心機能分類全体				
心血管死または心不全による入院	33 (29.7)	36 (32.7)	0.89[a]	(0.55, 1.42)[a]
			0.91[b]	(0.57, 1.47)[b]
			0.87[c]	(0.54, 1.39)[c]
			0.84[d]	(0.52, 1.35)[d]
クラス II	(N=91)	(N=92)		
心血管死または心不全による入院	21 (23.1)	25 (27.2)	0.81[e]	(0.45, 1.45)[e]
			0.75[f]	(0.42, 1.35)[f]
クラス III/IV	(N=20)	(N=18)		
心血管死または心不全による入院	12 (60.0)	11 (61.1)	0.95[e]	(0.41, 2.16)[e]
			1.01[f]	(0.44, 2.30)[f]

例数（%）

BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，eGFR=推算糸球体濾過量，FAS=最大の解析対象集団，NYHA=ニューヨーク心臓協会

a. 共変量で調整しない Cox 比例ハザードモデルに基づく。
b. NYHA 心機能分類および基礎心疾患（虚血性，非虚血性）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
c. NYHA 心機能分類およびベースライン時の BNP（<中央値，≥中央値）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
d. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
e. ベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。
f. ベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

有効性の主要評価項目である心血管死または心不全による入院の部分集団別の解析結果では，一部の部分集団では，被験者数が少なく結果の解釈が困難であるが，被験者全体の結果と明らかに異なる傾向はみられなかった。

副次評価項目

有効性の副次評価項目の解析結果を Table 5-7 に示した。副次評価項目では，全死亡および心血管死を除き全体的に主要評価項目と同様な結果が得られた。全死亡はエプレレノン群で 17/111 例（15.3%），プラセボ群で 10/110 例（9.1%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハ

ザード比（95%信頼区間）[a]は 1.77（0.81, 3.87）であった。心血管死はエプレレノン群で 14/111 例（12.6%），プラセボ群で 6/110 例（5.5%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）[a]は 2.40（0.92, 6.24）であった。すべての入院はエプレレノン群で 45/111 例（40.5%），プラセボ群で 58/110 例（52.7%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）[a]は 0.65（0.44, 0.97）であった。心不全による入院はエプレレノン群で 27/111 例（24.3%），プラセボ群で 33/110 例（30.0%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）[a]は 0.75（0.45, 1.25）であった。心血管イベントによる入院はエプレレノン群で 35/111 例（31.5%），プラセボ群で 44/110 例（40.0%）にみられ，エプレレノン群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）[a]は 0.70（0.45, 1.10）であった。

[a] NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。

Table 5-7. 副次評価項目の解析結果（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ	ハザード比	95%信頼区間
NYHA 心機能分類全体（例数）	111	110		
クラス II	91	92		
クラス III/IV	20	18		
心血管死，心不全による入院，または心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量				
NYHA 心機能分類全体	42 (37.8)	45 (40.9)	0.86[a]	(0.56, 1.31)[a]
			0.86[b]	(0.56, 1.31)[b]
クラス II	29 (31.9)	33 (35.9)	0.86[c]	(0.52, 1.41)[c]
			0.82[d]	(0.49, 1.35)[d]
クラス III/IV	13 (65.0)	12 (66.7)	0.88[c]	(0.39, 1.94)[c]
			0.94[d]	(0.43, 2.07)[d]
全死亡				
NYHA 心機能分類全体	17 (15.3)	10 (9.1)	1.77[a]	(0.81, 3.87)[a]
			1.73[b]	(0.79, 3.78)[b]
クラス II	10 (11.0)	6 (6.5)	1.74[c]	(0.63, 4.80)[c]
			1.64[d]	(0.59, 4.53)[d]
クラス III/IV	7 (35.0)	4 (22.2)	1.89[c]	(0.55, 6.52)[c]
			1.86[d]	(0.54, 6.38)[d]
心血管死				
NYHA 心機能分類全体	14 (12.6)	6 (5.5)	2.40[a]	(0.92, 6.24)[a]
			2.39[b]	(0.92, 6.23)[b]
クラス II	9 (9.9)	4 (4.3)	2.33[c]	(0.72, 7.58)[c]
			2.27[d]	(0.70, 7.41)[d]
クラス III/IV	5 (25.0)	2 (11.1)	2.66[c]	(0.51, 13.83)[c]
			2.60[d]	(0.50, 13.49)[d]
すべての入院				
NYHA 心機能分類全体	45 (40.5)	58 (52.7)	0.65[a]	(0.44, 0.97)[a]
			0.65[b]	(0.44, 0.96)[b]
クラス II	29 (31.9)	44 (47.8)	0.57[c]	(0.35, 0.91)[c]
			0.54[d]	(0.34, 0.87)[d]
クラス III/IV	16 (80.0)	14 (77.8)	0.91[c]	(0.44, 1.89)[c]
			0.98[d]	(0.48, 2.03)[d]
心不全による入院				
NYHA 心機能分類全体	27 (24.3)	33 (30.0)	0.75[a]	(0.45, 1.25)[a]
			0.75[b]	(0.45, 1.25)[b]
クラス II	17 (18.7)	22 (23.9)	0.73[c]	(0.39, 1.38)[c]
			0.68[d]	(0.36, 1.29)[d]
クラス III/IV	10 (50.0)	11 (61.1)	0.81[c]	(0.34, 1.92)[c]
			0.85[d]	(0.36, 2.01)[d]
全死亡またはすべての入院				
NYHA 心機能分類全体	48 (43.2)	61 (55.5)	0.66[a]	(0.45, 0.97)[a]
			0.66[b]	(0.45, 0.96)[b]
クラス II	32 (35.2)	47 (51.1)	0.59[c]	(0.37, 0.92)[c]
			0.56[d]	(0.36, 0.88)[d]
クラス III/IV	16 (80.0)	14 (77.8)	0.91[c]	(0.44, 1.89)[c]
			0.98[d]	(0.48, 2.03)[d]
心不全死または心不全による入院				
NYHA 心機能分類全体	29 (26.1)	33 (30.0)	0.81[a]	(0.49, 1.33)[a]
			0.80[b]	(0.49, 1.33)[b]
クラス II	18 (19.8)	22 (23.9)	0.78[c]	(0.42, 1.45)[c]
			0.72[d]	(0.39, 1.35)[d]
クラス III/IV	11 (55.0)	11 (61.1)	0.88[c]	(0.38, 2.04)[c]
			0.93[d]	(0.40, 2.17)[d]

Table 5-7. 副次評価項目の解析結果（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ	ハザード比	95%信頼区間
心血管イベントによる入院				
NYHA 心機能分類全体	35 (31.5)	44 (40.0)	0.70[a]	(0.45, 1.10)[a]
			0.70[b]	(0.45, 1.10)[b]
クラス II	23 (25.3)	32 (34.8)	0.66[c]	(0.39, 1.13)[c]
			0.63[d]	(0.37, 1.08)[d]
クラス III/IV	12 (60.0)	12 (66.7)	0.85[c]	(0.38, 1.90)[c]
			0.89[d]	(0.40, 2.00)[d]
心不全悪化による心不全治療薬の追加または増量				
NYHA 心機能分類全体	38 (34.2)	43 (39.1)	0.83[a]	(0.53, 1.28)[a]
			0.83[b]	(0.54, 1.29)[b]
クラス II	26 (28.6)	31 (33.7)	0.84[c]	(0.50, 1.42)[c]
			0.80[d]	(0.48, 1.36)[d]
クラス III/IV	12 (60.0)	12 (66.7)	0.82[c]	(0.37, 1.86)[c]
			0.90[d]	(0.40, 2.01)[d]
致死性または非致死性脳卒中				
NYHA 心機能分類全体	3 (2.7)	4 (3.6)	0.79[a]	(0.18, 3.53)[a]
			0.76[b]	(0.17, 3.39)[b]
クラス II	1 (1.1)	4 (4.3)	0.26[c]	(0.03, 2.32)[c]
			0.25[d]	(0.03, 2.29)[d]
クラス III/IV	2 (10.0)	0		
致死性または非致死性心筋梗塞				
NYHA 心機能分類全体	1 (0.9)	1 (0.9)	1.11[a]	(0.07, 17.85)[a]
			0.95[b]	(0.06, 15.12)[b]
クラス II	1 (1.1)	1 (1.1)	1.11[c]	(0.07, 17.85)[c]
			0.95[d]	(0.06, 15.12)[d]
クラス III/IV	0	0		
心房細動または心房粗動の新規発症				
NYHA 心機能分類全体	4 (3.6)	2 (1.8)	2.11[a]	(0.39, 11.56)[a]
			2.26[b]	(0.41, 12.47)[b]
クラス II	1 (1.1)	2 (2.2)	0.51[c]	(0.05, 5.58)[c]
			0.54[d]	(0.05, 5.99)[d]
クラス III/IV	3 (15.0)	0		
糖尿病の新規発症				
NYHA 心機能分類全体	1 (0.9)	2 (1.8)	0.51[a]	(0.05, 5.66)[a]
			0.55[b]	(0.05, 6.09)[b]
クラス II	1 (1.1)	1 (1.1)	1.10[c]	(0.07, 17.66)[c]
			1.08[d]	(0.07, 17.25)[d]
クラス III/IV	0	1 (5.6)		
腎機能悪化による入院				
NYHA 心機能分類全体	2 (1.8)	2 (1.8)	1.13[a]	(0.16, 8.04)[a]
			0.92[b]	(0.13, 6.53)[b]
クラス II	1 (1.1)	2 (2.2)	0.57[c]	(0.05, 6.28)[c]
			0.43[d]	(0.04, 4.77)[d]
クラス III/IV	1 (5.0)	0		
高カリウム血症による入院				
NYHA 心機能分類全体	0	0		
クラス II	0	0		
クラス III/IV	0	0		

Table 5-7. 副次評価項目の解析結果（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ	ハザード比	95%信頼区間
eGFR=推算糸球体濾過量，FAS=最大の解析対象集団，NYHA=ニューヨーク心臓協会				例数（%）
a. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。				
b. NYHA 心機能分類およびベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。				
c. ベースライン時の eGFR（30～<50 mL/min/1.73 m^2，≥50 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。				
d. ベースライン時の eGFR（30～<60 mL/min/1.73 m^2，≥60 mL/min/1.73 m^2）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。				

イベント判定委員会により盲検下で判定された全死亡のイベントのうち，最も多かったのは心不全悪化による死亡であった（エプレレノン群 7 例，プラセボ群 3 例）。心不全悪化による死亡と判定されたプラセボ群の 3 例は，いずれも死亡時に心不全悪化以外に致死的な事象の発現は認められていなかった。一方，心不全悪化による死亡と判定されたエプレレノン群の 7 例中 4 例については，心不全悪化以外にも同時期に他の致死的な事象（横紋筋融解症，多臓器不全，播種性血管内凝固，肺気腫，敗血症，心サルコイドーシス等）が発現していた。これらの事象のうち，横紋筋融解症以外はすべて因果関係が否定された。

有効性のその他の副次評価項目である血漿 BNP，血清 NT-pro BNP，LVEF および UACR のベースラインから 13 ヵ月までの変化量の共分散分析（ANCOVA）[a] による最小二乗平均および 95%信頼区間を Table 5-8 に要約した。血漿 BNP のベースラインから 13 ヵ月までの変化量はエプレレノン群でプラセボ群と比べて減少した。血清 NT-proBNP も血漿 BNP と同様にエプレレノン群でプラセボ群と比べて減少する傾向がみられた。LVEF のベースラインから 13 ヵ月までの変化量はエプレレノン群でプラセボ群と比べて増加した。UACR のベースラインから 13 ヵ月または各評価時点までの平均変化量について，両投与群に大きな差はなかった。また，SAS のベースラインから 13 ヵ月または各評価時点までの平均変化量および NYHA 心機能分類のベースラインから最終評価時の変化についても，両投与群に大きな差はなかった。

[a] NYHA 心機能分類，eGFR 割付層，各ベースライン値を共変量とする ANCOVA

Table 5-8. 血漿 BNP，血清 NT-pro BNP，LVEF および UACR のベースラインから 13 ヵ月までの変化量の ANCOVA[a] による最小二乗平均および 95%信頼区間, LOCF（FAS）（A6141114 試験）

	エプレレノン	プラセボ
血漿 BNP（pg/mL）	N=109	N=110
最小二乗平均（95%信頼区間）	-185.19 (-245.13, -125.26)	-82.89 (-142.53, -23.25)
エプレレノン-プラセボ（95%信頼区間）	-102.30 (-172.61, -32.00)	
血清 NT-pro BNP（pg/mL）	N=109	N=110
最小二乗平均（95%信頼区間）	-433.35 (-836.82, -29.88)	-245.63 (-645.57, 154.31)
エプレレノン-プラセボ（95%信頼区間）	-187.72 (-662.67, 287.23)	
LVEF（%）	N=109	N=110
最小二乗平均（95%信頼区間）	8.22 (6.02, 10.43)	5.04 (2.84, 7.25)
エプレレノン-プラセボ（95%信頼区間）	3.18 (0.56, 5.80)	
UACR（mg/gCr）	N=109	N=108
最小二乗平均（95%信頼区間）	-13.06 (-60.79, 34.68)	-11.02 (-58.94, 36.91)
エプレレノン-プラセボ（95%信頼区間）	-2.04 (-58.91, 54.83)	

Source：総括報告書本文 Table 23
BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，NT-pro BNP=N 末端脳性ナトリウム利尿ペプチド，LVEF=左室駆出率，UACR=尿中アルブミン／クレアチニン比，FAS=最大の解析対象集団，LOCF=Last Observation Carried Forward
N=ベースライン時および投与後から 13 ヵ月時までの値が 1 回以上確認できた被験者数，NYHA=ニューヨーク心臓協会，eGFR=推算糸球体濾過量，ANCOVA=共分散分析
a. NYHA 心機能分類，eGFR 割付層，各ベースライン値を共変量とする ANCOVA

5.2.3. 薬物動態の結果

本治験では血漿中エプレレノン濃度を測定した。ポピュレーション薬物動態解析については別途報告書を作成する。

5.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 5-9 に示した。投与群別の因果関係を問わない有害事象の発現率はエプレレノン群，プラセボ群でそれぞれ 91.9%および 93.6%であり，因果関係を否定できない有害事象の発現率はエプレレノン群，プラセボ群でそれぞれ 30.6%および 26.4%であった。

Table 5-9. 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（A6141114 試験）

	因果関係を問わない		因果関係を否定できない	
NYHA 心機能分類	**エプレレノン (N=111)**	**プラセボ (N=110)**	**エプレレノン (N=111)**	**プラセボ (N=110)**
NYHA 心機能分類全体				
有害事象発現件数	662	764	52	34
有害事象発現例数（%）	102 (91.9)	103 (93.6)	34 (30.6)	29 (26.4)
重篤な有害事象発現例数（%）	52 (46.8)	65 (59.1)	4 (3.6)	8 (7.3)
重度の有害事象発現例数（%）	30 (27.0)	37 (33.6)	3 (2.7)	2 (1.8)
有害事象による投与中止例数（%）	19 (17.1)	20 (18.2)	5 (4.5)	2 (1.8)
有害事象による減量または投与一時中止例数（%）	20 (18.0)	17 (15.5)	8 (7.2)	5 (4.5)
クラス II	(N=91)	(N=92)	(N=91)	(N=92)
有害事象発現件数	463	604	34	24
有害事象発現例数（%）	82 (90.1)	85 (92.4)	25 (27.5)	21 (22.8)
重篤な有害事象発現例数（%）	36 (39.6)	51 (55.4)	2 (2.2)	7 (7.6)
重度の有害事象発現例数（%）	17 (18.7)	29 (31.5)	2 (2.2)	2 (2.2)
有害事象による投与中止例数（%）	11 (12.1)	16 (17.4)	3 (3.3)	2 (2.2)
有害事象による減量または投与一時中止例数（%）	16 (17.6)	14 (15.2)	6 (6.6)	3 (3.3)
クラス III/IV	(N=20)	(N=18)	(N=20)	(N=18)
有害事象発現件数	199	160	18	10
有害事象発現例数（%）	20 (100.0)	18 (100.0)	9 (45.0)	8 (44.4)
重篤な有害事象発現例数（%）	16 (80.0)	14 (77.8)	2 (10.0)	1 (5.6)
重度の有害事象発現例数（%）	13 (65.0)	8 (44.4)	1 (5.0)	0
有害事象による投与中止例数（%）	8 (40.0)	4 (22.2)	2 (10.0)	0
有害事象による減量または投与一時中止例数（%）	4 (20.0)	3 (16.7)	2 (10.0)	2 (11.1)

NYHA=ニューヨーク心臓協会

5.2.4.1. 有害事象

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した因果関係を問わない有害事象を Table 5-10 に示した。エプレレノン群の主な因果関係を問わない有害事象（発現率 10%以上）は，心不全（エプレレノン群 35.1%，プラセボ群 42.7%，以下同順），鼻咽頭炎（33.3%，36.4%），転倒（18.0%，18.2%）および挫傷（10.8%，4.5%）であった。エプレレノン群の主な因果関係を否定できない有害事象（発現率 3%以上）は，浮動性めまい（5.4%，1.8%），血圧低下（3.6%，1.8%），脱水（3.6%，0%），高カリウム血症（3.6%，2.7%）および低血圧（3.6%，3.6%）であった。

Table 5-10. 因果関係を問わない主な有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）（安全性解析対象集団）（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
有害事象発現例	102 (91.9)	103 (93.6)
血液およびリンパ系障害	15 (13.5)	14 (12.7)
貧血	8 (7.2)	6 (5.5)
心臓障害	48 (43.2)	59 (53.6)
心不全	39 (35.1)	47 (42.7)
心室性頻脈	6 (5.4)	4 (3.6)
眼障害	13 (11.7)	17 (15.5)
白内障	6 (5.4)	6 (5.5)
胃腸障害	42 (37.8)	44 (40.0)
慢性胃炎	6 (5.4)	3 (2.7)
便秘	8 (7.2)	18 (16.4)
下痢	7 (6.3)	10 (9.1)
痔核	2 (1.8)	6 (5.5)
肝胆道系障害	5 (4.5)	13 (11.8)
肝機能異常	4 (3.6)	7 (6.4)
感染症および寄生虫症	73 (65.8)	69 (62.7)
気管支炎	7 (6.3)	8 (7.3)
結膜炎	7 (6.3)	5 (4.5)
胃腸炎	7 (6.3)	6 (5.5)
鼻咽頭炎	37 (33.3)	40 (36.4)
肺炎	7 (6.3)	8 (7.3)
上気道感染	5 (4.5)	6 (5.5)
傷害，中毒および処置合併症	29 (26.1)	32 (29.1)
挫傷	12 (10.8)	5 (4.5)
転倒	20 (18.0)	20 (18.2)
臨床検査	26 (23.4)	20 (18.2)
血圧低下	6 (5.4)	5 (4.5)
代謝および栄養障害	39 (35.1)	41 (37.3)
脱水	11 (9.9)	5 (4.5)
糖尿病	8 (7.2)	9 (8.2)
高カリウム血症	8 (7.2)	6 (5.5)
高尿酸血症	11 (9.9)	14 (12.7)
低カリウム血症	2 (1.8)	11 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	32 (28.8)	31 (28.2)
背部痛	11 (9.9)	9 (8.2)
四肢痛	6 (5.4)	3 (2.7)
神経系障害	23 (20.7)	22 (20.0)
浮動性めまい	8 (7.2)	5 (4.5)

Table 5-10. 因果関係を問わない主な有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）（安全性解析対象集団）（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
腎および尿路障害	14 (12.6)	22 (20.0)
腎機能障害	5 (4.5)	10 (9.1)
生殖系および乳房障害	2 (1.8)	3 (2.7)
女性	(N=26)	(N=19)
萎縮性外陰腟炎	0	1 (5.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	19 (17.1)	34 (30.9)
咳嗽	8 (7.2)	9 (8.2)
睡眠時無呼吸症候群	0	7 (6.4)
上気道の炎症	1 (0.9)	9 (8.2)
皮膚および皮下組織障害	30 (27.0)	31 (28.2)
湿疹	4 (3.6)	6 (5.5)
血管障害	25 (22.5)	18 (16.4)
高血圧	9 (8.1)	3 (2.7)
低血圧	4 (3.6)	7 (6.4)

Source: 総括報告書本文 Table 28　　例数（%）
MedDRA=ICH 国際医薬用語集

5.2.4.2. 死亡

有効性の評価項目である全死亡は，エプレレノン群 17 例およびプラセボ群 10 例で報告された。治験薬の投与と死亡との時間的関連性では，死亡により治験薬の投与中止に至った症例は，エプレレノン群で 6 例，プラセボ群で 5 例に認められ，また，治験薬の投与中止後 30 日以内の死亡例は，両投与群でそれぞれ 1 例であり，いずれも両投与群で同程度であった。一方，治験薬の投与中止後 30 日以上経過した後の死亡例は, エプレレノン群で 10 例, プラセボ群で 4 例であった。エプレレノン群の死亡例の多くは治験薬の投与中止後 30 日を経過していた。時間的関連性よりこれらの死亡がエプレレノンの投与に起因する合理的可能性は低く，安全性上の懸念はないと考える[a]。

5.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象はエプレレノン群 52 例（46.8%），プラセボ群 65 例（59.1%）で報告された。このうちエプレレノン群 4 例（3.6%），プラセボ群 8 例（7.3%）では，治験薬との因果関係を否定されなかった。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を Table 5-11 に示した。

[a] Source: 総括報告書本文 13.1.2 項

Table 5-11. 重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）：安全性解析対象集団（A6141114 試 験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
重篤な有害事象発現例	52 (46.8)	65 (59.1)
血液およびリンパ系障害	4 (3.6)	0
播種性血管内凝固	2 (1.8)	0
心臓障害	35 (31.5)	43 (39.1)
狭心症	2 (1.8)	4 (3.6)
心房細動	1 (0.9)	2 (1.8)
心不全	27 (24.3)	31 (28.2)
慢性心不全	2 (1.8)	1 (0.9)
うっ血性心不全	2 (1.8)	2 (1.8)
冠動脈狭窄	2 (1.8)	2 (1.8)
心室性頻脈	5 (4.5)	3 (2.7)
眼障害	3 (2.7)	3 (2.7)
白内障	2 (1.8)	3 (2.7)
胃腸障害	6 (5.4)	3 (2.7)
胃腸出血	1 (0.9)	2 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.6)	5 (4.5)
心突然死	1 (0.9)	2 (1.8)
肝胆道系障害	0	3 (2.7)
胆嚢炎	0	3 (2.7)
感染症および寄生虫症	13 (11.7)	14 (12.7)
医療機器関連感染	0	2 (1.8)
胃腸炎	2 (1.8)	1 (0.9)
肺炎	4 (3.6)	5 (4.5)
細菌性肺炎	0	2 (1.8)
敗血症	3 (2.7)	0
傷害，中毒および処置合併症	4 (3.6)	4 (3.6)
脊椎圧迫骨折	2 (1.8)	0
代謝および栄養障害	3 (2.7)	3 (2.7)
糖尿病	1 (0.9)	2 (1.8)
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）	6 (5.4)	6 (5.5)
肺の悪性新生物	2 (1.8)	2 (1.8)
神経系障害	5 (4.5)	6 (5.5)
脳梗塞	3 (2.7)	2 (1.8)
腎および尿路障害	2 (1.8)	4 (3.6)
腎不全	2 (1.8)	1 (0.9)
腎機能障害	0	3 (2.7)
血管障害	3 (2.7)	3 (2.7)
末梢動脈閉塞性疾患	0	2 (1.8)

Table 5-11. 重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）：安全性解析対象集団（A6141114 試 験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)

Source: 総括報告書本文 Table 33
MedDRA=ICH 国際医薬用語集
例数（%）

5.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象により投与を中止した被験者は, エプレレノン群 19 例（17.1%）, プラセボ群 20 例（18.2%）であった。有害事象により治験薬を減少または投与一時中止に至った被験者は，エプレレノン群 20 例（18.0%），プラセボ群 17 例（15.5%）であった。

5.2.4.5. バイタルサイン，臨床検査およびその他の検査

いずれの臨床検査項目（血液学的，血液生化学および尿検査）においても臨床上意義のある変化はみられなかった。また，eGFR，血清クレアチニンおよび血清カリウムのベースラインから最終来院時までの変化量は小さく，両投与群で明らかな差はみられなかった。

高カリウム血症および低カリウム血症の発現率（臨床検査のカリウム値に基づく）を Table 5-12 に示した。3.5 mEq/L または 4 mEq/L 未満のカリウム値が認められた被験者の割合はエプレレノン群でそれぞれ 11 例（9.9%）, 55 例（49.5%）であり, プラセボ群［22 例（20.0%）, 71 例（64.5%）］に比べて低かった。5.5 mEq/L また 6 mEq/L を超えるカリウム値が認められた被験者の割合はエプレレノン群でそれぞれ 3 例（2.7%），1 例（0.9%）およびプラセボ群でそれぞれ 3 例（2.7%），1 例（0.9%）と同様であった。

Table 5-12. 高カリウム血症および低カリウム血症の発現率：安全性解析対象集団（A6141114 試 験）

カリウム値基準	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
<3.5 mEq/L	11 (9.9)	22 (20.0)
<4 mEq/L	55 (49.5)	71 (64.5)
>5.5 mEq/L	3 (2.7)	3 (2.7)
>6 mEq/L	1 (0.9)	1 (0.9)

例数（%）

血圧（収縮期／拡張期），心拍数，体重および腹囲の推移について，両投与群で明らかな差は認められなかった。12 誘導心電図について，最終来院時にスクリーニング時から最終来院時にかけて臨床的意義のない異常から臨床的意義のある異常と判断された被験者がエプレレノン群 4 例およびプラセボ群 2 例に認められたが，それ以外の被験者では明らかな変化は認められなかった。

5.3. 結論

- 有効性の主要評価項目である心血管死または心不全による入院はエプレレノン群（33 例, 29.7%）で，プラセボ群（36 例，32.7%）に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.85（0.53, 1.36）であった。有効性の主要評価項目の部分集団解析では，被験者全体の結果と明らかに

異なる傾向はみられなかった。また，有効性の副次評価項目でも，全死亡および心血管死を除いて全体的に主要評価項目と同様な結果が得られた。

- 有効性のその他の副次評価項目では，血漿 BNP のベースラインから 13 ヵ月までの変化量はエプレレノン群でプラセボ群と比べて減少した。血清 NT-proBNP も血漿 BNP と同様にエプレレノン群でプラセボ群と比べて減少する傾向がみられた。LVEF のベースラインから 13 ヵ 月までの変化量はエプレレノン群でプラセボ群と比べて増加した。UACR および SAS のベースラインから 13 ヵ月または各評価時点までの平均変化量，および NYHA 心機能分類のベースラインから最終評価時の変化について，両投与群に大きな差はなかった。

- NYHA 心機能分類クラス II およびクラス III/IV の被験者集団と被験者全体の有効性の結果に明らかな差は認められなかった。

- 有害事象の発現率は全体的に両投与群で同程度であった。

- 死亡例はエプレレノン群 17 例およびプラセボ群 10 例に認められた。治験薬の投与期間中の死亡例は両投与群で同程度であった。エプレレノン群に認められた死亡例の大部分は治験薬の投与中止後 30 日を経過していた。最も多かった心不全悪化による死亡例において，エプレレノン群ではプラセボ群に比べて死亡時に心不全悪化以外の致死的な事象を発現していた被験者が多かった。また，エプレレノン群の死亡例では高齢や心筋梗塞および脳卒中の既往歴などのリスク因子が多く認められた。さらに，エプレレノン群の死亡例では標準的心不全治療薬の投与を受けていない被験者も多くみられた。これらの死亡例より，エプレレノンの新たな安全性上の懸念は認められなかった。

- 重篤な有害事象および重度の有害事象の発現率はエプレレノン群でプラセボ群と比べて低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は両投与群で同程度であったが，このうち重篤な有害事象により投与中止に至った被験者の割合はエプレレノン群でプラセボ群と比べて低かった。

- 重要な有害事象である高カリウム血症および性ホルモン関連の有害事象の発現率は，両投与群でほぼ同程度であった。低カリウム血症および腎機能関連の有害事象の発現率は，エプレレノン群でプラセボ群と比べて低かった。また，臨床検査のカリウム値に基づく低カリウム血症の発現率はエプレレノン群でプラセボ群に比べ低く，高カリウム血症の発現率は両投与群で同様であった。

- 臨床検査値，バイタルサイン［血圧（収縮期／拡張期），心拍数］，身体所見（腹囲）または 12 誘導心電図に問題は認められなかった。

- NYHA 心機能分類クラス II 被験者集団の安全性の結果は，両投与群で全被験者と類似していた。NYHA 心機能分類クラス III/IV の被験者集団では，重篤または重度の有害事象および投与中止に至った有害事象の発現率で，エプレレノン群の方が高い傾向を認めたが，評価例数が両投与群 20 例程度と限られていた。

Table 5-13. 因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
有害事象発現例	102 (91.9)	103 (93.6)
血液およびリンパ系障害	15 (13.5)	14 (12.7)
貧血	8 (7.2)	6 (5.5)
骨髄機能不全	1 (0.9)	0
凝血異常	0	1 (0.9)
播種性血管内凝固	2 (1.8)	0
好酸球増加症	0	2 (1.8)
出血性素因	1 (0.9)	0
鉄欠乏性貧血	2 (1.8)	4 (3.6)
リンパ節炎	0	1 (0.9)
腎性貧血	3 (2.7)	3 (2.7)
心臓障害	48 (43.2)	59 (53.6)
急性心筋梗塞	0	1 (0.9)
狭心症	2 (1.8)	4 (3.6)
不安定狭心症	0	1 (0.9)
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.9)
不整脈	0	1 (0.9)
心房細動	5 (4.5)	2 (1.8)
心房粗動	1 (0.9)	1 (0.9)
心房血栓症	0	1 (0.9)
第二度房室ブロック	0	1 (0.9)
徐脈	1 (0.9)	1 (0.9)
心不全	39 (35.1)	47 (42.7)
急性心不全	1 (0.9)	0
慢性心不全	2 (1.8)	4 (3.6)
うっ血性心不全	2 (1.8)	2 (1.8)
心サルコイドーシス	1 (0.9)	0
心肺停止	1 (0.9)	0
うっ血性心筋症	1 (0.9)	0
冠動脈狭窄	2 (1.8)	2 (1.8)
心室拡張	0	1 (0.9)
心臓内血栓	0	2 (1.8)
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.9)
心筋梗塞	1 (0.9)	0
動悸	0	3 (2.7)
洞性頻脈	0	1 (0.9)
頻脈	0	3 (2.7)
心室性期外収縮	1 (0.9)	1 (0.9)
心室細動	1 (0.9)	1 (0.9)

Table 5-13. 因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
心室性頻脈	6 (5.4)	4 (3.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.9)
表皮融解	0	1 (0.9)
耳および迷路障害	2 (1.8)	8 (7.3)
耳管開放	0	2 (1.8)
聴力低下	0	1 (0.9)
耳鳴	0	2 (1.8)
回転性めまい	2 (1.8)	3 (2.7)
内分泌障害	3 (2.7)	4 (3.6)
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.9)
甲状腺機能低下症	2 (1.8)	3 (2.7)
亜急性甲状腺炎	1 (0.9)	0
眼障害	13 (11.7)	17 (15.5)
眼精疲労	0	3 (2.7)
白内障	6 (5.4)	6 (5.5)
皮質白内障	1 (0.9)	0
結膜出血	2 (1.8)	1 (0.9)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.9)
角膜色素沈着	0	1 (0.9)
嚢胞様黄斑浮腫	0	1 (0.9)
糖尿病性緑内障	0	1 (0.9)
糖尿病網膜症	2 (1.8)	2 (1.8)
眼乾燥	2 (1.8)	2 (1.8)
眼瞼びらん	0	1 (0.9)
眼瞼浮腫	0	2 (1.8)
眼瞼下垂	0	1 (0.9)
緑内障	0	1 (0.9)
角膜炎	0	1 (0.9)
黄斑浮腫	0	1 (0.9)
マイボーム腺機能不全	0	1 (0.9)
網膜剥離	1 (0.9)	0
網膜裂孔	1 (0.9)	0
ブドウ膜炎	1 (0.9)	0
硝子体出血	0	1 (0.9)
胃腸障害	42 (37.8)	44 (40.0)
腹部不快感	3 (2.7)	1 (0.9)
腹部膨満	1 (0.9)	0
腹痛	1 (0.9)	2 (1.8)
上腹部痛	3 (2.7)	1 (0.9)

Table 5-13. 因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
アフタ性口内炎	1 (0.9)	0
口唇炎	0	1 (0.9)
慢性胃炎	6 (5.4)	3 (2.7)
虚血性大腸炎	0	1 (0.9)
便秘	8 (7.2)	18 (16.4)
齲歯	2 (1.8)	3 (2.7)
下痢	7 (6.3)	10 (9.1)
腸憩室	0	1 (0.9)
十二指腸ポリープ	0	1 (0.9)
消化不良	0	1 (0.9)
小腸炎	0	1 (0.9)
腸炎	2 (1.8)	0
変色便	0	1 (0.9)
軟便	1 (0.9)	0
胃障害	0	1 (0.9)
胃ポリープ	2 (1.8)	2 (1.8)
胃潰瘍	1 (0.9)	1 (0.9)
出血性胃潰瘍	0	1 (0.9)
胃炎	1 (0.9)	3 (2.7)
びらん性胃炎	1 (0.9)	0
胃腸障害	1 (0.9)	1 (0.9)
胃腸出血	1 (0.9)	2 (1.8)
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	2 (1.8)
痔核	2 (1.8)	6 (5.5)
裂孔ヘルニア	2 (1.8)	0
鼡径ヘルニア	0	1 (0.9)
腸癒痕	1 (0.9)	0
大腸出血	0	1 (0.9)
大腸ポリープ	4 (3.6)	3 (2.7)
口唇乾燥	0	1 (0.9)
メレナ	1 (0.9)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.9)	0
悪心	3 (2.7)	2 (1.8)
食道障害	1 (0.9)	0
口腔粘膜びらん	0	1 (0.9)
膵管拡張	0	1 (0.9)
急性膵炎	1 (0.9)	0
歯周病	1 (0.9)	1 (0.9)
蛋白漏出性胃腸症	1 (0.9)	0

Table 5-13. 因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
レッチング	0	1 (0.9)
唾液腺結石	0	1 (0.9)
口内炎	3 (2.7)	2 (1.8)
舌潰瘍	0	1 (0.9)
歯痛	1 (0.9)	3 (2.7)
嘔吐	4 (3.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (13.5)	19 (17.3)
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (0.9)
カテーテル留置部位腫脹	0	1 (0.9)
胸部不快感	1 (0.9)	2 (1.8)
胸痛	0	4 (3.6)
廃用症候群	1 (0.9)	0
溢出	1 (0.9)	1 (0.9)
疲労	2 (1.8)	2 (1.8)
歩行障害	1 (0.9)	1 (0.9)
注入部位紅斑	1 (0.9)	0
倦怠感	0	1 (0.9)
多臓器不全	1 (0.9)	0
浮腫	1 (0.9)	1 (0.9)
末梢性浮腫	0	2 (1.8)
発熱	4 (3.6)	3 (2.7)
心突然死	1 (0.9)	2 (1.8)
突然死	1 (0.9)	0
口渇	1 (0.9)	0
血管穿刺部位腫脹	1 (0.9)	0
乾燥症	0	1 (0.9)
肝胆道系障害	5 (4.5)	13 (11.8)
胆嚢炎	0	3 (2.7)
肝機能異常	4 (3.6)	7 (6.4)
肝障害	1 (0.9)	1 (0.9)
肝損傷	0	2 (1.8)
免疫系障害	4 (3.6)	2 (1.8)
薬物過敏症	1 (0.9)	0
季節性アレルギー	3 (2.7)	2 (1.8)
感染症および寄生虫症	73 (65.8)	69 (62.7)
急性扁桃炎	1 (0.9)	0
虫垂炎	0	1 (0.9)
菌血症	0	1 (0.9)
細菌性疾患キャリアー	1 (0.9)	0

Table 5-13. 因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
体部白癬	0	1 (0.9)
気管支炎	7 (6.3)	8 (7.3)
気管支肺炎	1 (0.9)	0
蜂巣炎	1 (0.9)	3 (2.7)
慢性副鼻腔炎	2 (1.8)	0
結膜炎	7 (6.3)	5 (4.5)
膀胱炎	1 (0.9)	4 (3.6)
医療機器関連感染	0	2 (1.8)
播種性結核	0	1 (0.9)
憩室炎	1 (0.9)	0
細菌性心内膜炎	0	1 (0.9)
丹毒	0	1 (0.9)
毛包炎	0	1 (0.9)
胃腸炎	7 (6.3)	6 (5.5)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.9)
歯肉膿瘍	1 (0.9)	0
歯肉炎	1 (0.9)	0
ヘリコバクター感染	1 (0.9)	0
帯状疱疹	2 (1.8)	4 (3.6)
麦粒腫	3 (2.7)	1 (0.9)
インフルエンザ	4 (3.6)	2 (1.8)
肝膿瘍	0	1 (0.9)
鼻前庭炎	0	1 (0.9)
鼻咽頭炎	37 (33.3)	40 (36.4)
食道カンジダ症	1 (0.9)	0
爪真菌症	3 (2.7)	0
口腔カンジダ症	1 (0.9)	1 (0.9)
外耳炎	0	1 (0.9)
中耳炎	1 (0.9)	1 (0.9)
急性中耳炎	1 (0.9)	0
慢性中耳炎	0	1 (0.9)
爪囲炎	0	1 (0.9)
歯周炎	5 (4.5)	1 (0.9)
腹膜炎	1 (0.9)	0
咽頭炎	1 (0.9)	4 (3.6)
細菌性咽頭炎	1 (0.9)	0
肺炎	7 (6.3)	8 (7.3)
細菌性肺炎	0	2 (1.8)
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.9)	0

Table 5-13. 因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
歯髄炎	1 (0.9)	1 (0.9)
化膿	0	1 (0.9)
腎盂腎炎	0	1 (0.9)
気道感染	0	1 (0.9)
鼻炎	1 (0.9)	0
敗血症	3 (2.7)	0
副鼻腔炎	1 (0.9)	0
皮膚カンジダ	1 (0.9)	0
頭部白癬	1 (0.9)	0
白癬感染	2 (1.8)	1 (0.9)
足部白癬	1 (0.9)	1 (0.9)
扁桃炎	0	1 (0.9)
上気道感染	5 (4.5)	6 (5.5)
尿路感染	4 (3.6)	3 (2.7)
ウイルス性下痢	0	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	29 (26.1)	32 (29.1)
動物咬傷	0	1 (0.9)
節足動物咬傷	1 (0.9)	0
節足動物刺傷	1 (0.9)	1 (0.9)
脳挫傷	0	1 (0.9)
凍瘡	1 (0.9)	0
挫傷	12 (10.8)	5 (4.5)
外耳道損傷	0	1 (0.9)
擦過傷	0	2 (1.8)
顔面骨骨折	0	1 (0.9)
転倒	20 (18.0)	20 (18.2)
大腿骨骨折	0	1 (0.9)
足骨折	1 (0.9)	0
異物誤嚥	0	1 (0.9)
手骨折	1 (0.9)	0
頭部損傷	1 (0.9)	0
損傷	1 (0.9)	0
裂傷	1 (0.9)	0
靱帯損傷	0	1 (0.9)
靱帯捻挫	1 (0.9)	1 (0.9)
四肢損傷	0	2 (1.8)
腰椎骨折	1 (0.9)	0
筋損傷	1 (0.9)	0
骨盤骨折	0	1 (0.9)

Table 5-13. 因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
術後イレウス	1 (0.9)	0
交通事故	1 (0.9)	2 (1.8)
シャント機能不全	1 (0.9)	0
皮膚擦過傷	0	1 (0.9)
脊椎圧迫骨折	5 (4.5)	1 (0.9)
頚椎部脊髄損傷	0	1 (0.9)
皮下血腫	0	1 (0.9)
硬膜下血腫	0	1 (0.9)
熱傷	0	2 (1.8)
歯牙破折	0	1 (0.9)
各種物質毒性	1 (0.9)	0
創傷	1 (0.9)	1 (0.9)
創合併症	0	1 (0.9)
手首関節骨折	0	1 (0.9)
臨床検査	26 (23.4)	20 (18.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.9)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9)	0
血中クレアチニン増加	2 (1.8)	1 (0.9)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.9)
血中カリウム減少	1 (0.9)	0
血中カリウム増加	3 (2.7)	2 (1.8)
血圧低下	6 (5.4)	5 (4.5)
血圧上昇	1 (0.9)	3 (2.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.9)	1 (0.9)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.9)
血中尿素増加	0	1 (0.9)
血中尿酸増加	2 (1.8)	2 (1.8)
尿中血陽性	0	1 (0.9)
C－反応性蛋白増加	2 (1.8)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.9)	0
肝酵素上昇	3 (2.7)	1 (0.9)
国際標準比増加	0	1 (0.9)
肝機能検査異常	0	2 (1.8)
便潜血陽性	1 (0.9)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.9)	2 (1.8)

Table 5-13. 因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
プロトロンビン時間延長	1 (0.9)	0
甲状腺機能検査異常	0	1 (0.9)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (0.9)	0
尿量減少	1 (0.9)	0
体重減少	1 (0.9)	1 (0.9)
体重増加	1 (0.9)	4 (3.6)
代謝および栄養障害	39 (35.1)	41 (37.3)
食欲減退	0	3 (2.7)
脱水	11 (9.9)	5 (4.5)
糖尿病	8 (7.2)	9 (8.2)
脂質異常症	0	3 (2.7)
体液貯留	1 (0.9)	0
痛風	3 (2.7)	4 (3.6)
高コレステロール血症	0	1 (0.9)
高血糖	0	1 (0.9)
高カリウム血症	8 (7.2)	6 (5.5)
高脂血症	1 (0.9)	3 (2.7)
高トリグリセリド血症	1 (0.9)	1 (0.9)
高尿酸血症	11 (9.9)	14 (12.7)
低アルブミン血症	0	1 (0.9)
低血糖症	3 (2.7)	4 (3.6)
低カリウム血症	2 (1.8)	11 (10.0)
低ナトリウム血症	1 (0.9)	0
代謝性アシドーシス	0	1 (0.9)
2型糖尿病	0	2 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	32 (28.8)	31 (28.2)
関節痛	4 (3.6)	4 (3.6)
関節炎	0	1 (0.9)
反応性関節炎	1 (0.9)	0
背部痛	11 (9.9)	9 (8.2)
関節腫脹	0	1 (0.9)
靭帯炎	0	1 (0.9)
腰部脊柱管狭窄症	2 (1.8)	3 (2.7)
筋肉内出血	0	1 (0.9)
筋痙縮	2 (1.8)	1 (0.9)
筋骨格痛	3 (2.7)	3 (2.7)
筋骨格硬直	0	3 (2.7)
筋肉痛	2 (1.8)	4 (3.6)
頚部痛	0	2 (1.8)

Table 5-13. 因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
変形性関節症	1 (0.9)	2 (1.8)
骨粗鬆症	1 (0.9)	0
四肢痛	6 (5.4)	3 (2.7)
関節周囲炎	1 (0.9)	2 (1.8)
足底筋膜炎	2 (1.8)	0
横紋筋融解症	1 (0.9)	0
関節リウマチ	1 (0.9)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.9)
脊柱管狭窄症	2 (1.8)	0
変形性脊椎症	2 (1.8)	2 (1.8)
弾発指	1 (0.9)	0
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）	10 (9.0)	11 (10.0)
膀胱癌	1 (0.9)	0
膀胱新生物	1 (0.9)	0
脳血管腫	1 (0.9)	0
大腸腺腫	0	1 (0.9)
結腸癌	1 (0.9)	0
胃癌	1 (0.9)	0
グロームス腫瘍	0	1 (0.9)
血管腫	0	1 (0.9)
肝臓血管腫	0	1 (0.9)
肺の悪性新生物	2 (1.8)	2 (1.8)
骨転移	0	1 (0.9)
皮膚の新生物	0	1 (0.9)
非ホジキンリンパ腫	1 (0.9)	0
再発食道癌	0	1 (0.9)
前立腺癌	0	1 (1.1)
遠隔転移を伴う前立腺癌	0	1 (1.1)
直腸癌	0	1 (0.9)
脂漏性角化症	0	2 (1.8)
皮膚乳頭腫	1 (0.9)	0
遠隔転移を伴う甲状腺癌	1 (0.9)	0
神経系障害	23 (20.7)	22 (20.0)
意識変容状態	1 (0.9)	0
手根管症候群	0	1 (0.9)
小脳梗塞	0	1 (0.9)
脳出血	0	1 (0.9)
脳梗塞	4 (3.6)	3 (2.7)

Table 5-13. 因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
脳血管発作	1 (0.9)	0
頚髄症	1 (0.9)	0
認知症	1 (0.9)	1 (0.9)
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.9)
浮動性めまい	8 (7.2)	5 (4.5)
体位性めまい	1 (0.9)	1 (0.9)
味覚異常	1 (0.9)	1 (0.9)
頭蓋内出血	0	1 (0.9)
頭痛	2 (1.8)	4 (3.6)
感覚鈍麻	2 (1.8)	2 (1.8)
意識消失	3 (2.7)	2 (1.8)
神経痛	1 (0.9)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.9)	0
失神寸前の状態	1 (0.9)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.9)	1 (0.9)
脊椎炎性脊髄症	0	1 (0.9)
くも膜下出血	1 (0.9)	0
失神	1 (0.9)	1 (0.9)
強直性痙攣	1 (0.9)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.9)	1 (0.9)
三叉神経痛	1 (0.9)	0
血管性認知症	0	1 (0.9)
視野欠損	1 (0.9)	0
精神障害	4 (3.6)	5 (4.5)
不安障害	0	1 (0.9)
譫妄	2 (1.8)	2 (1.8)
不眠症	3 (2.7)	3 (2.7)
落ち着きのなさ	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	14 (12.6)	22 (20.0)
急性腎不全	0	2 (1.8)
膀胱憩室	1 (0.9)	0
尿路結石	0	1 (0.9)
慢性腎臓病	4 (3.6)	2 (1.8)
糖尿病性腎症	1 (0.9)	0
排尿困難	0	1 (0.9)
血尿	1 (0.9)	3 (2.7)
腎結石症	0	1 (0.9)
腎硬化症	0	1 (0.9)
ネフローゼ症候群	1 (0.9)	0

Table 5-13. 因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
神経因性膀胱	1 (0.9)	0
腎動脈瘤	0	1 (0.9)
腎不全	2 (1.8)	1 (0.9)
腎機能障害	5 (4.5)	10 (9.1)
尿道痛	1 (0.9)	0
尿閉	0	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	2 (1.8)	3 (2.7)
萎縮性外陰腟炎	0	1 (5.3)
良性前立腺肥大症	2 (2.4)	2 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (17.1)	34 (30.9)
喘息	1 (0.9)	1 (0.9)
慢性気管支炎	3 (2.7)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.9)	1 (0.9)
咳嗽	8 (7.2)	9 (8.2)
鼻出血	1 (0.9)	5 (4.5)
器質化肺炎	0	1 (0.9)
口腔咽頭痛	1 (0.9)	2 (1.8)
胸水	1 (0.9)	0
胸膜炎	1 (0.9)	1 (0.9)
誤嚥性肺炎	1 (0.9)	1 (0.9)
気胸	1 (0.9)	0
湿性咳嗽	1 (0.9)	0
肺高血圧症	0	1 (0.9)
肺腫瘤	0	1 (0.9)
呼吸異常	0	1 (0.9)
アレルギー性鼻炎	3 (2.7)	3 (2.7)
睡眠時無呼吸症候群	0	7 (6.4)
上気道の炎症	1 (0.9)	9 (8.2)
声帯ポリープ	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	30 (27.0)	31 (28.2)
ざ瘡	0	1 (0.9)
血管浮腫	1 (0.9)	0
皮脂欠乏症	2 (1.8)	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.9)	1 (0.9)
皮膚嚢腫	0	1 (0.9)
皮膚炎	1 (0.9)	1 (0.9)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.9)	1 (0.9)
接触性皮膚炎	3 (2.7)	2 (1.8)
薬疹	0	2 (1.8)

Table 5-13. 因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
皮膚乾燥	1 (0.9)	1 (0.9)
湿疹	4 (3.6)	6 (5.5)
皮脂欠乏性湿疹	3 (2.7)	2 (1.8)
貨幣状湿疹	1 (0.9)	0
紅斑	2 (1.8)	1 (0.9)
全身紅斑	1 (0.9)	0
皮下出血	1 (0.9)	5 (4.5)
ケロイド瘢痕	0	1 (0.9)
汗疹	0	1 (0.9)
爪甲脱落症	1 (0.9)	1 (0.9)
掌蹠角皮症	1 (0.9)	0
丘疹	1 (0.9)	0
光線過敏性反応	0	1 (0.9)
痒疹	1 (0.9)	0
そう痒症	4 (3.6)	5 (4.5)
発疹	2 (1.8)	4 (3.6)
皮膚びらん	1 (0.9)	0
皮膚剥脱	1 (0.9)	0
皮膚亀裂	0	2 (1.8)
皮膚刺激	1 (0.9)	0
皮膚腫瘤	1 (0.9)	0
皮膚潰瘍	1 (0.9)	4 (3.6)
蕁麻疹	2 (1.8)	1 (0.9)
乾皮症	1 (0.9)	0
外科および内科処置	2 (1.8)	0
皮膚擦傷術	1 (0.9)	0
抜歯	1 (0.9)	0
血管障害	25 (22.5)	18 (16.4)
動脈硬化症	2 (1.8)	0
血圧変動	0	1 (0.9)
四肢壊死	1 (0.9)	0
潮紅	1 (0.9)	0
血腫	1 (0.9)	0
出血	1 (0.9)	2 (1.8)
ほてり	0	1 (0.9)
高血圧	9 (8.1)	3 (2.7)
低血圧	4 (3.6)	7 (6.4)
内出血	1 (0.9)	1 (0.9)
起立性低血圧	0	1 (0.9)

Table 5-13. 因果関係を問わない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.9)	3 (2.7)
末梢動脈瘤	1 (0.9)	0
末梢動脈狭窄	1 (0.9)	0
静脈炎	2 (1.8)	0
静脈瘤	1 (0.9)	0

Source:総括報告書 Table 14.3.1.2.6 例数（%）
MedDRA=ICH 国際医薬用語集

Table 5-14. 因果関係を否定できない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） 基本語（MedDRA v18.0）	エプレレノン (N=111)	プラセボ (N=110)
有害事象発現例	34 (30.6)	29 (26.4)
心臓障害	2 (1.8)	1 (0.9)
狭心症	0	1 (0.9)
心房細動	1 (0.9)	0
心不全	1 (0.9)	0
眼障害	0	1 (0.9)
眼乾燥	0	1 (0.9)
胃腸障害	4 (3.6)	0
便秘	1 (0.9)	0
悪心	2 (1.8)	0
口内炎	1 (0.9)	0
嘔吐	1 (0.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.7)	2 (1.8)
疲労	2 (1.8)	0
心突然死	0	2 (1.8)
口渇	1 (0.9)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.9)	0
肺炎	1 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.9)
転倒	0	1 (0.9)
臨床検査	7 (6.3)	4 (3.6)
血中カリウム増加	3 (2.7)	1 (0.9)
血圧低下	4 (3.6)	2 (1.8)
血中尿酸増加	0	1 (0.9)
肝酵素上昇	1 (0.9)	0
代謝および栄養障害	10 (9.0)	6 (5.5)
脱水	4 (3.6)	0
糖尿病	0	2 (1.8)
高カリウム血症	4 (3.6)	3 (2.7)
高トリグリセリド血症	1 (0.9)	0
高尿酸血症	2 (1.8)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.8)	0
筋痙縮	1 (0.9)	0
横紋筋融解症	1 (0.9)	0
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）	1 (0.9)	0
膀胱新生物	1 (0.9)	0
神経系障害	9 (8.1)	6 (5.5)
脳梗塞	1 (0.9)	0
脳血管発作	1 (0.9)	0
浮動性めまい	6 (5.4)	2 (1.8)
頭痛	0	1 (0.9)
意識消失	0	2 (1.8)
末梢性ニューロパチー	1 (0.9)	0
失神	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	2 (1.8)	6 (5.5)
急性腎不全	0	2 (1.8)
尿路結石	0	1 (0.9)
慢性腎臓病	1 (0.9)	1 (0.9)
血尿	0	1 (0.9)
腎機能障害	1 (0.9)	1 (0.9)

Table 5-14. 因果関係を否定できない有害事象（A6141114 試験）

器官別大分類（MedDRA v18.0） **基本語（MedDRA v18.0）**	**エプレレノン** **(N=111)**	**プラセボ** **(N=110)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.9)	0
気胸	1 (0.9)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (2.7)	1 (0.9)
薬疹	0	1 (0.9)
掌蹠角皮症	1 (0.9)	0
痒疹	1 (0.9)	0
発疹	1 (0.9)	0
血管障害	4 (3.6)	6 (5.5)
ほてり	0	1 (0.9)
低血圧	4 (3.6)	4 (3.6)
起立性低血圧	0	1 (0.9)

Source:総括報告書 Table 14.3.1.3.6.1 例数（%）
MedDRA=ICH 国際医薬用語集

5.4. 死亡および重篤な有害事象の叙述（A6141114 試験）

5.4.1. 被験者番号：10021003（プラセボ群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	AER# 2014312066：心突然死
	投与群	プラセボ
10021003 日本人 男・79 歳	経過・処置	2012/11/28（治験 22 日前）に被験者のインフォームド・コンセントが得られた。 2012/12/20（治験 1 日目）に治験薬（プラセボ）投与が開始され，被験者は 2013/1/17（治験 29 日目）まで治験薬（プラセボ）25 mg 1 日 1 回の投与を受け，2013/1/18（治験 30 日目）から 2014/11/11（治験 692 日目）まで 50 mg 1 日 1 回の投与を受けた。 2014/9/11（治験 631 日目），21 ヵ月目の定期診察で異常は認められなかった。血中カリウムは 3.9 mEq/L（基準値：不明）で正常，および腎機能に異常は認められなかった。治験薬（プラセボ）は継続して投与された。2014/10/30（治験 680 日目）の定期診察において．被験者の臨床経過は良好であった［血中カリウム値 3.8 mEq/L および推算糸球体濾過量（eGFR）44.5 mL/min/1.73 m^2］。2014/11/11（治験 692 日目），被験者は娘の家を訪れ，その後（およそ 2 時間以内と推測される），意識を消失した被験者が発見された。心肺蘇生が開始され，救急車が呼ばれた。救急隊員が到着した時のモニターでは wide QRS を示していたが，脈拍は触知しなかった。気管内挿管が行われ，気道から食物（マンダリンオレンジ）が吸引された。adrenaline が静脈内投与され，心マッサージとともに直流除細動が行われた。被験者は 13:53 に救急車で治験実施施設に搬送された。 心肺蘇生は継続されたが，成功しなかった。14:06，被験者の死亡が確認された。剖検では気道に明らかな食物残渣は存在せず，死因となるようなその他の異常は認められなかった。状況を踏まえて，死亡の原因は心突然死と診断された。 治験担当医師の意見では，致死的な事象が治験薬投与中に発生した。最初は食物による気道閉塞が考慮されたが，救急治療で気管から食物が取り出され，その後に施行された剖検では窒息よりも「心突然死」がより妥当であると証明された。本事象と治験薬との関連性は，死因が確認できず，本事象に至る徴候もなかったことから除外できないと考えられた。しかし，治験薬の投与開始から 2 年間が経過しており，発症時の原疾患および併用薬（mexiletine hydrochloride，pimobendan，olmesartan medoxomil，torasemide，alfacalcidol，potassium chloride，febuxostat および sucralfate）もそれぞれ除外することができないと考えられた。 剖検所見に基づいて，治験依頼者は死因が心突然死であることに同意した。治験薬（プラセボ）と本事象との弱い時間的関連性，および被験者の基礎疾患である心臓の状態や高齢，そして心臓に対する有害事象が疑われる薬物（例えば mexiletine）との併用を含めた本事象に対する重要なリスクファクターの根拠に基づき，治験依頼者は本事象がプラセボまたは olmesartan medoxomil との併用と関連する合理的な可能性はないと結論した。 olmesartan medoxomil のライセンス契約者（製造者）は，おそらくパーキンソン病を合併したこの被験者の気道における機械的閉塞が致死的転帰に寄与したもので，本事象と olmesartan medoxomil との因果関係は関連がないと評価した。
	死因	心突然死
	因果関係（治験担当医師の見解）	心突然死：治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	心突然死：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，高血圧，心室性期外収縮，脂質異常症，高尿酸血症，骨粗鬆症，胃炎，パーキンソン病，結腸癌，右鼠径ヘルニア，低カリウム血症，過敏症体質なし
	併用薬	pimobendan, olmesartan medoxomil, torasemide, mexiletine hydrochloride, alfacalcidol, potassium chloride, febuxostat, sucralfate, carvedilol

5.4.2. 被験者番号：10101002（プラセボ群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語 投与群	AER# 2013267549：肺の悪性新生物 プラセボ
10101002 日本人 男・89 歳	経過・処置	2011/5/27（治験 1 日目）に治験薬（プラセボ）の投与が開始され，被験者は 2011/6/24（治験 29 日目）まで治験薬（プラセボ）25 mg 隔日投与を受け，2011/6/25（治験 30 日目）から 2012/6/22（治験 393 日目）まで投与頻度が 1 日 1 回に増量された。2011/9/26（治験 123 日目），胸部 X 線に肺の結節影が認められた。2011/10/21（治験 148 日目）の胸部 CT では，左下葉 S6 に spiculation を伴う 1 cm の結節が確認された。2011/10/24（治験 151 日目），被験者は呼吸器科の診察を受け，胸部 X 線の施行により肺腫瘤影が確認された。肺癌の可能性を確認するため，PET（positron emission tomography）が予定された。2011/10/24（治験 151 日目）に腫瘍マーカー検査の採血と細胞診が行われた。その結果，ガストリン放出ペプチド前駆体（Pro-GRP）が 52.1 pg/mL（基準値：<80 pg/mL），サイトケラチン 19 フラグメントが 3.6 ng/mL（基準値：<3.5 ng/mL），神経特異エノラーゼが 11.6 ng/mL（基準値：<16.3 ng/mL），扁平上皮癌抗原が 0.7 ng/mL（基準値：<2.0 ng/mL）および癌胎児性抗原が 4.2 ng/mL（基準値：<5.9 ng/mL）であった。 2011/10/31（治験 158 日目），喀痰細胞診では陰性所見が示された。2011/11/1（治験 159 日目），PET が施行され，左下葉の高吸収領域に集積した陰影が認められた。これらの画像および腫瘍マーカーにより，肺癌の可能性は除外できなかった。しかし，被験者の年齢および心疾患のリスクを考慮して，積極的な治療は行わず，経過を観察することに決定した。2012/1/30（治験 249 日目）の胸部 CT スキャンでは，左 S6 の結節にわずかな増大が認められた。 2012/5/21（治験 361 日目）の胸部 CT では，左 S6 における結節の増大（7～8 mm，2～3 mm）が認められたが，リンパ節には腫大および胸水はみられなかった。 2012/6/22（治験 393 日目），被験者として治験薬投与（プラセボ使用の可能性など）について憂慮され，治験薬（プラセボ）投与を中止し，同意を撤回した。2012/7/9（治験薬の最終投与後 18 日目）時点で意味のある変化は認められなかった。 2012/8/6（治験薬の最終投与後 46 日目）時点で，頭部 CT スキャンに意味のある変化は認められなかった。 2013/1/21（治験薬の最終投与後 214 日目），胸部 CT では左 S6 結節が次第に増大して 15～20 mm になったことが示されたが，リンパ節の腫大はみられなかった。左側胸部下部における疼痛は筋肉痛と考えられた。2013/8/1（治験薬の最終投与後 406 日目）の前週より被験者は血痰の排出が始まったため，併用薬の warfarin および acetylsalicylic acid が中断された。2013/8/1（治験薬の最終投与後 406 日目）の癌胎児性抗原は 17.2 ng/mL（基準値：<5.9 ng/mL）であった。2013/8/15（治験薬の最終投与後 420 日目），warfarin 投与は再開された。2013/8/29（治験薬の最終投与後 434 日目），血痰は持続しており，胸部 CT では下行大動脈および肺動脈に向かって左 S6 結節が 18～40 mm に増大し，転移性腫瘍が右胸壁に存在することが明らかとなった。動脈への浸潤の可能性が疑われた。被験者の強い不安のため，以下の止血剤が処方された（2 週間）; tranexamic acid カプセル 270 mg/日, carbazochrome sodium sulfonate hydrate 錠 90 mg/日。 2013/9/12（治験薬の最終投与後 448 日目），血痰は持続していた。被験者の希望として，緩和ケアおよび放射線療法のための入院が決定した。2013/9/17（治験薬の最終投与後 453 日目），本事象の用語が肺腫瘤から肺癌に変更され，重篤に分類された。2013/9/17（治験薬の最終投与後 453 日目）における酸素飽和度（SpO_2）は 97%で，被験者には呼吸困難および咳嗽はみられなかった。2013/9/17（治験薬の最終投与後 453 日目），被験者は呼吸器科に入院し，右胸壁の腫瘍に対する放射線療法が開始された。右胸部痛はコントロールされた。2013/9/18（治験薬の最終投与後 454 日目），血痰が持続していたことから，止血剤（tranexamic acid および carbazochrome sodium sulfonate hydrate）の投与が再開された。その日の夜，被験者は軽度の咳嗽が始まった。2013/9/19（治験薬の最終投与後 455 日目），咳嗽に対して dextromethorphan hydrobromide hydrate の投与が開始された。 2013/9/30（治験薬の最終投与後 466 日目），持続する血痰のために warfarin が中止された。2013/10/1（治験薬の最終投与後 467 日目），放射線療法が終了した。SpO_2 は 99%で，血痰を伴う湿性咳嗽は持続し，右前胸痛はコントロールされていた。2013/10/2（治験薬の最終投与後 468 日目），右胸部腫瘍の経皮的穿刺による生検が施行され，被験者は退院した。その後，生検の結果は腺癌が示唆された。 2013/10/15（治験薬の最終投与後 481 日目），被験者は胸部の左下部における疼痛を除き，その他の明らかな変化はなかった。2013/10/15（治験薬の最終投与後 481

		日目），扁平上皮癌抗原は 0.9 ng/mL（基準値：<2.0 ng/mL），癌胎児性抗原は 5.9 ng/mL（基準値：<5.9 ng/mL）であった。 2013/10/24（治験薬の最終投与後 490 日目），被験者は呼吸器科に再受診し，呼吸困難はないものの，右前胸部胸痛を訴えた。聴診では右肺の減弱した呼吸音が聴取されたが，左肺は良好であった。2013/10/24（治験薬の最終投与後 490 日目）の SpO_2 は 81%～84%（ルームエア）であった。そのため，被験者は酸素療法の導入のために入院した。1 L の酸素投与後，SpO_2 は 96%に改善した。血痰は喀出されなかった。被験者の心拍数は 90 bpm および収縮期血圧は 100 mmHg 台であった。 2013/10/24（治験薬の最終投与後 490 日目）の胸部 X 線では，右胸水の貯留が認められた。2013/10/25（治験薬の最終投与後 491 日目），1 L の経鼻酸素吸入は継続された。SpO_2 は 97%で呼吸困難はなく，右腕の収縮期血圧が 70 mmHg 台および左腕が 87/60 mmHg であった。2013/10/25（治験薬の最終投与後 491 日目）の胸部 X 線では右胸水の貯留が認められた。胸腔ドレナージが施行され，黄色がかった澄明な胸水が吸引された。 2013/10/26（治験薬の最終投与後 492 日目），血圧は 119/68 mmHg，SpO_2 は 1 L の酸素吸入により 94%～95%で，呼吸困難はみられなかった。以降毎日，40～60 mL の胸水が吸引され，胸部 X 線では胸水はほとんど認められなかった。2013/10/29（治験薬の最終投与後 495 日目），胸部 X 線による胸水貯留は認められなかったが，両肺野で透過性の低下が認められた。胸水の病理検査は陰性であった。 2013/10/30（治験薬の最終投与後 496 日目），1 L の酸素吸入が継続され，血圧は 152/75 mmHg であった。胸腔カテーテルは抜去された。2013/11/1（治験薬の最終投与後 498 日目），furosemide 静注 10 mg 1 日 1 回が開始された。2013/11/8（治験薬の最終投与後 505 日目），胸部 X 線では右胸水の漸増が認められた。2013/11/8（治験薬の最終投与後 505 日目）の血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 255.9 pg/mL（基準値：不明）であった。2013/11/25（治験薬の最終投与後 522 日目），胸部 X 線では右胸水に変化がなく，残存していることが示された。furosemide は中止され，外出できるように呼吸理学療法が開始された。2013/11/26（治験薬の最終投与後 523 日目），furosemide 錠 40 mg/日が開始された。SpO_2 は 1 L の経鼻酸素吸入により 94%～96%で，呼吸困難はなかった。呼吸リハビリテーション後，被験者は車椅子の使用を求めた。 2013/11/27（治験薬の最終投与後 524 日目），SpO_2 は 1 L の酸素吸入で 96%，血圧は 110 mmHg 台であった。2013/11/28（治験薬の最終投与後 525 日目），SpO_2 は 1 L の酸素吸入で 93%～95%，血圧は 120 mmHg 台で，著名な倦怠感が認められた。 2013/11/29（治験薬の最終投与後 526 日目），SpO_2 は 1 L の酸素吸入で 97%，血圧は 140 mmHg 台であった。2013/11/30（治験薬の最終投与後 527 日目），SpO_2 は 1 L の酸素吸入で 96%，血圧は 110 mmHg 台で，呼吸困難はなかった。腹部に浮腫が認められた。2013/12/1（治験薬の最終投与後 528 日目），SpO_2 は 1 L の酸素吸入で 97%，血圧は 120 mmHg 台であった。腹部および大腿部に浮腫が認められた。 2013/12/2（治験薬の最終投与後 529 日目），SpO_2 は 1 L の酸素吸入で 60%～70%台となり，呼吸困難が発現した。SpO_2 は 6 L の酸素吸入で 98%であった。監視モニターが取り付けられた。2013/12/3（治験薬の最終投与後 530 日目），SpO_2 は 6 L の酸素投与で 90%台となり呼吸困難は認められなかった。血圧は 139/76 mmHg であった。食物摂取量はおよそ 10%～20%であった。被験者の排尿は正常であった。 2013/12/4（治験薬の最終投与後 531 日目），SpO_2 は 4 L の酸素投与で 90%台であった。被験者は強い疲労感があり，朝食を摂ることができなかった。2013/12/4（治験薬の最終投与後 531 日目）の収縮期血圧は 120 mmHg 台であった。被験者の意識レベルは低下していなかった。軽度の顔面浮腫が認められた。被験者の排尿は良好であった。 2013/12/5（治験薬の最終投与後 532 日目）の SpO_2 は 5 L に増量した酸素投与で 80%台であった。被験者には軽度の呼吸困難，著名な倦怠感，傾眠の傾向が認められたが，名前を呼ぶと覚醒した。2013/12/6（治験薬の最終投与後 533 日目）の 4:30，末梢チアノーゼおよび冷感を訴えた。その時の SpO_2 は，9 L の酸素投与に増量して 95%であった。2013/12/6（治験薬の最終投与後 533 日目）の血圧は 97/58 mmHg，脈拍数は 90 bpm 台，SpO_2 は 88%～95%，全身および眼球に黄染を認めていた。被験者は名前を呼ぶと覚醒し，朝食のおよそ 20%を摂取した。12:25 に被験者は死亡した。剖検の実施は不明であった。治験担当医師は，死因を肺癌と判断した。 治験担当医師の意見では，病理学的診断が決定されなかったため，原因を「肺腫瘤」として追跡した。血痰の発現による入院治療および画像所見［2013/8/29（治験薬の最終投与後 434 日目）の胸部 CT］により発見された腫瘤の増大および右胸壁への転移によって，本事象の用語を「肺癌」に変更した。肺癌は治験開始から 5 ヵ月後に確認されてはいるが，肺癌の発生には長い期間が必要であり，腫瘍は治験薬（プラセボ）の中止後も進展していたことから，因果関係はないと判断した。

		報告した治験担当医師は肺癌を重篤に分類し，治験薬（プラセボ），併用薬あるいはその他の臨床試験の処置との関係性はないと判断した。治験依頼者は，提供された情報に基づき，現状ではエプレレノンに発癌能を示す知見はなく，肺癌の事象が盲検下の治験薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はないとする治験担当医師の評価に同意すると判断した。
	死因	肺癌
	因果関係（治験担当医師の見解）	肺の悪性新生物：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	肺の悪性新生物：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，慢性閉塞性肺疾患
	併用薬	candesartan cilexetil，acetylsalicylic acid，digoxin，azosemide，warfarin，carbocisteine，endotracheal tiotropium bromide，brotizolam

5.4.3. 被験者番号：10111002（プラセボ群）

<table>
<tr><td>被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語
投与群</td><td>AER# 2013226735：再発食道癌，骨転移
AER# 2014055714：誤嚥性肺炎
プラセボ</td></tr>
<tr><td>10111002
日本人
男・72 歳</td><td>経過・処置</td><td>2011/9/8（治験 1 日目）に治験薬（プラセボ）投与が開始され，被験者は 2011/10/4（治験 27 日目）まで隔日投与を受け，2011/10/5（治験 28 日目）から 2013/8/6（治験 699 日目）まで投与頻度が 1 日 1 回に増量された。
2004/11/1（治験 2502 日前）に被験者は食道癌と診断され，化学療法（TS-1＋CDDP 10 コース，その後 TS-1 単独投与 3 コース）および放射線療法 60 Gry による治療を受けた。2007/4/2（治験 1620 日前），内視鏡検査により寛解が確認され，経口 TS-1 は継続された。2007/9/13（治験 1456 日前）の食道造影では，食道癌の再発がないことが確認された。経口抗癌剤の投与は完了した。2008/5/12（治験 1214 日前）および 2008/11/13（治験 1029 日前）の食道造影では，食道癌の再発がないことが確認された。2011/8/12（治験 27 日前），治験のインフォームド・コンセントが得られ，被験者は 2011/9/8（治験 1 日目）に治験薬（プラセボ）の投与が開始された。2011/10/21（治験 44 日目）の上部消化管内視鏡（GIF）および 2011 年 10 月の CT では食道癌の転移または再発を疑う示唆的な所見はないことが確認された。
2013/6/28（治験 660 日目），GIF では粘膜の白濁所見および左壁の非染色性のヨウ素病変が認められ，再発性食道癌が疑われた。同日，食道生検が施行され，上皮内扁平上皮癌に相当する重層扁平上皮の基底側における増大した核を有する異型細胞の増加が認められたが，標本では明らかな浸潤は観察されなかった。組織学的診断は上皮内扁平上皮癌であった。2013/8/2（治験 695 日目），消化器科での診療時に，被験者は食道癌再発と診断された。2013/8/7（治験 700 日目，治験薬の最終投与後 2 日目），安全性への懸念を考慮して，プラセボは恒久的に中止した。プラセボの最終投与は 2013/8/6（治験 699 日目）であった。この期間における関連する検査の結果を以下に要約した。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2012/11/2
（治験 422 日目）</td><td>癌胎児性抗原（CEA）</td><td>2.2 ng/mL</td><td>＜5.0 ng/mL</td></tr>
<tr><td>2012/11/2
（治験 422 日目）</td><td>扁平上皮癌関連抗原（SCC）</td><td>1.8 ng/mL</td><td>＜1.5 ng/mL</td></tr>
<tr><td>2012/11/2
（治験 422 日目）</td><td>Carbohydrate Antigen 19-9（CA19-9）</td><td>8.4 IU/mL</td><td>＜37 IU/mL</td></tr>
<tr><td>2013/1/25
（治験 506 日目）</td><td>SCC</td><td>1.8 ng/mL</td><td>＜1.5 ng/mL</td></tr>
<tr><td>2013/1/25
（治験 506 日目）</td><td>CA19-9</td><td>8.2 IU/mL</td><td>＜37 IU/mL</td></tr>
<tr><td>2013/1/25
（治験 506 日目）</td><td>CEA</td><td>2.4 ng/mL</td><td>＜5.0 ng/mL</td></tr>
<tr><td>2013/4/19
（治験 590 日目）</td><td>CEA</td><td>2.3 ng/mL</td><td>＜5.0 ng/mL</td></tr>
<tr><td>2013/4/19
（治験 590 日目）</td><td>CA19-9</td><td>7.9 IU/mL</td><td>＜37 IU/mL</td></tr>
<tr><td>2013/4/19
（治験 590 日目）</td><td>SCC</td><td>2.1 ng/mL</td><td>＜1.5 ng/mL</td></tr>
<tr><td>2013/6/28
（治験 660 日目）</td><td>SCC</td><td>2.9 ng/mL</td><td>＜1.5 ng/mL</td></tr>
<tr><td>2013/6/28
（治験 660 日目）</td><td>CEA</td><td>1.9 ng/mL</td><td>＜5.0 ng/mL</td></tr>
<tr><td>2013/6/28
（治験 660 日目）</td><td>CA19-9</td><td>9.2 IU/mL</td><td>＜37 IU/mL</td></tr>
</table>
2013/8/8（治験 701 日目，治験薬の最終投与後 3 日目），PET-CT が施行された。PET の結果，食道における明らかな壁肥厚，異常な集積箇所は指摘されなかった。食道周囲，縦隔および傍大動脈周囲リンパ節で腫大や異常集積は観察されず，腫瘍性病変および異常な集積は肝臓内，胆嚢，膵臓および腎臓でも観察されず，第 10 胸椎椎体，第 2～第 5 腰椎椎体，仙骨および腸骨を含むわずかな溶骨性部位にフルオロデオキシグルコース（FDG）が集積［最大標準摂取率（SUVmax）は 21.4］し，多発性骨転移と解釈された。肺野 CT では不整結節を含む悪性腫瘍を示唆す</td></tr>
</table>

る所見がないことが確認された。心肥大が観察された。2013/8/8（治験薬の最終投与後 3 日目）の頭部 PET では局所集積の増大，血流の減少または非対称の異常所見がないことが確認された。しかし，2013/8/8（治験薬の最終投与後 3 日目）の CT 画像では脳萎縮および右腎嚢胞と上行結腸における多発性憩室が認められた。胸腰椎および骨盤において多重集積が認められたことから，骨転移が強く疑われた。
2013/8/14（治験薬の最終投与後 9 日目），被験者は腰痛のため救急外来を受診した。2013/8/14（治験薬の最終投与後 9 日目）の X 線検査では明らかな骨折は認められなかった。鎮痛薬のみ処方された。2013/8/8（治験薬の最終投与後 3 日目）に PET で検出された骨転移の疑いは腰痛の原因になり得ると判断された。
2013/8/16（治験薬の最終投与後 11 日目），被験者は外来患者として消化器科を受診し，PET の結果に基づいて骨転移と診断され，化学療法のために入院が予定された。2013/8/16（治験薬の最終投与後 11 日目）から loxoprofen sodium 60 mg 1 日 2 回の経口投与が開始された。2013/8/22（治験薬の最終投与後 17 日目），被験者は計画通りに化学療法のために入院した。Tegafurgimestat および otastat potassium の配合剤（TS-1）経口投与（2 週間連続投与）による化学療法が計画された［2013/8/23（治験薬の最終投与後 18 日目）より開始］。2013/9/6（治験薬の最終投与後 32 日目），TS-1 による化学療法が完了した。2013/9/9（治験薬の最終投与後 35 日目），被験者は 2 週間の休薬により退院した。
2013/9/12（治験薬の最終投与後 38 日目），被験者は腰痛および歩行困難のために救急部に外来患者として受診し，疼痛コントロールのために入院した。
2013/9/12（治験薬の最終投与後 38 日目）より，oxycodone hydrochloride hydrate 5 mg 1 日 2 回による疼痛緩和のための経口治療が開始された。2013/9/18（治験薬の最終投与後 44 日目），疼痛の緩和のために放射線療法が開始された。被験者の希望により，抗癌剤による治療は中止された。2013/9/20（治験薬の最終投与後 46 日目）より，譫妄に対して Yokukan-san（抑肝散）（漢方薬）2.5 g 1 日 1 回の経口投与が開始された。
2013/9/25（治験薬の最終投与後 51 日目），被験者の症状および状態を考慮して，予定された治験の診察は取り消された。継続することが不可能と考えられ，被験者の治験登録の中止を決定した。2013/10/10（治験薬の最終投与後 66 日目），嘔吐に対して prochlorperazine maleate 50 mg 1 日 3 回が開始された。2013/10/18（治験薬の最終投与後 74 日目），放射線療法が完了した。2013/10/23（治験薬の最終投与後 79 日目），在宅医療の準備が整い，被験者は退院した。2014 年 1 月初旬，心不全のために spironolactone 25 mg 1 日 1 回経口投与が処方された。
2014/2/13（治験薬の最終投与後 192 日目），他病院の医師が診察のために被験者宅を訪れ，その際の被験者の体温は 38～39°C で，咳嗽が認められた。被験者は誤嚥性肺炎が疑われ，呼吸状態の悪化により入院した。2014/2/14（治験薬の最終投与後 193 日目）に臨床検査が行われ，以下のような結果が示された。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2014/2/14（治験薬の最終投与後 193 日目）	赤血球数	$367 \times 10^4/mm^3$	$395～540 \times 10^4/mm^3$
2014/2/14（治験薬の最終投与後 193 日目）	好中球	90.1%	32%～75%
2014/2/14（治験薬の最終投与後 193 日目）	グリコヘモグロビン（HbA1c）（JDS）	7.5%	4.3%～5.8%
2014/2/14（治験薬の最終投与後 193 日目）	白血球数	10120 $/mm^3$	3500～9900 $/mm^3$
2014/2/14（治験薬の最終投与後 193 日目）	HbA1c（NGSP）	7.9%	4.6%～6.2%
2014/2/14（治験薬の最終投与後 193 日目）	血糖	250 mg/dL	70～110 mg/dL
2014/2/14（治験薬の最終投与後 193 日目）	C-反応性蛋白	20.74 mg/dL	< 0.25 mg/dL

		2014/2/14（治験薬の最終投与後193日目）	血中クレアチニン	2.21 mg/dL	0.62～1.10 mg/dL
		2014/2/14（治験薬の最終投与後193日目）	好中球数	9130 /mm^3	2000～7500 /mm^3
		2014/2/14（治験薬の最終投与後193日目）	好塩基球	0.3%	< 2%
		2014/2/14（治験薬の最終投与後193日目）	血中尿素窒素	69.0 mg/dL	8.0～23.0 mg/dL
		2014/2/14（治験薬の最終投与後193日目）	好酸球	0.1%	< 5%
		2014/2/14（治験薬の最終投与後193日目）	ヘモグロビン	10.3 g/dL	12.7～16.4 g/dL
		2014/2/14（治験薬の最終投与後193日目）	単球	3.3%	< 13%
		2014/2/14（治験薬の最終投与後193日目）	血小板数	22.5 ×10^4/mm^3	12～40 ×10^4/mm^3
		2014/2/14（治験薬の最終投与後193日目）	リンパ球	6.2%	18%～52%
		2014/2/15（治験薬の最終投与後194日目），呼吸状態の悪化が認められた。 2014/2/15（治験薬の最終投与後194日目），15:15，被験者は再発食道癌の全身転移（骨転移）により死亡した。剖検は実施されなかった。死亡時に被験者の誤嚥性肺炎は回復していなかった。 治験担当医師の意見では，骨転移は2004年に発症した食道癌からの転移であり，再発食道癌とは異なる有害事象と判断せず，再発食道癌に含めた。死亡の直接の原因は，再発食道癌による全身転移（骨転移）であった。被験者は，約10年間にわたり胸部中部食道癌に罹患していたと判断された。本事象は，臨床試験の開始前には寛解であった食道癌の再発であり，報告した治験担当医師は，再発食道癌が治験薬（プラセボ），併用薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はないと判断した。提供された情報に基づき，治験依頼者は報告された重篤な事象である，再発食道癌の骨転移がプラセボあるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はないとする治験担当医師の評価に同意した。 治験担当医師の意見では，被験者は約10年間にわたり胸部中部食道癌に罹患し，再発食道癌による全身転移（骨転移）が直接の死因と判断された。CTでは誤嚥性肺炎が疑われる所見が明らかになったが，この事象は治験薬（プラセボ）の中止後に発現した誤嚥性肺炎であり，プラセボとは関連がなく，併用薬や臨床試験の処置とも関連しないと判断された。提供された情報に基づいて，治験依頼者は報告された事象である誤嚥性肺炎がプラセボまたはその他の臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないとする治験担当医師の評価に同意した。			
	死因	再発食道癌による全身転移（骨転移）			
	因果関係（治験担当医師の見解）	再発食道癌：治験薬との因果関係なし 骨転移：治験薬との因果関係なし 誤嚥性肺炎：治験薬との因果関係なし			
	因果関係（治験依頼者の見解）	再発食道癌：治験薬との因果関係なし 骨転移：治験薬との因果関係なし 誤嚥性肺炎：治験薬との因果関係なし			
	病歴	慢性心不全，狭心症，陳旧性心筋梗塞，糖尿病，高脂血症，アレルギー性鼻炎，慢性胃炎，糖尿病性腎症，ニューロパチー，網膜症			
	併用薬	azosemide, carvedilol, isosorbide dinitrate, epalrestat, sitagliptin phosphate, anhydrous mitiglinide calcium, insulin glargine, clopidogrel sulfate, acetylsalicylic acid, olopatadine hydrochloride, itopride hydrochloride, lansoprazole, itavastatin			

5.4.4. 被験者番号：10131001（プラセボ群）

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語</td><td>AER# 2012110383：心臓内血栓，筋肉内出血
AER# 2014105524：播種性結核
AER# 2014194587：胃腸出血</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>10131001
日本人
男・64 歳</td><td>経過・処置</td><td>2011/7/14（治験 14 日前）に被験者のインフォームド・コンセントが得られた。
2011/7/28（治験 1 日目）に治験薬（プラセボ）投与が開始され，被験者は 2011/8/23（治験 27 日目）まで隔日投与を受け，2011/8/24（治験 28 日目）から 2014/4/14（治験 992 日目）まで基本的に 1 日 1 回の投与を受けた。併用された被疑薬は，陳旧性心筋梗塞に対する acetylsalicylic acid，血栓症予防に対する warfarin potassium および heparin sodium であった。
2011/6/22（治験 36 日前）に被験者は心臓内血栓と診断された。2011/7/14（治験 14 日前）の心エコーでは，心尖部側の側壁に存在する直径 1.2 cm の腫瘤，左室の広範な壁運動異常，心尖部血栓の疑い，左室拡大および軽度な左房肥大が認められた。2012/1/4（治験 161 日目）の心エコーでは，表面不整な腫瘤が心尖部側の側壁に認められた。また，2011/7/14（治験 14 日前）およびそれ以前に実施された心エコー所見（実施日および所見の詳細な情報はなし）と同様に，心尖部を中心とした左室の壁運動異常および左室拡大を認めていた。血栓症の可能性は除外できなかったが，その他に肉柱および線維化の可能性も考えられた。
2012/4/25（治験 273 日目），被験者は 9 ヵ月目の診察のために治験実施施設に来院した。2012/4/25（治験 273 日目）の心エコーでは，前壁から前壁中隔にかけて，心尖部から左室中央部のレベルに位置する 4.0×2.7 cm の大きな血栓が認められた。その血栓は，前回までの所見と異なり明瞭で，より大きく，表面の可動性は認めず，比較的新しいものである印象であった。心尖部を中心とした左室壁運動異常，および心内血栓が示唆された。2012/4/25（治験 273 日目）の血液検査では以下のような結果が示された。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2012/4/25
（治験 273 日目）</td><td>白血球数（WBC）</td><td>12300 /mm^3</td><td>3500～8500 /mm^3</td></tr>
<tr><td>2012/4/25
（治験 273 日目）</td><td>ヘモグロビン</td><td>14.6 g/dL</td><td>13.5～17.0 g/dL</td></tr>
<tr><td>2012/4/25
（治験 273 日目）</td><td>血小板数</td><td>4.0 ×10^4/mm^3</td><td>13.0～40.0 ×10^4/mm^3</td></tr>
<tr><td>2012/4/25
（治験 273 日目）</td><td>赤血球数（RBC）</td><td>468 ×10^4/mm^3</td><td>380～530 ×10^4/mm^3</td></tr>
<tr><td>2012/4/25
（治験 273 日目）</td><td>血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）</td><td>508.1 pg/mL</td><td>< 18.4 pg/mL</td></tr>
</table>
2012/5/7（治験 285 日目），被験者は抗凝固療法のために治験実施施設に入院した。2012/5/7（治験 285 日目）に，heparin sodium 9600 IU/日の持続点滴静注による抗凝固療法が開始された。2012/5/8（治験 286 日目），血栓症予防のために warfarin potassium 0.25 mg 1 日 1 回の経口投与が開始され，同時に heparin sodium の投与量が 12000 IU/日に増量された。2012/5/11（治験 289 日目），活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が延長したため，warfarin potassium の投与量が 0.5 mg 1 日 1 回に増量され，heparin sodium の投与量が 9600 IU/日に減量された。2012/5/14（治験 292 日目），warfarin potassium の投与量は 1 mg 1 日 1 回に更に増量され，heparin sodium の投与量も 12000 IU/日に増量された。
2012/5/15（治験 293 日目），被験者に，吐き気，冷汗および顔色不良の症状が認められた。関連する臨床検査データを以下に要約した。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2012/5/7
（治験 285 日目）</td><td>血小板数</td><td>4.8 ×10^4/mm^3</td><td>13.0～40.0 ×10^4/mm^3</td></tr>
<tr><td>2012/5/7
（治験 285 日目）</td><td>フィブリン分解産物</td><td>6.3 μg/mL</td><td>< 10 μg/mL</td></tr>
<tr><td>2012/5/7
（治験 285 日目）</td><td>アンチトロンビン III</td><td>123.8%</td><td>80%～120%</td></tr>
<tr><td>2012/5/7
（治験 285 日目）</td><td>フィブリン D ダイマー</td><td>4.0 μg/mL</td><td>< 1.0 μg/mL</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

		2012/5/7（治験 285 日目）	RBC	458 ×10^4/mm^3	380～530 ×10^4/mm^3
		2012/5/7（治験 285 日目）	プロトロンビン時間（PT）	9.6 秒	9.6～12.7 秒
		2012/5/7（治験 285 日目）	プロトロンビン時間比	123.1%	> 80%
		2012/5/7（治験 285 日目）	活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）	23.4 秒	24～36 秒
		2012/5/7（治験 285 日目）	WBC	11600 /mm^3	3500～8500 /mm^3
		2012/5/7（治験 285 日目）	ヘモグロビン	14.4 g/dL	13.5～17.0 g/dL
		2012/5/7（治験 285 日目）	血中フィブリノゲン	295 mg/dL	160～400 mg/dL
		2012/5/11（治験 289 日目）	RBC	438 ×10^4/mm^3	380～530 ×10^4/mm^3
		2012/5/11（治験 289 日目）	血小板数	4.0 ×10^4/mm^3	13.0～40.0 ×10^4/mm^3
		2012/5/11（治験 289 日目）	フィブリン分解産物	4.0 μg/mL	< 10 μg/mL
		2012/5/11（治験 289 日目）	ヘモグロビン	13.7 g/dL	13.5～17.0 g/dL
		2012/5/11（治験 289 日目）	フィブリン D ダイマー	2.3 μg/mL	< 1.0 μg/mL
		2012/5/11（治験 289 日目）	アンチトロンビン III	100.7%	80%～120%
		2012/5/11（治験 289 日目）	プロトロンビン時間比	123.1%	> 80%
		2012/5/11（治験 289 日目）	PT	9.6 秒	9.6～12.7 秒
		2012/5/11（治験 289 日目）	血中フィブリノゲン	298 mg/dL	160～400 mg/dL
		2012/5/11（治験 289 日目）	WBC	10800 /mm^3	3500～8500 /mm^3
		2012/5/11（治験 289 日目）	APTT	73.8 秒	24～36 秒
		2012/5/15（治験 293 日目）	APTT	97.7 秒	24～36 秒
		2012/5/15（治験 293 日目）	アンチトロンビン III	95.4%	80%～120%
		2012/5/15（治験 293 日目）	血小板数	5.3 ×10^4/mm^3	13.0～40.0 ×10^4/mm^3
		2012/5/15（治験 293 日目）	RBC	289 ×10^4/mm^3	380～530 ×10^4/mm^3
		2012/5/15（治験 293 日目）	フィブリン D ダイマー	2.1 μg/mL	< 1.0 μg/mL
		2012/5/15（治験 293 日目）	フィブリン分解産物	3.3 μg/mL	< 10 μg/mL
		2012/5/15（治験 293 日目）	血中フィブリノゲン	253 mg/dL	160～400 mg/dL
		2012/5/15（治験 293 日目）	WBC	16900 /mm^3	3500～8500 /mm^3
		2012/5/15（治験 293 日目）	ヘモグロビン	9.1 g/dL	13.5～17.0 g/dL
		2012/5/15（治験 293 日目）の血液検査によりヘモグロビン値の低下が認められた。出血の可能性を考慮して，2012/5/14（治験 292 日目）の投与を最後に warfarin potassium および heparin sodium を中止した。2012/5/17（治験 295 日目），併用薬である acetylsalicylic acid を中止した。2012/5/18（治験 296 日目），被験者は 2 単位の濃厚赤血球の輸血を受けた。2012/5/29（治験 307 日目）の心エコーでは，2012/4/25（治験 273 日目）の心エコー結果と比較して，血栓の大きさが縮小傾向を示し，左室の壁運動異常（心尖部，心房中隔），左室左房拡張の所見は同様であった。2012/5/30（治験 308 日目），被験者は入院を継続した。2012/6/4（治験			

313 日目），warfarin potassium が 0.5 mg/日で再投与された。2012/6/7（治験 316 日目），warfarin potassium の投与量が 1 mg/日に増量された。2012/6/11（治験 320 日目）, PT-INR が 1.64 となり , warfarin potassium が 0.75 mg/日に減量された。2012/6/14（治験 323 日目），warfarin potassium が 0.25 mg/日に減量された。2012/6/18（治験 327 日目），PT-INR の臨床検査データが 3.25（基準値：0.9～1.1）となったため，warfarin potassium は一時的に中断された。2012/6/20（治験 329 日目），warfarin potassium が 0.15 mg/日で再投与された。2012/6/22（治験 331 日目）の PT-INR は 2.38（基準値：0.9～1.1）に低下した。被験者は，2012/5/15（治験 293 日目）に発現した左臀部の筋肉内出血の診断を受けた。2012/6/26（治験 335 日目）時点では入院中であった。関連する臨床検査データを以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/5/17（治験 295 日目）	血小板数	$3.6 \times 10^4/mm^3$	$13.0～40.0 \times 10^4/mm^3$
2012/5/17（治験 295 日目）	RBC	$170 \times 10^4/mm^3$	$380～530 \times 10^4/mm^3$
2012/5/17（治験 295 日目）	WBC	$10000 /mm^3$	$3500～8500 /mm^3$
2012/5/17（治験 295 日目）	ヘモグロビン	5.4 g/dL	13.5～17.0 g/dL
2012/5/25（治験 303 日目）	血小板数	$4.2 \times 10^4/mm^3$	$13.0～40.0 \times 10^4/mm^3$
2012/5/25（治験 303 日目）	ヘモグロビン	9.9 g/dL	13.5～17.0 g/dL
2012/5/25（治験 303 日目）	RBC	$301 \times 10^4/mm^3$	$380～530 \times 10^4/mm^3$
2012/5/25（治験 303 日目）	WBC	$7300 /mm^3$	$3500～8500 /mm^3$
2012/6/4（治験 313 日目）	PT 比	123.1%	> 80%
2012/6/4（治験 313 日目）	フィブリン D ダイマー	2.9 μg/mL	< 1.0 μg/mL
2012/6/4（治験 313 日目）	血小板数	$3.2 \times 10^4/mm^3$	$13.0～40.0 \times 10^4/mm^3$
2012/6/4（治験 313 日目）	WBC	$8000 /mm^3$	$3500～8500 /mm^3$
2012/6/4（治験 313 日目）	アンチトロンビン III	113.8%	80%～120%
2012/6/4（治験 313 日目）	APTT	23.3 秒	24～36 秒
2012/6/4（治験 313 日目）	PT	9.6 秒	9.6～12.7 秒
2012/6/4（治験 313 日目）	ヘモグロビン	11.4 g/dL	13.5～17.0 g/dL
2012/6/4（治験 313 日目）	フィブリン分解産物	6.2 μg/mL	< 10 μg/mL
2012/6/4（治験 313 日目）	RBC	$350 \times 10^4/mm^3$	$380～530 \times 10^4/mm^3$
2012/6/4（治験 313 日目）	血中フィブリノゲン	285 mg/dL	160～400 mg/dL
2012/6/4（治験 313 日目）	BNP	359.7 pg/mL	< 18.4 pg/mL
2012/6/7（治験 316 日目）	血小板数	$3.6 \times 10^4/mm^3$	$13.0～40.0 \times 10^4/mm^3$
2012/6/7（治験 316 日目）	PT	9.6 秒	9.6～12.7 秒
2012/6/7（治験 316 日目）	WBC	$8700 /mm^3$	$3500～8500 /mm^3$
2012/6/7（治験 316 日目）	RBC	$365 \times 10^4/mm^3$	$380～530 \times 10^4/mm^3$
2012/6/7（治験 316 日目）	ヘモグロビン	11.8 g/dL	13.5～17.0 g/dL
2012/6/7（治験 316 日目）	PT 比	123.1%	> 80%

		2012/6/11（治験 320 日目）	PT 比	48.0%	> 80%
		2012/6/11（治験 320 日目）	PT	17.7 秒	9.6～12.7 秒
		2012/6/14（治験 323 日目）	PT 比	23.4%	> 80%
		2012/6/14（治験 323 日目）	PT	31.0 秒	9.6～12.7 秒
		2012/6/14（治験 323 日目）	アンチトロンビン III	111.6%	80%～120%
		2012/6/14（治験 323 日目）	APTT	38.2 秒	24～36 秒
		2012/6/14（治験 323 日目）	フィブリン分解産物	6.8 μg/mL	< 10 μg/mL
		2012/6/14（治験 323 日目）	フィブリン D ダイマー	3.0 μg/mL	< 1.0 μg/mL
		2012/6/14（治験 323 日目）	血中フィブリノゲン	205 mg/dL	160～400 mg/dL
		2012/6/18（治験 327 日目）	PT 比	20.2%	> 80%
		2012/6/18（治験 327 日目）	血小板数	$3.7 \times 10^4/mm^3$	$13.0～40.0 \times 10^4/mm^3$
		2012/6/18（治験 327 日目）	PT	35.1 秒	9.6～12.7 秒
		2012/6/18（治験 327 日目）	WBC	$9400 /mm^3$	$3500～8500 /mm^3$
		2012/6/18（治験 327 日目）	RBC	$374 \times 10^4/mm^3$	$380～530 \times 10^4/mm^3$
		2012/6/18（治験 327 日目）	ヘモグロビン	12.0 g/dL	13.5～17.0 g/dL
		2012/6/22（治験 331 日目）	RBC	$373 \times 10^4/mm^3$	$380～530 \times 10^4/mm^3$
		2012/6/22（治験 331 日目）	血小板数	$4.0 \times 10^4/mm^3$	$13.0～40.0 \times 10^4/mm^3$
		2012/6/22（治験 331 日目）	PT	25.7 秒	9.6～12.7 秒
		2012/6/22（治験 331 日目）	WBC	$8600 /mm^3$	$3500～8500 /mm^3$
		2012/6/22（治験 331 日目）	ヘモグロビン	12.0 g/dL	13.5～17.0 g/dL
		2012/6/22（治験 331 日目）	PT 比	29.4%	> 80%

2012/6/28（治験 337 日目），心内血栓は縮小する傾向が認められた。被験者は warfarin potassium 0.15 mg/日で安定していた。被験者の左臀部の筋肉内出血が回復したこともあり，同日退院した。
2012/7/4（治験 343 日目）の血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 588.0 pg/mL であったが，2012/7/25（治験 364 日目）には 997.2 pg/mL と更に上昇した（基準値：<18.4 pg/mL）。2012/8/8（治験 378 日目），心エコーでは心内血栓の増大は認められず，BNP は 785.7 pg/mL であった。被験者は，2012/8/8（治験 378 日目）時点で心内血栓の増大が軽快したと判断された。治験薬（プラセボ）投与は，心内血栓および左臀部の筋肉内出血への対応として変更せず継続された。
2014/3/19（治験 966 日目），被験者は高尿酸血症を発症した。高尿酸血症に対する治療として，febuxostat［10 mg 1 日 1 回，2014/3/19（治験 966 日目）から 2014/4/13（治験 991 日目）まで投与］を処方した。
2014/4/13（治験 991 日目），被験者は発熱（体温は不明），咳嗽および倦怠感を発現し，治験担当医師の施設に救急車で搬送された。診察において，胸部 X 線では両肺に多発性結節性陰影が認められ，びまん性小結節が無秩序に両肺野に認められた。血液検査では以下のような結果が示された。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2014/4/13（治験 991 日目）	血中尿素窒素	44.7 mg/dL	8～22 mg/dL

		2014/4/13（治験 991 日目）	血中クレアチニン	1.99 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2014/4/13（治験 991 日目）	γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）	55 IU/L	10～47 IU/L
		2014/4/13（治験 991 日目）	アミラーゼ	144 IU/L	33～116 IU/L
		2014/4/13（治験 991 日目）	好中球	94.6%	40%～60%
		2014/4/13（治験 991 日目）	C-反応性蛋白（CRP）	10.03 mg/dL	< 0.5 mg/dL
		2014/4/13（治験 991 日目）	血中乳酸脱水素酵素（LDH）	211 IU/L	119～229 IU/L
		2014/4/13（治験 991 日目）	WBC	8500 /mm^3	3500～8500 /mm^3

検査結果に基づき，粟粒結核が強く疑われ，発熱および一般状態の悪化のために被験者は入院した。その時，被験者は warfarin を服用できなかったため，2014/4/13（治験 991 日目）に heparin 8000 IU/日の持続点滴注入に切り替えた。2014/4/14（治験 992 日目），被験者の血圧が低下し始めたため，heparin を一時中断した。2014/4/15（治験 993 日目，治験薬の最終投与後 2 日目），粟粒結核の疑いのために治験薬（プラセボ）を中止し，同時に heparin 持続点滴注入を再開した。同日，被験者は呼吸器科の隔離病棟に転院した。2014/4/14（治験 992 日目）および 2014/4/15（治験 993 日目）の臨床検査を以下のように要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2014/4/14（治験 992 日目）	血中クレアチニン	2.24 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2014/4/14（治験 992 日目）	CRP	13.94 mg/dL	< 0.5 mg/dL
2014/4/14（治験 992 日目）	LDH	194 IU/L	119～229 IU/L
2014/4/14（治験 992 日目）	アミラーゼ	116 IU/L	33～116 IU/L
2014/4/14（治験 992 日目）	好中球	94.2%	40%～60%
2014/4/14（治験 992 日目）	血中尿素窒素	43.4 mg/dL	8～22 mg/dL
2014/4/14（治験 992 日目）	GGT	45 IU/L	10～47 IU/L
2014/4/14（治験 992 日目）	WBC	6600 /mm^3	3500～8500 /mm^3
2014/4/15（治験 993 日目，治験薬の最終投与後 2 日目）	血中クレアチニン	1.99 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2014/4/15（治験 993 日目，治験薬の最終投与後 2 日目）	LDH	243 IU/L	119～229 IU/L
2014/4/15（治験 993 日目，治験薬の最終投与後 2 日目）	アミラーゼ	166 IU/L	33～116 IU/L
2014/4/15（治験 993 日目，治験薬の最終投与後 2 日目）	血中尿素窒素	38.7 mg/dL	8～22 mg/dL
2014/4/15（治験 993 日目，治験薬の最終投与後 2 日目）	好中球	91.5%	40%～60%

		2014/4/15（治験 993 日目，治験薬の最終投与後 2 日目） WBC 7600 /mm^3 3500～8500 /mm^3 2014/4/15（治験 993 日目，治験薬の最終投与後 2 日目） ヘモグロビン 9.2 g/dL 13.5～17.0 g/dL 2014/4/16（治験 994 日目，治験薬の最終投与後 3 日目），isoniazid 250 mg 1 日 1 回, rifampicin 450 mg 1 日 1 回, pyrazinamide（投与量不明 1 日 1 回）および lansoprazole 30 mg 1 日 1 回の経口投与による抗結核薬療法が導入された。2014/4/16（治験薬の最終投与後 3 日目），22:30，血便が認められたため，heparin が中断された。消化管出血と診断された。2014/4/17（治験薬の最終投与後 4 日目），消化管出血は持続しており，ヘモグロビン値は 6.8 g/dL（基準値：13.5～17.0 g/dL）に低下した。2 単位の濃厚赤血球が輸血された。2014/4/18（治験薬の最終投与後 5 日目），消化管出血は持続した。2 単位の濃厚赤血球が輸血された。2014/4/19（治験薬の最終投与後 6 日目），ヘモグロビン値は一時的に 8.9 g/dL（基準値：13.5～17.0 g/dL）に上昇した。2014/4/22（治験薬の最終投与後 9 日目），ヘモグロビン値は 7.0 g/dL に低下した。そのため，2 単位の濃厚赤血球が輸血された。2014/4/23（治験薬の最終投与後 10 日目），さらに 2 単位の濃厚赤血球が輸血され，heparin の持続点滴注入は再開された。 2014/5/4（治験薬の最終投与後 21 日目），被験者は粟粒結核が原因で全身状態の悪化により死亡した。剖検は実施されなかった。治験薬（プラセボ）は被験者の死亡前に再開されず，プラセボの最終投与は 2014/4/14（治験 992 日目）であった。治験担当医師の意見では，心内血栓の増大は陳旧性心筋梗塞が原因であり，治験薬（プラセボ），併用薬あるいは臨床試験の処置に関連しなかった。治験担当医師は，左臀部の筋肉内出血に関して以下のような意見であった。本事象は，併用薬である acetylsalicylic acid，warfarin potassium および heparin sodium が原因で，本事象とプラセボの因果関係はないと評価された。提供された情報に基づき，治験依頼者は，報告された事象である心内血栓の増大および左臀部の筋肉内出血はプラセボあるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はないとする治験担当医師の評価に同意した。 治験担当医師の意見では，粟粒結核の原因として感染の可能性が極めて高いことから，粟粒結核はプラセボ，併用薬あるいは臨床試験の処置に関連しないと判断した。提供された情報に基づき，治験依頼者は，報告された事象である粟粒結核はプラセボに関連する合理的な可能性はないとする治験担当医師の評価に同意した。 治験担当医師の意見では，消化管出血は一般状態の悪化および heparin によるもので，消化管出血とプラセボとの因果関係は除外された。提供された情報に基づき，治験依頼者は，報告された事象である消化管出血は，プラセボあるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，warfarin およびその次の被疑薬である heparin による抗凝固療法が最も可能性の高い出血の原因と判断した治験担当医師の評価に同意した。
	死因	粟粒結核
	因果関係（治験担当医師の見解）	心臓内血栓：治験薬との因果関係なし 筋肉内出血：治験薬との因果関係なし 播種性結核：治験薬との因果関係なし 胃腸出血：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	心臓内血栓：治験薬との因果関係なし 筋肉内出血：治験薬との因果関係なし 播種性結核：治験薬との因果関係なし 胃腸出血：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，陳旧性心筋梗塞，特発性血小板減少性紫斑病，高脂血症，白内障，慢性腎臓病，過敏症体質なし
	併用薬	enalapril maleate，carvedilol，furosemide，rosuvastatin，prednisolone，nizatidine，herbal extracts NOS，levofloxacin，fluorometholone

5.4.5. 被験者番号：10141001（エプレレノン群）

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語</td><td>AER# 2010145071：気管支肺炎
AER# 2011032902：状態悪化，うっ血性心不全
AER# 2012012126：心不全
AER# 2012054500：心不全
AER# 2013230816：クレブシエラ性敗血症
AER# 2014046509：心不全
AER# 2014065314：ブドウ球菌性敗血症
AER# 2014306972：敗血症</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>エプレレノン</td></tr>
<tr><td>10141001
日本人
男・75 歳</td><td>経過・処置</td><td>2010/8/12（治験 1 日目）にエプレレノン投与が開始され，被験者は 2011/1/17（治験 159 日目）まで 25 mg 1 日 1 回，2011/1/18（治験 160 日目）から 2014/2/21（治験 1290 日目）まで 50 mg 1 日 1 回の投与を受けた。
2010/11/10（治験 91 日目），被験者は気管支肺炎を発症し，入院した。同日，C-反応性蛋白が上昇した（下表参照）。2010/11/15（治験 96 日目），被験者は，warfarin potassium 2 mg 1 日 1 回投与を再開した。2010/11/22（治験 103 日目），被験者は，levofloxacin hydrate 500 mg 1 錠の服用を開始した。2010/11/23（治験 104 日目），被験者は，amiodarone 200 mg 1 日 1 回投与を再開した。エプレレノンは，気管支肺炎への対応として何も変更せず継続された。2010/11/25（治験 106 日目），被験者の症状は改善し，退院した。同日，被験者の気管支肺炎は回復したと判断された。関連する臨床検査結果を下表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2010/11/10
（治験 91 日目）</td><td>C-反応性蛋白（CRP）</td><td>3.1 mg/dL</td><td>＜0.3 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2010/11/10
（治験 91 日目）</td><td>白血球数（WBC）</td><td>5900 /mm^3</td><td>3500～9000 /mm^3</td></tr>
<tr><td>2010/11/22
（治験 103 日目）</td><td>CRP</td><td>＜0.1 mg/dL</td><td>＜0.3 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2010/11/22
（治験 103 日目）</td><td>WBC</td><td>3900 /mm^3</td><td>3500～9000 /mm^3</td></tr>
</table>

2011/2/15（治験 188 日目），被験者は病院に来院し，うっ血性心不全と診断された。同日，被験者は入院した。2011/2/15（治験 188 日目），furosemide および digoxin の経口投与による治療は中止され，dopamine hydrochloride および furosemide の静脈内投与が開始された。2011/2/16（治験 189 日目）の digoxin 血中濃度は 1.7 ng/mL（基準値：<2.0 ng/dL）であった。2011/2/24（治験 197 日目），furosemide 40 mg 1 日 1 回の経口投与が再開された。2011/3/2（治験 203 日目），被験者のうっ血性心不全は回復したと判断され，状態の改善に伴って，同日に退院した。
2012/1/16（治験 523 日目），被験者は治験実施施設において，血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）および血清脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）の上昇が確認された（臨床検査データは下記参照）。被験者は心不全増悪と診断され，入院した。2012/1/17（治験 524 日目），furosemide の投与量を増量し，治療を行いながら被験者の安静を保った。エプレレノンは心不全増悪への対応として何も変更せず継続された。2012/1/25（治験 532 日目），胸部 X 線における胸水の改善が不十分であったことから，furosemide 静脈内投与が開始された。2012/2/7（治験 545 日目），furosemide 静脈内投与の中止を決定した［最終投与日は 2012/2/6（治験 544 日目）］。2012/2/17（治験 555 日目），被験者の心不全増悪は回復したと判断され，退院した。関連する臨床検査結果を下表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2012/1/16
（治験 523 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>4.4 mEq/L</td><td>3.7～4.8 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2012/1/16
（治験 523 日目）</td><td>血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）</td><td>483 pg/mL</td><td>＜18.4 pg/mL</td></tr>
<tr><td>2012/1/16
（治験 523 日目）</td><td>血清脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）</td><td>2140 pg/mL</td><td>＜125 pg/mL</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

2012/1/17（治験 524 日目）	血中カリウム	3.3 mEq/L	3.7～4.8 mEq/L
2012/1/24（治験 531 日目）	血中カリウム	3.9 mEq/L	3.7～4.8 mEq/L
2012/2/3（治験 541 日目）	血中カリウム	4.0 mEq/L	3.7～4.8 mEq/L

2012/3/1（治験 568 日目），被験者は安静時の呼吸困難および胸部圧迫感を主訴として報告した治験担当医師の施設に来院し，入院した。2012/3/1（治験 568 日目）の NT-proBNP は 5062 pg/mL（基準値:<125 pg/mL）および血中カリウムは 4.4 mEg/L（基準値：3.7～4.8 mEq/L）であった。被験者は心不全増悪と診断され，同日に isosorbide dinitrate および furosemide が注射された。2012/3/4（治験 571 日目），isosorbide dinitrate の注射が中止された。2012/3/6（治験 573 日目），furosemide 80 mg/日経口投与（2 回に分服）が再導入された。2012/3/9（治験 576 日目）に furosemide の静脈内投与が中止され，2012/3/15（治験 582 日目）に furosemide 経口投与の投与量が 40 mg 1 日 1 回に減量して継続された。エプレレノンは心不全増悪への対応として何も変更せず継続された。2012/3/21（治験 588 日目），被験者の心不全増悪は回復したと判断され，退院した。
2013/8/6（治験 1091 日目），被験者は発熱および食欲減退を発現した。2013/8/7（治験 1092 日目），被験者の午前中の体温が 39°C であったことから，午後に治験担当医師の診察を受けた。血液検査，胸部 X 線およびウイルス検査が行われた。脱水が確認されたため，被験者は入院した。2013/8/7（治験 1092 日目）の血液培養（動脈血）では，*Klebsiella pneumonia* ssp *pneumoniae* が同定された。ceftriaxone sodium hydrate および Ringer's solution の投与が開始された。必要に応じて，発熱時に acetaminophen を服用した。酸素投与およびクーリングも開始された。2013/8/8（治験 1093 日目），心負荷増大のために dopamine hydrochloride の投与が開始され，また acetaminophen が投与された。2013/8/9（治験 1094 日目），クーリングが行われた。2013/8/10（治験 1095 日目）に Ringer's solution の投与が終了し，2013/8/14（治験 1099 日目）に dopamine hydrochloride の投与が終了し，2013/8/15（治験 1100 日目）に ceftriaxone sodium hydrate の投与が終了した。エプレレノンは敗血症への対応として何も変更せず継続された。2013/8/25（治験 1110 日目），被験者の敗血症は回復したと判断され，退院した。関連する臨床検査結果を下表に示した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2013/8/7（治験 1092 日目）	CRP	10.1 mg/dL	< 0.3 mg/dL
2013/8/7（治験 1092 日目）	WBC	7500 /mm^3	3500～9000 /mm^3
2013/8/7（治験 1092 日目）	体温	39 ℃	不明
2013/8/7（治験 1092 日目）	血中ビリルビン	3.9 mg/dL	0.2～1.2 mg/dL
2013/8/11（治験 1096 日目）	CRP	12.8 mg/dL	< 0.3 mg/dL
2013/8/11（治験 1096 日目）	WBC	5300 /mm^3	3500～9000 /mm^3
2013/8/11（治験 1096 日目）	血中ビリルビン	1.1 mg/dL	0.2～1.2 mg/dL
2013/8/14（治験 1099 日目）	血中ビリルビン	1.1 mg/dL	0.2～1.2 mg/dL
2013/8/14（治験 1099 日目）	WBC	3800 /mm^3	3500～9000 /mm^3
2013/8/14（治験 1099 日目）	CRP	6.4 mg/dL	< 0.3 mg/dL
2013/8/19（治験 1104 日目）	血中ビリルビン	1.2 mg/dL	0.2～1.2 mg/dL
2013/8/19（治験 1104 日目）	WBC	4000 /mm^3	3500～9000 /mm^3
2013/8/19（治験 1104 日目）	CRP	0.9 mg/dL	< 0.3 mg/dL

2014/1/20（治験 1258 日目），被験者は外来受診において心不全増悪を診断された。2014/1/21（治験 1259 目）より digoxin 錠 0.125 mg の経口投与が開始され，enalapril

		maleate の投与量が 5 mg/日から 7.5 mg/日に増量された。furosemide の経口投与量は 40 mg/日のまま継続されたが，投与方法を 40 mg 1 日 1 回朝食後から 20 mg 1 日 2 回朝食後および昼食後に変更された。2014/2/17（治験 1286 日目），被験者は外来患者として治験実施施設に来院し，体重増加（下表参照）および顔面と下肢の浮腫が認められた。胸部 X 線も実施された（結果は不明）。被験者の家族の希望により，被験者はこの事象に対する治療のために治験担当医師の施設に入院した。入院後，furosemide 20 mg 注射，heparin sodium 12000 IU，dobutamine hydrochloride 0.3%シリンジ注射 3.6 mL/h および nicorandil 48 mg 注射が開始された。心エコーおよび心電図（ECG）が施行された（結果は不明）。同日，digoxin 錠，furosemide 錠および warfarin 錠が中止された。同日の夕食後，carvedilol の投与量が 10 mg/日に減量された。2014/2/18（治験 1287 日目）の血液検査では，カリウム 2.9 mEq/L，PT-INR 3.82 を示した（基準値はいずれも不明）。この結果は低カリウム血症と判断され，potassium chloride 2400 mg の投与が開始された。2014/2/19（治験 1288 日目），heparin sodium が 7500 IU に減量され，dobutamine hydrochloride 0.3%シリンジが 4.2 mL/h に増量された。spironolactone 25 mg が開始され，furosemide 注射 20 mg 2 アンプルも静脈内投与された。2014/2/20（治験 1289 日目）の正午の空腹時血糖が高値であったことから，2014/2/21（治験 1290 日目）より sitagliptin phosphate hydrate 錠 50 mg の投与を予定した。dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジ 3.6 mL/h が導入され，続けて 4.2 mL/h に増量された。furosemide 注射 20 mg 4 アンプルが投与された。末梢から投与した heparin sodium および dobutamine hydrochloride の十分な効果が得られなかったことから，右内頸静脈に中心静脈ポートを留置した。被験者の状態を考慮して 2014/2/21（治験 1290 日目）に治験中止が決められ，その日にエプレレノンは中止された。その後，2014/2/26（治験 1295 日目）に治験の終了時の検査が予定されていた。nicorandil 注射が中止され，carvedilol 錠が 10 mg/日から 5 mg/日に減量された。dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 4.8 mL/h，続けて 5.4 mL/h に増量された。heparin sodium も 8500 IU に増量された。furosemide 注射 20 mg 1 アンプルが静脈内投与され，furosemide 注射 100 mg の点滴注入が開始された。2014/2/23（治験薬の最終投与後 3 日目），dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 6.0 mL/h に増量された。heparin sodium が 12000 IU に増量された。dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 4.8 mL/h, 5.4 mL/h, そして最終的に 6.0 mL/h に漸増された。開始液（glucose, sodium chloride, sodium lactate）が投与開始された。2014/2/25（治験薬の最終投与後 5 日目），heparin sodium が 15000 IU に増量された。2014/2/26（治験薬の最終投与後 6 日目），被験者は治験中止の検査を受けた。 2014/2/27（治験薬の最終投与後 7 日目），中心静脈ポートを留置した部位から異常臭および疼痛が発現し，中心静脈ポート感染症と判断された。heparin sodium が 20000 IU に増量された。2014/2/28（治験薬の最終投与後 8 日目），右内頸静脈の中心静脈ポートを抜去し，右大腿静脈に留置した。2014/3/1（治験薬の最終投与後 9 日目）に電解質補給のために開始液 500 mL の投与が開始された。2014/3/2（治験薬の最終投与後 10 日目），dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 5.4 mL/h に減量された。potassium chloride の投与が完了し，被験者の低カリウム血症は回復したと判断された。2014/3/2（治験薬の最終投与後 10 日目）から 2014/3/5（治験薬の最終投与後 13 日目）まで，便秘に対して sodium picosulfate hydrate 錠 5 mg 1 日 1 回が経口投与された。2014/3/3（治験薬の最終投与後 11 日目），中心静脈カテーテルの細菌培養の結果，*Staphylococcus aureus*（MSSA）が検出された。dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 4.8 mL/h に更に減量され, furosemide 注射 100 mg の点滴注入が完了した。2014/3/4（治験薬の最終投与後 12 日目），敗血症のために被験者の入院期間を延長すると判断され，cefazolin sodium 1 g の静脈内投与が開始された。dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 6.0 mL/h に増量され，furosemide 注射 20 mg の静脈内投与が開始された。血圧の低下が認められ，開始液（glucose，sodium chloride，sodium lactate）が 2500 mL 投与された。dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジおよび dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジがいずれも 8.0 mL/h に増量された。2014/3/5（治験薬の最終投与後 13 日目），被験者は経口投与ができなくなったたため，esomeprazole カプセルおよび amiodarone hydrochloride 錠を除いて，すべての投与を中止した。高カロリー輸液（糖，電解質，アミノ酸，総合ビタミン）1500 mL の点滴注入および高カロリー輸液用総合ビタミン剤が投与された。dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジおよび dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジがいずれも 6.0 mL/h に減量された。開始液（glucose, sodium chloride，sodium lactate）が 500 mL/日投与された。2014/3/6（治験薬の最終投与後 14 日目），dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジおよび dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジがいずれも 8.0 mL/h に増量された。2014/3/7（治験薬の最終投与後 15 日目），留置尿道カテーテルの細菌培養で MSSA が検出された。

		同日, cefazolin sodium 1 g が中止され, meropenem hydrate 1 g/日が投与され, 2014/3/8（治験薬の最終投与後 16 日目）から 1.5 g/日に増量された。cilostazol が再開され，dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 7.2 mL/h に減量された。 2014/3/8（治験薬の最終投与後 16 日目），dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 6.6 mL/h に減量され，高カロリー輸液（糖，電解質，アミノ酸，総合ビタミン）が中止された。被験者は，glucose 注射液 10% 1000 mL，50% 500 mL，腎不全用総合アミノ酸注射液 400 mL，10% sodium chloride 注射 60 mL および高カロリー輸液用微量元素製剤（manganese chloride，zinc sulfate）シリンジ 2 mL の点滴注入が開始された。被験者は，isosorbide dinitrate フィルム（経皮吸収剤）40 mg 1 日 1 回の投与も開始された。2014/3/9（治験薬の最終投与後 17 日目），dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 6.0 mL/h に，dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 7.2 mL/h に減量された。heparin sodium が 30000 IU に増量された。2014/3/10（治験薬の最終投与後 18 日目），dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 6.6 mL/h，更に 6.0 mL/h に減量された。2014/3/12（治験薬の最終投与後 20 日目），dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジおよび dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジがいずれも 7.2 mL/h に増量された。digoxin の投与が 0.0625 mg/日で再開された。心不全による心房細動が発現した。Digoxin 内服投与を中止していたが, digoxin 0.25 mg 1 アンプルを静脈内注射し被験者をモニターした。carvedilol 錠が 1.25 mg/日で再開された。2014/3/13（治験薬の最終投与後 21 日目），glucose 注射液が glucose 10% 500 mL および glucose 50% 400 mL に切り替えられた。heparin sodium が 25000 IU へ減量された。2014/3/15（治験薬の最終投与後 23 日目）, heparin sodium が 20000 IU に更に減量され，furosemide が 100 mg 点滴静注に切り替えられた。2014/3/16（治験薬の最終投与後 24 日目）, glucose 注射液が glucose 10% 250 mL および glucose 50% 600 mL に切り替えられた。2014/3/17（治験薬の最終投与後 25 日目），dobutamine hydrochloride 0.3%シリンジの投与量が 6.6 mL/h から 7.2 mL/h に調整された。2014/3/18（治験薬の最終投与後 26 日目），heparin sodium の投与量が 15000 IU に減量され，dobutamine hydrochloride の投与量が 6.9 mL/h に減量された。2014/3/19（治験薬の最終投与後 27 日目），dopamine hydrochloride 注射 0.3%の投与量が 5.7 mL/h から 5.4 mL/h に減量された。2014/3/20（治験薬の最終投与後 28 日目）, dopamine hydrochloride が 5.4 mL/h から 5.0 mL/h に減量された。dobutamine hydrochloride の投与量が 6.4 mL/h に減量された。dopamine hydrochloride の投与量は，2014/3/21（治験薬の最終投与後 29 日目）に 6.0 mL/h に増量され，2014/3/22（治験薬の最終投与後 30 日目）に 5.0 mL/h に減量された。2014/3/22（治験薬の最終投与後 30 日目），dobutamine hydrochloride の投与量が更に 6.0 mL/h に減量された。2014/3/23（治験薬の最終投与後 31 日目），dopamine hydrochloride の投与量が 4.5 mL/h に，dobutamine hydrochloride の投与量が 5.5 mL/h に減量された。2014/3/24（治験薬の最終投与後 32 日目），meropenem hydrate の点滴注入が完了し，同日に敗血症が回復したと判断された。敗血症が発現する前にエプレレノンは中止していたので，敗血症への対応は何もなかった。dopamine hydrochloride の投与量は更に 4.0 mL/h に減量され，dobutamine hydrochloride の投与量は更に 5.0 mL/h に減量された。2014/3/25（治験薬の最終投与後 33 日目），furosemide 注射は 80 mg に減量された。heparin sodium は 13000 IU に，dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジは 3.5 mL/h に減量された。2014/3/26（治験薬の最終投与後 34 日目），dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 5.5 mL/h に増量され，dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 3.0 mL/h に減量された。dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジは, 2014/3/27（治験薬の最終投与後 35 日目）に 5.0 mL/h に減量され, 2014/3/29（治験薬の最終投与後 37 日目）には更に 4.5 mL/h に減量された。被験者の血圧が低下したことから，dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジは 5.0 mL/h に増量された。pimobendan 錠 5 mg/日の投与も開始された。2014/3/30（治験薬の最終投与後 38 日目），dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 6.2 mL/h に増量された。2014/4/1（治験薬の最終投与後 40 日目），furosemide 注射が 60 mg に減量され，glucose 注射液が中止された。2014/4/2（治験薬の最終投与後 41 日目），furosemide の持続点滴は中止された。この日から furosemide は 20 mg を静脈内投与され，尿量が 1500 mL 未満の場合に 20 mg を 15:00 と 22:00 に追加投与された。 2014/4/4（治験薬の最終投与後 43 日目），docarpamine 顆粒 75% 3 g/日が開始された。2014/4/6（治験薬の最終投与後 45 日目），dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジが 7.4 mL/h から 6.2 mL/h に減量された。2014/4/8（治験薬の最終投与後 47 日目），digoxin 錠は中止され，furosemide の投与方法が変更となり，尿量が 1000 mL 未満の場合に 20 mg 追加することとなった。2014/4/9（治験薬の最終投与後 48 日目），amiodarone hydrochloride 以外の経口薬は中止された。2014/4/15（治験薬の最終投与後 54 日目），静注用脂肪乳剤（soybean oil） 20%注射 100 mL が開始された。dobutamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジ注射の投与量は, 2014/4/23

		（治験薬の最終投与後 62 日目）に 5.5 mL/h，2014/4/25（治験薬の最終投与後 64 日目）に 5.0 mL/h，2014/4/28（治験薬の最終投与後 67 日目）に 4.5 mL/h，2014/4/30（治験薬の最終投与後 69 日目）に 4.0 mL/h，2014/5/2（治験薬の最終投与後 71 日目）に 3.5 mL/h および 2014/5/7（治験薬の最終投与後 76 日目）に 3.0 mL/h に減量された。dopamine hydrochloride 注射 0.3%シリンジは，2014/5/9（治験薬の最終投与後 78 日目）に 2.5 mL/h，2014/5/12（治験薬の最終投与後 81 日目）に 2.0 mL/h，2014/5/16（治験薬の最終投与後 85 日目）に 1.5 mL/h，2014/5/17（治験薬の最終投与後 86 日目）に 1.0 mL/h，2014/5/19（治験薬の最終投与後 88 日目）に 0.5 mL/h に減量され，2014/5/21（治験薬の最終投与後 90 日目）に中止された。dobutamine hydrochloride 0.3%シリンジ注射の投与量は，2014/5/24（治験薬の最終投与後 93 日目）に 2.5 mL/h，2014/5/26（治験薬の最終投与後 95 日目）に 2.0 mL/h，2014/5/28（治験薬の最終投与後 97 日目）に 1.5 mL/h，2014/5/30（治験薬の最終投与後 99 日目）に 1.0 mL/h，2014/6/1（治験薬の最終投与後 101 日目）に 0.5 mL/h に減量され，最終的に 2014/6/3（治験薬の最終投与後 103 日目）に中止された。2014/6/2（治験薬の最終投与後 102 日目），furosemide 20 mg は 1 日 2 回静脈内投与に変更された。2014/6/4（治験薬の最終投与後 104 日目），heparin sodium が 15000 IU に増量された。2014/6/26（治験薬の最終投与後 126 日目），glucose 注射液，腎不全用総合アミノ酸製剤，10% sodium chloride 注射および高カロリー輸液用微量元素製剤（manganese chloride+zinc sulfate）は中止された。2014/6/27（治験薬の最終投与後 127 日目），ビタミン B_1・糖・電解質・アミノ酸液の投与が開始された。 2014/7/1（治験薬の最終投与後 131 日目），被験者は発熱（体温は下表参照）が認められた。諸検査により，尿路感染が疑われた。そのため，尿培養が実施され，ESBL 産生 Escherichia coli>1000000，および MRSA>1000000 が認められたため，tazobactam の点滴注入が開始され，furosemide の投与量が増量された。2014/7/3（治験薬の最終投与後 133 日目），中心静脈カテーテルの培養でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）陽性が確認されたが，血液培養では Corynebacterium 様グラム陽性桿菌（皮膚常在菌）が検出され，MRSA ではなかった。カテーテルはすでに抜去されており，tazobactam の点滴注入は継続された。2014/7/4（治験薬の最終投与後 134 日目），尿路感染症により心不全の増悪をきたした。酸素飽和度（SpO2）は 80%台に低下し，人工呼吸器（BIPAP）が導入された。尿排泄量は，furosemide 60 mg の点滴注入で増加しなかったため，furosemide 200 mg/日の持続点滴注入が開始された。dobutamine hydrochloride および dopamine hydrochloride 注射が開始された。2014/7/6（治験薬の最終投与後 136 日目），furosemide の点滴注入が 200 mg/日から 100 mg/日に減量され，被験者の心胸郭比（CTR）は改善した（下表の CTR 値参照）。2014/7/7（治験薬の最終投与後 137 日目），CTR は更に改善した。2014/7/8（治験薬の最終投与後 138 日目），BIPAP を止めてリザーバーマスクが開始された。2014/7/9（治験薬の最終投与後 139 日目），digoxin が静脈内投与された。2014/7/11（治験薬の最終投与後 141 日目），furosemide 持続点滴注入の滴下速度が増加された。2014/7/16（治験薬の最終投与後 146 日目），tazobactam が中止された。2014/7/24（治験薬の最終投与後 154 日目），dopamine hydrochloride 注射の投与量が減量された。2014/7/28（治験薬の最終投与後 158 日目），dopamine hydrochloride の投与量が減量された。2014/7/30（治験薬の最終投与後 160 日目），dobutamine hydrochloride 注射の投与量が減量された。2014/7/31（治験薬の最終投与後 161 日目），dopamine hydrochloride および dobutamine hydrochloride がいずれも減量された。2014/8/6（治験薬の最終投与後 167 日目）および 2014/8/11（治験薬の最終投与後 172 日目）に dobutamine hydrochloride の投与量が更に減量された。2014/8/13（治験薬の最終投与後 174 日目），dopamine hydrochloride の投与量が減量された。2014/8/15（治験薬の最終投与後 176 日目）および 2014/8/18（治験薬の最終投与後 179 日目）に dobutamine hydrochloride の投与量が減量され，最終的に 2014/8/20（治験薬の最終投与後 181 日目）に dobutamine hydrochloride による治療が終了した。2014/8/25（治験薬の最終投与後 186 日目），dopamine hydrochloride が更に減量された。2014/8/29（治験薬の最終投与後 190 日目），血便が認められた。2014/8/30（治験 1480 日目，治験薬の最終投与後 191 日目），被験者は敗血症を発症した。発熱が確認され，tazobactam/ piperacillin 9 g/日が開始された。敗血症に対する臨床検査は実施されなかった。2014/8/30（治験薬の最終投与後 191 日目）に dopamine hydrochloride の投与量が増量され，2014/8/31（治験薬の最終投与後 192 日目）に更に増量された。2014/8/31（治験薬の最終投与後 192 日目）に dobutamine hydrochloride も 5 mL/h にて再開されたが，血圧は低値のままであった。2014/8/31（治験薬の最終投与後 192 日目），被験者は心不全増悪により死亡した。剖検は実施されなかった。敗血症に対するエプレレノンの対応は，すでに中止後であった。2014/8/31（治験薬の最終投与後 192 日目）時点で，敗血症は回復していなかった。被験者の体重，体温および CTR を含む臨床検査結果を下表に示した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2014/1/20（治験 1258 日目）	体重	66.2 kg	不明
2014/2/17（治験 1286 日目）	体重	68.1 kg	不明
2014/2/18（治験 1287 日目）	体重	68.1 kg	不明
2014/2/18（治験 1287 日目）	NT-proBNP	2934 pg/mL	< 125 pg/mL
2014/2/19（治験 1288 日目）	体重	63.5 kg	不明
2014/2/20（治験 1289 日目）	体重	65 kg	不明
2014/2/21（治験薬の最終投与後 1 日目）	体重	63.9 kg	不明
2014/2/23（治験薬の最終投与後 3 日目）	体重	59.5 kg	不明
2014/2/25（治験薬の最終投与後 5 日目）	体重	60.2 kg	不明
2014/2/26（治験薬の最終投与後 6 日目）	体重	59.6 kg	不明
2014/3/2（治験薬の最終投与後 10 日目）	体重	56.5 kg	不明
2014/3/3（治験薬の最終投与後 11 日目）	体重	56.95 kg	不明
2014/7/1（治験薬の最終投与後 131 日目）	尿中白血球	> 100	不明
2014/7/1（治験薬の最終投与後 131 日目）	体温	39.6 ℃	不明
2014/7/1（治験薬の最終投与後 131 日目）	尿検査	白血球反応：3+ 混濁：2+	N/A
2014/7/6（治験薬の最終投与後 136 日目）	体温	37.4℃	不明
2014/7/6（治験薬の最終投与後 136 日目）	心胸郭比	65%	不明
2014/7/7（治験薬の最終投与後 137 日目）	心胸郭比	60%	不明
2014/7/7（治験薬の最終投与後 137 日目）	体温	37.5℃	不明
2014/7/8（治験薬の最終投与後 138 日目）	NT-proBNP	3604 pg/mL	< 125 pg/mL
2014/7/8（治験薬の最終投与後 138 日目）	心胸郭比	68.4%	不明
2014/7/9（治験薬の最終投与後 139 日目）	心胸郭比	62%	不明
2014/7/14（治験薬の最終投与後 144 日目）	心胸郭比	63%	不明

		2014/7/18（治験薬の最終投与後 148 日目）	心胸郭比	70%	不明
		2014/7/25（治験薬の最終投与後 155 日目）	心胸郭比	59%	不明
		治験担当医師の意見では，気管支肺炎（AER# 2010145071）は偶発的な感染症によるものであり，エプレレノンに関連する合理的な可能性はなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンあるいは臨床試験の処置に関連する時間的関係より合理的な可能性はなく，併発感染症が最も可能性の高い本事象の原因とする治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，うっ血性心不全（AER# 2011032902）はエプレレノンまたは併用薬に関連する合理的な可能性はなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンあるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，被験者の心不全悪化が被験者の慢性的な心臓病の自然経過に起因する可能性が最も高いとする治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2012012126）はエプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなかった。治験担当医師は，本事象が被験者の基礎疾患および被験者の自然経過に起因するとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンに関連する合理的な可能性はなく，被験者の基礎疾患である慢性心不全が本事象を最もよく説明できるとする治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2012054500）はエプレレノン，併用薬または臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなかった。治験担当医師は，本事象が被験者の原疾患の自然経過による可能性が最も高いと判断した。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，治験の対象となる疾患が本事象の原因として最も可能性が高いと評価する治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，敗血症（AER# 2013230816）はエプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなかった。治験担当医師は，本事象が *Klebsiella pneumonia* ssp *pneumoniae*，酷暑日による脱水および高齢に伴う被験者の体力低下が偶発的に重なって発症した感染症とコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないとする治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2014046509）はエプレレノン，併用薬または臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなかった。治験担当医師は，本事象が被験者の基礎疾患である慢性心不全の自然経過によると判断するとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はないとする治験担当医師の意見に同意した。本事象は，被験者の基礎疾患である心臓疾患が原因である可能性が最も高く，エプレレノン中止後，6 ヵ月間回復することなく，最終的に被験者の死亡に至った。 治験担当医師の意見では，敗血症（AER# 2014065314）はエプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなかった。治験担当医師は，エプレレノンが 2014/2/21（治験 1290 日目）に中止されており，感染症は中心静脈ポートが留置された部位から偶発的に発生したと考えられ，因果関係はないと判定できるとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないとする治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，敗血症（AER# 2014306972）はエプレレノンに関連する合理的な可能性はなかった。治験担当医師は，本事象がエプレレノンの中止後に発生しており，被験者は偶発的に細菌感染を引き起こし，その結果としての敗血症であるとコメントした。したがって，本事象とエプレレノンとの因果関係はなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンに関連する合理的な可能性がないとする治験担当医師の意見に同意した。本事象は，心不全増悪によるエプレレノンの中止以降に，エプレレノンとは時間的に関連せずに発症した。なお，このような事象に関与する妥当な機序を有する被験者の併用薬は特定できなかった。報告されたように，被験者の偶発的な細菌感染発症の結果としての敗血症と考えられた。			

	死因	心不全増悪
	因果関係（治験担当医師の見解）	AER# 2010145071：気管支肺炎：治験薬との因果関係なし AER# 2011032902：状態悪化：治験薬との因果関係なし AER# 2011032902：うっ血性心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2012012126：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2012054500：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2013230816：クレブシエラ性敗血症：治験薬との因果関係なし AER# 2014046509：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2014065314：ブドウ球菌性敗血症：治験薬との因果関係なし AER# 2014306972：敗血症：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	AER# 2010145071：気管支肺炎：治験薬との因果関係なし AER# 2011032902：状態悪化：治験薬との因果関係なし AER# 2011032902：うっ血性心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2012012126：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2012054500：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2013230816：クレブシエラ性敗血症：治験薬との因果関係なし AER# 2014046509：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2014065314：ブドウ球菌性敗血症：治験薬との因果関係なし AER# 2014306972：敗血症：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，心房粗動，心筋梗塞，心室性頻脈，狭心症，糖尿病，大動脈弁輪拡張症，閉塞性睡眠時無呼吸症候群，便秘，白内障，脳梗塞，胃潰瘍，くも膜下出血，爪白癬
	併用薬	carvedilol，nifedipine，dilazep dihydrochloride，furosemide，dopamine hydrochloride，dobutamine hydrochloride, enalapril maleate, spironolactone, cilostazol, warfarin, heparin sodium，amiodarone hydrochloride，glimepiride，insulin human，glyceryl trinitrate，isosorbide dinitrate，cyanocobalamin pyridoxine hydrochloride thiamine disulfide，potassium chloride，esomeprazole，famotidine，docarpamine，dimemorfan phosphate，digoxin，bisacodyl，diphenhydramine，acrinol hydrate，influenza vaccine, ketoconazole，ketoprofen，metoprolol tartrate，methyl salicylate/*dl*-camphor/capsicum extract，sennoside (A+B)

5.4.6. 被験者番号：10141004（エプレレノン群）

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語</td><td>AER# 2011301625：心不全
AER# 2012063833：狭心症
AER# 2013060456：脳梗塞
AER# 2014002714：筋損傷
AER# 2014097218：頚髄症
AER# 2014313546：心肺停止</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>エプレレノン</td></tr>
<tr><td>10141004
日本人
男・73 歳</td><td>経過・処置</td><td>2011/7/12（治験 1 日目）にエプレレノン投与が開始され，被験者は 2011/8/12（治験 32 日目）まで 25 mg 1 日 1 回，2011/8/13 日（治験 33 日目）から 2012/8/13（治験 399 日目）まで 50 mg 1 日 1 回，2012/8/14（治験 400 日目）から 2013/4/15（治験 644 日目）まで 25 mg 1 日 1 回，2013/4/17（治験 646 日目）から 2013/7/16（治験 736 日目）まで 25 mg 隔日投与，2013/7/17（治験 737 日目）から 2013/11/15（治験 858 日目）まで 25 mg 1 日 1 回，2013/11/17（治験 860 日目）から 2014/7/2（治験 1087 日目）まで 25 mg 隔日投与を受けた。
2011/12/12（治験 154 日目，心不全増悪の発現日と判断された日），被験者は呼吸不快感を発現し，入院した。2011/12/13（治験 155 日目），dobutamine hydrochloride 注射が開始され，2012/1/5（治験 178 日目）に中止された。2012/1/6（治験 179 日目），warfarin が開始された。2012/1/10（治験 183 日目）に dopamine hydrochloride 注射が開始され，2012/1/24（治験 197 日目）に中止された。エプレレノンは心不全増悪への対応として何も変更せず継続された。2012/1/30（治験 203 日目），被験者は心不全増悪から回復したと判断され，同日に退院した。関連する臨床検査結果を下表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2011/12/12
（治験 154 日目）</td><td>血清脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N端フラグメント（NT-proBNP）</td><td>2577 pg/mL</td><td>< 125 pg/mL</td></tr>
<tr><td>2011/12/27
（治験 169 日目）</td><td>NT-proBNP</td><td>833 pg/mL</td><td>< 125 pg/mL</td></tr>
<tr><td>2012/1/6
（治験 179 日目）</td><td>NT-proBNP</td><td>893 pg/mL</td><td>< 125 pg/mL</td></tr>
</table>

2012/3/10（治験 243 日目），被験者は胸痛を主訴として治験担当医師の病院に来院し，不安定狭心症の発作の疑いで入院した。nicorandil 注射，dopamine hydrochloride 注射および heparin が開始された。2012/3/14（治験 247 日目）に nicorandil，2012/3/17（治験 250 日目）に dopamine hydrochloride，2012/3/21（治験 254 日目）に heparin の投与が完了した。2012/3/19（治験 252 日目）に warfarin 2 mg 1 日 1 回の投与が開始され，2012/3/23（治験 256 日目）から 2012/3/28（治験 261 日目）まで 3 mg 1 日 1 回に増量されて，2012/3/29（治験 262 日目）以降，2.5 mg 1 日 1 回に調整された。エプレレノンは狭心症発作への対応として何も変更せず継続された。狭心症発作は 2012/3/31（治験 264 日目）に回復したと判断され，同日に被験者は退院した。関連する臨床検査結果を下表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2012/3/10
（治験 243 日目）</td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）</td><td>76 IU/L</td><td>44～208 IU/L</td></tr>
<tr><td>2012/3/10
（治験 243 日目）</td><td>トロポニン I</td><td>0.10 ng/mL</td><td>< 0.09 ng/ml</td></tr>
<tr><td>2012/3/11
（治験 244 日目）</td><td>CPK</td><td>50 IU/L</td><td>44～208 IU/L</td></tr>
<tr><td>2012/3/11
（治験 244 日目）</td><td>トロポニン I</td><td>0.07 ng/mL</td><td>0～0.09 ng/ml</td></tr>
<tr><td>2012/3/12
（治験 245 日目）</td><td>CPK</td><td>57 IU/L</td><td>44～208 IU/L</td></tr>
<tr><td>2012/3/12
（治験 245 日目）</td><td>トロポニン I</td><td>0.09 ng/mL</td><td>< 0.09 ng/ml</td></tr>
<tr><td>2012/3/12
（治験 245 日目）</td><td>NT-proBNP</td><td>1349 pg/mL</td><td>< 125 pg/mL</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

2013/2/12（治験 582 日目），被験者は左手の脱力に気づき，治験実施施設に来院した。神経内科学的診察の結果，被験者は脳梗塞と診断された。2013/2/14（治験 584 日目）に行われた CT では，右大脳基底核のラクナ梗塞が認められ，2013/2/15（治験 585 日目）に行われた磁気共鳴画像診断（MRI）の拡散強調画像では，右前頭葉皮質の高信号および右側頭葉皮質の淡い高信号が認められた。2013/2/18（治験 588 日目），被験者は糖尿病の診察のために総合心療科を受診した。関連する臨床検査結果を以下に示した。エプレレノンまたは被疑薬である furosemide 経口剤は脳梗塞への対応として何も変更せず継続された。

2013/12/27（治験 900 日目），被験者は転倒し，右臀部筋損傷を発症した。2013/12/29（治験 902 日目），被験者は歩くことができず，2013/12/30（治験 903 日目）には疼痛が悪化したために歩行困難が持続し，治験担当医師の施設の救急部に外来患者として受診した。被験者は右臀部から大腿にかけて疼痛があり，2013/12/30（治験 903 日目）に CT が実施され，骨折の可能性が指摘された。被験者は骨折の可能性のために治験担当医師の施設に入院し，深部静脈血栓症の予防のために，ストッキング（hose）および間欠的空気圧迫法（foot pump）の使用を開始した。

2013/12/31（治験 904 日目），被験者は整形外科において MRI が施行された（右臀部筋挫傷が認められ，骨折は明らかでなかった）。深部静脈血栓症の予防に対して heparin calcium の皮下投与（5000 IU）が開始され，疼痛に対して acetaminophen 錠の投与が開始された。2014/1/1（治験 905 日目），整形外科医から治験分担医師にエプレレノン投与について問い合わせがあり，被験者のエプレレノンの投与法が隔日投与であるが，2013/12/31（治験 904 日目）の服用を被験者が忘れていたことが明らかとなった。2014/1/1（治験 905 日目）に被験者は治験分担医師の指示でエプレレノンを服用し，隔日投与を継続した（右臀部筋損傷への対応としてエプレレノンは変更せず継続された）。2014/1/2（治験 906 日目）および 2014/1/4（治験 908 日目）に，疼痛に対して diclofenac sodium 25 mg 坐剤が使用された。疼痛に対して，2014/1/7（治験 911 日目）より ketoprofen パップ剤の使用が開始され，2014/1/8（治験 912 日目）より理学療法が開始された。2014/1/14（治験 918 日目），被験者の右臀部筋損傷は回復したと判断され，同日に退院した。

2014/3/29（治験 992 日目），被験者は別の転倒を起こした。2014/4/2（治験 996 日目），被験者は内分泌科へ来院したが，疼痛またはしびれ感の訴えをせず，また転倒したことも告げなかった。2014/4/5（治験 999 日目），被験者は頚部痛および上肢と下肢の疼痛を訴えた。被験者は頚椎症の疑いについて詳細な検査と治療をするために入院した。2014/4/7（治験 1001 日目）に被験者は整形外科で診察を受け，2014/4/8（治験 1002 日目）に頚部 MRI が行われて脊髄症が指摘された。被験者は元々頚髄症に罹患しており，それが転倒によって悪化したと評価され，手術の適応とされた。2014/4/11（治験 1005 日目），整形外科医は被験者に今後の治療について説明したが，被験者が強く拒絶したために手術は施行されなかった。頚髄症への対応としてエプレレノンは変更せず継続された。2014/4/25（治験 1019 日目），被験者は退院した。被験者の頚髄症は，最終報告時に回復していなかった。

2014/7/2（治験 1087 日目），成年後見制度により，被験者は治験を中止してエプレレノンは中止された。同日，治験中止の検査が行われ，脳梗塞が回復していることが確認された。2014/7/2（治験 1087 日目），rivaroxaban および clopidogrel sulfate も中止された。

2014/11/12（治験 1220 日目，治験薬の最終投与後 134 日目），被験者は心肺停止を発現した。詳細は以下の通りであった。14:30 頃，被験者宅へ看護師が最後に訪問したとき，被験者には問題がなかったことが確認されている。18:10，看護師が被験者宅を訪問すると，ベッドに倒れている被験者が発見された。18:14，心臓マッサージが開始され，18:20 に救急隊員が到着した。18:42，被験者は治験担当医師の施設に搬送された。19:07，心肺蘇生法にもかかわらず，被験者は死亡した。死後画像診断が実施されたが，死亡の明確な原因は特定できず，一方で剖検は実施されなかった。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2013/2/1（治験 571 日目）	血糖	333 mg/dL	60～110 mg/dL
2013/2/1（治験 571 日目）	グリコヘモグロビン（HbA1c）	11.6%	4.3%～5.8%
2013/2/14（治験 584 日目）	血糖	475 mg/dL	60～110 mg/dL
2013/2/14（治験 584 日目）	HbA1c	11.6%	4.3%～5.8%

		治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2011301625）はエプレレノンあるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，本事象は原疾患に起因する自然経過であった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，治験の対象となる疾患が最も可能性の高い原因とする治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，狭心症発作（AER# 2012063833）はエプレレノンあるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなかった。報告した治験担当医師は，本事象が併存疾患および被験者の状態の自然経過の一部によるもので，エプレレノンと関連しないと判断した。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないとする治験担当医師の意見に同意した。本事象の最も可能性のある原因は被験者の冠動脈疾患であろうと考えられた。 治験担当医師の意見では，脳梗塞（AER# 2013060456）はエプレレノンおよび併用薬に関連する合理的な可能性があるとし，以下のようにコメントした。「被験者の不健康な食事パターンによる糖尿病増悪は，報告された事象（脳梗塞）の要因と考えられる。一方で，心房細動，併用薬である dabigatran の有効性が得られなかったことおよび furosemide が原因となる可能性を除外することはできない。被験者の一般状態，併用薬および治験薬の作用機序から判断すると，本事象とエプレレノンとの因果関係は除外できない。」　提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンに関連する合理的な可能性がないと判断した。被験者は，虚血性心疾患，末梢動脈疾患，発作性心房細動，高血圧，高脂血症およびコントロール不良の糖尿病のような，心血管系および代謝性疾患に長期間罹患しており，本事象の主要な危険因子を複数もっており，これらは虚血性脳血管イベントのよく認識された発症因子である。これに関連して，脳血管のアテローム性疾患または心原性脳梗塞のいずれも本事象の原因として可能性が高い。 治験担当医師の意見では，右臀部筋損傷（AER# 2014002714）は玄関で転倒して偶発的に発症したもので，エプレレノン，臨床試験の処置あるいは併用薬に関連する合理的な可能性はなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象が被験者の偶発的な転倒の結果であり，エプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないとする治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，頚髄症（AER# 2014097218）は加齢によるものと判断され，エプレレノン，臨床試験の処置あるいは併用薬に関連する合理的な可能性はなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象が被験者の基礎疾患および高齢による可能性が高いと考えられ，エプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないとする治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，心肺停止（AER# 2014313546）はエプレレノン，臨床試験の処置あるいは併用薬に関連する合理的な可能性はなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないとする治験担当医師の意見に同意した。エプレレノンは被験者の死亡の約 4 ヵ月前に中止しており，時間的な関連性からもこの致死性事象を除外できる。
	死因	心肺停止
	因果関係（治験担当医師の見解）	心不全：治験薬との因果関係なし 狭心症：治験薬との因果関係なし 脳梗塞：治験薬との因果関係を否定できない 筋損傷：治験薬との因果関係なし 頚髄症：治験薬との因果関係なし 心肺停止：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	心不全：治験薬との因果関係なし 狭心症：治験薬との因果関係なし 脳梗塞：治験薬との因果関係なし 筋損傷：治験薬との因果関係なし 頚髄症：治験薬との因果関係なし 心肺停止：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，心筋梗塞，発作性心房細動，慢性動脈塞栓症，狭心症，僧帽弁閉鎖不全症，心室内伝導障害，腎機能障害，敗血症，逆流性食道炎，腎不全による高カリウム血症，閉塞性睡眠時無呼吸，腰痛，高血圧，便秘，高脂血症，糖尿病

	併用薬	furosemide, candesartan cilexetil, carvedilol, amiodarone hydrochloride, glyceryl trinitrate, atorvastatin, acetylsalicylic acid, clopidogrel sulfate, warfarin, rabeprazole sodium, sitagliptin phosphate, voglibose, senna leaf, calcium polystyrene sulfonate, bisacodyl, magnesium oxide, glimepiride, magnesium hydroxide paraffin liquid, dabigatran etexilate, alogliptin benzoate, insulin glargine, linagliptin, rivaroxaban, insulin degludec, teneligliptin hydrobromide hydrate, apixaban, carbohydrates NOS with potassium chloride/sodium, solita- T1, diazepam, dimethyl isopropylazulene, diphenhydramine, glucose, glycerol, insulin aspart, insulin human, methyl salicylate/*dl*-camphor/capsicum extract, paracetamol, pioglitazone hydrochloride, povidone-iodine, hydrocortisone, fradiomycin sulfate, dibucaine hydrochloride, lactated Ringer's solution, sennoside A +B, sodium picosulfate, thiopental sodium

5.4.7. 被験者番号：10141005（プラセボ群）

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語</td><td>AER# 2011296597：心不全
AER# 2012235490：心不全
AER# 2012275087：損傷
AER# 2012290062：心不全
AER# 2013053589：心不全
AER# 2013281280：心不全
AER# 2014011724：心室細動
AER# 2014269361：心不全
AER# 2014325311：心不全，状態悪化
AER# 2015045672：心不全
AER# 2015069863：心不全，状態悪化
AER# 2015130054：心不全，状態悪化</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>10141005
日本人
男・67 歳</td><td>経過・処置</td><td>2011/11/24（治験 1 日目）にプラセボ投与が開始され，被験者は 2014/8/21（治験 1002 日目）まで 25 mg 1 日 1 回の経口投与を受けた。
2011/12/5（治験 12 日目），予定された来院日に息切れおよびその他の徴候が発現し，被験者は心不全増悪のため入院した。被験者の血清脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）は 10363 pg/mL（基準値：<125 pg/mL）に上昇しており，被験者は dopamine hydrochloride 注射の投与が開始された。
2011/12/6（治験 13 日目），被験者の NT-proBNP は 7288 pg/mL（基準値：<125 pg/mL）に低下した。2011/12/16（治験 23 日目），warfarin potassium 2.5 mg 1 日 1 回が 3.0 mg 1 日 1 回に増量された。2011/12/19（治験 26 日目），dopamine hydrochloride の点滴静注が中止された。2011/12/22（治験 29 日目），狭心症（関連病歴）の状態を確認するために心カテーテル検査が施行された。2011/12/26（治験 33 日目），warfarin potassium 3.0 mg 1 日 1 回が 2.5 mg 1 日 1 回に減量された。2012/1/1（治験 39 日目），warfarin potassium 2.5 mg 1 日 1 回が 2.0 mg 1 日 1 回に減量された。2012/1/4（治験 42 日目），warfarin potassium 2.0 mg 1 日 1 回が中止になった。2012/1/5（治験 43 日目），狭心症に対して経皮的冠動脈形成術が施行された。2012/1/6（治験 44 日目），warfarin potassium 2.0 mg 1 日 1 回投与が再開された。2012/1/19（治験 57 日目），心不全に対する治療のため，carvedilol が 5 mg/日から 7.5 mg/日に増量された。2012/1/30（治験 68 日目），pramipexole dihydrochloride が 0.125 mg/日から 0.25 mg/日に増量された。2012/2/2（治験 71 日目），carvedilol が 7.5 mg/日から 10 mg/日に増量された。2012/2/15（治験 84 日目），carvedilol 10 mg/日による左室駆出率の改善が認められなかったため，carvedilol が 7.5 mg/日に減量され，dobutamine hydrochloride が開始された。2012/2/16（治験 85 日目），dopamine hydrochloride の再投与が開始された。2012/2/21（治験 90 日目），brotizolam 0.25 mg の必要時投与が開始された。2012/2/26（治験 95 日目），dopamine hydrochloride の投与が完了した。2012/3/6（治験 104 日目），dobutamine hydrochloride の投与が完了した。2012/3/9（治験 107 日目），dobutamine hydrochloride の再投与が開始された。2012/3/26（治験 124 日目），warfarin potassium 2.0 mg 1 日 1 回投与が中止された。2012/4/3（治験 132 日目），被験者に心再同期治療機能付き植込み型除細動器（CRT-D）の埋め込みが行われた。2012/4/9（治験 138 日目），warfarin potassium 2.0 mg 1 日 1 回が再導入された。2012/4/12（治験 141 日目），warfarin potassium が 2.5 mg 1 日 1 回に増量された。2012/5/2（治験 161 日目），被験者の NT-proBNP が 804 pg/mL（基準値：<125 pg/mL）に低下し，warfarin potassium 2.5 mg 1 日 1 回が中止された。2012/5/3（治験 162 日目），warfarin potassium 2.0 mg 1 日 1 回が開始された。2012/5/6（治験 165 日目），dobutamine hydrochloride の投与が完了した。2012/5/19（治験 178 日目），被験者の臨床経過が良好であることから，心不全増悪は回復したと判断され，同日に退院した。心不全増悪に対してプラセボは変更なく継続投与された。関連する臨床検査結果を下表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2011/12/5
（治験 12 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>4.1 mEq/L</td><td>3.7～4.8 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2011/12/6
（治験 13 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>3.9 mEq/L</td><td>3.7～4.8 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2012/2/2
（治験 71 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>4.6 mEq/L</td><td>3.7～4.8 mEq/L</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

		2012/5/2（治験 161 日目）	血中カリウム	4.4 mEq/L	3.7～4.8 mEq/L

2012/7/26（治験 246 日目），被験者は外来患者として治験担当医師に受診し，夜間に時々息苦しく感じると訴えた。外来にて睡眠検査が行われ，チェーン・ストークス呼吸が認められた。2012/8/28（治験 279 日目），在宅酸素療法の導入が開始された。2012/9/18（治験 300 日目），被験者は心不全増悪と判断されたことから，睡眠ポリグラフ検査のために入院するように助言された。2012/9/24（治験 306 日目），被験者は睡眠ポリグラフ検査のために入院したが，下肢静止不能症候群のために睡眠ポリグラフは実施できなかった。2012/9/26（治験 308 日目），被験者の下肢静止不能症候群は外来で追跡することに決定され，被験者は退院した。心不全増悪に対してプラセボは変更なく継続投与された。被験者の心不全増悪は，2012/9/26（治験 308 日目）に回復したと判断された。
2012/10/1（治験 313 日目），被験者は居眠り運転で交通事故を起こした。2012/10/5（治験 317 日目），被験者は神経科医を訪れ，居眠り運転の原因が解明されるまで，運転を禁止するように指示された。2012/10/26（治験 338 日目），被験者が神経科医を再受診した際に，運転禁止の指示に従っていなかったことが判明したため，運転禁止を再度指示された。2012/10/30（治験 342 日目），治験の 11 ヵ月目の定期診察に来院した。被験者は車を運転せず公共交通機関を使用したと報告した。2012/11/2（治験 345 日目），被験者は車を運転し，再び居眠り運転で自損事故を起こした。安静が必要とされ，入院した。交通外傷に対してプラセボは変更なく継続投与された。2012/11/6（治験 349 日目），被験者の交通外傷は回復したと判断され，退院した。
2012/11/20（治験 363 日目），被験者は息切れのために治験担当医師の診察を受け，心不全増悪により入院した。dobutamine hydrochloride 注射が開始された。2012/11/30（治験 373 日目），被験者は自分で点滴注入針を抜去し，許可を得ずにタクシーで息子の家に行った。その後，被験者は息子と共に病院に戻った。2012/12/1（治験 374 日目），点滴の継続が困難となり，被験者および家族を含めた話し合いにより，被験者は退院した。その後，被験者は外来で追跡した。心不全増悪に対してプラセボは変更なく継続投与された。2012/12/20（治験 393 日目）に心不全増悪は回復したと判断された。関連する臨床検査結果を下表に示した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/11/20（治験 363 日目）	血中カリウム	3.9 mEq/L	3.7～4.8 mEq/L
2012/11/20（治験 363 日目）	血清脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）	8464 pg/mL	< 125 pg/mL

2013/2/7（治験 442 日目），被験者は呼吸困難を主訴として治験担当医師の施設に来院した。入院が勧められたが，被験者は翌日からの入院を要望した。furosemide 20 mg を静脈内投与され，被験者は帰宅した。2013/2/8（治験 443 日目），被験者は心不全増悪のため入院した。furosemide 注射の静脈内投与が開始された。
2013/2/12（治験 447 日目），furosemide 静脈内投与が完了した。digoxin 錠および nitroglycerin が開始された。心不全増悪に対してプラセボは変更なく継続投与された。2013/2/13（治験 448 日目），被験者の症状は改善し，心不全増悪から回復したと判断された。同日，被験者は退院した。関連する臨床検査結果を下表に示した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2013/2/8（治験 443 日目）	血中カリウム	3.8 mEq/L	3.7～4.8 mEq/L
2013/2/12（治験 447 日目）	血中カリウム	3.9 mEq/L	3.7～4.8 mEq/L
2013/2/8（治験 443 日目）	NT-proBNP	3723 pg/mL	< 125 pg/mL

2013/8/23（治験 639 日目），furosemide は 60 mg/日から 40 mg/日に減量された。
2013/8/27（治験 643 日目），被験者は腹部膨満感を訴えて治験担当医師を受診し，胸部／腹部 X 線により心肥大が確認された。被験者の体重は前週より 3 kg 増加した。これらの所見から，被験者は心不全増悪と診断された。被験者の腹部膨満感に異常が認められなかったため，被験者は整腸剤を投与され経過観察とされた。

2013/8/28（治験 644 日目），furosemide が 80 mg に増量された。2013/9/19（治験 666 日目），被験者は治験担当医師に受診し，下肢静止不能症候群のために gabapentin enacarbil 300 mg 1 日 1 回の経口投与が開始された。2013/9/26（治験 673 日目）に被験者は体調不良を訴えた。被験者は尿量が減少したために，2013/9/24（治験 671 日目）および 2013/9/25（治験 672 日目）に furosemide 120 mg/日を投与された。胸部 X 線，超音波心エコー（UCG），心電図（ECG）および血液検査が施行された。治験担当医師は入院を提案したが，被験者は外来にて furosemide 20 mg 静脈内投与で 3 日間治療された。furosemide 80 mg が経口投与され，その後も 80 mg/日で継続された。2013/9/27（治験 674 日目），排尿障害のため，tamsulosin hydrochloride 0.2 mg 1 日 1 回経口投与が開始された。2013/10/1（治験 678 日目），被験者は治験担当医師の診察を受け，furosemide の効果が確認された。被験者の身体状態は furosemide の静脈内投与で改善したものの，適切な治療効果を得るため，tolvaptan 錠（15 mg/日経口投与で開始）による治療の導入を目的として入院した。2013/10/2（治験 679 日目），furosemide が 80 mg/日から 40 mg/日に減量された。2013/10/4（治験 681 日目），trichlormethiazide 2 mg/日の経口投与が開始された。2013/10/8（治験 685 日目），tolvaptan が中止された。心不全増悪に対してプラセボは変更なく継続投与された。2013/10/12（治験 689 日目）に被験者の心不全増悪は回復したと考えられ，同日に退院した。被験者の体重を下表に示した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2013/10/2（治験 679 日目）	体重	67 kg	不明
2013/10/3（治験 680 日目）	体重	66.75 kg	不明
2013/10/4（治験 681 日目）	体重	67.8 kg	不明
2013/10/6（治験 683 日目）	体重	64.95 kg	不明
2013/10/7（治験 684 日目）	体重	63.2 kg	不明
2013/10/8（治験 685 日目）	体重	61.2 kg	不明
2013/10/9（治験 686 日目）	体重	61.95 kg	不明
2013/10/10（治験 687 日目）	体重	61.65 kg	不明

2014/1/12（治験 781 日目），被験者は，座位にて胸部の不快感および心再同期治療機能付き植込み型除細動器に対する重苦しい感じを発現した。1～2 分間の意識消失が発現し，被験者は治験担当医師の施設に救急搬送され入院した。心不全増悪は認められなかった。2014/1/13（治験 782 日目），amiodarone hydrochloride が 100 mg/日から 200 mg/日に増量された。同日，甲状腺刺激ホルモン（TSH），遊離トリヨードチロニン（FT3）および遊離サイロキシン（FT4）の血液検査結果を追跡するために，被験者は治験担当医師の病院の内分泌科に紹介された。2014/1/16（治験 785 日目），candesartan cilexetil が一時的に中断された。被験者は，内分泌科において amiodarone hydrochloride による甲状腺機能低下症と診断された。2014/1/17（治験 786 日目），levothyroxine sodium hydrate 錠 12.5 μg/日が開始された。2014/1/21（治験 790 日目）に candesartan cilexetil の投与が中止された。2014/1/21（治験 790 日目）から 2014/1/29（治験 798 日目）まで，amiodarone hydrochloride の投与量が 200 mg/日から 400 mg/日に増量された。2014/1/22（治験 791 日目），losartan potassium 錠 25 mg 1 日 1 回の投与が開始された。2014/1/30（治験 799 日目）に amiodarone hydrochloride の投与量が 400 mg/日から 200 mg/日に減量され，2014/1/31（治験 800 日目）に warfarin の投与量が 2 mg/日から 1.5 mg/日に減量された。2014/2/4（治験 804 日目），低カリウム血症により心室細動のリスクが増加すると判断され，potassium chloride1200 mg/日の経口投与が開始された。2014/2/8（治験 808 日目），warfarin の投与量が 1.5 mg/日から 1 mg/日に減量された。2014/2/11（治験 811 日目），warfarin の投与量が 1 mg/日から 1.5 mg/日に増量された。2014/2/13（治験 813 日目），levothyroxine sodium hydrate の投与量が 12.5 μg/日から 25 μg/日に増量された。心室性頻脈に対してプラセボは変更なく継続投与された。2014/2/16（治験 816 日目），被験者の心室細動は回復したと判断され，退院した。関連する臨床検査結果を下表に示した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2014/1/13（治験 782 日目）	FT4	0.84 ng/mL	不明
2014/1/13（治験 782 日目）	TSH	0.049911 IU/mL	不明
2014/1/13（治験 782 日目）	FT3	0.00288 ng/mL	不明

		2014/1/28（治験 797 日目）	プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）	2.13	不明
		2014/1/28（治験 797 日目）	血中カリウム	3.4 mEq/L	不明
		2014/2/4（治験 804 日目）	INR	2.15	不明
		2014/2/4（治験 804 日目）	血中カリウム	3.3 mEq/L	不明
		2014/2/7（治験 807 日目）	INR	2.21	不明
		2014/2/11（治験 811 日目）	血中カリウム	3.6 mEq/L	不明
		2014/2/11（治験 811 日目）	INR	1.82	不明
		2014/2/13（治験 813 日目）	TSH	77.840 μIU/mL	不明
		2014/2/13（治験 813 日目）	FT3	2.55 ng/mL	不明
		2014/2/13（治験 813 日目）	FT4	0.90 ng/mL	不明
		2014/8/21（治験 1002 日目），被験者が治験の同意を撤回したことから，プラセボの投与は中止された。2014/9/29（治験 1041 日目，治験薬の最終投与後 40 日目），被験者は心不全増悪により入院した。NT-proBNP は 6389 pg/mL（基準値：<125 pg/mL）であった。下肢静止不能症候群のため，pramipexole hydrochloride hydrate 0.25 mg/日の経口投与が開始された。2014/9/30（治験薬の最終投与後 41 日目），tolvaptan が 3.75 mg/日 1 日 1 回に増量された。2014/10/2（治験薬の最終投与後 43 日目），tolvaptan が 7.5 mg 1 日 1 回に増量され，furosemide 静脈内投与が 20 mg 1 日 2 回で開始された。furosemide 錠は 2014/10/2（治験薬の最終投与後 43 日目）まで投与され，その後中止された。2014/10/9（治験薬の最終投与後 50 日目），tolvaptan が 3.75 mg 1 日 1 回に減量され，furosemide 静脈内投与が 20 mg 1 日 3 回に増量されて，furosemide 錠の再投与が 20 mg/日で開始された。2014/10/16（治験薬の最終投与後 57 日目），levothyroxine sodium hydrate 錠が 100 μg/日に減量された。2014/10/26（治験薬の最終投与後 67 日目），tolvaptan 錠が 7.5 mg 1 日 1 回に増量された。2014/10/28（治験薬の最終投与後 69 日目），furosemide の投与方法が 20 mg 1 日 3 回静脈内投与から 100 mg/日の持続点滴注入に変更された。2014/10/30（治験薬の最終投与後 71 日目），milrinone の投与が 1 日 32 mg，3 日間に 1 回投与で開始された。2014/11/1（治験薬の最終投与後 73 日目），warfarin が 1 mg/日に減量された。2014/11/12（治験薬の最終投与後 84 日目），（この週から）milrinone が中止された。furosemide 錠が 80 mg/日に増量された。プラセボは本事象の発現前に中止しており，プラセボに関連する処置はなかった。2014/11/14（治験薬の最終投与後 86 日目），被験者の心不全増悪は回復したと判断され，退院した。2014/11/21（治験 1094 日目，治験薬の最終投与後 93 日目），被験者は治験担当医師を受診し，心不全増悪により入院した。furosemide 経口投与が中止され，milrinone および furosemide の持続点滴が開始された。2014/11/26（治験薬の最終投与後 98 日目）に milrinone が中止され，2014/11/28（治験薬の最終投与後 100 日目）に furosemide が中止された。2014/11/29（治験薬の最終投与後 101 日目），furosemide 錠が 120 mg/日で開始された。2014/12/4（治験薬の最終投与後 106 日目），有害事象は回復し，被験者は退院した。関連する臨床検査結果を下表に示した。			
		検査日	検査項目	検査結果	基準値
		2014/9/21（治験薬の最終投与後 32 日目）	NT-proBNP	10530 pg/mL	< 125 pg/mL
		2014/12/2（治験薬の最終投与後 104 日目）	NT-proBNP	4393 pg/mL	< 125 pg/mL
		2015/1/27（治験 1161 日目，治験薬の最終投与後 160 日目），被験者は心不全増悪のために治験担当医師の病院に受診し，furosemide および milrinone の注射を受けた。2015/1/28（治験薬の最終投与後 161 日目），慢性心不全に対して furosemide 80 mg/日経口投与が開始された。2015/2/2（治験薬の最終投与後 166 日目），被験者は本事象のために入院し，NT-proBNP は 13088 pg/mL（基準値：<125 pg/mL）で			

あった。furosemide および milrinone の持続点滴が開始された。2015/2/4（治験薬の最終投与後 168 日目），furosemide 注射が減量され，2015/2/5（治験薬の最終投与後 169 日目）には更に減量された。furosemide 注射は 2015/2/7（治験薬の最終投与後 171 日目）に増量され，2015/2/8（治験薬の最終投与後 172 日目）に減量されて，2015/2/9（治験薬の最終投与後 173 日目）に投与を完了した。milrinone 注射は 2015/2/9（治験薬の最終投与後 173 日目）に減量され，2015/2/13（治験薬の最終投与後 177 日目）に完了した。2015/2/16（治験薬の最終投与後 180 日目），milrinone および furosemide が再投与され，2015/2/20（治験薬の最終投与後 184 日目）に完了した。2015/2/20（治験薬の最終投与後 184 日目），被験者の心不全増悪は回復したと判断され，同日に退院した。
2015/2/23（治験 1188 日目，治験薬の最終投与後 187 日目），被験者は治験担当医師の病院を受診し，息切れおよび倦怠感を訴えた。心不全増悪と判断された。furosemide 注射および milrinone 注射が投与された。被験者は翌日に入院することとされ，2015/2/24（治験薬の最終投与後 188 日目）に入院した。2015/2/27（治験薬の最終投与後 191 日目），furosemide 注射が終了した。milrinone は，2015/2/28（治験薬の最終投与後 192 日目）に増量され，2015/3/9（治験薬の最終投与後 201 日目）に減量されて，2015/3/11（治験薬の最終投与後 203 日目）に隔日投与に変更された。2015/3/19（治験薬の最終投与後 211 日目），milrinone 注射は一時的に中止され，以下の日に再投与された；2015/3/25（治験薬の最終投与後 217 日目），2015/3/30（治験薬の最終投与後 222 日目），2015/4/1（治験薬の最終投与後 224 日目），2015/4/3（治験薬の最終投与後 226 日目）から 2015/4/6（治験薬の最終投与後 229 日目），2015/4/8（治験薬の最終投与後 231 日目）および 2015/4/9（治験薬の最終投与後 232 日目）。2015/4/11（治験薬の最終投与後 234 日目），被験者の心不全増悪は回復したと判断され，同日に退院した。関連する臨床検査結果を下表に示した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2015/3/11（治験薬の最終投与後 203 日目）	NT-proBNP	3233 pg/mL	< 125 pg/mL
2015/3/18（治験薬の最終投与後 210 日目）	NT-proBNP	5636 pg/mL	< 125 pg/mL
2015/3/25（治験薬の最終投与後 217 日目）	NT-proBNP	11874 pg/mL	< 125 pg/mL
2015/4/1（治験薬の最終投与後 224 日目）	NT-proBNP	5422 pg/mL	< 125 pg/mL
2015/4/8（治験薬の最終投与後 231 日目）	NT-proBNP	8118 pg/mL	< 125 pg/mL

2015/4/13（治験 1237 日目，治験薬の最終投与後 236 日目），被験者は胸の重苦しさと息切れを発現し，NT-proBNP 値が 19277 pg/mL を示した。被験者は治験担当医師の診察を受け，心不全増悪により入院した。milrinone および furosemide の点滴注入が開始された。2015/4/14（治験薬の最終投与後 237 日目），glyceryl trinitrate が中止された［最終投与日は 2015/4/13（治験薬の最終投与後 236 日目）］。2015/4/19（治験薬の最終投与後 242 日目），milrinone および furosemide の点滴注入が中止された。2015/4/19（治験薬の最終投与後 242 日目），clopidogrel sulfate を除く併用薬が中止された。2015/4/29（治験薬の最終投与後 252 日目），被験者は心不全増悪により死亡した。剖検は実施されなかった。
治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2011296597）はプラセボあるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなかった。治験担当医師は併発疾患の心房細動によって発現したと判断した。さらに，関連する病歴の狭心症も心不全の増悪を説明できるものの 1 つと判断した。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないとする治験担当医師の意見に同意した。本事象は被験者の基礎疾患である心疾患に関連する評価した。
治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2012235490）はプラセボに関連する合理的な可能性はなかった。治験担当医師は，チェーン・ストークス呼吸が基礎疾患である心不全の増悪により悪化したと判断した。さらに，睡眠状態が不良に

		なった理由に関しては，併用薬である pramipexole dihydrochloride の効果が不十分なため，合併症である下肢静止不能症候群が悪化した影響と判断した。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，本事象の最も可能性のある説明として，被験者の心臓の状態が悪化したと判断した治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，事故損傷（AER# 2012275087）はプラセボに関連する合理的な可能性はなかった。治験担当医師は，本事象が発生する前に被験者が訴えていた下肢静止不能症候群の症状による不眠症のために，被験者は車の運転を禁止されていたがその指示を守らず，本事象の原因は被験者の居眠り運転であるとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないとする治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2012290062）はプラセボに関連する合理的な可能性はなかった。治験担当医師は，本事象が原疾患の自然経過の一部と考えられるとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないとした治験担当医師の意見に同意した。被験者の基礎疾患である慢性心不全は，この被験者における本事象の原因の可能性が最も高いと判断された。 治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2013053589）はプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなかった。治験担当医師は，本事象が被験者の基礎疾患である慢性心不全の自然経過と考えられるとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないとした治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2013281280）はプラセボまたは併用薬に関連する合理的な可能性はないとし，本事象は原疾患によるもので，自然経過と考えられるとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボに関連する合理的な可能性がないとした治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，心室細動（AER# 2014011724）はプラセボ，併用薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなかった。治験担当医師は，本事象が原疾患によるものと考えられるとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，被験者の基礎心臓疾患に関連する可能性が最も高いとした治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2014269361）はプラセボ，併用薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，本事象は原疾患によるものであり，かつプラセボは本事象の発症前に中止していたことから，本事象とプラセボとの因果関係はないとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボに関連する合理的な可能性がないとした治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2014325311）はプラセボ，併用薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，本事象は原疾患によるものであり，かつプラセボの中止後に発症したことから，本事象とプラセボとの因果関係はないとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，妥当な時間的関連性に欠けるとした治験担当医師の意見に同意した。この被験者における本事象の説明には，基礎疾患による心臓の状態が最も適切である。 治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2015045672）はプラセボ，併用薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，本事象は原疾患によるものであり，かつプラセボの中止後に発症したことから，本事象とプラセボとの因果関係はないとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，妥当な時間的関連性に欠けるとした治験担当医師の意見に同意した。この被験者における本事象の説明には，基礎疾患による心臓の状態が最も適切である。 治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2015069863）はプラセボ，併用薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，本事象は原疾患によるものであり，かつプラセボの中止後に発症したとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，妥当な時間的関連性に欠け，本事象の最も可能性のある原因として被験者の心疾患が考慮されるとした治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2015130054）はプラセボ，併用薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，本事象は原疾患によるもので，発症時には治験薬の投与は完了しおり，本事象とプラセボには因果関係

		はないとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，妥当な時間的関連性に欠け，本事象の最も可能性のある原因として治験の対象となる疾患が考えられるとした治験担当医師の意見に同意した。
	死因	心不全増悪
	因果関係（治験担当医師の見解）	AER# 2011296597：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2012235490：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2012275087：損傷：治験薬との因果関係なし AER# 2012290062：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2013053589：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2013281280：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2014011724：心室細動：治験薬との因果関係なし AER# 2014269361：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2014325311：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2014325311：状態悪化：治験薬との因果関係なし AER# 2015045672：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2015069863：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2015069863：状態悪化：治験薬との因果関係なし AER# 2015130054：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2015130054：状態悪化：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	AER# 2011296597：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2012235490：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2012275087：損傷：治験薬との因果関係なし AER# 2012290062：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2013053589：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2013281280：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2014011724：心室細動：治験薬との因果関係なし AER# 2014269361：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2014325311：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2014325311：状態悪化：治験薬との因果関係なし AER# 2015045672：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2015069863：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2015069863：状態悪化：治験薬との因果関係なし AER# 2015130054：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2015130054：状態悪化：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，発作性心房細動，狭心症，心筋梗塞，甲状腺機能低下症，気管支炎，下肢静止不能症候群，逆流性食道炎，不眠症，ステント挿入，便秘，左側顔面神経麻痺，高脂血症，結腸ポリープ，心室内伝導障害，高血圧，痛風
	併用薬	candesartan cilexetil，trichlormethiazide，furosemide，tolvaptan，losartan potassium，carvedilol，docarpamine，amiodarone hydrochloride，pentaerithrityl tetranitrate piridoxilate, isosorbide mononitrate，glyceryl trinitrate, rosuvastatin, clopidogrel sulfate, acetylsalicylic acid，allopurinol，levothyroxine sodium，esomeprazole，famotidine, brotizolam，flunitrazepam，pramipexole dihydrochloride，clonazepam，gabapentin enacarbil，tamsulosin hydrochloride，paracetamol，senna leaf，magnesium hydroxide paraffin liquid, teprenone, amoxicillin trihydrate, azithromycin hydrate, bacteria NOS (Bio three combination tablet)，bifidobacterium bifidum，bisacodyl，colac，carbocisteine, carbohydrates NOS with potassium chloride/sodium，cefazolin sodium, cefcapene pivoxil hydrochloride hydrate，clotiazepam，diazepam, dimethyl isopropylazulene, diphenhydramine, ethacridine, glycerol, heparin calcium, heparin sodium, dihydrocodeine phosphate/*dl*-methylephedrine hydrochloride/chlorpheniramine maleate，scopolamine butylbromide，lansoprazole，levofloxacin hydrate，lidocaine，loxoprofen sodium hydrate, magnesium oxide，mecobalamin，nicorandil，pentobarbital calcium，povidone-iodine, pranlukast hydrate，quetiapine fumarate，rebamipide，ringer-lactate (lactated Ringer's solution), sennoside A+B，sodium chloride (0.45% sodium chloride)，sodium picosulfate hydrate, theophylline, thiopental sodium, Tsukushi AM combination powder, valaciclovir hydrochloride，zolpidem tartrate

5.4.8. 被験者番号：10161003（プラセボ群）

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語</td><td>AER# 2011282282：白内障
AER# 2013187792：心不全
AER# 2014224427：脳挫傷</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>10161003
日本人
男・78 歳</td><td>経過・処置</td><td>2011/4/4（治験 11 日前），被験者の同意が得られた。2011/4/15（治験 1 日目）に治験薬（プラセボ）の投与が開始され，被験者は 2011/6/10（治験 57 日目）まで隔日投与，2011/6/11（治験 58 日目）から 2013/12/18（治験 979 日目）まで 1 日 1 回の投与を受けた。
被験者には白内障の病歴があった。被験者は徐々に視力障害が気になるようになり，白内障の手術を希望した。2011/11/15（治験 215 日目），被験者の白内障が悪化し，手術のために他の病院に入院した。本事象への対応としてプラセボは変更なく継続投与された。2011/11/16（治験 216 日目），白内障（右眼）の手術が施行された。被験者は 2011/11/18（治験 218 日目）に退院し，2011/11/21（治験 221 日目）に予定された左眼の手術のために再入院した。2011/11/22（治験 222 日目），白内障（左眼）の手術が施行された。2011/11/24（治験 224 日目），術後合併症はなく，被験者の白内障増悪は回復したと判断され，同日に退院した。
被験者は 2007 年 10 月から慢性心不全に罹患していた。2013/6/21（治験 799 日目），被験者は治験実施施設に定期受診した。胸部 X 線で胸水［心胸郭比（CTR）54.8%］が認められた。2013/6/21（治験 799 日目），夜間のみの酸素療法が行われた。2013/6/21（治験 799 日目）の臨床検査結果を以下に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2013/6/21
（治験 799 日目）</td><td>ヘモグロビン</td><td>9.3 g/dL</td><td>13.5～17.0 g/dL</td></tr>
<tr><td>2013/6/21
（治験 799 日目）</td><td>総ビリルビン</td><td>0.68 mg/dL</td><td>0.30～1.20 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2013/6/21
（治験 799 日目）</td><td>血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）</td><td>785.0 pg/mL</td><td>≤ 18.4 pg/mL</td></tr>
<tr><td>2013/6/21
（治験 799 日目）</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）</td><td>108 IU/L</td><td>13～33 IU/L</td></tr>
<tr><td>2013/6/21
（治験 799 日目）</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）</td><td>100 IU/L</td><td>8～42 IU/L</td></tr>
</table>

臨床検査データに基づき，被験者は貧血および心不全の悪化と診断された。治験担当医師は，肝機能異常は薬剤誘発性の反応ではなく，心不全の悪化による肝臓のうっ血に起因すると判断した。被験者は安静のために入院し，消化管の検査が予定された。利尿薬（carperitide genetical recombination 1000 μg 3 mL/h）の持続静脈内投与および sodium ferrous citrate の経口投与が心不全および貧血に対する治療として開始された。これらの事象に対してプラセボは変更なく継続投与された。
2013/6/25（治験 803 日目），carperitide genetical recombination の投与量が 4 mL/h に増量された。2013/6/26（治験 804 日目）の消化管内視鏡検査では，出血は認められず，胃ポリープが認められた。2013/6/28（治験 806 日目），carperitide genetical recombination が中止された。2013/6/28（治験 806 日目）の胸部 X 線では，胸水の減少が認められた（CTR 51%）。2013/7/3（治験 811 日目），胸水および肝臓のうっ血は carperitide genetical recombination の中止後，徐々に悪化した。そのため，azosemide が増量された。2013/7/12（治験 820 日目）の胸部 X 線により胸水の軽度増加が確認された。2013/7/16（治験 824 日目），tolvaptan 3.75 mg の投与が開始された。2013/7/16（治験 824 日目）に行われた臨床検査では，ALT 91 IU/L（基準値：8～42 IU/L），AST 95 IU/L（基準値：13～33 IU/L）およびヘモグロビン 11.2 g/dL（基準値：13.5～17.0 g/dL）であった。
2013/7/18（治験 826 日目），胸水が減少した。2013/7/18（治験 826 日目）の CTR は 51%であった。尿量に変化がみられなかったことから，tolvaptan の投与量が 7.5 mg に増量された。2013/7/21（治験 829 日目），tolvaptan の投与量が 15 mg に更に増量された。2013/7/22（治験 830 日目），肝臓のうっ血は回復したが，胸水は変化しないままであった。2013/7/22（治験 830 日目）の AST および ALT は，いずれも 76 IU/L であった。2013/8/5（治験 844 日目），尿量はコントロールされていた。2013/8/5（治験 844 日目）の AST および ALT は，それぞれ 69 IU/L（基準</td></tr>
</table>

		値：13～33 IU/L）および 70 IU/L（基準値：8～42 IU/L）であり，肝機能の変化は認められなかった。2013/8/9（治験 848 日目），被験者の心不全の悪化は回復し，tolvaptan（15 mg）の処方を受けて退院した。 2013/11/1（治験 932 日目），被験者は定期診察のため治験実施施設に来院し，足背部の浮腫および倦怠感が認められた。退院後，心不全の徴候の改善がみられなかったことから，被験者は心臓再同調療法（CRT）（ペースメーカーの交換）のための入院が予定された。2013/11/11（治験 942 日目），被験者は予定されていた精密検査および CRT のために入院した。胸部 X 線では胸水（CRT 52.0%）が確認された。心不全の悪化はみられなかったことから，「心不全の悪化」の転帰は回復と判断された。2013/11/12（治験 943 日目），被験者の下肢に浮腫が発現した。臨床検査データおよび胸部 X 線の結果，心不全の悪化は心拡大，胸水および肝臓うっ血の悪化を引き起こしたことが判明した。carperitide genetical recombination の持続静脈内投与が開始された。2013/11/12（治験 943 日目）に行われた臨床検査では，ALT 156 IU/L，AST 172 IU/L，BNP 788.9 pg/mL および CTR 54.0%であった。2013/11/15（治験 946 日目），被験者の尿量は維持されていた。しかし，体重および胸水は増加傾向を示し，一方で口喝が認められた。強い口喝および水分摂取の増加は，carperitide genetical recombination が原因の可能性があった。2013/11/16（治験 947 日目），carperitide genetical recombination が中止された。2013/11/16（治験 947 日目）に dopamine hydrochloride（Inovan 0.3%）2.1 mL/h の持続注入が開始され，2013/11/24（治験 955 日目）に中止された。2013/11/25（治験 956 日目），冠動脈造影術（CAG）が施行され，以下の狭窄が認められた；#2 のステントで 50%，#3 で 25%, #4AV で 50%, #6 で 50%, #10 で 90%+75%, #11 で 50%および#13 で 50%。2013/11/28（治験 959 日目），dopamine hydrochloride の中止により，尿量の減少および被験者の体重増加が認められたため，dopamine hydrochloride の持続注入が 2 mL/h の速度で再開された。2013/11/29（治験 960 日目）の胸部 X 線では，胸水（CTR 52.0%）の減少が示された。2013/12/2（治験 963 日目）の臨床検査は，AST 131 IU/L（基準値：8～42 IU/L）および ALT 123 IU/L（基準値：13～33 IU/L）であった。2013/12/4（治験 965 日目），ペースメーカー植込み（CRT のアップグレード）が施行された。 2013/12/12（治験 973 日目），下肢の浮腫が悪化したため，trichloromethiazide が開始された。2013/12/13（治験 974 日目），CRT-P の設定が変更された。2013/12/16（治験 977 日目），足背部に軽度の浮腫がみられた。尿量は維持されていた。 2013/12/16（治験 977 日目）の胸部 X 線では，胸水（CTR 51%）の減少が認められた。2013/12/17（治験 978 日目）の臨床検査では，ALT 102 IU/L および AST 140 IU/L であった。2013/12/18（治験 979 日目），被験者の体重は減少したが，足の軽度の浮腫は残存した。trichloromethiazide は中止された。2013/12/19（治験 980 日目），心不全の悪化のために，2013/12/18（治験 979 日目）の投与を最後に治験薬（プラセボ）は中止され，eplerenone 25 mg/日の経口投与が開始された。2013/12/25（治験薬の最終投与後 8 日目），永久ペースメーカー植込み後の創傷などの異常はみられなかった。2013/12/25（治験薬の最終投与後 8 日目）の胸部 X 線では胸水（CTR 48.0%）が減少し，うっ血はみられなかった。2013/12/26（治験薬の最終投与後 9 日目）の臨床検査では，BNP 459.3 pg/mL（基準値：<18.4 pg/mL），AST 164 IU/L および ALT 128 IU/L であった。2013/12/27（治験薬の最終投与後 10 日目），被験者は心不全の悪化が回復し，退院した。 2014/1/10（治験薬の最終投与後 24 日目），eplerenone の投与が中止された。2014/2/21（治験薬の最終投与後 66 日目），被験者は定期受診した。2014/2/21（治験薬の最終投与後 66 日目）の胸部 X 線では，胸水の減少が確認され，同日の CTR は 52.0%であった。2014/2/21（治験薬の最終投与後 66 日目），下肢の浮腫および腹部膨満感が認められたため，eplerenone の投与が再開された。被験者は経過観察とされた。退院後も心不全の悪化はみられなかった。その時点では，被験者は心不全の悪化から軽快していた。 2014/8/9（治験薬の最終投与後 235 日目），被験者は散歩中に，マンホールの蓋につまずき転倒した。被験者は頭部の外傷を検査するために治験担当医師の病院に搬送された。2014/8/9（治験薬の最終投与後 235 日目）の頭部 CT では，前頭部および側頭部の両側に脳挫傷を疑う所見が認められた。脳挫傷と診断され，被験者はすぐに入院した。抗凝固薬の投与が一時中断された。2014/8/10（治験薬の最終投与後 236 日目），全身痙攣が発現し，抗痙攣薬が投与された。入院時，被験者は自分の名前に答えることができたが，痙攣後に被験者の意識は低下し始めた［日本式昏睡尺度（JCS）：30］。2014/8/11（治験薬の最終投与後 237 日目），脳外科医は初めて本事象を治験担当医師に連絡した。 2014/8/21（治験薬の最終投与後 247 日目），被験者の血圧は徐々に低下し，尿量も減少した。努力呼吸が認められた。17:20 頃から下顎呼吸が認められた。18:00,

		被験者の呼吸状態は更に悪化した。2014/8/21（治験薬の最終投与後 247 日目）18:24，被験者は脳挫傷によるくも膜下出血で死亡した。剖検は実施されなかった。被験者の死亡時には，心不全の悪化は回復していなかった。 治験担当医師の意見では，白内障増悪［発現日：2011/11/15（治験 215 日目）］は治験薬（プラセボ）または臨床試験の処置に関連しなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，報告された事象である白内障増悪がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，本事象は基礎疾患の進行によるものとした治験担当医師の評価に同意した。 治験担当医師の意見では，重篤な有害事象である心不全の悪化［発現日：2013/6/21（治験 799 日目）］は基礎疾患である慢性心不全の増悪によるもので，本事象と治験薬（プラセボ）の因果関係はなかった。また，本事象は併用薬または臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，心不全の悪化がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，被験者の基礎疾患による心臓の状態が，本事象に対する最も可能性のある説明を示しているとした治験担当医師の評価に同意した。 治験担当医師の意見では，報告された脳挫傷［発現日：2014/8/9（治験薬の最終投与後 235 日目）］は偶発的な出来事であり，治験薬（プラセボ），併用薬あるいは臨床試験の処置に関連しなかった。心不全の悪化からの回復中に被験者は死亡したことから，心不全の悪化は被験者の死亡の直接的な原因ではなく，。死因は疾患進行であると判断した。提供された情報に基づき，治験依頼者は，プラセボ中止の約 9 ヵ月後に脳挫傷が発生しており，最も高い可能性は血栓予防薬で治療中の被験者に起こった転倒事故による頭部外傷と判断した。治験依頼者は，報告された重篤な有害事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はないと判断した。
	死因	くも膜下出血
	因果関係（治験担当医師の見解）	白内障：治験薬との因果関係なし 心不全：治験薬との因果関係なし 脳挫傷：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	白内障：治験薬との因果関係なし 心不全：治験薬との因果関係なし 脳挫傷：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，肥大型心筋症，高血圧，狭心症，陳旧性心筋梗塞，洞不全症候群，心房細動，糖尿病，心房粗動，出血性脳梗塞，高コレステロール血症，高尿酸血症，慢性腎不全，白内障，貧血，アレルギー体質なし
	併用薬	furosemide, digoxin, valsartan, carvedilol, amiodarone hydrochloride, clopidogrel sulfate, warfarin potassium，verapamil hydrochloride，acetylsalicylic acid，allopurinol, famotidine，azulene sodium sulfonate/levoglutamide，nicorandil， isosorbide dinitrate, rosuvastatin，zolpidem tartrate

5.4.9. 被験者番号：10231002（プラセボ群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	AER# 2010140242：状態悪化，心不全 AER# 2010173069：状態悪化，心不全 AER# 2013051363：鼠径ヘルニア AER# 2013230817：急性腎不全，肺炎
	投与群	プラセボ
10231002 日本人 男・68 歳	経過・処置	2010/9/22（治験 8 日前），被験者の同意が得られた。2010/9/30（治験 1 日目）に治験薬（プラセボ）の投与が開始され，被験者は 2010/10/27（治験 28 日目）まで 25 mg 隔日投与，2010/10/28（治験 29 日目）から 2013/7/27（治験 1032 日目）まで 25 mg 1 日 1 回，2013/8/22（治験 1058 日目）から 2014/9/17（治験 1449 日目）まで 25 mg 1 日 1 回の投与を受けた。enalapril maleate 5 mg 1 日 1 回経口投与［2010/1/27（治験 246 日前）より］，torasemide 8 mg 1 日 1 回経口投与［2010/5/12（治験 141 日前）より］および trichlormethiazide 2 mg 1 日 1 回経口投与［2012/9/13（治験 715 日目）より］を含む併用薬は，すべて心不全の治療に使用されていた。 2010/10/27（治験 28 日目）の血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は，スクリーニング時［2010/9/22（治験 8 日前）］の 517 pg/mL（基準値：≤18.4 pg/mL）に比べて，901 pg/mL（基準値：≤19.5 pg/mL）に増加した。被験者は心不全増悪と診断され，治験担当医師に入院を勧められたが，被験者の都合で自宅に滞在することを選択した。2010/10/28（治験 29 日目），不整脈のために amiodarone hydrochloride 錠 100 mg 1 日 1 回の経口投与が開始された。2010/11/2（治験 34 日目），被験者は自宅に滞在しており，病状は改善せず，さらに下肢浮腫および腹部の張りが発現した。心胸郭比（CTR）は 60%で，肺水腫および胸水が認められた。 2010/11/2（治験 34 日目）の BNP は 828 pg/mL（基準値：≤19.5 pg/mL）で，被験者の体重は 63.6 kg，血圧は 104/70 mmHg であった。2010/11/2（治験 34 日目）に被験者は入院し，治験実施施設にて追跡した。同時に，2010/11/2（治験 34 日目）から水分摂取量の上限を 1000 mL/日とした。 2010/11/4（治験 36 日目），胸水の減少が観察された。被験者の体重に変化はなく，肺うっ血は認められなかった。2010/11/5（治験 37 日目），被験者は dopamine hydrochloride 150 mg（4 mL/h）1 日 2 回の静脈内投与が開始された［2010/11/6（治験 38 日目）より］。2010/11/7（治験 39 日目），被験者の体重は 62.4 kg であった。2010/11/8（治験 40 日目），BNP が 537 pg/mL（基準値：≤19.5 pg/mL）に減少し，体重は 62.3 kg，CTR は 53%で，下肢浮腫は認められなかった。2010/11/9（治験 41 日目），体重が 60.7 kg に減少し，下肢浮腫はみられず，腹部の張りは低下した。心エコーでは，拡張期／収縮期の左室径（LVDd/Ds）が 57/48，左室駆出率が 0.31，僧帽弁逆流Ⅱ度および三尖弁逆流Ⅱ度が認められた。2010/11/10（治験 42 日目），被験者の体重は 59.5 kg に更に減少し，同日に dopamine hydrochloride 静脈内投与は中止された。2010/11/11（治験 43 日目），被験者の体重は 59.2 kg および CTR は 52%であった。2010/11/12（治験 44 日目），血圧は 90/60 mmHg および体重は 58.6 kg であった。2010/11/15（治験 47 日目），被験者は退院した。2010/11/24（治験 56 日目），被験者は本事象から回復したと判断された。本事象の発現中，治験薬（プラセボ）は変更なく継続投与された。 2010/12/8（治験 70 日目）の検査において，X 線では胸水の増加が認められ，心不全の悪化が示された。酸素飽和度（SpO_2）は 99%であった。trichlormethiazide 錠 2 mg が 10 日間処方された。被験者は仕事のために入院しなかった。2010/12/15（治験 77 日目），浮腫が認められ，被験者の体重が 60.25 kg，SpO_2 が 97%となり，BNP 値が 792 pg/mL（基準値：不明）に再上昇したため，被験者は入院した。dopamine hydrochloride 注射 4 mL/h（4.8 ガンマ）が開始された。2010/12/15（治験 77 日目），再び水分摂取量の上限を 1000 mL/日とした。2010/12/16（治験 78 日目），被験者の体重は 59.75 kg になった。2010/12/17（治験 79 日目），体重は 59.6 kg であった。warfarin および furosemide の投与量をそれぞれ 1 mg/日および 40 mg/日に減量した。dopamine hydrochloride 注射 4 mL/h の投与を 1 日 2 回（朝および夕）に変更した。2010/12/18（治験 80 日目），体重は 60.75 kg であったが，下肢に浮腫は認められなかった。2010/12/19（治験 81 日目），体重は 61.4 kg で，被験者には腹部膨満がみられた。furosemide 注射 20 mg が追加された。2010/12/20（治験 82 日目），体重は 62.0 kg であった。dopamine hydrochloride 注射は 6 mL/h（7.2 ガンマ）に変更された。trichlormethiazide 2 mg が再び追加され，dopamine hydrochloride の使用が完了した。 2010/12/21（治験 83 日目），被験者の体重は 61.9 kg であった。2010/12/21（治験 83 日目），被験者は心不全の悪化から回復したと判断され，翌日［2010/12/22（治験 84 日目）］に退院した。

2012/10/31（治験 763 日目），被験者は右鼠径部の疼痛のために，外科を受診した。鼡径ヘルニアを引き起こす可能性のあるヘルニアが疑われ，被験者は経過観察となった。2012/11/22（治験 785 日目），血液凝固の予防として，warfarin potassium 錠 1 mg 1 日 1 回の経口投与が開始された。2012/12/5（治験 798 日目），甲状腺機能低下症に対して，levothyroxine sodium hydrate 錠 50 µg 1 日 1 回の経口投与が開始された。2012/12/26（治験 819 日目），右鼡径ヘルニアと診断され，発現日は 2012/10/31（治験 763 日目）と判断された。2013/1/16（治験 840 日目），被験者は手術が予定された。2013/2/6（治験 861 日目），被験者は予定された手術のために入院した。2013/2/7（治験 862 日目），右鼡径ヘルニアに対する根治手術が施行された。2013/2/8（治験 863 日目），胃粘膜保護のために，sodium gualenate hydrate/L-glutamine 顆粒 1 g 1 日 1 回の投与が開始された。2013/2/13（治験 868 日目）の臨床検査では，以下の結果が示された。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2013/2/13（治験 868 日目）	プロトロンビン活性	40%	70%～130%
2013/2/13（治験 868 日目）	血中ナトリウム	140 mEq/L	135～148 mEq/L
2013/2/13（治験 868 日目）	プロトロンビン時間（PT）	19.3 秒	11.2～14.8 秒
2013/2/13（治験 868 日目）	プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）	1.86	N/A
2013/2/13（治験 868 日目）	血中尿素窒素（BUN）	37.4 mg/dL	6～21 mg/dL
2013/2/13（治験 868 日目）	血中クレアチニン	2.12 mg/dL	0.3～1.2 mg/dL
2013/2/13（治験 868 日目）	血中クロール	104 mEq/L	95～110 mEq/L
2013/2/13（治験 868 日目）	血中カリウム	3.9 mEq/L	3.3～5 mEq/L
2013/2/13（治験 868 日目）	糸球体濾過量（GFR）	25，単位不明	不明
2013/2/13（治験 868 日目）	総ビリルビン	1，単位不明	不明

被験者は 2013/2/13（治験 868 日目）に退院した。2013/2/19（治験 874 日目），被験者は痛みが残っていたために外科を受診した。その後，被験者は循環器科で経過観察することとなった。その他の関連する臨床検査を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2010/8/25（治験 36 日前）	血中クレアチニン	1.27 mg/dL	0.3～1.2 mg/dL
2010/8/25（治験 36 日前）	BUN	18.1 mg/dL	6～21 mg/dL
2010/8/25（治験 36 日前）	血中尿酸	10.9	不明
2010/8/25（治験 36 日前）	GFR	45	不明
2010/9/22（治験 8 日前）	BUN	17.0 mg/dL	6～21 mg/dL
2010/9/22（治験 8 日前）	血中クレアチニン	1.43 mg/dL	0.3～1.2 mg/dL
2010/10/6（治験 7 日目）	血中クレアチニン	1.26 mg/dL	0.3～1.2 mg/dL
2010/10/6（治験 7 日目）	BUN	11.2 mg/dL	6～21 mg/dL
2010/10/6（治験 7 日目）	血中尿酸	9.2	不明
2010/10/6（治験 7 日目）	GFR	45	不明
2011/1/26（治験 119 日目）	血中クレアチニン	1.46 mg/dL	0.3～1.2 mg/dL
2011/1/26（治験 119 日目）	BUN	23.5 mg/dL	6～21 mg/dL

		2011/1/26（治験 119 日目）	血中尿酸	10.1	不明
		2011/1/26（治験 119 日目）	GFR	38	不明
		2011/1/29（治験 122 日目）	血中クレアチニン	2.30 mg/dL	0.3～1.2 mg/dL
		2011/1/29（治験 122 日目）	BUN	60.5 mg/dL	6～21 mg/dL
		2011/1/29（治験 122 日目）	血中尿酸	14.7	不明
		2011/1/29（治験 122 日目）	GFR	23	不明
		2011/12/28（治験 455 日目）	血中クレアチニン	1.77 mg/dL	0.3～1.2 mg/dL
		2011/12/28（治験 455 日目）	BUN	32.9 mg/dL	6～21 mg/dL
		2011/12/28（治験 455 日目）	血中尿酸	10.8	不明
		2011/12/28（治験 455 日目）	GFR	31	不明
		2012/6/12（治験 622 日目）	血中クレアチニン	1.77 mg/dL	0.3～1.2 mg/dL
		2012/6/12（治験 622 日目）	BUN	29.4 mg/dL	6～21 mg/dL
		2012/6/12（治験 622 日目）	血中尿酸	12.8	不明
		2012/6/22（治験 632 日目）	GFR	31	不明
		2012/12/19（治験 812 日目）	血中クレアチニン	1.82 mg/dL	0.3～1.2 mg/dL
		2012/12/19（治験 812 日目）	BUN	38.6 mg/dL	6～21 mg/dL
		2012/12/19（治験 812 日目）	血中尿酸	6.4	不明
		2012/12/19（治験 812 日目）	GFR	30	不明
		2013/3/6（治験 889 日目）	血中クレアチニン	2.21 mg/dL	0.3～1.2 mg/dL
		2013/3/6（治験 889 日目）	BUN	51.9 mg/dL	6～21 mg/dL
		2013/3/6（治験 889 日目）	GFR	24	不明
		2011/6/29（治験 273 日目）の 9 ヵ月目の診察において，血中尿素窒素（BUN）値が 63.0 mg/dL（基準値：6～21 mg/dL）および血中クレアチニンが 2.45 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL）に上昇した。血中クレアチニン，BUN および尿酸の高値が有害事象（非重篤）として報告され，経過観察されていた。非重篤の腎機能低下が観察された。その後，臨床的に意味のある変化はみられなかった。2013/3/6（治験 889 日目），被験者の鼠径ヘルニアは回復したと判断された。本事象の間，プラセボは変更なく継続投与された。 2013/7/17（治験 1022 日目），被験者は治験で計画された診察予定日外に病院に来院し，頭部ふらつき感および起立性めまいを訴えた。また，被験者は前日の検査で BUN が 44.8 mg/dL（基準値：6～21 mg/dL），血中クレアチニンが 2.02 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL），血圧が 71/51 mmHg および心拍数が 50 bpm を示したことを報告した。低血圧のため，carvedilol 錠を一時中止した。2013/7/27（治験 1032 日目），被験者は右肩痛，微熱および悪寒のため，救急室に来院した。2013/7/27（治験 1032 日目）の血液検査では，BUN が 80.0 mg/dL（基準値：6～21 mg/dL），血中クレアチニンが 4.77 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL）および C-反応性蛋白（CRP）が 24.81 mg/dL（基準値：0～0.3 mg/dL）であった。2013/7/27（治験 1032 日目）の GFR は 10（単位不明）であった。胸部から骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）では，右肺下葉に浸潤が認められ，炎症性変化が示唆された。また，椎体前部および縦隔に軽度のリンパ節腫大があり反応性変化が暗示され，右に胸水がみられ，肝臓，胆管系，膵臓，脾臓，副腎，右腎臓には異常は認められず，左腎嚢胞が認められ，上行結腸に憩室がみられ，腹部には明らかなリンパ節腫大はな			

		く，腹水が認められた。心電図（ECG）および心エコーが行われたが，結果は不明である。検査結果に基づいて，被験者は急性腎不全および（右下葉の）肺炎と診断され，2013/7/27（治験 1032 日目）に緊急入院した。 急性腎不全であったことから，治験薬をはじめ，併用薬である enalapril maleate，trichlormethiazide および torasemide が 2013/7/27（治験 1032 日目）に中止された。ceftriaxone sodium 点滴注入が開始された。2013/7/28（治験 1033 日目），発熱および食欲不振に対して，acetaminophen および維持液が点滴注入された。下肢に軽度の浮腫が発現した。2013/7/28（治験 1033 日目）にプラセボが一時中止された。2013/7/29（治験 1034 日目）の血液検査では，BUN が 64.3 mg/dL（基準値：6～21 mg/dL）に低下，血中クレアチニンが 2.99 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL）に低下，CRP が 32.37 mg/dL（基準値：0～0.3 mg/dL）に増加したために acetaminophen が投与された。2013/7/29（治験 1034 日目）の GFR が 17（単位不明）および血圧が 90～100 mmHg であった。下肢の軽度の浮腫は持続し，また発熱が続き，左前腕に内出血が発現した。 2013/7/30（治験 1035 日目），BUN，血中クレアチニンおよび CRP は，それぞれ 41.8 mg/dL（基準値：6～21 mg/dL），2.03 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL）および 29.60 mg/dL（基準値：0～0.3 mg/dL）であった。発熱が続き，acetaminophen が投与された。血圧は 80～90 mmHg であった。2013/7/30（治験 1035 日目）の胸部 X 線は変化なく，新たな浸潤も認められなかった。抗生物質が minocycline hydrochloride に変更された。2013/8/1（治験 1037 日目）の BUN，血中クレアチニン，CRP，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）およびアルカリホスファターゼ（ALP）はそれぞれ，23.3 mg/dL（基準値：6～21 mg/dL），1.40 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL），15.37 mg/dL（基準値：0～0.3 mg/dL），53 IU/L，29 IU/L および 1478 IU/L であった。AST，ALT および ALP の基準値は不明であった。発熱は認められなかった。torasemide の経口投与が開始された。2013/8/2（治験 1038 日目）の BUN，血中クレアチニン，CRP，AST，AST および ALP はそれぞれ，24.6 mg/dL（基準値：6～21 mg/dL），1.47 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL），10.46 mg/dL（基準値：0～0.3 mg/dL），47 IU/L，29 IU/L および 1507 IU/L であった。warfarin 1 mg は中止された。2013/8/4（治験 1040 日目），被験者の左下肢に関節痛が発現した。acetaminophen 2 錠が経口投与された。2013/8/5（治験 1041 日目）の BUN，血中クレアチニン，CRP，AST，ALT および ALP はそれぞれ，19.3 mg/dL（基準値：6～21 mg/dL），1.38 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL），3.71 mg/dL（基準値：0～0.3 mg/dL），33 IU/L，24 IU/L および 1227 IU/L であった。左足首から大腿下部にかけて，軽度の腫脹および軽度の熱感が認められた。loxoprofen sodium が処方され，warfarin 0.5 mg の投与が開始された。 2013/8/6（治験 1042 日目），左足首周辺の腫脹および軽度の熱感，および下肢痛が認められた。loxoprofen sodium が継続された。軽度の呼吸困難が認められた。肺呼吸音が弱かった。2013/8/8（治験 1044 日目）の BUN，血中クレアチニン，CRP，AST，ALT および ALP はそれぞれ，20.4 mg/dL（基準値：6～21 mg/dL）1.54 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL），3.01 mg/dL（基準値：0～0.3 mg/dL），27 IU/L，19 IU/L および 984 IU/L で，2013/8/8（治験 1044 日目）の GFR は 39 であった。入院中の日付不明の血液培養は陰性であった。抗生物質が中止された。疼痛は，左足を動かした際にのみ認められた。被験者の体重は増加し，浮腫は認められなかった。関節腫脹も認められなかった。胸部 X 線では顕著な改善は認められなかったが，呼吸状態は良好であった。炎症性反応は改善傾向が示された。胆道酵素は増加し，自発的な改善傾向が示された。2013/8/10（治験 1046 日目），ketoprofen 経皮吸収型パッチ剤が左下肢の関節痛に使用された。warfarin が 1 mg に増量された。 2013/8/11（治験 1047 日目）の BUN，血中クレアチニン，CRP，AST，ALT および ALP はそれぞれ，18.7 mg/dL（基準値：6～21 mg/dL），1.43 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL），1.18 mg/dL（基準値：0～0.3 mg/dL），28 IU/L，20 IU/L および 857 IU/L であった。被験者の全身状態は良好であった。発熱はみられなかった。体重は減少傾向を示した。左足首に軽度の腫脹が認められた。血液検査では，悪化は認められなかった。臨床経過は良好であった。 2013/8/12（治験 1048 日目），被験者の全身状態は良好であり，同日に退院した。2013/8/21（治験 1057 日目），被験者には自覚症状がなく，呼吸状態は良好で，血圧値も良好であった。したがって，退院時の臨床検査データおよび 2013/8/21（治験 1057 日目）の身体所見に基づき，被験者の肺炎および急性腎不全は回復したと判断した。2013/8/22（治験 1058 日目から，投与量の変更なくプラセボ投与が再開されたが，enalapril maleate，torasemide および trichlormethiazide はそのまま中止された。 治験担当医師の意見では，心不全の悪化［発現日：2010/10/27（治験 28 日目）］

		は治験薬（プラセボ），併用薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，治験担当医師は本事象を過労に起因するものと判断した。提供された情報に基づき，治験依頼者は，報告された事象がプラセボまたは臨床試験の処置に起因する合理的な可能性がなく，被験者の基礎疾患である心疾患の悪化に関連すると判断した。 治験担当医師の意見では，心不全の悪化［発現日：2010/12/8（治験 70 日目）］は治験薬（プラセボ），併用薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はないと判断し，この心不全の悪化の発現は過労に起因すると判断したとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，心不全の悪化がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，被験者が有する心臓の状態が本事象を最もよく説明できると判断した。 治験担当医師の意見では，報告された鼠径ヘルニア［発現日：2012/10/31（治験 763 日目）］は基礎疾患に起因するもので，治験薬（プラセボ）との因果関係は関連なしと判断し，また本事象は併用薬あるいは臨床試験の処置にも関連しなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，鼠径ヘルニアがプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，被験者の併発疾患が最もよく説明できると判断した。 治験担当医師の意見では，急性腎不全［発現日：2013/7/27（治験 1032 日目）］はプラセボをはじめ，併用薬である enalapril，torasemide および trichlormethiazide に関連する合理的な可能性があったが，肺炎［発現日：2013/7/27（治験 1032 日目）］にはプラセボあるいは併用薬に関連する合理的な可能性がなく，報告された肺炎は市中肺炎の可能性が高かった。治験担当医師は，急性腎不全の主な原因が肺炎による脱水と考えられるが，治験薬との因果関係を完全に否定することはできないと判断した。提供された情報に基づき，治験依頼者は，2 つの事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないと判断した。治験依頼者は，併用薬である enalapril，torasemide および trichlormethiazide が急性腎不全に関連する合理的な可能性があるが，肺炎にはないと判断し，治験担当医師の意見に同意した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	AER# 2010140242：状態悪化：治験薬との因果関係なし AER# 2010140242：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2010173069：状態悪化：治験薬との因果関係なし AER# 2010173069：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2013051363：鼠径ヘルニア：治験薬との因果関係なし AER# 2013230817：急性腎不全：治験薬との因果関係を否定できない AER# 2013230817：肺炎：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	AER# 2010140242：状態悪化：治験薬との因果関係なし AER# 2010140242：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2010173069：状態悪化：治験薬との因果関係なし AER# 2010173069：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2013051363：鼠径ヘルニア：治験薬との因果関係なし AER# 2013230817：急性腎不全：治験薬との因果関係なし AER# 2013230817：肺炎：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，三尖弁閉鎖不全症，僧帽弁閉鎖不全症，梗塞後狭心症，心室性期外収縮，心房粗動，心房細動，心室性頻脈，急性心筋梗塞，皮脂欠乏症，下肢痛，血管炎，腰痛症，不眠症，胃炎，便秘，シプロフロキサシン塩酸塩過敏症
	併用薬	carvedilol，furosemide，nitroglycerin，amiodarone hydrochloride，acetylsalicylic acid，warfarin potassium，ketoprofen，loxoprofen sodium，sennoside a+b，omeprazole，esomeprazole，zopiclone，benzbromarone，levothyroxine sodium，heparinoid

5.4.10. 被験者番号：10301004（エプレレノン群）

<table>
<tr><td>被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語
投与群</td><td>AER# 2011192730：肺炎
AER# 2015160631：脳梗塞
エプレレノン</td></tr>
<tr><td>10301004
日本人
男・70 歳</td><td>経過・処置</td><td>2011/5/18（治験 8 日前），被験者から同意を取得した。2011/5/26（治験 1 日目）に治験薬（エプレレノン）の投与が開始され，被験者は 2011/6/23（治験 29 日目）まで 25 mg 隔日投与，2011/6/24（治験 30 日目）から 2015/5/13（治験 1449 日目）まで 25 mg 1 日 1 回投与を受けた。併用薬は，bisoprolol fumarate 2.5 mg 1 日 1 回，azosemide 30 mg 1 日 1 回および perindopril 4 mg 1 日 1 回の経口投与で，すべて心不全の治療に用いられた。
2011/7/21（治験 57 日目），治験薬の投与開始 2 ヵ月後，異常は認められず，被験者は帰宅した。2011/8/7（治験 74 日目），被験者は救急にて病院に搬送された。その時の被験者の体温は 38℃, 血圧は 113/71 mmHg および心拍数は 83 bpm であった。被験者の痰は透明で，咳嗽あるいは呼吸困難はなかった。胸部 X 線では，前回の検査に比べて肺の透過性に改善傾向が示された。胸水が認められた。2011/8/7（治験 74 日目）の血液検査では，炎症性反応の軽度上昇が認められたが，胸部 X 線では肺炎の証拠はみられなかった。2011/8/7（治験 74 日目），補液として glucose/sodium chloride/sodium lactate 点滴静注が投与され，風邪症候群に対して非ピリン系製剤も投与された。2011/8/15（治験 82 日目），肺炎と診断され，被験者は 2011/8/16（治験 83 日目）に，追加検査のために他の病院に入院した。linezolid が投与された。被験者の血中カリウムは 6.8 mEq/L に増加した。血中カリウムの変化および関連する臨床検査結果を以下に要約した。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2011/5/25
（治験 1 日前）</td><td>血中カリウム</td><td>4.0 mEq/L</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/6/23
（治験 29 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>4.3 mEq/L</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/7/21
（治験 57 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>4.8 mEq/L</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/7
（治験 74 日目）</td><td>白血球数（WBC）</td><td>7260 /mm^3</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/7
（治験 74 日目）</td><td>酸素飽和度</td><td>97%</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/7
（治験 74 日目）</td><td>C-反応性蛋白（CRP）</td><td>6.5 mg/dL</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/16
（治験 83 日目）</td><td>リンパ球</td><td>4.3%</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/16
（治験 83 日目）</td><td>CRP</td><td>13.73 mg/dL</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/16
（治験 83 日目）</td><td>好塩基球</td><td>0.5%</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/16
（治験 83 日目）</td><td>好酸球</td><td>1.3%</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/16
（治験 83 日目）</td><td>WBC</td><td>13300 /mm^3</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/16
（治験 83 日目）</td><td>単球</td><td>7.4%</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/16
（治験 83 日目）</td><td>好中球</td><td>85.5%</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/17
（治験 84 日目）</td><td>CRP</td><td>25.83 mg/dL</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/17
（治験 84 日目）</td><td>好塩基球</td><td>0.4%</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/17
（治験 84 日目）</td><td>好中球</td><td>88.1%</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/17
（治験 84 日目）</td><td>単球</td><td>6.5%</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/17
（治験 84 日目）</td><td>WBC</td><td>15400 /mm^3</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2011/8/17
（治験 84 日目）</td><td>好酸球</td><td>0.7%</td><td>不明</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		2011/8/17（治験 84 日目）	リンパ球	3.5%	不明
		2011/8/31（治験 98 日目）	好酸球	4.8%	不明
		2011/8/31（治験 98 日目）	CRP	2.54 mg/dL	不明
		2011/8/31（治験 98 日目）	好塩基球	1.3%	不明
		2011/8/31（治験 98 日目）	好中球	75.5%	不明
		2011/8/31（治験 98 日目）	WBC	7200 /mm^3	不明
		2011/8/31（治験 98 日目）	単球	4.7%	不明
		2011/8/31（治験 98 日目）	リンパ球	12.5%	不明
		2011/9/14（治験 112 日目）	血中カリウム	4.5 mEq/L	不明
		calcium polystyrene sulfonate が追加投与された。2011/8/22（治験 89 日目）に，治験薬（エプレレノン）は一時中止された。2011/9/4（治験 102 日目）に被験者は退院し，2011/9/14（治験 112 日目）に回復したと判断された。2011/9/14（治験 112 日目）に被験者は治験実施施設に来院し，エプレレノンの投与が再開された。 2011/9/21（治験 119 日目），エプレレノンの投与開始 4 ヵ月後，異常は認められず，被験者は帰宅した。治験薬投与開始から肺炎発現までの約 2 ヵ月間，血中カリウムの異常高値は認められなかったことから，血中カリウム増加［2011/8/16（治験 83 日目）］は肺炎治療の過程で発現したと仮定された。治験担当医師は高カリウム血症を重篤な有害事象に追加しなかった。 2015/3/18（治験 1393 日目），被験者にめまい感の自覚症状があらわれた。2015/5/7（治験 1443 日目），頭部磁気共鳴画像診断（MRI）検査が行われ，拡散強調画像（DWI）において左前頭葉に高信号が認められた。FLAIR（fluid attenuated inversion recovery）では，両側皮質に陳旧梗塞が散発的に認められた。被験者は脳神経外科に紹介され，同日［2015/5/7（治験 1443 日目）］，脳梗塞の診断で入院した。水分補給剤 carbohydrate NOS/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate が投与された。2015/5/12（治験 1448 日目），水分補給剤の投与が完了した。被験者の水分摂取はモニターされた。2015/5/13（治験 1449 日目），治験の 18 回目の診察日にエプレレノンの投与を完了した。本事象に対して，エプレレノン，perindopril，bisoprolol fumarate あるいは azosemide に対する処置は実施しなかった。2015/5/16（治験薬の最終投与後 4 日目），被験者の脳梗塞は回復したと判断され，同日に退院した。 治験担当医師の意見では，肺炎は治験薬（エプレレノン）の投与後に発症しており，本事象とエプレレノンの因果関係を完全に除外することはできないが，因果関係の可能性は低いと考えられ，併用薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性もなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，肺炎に対して治験薬（エプレレノン）が関与する妥当な機序はなく，報告された肺炎が盲検下の治療に関連する合理的な可能性がないと判断した。この被験者では，本事象に対する最も可能性の高い解釈は併発感染症と思われる。 治験担当医師の意見では，報告された脳梗塞は，エプレレノンあるいは心不全の併用療法による体液の一時的な減少に関連する血液粘性の増加に起因することが推測され，本事象がエプレレノンの投与後に発症していることから，本事象とエプレレノンの因果関係を完全に否定することはできないと判断された。さらに，本事象が併用薬である perindopril，bisoprolol fumarate および azosemide と関連する可能性も否定できなかったが，臨床試験の処置との因果関係はないと判断できた。提供された情報に基づき，治験依頼者は治験担当医師の評価に同意できず，脳梗塞がエプレレノンに関連する合理的な可能性はないと判断した。注目すべきは，被験者の長期にわたる併存疾患で，脂質異常症，糖尿病および高血圧などは脳血管イベントの素因と考えられる。これに関連して，被験者に関連する頭蓋内動脈のアテローム硬化性虚血疾患は，報告された本事象に対して最も想定できる解釈とみなされるであろう。さらに，脳梗塞は臨床試験のあらゆる処置に関連しないと評価された。治験担当医師に指摘されたように perindopril，bisoprolol fumarate および azosemide との因果関係は否定できないが，治験依頼者はこれらの薬剤の医薬品市販承認取得者ではない。			

	死因	非該当
	因果関係(治験担当医師の見解)	肺炎：治験薬との因果関係を否定できない 脳梗塞：治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係(治験依頼者の見解)	肺炎：治験薬との因果関係なし 脳梗塞：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，僧帽弁閉鎖不全症，大動脈弁閉鎖不全症，2 型糖尿病，陳旧性心筋梗塞，高血圧，前立腺肥大症，脂質異常症，逆流性食道炎，鉄欠乏性貧血，不眠症，便秘，老人性そう痒症，高尿酸血症，腎機能障害，腎嚢胞，末梢神経炎，背部痛，頻脈性不整脈，白内障，筋肉痛，カンジダ性食道炎
	併用薬	bisoprolol fumarate，azosemide，perindopril，bepotastine besilate，hydroxyzine hydrochloride，rabeprazole sodium，tamsulosin hydrochloride，ferrous citrate，flavine adenine dinucleotide，pyridoxal phosphate，mecobalamin，zolpidem tartrate，insulin aspart，acetylsalicylic acid，ticlopidine hydrochloride，pravastatin sodium，meloxicam，allopurinol

5.4.11. 被験者番号：10311004（プラセボ群）

<table>
<tr><td>被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語</td><td>AER# 2012151636：心不全
AER# 2012277627：心不全
AER# 2012328584：心不全</td></tr>
<tr><td></td><td>投与群</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>10311004
日本人
男・89 歳</td><td>経過・処置</td><td>2012/6/14（治験 1 日目）にプラセボの投与が開始され，被験者は 2012/7/11（治験 28 日目）まで 25 mg 隔日投与，2012/7/12（治験 29 日目）から 2012/12/25（治験 195 日目）まで 25 mg 1 日 1 回の投与を受けた。
2012/6/21（治験 8 日目，心不全増悪の発症日），被験者は，それまで経験したことのない，軽い運動での息切れおよび夜間の起坐呼吸を発現した。被験者は症状が持続したため，心臓専門医を受診し，2012/6/24（治験 11 日目）に心不全の悪化の診断で入院した。両側に胸水の増加が認められ，被験者は nicorandil 5 mg 経口投与および acetated Ringer solution 500 mL，furosemide 40 mg および carperitide 2000 μg（2.0 mL/h で開始し，21:14 に 1.0 mL/hr に減少）の静脈内投与による治療を受けた。被験者は 3 L/min の酸素吸入も受けた。2012/6/28（治験 15 日目），furosemide 40 mg/日の静脈内投与に代わって furosemide 40 mg/日の経口投与が開始された。warfarin 2 mg が経口投与された。2012/6/29（治験 16 日目），warfarin, azelnidipine および calcium polystyrene sulfonate の経口投与が中止された。2012/6/30（治験 17 日目），carperitide の静脈内投与が中止された。2012/7/2（治験 19 日目），warfarin が 3 mg 1 日 1 回で再投与された。2012/7/3（治験 20 日目），右胸腔穿刺によって胸水 1200 mL が排出され, 酸素の投与量が 1.0 L/分に変更された。2012/7/4（治験 21 日目），右胸腔穿刺により胸水 800 mL が排出された。
2012/7/6（治験 23 日目），右胸腔穿刺により胸水 680 mL が排出された。2012/7/7（治験 24 日目），tolvaptan 7.5 mg/日の経口投与が開始された。2012/7/10（治験 27 日目），酸素の投与が完了した。2012/7/11（治験 28 日目），被験者は治験 4 回目の診察（Visit 4）を受け，プラセボ投与を 25 mg/隔日投与から 25 mg/日に増量された。2012/7/13（治験 30 日目）, tolvaptan が 3.75 mg/日に減量された。2012/7/17（治験 34 日目），胸部 X 線により左胸水の減少が確認された。2012/7/21（治験 38 日目），被験者の心不全増悪は回復したと判断され，退院した。本事象に対してプラセボは変更なく継続投与された。被験者の体重を含む関連する臨床検査データを下表に示した。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2012/5/30
（治験 15 日前）</td><td>体重</td><td>57.9 kg</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/6/13
（治験 1 日前）</td><td>血中カリウム</td><td>4.1 mEq/L</td><td>3.5～5.0 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2012/6/13
（治験 1 日前）</td><td>体重</td><td>56.9 kg</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/6/20
（治験 7 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>4.0 mEq/L</td><td>3.5～5.0 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2012/6/20
（治験 7 日目）</td><td>体重</td><td>57.6 kg</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/6/24
（治験 11 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>4.1 mEq/L</td><td>3.5～5.0 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2012/6/24
（治験 11 日目）</td><td>体重</td><td>59.2 kg</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/6/25
（治験 12 日目）</td><td>体重</td><td>58.2 kg</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/6/29
（治験 16 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>4.2 mEq/L</td><td>3.5～5.0 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2012/6/29
（治験 16 日目）</td><td>体重</td><td>58.1 kg</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/6/30
（治験 17 日目）</td><td>体重</td><td>58.7 kg</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/7/3
（治験 20 日目）</td><td>体重</td><td>58.8 kg</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/7/4
（治験 21 日目）</td><td>体重</td><td>57.8 kg</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/7/6
（治験 23 日目）</td><td>体重</td><td>58.6 kg</td><td>不明</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		2012/7/7（治験 24 日目）	体重	56.6 kg	不明
		2012/7/10（治験 27 日目）	体重	54.9 kg	不明
		2012/7/11（治験 28 日目）	血中カリウム	4.9 mEq/L	3.5～5.0 mEq/L
		2012/7/11（治験 28 日目）	血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）	354.92 pg/mL	< 18.4 pg/mL
		2012/7/11（治験 28 日目）	体重	55.2 kg	不明
		2012/7/13（治験 30 日目）	体重	54.4 kg	不明
		2012/7/17（治験 34 日目）	血中カリウム	4.8 mEq/L	3.5～5.0 mEq/L
		2012/7/17（治験 34 日目）	BNP	280.51 pg/mL	< 18.4 pg/mL

2012/10/28（治験 137 日目），被験者は下肢浮腫の悪化のために来院した。2012/11/5（治験 145 日目），被験者は労作時の息切れおよび下肢浮腫の悪化の症状により来院した。胸部 X 線では著明な両側の胸水が認められた。被験者は心不全増悪のために 2012/11/5（治験 145 日目）［本事象の発現日は 2012/10/26（治験 135 日目）とした］に入院し，カニューレを介して 2 L の酸素が投与された。furosemide 錠 20 mg/日の経口投与は，furosemide 40 mg/日の静脈内投与に切り替えられた。2012/11/6（治験 146 日目），左室駆出率（EF）は 20.3%であった。右胸腔穿刺が施行され，635 mL の胸水が排出された。2012/11/8（治験 148 日目），carperitide の投与が 0.05 μg で開始された。2012/11/9（治験 149 日目），プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）が 2.60 となり，warfarin の投与量が 1.5 mg/日から 1.25 mg/日に減量された。2012/11/10（治験 150 日目），pimobendan の投与が 1.25 mg/日で開始された。この日以降，albumin 2.2 g/dL および human serum albumin の投与が開始された。2012/11/12（治験 152 日目），carperitide が 0.1 μg に増量された。2012/11/15（治験 155 日目），被験者の右胸腔に 12 Fr のドレーンが挿管された。2012/11/17（治験 157 日目），furosemide が 60 mg/日に増量され，胸水が 1 日で 310 mL 排出された。2012/11/21（治験 161 日目）に胸腔ドレーンが抜管され，2012/11/16（治験 156 日目）から 2012/11/21（治験 161 日目）までに排出された胸水の総量が 1325 mL であった。バルーンが抜去され，カニューレによる酸素投与量が 1.0 L に減量された。2012/11/20（治験 160 日目）を最終投与として human serum albumin を中止し，これ以降，albumin 2.4 g/dL とした。furosemide が 80 mg/日の持続点滴投与に変更された。2012/11/23（治験 163 日目），酸素投与が中止された。2012/11/26（治験 166 日目），furosemide 持続点滴投与が 100 mg/日に増量された。2012/11/28（治験 168 日目），PT-INR が 2.67 となり，これ以降，warfarin 投与量が 1.25 mg/日から 1.0 mg/日に減量された。2012/11/29（治験 169 日目），carperitide 投与が完了し，胸腔穿刺により 800 mL の胸水が排出された。2012/12/1（治験 171 日目）に furosemide 持続点滴投与が 80 mg/日に減量され，2012/12/3（治験 173 日目）に完了した。2012/12/4（治験 174 日目），furosemide 80 mg/日の経口投与が開始された。心室性頻脈が認められ，以降，amiodarone hydrochloride 400 mg/日が開始された。INR が 2.40 となり，warfarin が 1.0 mg/日から 0.5 mg/日に減量された。2012/12/9（治験 179 日目），furosemide が 60 mg/日に減量され，amiodarone hydrochloride が 200 mg/日に減量された。2012/12/13（治験 183 日目），被験者の心不全増悪は回復したと判断され，退院した。本事象に対してプラセボは変更なく継続投与された。被験者の体重を含む関連する臨床検査データを下表に示した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/6/13（治験 1 日前）	BNP	279.1 pg/mL	< 18.4 pg/mL
2012/6/13（治験 1 日前）	血中カリウム	4.1 mEq/L	3.5～5.0 mEq/L
2012/10/10（治験 119 日目）	血中カリウム	4.6 mEq/L	3.5～5.0 mEq/L
2012/10/10（治験 119 日目）	体重	54.3 kg	不明
2012/10/10（治験 119 日目）	BNP	329.92 pg/mL	< 18.4 pg/mL

		2012/10/28（治験 137 日目）	血中カリウム	4.4 mEq/L	3.5～5.0 mEq/L
		2012/11/5（治験 119 日目）	血中カリウム	4.2 mEq/L	3.5～5.0 mEq/L
		2012/11/5（治験 145 日目）	体重	55.3 kg	不明
		2012/11/5（治験 145 日目）	BNP	492.60 pg/mL	< 18.4 pg/mL
		2012/11/7（治験 147 日目）	体重	55.3 kg	不明
		2012/11/7（治験 147 日目）	血中カリウム	4.4 mEq/L	3.5～5.0 mEq/L
		2012/11/7（治験 147 日目）	BNP	399.01 pg/mL	< 18.4 pg/mL
		2012/11/10（治験 150 日目）	血中アルブミン	2.2 g/dL	不明
		2012/11/10（治験 150 日目）	血中カリウム	4.1 mEq/L	3.5～5.0 mEq/L
		2012/11/15（治験 155 日目）	体重	60.3 kg	不明
		2012/11/17（治験 157 日目）	血中カリウム	4.6 mEq/L	3.5～5.0 mEq/L
		2012/11/21（治験 150 日目）	血中カリウム	4.3 mEq/L	3.5～5.0 mEq/L
		2012/11/21（治験 161 日目）	血中アルブミン	2.4 g/dL	不明
		2012/11/23（治験 163 日目）	体重	57.0 kg	不明
		2012/11/26（治験 166 日目）	血中カリウム	3.9 mEq/L	3.5～5.0 mEq/L
		2012/11/26（治験 166 日目）	BNP	361.43 pg/mL	< 18.4 pg/mL
		2012/12/9（治験 179 日目）	体重	57.3 kg	不明
		2012/12/10（治験 180 日目）	血中カリウム	4.2 mEq/L	3.5～5.0 mEq/L
		2012/12/25（治験 195 日目），被験者の体重は前回の入院時に比べて増加し，浮腫および呼吸困難の自覚症状もみられた。BNP が 493.45 pg/mL で，心不全増悪［本事象の発現日を 2012/12/14（治験 184 日目）とした］のため入院した。2012/12/25（治験 195 日目），furosemide の投与量が 60 mg/日経口投与から 80 mg/日の持続注入に変更された。カニューレを介する酸素 2 L の吸入が開始された。2012/12/26（治験 196 日目），右胸腔穿刺が施行され，493 mL の胸水が排泄された。被験者の血中カリウム値（下表を参照）が上昇したことから，2012/12/25（治験 195 日目）を最終投与として，プラセボが一時中止された。2012/12/27（治験薬の最終投与後 3 日目），尿道バルーンカテーテルが挿管され，carperitide genetical recombination の投与が開始された。2012/12/29（治験薬の最終投与後 5 日目），胸腔穿刺により 1000 mL の胸水が排泄された。酸素投与は 3 L に増量され，酸素飽和度（SpO_2）は 95%であった。2012/12/30（治験薬の最終投与後 6 日目），SpO_2 は 98%となり，被験者の呼吸困難の感覚は緩和された。酸素投与は 3 L から 2 L に減量されて続けられた。2013/1/1（治験薬の最終投与後 8 日目），dobutamine hydrochloride および dopamine hydrochloride の投与が開始された。2013/1/2（治験薬の最終投与後 9 日目），中心静脈カテーテルが右鼠径部に挿管された。2013/1/6（治験薬の最終投与後 13 日目），腎不全用アミノ酸製剤の投与が開始され，すべての経口剤が中止された。JCS（日本式昏睡尺度）による意識レベルが I-1 となった。2013/1/7（治験薬の最終投与後 14 日目），経管栄養が開始され，意識レベルが改善した。2013/1/9（治験薬の最終投与後 16 日目），SpO_2 が 100%となり酸素投与が中止された。2013/1/12（治験薬の最終投与後 19 日目），PT-INR が 1.44，ヘモグロビン（Hb）が 10.3 g/dL で，被験者は外耳から出血した。2013/1/13（治験薬の最終投与後 20 日目），被験者の 1 日摂取量は 10%未満となったため，食物摂取が経口摂取から経管栄養に再び変更された。2013/1/14（治験薬の最終投与後 21 日目），PT-INR が 2.83 および Hb が 10.3 g/dL であった。2013/1/15（治験薬の最終投与後 22 日目），6:49，SpO_2 が 93%であり，warfarin が中止された。2013/1/16（治験薬の最終投与後 23 日目），

<table>
<tr><td></td><td></td><td>5:39，SpO_2が 100%で，カニューレによる 2 L の酸素投与が開始された。2013/1/17（治験薬の最終投与後 24 日目），胸腔穿刺により 800 mL の胸水が排出された。6:33，SpO_2は 100%であった。2013/1/18（治験薬の最終投与後 25 日目），6:40，SpO_2が 92%，アルブミンが 2.4 g/dL および Hb が 9.6 g/dL であった。胸部 X 線では左肺野に胸水が認められた。酸素投与が 3 L に増量された。11:41，腹式呼吸が始まり，左肺野で水泡音およびグル音も聴取された。12:37，動脈血二酸化炭素分圧（PCO_2）が 82.3 mmHg，酸素分圧（PO_2）が 108.9 mmHg であった。13:57，呼吸停止が確認され，被験者の心拍数（HR）は 50～60 bpm 未満であった。14:02，HR が 20～30 bpm になり，14:05 に心停止が確認された。14:46，被験者の死亡が確認された。死因は心不全で，剖検の結果は心肥大であった。関連する臨床検査データを下表に示した。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2012/12/25（治験 195 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>5.1 mEq/L</td><td>3.5～5.0 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2012/12/26（治験 196 日目，治験薬の最終投与後 2 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>5.2 mEq/L</td><td>3.5～5.0 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2012/12/31（治験 201 日目，治験薬の最終投与後 7 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>4.9 mEq/L</td><td>3.5～5.0 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2013/1/2（治験 203 日目，治験薬の最終投与後 9 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>4.6 mEq/L</td><td>3.5～5.0 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2013/1/9（治験 210 日目，治験薬の最終投与後 16 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>4.1 mEq/L</td><td>3.5～5.0 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2013/1/18（治験 219 日目，治験薬の最終投与後 25 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>3.2 mEq/L</td><td>3.5～5.0 mEq/L</td></tr>
</table>
治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2012151636）がプラセボに関連する合理的な可能性はなく，本事象は被験者の基礎疾患による状態に関連する可能性が最も高いとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，最も可能性の高い本事象の原因を治験の対象疾患と評価した治験担当医師の意見に同意した。治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2012277627）がプラセボ，併用薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，本事象は基礎疾患に起因するとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，最も可能性の高い本事象の原因として，治験の対象疾患と評価した治験担当医師の意見に同意した。治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2012328584）がプラセボ，併用薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，本事象は基礎疾患が原因であった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，最も可能性の高い本事象の原因として，治験の対象疾患と評価した治験担当医師の意見に同意した。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>心肥大，疾患進行，心不全</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>AER# 2012151636：心不全：治験薬との因果関係なし
AER# 2012277627：心不全：治験薬との因果関係なし
AER# 2012328584：心不全：治験薬との因果関係なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>AER# 2012151636：心不全：治験薬との因果関係なし
AER# 2012277627：心不全：治験薬との因果関係なし
AER# 2012328584：心不全：治験薬との因果関係なし</td></tr>
<tr><td></td><td>病歴</td><td>うっ血性心不全，心房細動，僧帽弁閉鎖不全症，脂質異常症，高血圧，完全左脚ブロック，慢性腎臓病，高尿酸血症，白内障，背部痛</td></tr>
</table>

	併用薬	nicorandil, furosemide, amiodarone hydrochloride, digoxin, pimobendan, tolvaptan, candesartan cilexetil, lansoprazole, ecabet monosodium, magnesium oxide, acetylsalicylic acid, warfarin, azelnidipine, carvedilol, pravastatin sodium, tipepidine hibenzate, carbocisteine, bacillus subtilis/lactobacillus acidophilus/enterococcus faecalis, calcium polystyrene sulfonate, febuxostat, carmellose sodium, dextrose/sodium chloride, dimeticone, elemeal, eufusol, gentamicin sulfate, glucose, ketoconazole, levofloxacin hydrate, lidocaine hydrochloride, lysozyme hydrochloride, mefenamic acid, metoclopramide, ofloxacin, piperacillin/tazobactam, ranitidine hydrochloride, sennoside A+B, sodium bicarbonate, solita-T1, vitamin NOS, white soft paraffin, zinc oxide

5.4.12. 被験者番号：10331001（プラセボ群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	AER# 2013241530：小脳出血
	投与群	プラセボ
10331001 日本人 男・67 歳	経過・処置	2011/6/3（治験 1 日目）にプラセボの投与が開始され，被験者は 2011/7/1（治験 29 日目）まで 25 mg 1 日 1 回，2011/7/2（治験 30 日目）から 2013/6/18（治験 747 日目）まで 50 mg 1 日 1 回の投与を受けた。併用薬は，血栓予防の warfarin 経口投与であった［3 mg 1 日 1 回：2009/5/25（治験 739 日前）～2011/3/4（治験 91 日前），4 mg 1 日 1 回：2011/3/5（治験 90 日前）～2011/9/2（治験 92 日目），3 mg 1 日 1 回：2011/9/3（治験 93 日目）～2012/2/24（治験 267 日目），4 mg 1 日 1 回：2012/2/25（治験 268 日目）～2012/8/21（治験 446 日目），3 mg 1 日 1 回：2012/8/23（治験 448 日目）～2012/10/23（治験 509 日目），3.5 mg 1 日 1 回：2012/10/24（治験 510 日目）～2013/4/15（治験 683 日目），4 mg 1 日 1 回：2013/4/16（治験 684 日目）～2013/8/2（治験 792 日目）］。 2013/8/20（治験 810 日目，治験薬の最終投与後 21 日目）に予定された定期診察に被験者は来院せず，その後被験者の家族に連絡を取り，2013/8/2（治験 792 日目，治験薬の最終投与後 3 日目）に被験者が脳出血で死亡していたことがわかった。 2013/8/23（治験薬の最終投与後 24 日目）に，2013/8/4（治験薬の最終投与後 5 日目）に行われた画像診断（CT 画像）を入手したところ，画像では右小脳半球に血腫が認められ，破裂して脳室内への穿破が示された。両肺野には，淡いスリガラス状陰影および両側に胸水が認められた。腹腔には明らかな血腫はみられず，腹部実質臓器に明らかな異常はなかった。腹水はなく，その他の意味のある所見は認められなかった。これらの所見に基づいて，被験者は小脳出血が原因で死亡したと判断された。剖検は実施されなかった。2013/9/4（治験薬の最終投与後 36 日目），報告した治験担当医師は，被験者の家族が被験者宅から取ってきたプラセボを受け取り，プラセボの最終服用日が 2013/7/31（治験 790 日目）であることが確認できた。 治験担当医師の意見では，小脳出血はプラセボ，併用薬（warfarin を除く）あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，報告された事象は併用薬の warfarin に関連する合理的な可能性があると判断した。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がなく，最も可能性の高い本事象に対する解釈として，同時に行われていた warfarin による抗凝固療法と判断した治験担当医師の評価に同意した。
	死因	小脳出血
	因果関係（治験担当医師の見解）	小脳出血：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	小脳出血：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，拡張型心筋症，心房細動，大腸ポリープ，陳旧性脳梗塞，前立腺肥大症，肺気腫，下肢静脈瘤
	併用薬	warfarin，carvedilol，furosemide，olmesartan medoxomil，endotracheal indacaterol maleate，dimeticone，amoxi-clavulanico，Clostridium butyricum，dextromethorphan hydrobromide hydrate，imidapril hydrochloride，influenza vaccine，loxoprofen sodium hydrate，rebamipide

5.4.13. 被験者番号：10351001（プラセボ群）

<table>
<tr><td>被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語
投与群</td><td>AER# 2014035898：腎機能障害，心不全
AER# 2014229550：肺炎，心不全
プラセボ</td></tr>
<tr><td>10351001
日本人
男・56 歳</td><td>経過・処置</td><td>2011/6/25（治験 1 日目）に治験薬（プラセボ）の投与が開始され，被験者は 2011/7/25（治験 31 日目）まで 25 mg 隔日投与を受け，2011/7/26（治験 32 日目）から 2014/2/13（治験 965 日目）まで投与頻度が 1 日 1 回に増量され，その後 2014/2/15（治験 967 日目）から 2014/6/27（治験 1099 日目）まで 25 mg 隔日投与に減量され，さらに 2014/6/28（治験 1100 日目）から 2014/8/15（治験 1148 日目）まで 25 mg 1 日 1 回に増量された。
2012/3/30（治験 280 日目），被験者は腎機能悪化が発現した。2013 年末から 2014 年初頭にかけて，被験者はしばしば疲労を感じ，起き上がることができなかった。被験者には咳嗽および呼吸困難の症状もみられた。2014/1/6（治験 927 日目），胸部 X 線の増悪所見，被験者の体重の著明な増加（詳細は不明）および貧血の進行に基づき，被験者は腎機能増悪および心不全の悪化と診断された。furosemide［2014/1/6（治験 927 日目）～2014/1/31（治験 952 日目）］が処方され，azosemide の投与量が増量された。2014/2/6（治験 958 日目），被験者は全身の精密検査を受けるために入院し，ネフローゼレベルの蛋白尿に対して治療を行った。水分摂取制限および食事管理後の被験者の体重は，2014/2/13（治験 965 日目）に入院時よりも 5.7 kg 減少した。被験者は，ステージ 5 の糖尿病性腎症と同時に腎症によるネフローゼ症候群を合併しているが，被験者の尿量は比較的安定していた。そのため，透析用の内シャントは入院中に造設されなかった。被験者の状態は安定しており，2014/2/23（治験 975 日目）に退院した。塩分減少および床上安静の結果，入院後の被験者の体重は，73 kg から 61.2 kg［2014/2/23（治験 975 日目）］となった。治験薬の投与は，心不全の悪化への対応として何も変更せず継続され，amlodipine，candesartan および azosemide の投与は報告された事象の発現後も変更なく継続された。最終報告時点で，腎機能増悪は持続していた。
2014/7/22（治験 1124 日目），被験者の体重および血中クレアチニン値はいずれも増加した（詳細は下表に記載）。その結果，内シャント造設のために被験者は 2014/7/22（治験 1124 日目）に入院し，同日，右前腕にシャントの外科的形成が施行された。臨床経過は良好で，2014/7/25（治験 1127 日目）に被験者は何事もなく退院した。2014/8/12（治験 1145 日目）より，被験者は安静時の呼吸困難，咳嗽および血痰が認められた。肺炎が発症し，それを契機に心不全および腎不全が悪化した。2014/8/15（治験 1148 日目），被験者は肺炎が引き起こした心不全および腎不全の増悪のため，再び入院した。2014/8/15（治験 1148 日目）の CT スキャンでは，びまん性肺浸潤および両肺の胸水が認められた。透析が行われた。薬剤誘導性肺障害の鑑別診断を考慮して，2014/8/15（治験 1148 日目）に治験薬（プラセボ）が一時的に中止された。しかし，薬剤誘導性肺炎の可能性は後に否定された（詳細不明）。
一方で，被験者は低酸素状態により酸素療法が開始された。2014/8/18（治験 1151 日目，治験薬の最終投与後 4 日目）の心エコーでは，左室駆出率（EF）が 51%と 2014 年 6 月の結果と同様であった。被験者は透析を受けて血中の過剰な水分が除去され（3 時間ごとに 2100 mL），また抗生物質での治療により，2014/8/21（治験 1154 日目，治験薬の最終投与後 7 日目）の検査では，血痰は消失し，呼吸困難は減弱した。2014/8/15（治験 1148 日目）の X 線および CT 所見に比べると，胸水および肺陰影は改善傾向が認められた。2014/8/22（治験 1155 日目，治験薬の最終投与後 8 日目），抗生物質治療が完了した。透析が開始され，治験担当医師は治験を継続することが困難と考えて，2014/8/25（治験 1158 日目，治験薬の最終投与後 11 日目）に早期中止時の検査を行った。臨床経過は良好であり，被験者の肺炎および心不全の悪化は回復したと判断され，2014/8/28（治験 1161 日目，治験薬の最終投与後 14 日目）に退院した。本事象が発現中に行った関連する臨床検査を以下に要約した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2014/1/31
（治験 952 日目）</td><td>血中クレアチニン</td><td>3.53 mg/dL</td><td>0.69～1.07 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2014/2/6
（治験 958 日目）</td><td>血中クレアチニン</td><td>3.60 mg/dL</td><td>0.69～1.07 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2014/2/13
（治験 965 日目）</td><td>血中クレアチニン</td><td>3.95 mg/dL</td><td>0.69～1.07 mg/dL</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		2014/2/19（治験 971 日目）	血中クレアチニン	4.22 mg/dL	0.69～1.07 mg/dL
		2014/7/22（治験 1124 日目）	血中クレアチニン	5.17 mg/dL	0.69～1.07 mg/dL
		2014/7/24（治験 1126 日目）	血中クレアチニン	5.25 mg/dL	0.69～1.07 mg/dL
		2014/8/15（治験 1148 日目）	血中クレアチニン	3.69 mg/dL	0.69～1.07 mg/dL
		2014/8/22（治験 1155 日目，治験薬の最終投与後 8 日目）	血中クレアチニン	6.10 mg/dL	0.69～1.07 mg/dL
		2014/8/25（治験 1158 日目，治験薬の最終投与後 11 日目）	血中クレアチニン	5.78 mg/dL	0.69～1.07 mg/dL
		2014/8/27（治験 1160 日目，治験薬の最終投与後 13 日目）	血中クレアチニン	5.85 mg/dL	0.69～1.07 mg/dL
		2014/1/31（治験 952 日目）	血中カリウム	4.9 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
		2014/2/6（治験 958 日目）	血中カリウム	4.7 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
		2014/2/13（治験 965 日目）	血中カリウム	5.8 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
		2014/2/19（治験 971 日目）	血中カリウム	5.0 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
		2014/7/22（治験 1124 日目）	血中カリウム	4.0 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
		2014/8/15（治験 1148 日目）	血中カリウム	4.9 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
		2014/8/22（治験 1155 日目，治験薬の最終投与後 8 日目）	血中カリウム	4.0 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
		2014/8/25（治験 1158 日目，治験薬の最終投与後 11 日目）	血中カリウム	4.2 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
		2014/8/27（治験 1160 日目，治験薬の最終投与後 13 日目）	血中カリウム	4.5 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
		2014/1/31（治験 952 日目）	血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）	65.93 pg/mL	≤18.4 pg/mL
		2014/2/6（治験 958 日目）	BNP	65.68 pg/mL	≤18.4 pg/mL
		2014/8/15（治験 1148 日目）	BNP	165.48 pg/mL	≤18.4 pg/mL
		2014/8/25（治験 1158 日目，治験薬の最終投与後 11 日目）	BNP	52.0 pg/mL	≤18.4 pg/mL
		2014/1/31（治験 952 日目）	血中尿素窒素	34 mg/dL	8～20 mg/dL
		2014/2/6（治験 958 日目）	血中尿素窒素	33 mg/dL	8～20 mg/dL
		2014/2/13（治験 965 日目）	血中尿素窒素	36 mg/dL	8～20 mg/dL
		2014/2/19（治験 971 日目）	血中尿素窒素	43 mg/dL	8～20 mg/dL

		2014/7/22（治験 1124 日目）	血中尿素窒素	52 mg/dL	8～20 mg/dL
		2014/8/15（治験 1148 日目）	血中尿素窒素	82 mg/dL	8～20 mg/dL
		2014/8/22（治験 1155 日目，治験薬の最終投与後 8 日目）	血中尿素窒素	58 mg/dL	8～20 mg/dL
		2014/8/25（治験 1158 日目，治験薬の最終投与後 11 日目）	血中尿素窒素	53 mg/dL	8～20 mg/dL
		2014/8/27（治験 1160 日目，治験薬の最終投与後 13 日目）	血中尿素窒素	52 mg/dL	8～20 mg/dL
		2014/1/31（治験 952 日目）	推算糸球体濾過量（eGFR）	15.2 mL/min/1.73 m^2	60～120 mL/min/1.73 m^2
		2014/2/6（治験 958 日目）	eGFR	14.9 mL/min/1.73 m^2	60～120 mL/min/1.73 m^2
		2014/2/13（治験 965 日目）	eGFR	13.5 mL/min/1.73 m^2	60～120 mL/min/1.73 m^2
		2014/2/19（治験 971 日目）	eGFR	12.5 mL/min/1.73 m^2	60～120 mL/min/1.73 m^2
		2014/7/22（治験 1124 日目）	eGFR	10 mL/min/1.73 m^2	60～120 mL/min/1.73 m^2
		2014/7/24（治験 1126 日目）	eGFR	9.9 mL/min/1.73 m^2	60～120 mL/min/1.73 m^2
		2014/8/15（治験 1148 日目）	eGFR	7.6 mL/min/1.73 m^2	60～120 mL/min/1.73 m^2
		2014/8/22（治験 1155 日目，治験薬の最終投与後 8 日目）	eGFR	8.4 mL/min/1.73 m^2	60～120 mL/min/1.73 m^2
		2014/8/25（治験 1158 日目，治験薬の最終投与後 11 日目）	eGFR	8.9 mL/min/1.73 m^2	60～120 mL/min/1.73 m^2
		2014/8/27（治験 1160 日目，治験薬の最終投与後 13 日目）	eGFR	3.8 mL/min/1.73 m^2	60～120 mL/min/1.73 m^2
		2014/1/31（治験 952 日目）	赤血球数（RBC）	354 × 10^4/mm^3	416～556 ×10^4/mm^3
		2014/2/19（治験 971 日目）	RBC	295 × 10^4/mm^3	416～556 ×10^4/mm^3
		2014/7/22（治験 1124 日目）	RBC	348 × 10^4/mm^3	416～556 ×10^4/mm^3
		2014/8/15（治験 1148 日目）	RBC	278 × 10^4/mm^3	416～556 ×10^4/mm^3
		2014/8/22（治験 1155 日目，治験薬の最終投与後 8 日目）	RBC	308 × 10^4/mm^3	416～556 ×10^4/mm^3
		2014/8/25（治験 1158 日目，治験薬の最終投与後 11 日目）	RBC	305 × 10^4/mm^3	416～556 ×10^4/mm^3
		2014/2/6（治験 958 日目）	赤血球沈降速度 1 時間値	106	2～10

		2014/8/18（治験1151日目，治験薬の最終投与後4日目）	赤血球沈降速度1時間値	133	2～10
		2014/2/6（治験958日目）	赤血球沈降速度2時間値	120	2～10
		2014/8/18（治験1151日目，治験薬の最終投与後4日目）	赤血球沈降速度2時間値	165	2～10
		2014/7/22（治験1124日目）	白血球数（WBC）	1119 /mm^3	3700～8800 /mm^3
		2014/8/15（治験1148日目）	WBC	1804 /mm^3	3700～8800 /mm^3
		2014/8/22（治験1155日目，治験薬の最終投与後8日目）	WBC	8580 /mm^3	3700～8800 /mm^3
		2014/8/25（治験1158日目，治験薬の最終投与後11日目）	WBC	9530 /mm^3	3700～8800 /mm^3
		2014/8/27（治験1160日目，治験薬の最終投与後13日目）	WBC	8540 /mm^3	3700～8800 /mm^3
		2014/1/31（治験952日目）	ヘモグロビン	7.3 g/dL	13.5～16.8 g/dL
		2014/2/19（治験971日目）	ヘモグロビン	8.5 g/dL	13.5～16.8 g/dL
		2014/7/22（治験1124日目）	ヘモグロビン	8.7 g/dL	13.5～16.8 g/dL
		2014/8/15（治験1148日目，治験薬の最終投与後4日目）	ヘモグロビン	6.7 g/dL	13.5～16.8 g/dL
		2014/8/22（治験1155日目，治験薬の最終投与後8日目）	ヘモグロビン	7.7 g/dL	13.5～16.8 g/dL
		2014/8/25（治験1158日目，治験薬の最終投与後11日目）	ヘモグロビン	7.7 g/dL	13.5～16.8 g/dL
		2014/8/27（治験1160日目，治験薬の最終投与後13日目）	ヘモグロビン	7.4 g/dL	13.5～16.8 g/dL
		2014/1/31（治験952日目）	ヘマトクリット	23.5%	39.7%～50.4%
		2014/2/19（治験971日目）	ヘマトクリット	26.1%	39.7%～50.4%
		2014/8/15（治験1148日目）	β-D グルカン	0.0027	< 0.011
		2014/8/18（治験1151日目）	β-D グルカン	0.005	< 0.011
		2014/8/15（治験1148日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）	2195 IU/L	60～263 IU/L
		2014/8/15（治験1148日目）	CPK-MB	22.3 IU/L	< 12.0 IU/L
		2014/8/15（治験1148日目）	KL-6	395 IU/mL	< 499 IU/mL

		2014/8/18（治験1151日目，治験薬の最終投与後4日目） KL-6 285 IU/mL < 499 IU/mL 2014/7/22（治験1124日目） C-反応性蛋白（CRP） 0.06 mg/dL < 0.30 mg/dL 2014/8/15（治験1148日目） CRP 9.89 mg/dL < 0.30 mg/dL 2014/8/22（治験1155日目，治験薬の最終投与後8日目） CRP 1.01 mg/dL < 0.30 mg/dL 2014/8/27（治験1160日目，治験薬の最終投与後13日目） CRP 0.23 mg/dL < 0.30 mg/dL 2014/8/18（治験1151日目，治験薬の最終投与後4日目） サーファクタントプロテイン増加（SP-A） 340.0 ng/mL < 43.7 ng/mL 2014/8/18（治験1151日目，治験薬の最終投与後4日目） サーファクタントプロテイン増加（SP-D） 732 ng/mL < 109.9 ng/mL 治験担当医師の意見では，腎機能増悪は糖尿病性腎症の自然経過と矛盾することはないが，本事象と治験薬（プラセボ）の因果関係を除外することはできず，さらに腎機能増悪は amlodipine besilate，candesartan cilexetil および azosemide にも関連したが，臨床試験の処置には関連しなかった。治験担当医師は，被験者の左室駆出率が改善していたことから，心不全の悪化と治験薬の因果関係を除外でき，心不全増悪が腎機能の悪化に起因する全身状態の低下による二次的なものと判断され，心不全の悪化は併用薬または臨床試験の処置にも関連しないとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は基礎疾患の自然進行と判断した。すなわち，慢性心不全および糖尿病性腎症は，報告された腎機能増悪および心不全の悪化に対して最も可能性が高い解釈とみなされ，冠動脈疾患，閉塞性動脈硬化症，高血圧およびコントロール不良の糖尿病のような心血管危険因子の進行は本事象に寄与し，さらに心不全増悪に対する可能性のある役割として，腎機能不全の更なる悪化を除外できない。治験依頼者は，報告された事象がプラセボまたは共通の被疑薬 amlodipine あるいは臨床試験の処置と関連しないとして評価した。治験担当医師の意見では，肺炎が抗生物質で早期に軽減されたことから，報告された肺炎とプラセボの因果関係は除外でき，心不全の悪化自体が，腎不全増悪と肺炎による被験者の全身状態の低下を二次的に増悪した。したがって，心不全の悪化とプラセボの因果関係は除外された。治験担当医師は，2つの事象が併用薬または臨床試験の処置と関係しないと評価した。提供された情報に基づき，治験依頼者は，治験担当医師の評価に同意し，報告された事象である肺炎および心不全の悪化がプラセボまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないと判断した。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	AER# 2014035898：腎機能障害：治験薬との因果関係を否定できない AER# 2014035898：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2014229550：肺炎：治験薬との因果関係なし AER# 2014229550：心不全：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	AER# 2014035898：腎機能障害：治験薬との因果関係なし AER# 2014035898：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2014229550：肺炎：治験薬との因果関係なし AER# 2014229550：心不全：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，陳旧性心筋梗塞，高血圧，冠状動脈粥状硬化症，糖尿病，左下肢閉塞性動脈硬化症，糖尿病性腎症，腎症に伴うネフローゼ症候群，過敏症体質なし

	併用薬	candesartan cilexetil, azosemide, carvedilol, acetylsalicylic acid, nicorandil, amlodipine besilate, mecobalamin, ezetimibe, rabeprazole sodium, warfarin, insulin aspart, insulin glargine, herbal preparation, sodium bicarbonate granules, calcium polystyrene sulfonate, camphor/methyl salicylate/diphenhydramine/peppermint oil/thymol, caffeine/chlorphenamine maleate/paracetamol/salicylamide, tipepidine hibenzate, acetylsalicylic acid/camphor/menthol/methyl salicylate, fluticasone furoate

5.4.14. 被験者番号：10351003（エプレレノン群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	AER# 2013158506：白内障 AER# 2013346361：白内障 AER# 2014033452：心不全 AER# 2014076900：胃腸出血，四肢壊死
	投与群	エプレレノン
10351003 男・81 歳 日本人	経過・処置	2011/8/2（治験 1 日目）に治験薬（エプレレノン）の投与が開始され，被験者は 2011/8/26（治験 25 日目）まで 25 mg 隔日投与，2011/8/27（治験 26 日目）から 2014/1/24（治験 907 日目）まで投与頻度を増量して 1 日 1 回の投与を受けた［2011/10/1（治験 61 日目）から 2011/10/2（治験 62 日目）のエプレレノン 75 mg 服用を除く］。被験者は 2006/5/23（治験 1897 日前）より白内障の病歴があった。2012/2/17（治験 200 日目），両眼の白内障の悪化が認められ，2013/5/22（治験 660 日目）に被験者は左眼の白内障手術のために治験担当医師の病院に入院した。翌日［2013/5/23（治験 661 日目）］に手術が施行され，術後の経過が良好だったことから，被験者は 2013/5/25（治験 602 日目）に退院した。入院中に治験薬（エプレレノン）は変更せずに継続された。2013/10/11（治験 802 日目），左眼白内障の悪化は回復した。 2013/12/3（治験 855 日目），右白内障は更に悪化し，被験者は入院した。2013/12/3（治験 855 日目）に右眼の白内障手術が施行され，術後経過が良好であったことから，被験者は 2013/12/7（治験 859 日目）に退院した。入院中に治験薬（エプレレノン）の投与は変更せずに継続された。眼科から退院後，被験者は外来に定期的に来院し，被験者の臨床経過は良好であった。2014/5/2（治験 1005 日目，治験薬の最終投与後 99 日目），右眼白内障の悪化は回復した。 2014/1/24（治験 907 日目），被験者は座位の状態で動悸を発現した。胸部 X 線が行われ，被験者は心不全の悪化と診断された。そして，torasemide が増量された（投与量不明）。 2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目），被験者の両下肢には，強い疼痛および顕著なチアノーゼと腫脹がみられた。被験者は治験担当医師に再受診し，2014/1/24（治験 907 日目）における薬剤の変更を勘違いして，2014/1/25（治験薬の最終投与後 2 日目）から 2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）まで torasemide を除く経口薬（治験薬を含む）を服用しなかったことが原因と確認された。2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）の酸素飽和度は 97.8%（基準値：95.0%～99.0%），PCO_2 は 22.1 mmHg（基準値：35.0～45.0 mmHg）および PO_2 は 98.6 mmHg（基準値：82.0～99.0 mmHg）であった。被験者は，息切れの増悪および全身倦怠のために緊急入院した。被験者によって中止された薬剤は，allopurinol および torasemide を除いて同じ投与量で再開された。しかし，エプレレノンは被験者自身で管理することが困難と考えられ，引き続き中止となった。 入院時の血液検査［2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）］では，赤血球数（RBC）$441\times10^4/mm^3$（基準値：$416\sim556\times10^4/mm^3$），ヘモグロビン 13.3 g/dL，ヘマトクリット 39.4%（基準値：39.7%～50.4%），平均赤血球容積（MCV）89.3 fL（基準値：80.0～100.0 fL），平均赤血球ヘモグロビン（MCH）30.2 pg（基準値：28.0～32.0 pg），MCH 濃度 33.8 g/dL（基準値：31.0～35.0 g/dL），血小板数 $8.3\times10^4/mm^3$（基準値：$16\sim37\times10^4/mm^3$）であった。被験者は 2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）に発症した足趾の壊死も診断された。 2014/2/7（治験薬の最終投与後 15 日目），下肢動脈エコーでは，2012 年 5 月（日付不明）に得られた結果に比べて両側の浅大腿動脈狭窄の進行が認められたが，急性動脈閉塞を疑う所見ではなかった。 2014/2/9（治験薬の最終投与後 17 日目），約 200 mL の血便が発現し，被験者の血圧は 60 mmHg 台であった。消化管出血［発症日：2014/2/9（治験薬の最終投与後 17 日目）］と診断された。dopamine hydrochloride による治療が開始され，被験者は濃厚赤血球（RCC）輸血を受けた。2014/2/10（治験薬の最終投与後 18 日目），右足の足趾の色が黒ずんだ紫色に変色した。皮膚科医は，コレステロール結晶塞栓症の可能性は低いと評価した。感染症のリスクを考慮して生検は施行されなかった。alprostadil alfadex 軟膏および sucrose + povidone-iodine による治療が開始された。 上部消化管内視鏡検査により，活動性出血は認められなかったが，胃潰瘍（Stage H1）および十二指腸潰瘍（Stage A2）が確認された。2014/2/12（治験薬の最終投与後 20 日目），内視鏡検査後，被験者は絶食下で観察され，出血が認められないことが確認された後，摂食が開始された。2014/2/13（治験薬の最終投与後 21 日目），

食事摂取開始後，再び出血症状が確認されたが，内視鏡検査では明らかな活動性出血を認めなかった。血圧が低下し，濃厚赤血球が輸血された。2014/2/13（治験薬の最終投与後 21 日目），carperitide および dobutamine hydrochloride による治療が開始された。carperitide および dobutamine による治療の結果，心不全は徐々に安定してきた。
2014/2/14（治験薬の最終投与後 22 日目），上部および下部内視鏡検査では出血の明らかな所見が認められず，出血源は特定できなかった。dobutamine hydrochloride の投与量は漸減，中止された。被験者の臨床症状は改善したが，すでに被験者の認知能力を考慮して治験薬のコンプライアンスは困難と判断されており，
2014/2/14（治験薬の最終投与後 22 日目）に治験が中止された。
2014/2/18（治験薬の最終投与後 26 日目），下部胃腸内視鏡検査およびカプセル内視鏡検査では活動性出血を発見できず，出血源は引き続き特定できなかった。
2014/2/21（治験薬の最終投与後 29 日目），末梢動脈疾患の評価のため右下肢の動脈造影が行われ，右浅大腿動脈および脛骨腓骨動脈における重度の狭窄を発見した。
関連する臨床検査を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2014/1/24（治験 907 日目）	血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）	428.4 pg/mL	4～18.4 pg/mL
2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）	BNP	1691.2 pg/mL	4～18.4 pg/mL
2014/1/24（治験 907 日目）	血中クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）	149 IU/L	60～263 IU/L
2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）	CPK	2259 IU/L	60～263 IU/L
2014/2/13（治験薬の最終投与後 21 日目）	CPK	143 IU/L	60～263 IU/L
2014/2/14（治験薬の最終投与後 22 日目）	CPK	69 IU/L	60～263 IU/L
2014/1/24（治験 907 日目）	血中クレアチニン	1.25 mg/dL	0.69～1.07 mg/dL
2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）	血中クレアチニン	1.76 mg/dL	0.69～1.07 mg/dL
2014/2/13（治験薬の最終投与後 21 日目）	血中クレアチニン	0.80 mg/dL	0.69～1.07 mg/dL
2014/2/14（治験薬の最終投与後 22 日目）	血中クレアチニン	0.89 mg/dL	0.69～1.07 mg/dL
2014/1/24（治験 907 日目）	血中カリウム	3.6 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）	血中カリウム	5.7 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
2014/2/13（治験薬の最終投与後 21 日目）	血中カリウム	4.3 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
2014/2/14（治験薬の最終投与後 22 日目）	血中カリウム	4.1 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
2014/1/24（治験 907 日目）	血中尿素窒素	16 mg/dL	8～20 mg/dL
2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）	血中尿素窒素	96 mg/dL	8～20 mg/dL

		2014/2/13（治験薬の最終投与後 21 日目）	血中尿素窒素	12 mg/dL	8～20 mg/dL
		2014/2/14（治験薬の最終投与後 22 日目）	血中尿素窒素	9 mg/dL	8～20 mg/dL
		2014/1/24（治験 907 日目）	推算糸球体濾過量（eGFR）	42.8 mL/min/1.73 mm^2	60～120 mL/min/1.73 mm^2
		2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）	eGFR	29.4 mL/min/1.73 mm^2	60～120 mL/min/1.73 mm^2
		2014/2/13（治験薬の最終投与後 21 日目）	eGFR	69.7 mL/min/1.73 mm^2	60～120 mL/min/1.73 mm^2
		2014/2/14（治験薬の最終投与後 22 日目）	eGFR	62.0 mL/min/1.73 mm^2	60～120 mL/min/1.73 mm^2
		2014/1/24（治験 907 日目）	ヘマトクリット	41.9%	39.7%～50.4%
		2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）	ヘマトクリット	39.4%	39.7%～50.4%
		2014/2/13（治験薬の最終投与後 21 日目）	ヘマトクリット	28.8%	39.7%～50.4%
		2014/2/14（治験薬の最終投与後 22 日目）	ヘマトクリット	37.6%	39.7%～50.4%
		2014/1/24（治験 907 日目）	ヘモグロビン	13.5 g/dL	13.5～16.8 g/dL
		2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）	ヘモグロビン	13.3 g/dL	13.5～16.8 g/dL
		2014/2/13（治験薬の最終投与後 21 日目）	ヘモグロビン	9.7 g/dL	13.5～16.8 g/dL
		2014/2/14（治験薬の最終投与後 22 日目）	ヘモグロビン	12.5 g/dL	13.5～16.8 g/dL
		2014/1/24（治験 907 日目）	血小板数	22.6 × 10^4/mm^3	16～37 × 10^4/mm^3
		2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）	血小板数	8.3 × 10^4/mm^3	16～37 × 10^4/mm^3
		2014/2/13（治験薬の最終投与後 21 日目）	血小板数	22.3 ×10^4/mm^3	16～37 × 10^4/mm^3
		2014/2/14（治験薬の最終投与後 22 日目）	血小板数	25.7 × 10^4/mm^3	16～37 × 10^4/mm^3
		2014/1/24（治験 907 日目）	RBC	445 × 10^4/mm^3	416～556 ×10^4/mm^3
		2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）	RBC	441 × 10^4/mm^3	416～556 ×10^4/mm^3
		2014/2/13（治験薬の最終投与後 21 日目）	RBC	322 × 10^4/mm^3	416～556 ×10^4/mm^3
		2014/2/14（治験薬の最終投与後 22 日目）	RBC	416 × 10^4/mm^3	416～556 ×10^4/mm^3
		2014/1/24（治験 907 日目）	MCV	91.2 fL	80.0～100.0 fL

2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）	MCV	89.3 fL	80.0～100.0 fL
2014/2/13（治験薬の最終投与後 21 日目）	MCV	89.4 fL	80.0～100.0 fL
2014/2/14（治験薬の最終投与後 22 日目）	MCV	90.4 fL	80.0～100.0 fL
2014/1/24（治験 907 日目）	MCH	30.3 pg	28.0～32.0 pg
2014/2/3（治験薬の最終投与後 11 日目）	MCH	30.2 pg	28.0～32.0 pg
2014/2/13（治験薬の最終投与後 21 日目）	MCH	30.1 pg	28.0～32.0 pg
2014/2/14（治験薬の最終投与後 22 日目）	MCH	30.0 pg	28.0～32.0 pg

2014/2/27（治験薬の最終投与後 35 日目），右足趾は乾燥し，黒色の壊死状態の所見であったが，感染の明らかな徴候はなかった。そのため，治療は sucrose 単独治療に変更した。2014/2/28（治験薬の最終投与後 36 日目），右浅大腿動脈に対する血管内治療が行われた。入院時から観察された足趾の虚血壊死傾向は，低心拍出量症候群および閉塞性動脈硬化症に起因すると判断された。
2014/3/5（治験薬の最終投与後 41 日目）の臨床検査では以下の結果が示された。

検査項目	検査結果	基準値
CPK	47 IU/L	60～263 IU/L
血中クレアチニン	1.28 mg/dL	0.69～1.07 mg/dL
血中カリウム	4.7 mEq/L	3.7～4.7 mEq/L
血中尿素窒素	32 mg/dL	8～20 mg/dL
eGFR	41.7 mL/min/1.73 mm^2	60～120 mL/min/1.73 mm^2
ヘマトクリット	35.9%	39.7%～50.4%
ヘモグロビン	11.7 g/dL	13.5～16.8 g/dL
血小板数	$29.4 \times 10^4/mm^3$	$16～37 \times 10^4/mm^3$
RBC	$389 \times 10^4/mm^3$	$416～556 \times 10^4/mm^3$
MCV	92.3 fL	80.0～100.0 fL
MCH	30.1 pg	28.0～32.0 pg

2014/3/6（治験薬の最終投与後 42 日目），被験者は壊死から回復しつつあると判断された。2014/3/6（治験薬の最終投与後 42 日目），出血症状が認められなくなり食事摂取が再開されたことから，消化管出血は回復したと判断された。同日，足趾の虚血による壊死の自己治療が困難なことから，2014/4/1（治験薬の最終投与後 68 日目）の養護施設入所時まで，被験者は近隣の病院に転院した。最後の診察時，壊死は残存したが，血流が増加し症状は消失した。2014/5/2（治験薬の最終投与後 99 日目），被験者は定期診察に来院しなかった。治療薬は，治験担当医師の病院から退院した時と同じ薬剤が処方されていることが確認された。2014/5/21（治験薬の最終投与後 118 日目），治験担当医師は，被験者が心室細動（VF）／心室性頻脈（VT）で 2014/5/16（治験薬の最終投与後 113 日目）に死亡したと通知を受けた。剖検の実施は不明であった。治験担当医師は，VT/VF は心不全の悪化に関連する一連の事象であり，別の有害事象として判断しないとコメントした。
治験担当医師の意見では，白内障の悪化（左眼）［発現日：2012/2/17（治験 200 日目）］は被験者の併存症の自然経過であり，白内障の悪化（左眼）が治験薬（エプレレノン），併用薬あるいは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はない。提供された情報に基づき，治験依頼者は，白内障の悪化（左眼）が被験者の併存疾患である白内障の自然経過に関連する可能性が最も高く，エプレレノンの使用または臨床試験の処置には関連しないと判断した。
治験担当医師の意見では，白内障の悪化（右眼）［発現日：2012/2/17（治験 200 日目）］は併存症の自然進行であるため，エプレレノン，併用薬あるいは臨床試

		験の処置に関連しないと評価した。提供された情報に基づき，治験依頼者は，白内障の悪化（右眼）が先行疾患の自然な悪化に関連しており，エプレレノンまたは臨床試験の処置には関連しないとする治験担当医師の意見に同意した。 治験担当医師の意見では，心不全の悪化は経口薬の中止に起因しており，本事象とエプレレノンの因果関係は否定でき，本事象は併用薬あるいは臨床試験の処置にも関連しなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，被験者を死亡させた VT/VF がエプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性はなく，本事象は基礎疾患の心不全増悪に引き続き発現し，被験者の死亡に最も妥当な原因と判断した。 治験担当医師の意見では，消化管出血は偶発的な事象であり，エプレレノン，併用薬あるいは臨床試験の処置には関連なかった。治験担当医師は，足趾の壊死が心不全増悪に起因する末梢血流の減少によるものであり，本事象とエプレレノンの因果関係は否定されるとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，2 つの報告された事象である足趾の壊死および消化管出血がエプレレノンまたは臨床試験の処置に関連する合理的な可能性がないとする治験担当医師の評価に同意した。
	死因	心不全悪化に関連する心室性頻脈／心室細動
	因果関係（治験担当医師の見解）	AER# 2013158506：白内障：治験薬との因果関係なし AER# 2013346361：白内障：治験薬との因果関係なし AER# 2014033452：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2014076900：胃腸出血：治験薬との因果関係なし AER# 2014076900：四肢壊死：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	AER# 2013158506：白内障：治験薬との因果関係なし AER# 2013346361：白内障：治験薬との因果関係なし AER# 2014033452：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2014076900：胃腸出血：治験薬との因果関係なし AER# 2014076900：四肢壊死：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，慢性心房細動，陳旧性脳梗塞，心室瘤，大動脈弁閉鎖不全症，僧帽弁閉鎖不全症，心室性頻脈，ラクナ梗塞，心室血栓症，大動脈狭窄，頚動脈狭窄，心筋梗塞，末梢動脈瘤，慢性腎臓病，間質性肺炎，白内障，便秘，眼乾燥，大腿動脈解離，高脂血症，高尿酸血症，網膜静脈閉塞，アレルギー体質なし
	併用薬	telmisartan，carvedilol，torasemide，enalapril maleate，acetylsalicylic acid，digoxin，warfarin，lansoprazole，sennoside A+B，allopurinol，hyaluronate sodium，betnesol-n，bromfenac sodium，brotizolam，diclofenac sodium，domperidone，esomeprazole magnesium，furosemide，heparin sodium，magnesium oxide，misoprostol，moxifloxacin hydrochloride，oxybuprocaine hydrochloride，paracetamol，pentazocine hydrochloride，phenylephrine hydrochloride，sodium hydroxide

5.4.15. 被験者番号：10401005（エプレレノン群）

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語</td><td>AER# 2013136167：脱水
AER# 2013185344：腰椎骨折，急性膵炎
AER# 2015104616：ブドウ球菌性肺炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>エプレレノン</td></tr>
<tr><td>10401005
日本人
女・76 歳</td><td>経過・処置</td><td>被験者は，2013/4/23（治験 1 日目）から 2013/5/21（治験 29 日目）まで治験薬（エプレレノン）25 mg 1 日 1 回の投与を受けた。
被験者のインフォームド・コンセントは 2013/4/9（治験 14 日前）に得られ，スクリーニング検査が開始された。2013/4/16（治験 7 日前），被験者は息切れおよび体重増加のため，予定外の診察に来院した。trichlormethiazide 経口薬が処方された。2013/4/26（治験 4 日目），被験者は浮動性めまいのため，救急部に来院した。心エコー（UCG）では左室駆出率が 20%～30%であったが，心嚢液貯留はみられなかった。血圧は 94/60 mmHg で酸素飽和度（SpO_2）は 93%であった。鼻カニューレによる酸素 2 L 投与後，SpO_2 は 99%に上昇した。血液検査および身体所見に基づき，脱水の診断が確定した。Ringers solution 500 mL が点滴注入され，被験者は帰宅した。
2013/4/30（治験 8 日目），被験者は強い倦怠感および食欲減退を発現した。腎機能低下および体重減少がみられたことから，脱水が疑われた。被験者は入院し，被験者の状態を観察している間，経口薬は管理下におかれた。2013/5/1（治験 9 日目），trichlormethiazide が中止され，また furosemide が 40 mg/日から 20 mg/日に減量された。2013/5/2（治験 10 日目），心エコーでは左室駆出率が 21%であった。自覚症状の倦怠感は，trichlormethiazide の中止および furosemide の減量後，改善した。被験者の倦怠感は減弱し，十分な経口による食事摂取ができるようになった。被験者の腎機能も改善した。2013/5/4（治験 12 日目），被験者の体重が増加せず，胸部 X 線に変化がみられなかったため，furosemide の投与量が増量された。
2013/5/8（治験 16 日目），長い病臥により，特に下肢の筋力低下が認められたため，リハビリテーションが開始された。2013/5/13（治験 21 日目），被験者は湿疹の治療に betamethasone butyrate propionate が開始された（1 日 2 回）。2013/5/17（治験 25 日目），症状は消失し，浮動性めまいは発現しなくなったため，被験者は退院した。
2013/5/21（治験 29 日目），脱水および全身倦怠が発現したため，治験担当医師はエプレレノンを休薬した。2013/6/4（治験 43 日目，治験薬の最終投与後 15 日目），脱水などの被験者の状態を考慮して，治験担当医師は被験者の治験を中止した。関連する臨床検査結果を以下に要約した。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2013/4/26
（治験 4 日目）</td><td>血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）</td><td>2158 pg/mL</td><td>≤184 pg/mL</td></tr>
<tr><td>2013/4/26
（治験 4 日目）</td><td>血中カルシウム</td><td>8.5 mg/dL</td><td>8.7～10.3 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2013/4/26
（治験 4 日目）</td><td>ヘモグロビン</td><td>11.0 g/dL</td><td>11.3～15.2 g/dL</td></tr>
<tr><td>2013/4/26
（治験 4 日目）</td><td>血小板数</td><td>16.2 × $10^4/mm^3$</td><td>13.1～36.2 ×$10^4/mm^3$</td></tr>
<tr><td>2013/4/26
（治験 4 日目）</td><td>白血球数（WBC）</td><td>5500 $/mm^3$</td><td>3900～9800 $/mm^3$</td></tr>
<tr><td>2013/4/26
（治験 4 日目）</td><td>赤血球数（RBC）</td><td>339 × $10^4/mm^3$</td><td>376～500 ×$10^4/mm^3$</td></tr>
<tr><td>2013/4/26
（治験 4 日目）</td><td>血中クロール</td><td>97 mEq/L</td><td>98～107 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2013/4/26
（治験 4 日目）</td><td>血中ナトリウム</td><td>140 mEq/L</td><td>137～146 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2013/4/26
（治験 4 日目）</td><td>血中クレアチニン</td><td>0.82 mg/dL</td><td>0.39～0.73 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2013/4/26
（治験 4 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>3.5 mEq/L</td><td>3.6～4.8 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2013/4/26
（治験 4 日目）</td><td>血中尿素窒素（BUN）</td><td>30 mg/dL</td><td>8～20 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2013/4/26
（治験 4 日目）</td><td>C-反応性蛋白（CRP）</td><td>0.4 mg/dL</td><td>不明</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

		2013/4/26（治験 4 日目）	血中リン	3.4 mg/dL	2.4～4.1 mg/dL
		2013/4/30（治験 8 日目）	BNP	1694 pg/mL	≤184 pg/mL
		2013/4/30（治験 8 日目）	RBC	335 × 10^4/mm^3	376～500 ×10^4/mm^3
		2013/4/30（治験 8 日目）	ヘモグロビン	11.1 g/dL	11.3～15.2 g/dL
		2013/4/30（治験 8 日目）	血小板数	16.5 × 10^4/mm^3	13.1～36.2 ×10^4/mm^3
		2013/4/30（治験 8 日目）	CRP	0.1 mg/dL	不明
		2013/4/30（治験 8 日目）	WBC	5400 /mm^3	3900～9800 /mm^3
		2013/5/2（治験 10 日目）	ヘモグロビン	9.8 g/dL	11.3～15.2 g/dL
		2013/5/2（治験 10 日目）	WBC	6000 /mm^3	3900～9800 /mm^3
		2013/5/2（治験 10 日目）	RBC	289 × 10^4/mm^3	376～500 ×10^4/mm^3
		2013/5/2（治験 10 日目）	血小板数	12.9 × 10^4/mm^3	13.1～36.2 ×10^4/mm^3
		2013/5/2（治験 10 日目）	CRP	0.2 mg/dL	不明
		2013/5/2（治験 10 日目）	血中ナトリウム	136 mEq/L	137～146 mEq/L
		2013/5/2（治験 10 日目）	血中クレアチニン	0.81 mg/dL	0.39～0.73 mg/dL
		2013/5/2（治験 10 日目）	血中カリウム	4.3 mEq/L	3.6～4.8 mEq/L
		2013/5/2（治験 10 日目）	血中クロール	95 mEq/L	98～107 mEq/L
		2013/5/2（治験 10 日目）	BUN	24 mg/dL	8～20 mg/dL
		2013/5/4（治験 12 日目）	血中ナトリウム	134 mEq/L	137～146 mEq/L
		2013/5/4（治験 12 日目）	CRP	0.4 mg/dL	不明
		2013/5/4（治験 12 日目）	血中カルシウム	8.4 mg/dL	8.7～10.3 mg/dL
		2013/5/4（治験 12 日目）	血中クレアチニン	0.62 mg/dL	0.39～0.73 mg/dL
		2013/5/4（治験 12 日目）	血中カリウム	4.4 mEq/L	3.6～4.8 mEq/L
		2013/5/4（治験 12 日目）	血中クロール	98 mEq/L	98～107 mEq/L
		2013/5/4（治験 12 日目）	BUN	16 mg/dL	8～20 mg/dL
		2013/5/4（治験 12 日目）	WBC	5800 /mm^3	3900～9800 /mm^3
		2013/5/4（治験 12 日目）	RBC	286 × 10^4/mm^3	376～500 ×10^4/mm^3
		2013/5/4（治験 12 日目）	血小板数	12.6 × 10^4/mm^3	13.1～36.2 ×10^4/mm^3
		2013/5/4（治験 12 日目）	ヘモグロビン	9.4 g/dL	11.3～15.2 g/dL
		2013/5/15（治験 23 日目）	血中ナトリウム	135 mEq/L	137～146 mEq/L
		2013/5/15（治験 23 日目）	血中カリウム	4.5 mEq/L	3.6～4.8 mEq/L
		2013/5/15（治験 23 日目）	血中クレアチニン	0.66 mg/dL	0.39～0.73 mg/dL
		2013/5/15（治験 23 日目）	血中クロール	92 mEq/L	98～107 mEq/L

		2013/5/15（治験 23 日目）	血中カルシウム	9.3 mg/dL	8.7～10.3 mg/dL
		2013/5/15（治験 23 日目）	RBC	309 × 10^4/mm^3	376～500 ×10^4/mm^3
		2013/5/15（治験 23 日目）	血小板数	15.9 × 10^4/mm^3	13.1～36.2 ×10^4/mm^3
		2013/5/15（治験 23 日目）	WBC	5700 /mm^3	3900～9800 /mm^3
		2013/5/15（治験 23 日目）	ヘモグロビン	10.2 g/dL	11.3～15.2 g/dL
		2013/5/15（治験 23 日目）	CRP	0.2 mg/dL	不明
		2013/5/15（治験 23 日目）	BUN	21 mg/dL	8～20 mg/dL
		2013/6/7（治験 46 日目，治験薬の最終投与後 18 日目），被験者は下肢の浮腫を主訴に治験担当医師に受診した。体重または血中 BNP の増加は認められなかったが，血中アミラーゼが上昇した。2013/6/7（治験薬の最終投与後 18 日目）の腹部 CT では軽度の膵腫大がみられ，急性膵炎が示唆されたことから，被験者は緊急入院した。脱水のリスクを考慮して，利尿薬は処方されなかった。すべての経口薬は同日に中止された。2013/6/10（治験薬の最終投与後 21 日目），アミラーゼが正常値に回復した。被験者は 2013 年 5 月中旬に自宅で転倒して以来，疼痛に苦しんでおり，精密検査を希望した。2013/6/17（治験薬の最終投与後 28 日目）の検査では L4 の圧迫骨折が認められ，一方で急性膵炎は回復したと判断された。被験者は腰椎圧迫骨折［2013/5/15（治験 23 日目）発症］と診断された。 2013/7/5（治験薬の最終投与後 46 日目），被験者は圧迫骨折のリハビリテーションのために他病院に転院した。2013/9/24（治験薬の最終投与後 127 日目），脱水は回復した。2013/11/2（治験薬の最終投与後 166 日目），被験者はメシチリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）肺炎のために治験担当医師の病院に入院し，vancomycin hydrochloride が処方された。2013/11/23（治験薬の最終投与後 187 日目），被験者は退院した。2014/3/22（治験薬の最終投与後 306 日目），MRSA 肺炎が再発し，vancomycin hydrochloride で治療された。2014/4/9（治験薬の最終投与後 324 日目），被験者は退院した。2014/4/20（治験薬の最終投与後 335 日目），新たに MRSA 肺炎が発症し，そのために入院した。vancomycin hydrochloride により治療され，被験者は 2014/5/15（治験薬の最終投与後 360 日目）に退院した。 2014/6/1（治験薬の最終投与後 377 日目），被験者は MRSA 肺炎および非結核性抗酸菌肺炎の悪化により再入院した。被験者は clarithromycin，moxifloxacin，linezolid および vancomycin hydrochloride により治療された。2014/7/19（治験薬の最終投与後 425 日目），被験者はリハビリテーションのために他病院を紹介された。2014/9/14（治験薬の最終投与後 482 日目），被験者は退院した。2014/9/30（治験薬の最終投与後 498 日目），被験者は再び MRSA 肺炎を発症し，病院に搬送された。しかし，抗菌薬は投与されず，経過観察された。その後，発熱は低下し，被験者の状態は安定してきた。 2014/10/14（治験薬の最終投与後 512 日目），被験者は再び発熱を来たし，誤嚥性肺炎の疑いで ampicillin sodium/sulbactam sodium が投与された。2014/10/14（治験薬の最終投与後 512 日目），被験者の状態は日常生活の活動が十分にできる程度まで回復したことから，被験者の腰椎圧迫骨折は回復したと判断した。2014/10/27（治験薬の最終投与後 525 日目），被験者は誤嚥性肺炎の疑いから回復し，退院した。2014/12/3（治験薬の最終投与後 562 日目），被験者は発熱（体温 38℃台）および呼吸困難を伴う細菌性肺炎のために再入院した。tazobactam/piperacillin が投与された。2014/12/27（治験薬の最終投与後 586 日目），被験者は細菌性肺炎から回復し，退院した。最後の退院後，被験者の体温はおよそ 37.1℃が続いたが，SpO_2 は 97～98%（酸素：1 L/分）が維持され，食欲は良好であった。 2015/1/2（治験薬の最終投与後 592 日目），被験者は食欲不振を発現した。2015/1/3（治験薬の最終投与後 593 日目），発熱（38.9℃）が認められ，治験担当医師の診察を受けて入院した。2015/1/7（治験薬の最終投与後 597 日目），被験者は誤嚥性肺炎の判断で入院したときに投与された tazobactam/piperacillin に反応しなかった。喀痰検査の結果は *Klebsiella pneumoniae* 陽性で，meropenem により治療された。 2015/1/16（治験薬の最終投与後 606 日目），呼吸状態が改善したとして meropenem の使用が中止された。2015/1/19（治験薬の最終投与後 609 日目），炎症反応の再燃（症状不明）が認められ，喀痰検査では MRSA が検出されて，さらに浸潤影の悪化が認められた。MRSA 肺炎に対する治療として vancomycin hydrochloride が再			

		び開始された。 2015/2/12（治験薬の最終投与後 633 日目），固形食が再導入されたとき，被験者は発熱を起こして，誤嚥性肺炎が疑われた。2015/3/8（治験薬の最終投与後 657 日目），vancomycin hydrochloride による 4 週間の治療後，被験者は回復し，炎症反応増加および肺炎再燃なしに退院した。 2015/3/17（治験 694 日目，治験薬の最終投与後 666 日目），被験者は発熱（38.0℃）および咳嗽を主訴として治験担当医師を受診した。SpO_2 は 70%に低下しており，チアノーゼが発現した。2015/3/17（治験薬の最終投与後 666 日目）の血液検査では，WBC 7000/mm^3（基準値：3900～9800/mm^3）および CRP 21.6 mg/dL（基準値：<0.2 mg/dL）であった。胸部 X 線は肺上部に浸潤影が認められた。被験者は肺炎のため入院した。被験者は，2015/3/8（治験薬の最終投与後 657 日目）から自宅で嚥下補助食を 3 度摂取していたが，これらの食物を食べ尽し，2015/3/16（治験薬の最終投与後 665 日目）の昼食から粥に切り替え，その後，誤嚥性肺炎が疑われた。喀痰のグラム染色では腸内グラム陰性桿菌が認められた。*Pseudomonas aeruginosa* および *Klebsiella pneumoniae* を考慮して，meropenem が再投与された。 2015/3/18（治験薬の最終投与後 667 日目），喀痰のグラム染色でグラム陰性桿菌の量の減少が認められ，meropenem が継続された。日中，酸素 1.5 L がカニューレを介して投与された。17:00，被験者の体温が 38.7℃に上昇し，SpO_2 がおよそ 90%であった。酸素 2 L が開始され，SpO_2 が 95%に上昇した。誤嚥性肺炎が強く疑われ，経口薬の服用に ED チューブが用いられた。2015/3/19（治験薬の最終投与後 668 日目），酸素使用時には SpO_2 がおよそ 94%～96%になるが，一時的に SpO_2 は 90%台に低下した。被験者の体温は 37℃台であった。痰を排出するために，被験者自身がサージカルマスクを動かすため，テープで固定した。口呼吸で SpO_2 が 94%～97%に上昇した。21:00 前，被験者は quetiapine fumarate を経口投与された。 2015/3/20（治験薬の最終投与後 669 日目），1:00，被験者はいびきをかいて寝ており，起こしても目覚めなかった。被験者は口呼吸で SpO_2 が 90%であった。口にカニューレが固定され，SpO_2 が 90%台後半に上昇した。5:00，SpO_2 が再び低下し，呼吸の低下が認められた。バッグ換気が開始され，その時点で心拍数がおよそ 30 bpm に減少した。呼吸で気道の分泌物を吸引できなかった。被験者の家族が「蘇生拒否」を要望したため，バッグ換気はリザーバーマスクに取り換えられた。被験者は自発呼吸できず，心拍数は徐々に低下した。2015/3/20（治験薬の最終投与後 669 日目），6:00，被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。 治験担当医師の意見では，脱水は利尿薬が原因であり，治験薬（エプレレノン），併用薬あるいは臨床試験の処置に関連しなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，脱水はおそらく高齢被験者への利尿薬による心不全治療の結果であり，エプレレノンまたは臨床試験の処置に関連しないと評価した。 治験担当医師の意見では，エプレレノンが各事象を誘発した可能性について，急性膵炎は極めて低く，急性膵炎とエプレレノンの因果関係はないと判断した。また，腰椎圧迫骨折は偶発的な発症であり，加齢に伴う筋力低下に起因するリスク上昇の結果が原因で，腰椎圧迫骨折とエプレレノンの因果関係は否定できた。これらの事象と併用薬あるいは臨床試験の処置とも関連はなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，脊椎骨折は転倒に起因しており，エプレレノンとは関連がなく，また急性膵炎はエプレレノンと妥当な時間的関連性がないと結論した。 治験担当医師の意見では，被験者はエプレレノン開始前に気管支拡張症および肺非定型抗酸菌症による呼吸不全を発症しており，また被験者は MRSA 肺炎および誤嚥性肺炎による数回の入院を来たし，さらに被験者は心機能低下の高リスク患者であった。被験者が抗菌薬の投与を受けたとき，肺炎は悪化し，さらに誤嚥性肺炎が発症して，被験者は死亡した。症状は偶発的な感染症で，エプレレノン中止から 1.5 年以上が経過しており，治験担当医師は MRSA 肺炎とエプレレノンの因果関係はないと評価し，併用薬または臨床試験の処置にも関連しないと判断した。 提供された情報に基づき，治験依頼者は，妥当な時間的連続性に欠けることから，致死性 MRSA 肺炎がエプレレノンと関連する合理的な可能性がなく，本事象と臨床試験の処置とも関連がないと評価できると結論した。
	死因	肺炎
	因果関係（治験担当医師の見解）	脱水：治験薬との因果関係なし 腰椎骨折：治験薬との因果関係なし 急性膵炎：治験薬との因果関係なし ブドウ球菌性肺炎：治験薬との因果関係なし

	因果関係（治験依頼者の見解）	脱水：治験薬との因果関係なし 腰椎骨折：治験薬との因果関係なし 急性膵炎：治験薬との因果関係なし ブドウ球菌性肺炎：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，拡張型心筋症，非結核性肺抗酸菌症，便秘，不眠症，湿疹，過敏症体質なし
	併用薬	trichlormethiazide, furosemide, enalapril maleate, bisoprolol fumarate, zolpidem tartrate, clarithromycin, sitafloxacin, lansoprazole, hydrocortisone / oxytetracycline hydrochloride, heparinoid, senna leaf, pimobendan, triazolam, spironolactone, quetiapine fumarate, soldem 3A, estazolam, glycerol, hydrocortisone acetate, risperidone, sennoside A+B, sodium picosulfate, solita-T1

5.4.16. 被験者番号：10451001（プラセボ群）

<table>
<tr><td>被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語</td><td>AER# 2011139228：肺炎
AER# 2012118201：心不全
AER# 2012189519：胆嚢炎</td></tr>
<tr><td></td><td>投与群</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>10451001
日本人
男・69 歳</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2011/4/4（治験 7 日前）にインフォームド・コンセントに署名し，スクリーニング検査が実施された。治験薬（プラセボ）の投与は，2011/4/11（治験 1 日目）に 25 mg の 1 日 1 回（QD）投与で開始され，その後，2011/5/10（治験 30 日目）から 2012/9/21（治験 530 日目）まで，および 2012/10/23（治験 562 日目）から 2013/4/4（治験 725 日目）まで 50 mg QD 投与に増量され，投与が行われた。
2011/6/20（治験 71 日目），鼻汁および咽頭痛を訴えた。2011/6/22（治験 73 日目），湿性咳嗽および発熱（体温は不明）が出現した。2011/6/23（治験 74 日目），症状が改善しなかったため，被験者は外来患者として来院し，同日に行われた血液検査の結果は以下の通りであった。

<table>
<tr><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>血中カリウム</td><td>4.3 mEq/L</td><td>3.5～4.8 mEq/L</td></tr>
<tr><td>C-反応性蛋白（CRP）</td><td>6.9 mg/dL</td><td>< 0.4 mg/dL</td></tr>
<tr><td>血中尿素窒素（BUN）</td><td>20 mg/dL</td><td>8～18 mg/dL</td></tr>
<tr><td>血中クレアチニン</td><td>0.90 mg/dL</td><td>0.6～1.1 mg/dL</td></tr>
<tr><td>血中ナトリウム</td><td>134 mEq/L</td><td>139～148 mEq/L</td></tr>
<tr><td>白血球数（WBC）</td><td>9200 /mm^3</td><td>3600～9700 /mm^3</td></tr>
</table>

被験者は肺炎と診断され，入院した。被験者に 2011/6/23（治験 74 日目）から 2011/6/27（治験 78 日目）まで，ceftriaxone sodium，bromhexine hydrochloride（0.2% 吸入液）および酸素の投与が行われ，その後，被験者の状態は安定した。2011/6/29（治験 80 日目）の血液検査の結果より，改善傾向が認められ（検査結果は下記の表に記載），2011/6/30（治験 81 日目），被験者は退院した。bromhexine hydrochloride の投与は退院するまで継続された。2011/7/11（治験 92 日目），被験者は外来診療部を訪れ，被験者の状態は安定化していたため，肺炎は回復したと判断された。
本事象の発生中，治験薬（プラセボ）の投与量は変更されなかった。
2011/6/24（治験 75 日目）から 2011/7/11（治験 92 日目）までの関連する臨床検査結果を以下に要約した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2011/6/24
（治験 75 日目）</td><td>血中クレアチニン</td><td>0.87 mg/dL</td><td>0.6～1.1 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2011/6/24
（治験 75 日目）</td><td>BUN</td><td>21 mg/dL</td><td>8～18 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2011/6/24
（治験 75 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>4.2 mEq/L</td><td>3.5～4.8 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2011/6/24
（治験 75 日目）</td><td>WBC</td><td>5000 /mm^3</td><td>3600～9700 /mm^3</td></tr>
<tr><td>2011/6/24
（治験 75 日目）</td><td>血中ナトリウム</td><td>139 mEq/L</td><td>139～148 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2011/6/24
（治験 75 日目）</td><td>CRP</td><td>12.2 mg/dL</td><td>< 0.4 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2011/6/27
（治験 78 日目）</td><td>CRP</td><td>2.4 mg/dL</td><td>< 0.4 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2011/6/27
（治験 78 日目）</td><td>BUN</td><td>17 mg/dL</td><td>8～18 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2011/6/27
（治験 78 日目）</td><td>血中ナトリウム</td><td>136 mEq/L</td><td>139～148 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2011/6/27
（治験 78 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>4.1 mEq/L</td><td>3.5～4.8 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2011/6/27
（治験 78 日目）</td><td>血中クレアチニン</td><td>0.75 mg/dL</td><td>0.6～1.1 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2011/6/27
（治験 78 日目）</td><td>WBC</td><td>5000 /mm^3</td><td>3600～9700 /mm^3</td></tr>
<tr><td>2011/6/29
（治験 80 日目）</td><td>CRP</td><td>1.0 mg/dL</td><td>< 0.4 mg/dL</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		2011/6/29（治験 80 日目）	血中カリウム	3.9 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2011/6/29（治験 80 日目）	血中クレアチニン	0.78 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2011/6/29（治験 80 日目）	血中ナトリウム	137 mEq/L	139～148 mEq/L
		2011/6/29（治験 80 日目）	BUN	18 mg/dL	8～18 mg/dL
		2011/6/29（治験 80 日目）	WBC	5300 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2011/7/11（治験 92 日目）	CRP	0.1 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2011/7/11（治験 92 日目）	血中カリウム	4.4 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2011/7/11（治験 92 日目）	血中クレアチニン	0.89 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2011/7/11（治験 92 日目）	BUN	22 mg/dL	8～18 mg/dL
		2011/7/11（治験 92 日目）	血中ナトリウム	141 mEq/L	139～148 mEq/L
		2011/7/11（治験 92 日目）	WBC	5000 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/5/14（治験 400 日目），被験者は咳嗽および痰を発現した。2012/5/15（治験 401 日目），被験者に労作時の呼吸困難が認められた。胸部 X 線の結果より，肺うっ血が認められ，肺炎の可能性は否定された。被験者は心不全が悪化したと診断され［発症日時：2012/5/15（治験 401 日目）］，入院した。経口併用薬は継続されたが，感冒の症状に対して抗生物質が使用される可能性を考慮して warfarin は中止された。2012/5/16（治験 402 日目），呼吸困難は緩解した。喀痰培養の結果より，モラクセラ属の細菌が検出された。血液検査の結果より，WBC 増加（10000 /mm^3，基準値：3600～9700 /mm^3）および CRP 増加（8.5 mg/dL，基準値：0.4 mg/dL 未満）が認められた。著しい炎症反応が認められ，azithromycin hydrate の投与が開始された。2012/5/17（治験 403 日目），血圧が低下傾向を示したため losartan potassium の投与は中止された。2012/5/18（治験 404 日目）より，呼吸器の異常は回復し，酸素投与量は減量された。2012/5/19（治験 405 日目）に実施された胸部 X 線の結果より，胸水のわずかな増加が認められたが，被験者の呼吸器系には何も影響が認められなかった。血液検査の結果より改善傾向が認められたため，azithromycin hydrate の投与は中止された。 2012/5/21（治験 407 日目），胸部 X 線の結果より，呼吸困難の改善は認められず，被験者の呼吸状態に臨床的に意味のある変化は何も認められなかった。 azithromycin hydrate の中止後も，WBC および CRP の値は改善した。プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）がかなり低下していると判断されたため，warfarin potassium（3 mg/日）の投与が再開され，heparin（詳細は不明）の投与が並行して開始された。2012/5/22（治験 408 日目），被験者の体重が増加したため，furosemide（5 mg）の IV 投与が行われた。2012/5/24（治験 410 日目），被験者は肋骨下の疼痛を訴えた。虚血性心疾患が疑われ，心電図（ECG）検査が実施されたが，臨床的に意味のある変化は認められなかった。2012/5/25（治験 411 日目），血圧（80～100/50～– 70 mmHg）を安定化させるために losartan potassium（25 mg/日）の投与が開始された。PT-INR が 2.07 へ増加したため，heparin の投与が中止された。 2012/5/26（治験 412 日目），胸部 X 線の結果より，胸水の傾向の増加が認められた。被験者の体重が 2012/5/25（治験 411 日目）の結果と比べてさらに増加傾向を示したため，furosemide の投与量が増量された。2012/5/27（治験 413 日目），尿量が増加し，被験者の体重は減少した。呼吸器の状態は安定していた。2012/5/28（治験 414 日目），胸部 X 線の結果より，胸水の改善が認められ，呼吸器の状態は安定状態を保っていた。2012/5/24（治験 410 日目）から認められた心窩部痛に対して上部消化管内視鏡検査が実施され，慢性胃炎が認められたため，famotidine は lansoprazole に切り替えられた。2012/5/29（治験 415 日目），被験者の状態は安定していると判断され，同日，被験者は退院した。 2012/5/15（治験 401 日目）から 2012/5/29（治験 415 日目）までの関連する臨床検査結果を以下に要約した。				

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/5/15（治験 401 日目）	血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）	1347 pg/mL	不明
2012/5/15（治験 401 日目）	WBC	10400 /mm^3	3600～9700 /mm^3
2012/5/15（治験 401 日目）	BUN	23 mg/dL	8～18 mg/dL
2012/5/15（治験 401 日目）	血中ビリルビン	2.6 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
2012/5/15（治験 401 日目）	血中クロール	100 mEq/L	101～110 mEq/L
2012/5/15（治験 401 日目）	血中ナトリウム	138 mEq/L	139～148 mEq/L
2012/5/15（治験 401 日目）	血中カリウム	4.0 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
2012/5/15（治験 401 日目）	血中クレアチニン	0.96 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2012/5/15（治験 401 日目）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）	17 IU/L	13～38 IU/L
2012/5/15（治験 401 日目）	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）	15 IU/L	6～37 IU/L
2012/5/16（治験 402 日目）	CRP	8.5 mg/dL	< 0.4 mg/dL
2012/5/16（治験 402 日目）	WBC	10000 /mm^3	3600～9700 /mm^3
2012/5/16（治験 402 日目）	BUN	18 mg/dL	8～18 mg/dL
2012/5/16（治験 402 日目）	血中クレアチニン	0.91 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2012/5/16（治験 402 日目）	血中クロール	98 mEq/L	101～110 mEq/L
2012/5/16（治験 402 日目）	血中カリウム	3.9 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
2012/5/16（治験 402 日目）	血中ナトリウム	135 mEq/L	139～148 mEq/L
2012/5/16（治験 402 日目）	血中ビリルビン	3.5 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
2012/5/16（治験 402 日目）	ALT	11 IU/L	6～37 IU/L
2012/5/16（治験 402 日目）	AST	15 IU/L	13～38 IU/L
2012/5/17（治験 403 日目）	CRP	11.8 mg/dL	< 0.4 mg/dL
2012/5/17（治験 403 日目）	BUN	18 mg/dL	8～18 mg/dL
2012/5/17（治験 403 日目）	WBC	7800 /mm^3	3600～9700 /mm^3
2012/5/17（治験 403 日目）	血中ビリルビン	2.8 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
2012/5/17（治験 403 日目）	血中クロール	96 mEq/L	101～110 mEq/L
2012/5/17（治験 403 日目）	血中クレアチニン	0.85 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2012/5/17（治験 403 日目）	血中カリウム	3.5 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
2012/5/17（治験 403 日目）	血中ナトリウム	135 mEq/L	139～148 mEq/L
2012/5/17（治験 403 日目）	ALT	10 IU/L	6～37 IU/L
2012/5/17（治験 403 日目）	AST	16 IU/L	13～38 IU/L
2012/5/19（治験 405 日目）	血中クロール	98 mEq/L	101～110 mEq/L

		2012/5/19（治験 405 日目）	ALT	13 IU/L	6～37 IU/L
		2012/5/19（治験 405 日目）	AST	19 IU/L	13～38 IU/L
		2012/5/19（治験 405 日目）	CRP	4.6 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/5/19（治験 405 日目）	WBC	4700 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/5/19（治験 405 日目）	BUN	14 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/5/19（治験 405 日目）	血中カリウム	3.8 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/5/19（治験 405 日目）	血中ビリルビン	1.2 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2012/5/19（治験 405 日目）	血中ナトリウム	137 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/5/19（治験 405 日目）	血中クレアチニン	0.77 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/5/21（治験 407 日目）	血中ナトリウム	136 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/5/21（治験 407 日目）	血中クロール	99 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/5/21（治験 407 日目）	血中カリウム	4.8 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/5/21（治験 407 日目）	血中クレアチニン	0.79 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/5/21（治験 407 日目）	WBC	4700 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/5/21（治験 407 日目）	CRP	2.1 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/5/21（治験 407 日目）	BUN	14 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/5/21（治験 407 日目）	AST	18 IU/L	13～38 IU/L
		2012/5/21（治験 407 日目）	ALT	13 IU/L	6～37 IU/L
		2012/5/21（治験 407 日目）	血中ビリルビン	1.3 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2012/5/23（治験 409 日目）	ALT	16 IU/L	6～37 IU/L
		2012/5/23（治験 409 日目）	AST	19 IU/L	13～38 IU/L
		2012/5/23（治験 409 日目）	血中ビリルビン	1.1 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2012/5/23（治験 409 日目）	WBC	6400 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/5/23（治験 409 日目）	CRP	1.2 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/5/23（治験 409 日目）	BUN	22 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/5/23（治験 409 日目）	血中ナトリウム	138 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/5/23（治験 409 日目）	血中カリウム	4.3 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/5/23（治験 409 日目）	血中クレアチニン	0.95 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/5/23（治験 409 日目）	血中クロール	97 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/5/25（治験 411 日目）	CRP	1.0 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/5/25（治験 411 日目）	WBC	6300 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/5/25（治験 411 日目）	BUN	28 mg/dL	8～18 mg/dL

		2012/5/25（治験 411 日目）	血中クレアチニン	0.96 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/5/25（治験 411 日目）	血中カリウム	4.4 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/5/25（治験 411 日目）	血中クロール	98 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/5/25（治験 411 日目）	血中ナトリウム	137 mEq/L	139～148 mEq/L

2012/5/31（治験 417 日目），労作性呼吸困難が再発した。2012/6/6（治験 423 日目），被験者は呼吸困難がひどくなったため治験実施施設を訪れ，心不全のため再入院した。下肢の浮腫の悪化が認められたが，胸部 X 線の結果からは臨床的に意味のある変化は何も認められなかった。被験者の呼吸器の状態が安定していたため，2012/6/8（治験 425 日目）に酸素吸入が中止された。下肢の浮腫は改善した。2012/6/9（治験 426 日目），pimobendan の投与量は増量された。2012/6/9（治験 426 日目）時点で，被験者の日常活動は増加しており，呼吸困難はもはや認められなかった。被験者の状態は安定化したため，2012/6/12（治験 429 日目），被験者は退院した。2012/6/18（治験 435 日目）の通常の来院時，被験者の状態は安定していた。2012/7/9（治験 456 日目），被験者は労作時の呼吸困難を訴えた。胸部 X 線の結果より，両側性の胸水が認められたため，furosemide の投与量が増量された。2012/7/27（治験 474 日目），被験者は膵臓領域の周辺に鈍い腹痛を発現したが，悪心または嘔吐，便秘または下痢は認められなかった。2012/8/3（治験 481 日目），腹痛は悪化した。腹部の超音波検査診断の結果からは腹痛の原因は特定されなかったが，WBC および CRP がぞれぞれ 14800 /mm^3 および 2.8 mg/dL に増加していたため，被験者は入院した。腹部の CT スキャン検査の結果からは，何も異常は認められなかった。被験者は断食状態であったため，IV 補液の投与が行われた。2012/8/4（治験 482 日目），腹痛は改善傾向が認められ，腹鳴音が確認され，触診では何も異常は認められなかった。2012/8/4（治験 482 日目）の胸部 X 線の結果からは明らかな肺うっ血は認められなかったため，furosemide の投与量は減量された。上部消化管内視鏡検査が行われたが，2012/5/28（治験 414 日目）に行われた検査結果と比べて，臨床的に意味のある変化は何も認められなかった。慢性胃炎の診断が下された。2012/8/7（治験 485 日目），被験者の回復が認められたため，被験者の食事は流動食からゼリー状の米のおかゆに変更された。被験者の食欲は良好で，腹痛の訴えは認められなかった。PT-INR の延長（3.81）は断食が原因である可能性があったため，2012/8/7（治験 485 日目），warfarin の投与は保留された。2012/8/8（治験 486 日目），腹部 X 線検査の結果，異常所見は認められなかった。被験者の食事は流動食より柔らかな食事に変更された。被験者の食欲は良好のままであり，腹痛は全く報告されなかった。2012/8/11（治験 489 日目），PT-INR が 2.49 であったため，warfarin（3 mg）の投与が再開された。入院後，好酸球増加症が継続したため，好酸球性の小腸炎が疑われ，便の検査が実施された。2012/8/11（治験 489 日目），寄生虫に対する便の検査の結果からは何も所見が認められず，好酸球増加症は変わらず継続した。2012/8/11（治験 489 日目），腹痛は鎮静したため，被験者は退院した。2012/5/31（治験 417 日目）から 2012/8/11（治験 489 日目）までに実施された臨床検査結果を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/6/6（治験 423 日目）	WBC	5300 /mm^3	3600～9700 /mm^3
2012/6/6（治験 423 日目）	BNP	1461.3 pg/mL	不明
2012/6/6（治験 423 日目）	BUN	28 mg/dL	8～18 mg/dL
2012/6/6（治験 423 日目）	血中ナトリウム	137 mEq/L	139～148 mEq/L
2012/6/6（治験 423 日目）	血中クロール	99 mEq/L	101～110 mEq/L
2012/6/6（治験 423 日目）	血中クレアチニン	0.88 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2012/6/6（治験 423 日目）	血中カリウム	4.7 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
2012/6/6（治験 423 日目）	ALT	25 IU/L	6～37 IU/L

		2012/6/6（治験 423 日目）	血中ビリルビン	1.6 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2012/6/6（治験 423 日目）	AST	32 IU/L	13～38 IU/L
		2012/6/18（治験 435 日目）	血中カリウム	4.0 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/6/18（治験 435 日目）	血中クレアチニン	0.88 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/6/18（治験 435 日目）	血中ナトリウム	139 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/6/18（治験 435 日目）	WBC	5400 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/6/18（治験 435 日目）	BUN	25 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/6/18（治験 435 日目）	血中ビリルビン	1.5 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2012/6/18（治験 435 日目）	ALT	17 IU/L	6～37 IU/L
		2012/6/18（治験 435 日目）	AST	21 IU/L	13～38 IU/L
		2012/7/9（治験 456 日目）	BUN	22 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/7/9（治験 456 日目）	血中クレアチニン	0.94 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/8/3（治験 481 日目）	ALT	14 IU/L	6～37 IU/L
		2012/8/3（治験 481 日目）	血中乳酸脱水素酵素（LDH）	199 IU/L	100～210 IU/L
		2012/8/3（治験 481 日目）	血中アルカリホスファターゼ（ALP）	389 IU/L	103～300 IU/L
		2012/8/3（治験 481 日目）	AST	17 IU/L	13～38 IU/L
		2012/8/3（治験 481 日目）	アミラーゼ	46 IU/L	33～120 IU/L
		2012/8/3（治験 481 日目）	血中ナトリウム	134 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/8/3（治験 481 日目）	WBC	14800 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/8/3（治験 481 日目）	BUN	24 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/8/3（治験 481 日目）	CRP	2.8 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/8/3（治験 481 日目）	血中カリウム	4.0 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/8/3（治験 481 日目）	血中クレアチニン	0.99 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/8/3（治験 481 日目）	ヘモグロビン	13.1 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/8/6（治験 484 日目）	血中クレアチニン	0.95 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/8/6（治験 484 日目）	血中カリウム	3.6 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/8/6（治験 484 日目）	CRP	1.0 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/8/6（治験 484 日目）	ALT	11 IU/L	6～37 IU/L
		2012/8/6（治験 484 日目）	ALP	305 IU/L	103～300 IU/L
		2012/8/6（治験 484 日目）	AST	23 IU/L	13～38 IU/L
		2012/8/6（治験 484 日目）	好酸球	74.5%	0.4%～7.8%
		2012/8/6（治験 484 日目）	血中ナトリウム	134 mEq/L	139～148 mEq/L

		2012/8/6（治験 484 日目）	BUN	17 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/8/6（治験 484 日目）	WBC	13100 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/8/6（治験 484 日目）	ヘモグロビン	13.7 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/8/8（治験 486 日目）	ALT	13 IU/L	6～37 IU/L
		2012/8/8（治験 486 日目）	AST	23 IU/L	13～38 IU/L
		2012/8/8（治験 486 日目）	ALP	308 IU/L	103～300 IU/L
		2012/8/8（治験 486 日目）	血中ナトリウム	133 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/8/8（治験 486 日目）	CRP	0.5 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/8/8（治験 486 日目）	WBC	11400 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/8/8（治験 486 日目）	ヘモグロビン	13.6 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/8/8（治験 486 日目）	好酸球	68.0%	0.4%～7.8%
		2012/8/8（治験 486 日目）	BUN	15 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/8/8（治験 486 日目）	血中クレアチニン	0.87 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/8/8（治験 486 日目）	血中カリウム	4.0 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/8/10（治験 488 日目）	WBC	12100 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/8/10（治験 488 日目）	ヘモグロビン	13.0 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/8/10（治験 488 日目）	好酸球	72.5%	0.4%～7.8%
		2012/8/10（治験 488 日目）	血中クレアチニン	0.87 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/8/10（治験 488 日目）	CRP	0.3 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/8/10（治験 488 日目）	BUN	21 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/8/10（治験 488 日目）	血中ナトリウム	134 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/8/10（治験 488 日目）	血中カリウム	4.0 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/8/10（治験 488 日目）	ALT	14 IU/L	6～37 IU/L
		2012/8/10（治験 488 日目）	AST	22 IU/L	13～38 IU/L
		2012/8/10（治験 488 日目）	ALP	303 IU/L	103～300 IU/L
		2012/8/20（治験 498 日目），被験者は労作時の呼吸困難を訴えたが，心エコー検査の結果からは臨床的に意味のある変化は何も認められなかった。被験者は食事の際にいくらかの腹痛が認められただけであった。2012/8/25（治験 503 日目），被験者は腹痛が持続したために治験実施施設を訪れた。呼吸困難は悪化し，酸素飽和度（SpO_2）の低下（95%以下）が認められた。それゆえ被験者は心不全が悪化したと診断されて再入院し，禁食，安静および 2 L の酸素吸入により経過が観察された。 2012/8/26（治験 504 日目），呼吸困難の症状は軽減した。2012/8/25（治験 503 日目）の PT-INR が 3.33 に増加したため，warfarin potassium の投与量は 2 mg/日に減量された。2012/8/27（治験 505 日目），安静時および酸素吸入時の被験者の呼吸は安定していた。禁食中に被験者は腹痛を訴えなかった。心臓再同調療法 - 除細動器の検査が行われたが，10 回連続の非持続性の心室性頻脈が認められた以外には何も異常は認められなかった。2012/8/28（治験 506 日目），食事の摂取が再開				

され，被験者の食欲は良好であった。2012/8/28（治験 506 日目），PT-INR がさらに増加したため，warfarin の投与は中止された。
2012/8/30（治験 508 日目），寄生虫に対する便の検査の結果は陰性のままであった。2012/8/31（治験 509 日目），理学療法の結果，状態は安定した。2012/9/1（治験 510 日目），尿量が減少したが，自覚症状は認められなかった。2012/9/2（治験 511 日目），ECG 検査の結果より，心室性期外収縮（PVC）が何度も認められた。血圧の低下に伴って，被験者の体重は入院時の値と比べて 2.9 kg 減少した。被験者に carbohydrates/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate の溶液の投与および magnesium sulfate hydrate の IV 投与が追加で行われた。furosemide の投与量は減量された。2012/9/4（治験 513 日目），血圧は低下した。自覚症状がなく，状態が安定していたため，酸素吸入量は 1 L に減量された。2012/9/5（治験 514 日目），lansoprazole の投与は中止されたが，PT-INR が 1.39 に減少したため，warfarin の投与が 3 mg/日で再開された。2012/9/5（治験 514 日目）時点で，好酸球増加症は継続していた。好酸球増加症が腹痛に関与している可能性を調査し，腹痛の原因を特定するために骨髄穿刺が実施された。同日，好酸球増加症の原因は薬剤である疑いがあったため，lansoprazole の投与が中止された。2012/9/6（治験 515 日目），慢性胃炎に対する lansoprazole の投与は famotidine 10 mg の 1 日 2 回（BID）経口投与に切り替えられた。酸素吸入は中止された。被験者は安定し自覚症状も認められなかった。2012/9/8（治験 517 日目），血圧がさらに低下した（値は不明）。被験者は腹痛を含め消化器症状を訴えなかった。被験者の状態は安定したままであり，リハビリテーションが継続された。2012/9/8（治験 517 日目），被験者は退院し，furosemide の投与量を増加した処方が行われた。プラセボの投与は変更されず継続された。2012/8/12（治験 490 日目）から 2012/9/8（治験 517 日目）までの臨床検査結果を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/8/14（治験 492 日目）	LDH	249 IU/L	100～210 IU/L
2012/8/14（治験 492 日目）	AST	20 IU/L	13～38 IU/L
2012/8/14（治験 492 日目）	ALP	377 IU/L	103～300 IU/L
2012/8/14（治験 492 日目）	ALT	15 IU/L	6～37 IU/L
2012/8/14（治験 492 日目）	BUN	22 mg/dL	8～18 mg/dL
2012/8/14（治験 492 日目）	好酸球	68.5%	0.4%～7.8%
2012/8/14（治験 492 日目）	血中カリウム	4.1 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
2012/8/14（治験 492 日目）	ヘモグロビン	14.0 g/dL	13.2～16.9 g/dL
2012/8/14（治験 492 日目）	WBC	14600 /mm^3	3600～9700 /mm^3
2012/8/14（治験 492 日目）	CRP	0.3 mg/dL	< 0.4 mg/dL
2012/8/14（治験 492 日目）	血中クレアチニン	1.00 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2012/8/14（治験 492 日目）	血中ナトリウム	138 mEq/L	139～148 mEq/L
2012/8/25（治験 503 日目）	ALT	15 IU/L	6～37 IU/L
2012/8/25（治験 503 日目）	AST	21 IU/L	13～38 IU/L
2012/8/25（治験 503 日目）	ALP	396 IU/L	103～300 IU/L
2012/8/25（治験 503 日目）	LDH	217 IU/L	100～210 IU/L
2012/8/25（治験 503 日目）	血中ビリルビン	1.1 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
2012/8/25（治験 503 日目）	血中クレアチニン	0.86 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2012/8/25（治験 503 日目）	WBC	10800 /mm^3	3600～9700 /mm^3

		2012/8/25（治験 503 日目）	ヘモグロビン	13.2 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/8/25（治験 503 日目）	BUN	23 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/8/25（治験 503 日目）	CRP	0.5 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/8/25（治験 503 日目）	BNP	1786.3 pg/mL	不明
		2012/8/25（治験 503 日目）	血中カリウム	4.1 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/8/25（治験 503 日目）	血中ナトリウム	136 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/8/25（治験 503 日目）	血中クロール	99 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/8/27（治験 505 日目）	BUN	21 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/8/27（治験 505 日目）	血中ナトリウム	129 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/8/27（治験 505 日目）	血中カリウム	3.5 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/8/27（治験 505 日目）	血中クレアチニン	0.85 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/8/27（治験 505 日目）	CRP	0.5 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/8/27（治験 505 日目）	好酸球	64.0%	0.4%～7.8%
		2012/8/27（治験 505 日目）	WBC	8500 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/8/27（治験 505 日目）	ヘモグロビン	12.4 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/8/27（治験 505 日目）	ALP	284 IU/L	103～300 IU/L
		2012/8/27（治験 505 日目）	AST	17 IU/L	13～38 IU/L
		2012/8/27（治験 505 日目）	LDH	176 IU/L	100～210 IU/L
		2012/8/27（治験 505 日目）	ALT	12 IU/L	6～37 IU/L
		2012/8/28（治験 506 日目）	血中クロール	93 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/8/28（治験 506 日目）	CRP	0.4 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/8/28（治験 506 日目）	ヘモグロビン	12.5 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/8/28（治験 506 日目）	好酸球	52.0%	0.4%～7.8%
		2012/8/28（治験 506 日目）	WBC	7700 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/8/28（治験 506 日目）	血中ナトリウム	135 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/8/28（治験 506 日目）	血中カリウム	4.1 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/8/28（治験 506 日目）	血中クレアチニン	1.15 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/8/28（治験 506 日目）	BUN	36 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/8/29（治験 507 日目）	血中ナトリウム	135 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/8/29（治験 507 日目）	CRP	0.3 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/8/29（治験 507 日目）	血中カリウム	3.7 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/8/29（治験 507 日目）	血中クレアチニン	0.86 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL

		2012/8/29（治験 507 日目）	血中クロール	96 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/8/29（治験 507 日目）	ヘモグロビン	13.0 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/8/29（治験 507 日目）	好酸球	47.5%	0.4%～7.8%
		2012/8/29（治験 507 日目）	WBC	8200 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/8/29（治験 507 日目）	BUN	27 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/8/29（治験 507 日目）	AST	19 IU/L	13～38 IU/L
		2012/8/29（治験 507 日目）	ALT	11 IU/L	6～37 IU/L
		2012/8/29（治験 507 日目）	血中ビリルビン	1.2 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2012/9/5（治験 514 日目）	血中クレアチニン	0.80 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/9/5（治験 514 日目）	CRP	0.1 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/9/5（治験 514 日目）	血中ナトリウム	136 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/9/5（治験 514 日目）	血中カリウム	4.2 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/9/5（治験 514 日目）	血中クロール	98 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/9/5（治験 514 日目）	ヘモグロビン	12.7 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/9/5（治験 514 日目）	好酸球	63.5%	0.4%～7.8%
		2012/9/5（治験 514 日目）	WBC	8600 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/9/5（治験 514 日目）	BUN	19 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/9/5（治験 514 日目）	ALT	17 IU/L	6～37 IU/L
		2012/9/5（治験 514 日目）	AST	20 IU/L	13～38 IU/L
		2012/9/5（治験 514 日目）	血中ビリルビン	1.3 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2012/9/7（治験 516 日目）	CRP	0.1 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/9/7（治験 516 日目）	血中カリウム	4.0 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/9/7（治験 516 日目）	血中クレアチニン	0.76 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/9/7（治験 516 日目）	血中クロール	100 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/9/7（治験 516 日目）	ヘモグロビン	12.8 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/9/7（治験 516 日目）	WBC	7800 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/9/7（治験 516 日目）	BUN	14 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/9/7（治験 516 日目）	血中ナトリウム	137 mEq/L	139～148 mEq/L
		被験者は退院後にリハビリテーションを行った。腹痛に改善傾向が認められた。骨髄穿刺の結果からは，筋芽細胞の増加または異形成は認められず，血液疾患の可能性は否定された。好酸球は 34.0%であり，好酸球数増加は改善していなかった。2012/9/21（治験 530 日目），好酸球数増加との因果関係を判断するため，治験薬（プラセボ）の投与を保留することが決定された。2012/10/19（治験 558 日目），被験者に軽度の腹痛が認められた。好酸球は 17.0%であった。lansoprazole の投与中止後に好酸球数が減少したため，好酸球数増加の				

原因は薬物誘発性である可能性が疑われた。しかし，被験者は多数の薬剤を服用していたため，特異的な原因を特定することは困難であった。2012/10/5（治験 544 日目），被験者の体重は furosemide 40 mg/日の投与によりコントロールされていたが，2012/10/13（治験 552 日目）に体重増加が認められたため，被験者は 20 mg の furosemide の追加投与を開始した。リハビリテーション療法中の SpO_2 は不安定であり，さらに下肢浮腫の悪化が認められた。2012/10/19（治験 558 日目），被験者は倦怠感および息切れを訴えた。被験者の体重は furosemide の追加投与を行っても 46.5 kg のままであった。
2012/10/21（治験 560 日目），被験者は労作性呼吸困難を呈して救急外来を訪れた。2012/10/21（治験 560 日目），被験者は再入院となり，酸素の投与が行われた。一方，2012/10/21（治験 560 日目），併用薬である warfarin potassium および carvedilol の投与は中止された。2012/10/23（治験 562 日目），毎日のプラセボの投与が再開された。血栓症予防のため，2012/10/25（治験 564 日目）から 2012/11/12（治験 582 日目）まで，heparin sodium 点滴（5000 単位／日）の IV 投与が被験者に行われた。2012/10/26（治験 565 日目），被験者の呼吸の状態は安定しており，酸素の投与量は減量された。38°C の発熱が認められ，胸部 X 線の結果より，右下肺野に陰影が認められた。2012/10/27（治験 566 日目），発熱は 39°C に悪化した。頭痛に対して loxoprofen sodium の投与が行われ，感冒に対する治療として 2012/10/27（治験 566 日目）から 2012/11/12（治験 582 日目）まで，2 g/日の ceftriaxone sodium hydrate の IV 投与が行われた。WBC および CRP の結果より，著しい炎症反応が認められた。胸部 CT スキャン検査の結果より，右下葉に無気肺が認められた。2012/10/30（治験 569 日目），胸水が改善しなかったため，furosemide の投与量が増量された。ceftriaxone sodium hydrate の投与を毎日行ったにもかかわらず，発熱は改善せずに継続し，胸水および無気肺に対して陽圧喚起療法が行われた。2012/11/12（治験 582 日目），胸部 X 線結果の画像に基づき，無気肺および心不全の改善が認められた。warfarin potassium および carvedilol の投与が再開されたが，ceftriaxone sodium hydrate の IV 投与は中止された。
2012/11/13（治験 583 日目），咳嗽の訴えに対して benproperine phosphate の投与が開始された。感冒に対して 2012/11/16（治験 586 日目）から 2012/11/21（治験 591 日目）まで garenoxacin mesilate hydrate の投与が行われた。teprenone（150 mg/日）の投与および scopolamine butylbromide（20 mg/注射）の IV 投与が開始された。
2012/11/18（治験 588 日目），腹痛の改善が認められなかったため，buprenorphine hydrochloride（0.2 mg/注射）の IV 投与が行われた。2012/11/19（治験 589 日目），腹痛および食欲不振が継続したため，食事および飲料を禁止した状態で被験者の経過観察が行われた。血液検査の結果より，CRP の 4.1 mg/dL への増加が認められた。2012/11/19（治験 589 日目）の腹部 CT の結果より，胆嚢壁の肥厚が認められ，胆嚢炎が疑われた。胆嚢の拡大ははっきりとは認められなかったが，腹水は陽性であった。さらに同日の腹部の超音波検査の結果より，胆嚢炎が確認された。
2012/11/20（治験 590 日目），胆嚢炎のためと思われる腹痛に対して，sulbactam sodium/cefoperazone sodium（2 g/日）の投与が開始された。2012/11/21（治験 591 日目），被験者は食事を再開し，2012/11/24（治験 594 日目），warfarin（3 mg/日）の投与が再開された。2012/11/26（治験 596 日目），腹部症状は何も認められず，好酸球は入院後，7.0%～32.5%の間のままであり，改善は認められなかった。好酸球数増加と allopurinol の併用投与との因果関係が考えられたため，allopurinol の投与が中止された。同日，benproperine phosphate の投与は中止された。2012/11/27（治験 597 日目），被験者の呼吸状態は安定しており，腹部症状は何も認められなかった。CRP が 2012/11/26（治験 596 日目）に 1.2 mg/dL に低下したため，sulbactam sodium/cefoperazone sodium の投与は中止された。2012/12/1（治験 601 日目），被験者は退院し，在宅酸素療法が行われた。
2012/9/9（治験 518 日目）から 2012/12/1（治験 601 日目）までの間の臨床検査結果を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/9/21（治験 530 日目）	血中カリウム	4.6 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
2012/9/21（治験 530 日目）	血中ナトリウム	136 mEq/L	139～148 mEq/L
2012/9/21（治験 530 日目）	BUN	26 mg/dL	8～18 mg/dL
2012/9/21（治験 530 日目）	血中クロール	97 mEq/L	101～110 mEq/L

		2012/9/21（治験 530 日目）	ヘモグロビン	13.8 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/9/21（治験 530 日目）	好酸球	34.0%	0.4%～7.8%
		2012/9/21（治験 530 日目）	WBC	6700 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/9/21（治験 530 日目）	血中クレアチニン	0.95 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/10/19（治験 558 日目）	血中カリウム	4.9 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/10/19（治験 558 日目）	BUN	33 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/10/19（治験 558 日目）	血中クロール	96 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/10/19（治験 558 日目）	ヘモグロビン	15.6 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/10/19（治験 558 日目）	好酸球	17.0%	0.4%～7.8%
		2012/10/19（治験 558 日目）	WBC	6700 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/10/19（治験 558 日目）	血中ナトリウム	136 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/10/19（治験 558 日目）	血中クレアチニン	1.04 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/10/21（治験 560 日目）	CRP	0.3 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/10/21（治験 560 日目）	BNP	1815.6 pg/mL	不明
		2012/10/21（治験 560 日目）	血中カリウム	4.1 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/10/21（治験 560 日目）	血中ビリルビン	1.3 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2012/10/21（治験 560 日目）	AST	21 IU/L	13～38 IU/L
		2012/10/21（治験 560 日目）	ALT	22 IU/L	6～37 IU/L
		2012/10/21（治験 560 日目）	ヘモグロビン	14.2 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/10/21（治験 560 日目）	WBC	6600 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/10/21（治験 560 日目）	BUN	30 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/10/21（治験 560 日目）	血中ナトリウム	136 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/10/21（治験 560 日目）	血中クレアチニン	0.96 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/10/21（治験 560 日目）	血中クロール	97 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/10/27（治験 566 日目）	血中カリウム	4.2 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/10/27（治験 566 日目）	血中クレアチニン	0.83 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/10/27（治験 566 日目）	血中クロール	94 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/10/27（治験 566 日目）	WBC	12000 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/10/27（治験 566 日目）	血中ビリルビン	2.2 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2012/10/27（治験 566 日目）	ALT	16 IU/L	6～37 IU/L
		2012/10/27（治験 566 日目）	AST	22 IU/L	13～38 IU/L
		2012/10/27（治験 566 日目）	CRP	3.3 mg/dL	< 0.4 mg/dL

		2012/10/27（治験 566 日目）	BUN	15 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/10/27（治験 566 日目）	血中ナトリウム	131 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/11/12（治験 582 日目）	血中クレアチニン	0.81 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/11/12（治験 582 日目）	血中ナトリウム	136 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/11/12（治験 582 日目）	CRP	0.9 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/11/12（治験 582 日目）	血中カリウム	4.4 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/11/12（治験 582 日目）	血中クロール	93 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/11/12（治験 582 日目）	血中ビリルビン	0.7 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2012/11/12（治験 582 日目）	BUN	19 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/11/12（治験 582 日目）	WBC	5300 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/11/19（治験 589 日目）	WBC	8300 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/11/19（治験 589 日目）	ヘモグロビン	13.4 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/11/19（治験 589 日目）	好酸球	7.0%	0.4%～7.8%
		2012/11/19（治験 589 日目）	CRP	4.1 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/11/19（治験 589 日目）	BUN	45 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/11/19（治験 589 日目）	血中ナトリウム	130 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/11/19（治験 589 日目）	血中カリウム	5.0 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/11/19（治験 589 日目）	血中クレアチニン	1.70 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/11/19（治験 589 日目）	ALP	352 IU/L	103～300 IU/L
		2012/11/19（治験 589 日目）	AST	50 IU/L	13～38 IU/L
		2012/11/19（治験 589 日目）	ALT	52 IU/L	6～37 IU/L
		2012/11/26（治験 596 日目）	ALT	50 IU/L	6～37 IU/L
		2012/11/26（治験 596 日目）	血中ビリルビン	0.9 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2012/11/26（治験 596 日目）	AST	43 IU/L	13～38 IU/L
		2012/11/26（治験 596 日目）	血中カリウム	4.0 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/11/26（治験 596 日目）	BUN	20 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/11/26（治験 596 日目）	血中クレアチニン	0.96 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/11/26（治験 596 日目）	血中クロール	95 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/11/26（治験 596 日目）	好酸球	32.5%	0.4%～7.8%
		2012/11/26（治験 596 日目）	ヘモグロビン	14.0 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/11/26（治験 596 日目）	WBC	7600 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/11/26（治験 596 日目）	CRP	1.2 mg/dL	< 0.4 mg/dL

		2012/11/26（治験 596 日目）	血中ナトリウム	136 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/11/28（治験 598 日目）	WBC	6800 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/11/28（治験 598 日目）	ヘモグロビン	13.6 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/11/28（治験 598 日目）	好酸球	35.0%	0.4%～7.8%
		2012/11/28（治験 598 日目）	CRP	1.0 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/11/28（治験 598 日目）	BUN	19 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/11/28（治験 598 日目）	血中ナトリウム	136 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/11/28（治験 598 日目）	血中カリウム	4.1 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/11/28（治験 598 日目）	ALP	356 IU/L	103～300 IU/L
		2012/11/28（治験 598 日目）	AST	34 IU/L	13～38 IU/L
		2012/11/28（治験 598 日目）	ALT	36 IU/L	6～37 IU/L
		2012/11/28（治験 598 日目）	血中クレアチニン	0.86 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/11/30（治験 600 日目）	BUN	21 mg/dL	8～18 mg/dL
		2012/11/30（治験 600 日目）	血中カリウム	4.1 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2012/11/30（治験 600 日目）	血中クレアチニン	0.93 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2012/11/30（治験 600 日目）	血中クロール	95 mEq/L	101～110 mEq/L
		2012/11/30（治験 600 日目）	血中ナトリウム	137 mEq/L	139～148 mEq/L
		2012/11/30（治験 600 日目）	血中ビリルビン	0.8 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2012/11/30（治験 600 日目）	AST	32 IU/L	13～38 IU/L
		2012/11/30（治験 600 日目）	ALT	33 IU/L	6～37 IU/L
		2012/11/30（治験 600 日目）	ヘモグロビン	14.0 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2012/11/30（治験 600 日目）	好酸球	33.0%	0.4%～7.8%
		2012/11/30（治験 600 日目）	WBC	6200 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2012/11/30（治験 600 日目）	CRP	0.7 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2012/12/28（治験 628 日目）の通常の来院日，歩行時の息切れの悪化が認められ，被験者は外出時に車椅子を利用するようになった。2013/1/25（治験 656 日目）の通常の来院日，症状の悪化は何も認められなかった。尿酸値が 8.7 mg/dL であったため，furosemide の投与量は減量された。2013/2/4（治験 666 日目）の通常の来院日，胸部 X 線の結果より，両側性の肺うっ血の悪化が認められた。血液検査の結果より，BNP は 1227.4 pg/mL であった。心不全の悪化との診断が下されたため，被験者は入院した。入院後，被験者は絶食し，床上安静の状態で，2 L の酸素補充が行われた。furosemide の投与量は 60 mg/日に増量された。血栓症予防のための治療として，heparin sodium の IV 点滴注入および glucose 注射が，2013/2/4（治験 666 日目）に開始され，2013/3/4（治験 694 日目）まで行われた。2013/2/6（治験 668 日目）の胸部 X 線の結果より，右胸水の減少が認められた。被験者の全身状態は安定し息切れは認められなかったため，食物摂取が開始された。2013/2/12（治験 674 日目），リハビリテーションが開始された。 2013/2/18（治験 680 日目），好酸球性心筋炎の可能性を除外するため，左の心筋			

の生検が実施され，その結果からは陰性所見しか認められなかった。冠動脈造影（CAG）の結果からは，臨床的に意味のある狭窄は何も認められなかった。
2013/2/19（治験 681 日目）の CT 検査の結果より胆嚢炎が疑われ，同日，sulbactam sodium/cefoperazone sodium の注射投与が開始され，2013/3/1（治験 691 日目）まで行われた。2013/2/20（治験 682 日目），心窩部／右季肋部に圧痛が認められたため，被験者は絶食した。scopolamine butylbromide の注射投与が必要に応じて行われ，症状は回復した。CT の結果より，胆嚢にデブリが認められた。心筋の生検の結果からは，好酸球性心筋炎に対する陰性所見しか認められなかった。2013/2/21（治験 683 日目），右季肋部の疼痛は消失した。2013/2/21（治験 683 日目）の血液検査の結果より，CRP は 3.7 mg/dL であり，前日に実施された CT スキャン検査の結果より胆嚢炎が疑われ，そのため sulbactam sodium cefoperazone sodium の投与が開始された。2013/2/24（治験 686 日目），食物摂取が開始された。2013/2/25（治験 685 日目）から，慢性胃炎に対して rebamipide の経口投与が開始された。2013/3/1（治験 691 日目）CRP は 0.3 mg/dL に減少し，右肋骨下の疼痛は消失した。その結果，sulbactam sodium/cefoperazone sodium の注射投与は終了した。
2013/3/3（治験 693 日目），早朝に呼吸困難が認められた。心電図検査の結果より，ペースメーカー調律が認められた。症状は床上安静の後に消失し，被験者の経過観察が行われた。2013/3/6（治験 696 日目），被験者は退院した。2012/12/2（治験 602 日目）から 2013/3/6（治験 696 日目）までの間の臨床検査結果を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/12/28（治験 628 日目）	WBC	7800 /mm^3	3600～9700 /mm^3
2012/12/28（治験 628 日目）	ヘモグロビン	13.5 g/dL	13.2～16.9 g/dL
2012/12/28（治験 628 日目）	好酸球	35.0%	0.4%～7.8%
2012/12/28（治験 628 日目）	BUN	26 mg/dL	8～18 mg/dL
2012/12/28（治験 628 日目）	血中ナトリウム	136 mEq/L	139～148 mEq/L
2012/12/28（治験 628 日目）	血中カリウム	4.4 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
2012/12/28（治験 628 日目）	血中クレアチニン	0.90 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2012/12/28（治験 628 日目）	血中尿酸	8.7 mg/dL	不明
2012/12/28（治験 628 日目）	BNP	935.7 pg/mL	不明
2013/1/25（治験 656 日目）	WBC	7400 /mm^3	3600～9700 /mm^3
2013/1/25（治験 656 日目）	ヘモグロビン	12.6 g/dL	13.2～16.9 g/dL
2013/1/25（治験 656 日目）	好酸球	48.0%	0.4%～7.8%
2013/1/25（治験 656 日目）	BUN	25 mg/dL	8～18 mg/dL
2013/1/25（治験 656 日目）	血中ナトリウム	139 mEq/L	139～148 mEq/L
2013/1/25（治験 656 日目）	血中カリウム	3.8 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
2013/1/25（治験 656 日目）	WBC	7400 /mm^3	3600～9700 /mm^3
2013/1/25（治験 656 日目）	血中クレアチニン	0.82 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2013/1/25（治験 656 日目）	血中クロール	97 mEq/L	101～110 mEq/L
2013/2/4（治験 666 日目）	血中クレアチニン	0.87 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2013/2/4（治験 666 日目）	WBC	8000 /mm^3	3600～9700 /mm^3
2013/2/4（治験 666 日目）	CRP	0.3 mg/dL	< 0.4 mg/dL

		2013/2/4（治験 666 日目）	BUN	29 mg/dL	8～18 mg/dL
		2013/2/4（治験 666 日目）	血中ナトリウム	135 mEq/L	139～148 mEq/L
		2013/2/4（治験 666 日目）	血中カリウム	4.1 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2013/2/4（治験 666 日目）	血中クロール	95 mEq/L	101～110 mEq/L
		2013/2/4（治験 666 日目）	血中ビリルビン	1.3 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2013/2/4（治験 666 日目）	AST	21 IU/L	13～38 IU/L
		2013/2/4（治験 666 日目）	ALT	15 IU/L	6～37 IU/L
		2013/2/21（治験 683 日目）	血中ビリルビン	1.9 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2013/2/21（治験 683 日目）	ALT	55 IU/L	6～37 IU/L
		2013/2/21（治験 683 日目）	AST	54 IU/L	13～38 IU/L
		2013/2/21（治験 683 日目）	CRP	3.7 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2013/2/21（治験 683 日目）	BUN	43 mg/dL	8～18 mg/dL
		2013/2/21（治験 683 日目）	血中ナトリウム	131 mEq/L	139～148 mEq/L
		2013/2/21（治験 683 日目）	血中クレアチニン	1.14 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2013/2/21（治験 683 日目）	血中クロール	92 mEq/L	101～110 mEq/L
		2013/2/21（治験 683 日目）	WBC	4500 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2013/2/21（治験 683 日目）	血中カリウム	4.1 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2013/3/1（治験 691 日目）	血中カリウム	4.1 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2013/3/1（治験 691 日目）	血中クレアチニン	0.78 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2013/3/1（治験 691 日目）	血中クロール	94 mEq/L	101～110 mEq/L
		2013/3/1（治験 691 日目）	AST	27 IU/L	13～38 IU/L
		2013/3/1（治験 691 日目）	ALT	33 IU/L	6～37 IU/L
		2013/3/1（治験 691 日目）	BUN	21 mg/dL	8～18 mg/dL
		2013/3/1（治験 691 日目）	WBC	4300 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2013/3/1（治験 691 日目）	CRP	0.3 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2013/3/1（治験 691 日目）	血中ナトリウム	134 mEq/L	139～148 mEq/L
		2013/3/4（治験 694 日目）	WBC	4200 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2013/3/4（治験 694 日目）	CRP	0.2 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2013/3/4（治験 694 日目）	BUN	20 mg/dL	8～18 mg/dL
		2013/3/4（治験 694 日目）	血中ナトリウム	134 mEq/L	139～148 mEq/L
		2013/3/4（治験 694 日目）	血中カリウム	3.9 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2013/3/4（治験 694 日目）	血中クレアチニン	0.75 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL

		2013/3/4（治験 694 日目）	血中クロール	94 mEq/L	101～110 mEq/L
		2013/3/4（治験 694 日目）	血中ビリルビン	0.9 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2013/3/4（治験 694 日目）	AST	26 IU/L	13～38 IU/L
		2013/3/4（治験 694 日目）	ALT	26 IU/L	6～37 IU/L

尿量は 1000 mL/日であったが，2013/3/18（治験 708 日目）時点の被験者の体重は，退院以来 3 kg 増加した。被験者は呼吸困難（SpO_2 は 93%）のために仰臥位になることが出来ず，2013/3/18（治験 708 日目），病院を再訪した。血液検査の結果より BNP が 1599.5 pg/mL であったため，被験者はさらに治療を行うために再入院した。2013/3/18（治験 708 日目）の胸部 X 線の結果より，心胸郭比（CTR）は 65%であり，右の肋骨横隔膜角（CPA）は鈍く，右肺の透過性の低下が認められた。心エコー検査の結果より，左室駆出率は 14%であった（二方向楕円体法にて測定）。INR の 5.24 への延長が認められ，warfarin の投与が menatetrenone の IV 点滴投与（20 mg/5%ブドウ糖 50 mL）とともに中止された。2013/3/19（治験 709 日目），呼吸状態は改善した。胸水が増加したため，2013/3/20（治験 710 日目），furosemide は経口投与から IV 投与に変更された。尿量は増加し，呼吸状態も安定したため，食事が開始された。2013/3/22（治験 712 日目），おそらく furosemide の IV 投与による利尿作用のため，血圧が 50～80mmHg 台の間にとどまったため，furosemide の投与経路が経口に変更され，さらに 2013/3/22（治験 723 日目）から 2013/4/5（治験 726 日目）まで，tolvaptan の経口投与が追加で開始された。2013/3/23（治験 713 日目），尿量は増加し，血圧は 70～80 mmHg 台であった。2013/3/28（治験 718 日目），血圧は 90 mmHg 未満にとどまり，furosemide の投与量は減量された。2013/3/29（治験 719 日目），血圧は改善し，tolvaptan の投与量は増量された。2013/4/2（治験 723 日目），carvedilol の投与を再開するために，losartan potassium の投与が低血圧のために中止された。2013/4/4（治験 725 日目），被験者が仰臥位になると，朝から呼吸困難が認められ，昼食前に被験者は腹痛を訴えた。胆嚢炎の再発が疑われたため，被験者は禁食で安静となった（膀胱内に留置するカテーテルが挿入された）。scopolamine butylbromide の投与後，毎分 100～130 回台の心拍数の頻脈が計測された。その後，verapamil hydrochloride が投与され，一過性の改善が認められた。被験者の心拍数は一時的に改善したが，その後再び毎分 110 回台に増加した。furosemide の IV 点滴投与が行われたが，効果は認められず，被験者の尿量は低下した。被験者は状態の悪化のため，CCU に転床した。その後，dopamine hydrochloride および dobutamine hydrochloride の投与が開始された。2013/4/5（治験 726 日目）の早朝，臨床検査の結果より，腎機能および肝機能の悪化が認められた。心拍数が毎分 130 回台で SpO_2 が 81%であったため，verapamil hydrochloride および morphine による治療が行われた。しかし，被験者の意識レベルおよび血圧は午前 9:00 以降に低下した。

その後，被験者の状態は改善せず，心停止に陥り，呼吸が停止した。午前 10:51 に被験者は死亡した。2013/4/5（治験 726 日目）に剖検が実施され，その結果，左室の重度の拡張および間質性の繊維症を特徴とする拡張型心筋症，僧帽弁後尖の腱索断裂および僧帽弁の粘液様変性が認められ，左室心尖部に器質化した血餅が認められた。死因はうっ血性心不全，心停止および呼吸停止と確認された。さらに剖検の結果より，非常に軽度の慢性胆嚢炎および好中球の浸潤が認められたが，びらんは認められず，これらの所見は治験担当医師により死因ではないと判断された。

被験者の死亡時点で，被験者は胆嚢炎および心不全の悪化から回復していなかった。2013/3/18（治験 708 日目）から被験者の死亡時までの臨床検査結果を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2013/3/18（治験 708 日目）	AST	21 IU/L	13～38 IU/L
2013/3/18（治験 708 日目）	ALT	18 IU/L	6～37 IU/L
2013/3/18（治験 708 日目）	血中ビリルビン	1.0 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
2013/3/18（治験 708 日目）	WBC	4800 /mm^3	3600～9700 /mm^3

		2013/3/18（治験 708 日目）	CRP	0.3 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2013/3/18（治験 708 日目）	BUN	25 mg/dL	8～18 mg/dL
		2013/3/18（治験 708 日目）	血中ナトリウム	136 mEq/L	139～148 mEq/L
		2013/3/18（治験 708 日目）	血中カリウム	3.6 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2013/3/18（治験 708 日目）	血中クレアチニン	0.87 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2013/3/18（治験 708 日目）	血中クロール	95 mEq/L	101～110 mEq/L
		2013/3/29（治験 719 日目）	血中クレアチニン	0.86 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2013/3/29（治験 719 日目）	血中クロール	94 mEq/L	101～110 mEq/L
		2013/3/29（治験 719 日目）	血中カリウム	4.1 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2013/3/29（治験 719 日目）	CRP	0.2 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2013/3/29（治験 719 日目）	WBC	3700 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2013/3/29（治験 719 日目）	BUN	21 mg/dL	8～18 mg/dL
		2013/3/29（治験 719 日目）	血中ナトリウム	132 mEq/L	139～148 mEq/L
		2013/3/29（治験 719 日目）	AST	22 IU/L	13～38 IU/L
		2013/3/29（治験 719 日目）	ALT	15 IU/L	6～37 IU/L
		2013/3/29（治験 719 日目）	血中ビリルビン	1.2 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2013/4/4（治験 725 日目）	WBC	5300 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2013/4/4（治験 725 日目）	血中クロール	91 mEq/L	101～110 mEq/L
		2013/4/4（治験 725 日目）	CRP	0.4 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2013/4/4（治験 725 日目）	BUN	36 mg/dL	8～18 mg/dL
		2013/4/4（治験 725 日目）	血中ナトリウム	129 mEq/L	139～148 mEq/L
		2013/4/4（治験 725 日目）	血中クレアチニン	1.04 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2013/4/4（治験 725 日目）	血中カリウム	4.9 mEq/L	3.5～4.8 mEq/L
		2013/4/4（治験 725 日目）	AST	65 IU/L	13～38 IU/L
		2013/4/4（治験 725 日目）	ALT	68 IU/L	6～37 IU/L
		2013/4/4（治験 725 日目）	血中ビリルビン	2.5 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2013/4/5（治験 726 日目）	血中クレアチニン	1.24 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2013/4/5（治験 726 日目）	血中クロール	92 mEq/L	101～110 mEq/L
		2013/4/5（治験 726 日目）	WBC	5800 /mm^3	3600～9700 /mm^3
		2013/4/5（治験 726 日目）	CRP	1.4 mg/dL	< 0.4 mg/dL
		2013/4/5（治験 726 日目）	BUN	43 mg/dL	8～18 mg/dL
		2013/4/5（治験 726 日目）	血中ナトリウム	130 mEq/L	139～148 mEq/L

		2013/4/5（治験 726 日目） 血中カリウム 4.8 mEq/L 3.5～4.8 mEq/L 2013/4/5（治験 726 日目） AST 209 IU/L 13～38 IU/L 2013/4/5（治験 726 日目） ALT 204 IU/L 6～37 IU/L 2013/4/5（治験 726 日目） 血中ビリルビン 1.9 mg/dL 0.2～1.3 mg/dL 治験担当医師の意見では，肺炎は被験者の日常生活において偶発的に発現した事象であり，治験薬（プラセボ）との因果関係はないと評価された。提供された情報に基づき，治験依頼者は，併発した呼吸器感染により肺炎に対する妥当な説明が可能であり，肺炎がプラセボまたは臨床試験の手順に関連ありとする合理的な可能性はないと判断した。 治験担当医師の意見では，心不全の悪化は日常生活において発現した感冒によって引き起こされた事象であり，本事象とプラセボとの間には因果関係はなく，さらに本事象は併用薬または臨床試験の手順との関連もなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，基礎疾患である心不全が望ましくない経過をたどって悪化し，被験者の死亡を引き起こしたのは確かであると判断した。そのため，本治験の対象疾患が，報告された事象である心不全の悪化に対する最も妥当な原因として判断され，さらに本事象は臨床試験の手順との関連はないと治験依頼者は判断した。 治験担当医師の意見では，胆嚢炎は心不全によるうっ血に起因するものであり，そのため本事象とプラセボとの因果関係は否定でき，さらに胆嚢炎は併用薬および臨床試験の手順との関連もなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，致死的転帰はうっ血性心不全に関連する可能性が最も高く，胆嚢炎とプラセボまたは臨床試験の手順との関連があるとする合理的な可能性はないと結論した。
	死因	うっ血性心不全，心停止，心不全の悪化，軽度慢性胆嚢炎，呼吸停止
	因果関係（治験担当医師の見解）	肺炎：治験薬との因果関係なし 心不全：治験薬との因果関係なし 胆嚢炎：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	肺炎：治験薬との因果関係なし 心不全：治験薬との因果関係なし 胆嚢炎：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，心室性頻脈，拡張型心筋症，肺炎，結膜炎，白内障，聴力低下，肩関節周囲炎，高尿酸血症，甲状腺機能低下症，右腎梗塞，脊髄小脳失調症，びまん性肺胞出血，胃潰瘍，良性前立腺肥大症，気管支喘息，慢性胃炎
	併用薬	losartan potassium, carvedilol, furosemide, pimobendan, warfarin, levothyroxine sodium, allopurinol, famotidine, tamsulosin hydrochloride, cernitin pollen extract, salmeterol xinafoate/fluticasone propionate, betamethasone, ofloxacin, pirenoxine, dexamethasone sodium phosphate, levofloxacin, flavine adenine dinucleotide, oxymetazoline hydrochloride, brotizolam, soldem 3A, chlorphenamine maleate, digoxin, hydrocortisone sodium succinate, influenza vaccine, magnesium citrate, magnesium oxide, paracetamol, pentazocine hydrochloride, seretide

5.4.17. 被験者番号：10451002（エプレレノン群）

<table>
<tr><td>被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語
投与群</td><td>AER# 2012043803：上腹部痛
AER# 2013308978：出血性素因，心不全
エプレレノン</td></tr>
<tr><td>10451002
日本人
男・63 歳</td><td>経過・処置</td><td>被験者は治験薬（エプレレノン）25 mg の投与を 2011/4/15（治験 1 日目）から開始し，2011/5/11（治験 27 日目）まで隔日投与が行われた。併用被疑薬には warfarin potassium があり，2013/10/30（治験 930 日目）から 2013/11/8（治験 939 日目）まで，1.5 mg/日の 1 日 1 回（QD）経口投与が行われた。
2011/4/6（治験 9 日前），被験者はインフォームド・コンセントに署名し，2011/4/15（治験 1 日目），治験薬の初回投与が行われた。2011/5/11（治験 27 日目），頭部ふらつき感およびその他の症状のために被験者は治験薬の投与の中止を求めた。そのため，治験薬の投与は中止された。
2012/1/25（治験 286 日目），被験者に右季肋部痛が認められた。2012/2/1（治験 293 日目），被験者は通常のスケジュールによる診察のため，報告者の病院を訪れた。その際には右季肋部痛の訴えはなく，被験者は自宅に戻った。2012/2/15（治験 307 日目，治験薬投与中止後 280 日目），被験者は病院を訪れ，右季肋部の疼痛を訴えた。上腹部の超音波検査診断の結果より，肝臓表面の遊離ガスが疑われた。被験者は消化器内科を受診するように勧められた。本事象の原因として疑われる消化管穿孔に対して，腹部のコンピュータ断層撮影（CT）検査が実施されたが，腸管に明らかな器質的変化は認められず，検査の結果からは肝臓の前面に腸管内のガスが認められ，乳頭部および膵尾部の石灰化が認められた。右季肋部痛を引き起こしているような器質的な病理学的変化は確認されず，本事象の原因は特定されないままであった。臨床検査結果は以下の通りであった。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2012/2/15（治験 307 日目，治験薬投与中止後 280 日目）</td><td>硫酸亜鉛混濁反応試験（ZTT）</td><td>15 IU</td><td>4～10 IU</td></tr>
<tr><td>2012/2/15（治験 307 日目，治験薬投与中止後 280 日目）</td><td>白血球数（WBC）</td><td>3300 /mm^3</td><td>3600～9700 /mm^3</td></tr>
<tr><td>2012/2/15（治験 307 日目，治験薬投与中止後 280 日目）</td><td>C-反応性蛋白（CRP）</td><td>0.1 mg/dL</td><td>≤ 0.4 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2012/2/15（治験 307 日目，治験薬投与中止後 280 日目）</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）</td><td>23 IU/L</td><td>13～38 IU/L</td></tr>
<tr><td>2012/2/15（治験 307 日目，治験薬投与中止後 280 日目）</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）</td><td>14 IU/L</td><td>6～37 IU/L</td></tr>
<tr><td>2012/2/15（治験 307 日目，治験薬投与中止後 280 日目）</td><td>アミラーゼ</td><td>129 IU/L</td><td>33～120 IU/L</td></tr>
<tr><td>2012/2/15（治験 307 日目，治験薬投与中止後 280 日目）</td><td>チモール混濁反応（TTT）</td><td>7.5 IU</td><td>≤5.5 IU</td></tr>
</table>
2012/2/15（治験 307 日目），被験者は臨床経過を観察するために入院した。2012/2/16（治験 308 日目），右季肋部痛は改善した。2012/2/16（治験 308 日目），被験者の希望により，被験者は退院した。2012/2/24（治験 316 日目），治験担当医師は被験者の自宅で，被験者の状態を確認した。右季肋部痛は抑制されていたが，依然継続していることが確認された。2012/3/28（治験 349 日目），被験者は通常の来院のため外来診療部を訪れ，右季肋部痛がわずかに認められた。2012/3/28（治験 349 日目）に行われた血液検査の結果は以下の通りであった。</td></tr>
</table>

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/3/28（治験 349 日目）	AST	29 IU/L	13～38 IU/L
2012/3/28（治験 349 日目）	ALT	20 IU/L	6～37 IU/L
2012/3/28（治験 349 日目）	WBC	3400 /mm^3	3600～9700 /mm^3

2012/5/21（治験 403 日目），被験者は通常の来院のために外来診療部を訪れ，その際に右季肋部痛は回復したと判断された。
2013/9/30（治験 900 日目，治験薬投与中止後 873 日目），被験者は通常の検査のため外来診療部を訪れ，被験者が頻繁に転倒していることが報告者により認められた。しかし，臨床的に意味のある異常は認められなかった。2013/10/16（治験 916 日目），被験者は自宅で転倒し，左腹部に挫傷を負った。被験者は地元の整形外科医を訪れ，肋骨骨折と診断された。2013/10/22（治験 922 日目）の午後 23:30 頃，被験者は再び転倒し，後頭部および顔面の左側に挫傷を負った。顔面の左側に皮下出血が認められたため，被験者は脳外科医を訪れた。CT スキャン検査の結果より，被験者は左前頭部の皮下血腫と診断されたが，担当医は自宅でも経過観察は続けられるだろうと判断し，帰宅させた。
2013/10/28（治験 928 日目，治験薬投与中止後 901 日目），被験者は通常の検査を行った。バイタルサインは，酸素飽和度（SpO_2）は 96%で，血圧は 96/60 mmHg であった。2013/10/28（治験 928 日目）に行われた臨床検査結果は以下の通りであった。

検査項目	検査結果	基準値
血中乳酸脱水素酵素（LDH）	318 IU/L	100～210 IU/L
血中アルカリホスファターゼ（ALP）	267 IU/L	103～300 IU/L
AST	51 IU/L	13～38 IU/L
ALT	53 IU/L	6～37 IU/L
γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）	57 IU/L	≤ 74 IU/L
血中ビリルビン	0.7 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
プロトロンビン活性	< 10.0%	70%～130%
プロトロンビン時間（PT）	36.4 秒	不明
プロトロンビン活性	24.1%	70%～130%
PT	21.5 秒	不明
活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）	69.8 秒	20～40 秒
APTT	49.1 秒	20～40 秒
プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）	6.67	不明
血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）	1151.4 pg/mL	不明
血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）	137 IU/L	31～186 IU/L
血中尿素窒素（BUN）	38 mg/dL	8～18 mg/dL
血中クレアチニン	1.53 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
ヘモグロビン	10.9 g/dL	13.2～16.9 g/dL

顔面の出血は拡大し，PT-INR の延長（6.67）および BNP の上昇（1151.4 pg/mL）が認められた。2013/10/28（治験 928 日目），被験者は精密検査および治療のために入院した。入院の際には，呼吸困難を含めた自覚症状は何も認められなかった。入院後，warfarin（2.0 mg/日）の投与は中止され，heparin sodium（10000 単位／日）の投与が開始された。menatetrenone 点滴（20 mg）の静脈内（IV）投与後，再検査の結果より，改善が認められた（PT-INR は 2.90）。脳 CT スキャン検査の結果より，皮下血腫の縮小が認められ，頭蓋内出血は認められなかったため，処置をせずに経過観察を行うことが決定された。
2013/10/29（治験 929 日目），出血の原因として肝機能障害の可能性が考えられたため，上腹部の超音波検査診断が実施されたが，何も異常は認められなかった。
2013/10/30（治験 930 日目），皮下出血は寛解し，検査結果も PT-INR が 2.16 となったため，warfarin（1.5 mg/日）の投与による治療が再開された。2013/11/1（治験 932 日目），PT-INR が 2.52 であったため，warfarin による治療は継続され，hepalin の投与は中止された。被験者は昼食前に胸部不快感を訴えた。しかし，心電図（ECG）検査の結果からは，以前のデータと比べても安静時の ST 波の上昇は何も認められず，胸部 X 線の結果からも，入院時に撮影された画像からの違いは何も認められ

なかった。2013/10/31（治験 931 日目）から 2013/11/1（治験 932 日目）までの間に行われた臨床検査結果は以下の通りであった。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2013/10/31（治験 931 日目）	プロトロンビン活性	31.0%	70%～130%
2013/10/31（治験 931 日目）	APTT	59.2 秒	20～40 秒
2013/10/31（治験 931 日目）	PT	18.8 秒	不明
2013/11/1（治験 932 日目）	ALT	55 IU/L	6～37 IU/L
2013/11/1（治験 932 日目）	AST	66 IU/L	13～38 IU/L
2013/11/1（治験 932 日目）	ヘモグロビン	11.4 g/dL	13.2～16.9 g/dL
2013/11/1（治験 932 日目）	CPK-MB	9 IU/L	不明
2013/11/1（治験 932 日目）	CPK	79 IU/L	31～186 IU/L
2013/11/1（治験 932 日目）	血中クレアチニン	1.69 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2013/11/1（治験 932 日目）	PT	19.7 秒	不明
2013/11/1（治験 932 日目）	プロトロンビン活性	28.4%	70%～130%
2013/11/1（治験 932 日目）	BUN	32 mg/dL	8～18 mg/dL
2013/11/1（治験 932 日目）	APTT	58.3 秒	20～40 秒
2013/11/1（治験 932 日目）	トロポニン I	0.08 ng/mL	不明
2013/11/1（治験 932 日目）	BNP	833.3 pg/mL	不明

臨床検査結果に基づき，虚血性心疾患の可能性は除外された。2013/10/29（治験 929 日目）に計測したペースメーカーのデータより，心拍数は 100～110 回／分で，ECG モニター検査により持続性の頻脈が認められた。ペーサーグラムが実施され，心臓内の ECG イメージング検査の結果，洞性頻脈の診断が下された。その後，胸部不快感は鎮静し，臨床経過観察が行われた。2013/11/3（治験 934 日目）被験者に尿量減少が認められ，血圧は 71/49 mmHg，心拍数は 115 回／分，そして SpO_2 は 98%であった。2013/11/2（治験 933 日目）に胸部 X 線が実施され，胸水の所見は何も認められなかったため，被験者は脱水と診断され，その結果，500 mL の生理食塩水が投与された。その後，被験者の血圧は 90 mmHg 台に改善したが，経過観察が継続された。2013/11/4（治験 935 日目），被験者の血圧は 86/55 mmHg，心拍数は 109 回／分，そして SpO_2 は 98%であった。胸部 X 線の結果より，心胸郭比（CTR）に変化は認められなかった（64%）。脱水に対して生理食塩水 250 mL が投与された。
2013/11/5（治験 936 日目），被験者の血圧は 92/46 mmHg，心拍数は 98 回／分，そして SpO_2 は 98%であった。尿量は 1000 mL/日以上であった。2013/11/7（治験 938 日目）の午前中，被験者は胸痛を訴え，ECG 検査の結果，心室性頻脈（VT）様の波形が認められた。胸痛および呼吸困難は，VT 様の波形が回復した後も持続した。その間に SpO_2 が 80%に減少したため，4 L の酸素投与が開始された。その後，SpO_2 は 98%に回復し，自覚症状は回復した。VT 様の波形に対して，ペーサーグラムが実施され，その結果に基づき，心拍数 133 回／分の促進性心室固有調律との診断が下された。そのため，それに合うようにペースメーカーの設定の変更が行われた。低酸素負荷に対して心臓の超音波検査診断が実施され，左心耳領域に心内血栓が疑われる所見が認められた。
2013/11/8（治験 939 日目），酸素吸入が継続されたため，被験者は呼吸困難を訴えなかった。その時点での被験者の血圧は 102/60 mmHg であり，心拍数は 116 回／分であった。尿量低下に対して，sodium lactate が 500 mL 投与された。PT-INR は 3.07 であったが，warfarin が奏効し，新たな皮下出血の発生は何も認められなかったため，warfarin（1.5 mg/日）の投与は継続された。2013/11/9（治験 940 日目），

新たな皮下出血は何も認められなかったが，PT-INR の増加（3.70）が認められたため，warfarin の投与は保留された。全身状態の管理のために，被験者は冠疾患集中治療室（CCU）に転床した。この期間に実施された臨床検査結果を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2013/11/3（治験 934 日目）	血中クレアチニン	1.71 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2013/11/3（治験 934 日目）	BUN	43 mg/dL	8～18 mg/dL
2013/11/3（治験 934 日目）	ヘモグロビン	12.0 g/dL	13.2～16.9 g/dL
2013/11/3（治験 934 日目）	AST	181 IU/L	13～38 IU/L
2013/11/3（治験 934 日目）	ALT	165 IU/L	6～37 IU/L
2013/11/4（治験 935 日目）	AST	168 IU/L	13～38 IU/L
2013/11/4（治験 935 日目）	ALT	184 IU/L	6～37 IU/L
2013/11/4（治験 935 日目）	BUN	39 mg/dL	8～18 mg/dL
2013/11/4（治験 935 日目）	血中クレアチニン	1.45 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2013/11/4（治験 935 日目）	ヘモグロビン	10.9 g/dL	13.2～16.9 g/dL
2013/11/5（治験 936 日目）	AST	113 IU/L	13～38 IU/L
2013/11/5（治験 936 日目）	GGT	85 IU/L	≤ 74 IU/L
2013/11/5（治験 936 日目）	血中ビリルビン	1.0 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
2013/11/5（治験 936 日目）	ALT	156 IU/L	6～37 IU/L
2013/11/5（治験 936 日目）	ALP	286 IU/L	103～300 IU/L
2013/11/5（治験 936 日目）	血中クレアチニン	1.34 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2013/11/5（治験 936 日目）	BUN	36 mg/dL	8～18 mg/dL
2013/11/5（治験 936 日目）	プロトロンビン活性	24.5%	70%～130%
2013/11/5（治験 936 日目）	APTT	48.4 秒	20～40 秒
2013/11/5（治験 936 日目）	PT	21.3 秒	不明
2013/11/5（治験 936 日目）	ヘモグロビン	10.3 g/dL	13.2～16.9 g/dL
2013/11/7（治験 938 日目）	AST	56 IU/L	13～38 IU/L
2013/11/7（治験 938 日目）	ALT	98 IU/L	6～37 IU/L
2013/11/7（治験 938 日目）	BUN	37 mg/dL	8～18 mg/dL
2013/11/7（治験 938 日目）	CPK	77 IU/L	31～186 IU/L
2013/11/7（治験 938 日目）	ヘモグロビン	11.7 g/dL	13.2～16.9 g/dL
2013/11/7（治験 938 日目）	血中クレアチニン	1.48 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2013/11/7（治験 938 日目）	CPK-MB	8 IU/L	不明
2013/11/7（治験 938 日目）	トロポニン I	0.07 ng/mL	不明

		2013/11/8（治験 939 日目）	GGT	81 IU/L	≤ 74 IU/L
		2013/11/8（治験 939 日目）	ALT	86 IU/L	6～37 IU/L
		2013/11/8（治験 939 日目）	ALP	288 IU/L	103～300 IU/L
		2013/11/8（治験 939 日目）	AST	61 IU/L	13～38 IU/L
		2013/11/8（治験 939 日目）	APTT	45.5 秒	20～40 秒
		2013/11/8（治験 939 日目）	血中ビリルビン	1.4 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2013/11/8（治験 939 日目）	BUN	45 mg/dL	8～18 mg/dL
		2013/11/8（治験 939 日目）	血中クレアチニン	1.49 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2013/11/8（治験 939 日目）	ヘモグロビン	11.4 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2013/11/8（治験 939 日目）	プロトロンビン活性	22.5%	70%～130%
		2013/11/8（治験 939 日目）	PT	22.3 秒	不明
		2013/11/9（治験 940 日目）	GGT	81 IU/L	≤74 IU/L
		2013/11/9（治験 940 日目）	ALP	305 IU/L	103～300 IU/L
		2013/11/9（治験 940 日目）	血中ビリルビン	1.9 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2013/11/9（治験 940 日目）	ALT	128 IU/L	6～37 IU/L
		2013/11/9（治験 940 日目）	AST	121 IU/L	13～38 IU/L
		2013/11/9（治験 940 日目）	APTT	45.7 秒	20～40 秒
		2013/11/9（治験 940 日目）	プロトロンビン活性	18.2%	70%～130%
		2013/11/9（治験 940 日目）	BUN	52 mg/dL	8～18 mg/dL
		2013/11/9（治験 940 日目）	血中クレアチニン	1.96 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2013/11/9（治験 940 日目）	ヘモグロビン	12.1 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2013/11/9（治験 940 日目）	PT	25.0 秒	不明
		2013/11/10（治験 941 日目），酸素吸入を行っていたため，被験者に呼吸困難は認められなかったが，胸部 X 線の結果より，右下肺野への浸潤の進行が認められた。さらにバイタルサインには臨床的に意味のある変化は何も認められなかったが，ECG 検査の結果より，非持続性の VT が頻繁に認められた。さらに腎機能の悪化は認めるが，furosemide および tolvaptan の投与により尿量は維持されていた。酸素吸入により呼吸は安定していたが，CRP 増加（7.3 mg/dL）が認められたため，sulbactam sodium/ampicillin sodium（3.0 g/日）を加えた生理食塩水の投与が開始された。2013/11/11（治験 942 日目），被験者は飲水後に息苦しくなり，続けて VT および心室細動（VF）が認められた。tolvaptan の投与量は減量され，ペースメーカーの設定が変更された。その後，ECG モニター上の心拍リズムは，ペースメーカーによって正常化し，さらに胸部 X 線の結果より，右下肺野の陰影が改善しているのが認められた。 2013/11/12（治験 943 日目），被験者のバイタルサインは安定しており，血圧は 102/60 mmHg，心拍数は 116 回／分，酸素分圧（PO_2）は 81.6 mmHg であり，新たな皮下出血は認められず，PT-INR は 2.94 に改善した。さらに尿量は維持されており［2013/11/13（治験 944 日目）の IN/OUT バランスはそれぞれ 1213 mL/1603 mL］，血液検査の結果より改善が認められた。被験者の全身状態が安定化したため，被験者は CCU から循環器病棟に転床した。sulbactam sodium/ampicillin sodium			

（3.0 g/日）を加えた生理食塩水による治療が継続されたにもかかわらず，CRP の値には改善が認められなかった［2013/11/12（治験 943 日目）の値は 7.5 mg/dL］。そのため，meropenem および piperacillin/tazobactam（9.0 g/日）の投与による治療に切り替えられた。
2013/11/13（治験 944 日目），心拍数 60～120 回／分の頻脈が認められた。血液検査の結果に基づき（下記の表に要約した），心不全の改善が認められた。前日の尿量より，排尿は良好であった。しかし，胸部 X 線の結果からは，肺うっ血の改善は認められず，酸素吸入をしているにもかかわらず，PO_2 は 76.1 mmHg であった。そのため，furosemide（10 mg/日）が投与された。2013/11/14（治験 945 日目），PT-INR が 1.70 に減少したため，heparin 10000 単位／日の投与が開始された。
2013/11/13（治験 944 日目）の尿量は 1000 mL/1644 mL（IN/OUT それぞれ）であり，furosemide 治療による改善が認められた。胸部 X 線の結果からは臨床的に意味のある変化は何も認められなかったが，血液ガスはPO_2が 118.9 mmHg であった。
2013/11/15（治験 946 日目），前日の尿量は，1414 mL/1795 mL（IN/OUT）であった。被験者は時々自分で酸素カニューレを外していたにもかかわらず，血液ガスは PO_2 が 79.2 mmHg であった。胸部 X 線の結果より，胸水の改善が認められた。電解質のアンバランスは tolvaptan によって引き起こされている可能性が考えられたため，2013/11/15（治験 946 日目），tolvaptan の投与は中止された。血液検査の結果より，CRP の改善は認められず（8.1 mg/dL），血小板の減少が認められたが（4.3，単位は不特定），これらの事象は meropenem および piperacillin/tazobactam によって引き起こされていると考えられた。そのため，meropenem および piperacillin/tazobactam を含んだ治療は，sulbactam/ampicillin（3.0 g/日）に切り替えられた。2013/11/10（治験 941 日目）から 2013/11/15（治験 946 日目）までの間に行われた臨床検査結果を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2013/11/10（治験 941 日目）	AST	675 IU/L	13～38 IU/L
2013/11/10（治験 941 日目）	AST	672 IU/L	13～38 IU/L
2013/11/10（治験 941 日目）	ALP	258 IU/L	103～300 IU/L
2013/11/10（治験 941 日目）	ALT	549 IU/L	6～37 IU/L
2013/11/10（治験 941 日目）	ALT	601 IU/L	6～37 IU/L
2013/11/10（治験 941 日目）	GGT	71 IU/L	≤ 74 IU/L
2013/11/10（治験 941 日目）	血中ビリルビン	1.3 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
2013/11/10（治験 941 日目）	CRP	3.8 mg/dL	不明
2013/11/10（治験 941 日目）	BUN	39 mg/dL	8～18 mg/dL
2013/11/10（治験 941 日目）	CPK-MB	3 IU/L	不明
2013/11/10（治験 941 日目）	CPK	49 IU/L	31～186 IU/L
2013/11/10（治験 941 日目）	APTT	53.4 秒	20～40 秒
2013/11/10（治験 941 日目）	血中クレアチニン	1.47 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
2013/11/10（治験 941 日目）	ヘモグロビン	11.2 g/dL	13.2～16.9 g/dL
2013/11/10（治験 941 日目）	プロトロンビン活性	16.6%	70%～130%
2013/11/10（治験 941 日目）	プロトロンビン活性	15.4%	70%～130%
2013/11/10（治験 941 日目）	PT	26.2 秒	不明
2013/11/10（治験 941 日目）	PT	27.3 秒	不明
2013/11/11（治験 942 日目）	LDH	649 IU/L	100～210 IU/L

		2013/11/11（治験 942 日目）	血中ビリルビン	1.5 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
		2013/11/11（治験 942 日目）	ALT	605 IU/L	6～37 IU/L
		2013/11/11（治験 942 日目）	ALP	241 IU/L	103～300 IU/L
		2013/11/11（治験 942 日目）	AST	536 IU/L	13～38 IU/L
		2013/11/11（治験 942 日目）	GGT	62 IU/L	≤ 74 IU/L
		2013/11/11（治験 942 日目）	CPK	68 IU/L	31～186 IU/L
		2013/11/11（治験 942 日目）	APTT	53.1 秒	20～40 秒
		2013/11/11（治験 942 日目）	ヘモグロビン	10.8 g/dL	13.2～16.9 g/dL
		2013/11/11（治験 942 日目）	血中クレアチニン	1.20 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2013/11/11（治験 942 日目）	CRP	7.3 mg/dL	不明
		2013/11/11（治験 942 日目）	BUN	26 mg/dL	8～18 mg/dL
		2013/11/12（治験 943 日目）	APTT	47.5 秒	20～40 秒
		2013/11/13（治験 944 日目）	CRP	9.8 mg/dL	不明
		2013/11/14（治験 945 日目）	APTT	38.7 秒	20～40 秒
		2013/11/14（治験 945 日目）	CRP	11.3 mg/dL	不明
		2013/11/15（治験 946 日目）	CRP	8.1 mg/dL	不明
		2013/11/16（治験 947 日目）APTT が 32.1 秒に減少したため，heparin の投与量が 15000 単位／日に増量された。前日の尿量は 1884 mL/ 818 mL（それぞれ IN/OUT）であったため，furosemide（10 mg/日）の投与による治療が行われた。heparin の投与量の増量後，2013/11/17（治験 948 日目）に APTT の改善（54.5 秒）が認められた。2013/11/20（治験 951 日目），APTT が 42.4 秒であったため，heparin の投与量は 20000 単位／日に増量された。 2013/11/25（治験 956 日目），被験者は ICU に転床し，挿管された。2013/11/26（治験 957 日目），皮下出血は認められなかったが，APTT の延長（75.6 秒）が認められたため，heparin の投与が一時的に中止された。2013/11/26（治験 957 日目）の午後遅く，APTT が 45.3 秒に改善したため，heparin の投与は 10000 単位／日で再開された。heparin 10000 単位／日による治療後，2013/11/27（治験 958 日目）の APTT は 44.4 秒であった。 2013/11/28（治験 959 日目），中心静脈カテーテルが挿入された。2013/12/1（治験 962 日目），D-ダイマーの上昇が認められたため（2013/12/1（治験 962 日目）に 9.0 μg），heparin の投与量は 12500 単位／日に増量された。血液検査の結果より，APTT は 46.7 秒で，PT-INR は 1.35 であった。皮下出血は認められなかった。 2013/12/2（治験 963 日目），ウィーニングが開始された。呼吸状態の悪化が認められなかったため，挿管器が取り外された。挿管器を取り外した後でも，8 L の酸素がマスクを使って投与されたため，SpO_2 は 95%近くの値を保った。しかし，2013/12/2（治験 963 日目）の夜の間に，発熱（体温：38.5°C）が認められた。胸部 X 線の結果より，肺うっ血および肺炎像の悪化が認められたため，被験者は誤嚥性肺炎と診断された。血液ガス検査の結果より，PO_2 は 60.5 mmHg であった。被験者の家族と相談した結果，再挿管は実施されなかった。 2013/12/3（治験 964 日目），呼吸バッグ付きのマスクで 10 L の酸素を吸入したため，SpO_2 は 85%～95%を保った。被験者が重度の呼吸困難を訴えたため，呼吸症状を軽減するために morphine の投与が開始された。morphine の投与開始後，呼吸困難の症状は改善した。2013/12/4（治験 965 日目），furosemide および tolvaptan の投与は継続していたにもかかわらず，被験者の尿量は 1049 mL/357 mL（それぞれ IN/OUT）に減少した。2013/12/4（治験 965 日目）の血液検査の結果より，APTT は 48.4 秒で，PT-INR は 1.73 であった。2013/12/5（治験 966 日目），呼吸バッグ			

付きのマスクで 10 L の酸素を投与し，SpO_2 は 60%台に管理された。血圧は 70～80 mmHg に低下した。2013/12/5（治験 966 日目）の夜間に，被験者の血圧は 52/24 mmHg へさらに低下した。2013/12/6（治験 967 日目）の午前 00:52，心不全による心停止が発現した。午前 1:12，被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。死因は心不全の悪化であった。出血傾向は直接の死因とは判断されなかった。2013/11/16（治験 947 日目）から被験者の死亡日までの間に行われた検査結果を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2013/11/16（治験 947 日目）	PO_2	83.4 mmHg	不明
2013/11/16（治験 947 日目）	酸素飽和度	97%	不明
2013/11/16（治験 947 日目）	CRP	5.9 mg/dL	不明
2013/11/20（治験 951 日目）	PO_2	69.6 mmHg	不明
2013/11/20（治験 951 日目）	CRP	5.0 mg/dL	不明
2013/11/20（治験 951 日目）	プロトロンビン活性	68.1%	70%～130%
2013/11/20（治験 951 日目）	PT	13.0 秒	不明
2013/11/20（治験 951 日目）	GGT	108 IU/L	≤ 74 IU/L
2013/11/20（治験 951 日目）	LDH	289 IU/L	100～210 IU/L
2013/11/20（治験 951 日目）	血中ビリルビン	1.0 mg/dL	0.2～1.3 mg/dL
2013/11/20（治験 951 日目）	ALP	249 IU/L	103～300 IU/L
2013/11/20（治験 951 日目）	ALT	54 IU/L	6～37 IU/L
2013/11/20（治験 951 日目）	AST	39 IU/L	13～38 IU/L
2013/11/23（治験 954 日目）	PO_2	77.3 mmHg	不明
2013/11/23（治験 954 日目）	CRP	7.8 mg/dL	不明
2013/11/24（治験 955 日目）	PO_2	74 mmHg	不明
2013/11/24（治験 955 日目）	血中マグネシウム	1.5 mEq/L	不明
2013/11/24（治験 955 日目）	血中カリウム	3.7 mEq/L	不明
2013/11/24（治験 955 日目）	CRP	9.9 mg/dL	不明
2013/11/25（治験 956 日目）	CRP	14.3 mg/dL	不明
2013/11/25（治験 956 日目）	PO_2	122.5 mmHg	不明
2013/11/25（治験 956 日目）	PO_2	45.7 mmHg	不明
2013/11/26（治験 957 日目）	PO_2	167.6 mmHg	不明
2013/11/28（治験 959 日目）	PO_2	102 mmHg	不明
2013/11/28（治験 959 日目）	CRP	9.3 mg/dL	不明

治験担当医師の意見では，被験者の希望により，治験薬（エプレレノン）の投与はすでに長期間中止されていたことから，右季肋部の疼痛は治験薬（エプレレノン）との因果関係は否定された。提供された情報に基づき，治験依頼者は，右季肋部の疼痛が，すでに投与が中止されていたエプレレノンと関連があったとする

		合理的な可能性はないとの治験担当医師の判断に同意した。 治験担当医師の意見では，心不全の悪化は基礎疾患の悪化によって引き起こされ，進行は脱水によるものと判断された。さらにエプレレノンは被験者の希望により，すでに中止されていたため，本事象はエプレレノンとの関連は否定された。治験担当医師は，出血傾向は warfarin potassium の併用投与および挫傷に関連があるが，本事象はエプレレノンまたは臨床試験の手順とも関連はないと判断した。提供された情報に基づき，治験依頼者は，基礎疾患である心臓の状態の悪化が，致死的な事象である心不全に対する最も妥当な原因であり，おそらく warfarin を用いた介入性の抗凝固療法が予後不良の出血性疾患の原因であり，心不全の悪化はエプレレノンまたは臨床試験の手順とも関連はないと判断した。
	死因	心不全の悪化
	因果関係（治験担当医師の見解）	上腹部痛：治験薬との因果関係なし 出血性素因：治験薬との因果関係なし 心不全：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	上腹部痛：治験薬との因果関係なし 出血性素因：治験薬との因果関係なし 心不全：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，大動脈弁閉鎖不全症，僧帽弁閉鎖不全症，心房細動，心室性頻脈，左鎖骨骨折，脳卒中後てんかん，脳梗塞，左側麻痺，総胆管結石，下肢静脈瘤，胃潰瘍，高尿酸血症，リウマチ熱，便秘，花粉症，家塵アレルギー，真鯖アレルギー
	併用薬	carvedilol，imidapril hydrochloride，furosemide，caffeine paracetamol promethazine methylene disalicylate salicylamide，dextromethorphan hydrobromide，povidone-iodine，flurbiprofen，lafutidine，lansoprazole，warfarin potassium，magnesium oxide，amiodarone hydrochloride，valproate sodium，brotizolam，gentamicin sulfate，ibuprofen，kakkonto，ketoprofen，loratadine，norepinephrine，posterisan，tamsulosin hydrochloride，teprenone，tramazoline hydrochloride

5.4.18. 被験者番号：10471002（エプレレノン群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	AER# 2012003822：心室性頻脈，心室細動 AER# 2012038687：貧血 AER# 2012050325：心不全，気胸 AER# 2012087654：気胸 AER# 2012119425：心不全，敗血症，播種性血管内凝固
	投与群	エプレレノン
10471002 日本人 男・68 歳	経過・処置	被験者は治験薬（エプレレノン）25 mg の隔日投与を開始し，投与は 2011/9/3（治験 1 日目）から 2011/10/3（治験 31 日目）まで，2011/10/29（治験 57 日目）から 2012/2/12（治験 163 日目）まで，および 2012/2/22（治験 173 日目）から 2012/5/20（治験 261 日目）まで行われた。被験者の被疑併用薬には，warfarin potassium の経口投与（2011/9/30（治験 28 日目）から 2011/12/27（治験 116 日目）まで 2 mg を 1 日 1 回（QD）投与，2011/12/28（治験 117 日目）から 2012/1/16（治験 136 日目）まで 1 mg を QD 投与，2012/1/17（治験 137 日目）から 2012/2/2（治験 153 日目）まで 0.75 mg を 1 日 2 回（BID）投与，2012/2/3（治験 154 日目）から 2012/2/12（治験 163 日目）までおよび 2012/2/22（治験 173 日目）から 2012/2/24（治験 175 日目）まで 1 mg を QD 投与，2012/2/25（治験 176 日目）から 2012/2/27（治験 178 日目）まで 1.5 mg を QD 投与，2012/3/6（治験 186 日目）から 2012/3/7（治験 187 日目）までおよび 2012/3/10（治験 190 日目）から 2012/3/12（治験 192 日目）まで 1 mg を QD 投与，2012/3/13（治験 193 日目）から 2012/3/15（治験 195 日目）まで 1.5 mg を QD 投与，2012/3/16（治験 196 日目）から 2012/3/23（治験 203 日目）まで 2 mg を QD 投与，2012/3/24（治験 204 日目）から 2012/3/28（治験 208 日目）まで 1.5 mg を QD 投与，2012/3/29（治験 209 日目）から 2012/4/5（治験 216 日目）まで 1 mg を QD 投与，および 2012/4/9（治験 220 日目）以降 1 mg を QD 投与），および acetylsalicylic acid の経口投与［投与開始日不明から 2012/2/13（治験 164 日目）まで 100 mg を QD 投与］があり，すべて血栓塞栓の予防のために用いられた。2011/8/19（治験 15 日前），被験者から本試験に対するインフォームド・コンセントが得られた。2012/1/2（治験 122 日目），被験者は胸の不快感を感じ始めた。2012/1/3（治験 123 日目），被験者は椅子に座っている時に床に転倒した。一時的な失神が認められたが，その後すぐに回復した。被験者の家族によって，被験者は救急診療部に連れてこられた。脳のコンピュータ断層撮影（CT）スキャン検査が実施されたが，その結果より，被験者は急を要する状態ではなかったため，被験者は自宅に帰された。2012/1/3（治験 123 日目）から 2012/1/5（治験 125 日目）までの間，被験者は無症候性の状態であった。2012/1/5（治験 125 日目），被験者はてんかんに対するさらなる検査のために，脳波記録（EEG）を実施する予定となった。さらに被験者は心臓病専門医の診察を受け，心電図（ECG）検査および両室ペーシング機能付き植込み型除細動器の検査を実施した。ペースメーカーの検査より心室細動および心室性頻脈が検出され，その結果，被験者は入院した。心室細動および心室性頻脈に対して，エプレレノンの投与量は変更されずに投与はそのまま継続された。 入院後も心室性頻脈は依然認められた。2012/1/6（治験 126 日目），心室細動および心室性頻脈の所見が確認され，両事象に対して amiodarone hydrochloride の投与［2012/1/8（治験 128 日目）］より 200 mg を QD 投与）が行われた。2012/1/7（治験 127 日目），被験者に不整脈が認められたため，治療薬に procainamide hydrochloride の投与［2012/1/19（治験 139 日目）から 2012/2/2（治験 153 日目）まで 500 mg の BID 投与，および 2012/2/3（治験 154 日目）に 500 mg の QD 投与］が加えられた。脱水による血清クレアチニン増加のため，2012/1/11（治験 131 日目）に補液による治療が行われた（名称は不特定）。amiodarone hydrochloride の効果によるプロトロンビン時間（PT）延長の懸念があったため，被験者の併用薬である warfarin の投与量は 1.75 mg から 1 mg へ減量された。2012/1/16（治験 136 日目），補液の投与は終了した。 2012/1/17（治験 137 日目），血液検査の結果より，プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）の低下が認められたため，warfarin の投与量は 1 mg から 1.5 mg へ増量された。心室性頻脈は認められなかった。2012/1/19（治験 139 日目），被験者の腎機能を考慮して，procainamide hydrochloride の投与量が減量された。2012/1/20（治験 140 日目），体重減少が認められたため，併用薬である furosemide の投与量が減量された。2012/1/20（治験 140 日目），不整脈に対する精密検査のため，ホルターECG 検査が実施されたが，心室性頻脈または心室細動は検出されなかった。2012/1/21（治験 141 日目），体重減少のため，furosemide の投与量がさらに減量された。2012/1/28（治験 148 日目），被験者は安定状態で退院し，異常な検査

結果も認められなかった。2012/1/28（治験 148 日目），被験者は心室細動および心室性頻脈の悪化から回復したと判断された。本事象発現中の関連する臨床検査値を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/1/5（治験 125 日目）	血中カリウム	4.7 mg/dL	3.6～5.0 mg/dL
2012/1/5（治験 125 日目）	血中クレアチニン	1.45 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2012/1/5（治験 125 日目）	血中尿素窒素（BUN）	43 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/1/5（治験 125 日目）	PT-INR	1.94	不明
2012/1/10（治験 130 日目）	血中クレアチニン	2.20 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2012/1/10（治験 130 日目）	BUN	42 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/1/10（治験 130 日目）	血中カリウム	5.1 mg/dL	3.6～5.0 mg/dL
2012/1/10（治験 130 日目）	PT-INR	1.94	不明
2012/1/13（治験 133 日目）	血中クレアチニン	2.49 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2012/1/13（治験 133 日目）	血中カリウム	4.3 mg/dL	3.6～5.0 mg/dL
2012/1/13（治験 133 日目）	BUN	44 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/1/13（治験 133 日目）	PT-INR	1.89	不明
2012/1/16（治験 136 日目）	血中クレアチニン	2.39 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2012/1/16（治験 136 日目）	血中カリウム	4.9 mg/dL	3.6～5.0 mg/dL
2012/1/16（治験 136 日目）	BUN	42 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/1/16（治験 136 日目）	PT-INR	1.48	不明
2012/1/19（治験 139 日目）	血中カリウム	4.8 mg/dL	3.6～5.0 mg/dL
2012/1/19（治験 139 日目）	BUN	42 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/1/19（治験 139 日目）	血中クレアチニン	2.30 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2012/1/19（治験 139 日目）	PT-INR	1.34	不明
2012/1/23（治験 143 日目）	BUN	44 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/1/23（治験 143 日目）	血中クレアチニン	2.36 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2012/1/23（治験 143 日目）	血中カリウム	5.3 mg/dL	3.6～5.0 mg/dL
2012/1/23（治験 143 日目）	PT-INR	1.53	不明
2012/1/26（治験 146 日目）	PT-INR	1.74	不明

2012/2/1（治験 152 日目），被験者に末梢神経障害が認められ，mecobalamin の投与［2012/2/1（治験 152 日目）から 0.5 mg の 1 日 3 回（TID）投与］による治療が行われた。2012/2/3（治験 154 日目），血中カリウム値が 5.7 mmol/L（基準値：3.6～5.0 mmol/L）に上昇したため，エプレレノンの投与が一時的に保留され，その後 2012/2/6（治験 157 日目），カリウム値は 4.8 mmol/L に減少し，治験薬の投与は再開された。
2012/2/13（治験 164 日目）の診察の際，被験者は車椅子に乗っており，蒼白であった。被験者は 2012/1/28（治験 148 日目）辺りから発現した便秘，2012/2/7（治験

158 日目）の辺りから発現した倦怠感および身体的な動きを伴う頭がふらふらする感じを訴えた。血液検査の結果より，ヘモグロビンの著しい減少が認められ（5.2 g/dL，基準値：13.5～17.6 g/dL），被験者は貧血の悪化と診断され，さらなる検査のために入院した。関連する臨床検査結果は以下に記載した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/2/13（治験 164 日目）	赤血球数（RBC）	158 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
2012/2/13（治験 164 日目）	ヘマトクリット	16.5%	39.8%～51.8%
2012/2/13（治験 164 日目）	血中クレアチニン	2.31 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2012/2/13（治験 164 日目）	血中カリウム	6.0 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
2012/2/13（治験 164 日目）	C-反応性蛋白（CRP）	5.45 mg/dL	< 0.06 mg/dL
2012/2/13（治験 164 日目）	血小板数	27.9 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
2012/2/13（治験 164 日目）	BUN	80 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/2/13（治験 164 日目）	白血球数（WBC）	9800/mm^3	3900～9800/mm^3

2012/2/13（治験 164 日目），血中カリウム値上昇（6 mmol/L）のため，エプレレノンの投与が中止された。カリウム値を補正するために，2012/2/13（治験 164 日目）から 2012/2/14（治験 165 日目）まで，ブドウ糖点滴（500 mL）の静脈内（IV）投与および insulin humam（10 単位）の IV 投与が行われた。2012/2/13（治験 164 日目）の午後，被験者は 2 単位の濃厚赤血球の輸血を受けた。同日，被験者は合併症の一つである末梢神経障害［発現日：2012/2/1（治験 152 日目）］から回復したと判断され，mecobalamin の投与が中止された。2012/2/14（治験 165 日目），ヘモグロビン値が正常に戻った後に上部および下部の内視鏡検査を実施する予定となり，さらに 2 単位の濃厚赤血球の輸血が行われた。血中カリウム値は 4.8 mmol/L に回復したが，エプレレノンの投与は再開されなかった。2012/2/15（治験 166 日目），ヘモグロビン値が 7.6 g/dL に増加したため，上部内視鏡検査が 2012/2/17（治験 168 日目）に予定された。2012/2/14（治験 165 日目）から 2012/2/15（治験 166 日目）までに行われた関連する臨床検査値は以下に記載した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/2/14（治験 165 日目）	左室駆出率	37%	不明
2012/2/14（治験 165 日目）	RBC	185 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
2012/2/14（治験 165 日目）	ヘマトクリット	18.6%	39.8%～51.8%
2012/2/14（治験 165 日目）	血小板数	27.5 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
2012/2/14（治験 165 日目）	CRP	4.70 mg/dL	< 0.06 mg/dL
2012/2/14（治験 165 日目）	WBC	7800/mm^3	3900～9800/mm^3
2012/2/14（治験 165 日目）	血中カリウム	4.8 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
2012/2/14（治験 165 日目）	ヘモグロビン	6.1 g/dL	13.5～17.6 g/dL
2012/2/14（治験 165 日目）	血中クレアチニン	2.10 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2012/2/14（治験 165 日目）	BUN	67 mg/dL	8～20 mg/dL
2013/2/15（治験 166 日目）	血中クレアチニン	2.08 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2013/2/15（治験 166 日目）	CRP	3.67 mg/dL	< 0.06 mg/dL
2013/2/15（治験 166 日目）	血中カリウム	4.6 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L

2013/2/15（治験 166 日目）	ヘマトクリット	23.0%	39.8%～51.8%
2013/2/15（治験 166 日目）	WBC	6300/mm^3	3900～9800/mm^3
2013/2/15（治験 166 日目）	RBC	234 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
2013/2/15（治験 166 日目）	BUN	56 mg/dL	8～20 mg/dL
2013/2/15（治験 166 日目）	ヘモグロビン	7.6 g/dL	13.5～17.6 g/dL

2012/2/16（治験 167 日目），便潜血検査の結果は陰性であった。2012/2/17（治験 168 日目），上部消化管の内視鏡検査が実施されたが，出血の原因は見つからなかった。夕方に食事が開始された。2012/2/21（治験 172 日目），結腸内視鏡検査の結果からも出血の原因は特定されないままであった。小腸からの出血が疑われたが，被験者の全身状態を考慮して，さらなる検査は実施されなかった。2012/2/22（治験 173 日目），昼食時に食事が再開された。被験者の腎機能およびカリウム値に改善傾向が認められたため（3.7 mmol/L，基準値：3.6～5.0 mmol/L），エプレレノンの投与が 25 mg の隔日投与で再開された。同時に，warfarin potassium の経口投与（1 mg/日）が再開された。
2012/2/23（治験 174 日目），ヘモグロビン値が 7.4 g/dL（基準値：13.5～17.6 g/dL）であったため，被験者は心臓の負荷を軽減するために 2 単位の濃厚赤血球の輸血を受けた。2012/2/24（治験 175 日目），便潜血の検査の結果は陽性であり，ヘモグロビン値は 8.8 g/dL に改善した。2012/2/24（治験 175 日目），血圧が低下したため，dobutamine hydrochloride による治療が開始された。2012/2/25（治験 176 日目）の夜中，被験者は腹痛を訴えた。胸部-腹部-骨盤の CT 検査が行われ，イレウスは認められなかったが，腹部に大量のガスが認められ，さらに胸部に肺炎および胸水が認められた。2012/2/25（治験 176 日目），meropenem hydrate（0.5 g の BID 投与）および疼痛管理のために pentazocine の投与が開始され，さらに便秘に対して sodium bicarbonate/anhydrous monobasic sodium phosphate の投与（必要に応じて 1 単位）が開始された。さらに，酸素吸入量は 1 L から 2 L に増量され，warfarin potassium の投与量は 1.5 mg/日に増量された。ヘモグロビン値は 9.1 g/dL に増加した。
2012/2/27（治験 178 日目），被験者のヘモグロビン値が 8.5 g/dL（基準値：13.5～17.6 g/dL）へ再び減少したため，warfarin potassium の投与が中止された。同日，体重増加および浮腫が認められ，2012/2/28（治験 179 日目），furosemide（20 mg）の IV 点滴投与が開始された。心不全に対する治療として，carperitide［遺伝子組み換え，ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（HANP）］の投与が開始された。2012/2/28（治験 179 日目），体重に大きな変化は認められなかった。血中アルブミンの減少が認められたため，albumin の投与による治療が行われた。酸素飽和度（SpO_2）が減少したため（値は不特定），酸素吸入量が 3 L に増加された。2012/2/29（治験 180 日目），胸部 X 線の結果より，左肺野に心拡大，胸水および気胸が認められたが，右肺野には胸水は認められなかった。2012/2/29（治験 180 日目）の ECG 検査の結果からは，ペースメーカーのリズムに臨床的に意味のある変化は何も認められなかった。2012/2/29（治験 180 日目）の胸部-腹部の CT 検査の結果より，左肺野に大量の胸水および右肺野に少量の胸水が認められ，さらに肺炎が認められた。2012/2/29（治験 180 日目）の血液検査の結果より，ヘモグロビン値の 9.6 g/dL への改善が認められた。腎機能および血中カリウム値に著しい悪化が認められなかったため，エプレレノンは同じ投与量で継続された（被験者の全身状態を考慮して投与量は増量されなかった）。検査結果に基づき，被験者は肺炎誘発性の心不全増悪［発現日：2012/2/25（治験 176 日目）］および気胸［発現日：2012/2/29（治験 180 日目）］と診断された。胸腔ドレナージが挿入され，510 mL の排液が認められた。胸腔ドレナージ法と併用して，triamcinolone acetonide（15 mg），pividone-iodine（10 mL）および lidocaine［2012/2/29（治験 180 日目）のみに 10 mL］の投与が行われた。SpO_2 の減少は認められていなかったが，酸素吸入量は 4 L へさらに増量された。
被験者に心不全に対する治療として，carperitide の IV 投与［2012/2/27（治験 178 日目）に 240 μg，その後 2012/2/28（治験 179 日目）に 1920 μg に増量］および human serum albumin の投与［2012/2/28（治験 179 日目）に 50 mL の QD 投与］が行われた。2012/2/16（治験 167 日目）から 2012/2/29（治験 180 日目）までに行われた関連する臨床検査結果は以下に記載した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/2/22（治験 173 日目）	血中クレアチニン	1.69 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2012/2/22（治験 173 日目）	ヘモグロビン	7.8 g/dL	13.5～17.6 g/dL
2012/2/22（治験 173 日目）	ヘマトクリット	24.4%	39.8%～51.8%
2012/2/22（治験 173 日目）	WBC	10100/mm^3	3900～9800/mm^3
2012/2/22（治験 173 日目）	BUN	42 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/2/22（治験 173 日目）	RBC	254 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
2012/2/22（治験 173 日目）	CRP	17.48 mg/dL	< 0.06 mg/dL
2012/2/22（治験 173 日目）	血小板数	29.7 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
2012/2/22（治験 173 日目）	PT-INR	1.15	不明
2012/2/23（治験 174 日目）	RBC	243 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
2012/2/23（治験 174 日目）	WBC	9500/mm^3	3900～9800/mm^3
2012/2/23（治験 174 日目）	血小板数	29.4 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
2012/2/23（治験 174 日目）	ヘマトクリット	23.2%	39.8%～51.8%
2012/2/23（治験 174 日目）	PT-INR	1.23	不明
2012/2/24（治験 175 日目）	血中カリウム	3.9 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
2012/2/24（治験 175 日目）	血中クレアチニン	2.00 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2012/2/24（治験 175 日目）	RBC	293 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
2012/2/24（治験 175 日目）	ヘマトクリット	27.8%	39.8%～51.8%
2012/2/24（治験 175 日目）	CRP	7.88 mg/dL	< 0.06 mg/dL
2012/2/24（治験 175 日目）	血小板数	27.8 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
2012/2/24（治験 175 日目）	BUN	49 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/2/24（治験 175 日目）	WBC	11200/mm^3	3900～9800/mm^3
2012/2/24（治験 175 日目）	PT-INR	1.15	不明
2012/2/25（治験 176 日目）	血中クレアチニン	1.94 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2012/2/25（治験 176 日目）	RBC	303 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
2012/2/25（治験 176 日目）	ヘマトクリット	27.9%	39.8%～51.8%
2012/2/25（治験 176 日目）	WBC	14000/mm^3	3900～9800/mm^3
2012/2/25（治験 176 日目）	BUN	52 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/2/25（治験 176 日目）	血中カリウム	4.2 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
2012/2/25（治験 176 日目）	CRP	13.49 mg/dL	< 0.06 mg/dL
2012/2/25（治験 176 日目）	血小板数	29.2 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3

		2012/2/25（治験 176 日目）	PT-INR	1.12	不明
		2012/2/27（治験 178 日目）	血中カリウム	4.7 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/2/27（治験 178 日目）	血中クレアチニン	2.35 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
		2012/2/27（治験 178 日目）	RBC	285 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/2/27（治験 178 日目）	ヘマトクリット	26.4%	39.8%～51.8%
		2012/2/27（治験 178 日目）	CRP	19.21 mg/dL	< 0.06 mg/dL
		2012/2/27（治験 178 日目）	血小板数	25.2 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/2/27（治験 178 日目）	BUN	67 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/2/27（治験 178 日目）	WBC	11600/mm^3	3900～9800/mm^3
		2012/2/27（治験 178 日目）	PT-INR	1.34	不明
		2012/2/29（治験 180 日目）	血中カリウム	4.5 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/2/29（治験 180 日目）	RBC	322 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/2/29（治験 180 日目）	血中クレアチニン	2.00 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
		2012/2/29（治験 180 日目）	CRP	9.36 mg/dL	< 0.06 mg/dL
		2012/2/29（治験 180 日目）	血小板数	23.6 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/2/29（治験 180 日目）	BUN	61 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/2/29（治験 180 日目）	ヘマトクリット	29.8%	39.8%～51.8%
		2012/2/29（治験 180 日目）	PT-INR	1.22	不明
		2012/2/29（治験 180 日目）	WBC	10800/mm^3	3900～9800/mm^3
		気胸に対する治療として，持続的な吸引が吸引圧-10 cm H_2O で 2012/3/1（治験 181 日目）に開始された。その後，被験者の呼吸状態は悪化しなかった。2012/3/4（治験 184 日目），ウォーターシール式のドレナージが用いられ，経過観察となった。2012/3/5（治験 185 日目），被験者のヘモグロビン値は 10.4 g/dL（基準値：13.5～17.6 g/dL）に増加した。PT-INR が減少したため（値は未入手），被験者は warfarin potassium の投与を 1 mg で再開した。2012/3/6（治験 186 日目），胸部 X 線の結果より，浸潤性の陰影の増加および排液量の増加が認められたため，持続的な吸引が同じ吸引圧で再開された。2012/3/7（治験 187 日目），被験者の呼吸状態は安定しており，酸素吸入量は徐々に減量された。心不全の悪化は認められなかった。2012/3/8（治験 188 日目）の胸部 X 線の結果より，浸潤性の陰影の改善が認められ，気胸が寛解したため，2012/3/9（治験 189 日目），胸腔ドレナージは除去された。2012/3/9（治験 189 日目），被験者は気胸から回復したと判断された。 さらに 2012/3/9（治験 189 日目），dobutamine hydrochloride の投与量が減量された。2012/3/12（治験 192 日目），炎症反応が減少傾向を示したため，抗生物質の投与が中止された。2012/3/12（治験 192 日目），被験者のヘモグロビン値は 10.1 g/dL であり，2012/3/13（治験 193 日目），warfarin potassium の投与量は 1.5 mg/日に増量された。同日，dobutamine hydrochloride および carperitide の投与量は減量され，尿量の維持のために furosemide の投与が予定された。2012/3/14（治験 194 日目），furosemide の投与により利尿は順調であった。dobutamine の投与量は 1 mL/h に減量され，carperitide の投与は漸減された後，中止された。2012/3/14（治験 194 日目）の胸部 X 線の結果より，X 線透過性の改善が認められた。2012/3/15（治験 195 日目），dobutamine の投与が中止された。2012/3/16（治験 196 日目），心不全の症状の悪化は全く認められなかったが，胸部 X 線の結果より，軽度の左気胸および胸水が認められた。しかし，症状が軽度であったため，経過観察となった。PT-INR			

が低下したため［2012/3/16（治験 196 日目）に 1.19］，2012/3/16（治験 196 日目），warfarin potassium の投与量が 2 mg の QD 投与へさらに増量された。ヘモグロビン値は 10 g/dL と 11 g/dL の間を上下していた。
2012/3/19（治験 199 日目），ECG 検査の結果より，被験者の心拍数は 70 回／分であり，ペースメーカーのリズムおよび単独性の心室性期外収縮（PVC）が認められた。PT-INR の延長が認められたため［2012/3/23（治験 203 日目）に 1.96］，2012/3/24（治験 204 日目），warfarin potassium の投与量は 1.5 mg の QD 投与に減量された。同日，被験者は呼吸困難を訴えたため，1 L の酸素吸入が行われた。SpO_2 の減少は認められなかった。被験者の体重は徐々に減少し，浮腫状の症状の悪化は全く認められなかった。胸部 X 線の結果からは臨床的に意味のある変化は何も認められなかった。2012/3/26（治験 206 日目），胸部 X 線の結果より，左気胸の悪化および胸水の貯留が認められたが，経過観察となった。同日，被験者の心拍数は 70 回／分であり，ECG 検査の結果より，ペースメーカーのリズムおよび PVC が認められた。2012/3/26（治験 206 日目），被験者は呼吸困難を訴えず，SpO_2 の減少も認められなかった。
2012/3/28（治験 208 日目）の胸部 X 線の結果より，左気胸はいまだ認められたが，2012/3/26（治験 206 日目）の検査画像と比べると著しい変化は何も認められなかった。呼吸困難または SpO_2 の減少は認められず，胸部 X 線の結果からは臨床的に意味のある変化は認められなかった。2012/3/29（治験 209 日目）のヘモグロビン値は 11 g/dL（基準値 : 13.5～17.6 g/dL）であった。2012/3/28（治験 208 日目），PT-INR の 2.68 への延長が認められたため，warfarin potassium の投与量は 1.0 mg に減量された。2012/3/30（治験 210 日目）時点で，胸部 X 線の結果からは臨床的に意味のある変化は認められなかった。2012/3/30（治験 210 日目）の心拍数は 69 回／分であり，ECG 検査の結果より，ペースメーカーのリズムおよび PVC が認められた。呼吸困難の訴えまたは心不全の悪化が認められず，2012/4/1（治験 212 日目）の血液検査の結果より，改善を伴う状態の安定化が認められたため，被験者は貧血の悪化および心不全増悪から回復したと判断され，2012/4/1（治験 212 日目），被験者は退院した。2012/3/5（治験 185 日目）から 2012/4/1（治験 212 日目）までの間に行われた関連する臨床検査結果を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/3/12（治験 192 日目）	RBC	341 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
2012/3/12（治験 192 日目）	ヘモグロビン	10.1 g/dL	13.5～17.6 g/dL
2012/3/12（治験 192 日目）	血小板数	24.8 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
2012/3/12（治験 192 日目）	ヘマトクリット	31.1%	39.8%～51.8%
2012/3/12（治験 192 日目）	CRP	2.15 mg/dL	< 0.06 mg/dL
2012/3/12（治験 192 日目）	BUN	38 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/3/12（治験 192 日目）	血中カリウム	4.5 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
2012/3/12（治験 192 日目）	血中クレアチニン	1.27 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2012/3/12（治験 192 日目）	WBC	9800/mm^3	3900～9800/mm^3
2012/3/12（治験 192 日目）	PT-INR	1.15	不明
2012/3/14（治験 194 日目）	BUN	38 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/3/14（治験 194 日目）	ヘマトクリット	30.7%	39.8%～51.8%
2012/3/14（治験 194 日目）	血小板数	23.5 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
2012/3/14（治験 194 日目）	ヘモグロビン	10.0 g/dL	13.5～17.6 g/dL
2012/3/14（治験 194 日目）	血中クレアチニン	1.36 mg/g	0.63～1.03 mg/g
2012/3/14（治験 194 日目）	WBC	7200/mm^3	3900～9800/mm^3

		2012/3/14（治験 194 日目）	血中カリウム	4.5 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/3/14（治験 194 日目）	RBC	335 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/3/14（治験 194 日目）	PT-INR	1.14	不明
		2012/3/16（治験 196 日目）	ヘマトクリット	33.4%	39.8%～51.8%
		2012/3/16（治験 196 日目）	CRP	0.65 mg/dL	< 0.06 mg/dL
		2012/3/16（治験 196 日目）	BUN	42 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/3/16（治験 196 日目）	血中カリウム	4.5 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/3/16（治験 196 日目）	WBC	8100/mm^3	3900～9800/mm^3
		2012/3/16（治験 196 日目）	RBC	363 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/3/16（治験 196 日目）	血中クレアチニン	1.54 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
		2012/3/16（治験 196 日目）	血小板数	25.0 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/3/16（治験 196 日目）	ヘモグロビン	10.7 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/3/19（治験 199 日目）	WBC	6600/mm^3	3900～9800/mm^3
		2012/3/19（治験 199 日目）	血小板数	21.8 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/3/19（治験 199 日目）	CRP	0.92 mg/dL	< 0.06 mg/dL
		2012/3/19（治験 199 日目）	BUN	44 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/3/19（治験 199 日目）	血中クレアチニン	1.65 mg/g	0.63～1.03 mg/g
		2012/3/19（治験 199 日目）	血中カリウム	5.0 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/3/19（治験 199 日目）	ヘモグロビン	11.0 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/3/19（治験 199 日目）	ヘマトクリット	33.8%	39.8%～51.8%
		2012/3/19（治験 199 日目）	RBC	371 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/3/19（治験 199 日目）	血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）	749.6	不明
		2012/3/23（治験 203 日目）	CRP	1.41 mg/dL	< 0.06 mg/dL
		2012/3/23（治験 203 日目）	BUN	36 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/3/23（治験 203 日目）	血中カリウム	4.1 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/3/23（治験 203 日目）	血中クレアチニン	1.37 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
		2012/3/23（治験 203 日目）	RBC	351 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/3/23（治験 203 日目）	WBC	4800/mm^3	3900～9800/mm^3
		2012/3/23（治験 203 日目）	血小板数	21.6 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/3/23（治験 203 日目）	ヘモグロビン	10.4 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/3/23（治験 203 日目）	ヘマトクリット	32.1%	39.8%～51.8%
		2012/3/23（治験 203 日目）	PT-INR	1.96	不明

		2012/3/26（治験 206 日目）	ヘマトクリット	33.5%	39.8%～51.8%
		2012/3/26（治験 206 日目）	CRP	0.30 mg/dL	< 0.06 mg/dL
		2012/3/26（治験 206 日目）	ヘモグロビン	11.2 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/3/26（治験 206 日目）	血小板数	20.3 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/3/26（治験 206 日目）	血中カリウム	4.2 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/3/26（治験 206 日目）	RBC	372 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/3/26（治験 206 日目）	血中クレアチニン	1.56 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
		2012/3/26（治験 206 日目）	WBC	6700/mm^3	3900～9800/mm^3
		2012/3/26（治験 206 日目）	BUN	36 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/3/26（治験 206 日目）	BNP	987.2	不明
		2012/3/26（治験 206 日目）	PT-INR	2.28	不明
		2013/3/28（治験 208 日目）	CRP	0.43 mg/dL	< 0.06 mg/dL
		2013/3/28（治験 208 日目）	BUN	39 mg/dL	8～20 mg/dL
		2013/3/28（治験 208 日目）	血中カリウム	4.4 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2013/3/28（治験 208 日目）	血中クレアチニン	1.65 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
		2013/3/28（治験 208 日目）	WBC	7000/mm^3	3900～9800/mm^3
		2013/3/28（治験 208 日目）	RBC	368 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2013/3/28（治験 208 日目）	血小板数	17.9 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2013/3/28（治験 208 日目）	ヘモグロビン	11.0 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2013/3/28（治験 208 日目）	ヘマトクリット	33.5%	39.8%～51.8%
		2013/3/28（治験 208 日目）	PT-INR	2.68	不明
		2012/3/30（治験 210 日目）	BUN	36 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/3/30（治験 210 日目）	WBC	7100/mm^3	3900～9800/mm^3
		2012/3/30（治験 210 日目）	血中カリウム	4.4 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/3/30（治験 210 日目）	RBC	400 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/3/30（治験 210 日目）	血小板数	19.0 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/3/30（治験 210 日目）	血中クレアチニン	1.36 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
		2012/3/30（治験 210 日目）	ヘモグロビン	11.6 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/3/30（治験 210 日目）	ヘマトクリット	36.4%	39.8%～51.8%
		2012/3/30（治験 210 日目）	PT-INR	2.61	不明
		2012/3/30（治験 210 日目）	CRP	0.52 mg/dL	< 0.06 mg/dL
		2012/4/5（治験 216 日目）の昼より，被験者に胸部不快感が認められ始めた。胸部			

不快感は夜まで持続したため，被験者は夜中に救急救命室を訪れた。検査の結果より，左肺の気胸の悪化が明らかになったため，2012/4/6（治験 217 日目），被験者は入院した。
2012/4/9（治験 220 日目），胸腔ドレーンが挿入された。被験者から呼吸困難の訴えは認められず，被験者の SpO_2 は 93%から 96%を保っていた。2012/4/10（治験 221 日目），胸部 X 線の結果より，気胸の改善傾向が認められた。被験者に呼吸困難の訴えは認められず，SpO_2 は 92%から 96%の間を維持していた。被験者の心拍数は 132 回／分であり，ECG 検査の結果より，ペースメーカーのリズムおよび心房粗動が認められた。2012/4/13（治験 224 日目），X 線検査の結果より，肺の拡張が認められた。そのため，胸腔ドレーンがクランプされ，経過観察となった。2012/4/16（治験 227 日目），胸腔ドレーンをクランプした後には，左肺に気胸の所見は何も認められなかった。そのため，胸腔ドレーンは取り外され，その後 2012/4/20（治験 231 日目）時点で気胸は全く認められなかった。2012/4/20（治験 231 日目）時点で，SpO_2 は 92%から 96%の間を維持していた。2012/4/21（治験 232 日目），被験者の呼吸状態は安定していたため，被験者は気胸［発現日：2012/3/16（治験 196 日目）］から回復したと判断され，退院した。エプレレノンの投与量は変更されず，投与は継続された。2012/4/1（治験 212 日目）から 2012/4/21（治験 232 日目）までに行われた臨床検査結果を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/4/6（治験 217 日目）	血小板数	16.7 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
2012/4/6（治験 217 日目）	RBC	401 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
2012/4/6（治験 217 日目）	WBC	8200/mm^3	3900～9800/mm^3
2012/4/6（治験 217 日目）	血中カリウム	3.8 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
2012/4/6（治験 217 日目）	ヘマトクリット	37.1%	39.8%～51.8%
2012/4/6（治験 217 日目）	血中クレアチニン	1.87 mg/g	0.63～1.03 mg/g
2012/4/6（治験 217 日目）	CRP	3.39 mg/dL	< 0.06 mg/dL
2012/4/6（治験 217 日目）	ヘモグロビン	11.8 g/dL	13.5～17.6 g/dL
2012/4/6（治験 217 日目）	BUN	55 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/4/6（治験 217 日目）	PT-INR	2.64	不明
2012/4/9（治験 220 日目）	血小板数	17.6 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
2012/4/9（治験 220 日目）	CRP	1.12 mg/dL	< 0.06 mg/dL
2012/4/9（治験 220 日目）	WBC	7100/mm^3	3900～9800/mm^3
2012/4/9（治験 220 日目）	RBC	398 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
2012/4/9（治験 220 日目）	血中カリウム	4.1 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
2012/4/9（治験 220 日目）	ヘマトクリット	37.5%	39.8%～51.8%
2012/4/9（治験 220 日目）	血中クレアチニン	1.48 mg/g	0.63～1.03 mg/g
2012/4/9（治験 220 日目）	BUN	53 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/4/9（治験 220 日目）	ヘモグロビン	11.6 g/dL	13.5～17.6 g/dL
2012/4/9（治験 220 日目）	BNP	858.2	不明
2012/4/9（治験 220 日目）	PT-INR	1.39	不明
2012/4/16（治験 227 日目）	WBC	6100/mm^3	3900～9800/mm^3

		2012/4/16（治験 227 日目）	RBC	374 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/4/16（治験 227 日目）	血小板数	20.8 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/4/16（治験 227 日目）	ヘモグロビン	11.3 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/4/16（治験 227 日目）	ヘマトクリット	34.7%	39.8%～51.8%
		2012/4/16（治験 227 日目）	CRP	0.20 mg/dL	< 0.06 mg/dL
		2012/4/16（治験 227 日目）	BUN	46 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/4/16（治験 227 日目）	血中カリウム	4.4 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/4/16（治験 227 日目）	血中クレアチニン	1.54 mg/g	0.63～1.03 mg/g
		2012/4/16（治験 227 日目）	BNP	581.7	不明
		2012/4/19（治験 230 日目）	WBC	5600/mm^3	3900～9800/mm^3
		2012/4/19（治験 230 日目）	RBC	386 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/4/19（治験 230 日目）	血小板数	24.6 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/4/19（治験 230 日目）	ヘモグロビン	11.2 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/4/19（治験 230 日目）	ヘマトクリット	35.2%	39.8%～51.8%
		2012/4/19（治験 230 日目）	BUN	40 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/4/19（治験 230 日目）	血中カリウム	4.5 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/4/19（治験 230 日目）	PT-INR	1.91	不明
		2012/4/19（治験 230 日目）	血中クレアチニン	1.38 mg/g	0.63～1.03 mg/g
		2012/5/16（治験 257 日目），被験者は呼吸困難の訴え，そして体調不良のため，病院を訪れた。胸部 X 線の結果より，心拡大が認められた。血液検査の結果より，炎症性の所見が認められたため，被験者は入院した。呼吸困難を改善するために酸素吸入が導入された。2012/5/16（治験 257 日目）および 2012/5/17（治験 258 日目）に採取された検体に対する血液培養検査の結果，メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）が検出された。被験者は 2012/5/16（治験 257 日目）に発現した敗血症と診断され，敗血症に対して vancomycin hydrochloride の投与が開始された。2012/5/17（治験 258 日目）の早朝，被験者に体温 38.0°C から 39.0°C 未満の発熱が発現した。被験者の血圧は 60～80/40～50 mmHg 辺りであり，心不全に対して dopamine hydrochloride の持続的 IV 点滴注入が 63 mg/日で開始された。warfarin potassium の投与は中止されたが，dopamine hydrochloride の投与量は 294 mg/日に増量された。さらに dobutamine hydrochloride および noradrenaline の投与が開始された。 2012/5/17（治験 258 日目），被験者の急性期播種性血管内凝固（DIC）のスコアは 4 以上であったため，gabexate mesilate および human antithrombin 3 concentrated による治療処置が開始された。食欲不振および栄養障害が認められたため，非経口栄養による治療が行われた。2012/5/1（治験 242 日目）から 2012/5/17（治験 258 日目）までに行われた臨床検査結果を以下に記載した。				
		検査日	検査項目	検査結果	基準値
		2012/5/1（治験 242 日目）	WBC	7200/mm^3	3900～9800/mm^3
		2012/5/1（治験 242 日目）	ヘマトクリット	16.5%	39.8%～51.8%
		2012/5/1（治験 242 日目）	RBC	386 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3

		2012/5/1（治験 242 日目）	血中クレアチニン	1.50 mg/g	0.63～1.03 mg/g
		2012/5/1（治験 242 日目）	血小板数	19.4 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/5/1（治験 242 日目）	BUN	49 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/5/1（治験 242 日目）	血中カリウム	4.2 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/5/1（治験 242 日目）	ヘモグロビン	11.8 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/5/16（治験 257 日目）	ヘマトクリット	33.2%	39.8%～51.8%
		2012/5/16（治験 257 日目）	血中カリウム	4.5 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/5/16（治験 257 日目）	フィブリン分解産物（FDP）	29.6 µg/mL	≤ 5.0 µg/mL
		2012/5/16（治験 257 日目）	RBC	345 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/5/16（治験 257 日目）	フィブリン D ダイマー	8.5 µg/mL	≤ 5.0 µg/mL
		2012/5/16（治験 257 日目）	血小板数	10.5 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/5/16（治験 257 日目）	WBC	11300/mm^3	3900～9800/mm^3
		2012/5/16（治験 257 日目）	ヘモグロビン	10.7 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/5/16（治験 257 日目）	BUN	67 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/5/16（治験 257 日目）	CRP	22.87 mg/dL	< 0.06 mg/dL
		2012/5/16（治験 257 日目）	血中クレアチニン	1.54 mg/g	0.63～1.03 mg/g
		2012/5/16（治験 257 日目）	BNP	737.0	不明
		2012/5/16（治験 257 日目）	PT-INR	1.75	不明
		2012/5/16（治験 257 日目）	活性化部分トロンボプラスチン時間（APPT）	52.4 秒	23.1～36.3 秒
		2012/5/17（治験 258 日目）	APPT	59.5 秒	23.1～36.3 秒
		2012/5/17（治験 258 日目）	フィブリン D ダイマー	8.6 µg/mL	≤ 5.0 µg/mL
		2012/5/17（治験 258 日目）	FDP	34.0 µg/mL	≤ 5.0 µg/mL
		2012/5/17（治験 258 日目）	血中カリウム	4.2 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/5/17（治験 258 日目）	血小板数	8.2 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/5/17（治験 258 日目）	WBC	10100/mm^3	3900～9800/mm^3
		2012/5/17（治験 258 日目）	血中クレアチニン	1.89 mg/g	0.63～1.03 mg/g
		2012/5/17（治験 258 日目）	ヘモグロビン	11.4 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/5/17（治験 258 日目）	ヘマトクリット	35.2%	39.8%～51.8%
		2012/5/17（治験 258 日目）	BUN	72 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/5/17（治験 258 日目）	RBC	367 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/5/17（治験 258 日目）	アンチトロンビン III	66.2%	88%～116%
		2012/5/17（治験 258 日目）	CRP	27.81 mg/dL	< 0.06 mg/dL

2012/5/18（治験 259 日目），労作時の息切れが持続した。SpO_2 は 88%～90%に減少し，酸素吸入量は 3 L から 4 L に増量された。発熱は認められなかったが，被験者の CRP 値は上昇した。2012/5/18（治験 259 日目）の血液培養検査（静脈血）の結果からも同様に MSSA が検出された。2012/5/18（治験 259 日目）から，敗血症の治療として rifampicin の投与が加えられた。被験者の血圧は 70～90/40～60 mmHg 辺りを保っており，尿量の減少が認められた。そのため，furosemide の IV 投与量が一時的に増量された。2012/5/19（治験 260 日目），CRP およびフィブリン分解産物（FDP）の値より，改善傾向が認められた。被験者の発熱は低下したが，呼吸状態に著しい変化は何も認められなかったため，酸素吸入量は 4 L から 3 L に減量された。SpO_2 は 96%から 98%の間を維持していた。収縮期および拡張期血圧はそれぞれ，90～110/50～70 mmHg 台の間を変化した。noradrenaline の投与量は減量された。

2012/5/21（治験 262 日目），肢の浮腫に悪化傾向が認められた。furosemide が一時的に投与された。しかし，尿排泄量は増加しなかったため，furosemide は継続的に注入された。CRP および FDP の値より，改善傾向が認められた。収縮期および拡張期血圧はそれぞれ，70～110/40～70 mmHg 台の間を変化した。rifampicin の併用使用は禁忌であったため，直面している敗血症の治療を優先するために，エプレレノンの投与は 2012/5/21（治験 262 日目）に中止された。2012/5/21（治験 262 日目）の朝より，四肢のびくつきおよび意識障害が認められた。胸部 X 線の結果より，心拡大が認められた。脳全体に対する CT スキャン検査の結果より，既知の梗塞領域に新たな出血または梗塞の所見は認められなかったため，脳梗塞は除外された。てんかんが疑われたため，phenytoin が導入された。続けて行われた EEG 検査の結果からは，何も異常は認められなかった。

2012/5/22（治験 263 日目），被験者の尿量は低下したままであったため，furosemide の投与による治療は carperitide の点滴に変更された。血圧も上昇しなかった。腎血流を上昇させるため，dopamine hydrochloride の投与量は 414 mg/日に増量され，さらに dobutamine hydrochloride の投与量も増量された（投与量は不明）。SpO_2 は 85%から 95%の間を変化したため，酸素吸入量は必要に応じて増量された。CRP および FDP の値は改善した。胸部 X 線の結果より，心拡大および肺門の血管の陰影強度の増大が認められた。gabexate mesilate の投与は中止されたが，rifampicin および抗生物質の投与は継続された。

2012/5/23（治験 264 日目），被験者は夜間に SpO_2 の低下を伴う呼吸困難を訴えた。その結果，非侵襲的間欠的陽圧（NIPP）換気装置が設置された。dopamine hydrochloride および dobutamine hydrochloride の投与量を増量したにもかかわらず，尿量は増加しなかった。胸部 X 線の結果より，心拡大および肺門の血管の陰影強度の増大が認められ，さらに右下肺野に肺炎像が認められた。dopamine hydrochloride の投与量は 565.5 mg/日に増量された。2012/5/23（治験 264 日目）の午後遅く，被験者の状態は急速に変化し，被験者は呼吸停止状態になった。ECG モニターにはペーシングの波形のみが認められた。2012/5/23（治験 264 日目）の 18:23，被験者の死亡が確認された。剖検は実施されなかった。

2012/5/18（治験 259 日目）から被験者の死亡日までに行われた臨床検査結果を以下のに示した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/5/18（治験 259 日目）	FDP	28.2 μg/mL	≤ 5.0 μg/mL
2012/5/18（治験 259 日目）	血中カリウム	4.4 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
2012/5/18（治験 259 日目）	血中クレアチニン	2.07 mg/g	0.63～1.03 mg/g
2012/5/18（治験 259 日目）	ヘマトクリット	37.1%	39.8%～51.8%
2012/5/18（治験 259 日目）	CRP	28.69 mg/dL	< 0.06 mg/dL
2012/5/18（治験 259 日目）	ヘモグロビン	12.1 g/dL	13.5～17.6 g/dL
2012/5/18（治験 259 日目）	RBC	$390 \times 10^4/mm^3$	$427～570 \times 10^4/mm^3$
2012/5/18（治験 259 日目）	BUN	79 mg/dL	8～20 mg/dL
2012/5/18（治験 259 日目）	WBC	$12100/mm^3$	$3900～9800/mm^3$

		2012/5/18（治験 259 日目）	アンチトロンビン III	81.4%	88%～116%
		2012/5/18（治験 259 日目）	APPT	57.5 秒	23.1～36.3 秒
		2012/5/18（治験 259 日目）	血小板数	$7.2 \times 10^4/mm^3$	$13.0～36.9 \times 10^4/mm^3$
		2012/5/18（治験 259 日目）	フィブリン D ダイマー	7.1 μg/mL	≤ 5.0 μg/mL
		2012/5/19（治験 260 日目）	ヘマトクリット	33.6%	39.8%～51.8%
		2012/5/19（治験 260 日目）	WBC	$12600/mm^3$	$3900～9800/mm^3$
		2012/5/19（治験 260 日目）	FDP	25.2 μg/mL	≤ 5.0 μg/mL
		2012/5/19（治験 260 日目）	血中カリウム	3.4 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/5/19（治験 260 日目）	フィブリン D ダイマー	7.1 μg/mL	≤ 5.0 μg/mL
		2012/5/19（治験 260 日目）	ヘモグロビン	11.1 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/5/19（治験 260 日目）	APPT	56.6 秒	23.1～36.3 秒
		2012/5/19（治験 260 日目）	血小板数	$6.8 \times 10^4/mm^3$	$13.0～36.9 \times 10^4/mm^3$
		2012/5/19（治験 260 日目）	CRP	13.92 mg/dL	< 0.06 mg/dL
		2012/5/19（治験 260 日目）	RBC	$355 \times 10^4/mm^3$	$427～570 \times 10^4/mm^3$
		2012/5/19（治験 260 日目）	血中クレアチニン	2.14 mg/g	0.63～1.03 mg/g
		2012/5/19（治験 260 日目）	BUN	80 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/5/19（治験 260 日目）	アンチトロンビン III	89.5%	88%～116%
		2012/5/21（治験 262 日目）	WBC	$10100/mm^3$	$3900～9800/mm^3$
		2012/5/21（治験 262 日目）	血中カリウム	3.1 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/5/21（治験 262 日目）	FDP	22.7 μg/mL	≤ 5.0 μg/mL
		2012/5/21（治験 262 日目）	フィブリン D ダイマー	6.2 μg/mL	≤ 5.0 μg/mL
		2012/5/21（治験 262 日目）	血小板数	$8.8 \times 10^4/mm^3$	$13.0～36.9 \times 10^4/mm^3$
		2012/5/21（治験 262 日目）	CRP	5.17 mg/dL	< 0.06 mg/dL
		2012/5/21（治験 262 日目）	ヘモグロビン	13.4 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/5/21（治験 262 日目）	APPT	54.5 秒	23.1～36.3 秒
		2012/5/21（治験 262 日目）	血中クレアチニン	2.14 mg/g	0.63～1.03 mg/g
		2012/5/21（治験 262 日目）	RBC	$431 \times 10^4/mm^3$	$427～570 \times 10^4/mm^3$
		2012/5/21（治験 262 日目）	ヘマトクリット	40.7%	39.8%～51.8%
		2012/5/21（治験 262 日目）	BUN	75 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/5/22（治験 263 日目）	WBC	$12800/mm^3$	$3900～9800/mm^3$
		2012/5/22（治験 263 日目）	血中カリウム	3.0 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2012/5/22（治験 263 日目）	FDP	18.0 μg/mL	≤ 5.0 μg/mL

		2012/5/22（治験 263 日目）	フィブリン D ダイマー	4.3 μg/mL	≤ 5.0 μg/mL
		2012/5/22（治験 263 日目）	APPT	51.1 秒	23.1～36.3 秒
		2012/5/22（治験 263 日目）	CRP	4.41 mg/dL	< 0.06 mg/dL
		2012/5/22（治験 263 日目）	血小板数	11.3 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/5/22（治験 263 日目）	血中クレアチニン	2.39 mg/g	0.63～1.03 mg/g
		2012/5/22（治験 263 日目）	ヘモグロビン	11.6 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/5/22（治験 263 日目）	RBC	375 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/5/22（治験 263 日目）	BUN	77 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/5/22（治験 263 日目）	ヘマトクリット	35.2%	39.8%～51.8%
		2012/5/23（治験 264 日目）	WBC	14100/mm^3	3900～9800/mm^3
		2012/5/23（治験 264 日目）	FDP	17.6 μg/mL	≤ 5.0 μg/mL
		2012/5/23（治験 264 日目）	APPT	13.3 秒	23.1～36.3 秒
		2012/5/23（治験 264 日目）	RBC	379 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2012/5/23（治験 264 日目）	フィブリン D ダイマー	3.1 μg/mL	≤ 5.0 μg/mL
		2012/5/23（治験 264 日目）	血中クレアチニン	2.64 mg/g	0.63～1.03 mg/g
		2012/5/23（治験 264 日目）	血小板数	14.6 × 10^4/mm^3	13.0～36.9 ×10^4/mm^3
		2012/5/23（治験 264 日目）	ヘモグロビン	11.8 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2012/5/23（治験 264 日目）	BUN	77 mg/dL	8～20 mg/dL
		2012/5/23（治験 264 日目）	ヘマトクリット	35.5%	39.8%～51.8%
		2012/5/23（治験 264 日目）	血中カリウム	3.1 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		治験担当医師の意見では，報告された事象である心室細動および心室性頻脈の悪化は，被験者の心機能の悪化に伴い発現しており，基礎疾患の悪化であると判断され，電解質異常が全く認められず，心不全の悪化が全く認められなかったため，本事象は治験薬（エプレレノン）と関連なしと判断された。提供された情報に基づき，治験依頼者は，報告された事象である心室細動および心室性頻脈の悪化は，おそらく慢性心不全の臨床経過における合併症と考えられ，エプレレノンまたは臨床試験の手順との関係がある可能性はないと判断した。 治験担当医師の意見では，胃腸出血が貧血の原因であり，検査結果から明らかなように，報告された事象である貧血の悪化とエプレレノンとの間に因果関係は全く認められなかった。しかし，本事象と併用薬である warfarin potassium および acetylsalicylic acid との因果関係は除外することはできなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，被験者は貧血の悪化が発現する前に鉄欠乏性貧血を患っていたことが分かっているため，貧血の悪化の原因と予測される出血の可能性については，確認する必要があると結論した。また本事象がエプレレノンまたは臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はないと結論した。 治験担当医師の意見では，気胸は肺炎の合併症であり，エプレレノンまたは臨床試験の手順との関連はなかった。また心不全増悪は肺炎によって引き起こされたものと考えられるため，エプレレノンとの因果関係は否定された。提供された情報に基づき，治験依頼者は，報告された事象である心不全増悪および気胸に対する最も妥当な説明は，被験者の基礎疾患であると結論した。またこれらの事象はエプレレノンまたは臨床試験の手順との関連はないと結論した。 治験担当医師の意見では，報告された事象である気胸［発現日：2012/5/16（治験 257 日目）］の原因は明らかではなく，本事象とエプレレノンとの間の因果関係は				

		低いが除外することはできなかった。しかし本事象と併用薬との間の因果関係は除外された。提供された情報に基づき，治験依頼者は，気胸の発現［発現日：2012/5/16（治験 257 日目）］に対する最も可能性のある説明は，被験者の基礎疾患，特に以前から罹患しているうっ血性慢性心不全および胸水を伴う肺炎の併発であると結論した。さらに矯正的な治療を行った後に本事象は改善し，エプレレノンの投与量は変更せずに投与を継続したにもかかわらず，さらに悪化することがなかったことから，薬剤との因果関係は多分ないと結論した。さらに，報告された事象である気胸［発現日：2012/5/16（治験 257 日目）］は臨床試験の手順との関連はないと結論した。 治験担当医師の意見では，被験者が発現した心不全増悪は，DIC を併発したペースメーカー装置の感染による敗血症によって引き起こされたものであるため，心不全増悪［発現日：2012/5/16（治験 257 日目）］，敗血症［発現日：2012/5/16（治験 257 日目）］および DIC［発現日：2012/5/17（治験 258 日目）］とエプレレノンとの間の因果関係はないと考えられた。提供された情報に基づき，治験依頼者は，敗血症の発現が心不全増悪および DIC に対する最も可能性のある原因であると結論した。さらに報告された事象である心不全増悪［発現日：2012/5/16（治験 257 日目）］，敗血症［発現日：2012/5/16（治験 257 日目）］および DIC［発現日：2012/5/17（治験 258 日目）］がエプレレノンまたは臨床試験の手順と関連があるとする合理的な可能性はないと結論した。
	死因	心不全増悪，播種性血管内凝固，敗血症
	因果関係（治験担当医師の見解）	AER# 2012003822：心室性頻脈：治験薬との因果関係なし AER# 2012003822：心室細動：治験薬との因果関係なし AER# 2012038687：貧血：治験薬との因果関係なし AER# 2012050325：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2012050325：気胸：治験薬との因果関係なし AER# 2012087654：気胸：治験薬との因果関係を否定できない AER# 2012119425：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2012119425：敗血症：治験薬との因果関係なし AER# 2012119425：播種性血管内凝固：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	AER# 2012003822：心室性頻脈：治験薬との因果関係なし AER# 2012003822：心室細動：治験薬との因果関係なし AER# 2012038687：貧血：治験薬との因果関係なし AER# 2012050325：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2012050325：気胸：治験薬との因果関係なし AER# 2012087654：気胸：治験薬との因果関係なし AER# 2012119425：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2012119425：敗血症：治験薬との因果関係なし AER# 2012119425：播種性血管内凝固：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，両室ペーシング機能付植込み型除細動器植込み術，心室細動，高血圧，心房細動，僧帽弁閉鎖不全症，心室性頻脈，左室肥大，三尖弁閉鎖不全症，心原性脳塞栓症，良性前立腺肥大症，鉄欠乏性貧血，睡眠時無呼吸症候群，不眠症，関節リウマチ，高尿酸血症，慢性腎臓病，腰痛症，胃炎，アレルギー体質なし
	併用薬	warfarin potassium，acetylsalicylic acid，carvedilol，furosemide，pimobendan，prednisolone，diclofenac sodium，ketoprofen，hyaluronate sodium，mepivacaine hydrochloride，paracetamol，febuxostat，omeprazole，ferrous fumarate，levoglutamide/sodium gualenate，magnesium oxide，achillea/rubia root tincture/senna fruit/senna leaf/taraxacum officinal，zolpidem tartrate，brotizolam，antidiarrheal microorganisms，bifidobacterium bifidum，calcium gluc/glucose/mag chlor/sodium chlor/sodium lact/zinc sulf，carbocisteine，cefazolin sodium，ceftriaxone sodium，colyte，diazepam，dimeticone，electrolytes nos w/glucose，elemeal，epinephrine，general nutrients/vitamins nos，haloperidol，heparin sodium，hydrocortisone sodium phosphate，hydroxyzine hydrochloride，insulin human，metoclopramide hydrochloride，neoamiyu，pethidine hydrochloride，tazobactam piperacillin hydrate，potassium chloride，povidone-iodine，sennoside A+B，sodium picosulfate，solita-T1，vitamedin

5.4.19. 被験者番号：10521002（エプレレノン群）

<table>
<tr><td>被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語
投与群</td><td>AER# 2014239836：心サルコイドーシス
エプレレノン</td></tr>
<tr><td>10521002
日本人
女・61 歳</td><td>経過・処置</td><td>被験者はエプレレノンを，2011/8/12（治験 1 日目）から 2011/9/9（治験 29 日目）まで 25 mg 1 日 1 回（QD）で経口投与され，そして 2011/9/10（治験 30 日目）から 2014/8/30（治験 1115 日目）まで 50 mg QD で経口投与された。
2014/8/26（治験 1111 日目），被験者は呼吸困難のために治験実施施設を訪れた。胸部 X 線の結果より，明白な心拡大の悪化および両側性の胸水が認められた。血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の値は 2583.6 pg/mL（基準値：16.4 pg/mL 未満）であった。そのため被験者は心不全増悪と診断され，同日，入院した。心不全増悪に対して，milrinone 10 mg の静脈内（IV）投与，dobutamine hydrochloride 150 mg の希釈液の IV 投与，bicarbonated Ringer’s solution の補液 500 mL および glucose 20 mL による治療処置が行われた。2014/8/27（治験 1112 日目），被験者の呼吸困難は改善した。milrinone 10 mg の IV 投与，dobutamine hydrochloride 150 mg の希釈液の IV 投与，bicarbonated Ringer’s solution の補液 500 mL および glucose 20 mL による治療は継続された。さらに tolvaptan 3.75 mg/日の経口投与による治療が開始された。2014/8/28（治験 1113 日目）血圧が低下し続けたため，noradrenaline 3 mg の点滴投与が開始された。2014/8/30（治験 1115 日目），心不全増悪に伴う悪心が悪化したことにより経口治療薬の投与が困難になったため，エプレレノンの投与は中断された。さらに ethyl icosapentate，ferrous citrate，tolvaptan および clonazepam の投与も中止された。悪心の軽減および心不全増悪による苦痛に対して，morphine hydrochloride hydrate 10 mg が点滴投与された。2014/9/1（治験 1117 日目），重度の悪心のため，経口治療薬である lansoprazole，carvedilol，torasemide および prednisolone の投与が中止された。hydrocortisone sodium phosphate および furosemide の点滴注入が開始された。2014/9/4（治験 1120 日目），エプレレノンの投与は中断後再開されず［最終投与日は 2014/8/30（治験 1115 日目）］，被験者は治験を中止した。furosemide の点滴投与も中止された。2014/9/5（治験薬の最終投与後 7 日目），悪心は改善したため，tolvaptan 3.75 mg/日の投与が再開された。治験を中止する際に必要な検査および手順として，2014/9/5（治験薬の最終投与後 7 日目）に血液検査，そして 2014/9/10（治験薬の最終投与後 12 日目）に SAS を用いた医療質問票への記入および腹囲測定が実施された。2014/9/12（治験薬の最終投与後 14 日目），tolvaptan の投与量は 7.5 mg/日に増量された。さらに bisoprolol fumarate 0.625 mg/日の投与が開始された。2014/9/19（治験薬の最終投与後 21 日目），furosemide の点滴注入が再導入され，bisoprolol fumarate 0.625 mg/日の投与が中止された。除細動器は停止された。2014/9/22（治験薬の最終投与後 24 日目）の 18:24，被験者は死亡した。死因は心サルコイドーシスであり，剖検は実施されなかった。関連する臨床検査結果を下表に示した。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2014/8/26
（治験 1111 日目）</td><td>血中アルカリホスファターゼ（ALP）</td><td>190 IU/L</td><td>106～322 IU/L</td></tr>
<tr><td>2014/8/26
（治験 1111 日目）</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）</td><td>582 IU/L</td><td>13～30 IU/L</td></tr>
<tr><td>2014/8/26
（治験 1111 日目）</td><td>血中乳酸脱水素酵素（LDH）</td><td>1299 IU/L</td><td>124～222 IU/L</td></tr>
<tr><td>2014/8/26
（治験 1111 日目）</td><td>血中クレアチニン</td><td>1.03 mg/dL</td><td>0.46～0.79 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2014/8/26
（治験 1111 日目）</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）</td><td>80 IU/L</td><td>10～53 IU/L</td></tr>
<tr><td>2014/8/26
（治験 1111 日目）</td><td>血中尿素窒素</td><td>17 mg/dL</td><td>8～20 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2014/8/26
（治験 1111 日目）</td><td>推算糸球体濾過量（eGFR）</td><td>43 mL/min/1.73</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2014/8/26
（治験 1111 日目）</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）</td><td>462 IU/L</td><td>9～32 IU/L</td></tr>
<tr><td>2014/8/26
（治験 1111 日目）</td><td>C-反応性蛋白（CRP）</td><td>2.57 mg/dL</td><td>＜0.14 mg/dL</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

		治験担当医師の意見では，心サルコイドーシスの悪化が，エプレレノン，併用薬または臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はなかった。治験担当医師は，エプレレノンのレジメンに対して特に何も変更は行わなかったが，心サルコイドーシスの悪化が発生したとコメントした。そのため，報告された事象はエプレレノンと因果関係はなかった。肝酵素増加は心不全増悪に伴う症状と考えられた。さらに，心サルコイドーシスが徐々に悪化したことにより，心不全増悪が引き起こされたと考えられた。心サルコイドーシスの主な原因として心不全が認められた。そのため，心不全増悪および心サルコイドーシスの悪化は一連の事象であり，異なる事象とは考えられなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象とエプレレノンまたは臨床試験の手順に関連があるとする合理的な可能性はないとした治験担当医師の判断に同意した。被験者の基礎疾患である心臓の状態が致死的転帰に対する最も妥当な説明であると考えられた。
	死因	心サルコイドーシスの悪化
	因果関係（治験担当医師の見解）	心サルコイドーシス：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	心サルコイドーシス：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，心サルコイドーシス，心室性頻脈，完全房室ブロック，不安障害，白内障，不眠症，閉経期症状，花粉アレルギー，胆嚢ポリープ，肺新生物，亜急性甲状腺炎，静脈瘤
	併用薬	torasemide, valsartan, carvedilol, prednisolone, amiodarone hydrochloride, lansoprazole, povidone-iodine, zolpidem tartrate, ferrous citrate, hyaluronate sodium, teriparatide, metoclopramide, domperidone, metoclopramide, ambroxol hydrochloride, bakumondoto, berberine chloride hydrate, betahistine mesilate, carbocisteine, cefcapene pivoxil hydrochloride hydrate, clostridium butyricum, cyproheptadine hydrochloride, eve quick, flurbiprofen, heparin sodium, dihydrocodeine phosphate/*dl*-methylephedrine hydrochloride/chlorpheniramine maleate, hydroxyzine, influenza vaccine, levocabastine hydrochloride, levofloxacin hydrate, minodronic acid hydrate, olopatadine hydrochloride, omeprazole, paracetemol, shoseiryuto, tipepidine hibenzate, tranexamic acid

5.4.20. 被験者番号：10081004（エプレレノン群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語 投与群	AER# 2012219116：肺の悪性新生物，骨髄機能不全 エプレレノン
10081004 日本人 男・64 歳	経過・処置	被験者はエプレレノン 25 mg の 1 日 1 回（QD）の経口投与を 2011/2/14（治験 1 日目）から 2011/3/17（治験 32 日目）まで，そして 50 mg の QD の経口投与を 2011/3/18（治験 33 日目）から 2012/11/5（治験 631 日目）まで行った。 2012/1/20（治験 341 日目），被験者に咽頭痛を伴う咳嗽が認められた。被験者は自宅近くの病院を訪れ，経口治療薬による治療が行われた。2012 年 6 月，全身倦怠が発現した。2012/7/18（治験 521 日目），上腹部に不快感が発現した。2012/7/20（治験 523 日目），上腹部に圧痛が発現した。2012/7/31（治験 534 日目），被験者は自宅近くの病院を訪れた。コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果より，肝臓に複数の占拠性の病変が認められた。2012/8/1（治験 535 日目），被験者は治験担当医師の病院の消化器内科診療部を訪れ，徹底的な医学的検査として，2012/8/1（治験 535 日目）に腫瘍マーカー検査，2012/8/1（治験 535 日目）に腹部エコー検査，2012/8/3（治験 537 日目）に胃内視鏡検査，2012/8/10（治験 544 日目）に結腸内視鏡検査，2012/8/23（治験 557 日目）に PET，そして 2012/8/30（治験 564 日目）に造影 CT 検査が行われた。2012/9/5（治験 570 日目），被験者は最近の検査の結果より肺癌の疑いがあると告知され，癌は肺から肝臓へ広がっていると考えられた。2012/9/6（治験 571 日目），被験者は徹底的な検査を行うために呼吸器科診療部を訪れた。 2012/9/7（治験 572 日目），予定通りに被験者は呼吸器科病棟に入院した。同日，acetylsalicylic acid の投与は中止された。2012/9/8（治験 573 日目），気管支鏡検査のためにヘパリン処置が開始された。2012/9/14（治験 579 日目），気管支鏡検査が実施された。確定診断のために検体が病理学部門に提出された。抗癌剤による治療が開始された。被験者の社会的背景を考慮して，抗癌剤の投与は 2012/9/14（治験 579 日目）に開始され，vincristine 2 mg/日の点滴投与，doxorubicin 89.5 mg/日および cyclophosphamide 1342.5 mg/日の投与による治療（CAV 療法）が行われた。 2012/9/18（治験 583 日目），被験者は自身の判断により退院した。2012/9/15（治験 580 日目）より，acetylsalicylic acid 100 mg の QD 投与および ethyl icosapentate 900 mg の 1 日 2 回（BID）投与による治療が行われた。治療薬の再投与後は，有害事象としての肺癌は認められなかった。 2012/9/20（治験 585 日目），治験担当医師は病理学的検査の結果を外来で被験者に説明した。大細胞神経内分泌癌または小細胞癌との診断が下された。白血球数（WBC）は 3500/mm^3 であった。発熱および出血は認められなかったが，軽微な悪心が認められた。2012/9/22（治験 587 日目），WBC は 1200/mm^3 であった。被験者に骨髄抑制が認められた。被験者に外来で filgrastim 1 シリンジ／日による治療が行われた。2012/9/23（治験 588 日目），WBC は 1000/mm^3 であった。被験者に外来で filgrastim 2 シリンジ／日による治療が行われた。2012/9/24（治験 589 日目）WBC および好中球はそれぞれ 600/mm^3 および 1%であった。被験者は骨髄抑制による感染予防および治療のために，報告した医療センターに緊急事態として入院した。食物による感染の予防のために被験者は絶食し，点滴注入による治療が行われた。2012/9/24（治験 589 日目）から 2012/9/27（治験 592 日目）まで，filgrastim 2 シリンジ／日による治療が行われた。2012/9/27（治験 592 日目），WBC は 5100/mm^3 であった。被験者は骨髄抑制から回復した。Filgrastim シリンジによる治療は終了した。同日，疼痛に対して oxycodone hydrochloride hydrate の経口投与および別の oxycodone hydrochloride hydrate の経口投与による治療が開始された。2012/9/28（治験 593 日目），被験者は病院内を自分自身で散歩することを許された。2012/10/2（治験 597 日目），WBC は 7100/mm^3 であった。2012/10/3（治験 598 日目），被験者は一度退院した。被験者は治験を中止することが予定された。2012/10/5（治験 600 日目）より，鎮痛のために loxoprofen の経口錠剤（60 mg の 1 日 3 回投与）の投与が開始された。 2012/10/15（治験 610 日目），被験者は抗癌剤として cyclophosphamide，adriamycin および vincristine 投与による治療（CAV 療法）のために 1 週間ほど入院した。抗がん剤投与は一日のみであった。その後，被験者は外来患者として経過観察となり，CAV 療法は 3 週間ごとに繰り返し行うことが予定された。被験者は肺癌から回復しなかった。2012/11/5（治験 631 日目），治験薬の投与が中止された。2013/8/28（治験薬最終投与 297 日目），被験者の妻により，被験者が 2013/3/24（治験薬最終投与 140 日目）に死亡したことが，治験担当医師に報告された。剖検は実施されなかった。

<table>
<tr><td></td><td></td><td>その他の関連する臨床検査結果を以下に要約した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2012/9/14
（治験 579 日目）</td><td>白血球数（WBC）</td><td>7300/ mm^3</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/9/18
（治験 583 日目）</td><td>WBC</td><td>6900/mm^3</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/9/23
（治験 588 日目）</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）</td><td>40 IU/L</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/9/23
（治験 588 日目）</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）</td><td>53 IU/L</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/9/23
（治験 588 日目）</td><td>血中乳酸脱水素酵素</td><td>1638 IU/L</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/9/23
（治験 588 日目）</td><td>血中クレアチニン</td><td>1.04 mg/dL</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/9/27
（治験 592 日目）</td><td>ヘモグロビン</td><td>11.0 g/dL</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/9/27
（治験 592 日目）</td><td>血中クレアチニン</td><td>0.86 mg/dL</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/9/27
（治験 592 日目）</td><td>ALT</td><td>23 IU/L</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/9/27
（治験 592 日目）</td><td>AST</td><td>32 IU/L</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/9/27
（治験 592 日目）</td><td>血小板数</td><td>14.9 × 10^4/mm^3</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/10/2
（治験 597 日目）</td><td>ヘモグロビン</td><td>11.3 g/dL</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/10/2
（治験 597 日目）</td><td>ALT</td><td>19 IU/L</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/10/2
（治験 597 日目）</td><td>AST</td><td>31 IU/L</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/10/2
（治験 597 日目）</td><td>血中クレアチニン</td><td>0.80 mg/dL</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/10/2
（治験 597 日目）</td><td>血中乳酸脱水素酵素</td><td>736 IU/L</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2012/10/2
（治験 597 日目）</td><td>血小板数</td><td>31.6 × 10^4/mm^3</td><td>不明</td></tr>
</table>

治験担当医師の意見では，肺の悪性新生物または骨髄機能不全は治験薬であるエプレレノンまたは臨床試験の手順と関連あるとする合理的な可能性はなかった。被験者の喫煙歴が原因としてより強い可能性があると治験担当医師は判断した。提供された情報に基づき，治験依頼者の見解は，報告された事象は治験薬または臨床試験の手順と関連があるとする合理的な可能性はないとした治験担当医師の判断と一致した。治験薬と報告された悪性腫瘍とを結びつける妥当なメカニズムはなく，エプレレノンの発癌性の可能性を示す知見は現在のところは認められなかった。重度の骨髄抑制は，肺癌の治療として被験者に対して積極的な化学療法を行ったことによるものであると考えられた。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>肺癌</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>肺の悪性新生物：治験薬との因果関係なし
骨髄機能不全：治験薬との因果関係なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>肺の悪性新生物：治験薬との因果関係なし
骨髄機能不全：治験薬との因果関係なし</td></tr>
<tr><td></td><td>病歴</td><td>慢性心不全，陳旧性心筋梗塞，虚血性心筋症，うっ血性心不全，高脂血症，高血圧，2 型糖尿病，筋肉痛，低カリウム血症，白癬，精索水腫，花粉症，喫煙者（40 本／日，47 年間）</td></tr>
</table>

	併用薬	furosemide, losartan potassium, carvedilol, ethyl icosapentate, potassium chloride, pravastatin, lansoprazole, dextromethorphan hydrobromide, carbocisteine, sitagliptin phosphate, neticonazole hydrochloride, flurbiprofen, azulene, brocin-codeine, carbocisteine, cefcapene pivoxil, cefdinir, clopidogrel bisulfate, dimeticone, enalapril maleate, fexofenadine hydrochloride, glyceryl trinitrate, heparin sodium, iopamidol, lidocaine hydrochloride, iopamidol, loxoprofen sodium, lysozyme hydrochloride, metoclopramide, mosapride citrate, moxifloxacin hydrochloride, potassium/sodium bicarbonate/sodium sulfate, nicorandil, salicylamide/acetaminophen/anhydrous caffeine/ promethazine methylenedisalicylate, paracetamol, pethidine hydrochloride, pranoprofen, pronase, protamine sulfate, sennoside A+B, sodium picosulfate, tiaramide hydrochloride, tipepidine hibenzate, Veen D, vidarabine

5.4.21. 被験者番号：10081005（エプレレノン群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語 投与群	AER# 2012158365：腹膜炎，結腸癌 エプレレノン
10081005 日本人 女・87 歳	経過・処置	被験者にエプレレノン 25 mg の隔日経口投与による治療が 2011/6/14（治験 1 日目）から 2011/7/12（治験 29 日目）まで，25 mg の 1 日 1 回（QD）経口投与による治療が 2011/7/13（治験 30 日目）から 2012/7/1（治験 384 日目）まで，そして 25 mg の QD 投与での経口投与による治療が 2012/7/19（治験 402 日目）から 2012/8/13（治験 427 日目）まで行われた。 2012/6/19（治験 372 日目），被験者に下腹部に軽度の疼痛が認められた。2012/6/23（治験 376 日目），軽い吐き気も認められ，被験者の食欲は減退した。そのため 2012/6/25（治験 378 日目），被験者は自宅近くの医師を訪れた。2012/6/26（治験 379 日目），被験者は治験実施施設の消化器内科を訪れた。腹部 X 線検査および血液検査が行われ，その結果より，肝機能障害が認められた。腹部の超音波検査が実施され，以下の所見が認められた：膵臓の頭部および尾部の一部が確認され，直径 10.6 mm の嚢胞および直径 6.6 mm の嚢胞が膵臓の尾部に認められた。右腎には何も異常は認められなかったが，左腎には直径 13.3 mm の嚢胞が認められた。大腸に関しては，S 状結腸壁に不規則な肥厚が検出された。層状構造が破壊されて，境界が不明確になっており，脂肪の蓄積が認められた。腹部の超音波検査の結果より，大腸癌が疑われたため，大腸内視鏡検査のために 2012/7/3（治験 386 日目）から 2012/7/5（治験 388 日目）までの入院が予定された。 2012/7/1（治験 384 日目），夕食後に腹痛が悪化したため，被験者は治験実施施設に緊急搬送された。2012/7/2（治験 385 日目），被験者は消化器内科に緊急入院した。腹部のコンピュータ断層撮影（CT）検査が実施され，下行結腸の近くに腫瘤が認められ，その近くにガスを伴う空洞が認められた。膵臓および腎臓は正常であった。S 状結腸に憩室が認められた。下行結腸癌［発現日：2012/7/2（治験 385 日目）］および穿孔性腹膜炎［発現日：2012/7/1（治験 384 日目）］と診断された。外科での診察を受けた後，緊急手術を実施することが決定された。全身麻酔状態で，腹部のドレナージ，下行結腸の切除および人工肛門造設が行われた。手術後，被験者は挿管され鎮静された状態で集中治療室（ICU）に転床した。2012/7/3（治験 386 日目），被験者は目覚め，全身状態が安定化した後に抜管され，一般病棟に転床した。 2012/7/1（治験 384 日目），治験薬の投与が一時的に中止された。2012/7/4（治験 387 日目），心室性期外収縮（PVC）が連続して認められた。心臓再同期ペースメーカー（CRT-P）の設定が変更された（60～120 から 80～120 パルス／分）。2012/7/5（治験 388 日目），水分摂取が開始された。被験者は悪心または息詰まりを伴わず，水を飲むことが可能であった。2012/7/8（治験 391 日目），誤嚥のリスクを考慮して，成分栄養（ED）チューブが挿入された。2012/7/9（治験 392 日目），排便が確認された。2012/7/10（治験 393 日目），点滴注入が終了した。2012/7/11（治験 394 日目），流動食の摂取および経口治療薬の投与が開始された。2012/7/12（治験 395 日目），全抜鈎。2012/7/15（治験 398 日目），中心静脈（CV）カテーテルが取り外された。2012/7/2（治験 385 日目）から 2012/7/18（治験 401 日目）までの間，治験薬の投与は中止され，その後 2012/7/19（治験 402 日目），治験薬の投与は再開された。 2012/7/26（治験 409 日目），誤嚥性肺炎および低ナトリウム血症のため，被験者に点滴治療が開始された。2012/7/29（治験 412 日目），炎症は改善し，抗生物質の投与は中止された。2012/8/1（治験 415 日目），電解質は改善し，点滴治療は中止された。2012/8/4（治験 418 日目），CRT-P は 80～120 から 60～120 パルス／分へ再設定された。2012/8/6（治験 420 日目）の時点で穿孔性腹膜炎の症状は消失していたため，2012/8/6（治験 420 日目），被験者は穿孔性腹膜炎から回復したと判断され，同日，被験者は退院した。 2012/8/7（治験 421 日目）に発現した発熱および嘔吐が持続したため，2012/8/11（治験 425 日目），被験者は治験担当医師の病院の救急外来を訪れた。CT 検査の結果より，腹部の腫瘍およびイレウスが認められた。2012/8/11（治験 425 日目）から 2012/8/13（治験 427 日目）まで，鎮痛に対する acetaminophen の経口投与および腹部膨満に対する magnesium oxide 25 mg の QD での経口投与が被験者に行われた。2012/8/13（治験 427 日目），症状の改善が認められなかったため，被験者は外科外来を訪れた。被験者は緊急入院し，イレウスチューブが挿入された。同日，穿孔性腹膜炎により，治験薬の投与が中止された。 2012/8/16（治験 430 日目），イレウスチューブの挿入後，被験者は腹痛からわず

かに回復したように思われた。しかし，午前 2:00 以降より被験者は腹痛を訴えた。緊急で CT 検査が実施され，絞扼性イレウスが認められたため，緊急手術が行われた。絞扼性イレウスおよび穿孔性腹膜炎に対して，全身麻酔状態で以下の手術が実施された：イレウスの解除，腹腔内の洗浄ドレナージ，小腸切除および回腸双孔式人工肛門造設術。手術中，収縮期血圧が 60 mmHg に低下したが，補液負荷および昇圧剤によって血圧は維持された。敗血症性ショックが発現したため，抗生物質の投与が開始された。被験者は ICU に入院した。2012/8/18（治験 432 日目），意識確認が可能となった。2012/8/20（治験 434 日目），経腸栄養が開始された。2012/8/23（治験 437 日目），被験者は一般病棟に転床した。2012/8/24（治験 438 日目），創離開が認められた。被験者に誤嚥性肺炎が認められたため，抗生物質の投与が行われた。経腸栄養は中心静脈栄養（IVH）に変更された。2012/8/29（治験 443 日目），被験者は肺炎から回復したと思われたため，経口摂取が開始された。肝機能検査の結果より，高カロリー輸液による検査値の上昇が認められた。2012/8/30（治験 444 日目），IVH が中止された。2012/8/31（治験 445 日目），肺炎の改善が認められたため，抗生物質の投与が中止された。2012/9/14（治験 459 日目），点滴を続けながら 1 日 3 回の経口の食事が開始された。2012/9/15（治験 460 日目），被験者が食事を喉に詰まらせたため，経口の食事は中止された。発熱が発現したため，誤嚥性肺炎が疑われ，抗生物質の投与が開始された。2012/9/18（治験 463 日目），発熱の低下が認められたため，経口の食事が再開された。2012/9/21（治験 466 日目），高カロリー輸液が再開された。2012/9/22（治験 467 日目），抗生物質の投与は中止された。2012/9/26（治験 471 日目），肝機能検査結果の上昇が再び認められたため，高カロリー輸液は中止された。2012/10/2（治験 477 日目），CT 検査の結果より，悪性リンパ腫増悪の所見が認められた。2012/10/12（治験 487 日目），アルカリホスファターゼ（ALP）優位な肝機能検査異常が認められたため，腹部の超音波検査が実施されたが，臨床的に意味のある所見は何も認められなかった。この結果より，ALP 上昇は原疾患による影響と判断された。ALP の値は，2012/10/4（治験日 479 目）に 4192 IU/L，2012/10/7（治験 482 日目）に 5726 IU/L，そして 2012/10/11（治験 486 日目）に 6176 IU/L であった。2012/10/22（治験 497 日目），検査の結果より，MRSA 陽性が認められたため，vancomycin hydrochloride の投与が開始された。2012/11/2（治験 508 日目），vancomycin hydrochloride の投与は中止された。2012/11/11（治験 517 日目），被験者は頻繁に腹痛を訴えた。2012/12/3（治験 539 日目），持続性の便および下痢の増加が発現し，その原因は短腸症候群であると考えられた。2012/12/4（治験 540 日目），中心静脈ポート留置術が施行された（アプローチ：左外頸静脈／頭部：左鎖骨下静脈）。2012/12/6（治験 542 日目），loperamide の経口投与による治療が開始され，その後，便の排出量は減少したようであった。2012/12/18（治験 554 日目），左胸水が発現した。2012/12/29（治験 565 日目），疼痛コントロール不良，被験者に不穏が認められた。定期的な actaminophen の経口投与が開始された。2013/1/6（治験 573 日目），意識レベルの変化は何も認められなかったが，血圧が 70 台から 80 mmHg 台に徐々に低下した。2013/1/6（治験 573 日目）の 14:00 以降，被験者はほぼ無尿であった。2013/1/7（治験 574 日目）の 8:00，意識レベルは II-10 であり，血圧は 80 mmHg 台であった。10:34，名前を呼んだ際に，被験者は目を開けたが，すぐに眠ってしまった。15:00，血圧の測定は不可能であった。排尿量は 10 mL であった。19:00，心拍数は徐々に減少した。被験者の名前を呼んでも何も反応が認められなかった。20:18，被験者は下行結腸癌により死亡した。剖検は実施されなかった。被験者は有害事象の治療のために，2012/7/5（治験 388 日目）から 2012/8/13（治験 427 日目）まで，そして 2012/8/22（治験 436 日目）から 2013/1/5（治験 572 日目）まで，以下の薬剤を投与された：nicorandil（30 mg/日），enalapril 2.5 mg を QD 投与，famotidine 20 mg を QD 投与，metildigoxin 0.05 mg を QD 投与，rebamipide（300 mg/日），ferrous citrate 50 mg を 1 日 2 回（BID）投与（100 mg/日），trichlormethiazide 2 mg を QD 投与，furosemide 20 mg を QD 投与［2012/7/5（治験 388 日目）から 2012/8/13（治験 427 日目）まで］，furosemide 40 mg を QD 投与［2012/8/22（治験 436 日目）から 2013/1/5（治験 572 日目）まで］，および benzbromarone 25 mg を QD 投与。薬剤の再導入の後に有害事象の再発は認められなかった。
関連する臨床検査結果を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2011/9/12（治験 91 日目）	血中クレアチニン	1.07 mg/dL	不明
2011/9/12（治験 91 日目）	血中尿素窒素	26 mg/dL	不明

		2011/9/12（治験 91 日目）	糸球体濾過量（GFR）	37 mL/min	不明
		2011/9/12（治験 91 日目）	血中カリウム	4.4 mEq/L	不明
		2011/11/7（治験 147 日目）	血中クレアチニン	1.18 mg/dL	不明
		2011/11/7（治験 147 日目）	GFR	33 mL/min	不明
		2011/11/7（治験 147 日目）	血中カリウム	4.3 mEq/L	不明
		2012/3/5（治験 266 日目）	血中クレアチニン	0.91 mg/dL	不明
		2012/3/5（治験 266 日目）	血中尿素窒素	29 mg/dL	不明
		2012/3/5（治験 266 日目）	GFR	44 mL/min	不明
		2012/3/5（治験 266 日目）	血中カリウム	4.7 mEq/L	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	抱合ビリルビン	0.1 mg/dL	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	白血球数（WBC）	11100/mm^3	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	血中ナトリウム	139 mEq/L	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	C-反応性蛋白（CRP）	0.89 mg/dL	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	血中クロール	87 mEq/L	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ	66 IU/L	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	血中乳酸脱水素酵素（LDH）	220 IU/L	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	アミラーゼ	70 IU/L	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	血中クレアチニン	1.06 mg/dL	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	血小板数	32.1 × 10^4/mm^3	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）	60 IU/L	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	GFR	37 mL/min	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	血中アルカリホスファターゼ（ALP）	1045 IU/L	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	血中カリウム	4.1 mEq/L	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）	81 IU/L	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	血中コリンエステラーゼ	261 IU/L	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	赤血球数	306 × 10^4/mm^3	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	血中カルシウム	10.3 mg/dL	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	総蛋白	7.0 g/dL	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	血糖	124 mg/dL	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	血中ビリルビン	0.6 mg/dL	不明
		2012/6/26（治験 379 日目）	血中アルブミン	3.3 g/dL	不明

		2012/6/26（治験 379 日目）	血中尿素窒素	48 mg/dL	不明
		2012/7/2（治験 385 日目）	糖鎖抗原 19-9	6 IU/mL	不明
		2012/7/2（治験 385 日目）	癌胎児性抗原	10.6 ng/mL	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	血中クレアチニン	0.85 mg/dL	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	血小板数	37.6 × 10^4/mm^3	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	血中ビリルビン	0.6 mg/dL	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	AST	27 IU/L	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	GFR	48 mL/min	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	血中カリウム	2.9 mEq/L	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	血中ナトリウム	129 mEq/L	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ	32 IU/L	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	WBC	8100/mm^3	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	赤血球数	291 × 10^4/mm^3	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	ALT	4 IU/L	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	血中尿素窒素	19 mg/dL	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	血中クロール	71 mEq/L	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	CRP	1.03 mg/dL	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	総蛋白	5.2 g/dL	不明
		2012/7/20（治験 403 日目）	血中アルブミン	2.2 g/dL	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	血小板数	26.2 × 10^4/mm^3	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	WBC	21500/mm^3	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	GFR	33 mL/min	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	CRP	0.91 mg/dL	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	AST	32 IU/L	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	血中尿素窒素	28 mg/dL	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	血中ナトリウム	124 mEq/L	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	血中カリウム	3.1 mEq/L	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	血中クレアチニン	1.19 mg/dL	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	血中クロール	< 70 mEq/L	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	血中ビリルビン	0.7 mg/dL	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	ALP	298 IU/L	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	血中アルブミン	2.7 g/dL	不明

		2012/7/26（治験 409 日目）	赤血球数	306 × 10^4/mm^3	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	ALT	8 IU/L	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	総蛋白	6.1 g/dL	不明
		2012/7/26（治験 409 日目）	LDH	302 IU/L	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	血中ビリルビン	0.5 mg/dL	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	血中アルブミン	2.3 g/dL	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	AST	24 IU/L	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	ALT	6 IU/L	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	WBC	12100/mm^3	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	血中クロール	72 mEq/L	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	赤血球数	265 × 10^4/mm^3	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	血中ナトリウム	124 mEq/L	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	CRP	4.19 mg/dL	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	GFR	48 mL/min	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	血小板数	22.2 × 10^4/mm^3	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	血中尿素窒素	23 mg/dL	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	血中クレアチニン	0.84 mg/dL	不明
		2012/7/28（治験 411 日目）	血中カリウム	3.6 mEq/L	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	血中ビリルビン	0.6 mg/dL	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	LDH	207 IU/L	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	WBC	9800/mm^3	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	ALP	267 IU/L	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	血中アルブミン	2.2 g/dL	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	AST	23 IU/L	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	ALT	7 IU/L	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	血中クレアチニン	0.70 mg/dL	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	赤血球数	278 × 10^4/mm^3	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	GFR	59 mL/min	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	総蛋白	5.2 g/dL	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	血小板数	22.9 × 10^4/mm^3	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	CRP	2.74 mg/dL	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	血中尿素窒素	18 mg/dL	不明

		2012/7/29（治験 412 日目）	血中ナトリウム	126 mEq/L	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	血中クロール	78 mEq/L	不明
		2012/7/29（治験 412 日目）	血中カリウム	3.5 mEq/L	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	血中クロール	89 mEq/L	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	血中ビリルビン	0.5 mg/dL	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	ALP	283 IU/L	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	血中アルブミン	2.1 g/dL	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	AST	22 IU/L	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	LDH	217 IU/L	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	ALT	7 IU/L	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	血中クレアチニン	0.72 mg/dL	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	WBC	7200/mm^3	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	赤血球数	285 × 10^4/mm^3	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	GFR	57 mL/min	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	総蛋白	5.2 g/dL	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	血小板数	26.1 × 10^4/mm^3	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	CRP	1.46 mg/dL	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	血中ナトリウム	132 mEq/L	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	血中尿素窒素	15 mg/dL	不明
		2012/7/30（治験 413 日目）	血中カリウム	4.4 mEq/L	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	血中ビリルビン	0.7 mg/dL	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	LDH	263 IU/L	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	血中クレアチニン	1.06 mg/dL	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	ALP	311 IU/L	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	血中アルブミン	3.1 g/dL	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	AST	20 IU/L	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	ALT	7 IU/L	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	WBC	9500/mm^3	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	赤血球数	316 × 10^4/mm^3	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	総蛋白	6.5 g/dL	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	血小板数	26.4 × 10^4/mm^3	不明

		2012/8/6（治験 420 日目）	CRP	0.32 mg/dL	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	GFR	37 mL/min	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	血中尿素窒素	18 mg/dL	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ	20 IU/L	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	血中コリンエステラーゼ	302 IU/L	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	血中ナトリウム	129 mEq/L	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	血中クロール	82 mEq/L	不明
		2012/8/6（治験 420 日目）	血中カリウム	3.8 mEq/L	不明
		2012/10/4（治験 479 日目）	ALP	4192 IU/L	不明
		2012/10/7（治験 482 日目）	ALP	5726 IU/L	不明
		2012/10/11（治験 486 日目）	ALP	6176 IU/L	不明
		治験担当医師の意見では，腹膜炎および結腸癌が治験薬であるエプレレノンまたは臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はなかった。治験担当医師は，下行結腸癌は偶発的に発現し，穿孔性腹膜炎は癌によって引き起こされたと判断した。提供された情報に基づき，治験依頼者の見解は，結腸癌が治験薬または臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はないとした治験担当医師の判断と一致した。エプレレノンが消化管に対して発癌性を示す可能性は現在の知見からは認められなかった。逆に，患者が高齢であることは，結腸癌を発現する可能性のあるリスク要因として考えられた。さらに治験依頼者は，治験担当医師の判断と同様に，腹膜炎は結腸癌の合併症であり，治験薬との関連はないと評価した。			
	死因	下行結腸癌			
	因果関係（治験担当医師の見解）	腹膜炎：治験薬との因果関係なし 結腸癌：治験薬との因果関係なし			
	因果関係（治験依頼者の見解）	腹膜炎：治験薬との因果関係なし 結腸癌：治験薬との因果関係なし			
	病歴	慢性心不全，心臓ペースメーカー埋込み，拡張型心筋症，高尿酸血症，鉄欠乏性貧血，腰痛症，老人性そう痒症，慢性辺縁性歯周炎，廃用症候群，気胸，小腸イレウス，閉鎖孔ヘルニア，ヘルニア修復，便秘，流涙減少，アレルギー性鼻炎，不安神経症，眼精疲労，白内障，虫垂炎			
	併用薬	enalapril，metildigoxin，trichlormethiazide，furosemide，nicorandil，famotidine，rebamipide，ferrous citrate，benzbromarone，caffeine/paracetamol/promethazine methylene disalicylate salicylamide, metoclopramide, bacteria NOS, etizolam, zopiclone, bepotastine besilate, acmain, human albumin, amino acids NOS, carbohydrates NOS with potassium chloride/sodium，cefmetazole sodium，cyanocobalamin，dexmedetomidine hydrochloride，diclofenac sodium，dobutamine hydrochloride，dopamine hydrochloride，fentanyl citrate，figiosol 3 go，general nutrients，glucose，heparin sodium，heparinoid，herbal preparation，crotamiton/hydrocortisone，hydrocortisone sodium succinate，lansoprazole，magnesium oxide，meropenem			

5.4.22. 被験者番号：10111006（エプレレノン群）

<table>
<tr><td>被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語
投与群</td><td>AER# 2014101522：心不全
AER# 2014209899：心突然死
エプレレノン</td></tr>
<tr><td>10111006
日本人
男・76 歳</td><td>経過・処置</td><td>被験者はエプレレノンの経口投与を，2012/12/13（治験 1 日目）から 2013/2/7（治験 57 日目）まで 25 mg の 1 日 1 回（QD）投与で，2013/2/8（治験 58 日目）から 2014/5/20（治験 524 日目）まで 50 mg の QD 投与で行った。
2014/4/9（治験 483 日目）の 21:00 頃，睡眠中に被験者に呼吸困難および倦怠感が認められた。呼吸困難が悪化したため，被験者は救急救命室を訪れ，直ちに入院した。血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 658.0 pg/mL［比較として 2014/2/27（治験 442 日目）の値は 458.6 pg/mL，基準値：18.4 pg/mL 未満］であった。心不全増悪の診断が下された。エプレレノンの投与は変わらず継続された。
2014/4/10（治験 484 日目），心エコー検査の結果より，左室駆出率（EF）は 23%であった。2014/4/20（治験 494 日目），被験者は心不全増悪から回復し，退院した。心不全増悪の原因は不健康な食事であると考えられた。入院中，被験者の食事および水分摂取は管理されていたため，被験者の状態は改善した。
2014/5/20（治験 524 日目），被験者は治験を中止すると決めた。被験者の心臓の状態は再び悪化したようであった。治験薬の投与は中止された。2014/6/24（治験 559 日目）定期来院。被験者は再び不健康な食事を摂っていた。2014/7/26（治験 591 日目，治験薬投与中止後 68 日目），被験者は大量のアルコールを“最近”飲むようになり，前日はビールを 5 本飲んだ。午前 9:00，被験者の状態は良く，話すことができた。午後 12:05，被験者は背中から転倒しているのを発見され，その時には呼吸および脈拍は停止していた。救急車が到着するまで心肺蘇生法（CPR）が実施され，救急車の到着後も継続されたが，依然心停止していた。午後 12:53，被験者は心突然死により死亡したと確認された。“オートプシー・イメージング（AI）”が実施されたが，くも膜下出血（SAH），大動脈解離または動脈破裂の可能性は認められなかった。さらに警察による調査により，事件性はないと結論付けられた。剖検は実施されなかった。
治験期間中に，被験者は以下の臨床検査を実施した。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2014/2/27（治験 442 日目）</td><td>赤血球数</td><td>$397 \times 10^4/\mu L$</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2014/2/27（治験 442 日目）</td><td>ヘマトクリット</td><td>37.8%</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2014/2/27（治験 442 日目）</td><td>ヘモグロビン</td><td>12.7 g/dL</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2014/4/9（治験 483 日目）</td><td>ヘマトクリット</td><td>34.1%</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2014/4/9（治験 483 日目）</td><td>ヘモグロビン</td><td>11.4 g/dL</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2014/4/9（治験 483 日目）</td><td>赤血球数</td><td>$356 \times 10^4/\mu L$</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2014/5/20（治験 524 日目）</td><td>ヘモグロビン</td><td>12.3 g/dL</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2014/5/20（治験 524 日目）</td><td>赤血球数</td><td>$377 \times 10^4/\mu L$</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2014/5/20（治験 524 日目）</td><td>血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド</td><td>943.5 pg/mL</td><td>< 18.4 pg/mL</td></tr>
<tr><td>2014/5/20（治験 524 日目）</td><td>ヘマトクリット</td><td>36.1%</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2014/6/24（治験 559 日目）</td><td>ヘモグロビン</td><td>11.6 g/dL</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2014/6/24（治験 559 日目）</td><td>血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド</td><td>1456.5 pg/mL</td><td>< 18.4 pg/mL</td></tr>
<tr><td>2014/6/24（治験 559 日目）</td><td>赤血球数</td><td>$358 \times 10^4/\mu L$</td><td>不明</td></tr>
<tr><td>2014/6/24（治験 559 日目）</td><td>ヘマトクリット</td><td>33.9%</td><td>不明</td></tr>
</table>
治験担当医師の意見では，心不全増悪は偶発的事象であり（不健康な食事によるものと考えられた），被験者の原疾患を考慮すると，心不全増悪が治験薬である</td></tr>
</table>

		エプレレノンと関連ありとする合理的な可能性はなかった。さらに併用薬または臨床試験の手順との関連もなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者の見解は，報告された事象が治験薬または臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はないとした治験担当医師の判断と一致した。 治験担当医師の意見では，心突然死は治験薬の投与中止後に発現しているため，心突然死が治験薬であるエプレレノンと関連ありとする合理的な可能性はなかった。さらに併用薬または臨床試験の手順との関連もなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者の見解は，本事象は治験薬の投与中止後に発現しているため，報告された事象が治験薬と関連ありとする合理的な可能性はなく，さらに臨床試験の手順との関連もないとした治験担当医師の判断と一致した。
	死因	心突然死
	因果関係（治験担当医師の見解）	心不全：治験薬との因果関係なし 心突然死：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	心不全：治験薬との因果関係なし 心突然死：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，拡張型心筋症，左脚ブロック，腹部不快感，慢性気管支炎，慢性胃炎，便秘
	併用薬	spironolactone，lisinopril，carvedilol，azosemide，acetylsalicylic acid，famotidine，rabeprazole sodium，senna leaf，pantethine，magnesium oxide heavy，ambroxol hydrochloride，carbohydrates NOS with potassium chloride/sodium，dobutamine hydrochloride，epinephrine，glucose injection，lactec，levofloxacin，sodium bicarbonate，Solita-T1

5.4.23. 被験者番号：10171002（エプレレノン群）

被験者識別番号 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	AER# 2011277682：横紋筋融解症，胃腸炎，多臓器不全，播種性血管内凝固
性別・年齢（発現時）	投与群	エプレレノン
10171002 日本人 男・75 歳	経過・処置	被験者はエプレレノンの経口投与を，2011/8/22（治験 1 日目）から 2011/9/15（治験 25 日目）まで 25 mg の 1 日 1 回（QD）投与で，2011/9/16（治験 26 日目）から 2011/11/13（治験 84 日目）まで 50 mg の QD 投与で行った。さらに被験者は被疑薬として，高尿酸血症に対して allopurinol の経口投与［2011/9/16（治験 26 日目）から 2011/11/13（治験 84 日目）まで 100 mg の QD 投与］および胃腸炎に対して levofloxacin の経口投与［2011/11/11（治験 82 日目）から 2011/11/13（治験 84 日目）まで 300 mg の QD 投与］を行った。 2011/7/28（治験 25 日前），被験者は心エコー検査を実施し，拡張型心筋症との診断が確認され，以下の結果が認められた：洞調律，左房径（LAD）は 53.0 mm，シンプソン法による左室駆出率（EF）は 29.0%，左室（LV）拡張＋，左室肥大（LVH）－，壁運動異常＋，左房（LA）拡張＋，右室（RV）拡張－，右房（RA）拡張－，心嚢液貯留－，右胸水－，左胸水－，E 波／A 波（E/A 比）は 63/32 = 1.97，大動脈弁逆流（AR）は II/IV 度，三尖弁逆流（TR）は I/IV 度，RV-RA 圧較差（PG）= 19.1 mmHg，大動脈弁狭窄（AS）－，僧帽弁逆流（MR）は II/IV 度，僧帽弁狭窄症（MS）。診断は拡張型心筋症（DCM）であり，EF は約 30%，軽度の AR，軽度から中等度の MR，軽度の TR，LV および LA の拡張が認められた。 2011/10/28（治験 68 日目），対照の心エコー検査が実施され，拡張型心筋症の診断が確認され，以下の結果が認められた：散発性の心室性期外収縮（PVC）のリズム，LAD は 57.0 mm，EF は 28.8%，LV 拡張＋，LVH－，壁運動異常＋，LA 拡張＋，RV 拡張－，RA 拡張－，心嚢液貯留－，右胸水－，左胸水－，E/A 比は 84/44 = 1.91，AR は I/IV 度，TR は I/IV 度，RV-RA PG = 21.5 mmHg，AS－，MR は II/IV 度，MS－。診断は DCM であり，EF は約 30%，軽度の AR，軽度から中等度の MR，軽度の TR，LV および LA の拡張が認められた。 2011/11/10（治験 81 日目），下痢および嘔吐が発現した。2011/11/11（治験 82 日目）被験者は別の施設の医師を訪ね，2011/11/10（治験 81 日目）に発現した“感染性胃腸炎”と診断された。本事象に対して被験者は以下の治療を受けた：metoclopramide の経口投与［2011/11/11（治験 82 日目）から 2011/11/13（治験 84 日目）まで 30 mg の QD 投与］，caffein simetride［2011/11/11（治験 82 日目）から 2011/11/13（治験 84 日目）まで 2 g の QD 投与］，dextromethorphan hydrobromide［2011/11/11（治験 82 日目）から 2011/11/13（治験 84 日目）まで 30 mg の QD 投与］および rebamipide の経口投与［2011/11/11（治験 82 日目）から 2011/11/13（治験 84 日目）まで 300 mg の QD 投与］。この診断は異なる病院にて下されたため，本事象に関するその他の詳細は確認できなかった。治験薬の投与は 2011/11/9（治験 80 日目）から 2011/11/12（治験 83 日目）まで一時的に中止され，2011/11/13（治験 84 日目）に再開された。感冒に対する治療薬が処方されたが，被験者は食べたり液体を飲んだりできなかった。 2011/11/13（治験 84 日目），感染性胃腸炎により心不全が悪化したため，被験者は入院した。入院後，喘鳴および湿性ラ音が確認され，被験者の血圧は 110 mmHg 台へ上昇した。dopamine hydrochloride の投与が 7 mL/h で開始され，5000 単位の heparin が末梢静脈内（IV）ラインから点滴注入された。さらに furosemide 20 mg の投与が 1 日 2 回行われた。膀胱カテーテル留置が実施され，濃縮された尿の少量の漏出が認められた。被験者には下肢の浮腫または末梢冷感は認められなかった。被験者は 500 mL の水を飲んだ。中等度のメレナのため heparin は中止された。 2011/11/13（治験 84 日目），胃腸炎により治験薬の投与は中止された。2011/11/14（治験 85 日目）の夜中，心室性頻脈が 3 回発生し（6 回連続した心室性の拍動），喘鳴が著明であった。aminophylline hydrate 1/2A および furosemide 100 mg の投与が 1 mL/h で行われた。心エコー検査の結果より，僧帽弁逆流（IV 度）および三尖弁逆流（III 度）が認められ，心胸郭比（CTR）は 74%［比較として，2011/10/20（治験 60 日目）には 55%，2011/11/13（治験 84 日目）には 68%］であった。furosemide の投与量は 4 mL/h に変更された。被験者は持続的血液透析濾過（CHDF）を実施するために集中治療室（ICU）に転床した。CHDF が開始されたため，furosemide の投与が中止された。右内頸静脈穿刺のために局所麻酔薬として lidocaine hydrochloride の投与が行われた。アシドーシスに対して sodium bicarbonate の投与が 20 mL/h で開始された。被験者は 1 日に 200 mL の水を飲んだ。血便が持続した。dopamine が 7 mL/h で，そして dobutamine hydrochloride が 5 mL/h で投与された。被験者の尿量は 2 時間で 20 mL であった。2011/11/14（治験 85 日目）に行われた

尿潜血検査の結果は 2+であった。細菌検査が実施されたが，原因微生物は特定できなかった。
2011/11/15（治験 86 日目），血便は依然継続しており［2011/11/15（治験 86 日目）の尿潜血検査の結果は 3+であった］，被験者は播種性血管内凝固（DIC）を発症していると診断された。同日，pH が 7.5 超となったため，sodium bicarbonate の投与が中止された。クレアチニン値に改善傾向が認められた。3 連発の心室性期外収縮が連続して発生した。腎機能は改善した。粘液性の血便が認められた。肺野全体において雑音が著明であった。
2011/11/16（治験 87 日目），失見当識が認められ，粘液性の血便は依然持続していた。バイタルサインは良好であったが，DIC が進行した。アシデミアが認められた。16:00 頃，血圧は 50 mmHg 台に低下した。PVC（2 連発または 3 連発）が頻繁に発生した。心拍数 120/50 の心房細動／粗動に似た波形が認められたため，治療薬が dopamine hydrochloride の 9 mL/h での投与に変更された。sodium bicarbonate の投与が 10 mL/h で開始された。血管内脱水が発生した。心拍数を調整するために，diltiazem hydrochloride の投与が 2.0 mL/h で開始され，3.0 mL/h に増量された。dopamine hydrochloride の投与量は 10 mL/h に増量された。2011/11/17（治験 88 日目），血圧が 60 mmHg 台に低下したため，diltiazem hydrochloride の投与が中止された。血栓性が強く循環路が詰まってしまったため，CHDF は止められた。
dobutamine hydrochloride の投与量は 10 mL/h に増量された。furosemide を 6 mL 流した後，furosemide 100 mg の持続点滴が 1 mL/h で開始された。CTR は 67%であった。2011/11/17（治験 88 日目）に行われた尿潜血検査の結果は 3＋であった。収縮期血圧は 50 mmHg 台に低下した。dopamine および dobutamine の投与量は 15 mL/h に増量された。noradrenaline の投与が 1 mL/h で開始された。収縮期血圧は 50 mmHg 台のままであったため，dopamine および dobutamine の投与量が 20 mL/h に増量され，noradrenaline の投与量は，1 mL/h から 1.2 mL/h へ，そして 2.4 mL/h へ増量された。脱水のため，Ringer's acetate solution の投与が全開流量で開始された。大動脈弁逆流は II 度になったが，左胸水は持続した。左室駆出率が 21%に減少した。sodium bicarbonate の投与が 40 mL/h,で再開され，Ringer's solution の投与は中止された。CHDF が再開され，furosemide の投与は中止された。2011/11/17（治験 88 日目），被験者は多臓器不全により死亡した。
剖検が実施され，所見は以下の通りであった：右肺上葉は胸膜に癒着していた。左肺に胸膜へのびまん性の癒着が認められた。拘束性肺疾患が疑われた。左心の肥大および拡大が認められた。肝臓および腎臓には肉眼的所見は認められなかった。複数の腎嚢胞が両側性に認められたが，加齢に伴う変化と考えられた。腎盂または腎杯に拡大は認められず，水腎症の形跡は何も認められなかった。上部直腸 - 直腸 S 状部領域の直腸粘膜に出血性病変が認められ，下血を引き起こした可能性が考えられた。下腸間膜動脈に血栓性閉塞が疑われた。胸水は認められなかった。黄色がかった少量の腹水が認められた。少量の黄色い心嚢水が認められた。
被験者の死亡は，横紋筋融解症によって引き起こされた DIC および多臓器不全に起因すると考えられた。
治験中に行われた関連する臨床検査結果を以下に要約した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2011/8/22（治験 1 日目）	血中カリウム	3.8 mEq/L	不明
2011/8/22（治験 1 日目）	血中クレアチニン	0.98 mg/dL	不明
2011/8/22（治験 1 日目）	血中ナトリウム	141 mEq/L	不明
2011/8/29（治験 8 日目）	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）	9 IU/L	不明
2011/8/29（治験 8 日目）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）	11 IU/L	不明
2011/8/29（治験 8 日目）	血中カリウム	4.2 mEq/L	不明
2011/8/29（治験 8 日目）	血中クレアチニン	1.00 mg/dL	不明
2011/8/29（治験 8 日目）	血中ナトリウム	140 mEq/L	不明

		2011/8/29（治験 8 日目）	血中尿素窒素	22.2 mg/dL	不明
		2011/8/29（治験 8 日目）	白血球数（WBC）	7600/mm^3	不明
		2011/9/15（治験 25 日目）	血中クレアチニン	1.05 mg/dL	不明
		2011/9/15（治験 25 日目）	ALT	10 IU/L	5～45 IU/L
		2011/9/15（治験 25 日目）	AST	11 IU/L	10～40 IU/L
		2011/9/15（治験 25 日目）	血中カリウム	4.3 mEq/L	3.5～5 mEq/L
		2011/9/15（治験 25 日目）	血中ナトリウム	139 mEq/L	137～147 mEq/L
		2011/9/15（治験 25 日目）	血中尿素窒素	21.3 mg/dL	8～23 mg/dL
		2011/9/15（治験 25 日目）	WBC	7100 /mm^3	3300～9000 /mm^3
		2011/9/22（治験 32 日目）	血中尿素窒素	29.5 mg/dL	不明
		2011/9/22（治験 32 日目）	ALT	11 IU/L	不明
		2011/9/22（治験 32 日目）	AST	13 IU/L	不明
		2011/9/22（治験 32 日目）	血中カリウム	4.0 mEq/L	不明
		2011/9/22（治験 32 日目）	WBC	8200 /mm^3	不明
		2011/9/22（治験 32 日目）	血中クレアチニン	1.13 mg/dL	不明
		2011/9/22（治験 32 日目）	血中ナトリウム	141 mEq/L	不明
		2011/10/20（治験 60 日目）	ALT	9 IU/L	不明
		2011/10/20（治験 60 日目）	AST	12 IU/L	不明
		2011/10/20（治験 60 日目）	血中ナトリウム	142 mEq/L	不明
		2011/10/20（治験 60 日目）	血中クレアチニン	1.06 mg/dL	不明
		2011/10/20（治験 60 日目）	血中カリウム	4.3 mEq/L	不明
		2011/10/20（治験 60 日目）	血中尿素窒素	24.1 mg/dL	不明
		2011/10/20（治験 60 日目）	WBC	8700 /mm^3	不明
		2011/10/20（治験 60 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ	78 IU/L	不明
		2011/11/13（治験 84 日目）	ALT	3012 IU/L	不明
		2011/11/13（治験 84 日目）	AST	3328 IU/L	不明
		2011/11/13（治験 84 日目）	血中ナトリウム	136 mEq/L	不明
		2011/11/13（治験 84 日目）	血中尿酸	14.5 mg/dL	不明
		2011/11/13（治験 84 日目）	血中ビリルビン	2.1 mg/dL	不明
		2011/11/13（治験 84 日目）	プロトロンビン時間	29.7 秒	不明
		2011/11/13（治験 84 日目）	血中尿素窒素	116.9 mg/dL	不明
		2011/11/13（治験 84 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ	352915 IU/L	不明

		2011/11/13（治験 84 日目）	血中クレアチニン	4.73 mg/dL	不明	
		2011/11/13（治験 84 日目）	C-反応性蛋白（CRP）	4.26 mg/dL	不明	
		2011/11/13（治験 84 日目）	血中アルカリホスファターゼ（ALP）	309 IU/L	不明	
		2011/11/13（治験 84 日目）	プロトロンビン活性	26.4%	不明	
		2011/11/13（治験 84 日目）	血中乳酸脱水素酵素（LDH）	35910 IU/L	不明	
		2011/11/13（治験 84 日目）	WBC	16700 /mm^3	不明	
		2011/11/13（治験 84 日目）	血中カリウム	6.1 mEq/L	不明	
		2011/11/13（治験 84 日目）	推算糸球体濾過量（eGFR）	10 mL/min/1.73 mm^2	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	血中尿素窒素	141.2 mg/dL	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	血中尿酸	15.9 mg/dL	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	WBC	13200 /mm^3	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	プロトロンビン時間	28.2 秒	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	血中クレアチニン	5.28 mg/dL	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ MB	1101 ng/mL	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ	338075 IU/L	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	CRP	5.32 mg/dL	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	ALP	295 IU/L	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	血中ビリルビン	1.9 mg/dL	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	プロトロンビン活性	28.1%	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	LDH	28795 IU/L	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	直接ビリルビン	0.7 mg/dL	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	ALT	2583 IU/L	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	AST	2129 IU/L	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	血中カリウム	5.9 mEq/L	不明	
		2011/11/14（治験 85 日目）	eGFR	9 mL/min/1.73 mm^2	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	血中クレアチニン	4.16 mg/dL	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	総ビリルビン	2.6 mg/dL	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	プロトロンビン時間	18.9 秒	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ	43630 IU/L	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	CRP	8.03 mg/dL	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	ALP	273 IU/L	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	LDH	2693 IU/L	不明	

		2011/11/15（治験 86 日目）	プロトロンビン活性	43.0%	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	血中カリウム	4.2 mEq/L	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	ALT	1751 IU/L	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	AST	666 IU/L	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	WBC	9500 /mm^3	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	血中尿酸	8.7 mg/dL	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	血中尿素窒素	103.0 mg/dL	不明	
		2011/11/15（治験 86 日目）	eGFR	12 mL/min/1.73 mm^2	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	ALT	1286 IU/L	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	AST	383 IU/L	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	血中クレアチニン	3.80 mg/dL	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	血中ビリルビン	4.3 mg/dL	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	CRP	15.37 mg/dL	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ	16608 IU/L	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	ALP	257 IU/L	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	LDH	1483 IU/L	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	血中カリウム	4.4 mEq/L	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	プロトロンビン活性	40.0%	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	血中尿素窒素	78.7 mg/dL	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	プロトロンビン時間	21.1 秒	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	WBC	12500 /mm^3	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	血中尿酸	5.4 mg/dL	不明	
		2011/11/16（治験 87 日目）	eGFR	13 mL/min/1.73 mm^2	不明	
		2011/11/17（治験 88 日目）	血中クレアチニン	4.27 mg/dL	不明	
		2011/11/17（治験 88 日目）	ALT	2179 IU/L	不明	
		2011/11/17（治験 88 日目）	AST	3683 IU/L	不明	
		2011/11/17（治験 88 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ	11109 IU/L	不明	
		2011/11/17（治験 88 日目）	CRP	10.00 mg/dL	不明	
		2011/11/17（治験 88 日目）	ALP	264 IU/L	不明	
		2011/11/17（治験 88 日目）	血中尿酸	5.1 mg/dL	不明	
		2011/11/17（治験 88 日目）	血中尿素窒素	72.3 mg/dL	不明	
		2011/11/17（治験 88 日目）	血中カリウム	5.2 mEq/L	不明	

		2011/11/17（治験 88 日目） LDH 8152 IU/L 不明 2011/11/17（治験 88 日目） プロトロンビン活性 15.1% 不明 2011/11/17（治験 88 日目） プロトロンビン時間 47.1 秒 不明 2011/11/17（治験 88 日目） 直接ビリルビン 4.6 mg/dL 不明 2011/11/17（治験 88 日目） WBC 20800 /mm^3 不明 2011/11/17（治験 88 日目） eGFR 11 mL/min/1.73 mm^2 不明 治験担当医師の意見では，多臓器不全は横紋筋融解症によるものであり，治験薬であるエプレレノン，併用薬または臨床試験の手順との関連はなかった。同様に，DIC は治験薬との関連はなく，横紋筋融解症によって引き起こされたものであった。また，感染性胃腸炎はウイルス感染によって引き起こされたものであり，治験薬との関連はなかった。さらに，治験薬，併用薬（allopurinol および levofloxacin）または感染性胃腸炎が横紋筋融解症を引き起こした可能性があると治験担当医師はコメントした。横紋筋融解症は治験薬と関連ありと判断された。治験依頼者は，横紋筋融解症は治験薬の“single reference safety document”に記載されていないため，治験依頼者の評価としては関連なしと判断した。報告された事象である横紋筋融解症と治験薬との因果関係を示す合理的な可能性はなかった。治験薬によって筋肉に対する毒性が発現する可能性については，現在の知見では示されなかった。allopurinol および levofloxacin についても同様に本事象との関連なしと評価された。横紋筋融解症は，不可逆的なショック状態に伴う全身的な低灌流によるものであると説明され，さらに敗血症および凝結異常を併発したものであった。
	死因	多臓器不全，播種性血管内凝固，横紋筋融解症，胃腸炎
	因果関係（治験担当医師の見解）	横紋筋融解症：治験薬との因果関係を否定できない 胃腸炎：治験薬との因果関係なし 多臓器不全：治験薬との因果関係なし 播種性血管内凝固：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	横紋筋融解症：治験薬との因果関係なし 胃腸炎：治験薬との因果関係なし 多臓器不全：治験薬との因果関係なし 播種性血管内凝固：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，心室性不整脈，心室性期外収縮，僧帽弁閉鎖不全症，大動脈弁閉鎖不全症，拡張型心筋症，硬膜下出血，脳挫傷，外傷性くも膜下出血，高尿酸血症，結腸癌，胃潰瘍
	併用薬	allopurinol，levofloxacin，furosemide，carvedilol，pimobendan

5.4.24. 被験者番号：10231001（プラセボ群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	AER# 2011014606：狭心症
	投与群	プラセボ
10231001 日本人 男・76 歳	経過・処置	被験者は治験薬（プラセボ）の投与を，2010/9/17（治験 1 日目）から 2010/10/15（治験 29 日目）まで 25 mg の 1 日 1 回（QD）投与，2010/10/16（治験 30 日目）から 2014/8/22（治験 1436 日目）まで 50 mg の QD 投与を行った。さらに被験者は被疑薬として，心不全に対して carvedilol の経口投与［2010/5/28（治験 112 日前）から 2011/1/21（治験 127 日目）まで 1.25 mg を 1 日 2 回（BID）投与］，furosemide の経口投与［2010/6/11（治験 98 日前）から 30 mg を QD 投与］，candesartan cilexetil の経口投与［2010/5/12（治験 128 日前）から 4 mg を QD 投与］，胃炎予防のために lansoprazole の経口投与［2010/5/12（治験 128 日前）から 15 mg を QD 投与］，血栓症予防のために clopidogrel sulfate の経口投与［2010/5/27（治験 113 日前）から 75 mg を QD 投与］，血栓症予防のために acetylsalicylic acid の経口投与［2010/5/27（治験 113 日前）から 100 mg を QD 投与］，高脂血症に対して rosuvastatin の経口投与［2010/5/12（治験 128 日前）から 2.5 mg を QD 投与］，そう痒症に対して epinastine hydrochloride の経口投与［2010/7/23（治験 56 日前）から 20 mg を QD 投与］を行った。 2011/1/6（治験 112 日目），被験者は胸痛を発現した。被験者は狭心症の悪化と診断された。2011/1/19（治験 125 日目），被験者は以前行われた PCI のフォローアップのために入院した。2011/1/20（治験 126 日目），セグメント 2 内にステント内再狭窄が認められ，冠動脈形成が試みられたが，#4 下行枝（4-PD）動脈がガイドワイヤーで選択できなかったために中止された。プラセボの投与は変更せず継続された。被験者は経口投与による治療を継続した。2011/1/22（治験 128 日目），carvedilol は 2.5 mg の BID 投与に増量され，同日，被験者は退院した。最終報告時点で，被験者は狭心症の悪化から回復していなかった。治験担当医師は回復は期待できないと判断し，さらなるフォローアップは不要であると決定された。 治験担当医師の意見では，被験者は 2010/5/12（治験 128 日前）に心不全を発現し，心不全の治療のために併用薬の投与を開始した。それ以来，被験者は合併症に対する治療を開始しており，その後 2010/9/17（治験 1 日目）にプラセボの投与が開始された。狭心症増悪は 2011/1/6（治験 112 日目）に診断された。狭心症の悪化が認められた時点では，被験者はプラセボおよび併用薬の両方を投与されていたため，時系列を考慮すると，それぞれの薬剤との因果関係を完全に否定することはできなかった。治験依頼者は，治験担当医師の評価とは異なり，狭心症の悪化がプラセボ，併用被疑薬または臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はないと判断した。本事象の説明には，被験者の基礎疾患である虚血性心疾患にステント内狭窄が併発し，また矯正的血管形成が実現不可能であったことが適切である考えられた。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	狭心症：治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	狭心症：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，拡張型心筋症，経皮的冠インターベンション（PCI）を必要とする狭心症，高脂血症，肺の悪性新生物，直腸癌，そう痒症.
	併用薬	carvedilol，furosemide，candesartan cilexetil，lansoprazole，clopidogrel sulfate，acetylsalicylic acid，rosuvastatin，epinastine hydrochloride

5.4.25. 被験者番号：10291001（プラセボ群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語 投与群	AER# 2012082192：一過性脳虚血発作 AER# 2012138947：失神 プラセボ
10291001 日本人 男・60 歳	経過・処置	被験者はプラセボの投与を，2011/7/1（治験 1 日目）から 2011/7/29（治験 29 日目）まで，そして 2011/7/30（治験 30 日目）から 2015/6/19（治験 1450 日目）まで，25 mg の 1 日 1 回（QD）投与で行った。併用被疑薬は，心不全に対する carvedilol の経口投与［5 mg を投与頻度不明で 2011/2/4（147 日前）から 2012/6/8（治験 344 日目）まで投与］，高血圧に対する temocapril hydrochloride の経口投与［2 mg を投与頻度不明で 2011/1/28（治験 154 日前）から 2012/6/22（治験 358 日目）まで投与］，心不全に対する torasemide の経口投与［4 mg を投与頻度不明で 2012/4/28（治験 303 日目）から 2012/5/25（治験 330 日目）までおよび 6 mg を投与頻度不明で 2012/5/26（治験 331 日目）以降投与］であった。 被験者には 1998/8/23（治験 4695 日前）以来の糖尿病歴があり，insulin による治療が行われていた。2012/1/6（治験 190 日目），食後血糖値およびグリコヘモグロビン（HbA1c）は，それぞれ 330 mg/dL（基準値：70～109 mg/dL）および 12.6%（基準値：4.6～6.2%）であった。食事習慣に伴う糖尿病の悪化が認められ，insulin の投与量が増量された。2012/3/16（治験 260 日目），被験者の空腹時血糖値は 299 mg/dL であり，HbA1c は 13.0%であった。糖尿病のコントロールが不良であったため，insulin の投与量が再び増量された。4 月に糖尿病に対する教育目的の入院が予定された。2012/3/31（治験 275 日目），06:00 頃に起床した後，被験者は右手に異常を感じ，言語障害の症状が認められた。その後，07:00 に被験者は救急診療部の外来につれてこられた。来院時，構音障害が認められ，顔面を含む体の右側の冷感，痛覚および温度感覚，または振動感覚は認められなかった。入院後，脳梗塞が疑われ，edaravone 30 mg の点滴静脈内（IV）注入，ブドウ糖を添加した acetated Ringer solution 500 mL，acetated Ringer solution 500 mL の投与が行われた。12:30 時点で感覚障害は回復し，言語障害も改善した。2012/4/2（治験 277 日目），入院時に認められた症状は回復し，本事象は一過性脳虚血発作（TIA）であった可能性が高いと判断された。acetated Ringer solution 500 mL の投与が中止された。2012/4/3（治験 278 日目），ブドウ糖を添加した acetated Ringer solution 500 mL の投与が中止された。2012/4/4（治験 279 日目），磁気共鳴画像（MRI）検査の結果からは，脳梗塞領域は何も認められず，被験者は TIA と診断され，edaravone の投与による治療は終了した。糖尿病に対する教育を行うために入院は継続された。プラセボの投与は変更せずに継続された。 2012/4/13（治験 288 日目），被験者は退院した。2012/4/27（治験 302 日目），低カリウム血症（3.3 mEq/L）が認められた（基準値は未入手）。azosemide の投与は torasemide 8 mg/日に切り替えられた。2012/5/25（治験 330 日目），心不全の悪化が認められた。torasemide の投与量は 12 mg/日に増量された。2012/6/2（治験 338 日目），被験者に発熱が認められた。2012/6/4（治験 340 日目），被験者は自宅近くの医師の診察を受けた。気管支炎と診断され，levofloxacin 500 mg が処方された。2012/6/7（治験 343 日目），被験者は自宅近くの医師の診察を受けた。lightgen syrup および brocin syrup が処方された。2012/6/8（治験 344 日目），被験者は排尿時に失神した。被験者は報告している治験担当医師の病院に救急車で搬送された。診察の際に被験者の意識ははっきりしていた。低血糖症は認められなかった。 2012/6/8（治験 344 日目）の入院の際に行われた臨床検査結果および理学的所見は下記の表に要約した。2012/6/8（治験 344 日目）に行われた胸部のコンピュータ断層撮影（CT）検査の結果より，以下の所見が認められた：肺野に活動的な炎症および腫瘤は何も認められなかった。びまん性の気管支壁肥厚が認められた。慢性気管支炎およびびうっ血性の変化が疑われた。胸水は認められなかった。肝臓に占拠性病変（SOL）は指摘されなかった。胆石が認められた。胆管拡張は認められなかった。膵臓，脾臓または腎臓に異常は認められなかった。臨床的に意味のあるリンパ節腫脹は認められなかった。腹水は認められなかった。2012/6/8（治験 344 日目）に行われた心電図検査の結果より，完全右脚ブロック（CRBBB）が認められたが，明白な虚血を示すような ST 波の変化は何も認められなかった。呼吸音は明瞭であり，心音は規則的で雑音は認められなかった。下肢に浮腫は認められなかった。2012/6/8（治験 344 日目），acetated Ringer solution 500 mL の投与が行われた。2012/6/8（治験 344 日目），酸素吸入が 11:00 から 11:50 まで 2 L/分で，11:50 から 12:00 まで 1 L/分で行われた。2012/6/8（治験 344 日目），低血圧により，temocapril hydrochloride の投与中止が指示された。2012/6/11（治験 347 日目），2 つの併用薬の投与量が減量され，insulin aspart は 12 単位を朝，昼，晩の投与に，insulin detemir

は 20 単位の投与に減量された。2012/6/11（治験 347 日目），不整脈に対する徹底的な検査を行う目的でホルター心電図が実施された。失神の原因となるような不整脈は何も認められなかった。被験者の状態は回復していなかったが，被験者の強い要望により，2012/6/15（治験 351 日目），被験者は退院した。temocapril hydrochloride の投与は 2012/6/8（治験 344 日目）に中止するよう指示されていたが，被験者が間違えて，2012/6/22（治験 358 日目）時点で投与が継続さてていた。その代わりに，被疑併用薬である carvedilol の投与が 2012/6/8（治験 344 日目）から中止されていた。治験担当医師は temocapril hydrochloride の投与中止および carvedilol の投与再開をともに 2012/6/23（治験 359 日目）から実施するように指示した。2012/6/22（治験 358 日目），退院以来，何も症状が認められなかった。最終報告時点で，被験者は排尿性失神から回復したと判断された。本事象の発現中もプラセボの投与は変更せずに継続された。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/6/8（治験 344 日目）	体温	37.0°C	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	脈拍数	80 bpm	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	酸素飽和度（SpO_2）	96%（酸素 2 L）	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	血圧	68/46 mmHg	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ	107 IU/L	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	アラニンアミノトランスフェラーゼ	30 IU/L	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	30 IU/L	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	脳性ナトリウム利尿ペプチド	220（単位不明）	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	血中乳酸脱水素酵素	247 IU/L	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	血中ナトリウム	143 mEq/L	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	血中クレアチニン	1.29 mg/dL	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	血中カリウム	3.8 mEq/L	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	血中尿素窒素	13 mg/dL	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	白血球数	3970/mm^3	不明
2012/6/8（治験 344 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ	107 IU/L	不明

治験担当医師の意見では，TIA が治験薬（プラセボ）と関連ありとする合理的な可能性はなかった。TIA は動脈硬化症に加え，糖尿病の悪化に起因するものと判断された。さらに報告された事象は併用薬または臨床試験の手順との関連はないと判断された。提供された情報に基づき，治験依頼者の見解は，報告された事象である TIA は治験薬（プラセボ）または臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はないとした治験担当医師の判断と一致した。
治験担当医師の意見では，排尿性失神が治験薬（プラセボ）と関連ありとする合理的な可能性があったが，本事象が臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はなかった。さらに治験担当医師は本事象は併用薬である carvedilol, temocapril hydrochloride および torasemide と関連ありと判断した。本事象の性質（血管迷走神経性であること）および治験薬（プラセボ）投与との弱い時間的な関連に基づき，治験依頼者は本事象が治験薬（プラセボ）または臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はないと判断した。本事象の発生に関しては，併用被疑薬である carvedilol, temocapril hydrochloride および torasemide が主な原因である可能性が考えられた。

死因	非該当

	因果関係(治験担当医師の見解)	一過性脳虚血発作：治験薬との因果関係なし 失神：治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係(治験依頼者の見解)	一過性脳虚血発作：治験薬との因果関係なし 失神：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，高血圧，陳旧性心筋梗塞，狭心症，右脚ブロック，動脈硬化症，高脂血症，臀部嚢腫，帯状疱疹，糖尿病網膜症，結膜炎，歯周炎，ヘルペス後神経痛，アトピー性皮膚炎，青魚アレルギー，高尿酸血症
	併用薬	carvedilol，temocapril hydrochloride，torasemide，azosemide，ethyl icosapentate，atorvastatin，clopidogrel sulfate，acetylsalicylic acid，ranitidine hydrochloride，epinastine hydrochloride，diflorasone diacetate，insulin aspart，insulin detemir，insulin lispro，febuxostat，azithromycin, azulene，candesartan cilexetil，cefdinir，cefditoren pivoxil，celecoxib，enalapril maleate，Eufusol，ketoprofen，loxoprofen sodium，nadifloxacin，pronase，sitagliptin phosphate monohydrate，sodium gualenate hydrate，valaciclovir hydrochloride，vildagliptin，voglibose

5.4.26. 被験者番号：10311001（エプレレノン群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語 投与群	AER# 2012045886：心不全，慢性閉塞性肺疾患，肺炎 エプレレノン
10311001 日本人 女・68 歳	経過・処置	被験者はエプレレノンの経口投与を，2011/8/24（治験 1 日目）から 2012/1/23（治験 153 日目）まで 25 mg の 1 日 1 回（QD）投与で，2012/1/24（治験 154 日目）から 2012/2/20（治験 181 日目）まで 50 mg の QD 投与で行った。 2012/2/1（治験 162 日目），被験者に心不全の悪化が認められた。2012/2/13（治験 174 日目），被験者は循環器内科の診察を受けた。被験者は食欲不振および頭部ふらつき感を訴えた。下肢の浮腫が認められた。2012/2/14（治験 175 日目），furosemide 20 mg/日の投与が開始された。2012/2/15（治験 176 日目），被験者は呼吸器内科の診察を受けた。被験者は浮腫が改善しないことを訴えた。被験者は循環器内科で再び診察を受けた。胸部 X 線の結果より，心胸郭比（CTR）は 65%であり，少量の右胸水が認められた。血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 527 pg/mL であった。furosemide の投与量は 80 mg/日に増量された。2012/2/19（治験 180 日目），被験者に 37℃ の軽度の発熱が認められ，全身倦怠感および下肢の浮腫が伴ったため，被験者は休日外来を受診した。インフルエンザの迅速診断検査の結果は陰性であった。胸部 X 線の結果より，心拡大および肺うっ血の悪化が認められた。furosemide 1 アンプル（20 mg/2 mL/A）が投与された。2012/2/20（治験 181 日目），浮腫が悪化し，被験者に COPD の急性増悪および肺炎が認められた。2012/2/20（治験 181 日目），被験者は心不全増悪のため治験担当医師の病院に入院した。furosemide の投与量は 20 mg/日に減量された。injectable acetated Ringer 溶液 500 mL/V の QD 投与および injectable furosemide 20 mg/2 mL/A の QD 投与が行われた。2012/2/20（治験 181 日目），被験者の意識レベルが低下し，大量の痰とともに二酸化炭素（CO_2）ナルコーシスが認められた。気管挿管が実施された。被験者は気管挿管された状態で集中治療室（ICU）に転床した。ICU に入院する際，被験者の意識レベルはジャパン・コーマ・スケール（JCS）で III-100 であった。胸部 X 線に肺うっ血が認められた。重症全身浮腫が認められた。被験者は鎮静後，人工呼吸器で管理された。injectable midazolam 10 mg/2 mL/A が投与された。同日（2012/2/20（治験 181 日目）），心不全増悪により，治験薬（エプレレノン）の投与が中止された。さらに併用薬である furosemide，digoxin および losartan potassium の経口投与が中止された。heparin sodium の投与（5000 units/5 mL）が開始された（2012/3/1（治験 191 日目）まで）。2012/2/21（治験 182 日目），propofol 500 mg/50 mL の投与が開始された（2012/2/27（治験 188 日目）まで）。Ringer's solution 500 mL の投与が開始された（2012/2/23（治験 184 日目）まで）。theophylline（200 mg の IV 点滴）の投与が開始された（2012/2/27（治験 188 日目）まで）。carbocysteine 1500 mg の投与が開始された（2012/2/22（治験 183 日目）まで）。2012/2/22（治験 183 日目），dexmedetomidine hydrochloride 溶液 200 μg/2 mL/V の投与が行われた。azithromycin hydrate の投与が行われた。heparinoid クリームおよび betamethasone butyrate propionate 軟膏の投与は継続された。2012/2/23（治験 184 日目），injectable midazolam の投与は中止された。Ringer's solution 500 mL/V の投与（2012/3/1（治験 191 日目）まで），Ringer's solution 500 mL の投与（2012/3/3（治験 193 日目）まで），insulin human genetical recombination 5000 IU/10 mL/V の投与（2012/3/1（治験 191 日目）まで），phenylephrine hydrochloride 1 mg/1 mL/A の投与（2012/2/24（治験 185 日目）まで），noradrenaline 1 mg/1 mL/A の投与が開始された。被験者は痰の排出が困難になり，痰の量が増加したため，挿管が実施された。2012/2/24（治験 185 日目），bromhexine hydrochloride 4 mg/2 mL/A の投与が開始された［2012/2/25（治験 186 日目）まで］。2012/2/25（治験 186 日目），vecuronium bromide 10 mg/V の IV 投与が行われた。気管切開が実施され，中心静脈カテーテルが挿入された。lidocaine が注入投与された。2012/2/28（治験 189 日目），furosemide（40 mg/g）の 0.5 g 投与［2012/3/1（治験 191 日目）まで］，spironolactone（100 mg/g）の 0.125 g 投与［2012/3/1（治験 191 日目）まで］，warfarin potassium 5 mg の投与［2012/3/1（治験 191 日目）まで］が開始された。2012/2/29（治験 190 日目），lactomin 3 g の投与，rilmazafone hydrochloride 2 g の投与が継続された。2012/3/2（治験 192 日目），warfarin potassium の投与量は 2 mg に減量された。erythromycin ethylsuccinate のドライシロップ 20%（200 mg/g）の 2 g 投与，furosemide 20 mg の経口投与，spironolactone 25 mg 錠剤の投与は継続された。2012/3/3（治験 193 日目），被験者は ICU から一般病棟に転床した。2012/3/5（治験 195 日目），被験者の体重は 39.9 kg であった。2012/3/6（治験 196 日目），被験者の体重は 39.6 kg であった。2012/3/8（治験 198 日目），loxoprofen sodium 180 mg の投与［2012/3/11

（治験 201 日目）まで］，rebamipide 300 mg の投与が開始された。体重は 41.5 kg であった。2012/3/11（治験 201 日目），体重は 41.6 kg であった。2012/2/29（治験 190 日目），被験者は治験を中止する意思を表明した。2012/3/14（治験 204 日目），被験者の同意を撤回する決定が再確認された。theophylline の投与は 2012/3/29（治験 219 日目）に中止され，montelukast sodium の投与は 2012/4/2（治験 223 日目）に中止され，治験薬の投与開始前（日付不明）から開始された salbutamol の投与は 2012/2/28（治験 189 日目）に中止された。2012/3/31（治験 221 日目），被験者の意識レベルが低下した。2012/4/2（治験 223 日目），furosemide および betamethasone/ chlorphenamine maleate の点滴投与が中止された。2012/4/3（治験 224 日目），被験者は人工呼吸器を装着し，2012/4/4（治験 225 日目），自発呼吸が確認されなかった。2012/4/5（治験 226 日目）の 1:15，被験者は心不全の悪化および肺気腫により死亡した。直接の死因は肺気腫であった。剖検は実施されなかった。さらに被験者は治験実施中に，以下の臨床検査および理学的検査を受けた。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2011/8/17（治験 7 日前）	体重	46.3 kg	不明
2011/8/24（治験 1 日目）	体重	45.6 kg	不明
2011/8/24（治験 1 日目）	血中カリウム	4.7 mEq/L	不明
2012/1/23（治験 153 日目）	血中カリウム	4.4 mEq/L	不明
2012/1/23（治験 153 日目）	体重	47.9 kg	不明
2012/2/13（治験 174 日目）	体重	48.5 kg	不明
2012/2/15（治験 176 日目）	体重	48.0 kg	不明
2012/2/20（治験 181 日目）	C-反応性蛋白	0.85 mg/dL	< 0.30 mg/dL
2012/2/22（治験 183 日目）	C-反応性蛋白	14.89 mg/dL	< 0.30 mg/dL
2012/2/24（治験 185 日目）	C-反応性蛋白	23.07 mg/dL	< 0.30 mg/dL
2012/3/3（治験 193 日目）	C-反応性蛋白	7.43 mg/dL	< 0.30 mg/dL
2012/3/3（治験 193 日目）	酸素飽和度（SpO_2）	93%	不明
2012/3/8（治験 198 日目）	C-反応性蛋白	6.93 mg/dL	< 0.30 mg/dL
2012/3/8（治験 198 日目）	SpO_2	94%	不明
2012/3/14（治験 204 日目）	SpO_2	96%	不明
2012/3/15（治験 205 日目）	C-反応性蛋白	13.69 mg/dL	< 0.30 mg/dL
2012/3/15（治験 205 日目）	血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）	274.03 pg/mL	< 18.40 pg/mL
2012/3/15（治験 205 日目）	SpO_2	100%	不明
2012/3/16（治験 206 日目）	C-反応性蛋白	15.27 mg/dL	< 0.30 mg/dL
2012/3/16（治験 206 日目）	BNP	262.46 pg/mL	< 18.40 pg/mL
2012/3/16（治験 206 日目）	SpO_2	94%	不明
2012/3/19（治験 209 日目）	C-反応性蛋白	8.02 mg/dL	< 0.30 mg/dL
2012/3/19（治験 209 日目）	BNP	233.16 pg/mL	< 18.40 pg/mL
2012/3/19（治験 209 日目）	SpO_2	95%	不明

		2012/3/26（治験 216 日目） C-反応性蛋白 12.33 mg/dL < 0.30 mg/dL 2012/3/26（治験 216 日目） SpO_2 93% 不明 2012/3/30（治験 220 日目） SpO_2 93% 不明 2012/3/31（治験 221 日目） BNP 266.51 pg/mL < 18.40 pg/mL 2012/3/31（治験 221 日目） SpO_2 92% 不明 2012/4/1（治験 222 日目） SpO_2 91% 不明 2012/4/2（治験 223 日目） SpO_2 93% 不明 2012/4/3（治験 224 日目） SpO_2 85% 不明 2012/4/4（治験 225 日目） SpO_2 98% 不明 治験担当医師の意見では，心不全の悪化，COPD の急性増悪および肺炎がエプレレノン，併用薬または臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はなかった。いずれの事象も原疾患と関連ありと判断された。治験担当医師の判断と一致して，治験依頼者は報告された事象がエプレレノンまたは臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はないと判断し，本治験の対象疾患がこれらの事象に対する最も可能性のある原因であると評価した。
	死因	心不全の悪化，肺気腫
	因果関係（治験担当医師の見解）	心不全：治験薬との因果関係なし 慢性閉塞性肺疾患：治験薬との因果関係なし 肺炎：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	心不全：治験薬との因果関係なし 慢性閉塞性肺疾患：治験薬との因果関係なし 肺炎：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，狭心症，心房細動，うっ血性心不全，不整脈，高血圧，蜂巣炎，気管支喘息，慢性気管支炎，薬物過敏症，胆嚢ポリープ，不眠症，過敏性腸症候群，そう痒症，白癬感染，慢性閉塞性肺疾患（COPD）
	併用薬	furosemide，digoxin，losartan potassium，dabigatran etexilate，carbocisteine

5.4.27. 被験者番号：10471004（プラセボ群）

被験者識別番号 人種	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	AER# 2013177344：意識消失，脊髄症，頚椎部脊髄損傷
性別・年齢（発現時）	投与群	プラセボ
10471004 日本人 男・67 歳	経過・処置	被験者は治験薬（プラセボ）を，2012/2/7（治験 1 日目）から 2012/3/6（治験 29 日目）まで 25 mg の 1 日 1 回(QD)で投与され, 2012/3/7(治験 30 日目)から 2015/7/14（治験 1254 日目）まで 50 mg の QD で投与された。被疑併用薬は，carvedilol の経口投与（2012/1/26（治験 12 日前）から 7.5 mg/日），trichlormethiazide の経口投与（2011/10/22（治験 108 日前）から 1 mg/日）および losartan potassium の経口投与（2012/1/16（治験 22 日前）から 50 mg/日）であり，いずれも慢性心不全に対する治療薬として用いられた。 2013/6/10（治験 490 日目），被験者は釣りをしている間に虚脱状態になり，意識消失が認められたため，病院に運ばれた。被験者に尿閉が認められ，右手を動かすことが出来なかった。2013/6/11（治験 491 日目）に行われた頸椎の磁気共鳴画像（MRI）検査の結果より，C4/5 および C5/6 における脊柱管狭窄が認められたが，骨折は認められなかった。頭部の検査の結果からは何も異常は認められなかったため，被験者に尿閉が認められ，右手を動かすことが出来ないのは，頸椎に由来する可能性が考えられた。被験者の家族の希望により，被験者は自宅近くの別の病院に転院した。 2013/6/12（治験 492 日目），被験者は退院し，治験担当医師の病院の整形外科を訪れた。被験者は四肢の感覚障害および麻痺を伴う頸椎損傷，さらに膀胱直腸障害と診断され，入院した。入院以来，被験者に若干の低血圧の傾向が認められた。2013/6/12（治験 492 日目）および 2013/6/13（治験 493 日目），被験者の心拍リズムを検査するためにホルター心電図（ECG）が用いられ，その結果より心房細動が認められたが（2013/6/12（治験 492 日目）の結果より），失神を引き起こす可能性のある不整脈は認められなかったため，意識消失または失神との関連は特定されないままであった。2013/6/14（治験 494 日目），被験者の血圧は 80～90/40～60 mmHg に低下したため, 2013/6/15(治験 495 日目), carvedilol の投与量は 5 mg/日に減量された。 2013/6/15（治験 495 日目），被験者はリハビリテーションを開始し，排便のコントロールのために sodium bicarbonate/ anhydrous monobasic sodium phosphate（2.5 mg の QD 投与）および sennoside（24 mg の QD 投与）の投与が行われた。リハビリテーションの間，被験者に意識消失はもはや認められなかった。尿道カテーテルを取り除いても被験者に尿意が認められなかったため, 尿道カテーテルが 2013/6/18(治験 498 日目）に再挿入された。2013/6/19（治験 499 日目），泌尿器科医の診察を受けた後，被験者は distigmine bromide の経口投与および silodosin の経口投与を開始した。2013/6/24（治験 504 日目），尿道カテーテルは取り除かれた。 排尿は回復し，残尿量は徐々に減少した。2013/6/26（治験 506 日目），被験者は泌尿器科を再び訪れた。被験者は自分自身で歩行可能となったため，リハビリテーションは中止され，観察期間によるフォローアップを開始した。同時に silodosin の投与が中止された。2013/6/28（治験 508 日目），上肢のしびれ感が持続したが，日常生活を送るうえで何も支障がなかったため，被験者は退院した。2013/8/20（治験 561 日目）に行われた頸椎の MRI 検査の結果より，C3，C4，C5 および C6 の狭窄が認められ，C4-C5 の狭窄が最もひどかった。 2013/12/20（治験 683 日目），頸椎症性脊髄症の症状に改善は何も認められなかった。手術が予定され，magnesium oxide の経口投与（330 mg を必要に応じて）が投与された。2014/1/7（治験 701 日目），被験者は 2014/1/14（治験 708 日目）に予定されている椎弓形成術のために入院した。しかし 2014/1/8（治験 702 日目），心機能の再評価が必要であるとして手術の延期が決定された。2014/1/18（治験 712 日目），手術中に併用禁止薬が併用投与される可能性があったため，治験薬（プラセボ）の投与が一時的に中止された。2014/1/21（治験 715 日目），全身麻酔下で椎弓形成術が実施された。心機能を考慮して，被験者は手術後，集中治療室（ICU）に送られた。2014/1/22（治験 716 日目），被験者は外科手術後の調子が良かったため，被験者は ICU より帰室した。2014/1/24（治験 718 日目），手術中に併用禁止薬は何も投与されなかったため，治験薬（プラセボ）の投与が再開された。 2014/2/3（治験 728 日目），頸椎の MRI 検査により脊髄除圧の結果が良好であると評価され，創傷については何も問題は認められなかった。その後，抜鉤された。 2014/2/4（治験 729 日目），頸椎の MRI 検査の結果より，脊柱の開存性に改善が認められた。脊柱管除圧の結果は良好であると判断された。2014/2/7(治験 732 日目)，外科手術後の経過が良好であったため，被験者は退院し，外来でフォローアップ

することが予定された。2014/2/7（治験 732 日目）時点で，被験者は頸椎損傷から軽快したが，最終報告時点では頸椎症性脊髄症からは回復していなかった。本経過中にプラセボの投与は変更せずに継続された。
本事象中に行われた関連する臨床検査結果を下表に示した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2013/10/23（治験 625 日目）	左室駆出率	28.8%	不明
2013/12/17（治験 680 日目）	血小板数	161 × 10^3/mm^3	130～369 ×10^3/mm^3
2013/12/17（治験 680 日目）	血中クレアチニン	1.08 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2013/12/17（治験 680 日目）	白血球数（WBC）	4600 /mm^3	3900～9800 /mm^3
2013/12/17（治験 680 日目）	ヘマトクリット	39.4%	39.8%～51.8%
2013/12/17（治験 680 日目）	血中尿素窒素	16 mg/dL	8～20 mg/dL
2013/12/17（治験 680 日目）	赤血球数（RBC）	426 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
2013/12/17（治験 680 日目）	プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）	2.14	不明
2013/12/17（治験 680 日目）	ヘモグロビン	13.4 g/dL	13.5～17.6 g/dL
2013/12/17（治験 680 日目）	血中カリウム	4.6 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
2014/1/9（治験 703 日目）	ヘモグロビン	13.0 g/dL	13.5～17.6 g/dL
2014/1/9（治験 703 日目）	心胸郭比	53%	不明
2014/1/9（治験 703 日目）	血中尿素窒素	23 mg/dL	8～20 mg/dL
2014/1/9（治験 703 日目）	ヘマトクリット	39.4%	39.8%～51.8%
2014/1/9（治験 703 日目）	WBC	4200 /mm^3	3900～9800 /mm^3
2014/1/9（治験 703 日目）	RBC	425 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
2014/1/9（治験 703 日目）	PT-INR	1.62	不明
2014/1/9（治験 703 日目）	血小板数	149 × 10^3/mm^3	130～369 × 10^3/mm^3
2014/1/9（治験 703 日目）	血中カリウム	4.1 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
2014/1/9（治験 703 日目）	血中クレアチニン	1.04 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
2014/1/9（治験 703 日目）	血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）	117.9 pg/mL	不明
2014/1/10（治験 704 日目）	左室駆出率	29.3%	不明
2014/1/21（治験 715 日目）	血中尿素窒素	25 mg/dL	8～20 mg/dL
2014/1/21（治験 715 日目）	BNP	145.5 pg/mL	不明
2014/1/21（治験 715 日目）	RBC	387 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
2014/1/21（治験 715 日目）	血小板数	141 × 10^3/mm^3	130～369 ×10^3/mm^3
2014/1/21（治験 715 日目）	血中カリウム	4.7 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
2014/1/21（治験 715 日目）	ヘマトクリット	35.6%	39.8%～51.8%
2014/1/21（治験 715 日目）	INR	1.11	不明

		2014/1/21（治験 715 日目）	WBC	4200 /mm^3	3900～9800 /mm^3
		2014/1/21（治験 715 日目）	ヘモグロビン	12.3 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2014/1/21（治験 715 日目）	血中クレアチニン	1.10 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
		2014/1/22（治験 716 日目）	血中尿素窒素	18 mg/dL	8～20 mg/dL
		2014/1/22（治験 716 日目）	心胸郭比	52%	不明
		2014/1/22（治験 716 日目）	RBC	380 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2014/1/22（治験 716 日目）	血小板数	137 × 10^3/mm^3	130～369 ×10^3/mm^3
		2014/1/22（治験 716 日目）	ヘマトクリット	34.9%	39.8%～51.8%
		2014/1/22（治験 716 日目）	血中カリウム	4.1 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2014/1/22（治験 716 日目）	WBC	6500 /mm^3	3900～9800 /mm^3
		2014/1/22（治験 716 日目）	ヘモグロビン	11.9 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2014/1/22（治験 716 日目）	血中クレアチニン	0.85 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
		2014/1/22（治験 716 日目）	INR	1.23	不明
		2014/1/24（治験 718 日目）	血中カリウム	4.0 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2014/1/24（治験 718 日目）	WBC	6900 /mm^3	3900～9800 /mm^3
		2014/1/24（治験 718 日目）	RBC	405 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2014/1/24（治験 718 日目）	血小板数	155 × 10^3/mm^3	130～369 ×10^3/mm^3
		2014/1/24（治験 718 日目）	ヘモグロビン	12.8 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2014/1/24（治験 718 日目）	血中クレアチニン	0.93 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
		2014/1/24（治験 718 日目）	ヘマトクリット	36.9%	39.8%～51.8%
		2014/1/24（治験 718 日目）	血中尿素窒素	25 mg/dL	8～20 mg/dL
		2014/1/28（治験 722 日目）	血中カリウム	4.6 mmol/L	3.6～5.0 mmol/L
		2014/1/28（治験 722 日目）	血中クレアチニン	0.98 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
		2014/1/28（治験 722 日目）	WBC	4500 /mm^3	3900～9800 /mm^3
		2014/1/28（治験 722 日目）	RBC	381 × 10^4/mm^3	427～570 ×10^4/mm^3
		2014/1/28（治験 722 日目）	血小板数	195 × 10^3/mm^3	130～369 ×10^3/mm^3
		2014/1/28（治験 722 日目）	ヘモグロビン	11.9 g/dL	13.5～17.6 g/dL
		2014/1/28（治験 722 日目）	ヘマトクリット	34.9%	39.8%～51.8%
		2014/1/28（治験 722 日目）	血中尿素窒素	21 mg/dL	8～20 mg/dL
		2014/2/4（治験 729 日目）	血中クレアチニン	0.96 mg/dL	0.63～1.03 mg/dL
		2014/2/4（治験 729 日目）	WBC	5500 /mm^3	3900～9800 /mm^3
		2014/2/4（治験 729 日目）	血小板数	211 × 10^3/mm^3	130～369 ×10^3/mm^3

		2014/2/4（治験 729 日目） INR 2.21 不明 2014/2/4（治験 729 日目） ヘモグロビン 11.7 g/dL 13.5～17.6 g/dL 2014/2/4（治験 729 日目） ヘマトクリット 34.8% 39.8%～51.8% 2014/2/4（治験 729 日目） RBC 377 × 10^4/mm^3 427～570 ×10^4/mm^3 2014/2/4（治験 729 日目） 血中尿素窒素 20 mg/dL 8～20 mg/dL 2014/2/4（治験 729 日目） 血中カリウム 4.3 mmol/L 3.6～5.0 mmol/L 治験担当医師の意見では，報告された事象である頸椎損傷は転倒によって生じた外傷によるものであり，治験薬（プラセボ），併用薬または臨床試験の手順との関連はなかった。 治験担当医師の意見では，意識消失（その結果，転倒した）の原因は不明で調査中であるが，アダムス・ストークス発作の可能性は否定できなかった。転倒の原因としてアダムス・ストークス発作の可能性は低いが，起立性低血圧の可能性が考えられたため，意識消失とプラセボとの関連は否定されなかった。さらに併用薬である carvedilol，trichlormethiazide および losartan potassium の関与は除外できなかった。 治験担当医師の意見では，頸椎症性脊髄症は頸椎損傷と同時に発現したことから，転倒によるものと考えられるため，本事象はプラセボとは関連なしと判断された。さらに頸椎症の発現が認められたとしても脊髄の症状は損傷の後に発現したため，頸椎症性脊髄症は意識消失および頸椎損傷の結果として生じたものであり，頸髄損傷そのものとは異なると考えられた。さらに本事象は併用薬または臨床試験の手順との関連はなかった。 提供された情報に基づき，治験依頼者は，報告された事象である転倒の結果としての頸椎損傷，意識消失および頸椎症性脊髄症はプラセボまたは臨床試験の手順との関連はないと判断した。さらに併用被疑薬である carvedilol，trichlormethiazide および losartan potassium による意識消失の可能性も考えられる。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	意識消失：治験薬との因果関係を否定できない 脊髄症：治験薬との因果関係なし 頚椎部脊髄損傷：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	意識消失：治験薬との因果関係なし 脊髄症：治験薬との因果関係なし 頚椎部脊髄損傷：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，拡張型心筋症，三尖弁閉鎖不全症，僧帽弁閉鎖不全症，大動脈弁閉鎖不全症，心房細動，花粉症，歯根膜炎，母指 CM 関節症，慢性肝障害，痔核，頚椎症
	併用薬	carvedilol，trichlormethiazide，losartan potassium，warfarin

5.4.28. 被験者番号：10491005（プラセボ群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語 投与群	AER# 2012270945：糖尿病 プラセボ
10491005 日本人 男・61 歳	経過・処置	被験者は治験薬（プラセボ）を，2012/4/9（治験 1 日目）から 2012/5/7（治験 29 日目）まで 25 mg の 1 日 1 回（QD）で経口投与され，2012/5/8（治験 30 日目）から 2012/10/29（治験 204 日目）まで 50 mg の QD で経口投与され，そして 2013/2/28（治験 326 日目）から 2015/6/18（治験 1166 日目）まで 50 mg の QD で経口投与された。 2012/10/29（治験 204 日目），被験者は口渇が 2012/10/25（治験 200 日目）から続いたため治験担当医師を訪れた。血液検査，尿検査および胸部 X 線が実施された（下記の表を参照）。グリコヘモグロビン（HbA1c）の上昇，血糖値の上昇および尿糖が 4+であったため，被験者は糖尿病外来に照会された。被験者はサイダーを毎日 250 mL，スポーツドリンク 500 mL を 1 日 2 回，そして 2012/10/25（治験 200 日目）から 2012/10/28（治験 203 日目）までの間に甘い飲料を 2 パック飲んだ。被験者は糖尿病増悪と診断され，2012/10/29（治験 204 日目），強化インスリン療法を実施するために入院した。遺伝子組み換えの insulin aspart を 4-4-4 単位の投与，就寝前の遺伝子組み換えの insulin glargine を 8 単位の投与，1600 kcal の糖尿病食が開始された。本事象によりプラセボの投与は 2012/10/29（治験 204 日目）に一時的に中止されたが，その他のすべての経口治療薬の投与は継続された。夜間の 2 L の酸素吸入は継続された。2012/10/30（治験 205 日目），magnesium oxide 660 mg の 1 日 3 回（TID）投与および dihydro-dirhein-anthrone-glucoside 0.5 g の QD 投与が開始された。2012/10/31（治験 206 日目），眼科医の診察を受けた。両側性に軽度の白内障が認められたが，糖尿病網膜症は検出されなかった。視神経乳頭陥凹の拡大から緑内障が疑われたため，視野検査の実施が予定された。2012/11/1（治験 207 日目），被験者は糖尿病外来を訪れた。抗グルタミン酸脱炭酸酵素（抗 GAD）抗体に対する検査が陰性であったことより，被験者は 2 型糖尿病と評価された。“糖毒性”のためにインスリンの分泌が低下しており，さらに高いインスリン抵抗性が考えられた。そのため，血糖値を低下させるためには insulin 投与量の増量が必要であった。遺伝子組み換え insulin aspart は 8-8-6 単位の投与に増量され，就寝前の遺伝子組み換え insulin glargine は 14 単位の投与に増量された。さらに糖尿病教育が開始された。2012/11/5（治験 211 日目），被験者は糖尿病外来の診察を受け，就寝前の遺伝子組み換え insulin glargine は 16 単位の投与に増量された。 2012/11/6（治験 212 日目），被験者は原因不明の右背部痛のため，整形外科医を訪れた。コンピュータ断層撮影（CT）スキャン検査の結果より，尿路結石は検出されなかったため，被験者は慢性筋肉腰痛症と診断された。2012/11/8（治験 214 日目），被験者は糖尿病外来の診察を受けた。遺伝子組み換え insulin aspart は 8-4-6 単位の投与に減量され，就寝前の遺伝子組み換え insulin glargine は 14 単位の投与に減量された。2012/11/12（治験 218 日目），被験者は糖尿病外来を訪れた。遺伝子組み換え insulin aspart は 4-2-3 単位の投与に減量され，就寝前の遺伝子組み換え insulin glargine は 10 単位の投与に減量された。被験者は 2012/11/15（治験 221 日目）に糖尿病外来の診察を受けた後に退院する予定となった。2012/11/15（治験 221 日目），被験者は糖尿病外来を訪れた。遺伝子組み換え insulin aspart は 4-0-3 単位の投与に減量され，遺伝子組み換え insulin glargine（10 単位）の投与は，投与時刻が夕食前の投与に変更された。被験者は退院し，血糖値コントロールは自宅で継続した。被験者は 2012/11/29（治験 235 日目）に糖尿病外来の診察を受ける予定となった。 2012/11/29（治験 235 日目），被験者は治験担当医師の病院の外来の診察を受けた。遺伝子組み換え insulin aspart は 3-0-2 単位の投与に減量され，夕食前の遺伝子組み換え insulin glargine は 10 単位の投与が継続された。2012/12/27（治験 263 日目），被験者は治験担当医師の病院の外来の診察を受けた。遺伝子組み換え insulin aspart の投与は 2012/12/27（治験 263 日目）に中止されたが，夕食前の遺伝子組み換え insulin glargine は 8 単位の投与に減量された。さらに voglibose 0.3 mg の TID 投与が開始された。2013/1/31（治験 298 日目），被験者は治験担当医師の病院の外来の診察を受けた。2013/1/31（治験 298 日目）に insulin glargine の投与は中止されたが，voglibose の投与は同じ投与量で継続された。さらに sitagliptin phosphate hydrate 50 mg/日の投与が開始された。2013/2/28（治験 326 日目），被験者は外来患者として循環器科の診察を受けた。被験者の糖尿病の状態は良好で安定していたため，被験者は糖尿病増悪から回復したと判断され，同日，治験薬（プラセボ）の投与は同じ投与量で再開された。関連する臨床検査結果を下表に示した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2012/3/12（治験 28 日前）	グリコヘモグロビン（HbA1c）	6.7%	4.6%～6.2%
2012/3/12（治験 28 日前）	血糖	158 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/9/3（治験 148 日目）	HbA1c	7.0%	4.6%～6.2%
2012/10/1（治験 176 日目）	HbA1c	7.5%	4.6%～6.2%
2012/10/29（治験 204 日目）	血糖	403 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/10/29（治験 204 日目）	血糖	472 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/10/29（治験 204 日目）	HbA1c	10.2%	4.6%～6.2%
2012/10/30（治験 205 日目）	血糖	384 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/10/30（治験 205 日目）	血糖	475 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/10/30（治験 205 日目）	血糖	534 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/10/30（治験 205 日目）	血糖	489 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/10/31（治験 206 日目）	血糖	66 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/10/31（治験 206 日目）	血糖	520 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/10/31（治験 206 日目）	血糖	500 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/10/31（治験 206 日目）	血糖	467 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/10/31（治験 206 日目）	血糖	430 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/1（治験 207 日目）	血糖	379 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/1（治験 207 日目）	血糖	536 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/1（治験 207 日目）	血糖	526 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/1（治験 207 日目）	血糖	542 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/4（治験 210 日目）	血糖	249 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/4（治験 210 日目）	血糖	337 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/4（治験 210 日目）	血糖	362 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/4（治験 210 日目）	血糖	340 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/4（治験 210 日目）	血糖	330 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/4（治験 210 日目）	血糖	310 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/6（治験 212 日目）	血糖	143 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/6（治験 212 日目）	血糖	281 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/6（治験 212 日目）	血糖	302 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/6（治験 212 日目）	血糖	144 mg/dL	70～110 mg/dL
2012/11/6（治験 212 日目）	血糖	110 mg/dL	70～110 mg/dL

		2012/11/6（治験 212 日目） 血糖 201 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/11/8（治験 214 日目） 血糖 104 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/11/8（治験 214 日目） 血糖 157 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/11/8（治験 214 日目） 血糖 89 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/11/8（治験 214 日目） 血糖 81 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/11/8（治験 214 日目） 血糖 128 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/11/12（治験 218 日目） 血糖 93 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/11/12（治験 218 日目） 血糖 97 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/11/12（治験 218 日目） 血糖 78 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/11/12（治験 218 日目） 血糖 131 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/11/12（治験 218 日目） 血糖 186 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/11/12（治験 218 日目） 血糖 102 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/11/29（治験 235 日目） 血糖 180 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/12/27（治験 263 日目） 血糖 115 mg/dL 70～110 mg/dL 2012/12/27（治験 263 日目） HbA1c 6.7% 4.6%～6.2% 2013/1/31（治験 298 日目） 血糖 103 mg/dL 70～110 mg/dL 2013/1/31（治験 298 日目） HbA1c 5.4% 4.6%～6.2% 2013/2/28（治験 326 日目） HbA1c 5.5% 4.6%～6.2% 2013/2/28（治験 326 日目） 血糖 84 mg/dL 70～110 mg/dL 治験担当医師の意見では，糖尿病増悪はプラセボと関連ありとする合理的な可能性があり，さらに食事の影響も考えられるが，本事象とプラセボの因果関係は否定できないとコメントした。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象はプラセボとの関連はないが，被験者の基礎疾患である糖尿病の進行との関連があると判断し，「治験薬の投与に伴う糖尿病の悪化の報告はあるが，今回の被験者については該当しないと思われる。フォローアップの情報によると，治験組み入れ前には被験者は糖尿病治療を受けておらず，抗糖尿病療法を最適化している間に治験薬（プラセボ）の投与を中止しても血糖値は非常に高かった。」とコメントした。
	死因	非該当
	因果関係（治験担当医師の見解）	糖尿病：治験薬との因果関係を否定できない
	因果関係（治験依頼者の見解）	糖尿病：治験薬との因果関係なし
	病歴	うっ血性心不全，狭心症，陳旧性心筋梗塞，高血圧，脂質異常症，糖尿病，肺高血圧症，心室性頻脈，高尿酸血症，胆石，脂肪肝，腰痛症
	併用薬	furosemide, losartan potassium, carvedilol, acetylsalicylic acid, ticlopidine hydrochloride, nicorandil, allopurinol, atorvastatin, lansoprazole

5.4.29. 被験者番号：10501002（エプレレノン群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	AER# 2011290235：くも膜下出血
	投与群	エプレレノン
10501002 日本人 女・83 歳	経過・処置	被験者はエプレレノンを，2011/7/29（治験 1 日目）から 2011/8/22（治験 25 日目）まで 25 mg の隔日投与で，2011/8/23（治験 26 日目）から 2011/11/28（治験 123 日目）まで 25 mg の 1 日 1 回（QD）投与で経口投与した。 2011/11/24（治験 119 日目），治験 4 ヵ月目，被験者は予定されていた診察のために治験担当医師を訪れた。臨床検査の結果に通常とは異なる所見は何も認められなかったため，治験薬の投与が継続された。プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）は 1.78 であった。2011/11/29（治験 124 日目）の午前 6:40，被験者は床の上で倒れているところを家族に発見された。その後，被験者は救急車で治験実施施設に搬送された。搬送中，被験者の意識レベルが低下しているのが認められた。搬送後，被験者の呼吸が止まっていたため，挿管が実施された。被験者は治験実施施設の脳卒中センターに緊急入院した。コンピュータ断層撮影（CT）検査が実施され，以下の所見が認められた：くも膜下出血が認められ，両方の側脳室，第三脳室および主に脳幹周辺の第四脳室の中へ破裂して出血が広がっていた。PT-INR は 1.90 であった。nitroglycerin 100 mL の投与，menatetrenone 10 mg の投与，glucose/sodium chloride/sodium lactate 500 mL の投与，carbazochrome sodium sulfonate 50 mg の投与，tranexamic acid 1 g の 1 日 2 回（BID）投与，concentrated glycerin fructose 200 mL の 1 日 3 回（TID）投与，acetated Ringer 500 mL の QD 投与が中心静脈から行われた。血圧が低下していたため，dopamine hydrochloride 600 mg の投与が開始された。2011/11/30（治験 125 日目），initiation medium 500 mL の投与，carbazochrome sodium sulfonate 50 mg の投与，tranexamic acid 1 g の BID 投与，concentrated glycerin fructose 200 mL の TID 投与および acetated Ringer 500 mL の QD 投与が中心静脈から行われた。意識レベルはジャパン・コーマ・スケール（JCS）で 300 であった。被験者は治験開始時点で脳動脈瘤を合併しており，さらにバイパス手術のために warfarin および 2 種類の抗血小板薬を投与されていたと治験担当医師はコメントした。くも膜下出血は致死的転帰をたどり，死亡日は 2011/12/1（治験 126 日目）であった。剖検は実施されなかった。本事象によりエプレレノンの投与は中止され，最終投与日は 2011/11/28（治験 123 日目）であった。 治験担当医師の意見では，くも膜下出血は脳動脈瘤破裂とその自然経過に起因し，さらに抗凝固薬および抗血小板薬によって本事象が悪化したと判断されるため，くも膜下出血が治験薬であるエプレレノン，併用薬または臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は致死的事象がエプレレノンまたは臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はないと判断した。くも膜下出血は，抗凝固薬および抗血小板薬による治療が行われていた被験者における脳動脈瘤破裂の自然経過であった。
	死因	くも膜下出血
	因果関係（治験担当医師の見解）	くも膜下出血：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	くも膜下出血：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，高脂血症，脳動脈瘤，左椎骨動脈狭窄，小脳梗塞，ラクナ梗塞，頚動脈狭窄，高血圧，大動脈狭窄，心筋梗塞，腰痛，右変形性膝関節症，良性発作性体位性回転性めまい，緑内障
	併用薬	enalapril maleate，furosemide，cilnidipine，atorvastatin，warfarin，acetylsalicylic acid，clopidogrel sulfate，ketoprofen，loxoprofen sodium hydrate，famotidine，glyceol，glyceryl trinitrate

5.4.30. 被験者番号：10621003（エプレレノン群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	AER# 2015112911：急性心筋梗塞
	投与群	エプレレノン
10621003 日本人 男・77 歳	経過・処置	被験者はエプレレノンを，2013/11/19（治験 1 日目）から 2013/12/17（治験 29 日目）まで 25 mg の 1 日 1 回（QD）投与で経口投与を行い，2013/12/18（治験 30 日目）から 2015/3/29（治験 496 日目）まで 50 mg の QD 投与で経口投与を行った。 被験者は 1990 年に急性心筋梗塞を患った。2001 年には心不全を患った。心カテーテル検査の結果より，3 枝病変（3VD）が認められた。その後，冠動脈バイパス手術が実施された。DDD 型心外膜ペースメーカーが植え込まれた。2002 年 4 月，重度の僧帽弁逆流が認められた。僧帽弁置換術が実施された。2004/9/13（治験 3354 日前），ペースメーカーは心臓再同期療法ペースメーカー（CRT-P）に切り替えられた。2013/4/9（治験 224 日前），被験者は肺炎が引き金となった心不全のために入院した。2013/4/17（治験 216 日前），症状が改善したため，被験者は退院した。2014/12/17（治験 394 日目），10 回目の診察日（治験 13 ヵ月目），被験者の臨床経過は良好であった。2015/3/30（治験 497 日目），被験者に胸部不快感が認められ，救急車が呼ばれた。救急隊員が到着した時点で，被験者は無脈性電気活動（PEA）状態であった。搬送後，脈拍は再開したが，瞳孔は散瞳したままであった。心電図検査（II，III，aVf 誘導で ST 上昇）の結果より，急性心筋梗塞と診断された。同日（2015/3/30（治験 497 日目）），被験者は治験担当医師の病院に入院した。呼吸状態および血圧は徐々に悪化した。2015/3/30（治験 497 日目），急性心筋梗塞により被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。 治験担当医師の意見では，被験者には心筋梗塞の既往歴があったため，再発予防に対して最大の注意が払われていたが，再発のリスクは常に高かった。結局，被験者は心筋梗塞を再発した。治験薬であるエプレレノンの性質を考慮すると，急性心筋梗塞が治験薬，併用薬または臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者の見解は，報告された事象が治験薬または臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はないとした治験担当医師の評価と一致した。被験者の原疾患である重度の心臓病が本事象に対する最も妥当な説明であると考えられた。
	死因	急性心筋梗塞
	因果関係（治験担当医師の見解）	急性心筋梗塞：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	急性心筋梗塞：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，ペースメーカー埋込み，腹部大動脈瘤，完全房室ブロック，狭心症，心筋梗塞，高血圧，高コレステロール血症，湿疹，不眠症，便秘，腰痛症
	併用薬	carvedilol，azosemide，lisinopril，docarpamine，furosemide，amiodarone hydrochloride，mexiletine hydrochloride，glyceryl trinitrate，ketoprofen，warfarin，lansoprazole，rebamipide，fluvastatin sodium，senna leaf，hydrocortisone butyrate，zolpidem tartrate，benzbromarone，menatetrenone

5.4.31. 被験者番号：10631005（エプレレノン群）

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者識別番号
人種</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語</td><td>AER# 2015233231：突然死</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>エプレレノン</td></tr>
<tr><td>性別・年齢（発現時）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>10631005
日本人
男・78 歳</td><td>経過・処置</td><td>被験者は治験薬（エプレレノン）を，2013/11/16（治験 1 日目）から 2013/12/12（治験 27 日目）まで 25 mg の隔日投与で経口投与を行い，2013/12/13（治験 28 日目）から 2015/7/9（治験 601 日目）まで 25 mg の 1 日 1 回（QD）投与で経口投与を行った。
2015/7/9（治験 601 日目）の 19:40，被験者は最後の生存が確認された。22:00 頃，被験者は椅子に倒れ掛かっているところを発見された。22:17 に救急車が呼ばれた。22:22 に救急車が到着した。胸骨を圧迫したにもかかわらず，最初は無脈性電気活動（PEA）に一致する波形が認められた。心肺蘇生法（CPR）が開始された後，心室細動（VF）が認められ，VF に対して自動体外式除細動器（AED）を用いた直流（DC）除細動が 2 度実施された。22:45 に治験実施施設の救急救命室に到着した際には，被験者は心停止状態であった。CPR が再開された。epinephrine 5 アンプルを投与し，無脈性心室頻拍（VT）になった。1 回目の DC 除細動が実施され，VF が認められた。2 回目の除細動が実施され，無脈性 VT が認められた。epinephrine 1 アンプル投与とともに 3 回目の除細動が実施され，PEA が認められた。2015/7/10（治験 602 日目）の 00:17, 被験者の死亡が確認され, 本事象は 2015/7/9（治験 601 日目）に発生した突然死として報告された。自発的な心拍が再開しなかったため，心肺停止状態が確認された 2015/7/9（治験 601 日目）の 22:22 が，死亡時刻と決定された。
その後，2015/7/10（治験 602 日目）に実施されたオートプシー・イメージングのためのコンピュータ断層撮影（CT）検査の結果からは，直接の死因を特定するような明らかな形跡は何も認められなかった。結果の詳細は以下の通りである。胸腹部大動脈の単純 CT：左心の心筋肥大が認められた。左右の心室筋内に低吸収領域（脂肪組織陰影）が白斑模様状態でびまん性に認められた。ある程度の慢性の心筋障害または心筋症が疑われた。両肺に気管支炎が疑われる著しい気管支壁肥厚が認められた。さらに軽度の肺気腫が認められた。胃内および腸内のガス蓄積および膨張が著しく，蘇生法に加え腸の蠕動の低下による麻痺性イレウスの影響であると判断された。胆石および両側性の腎嚢胞が認められた。腹部大動脈の分枝である下腸間膜動脈（IMA）の左側に，わずかに高吸収の円形の小結節（直径 14 mm）が認められた（リンパ節かもしれない）。頭部の単純 CT の結果からは，特に何も異常は認められなかった。警察は検視の必要はないと判断した。死因は不明と報告され，剖検は実施されなかった。エプレレノンは 2015/7/9（治験 601 日目）まで投与されていた。関連する臨床検査結果を下表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2015/7/9
（治験 601 日目）</td><td>白血球数</td><td>7300 /mm^3</td><td>4000～9000 /mm^3</td></tr>
<tr><td>2015/7/9
（治験 601 日目）</td><td>血小板数</td><td>8.8 ×10^4 /mm^3</td><td>15～35 ×10^4 /mm^3</td></tr>
<tr><td>2015/7/9
（治験 601 日目）</td><td>赤血球数</td><td>318 ×10^4 /mm^3</td><td>450～530 ×10^4/mm^3</td></tr>
<tr><td>2015/7/9
（治験 601 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>5.2 mEq/L</td><td>3.3～4.8 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2015/7/9
（治験 601 日目）</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）</td><td>17 IU/L</td><td>16～73 IU/L</td></tr>
<tr><td>2015/7/9
（治験 601 日目）</td><td>血中クレアチニン</td><td>1.90 mg/dL</td><td>0.53～1.02 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2015/7/9
（治験 601 日目）</td><td>血中乳酸脱水素酵素</td><td>274 IU/L</td><td>106～211 IU/L</td></tr>
<tr><td>2015/7/9
（治験 601 日目）</td><td>血清脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N端フラグメント（NT-proBNP）</td><td>3400 pg/mL</td><td>＜57 pg/mL</td></tr>
<tr><td>2015/7/9
（治験 601 日目）</td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ</td><td>119 IU/L</td><td>56～244 IU/L</td></tr>
<tr><td>2015/7/9
（治験 601 日目）</td><td>ヘモグロビン</td><td>10.2 g/dL</td><td>14～18 g/dL</td></tr>
<tr><td>2015/7/9
（治験 601 日目）</td><td>アミラーゼ</td><td>174 IU/L</td><td>43～116 IU/L</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		2015/7/9（治験 601 日目）	プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）	1.29	1.6 - 2.6
		2015/7/9（治験 601 日目）	血中尿素窒素	23.4 mg/dL	8～20 mg/dL
		2015/7/9（治験 601 日目）	アラニンアミノトランスフェラーゼ	23 IU/L	4～44 IU/L
		2015/7/9（治験 601 日目）	糸球体濾過量	27.5 mL/min/1.73 m^2	> 60 mL/min/1.73 m^2
		2015/7/9（治験 601 日目）	血糖	168 mg/dL	70～110 mg/dL
		2015/7/9（治験 601 日目）	C-反応性蛋白	0.08 mg/dL	< 0.3 mg/dL
		2015/7/9（治験 601 日目）	血中アルカリホスファターゼ	174 IU/L	104～338 IU/L
		2015/7/9（治験 601 日目）	トロポニン T	0.039 ng/mL	< 0.017 ng/mL
		2015/7/9（治験 601 日目）	総蛋白	5.9 g/dL	6.5～8.3 g/dL
		2015/7/9（治験 601 日目）	血中コリンエステラーゼ	204 IU/L	185～431 IU/L
		2015/7/9（治験 601 日目）	ヘマトクリット	30.7%	40%～50%
		2015/7/9（治験 601 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ MB	24 IU/L	< 15 IU/L
		2015/7/9（治験 601 日目）	プロトロンビン時間	57%	> 70%
		2015/7/9（治験 601 日目）	血中ビリルビン	0.2 mg/dL	0.2～1.2 mg/dL
		2015/7/9（治験 601 日目）	活性化部分トロンボプラスチン時間	150.8 秒	< 40 秒
		2015/7/9（治験 601 日目）	総アルブミン	3.5 g/dL	4.1～5 g/dL
		2015/7/9（治験 601 日目）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	26 IU/L	8～38 IU/L
		2015/7/9（治験 601 日目）	血中尿酸	8.5 mg/dL	3.4～7.8 mg/dL
		2015/7/9（治験 601 日目）	フィブリン D ダイマー	44.1 μg/mL	< 1 μg/mL
		2015/7/9（治験 601 日目）	ヒト脂肪酸結合タンパク質（FABP）	+	-
		治験担当医師の意見では，突然死はエプレレノン，併用薬または臨床試験の手順との関連があるとする合理的な可能性はなく，以下のようにコメントした：突然死の原因は特定されなかったが，原疾患（心不全）または共存した疾患が本事象を引き起こした可能性は非常に高い。そのため，エプレレノンは本事象と因果関係はないと判定した。時系列的な関連が低いことに基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンまたは臨床試験の手順と関連があるとする合理的な可能性はないとした治験担当医師の判断に同意し，原疾患である複数の心血管リスク要因が本事象に対する最も真実味のある原因であると判断した。			
	死因	不明			
	因果関係（治験担当医師の見解）	突然死：治験薬との因果関係なし			
	因果関係（治験依頼者の見解）	突然死：治験薬との因果関係なし			
	病歴	慢性心不全，労作性狭心症，洞結節機能不全，右内頚動脈閉塞，陳旧性後壁心筋梗塞，胸腹部大動脈瘤，虚血性心筋症，脂質異常症，高血圧，下肢閉塞性動脈硬化症，2 型糖尿病，外傷性くも膜下出血，脳挫傷，出血性十二指腸潰瘍，高炭酸ガス血症，細菌性肺炎，高カリウム血症，左腎嚢胞，慢性閉塞性肺疾患，糖尿病性ニューロパチー，2 型糖尿病性腎症ステージ 3A，過敏症体質なし			
	併用薬	enalapril maleate, carvedilol, azosemide, acetylsalicylic acid, simvastatin, esomeprazole, linagliptin, voglibose, glimepiride, cefcapene pivoxil hydrochloride, vildagliptin			

5.4.32. 被験者番号：10641003（エプレレノン群）

<table>
<tr><td>被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語
投与群</td><td>AER# 2014112815：慢性心不全
エプレレノン</td></tr>
<tr><td>10641003
日本人
男・67 歳</td><td>経過・処置</td><td>被験者はエプレレノンを，2013/6/7（治験 1 日目）から 2013/7/3（治験 27 日目）まで 25 mg の 1 日 1 回（QD）投与で経口投与を行い，2013/7/4（治験 28 日目）から 2014/4/19（治験 317 日目）まで 50 mg の QD 投与で経口投与を行った。
2013/5/24（治験 14 日前），被験者は本治験に対するインフォームド・コンセントに署名した。2013/6/7（治験 1 日目），被験者はエプレレノンの QD 投与を開始した。2013/7/3（治験 27 日目）のカリウム値が 3.8 mEq/L（基準値：3.6～4.8 mEq/L）であったため，2013/7/4（治験 28 日目），エプレレノンの投与量は増量された。
2014/4/11（治験 309 日目），被験者は通常の来院を行った。下肢および睾丸に著明な浮腫が認められ，被験者は 2014/3/31（治験 298 日目）頃から浮腫が悪化したと訴えた。そのため被験者は，2014/3/31（治験 298 日目）に発現した慢性心不全の悪化と診断された。furosemide の投与量は 60 mg/日から 80 mg/日に増量され，trichlormethiazide 1 mg/日の投与が開始された。2014/4/19（治験 317 日目）の 9:30 頃，横になって休むと家族に伝えて，被験者は寝た。被験者が目を覚まさなかったため，家族が被験者を見に行ったが，被験者は反応しなかった。呼吸停止していたため，10:46 に救急車が呼ばれた。心停止に対して心肺蘇生法（CPR）が開始された。11:16 に咽頭チューブ（LT 4）が挿入された。被験者の換気は良好に行われた。adrenaline 1 アンプルの静脈内投与が，11:20，11:24 および 11:28 に行われた。CPR が継続されたが自発呼吸は再開しなかった。2014/4/19（治験 317 日目）の 11:56 に被験者は慢性心不全の悪化により死亡した。エプレレノンの投与は死亡時まで継続されており，剖検は実施されなかった。関連するコンピュータ断層撮影（CT）検査の結果は以下の表に記載した。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th></tr>
<tr><td>不明</td><td>頭部コンピュータ断層撮影（CT）</td><td>出血認めず</td></tr>
<tr><td>不明</td><td>頸部 CT</td><td>出血認めず</td></tr>
<tr><td>不明</td><td>胸部 CT</td><td>全肺野に広がるスリガラス状陰影，右心室にわずかなエア，大量の右胸水および軽度の無気肺が認められたが，大動脈解離および大動脈瘤破裂は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>不明</td><td>腹部 CT</td><td>両腎にフレアが認められたが，肝臓，腎臓，脾臓に胆嚢壁肥厚および腹水は認められなかった。また，free air は認められなかった。</td></tr>
</table>
関連する臨床検査結果を下表に示した。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2014/2/28（治験 267 日目）</td><td>血中クレアチニン</td><td>1.13 mg/dL</td><td>0.65～1.06 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2014/2/28（治験 267 日目）</td><td>血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）</td><td>559.7 pg/mL</td><td>＜20 pg/mL</td></tr>
<tr><td>2014/2/28（治験 267 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>3.8 mEq/L</td><td>3.6～4.8 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2014/2/28（治験 267 日目）</td><td>ヘモグロビン</td><td>10.6 g/dL</td><td>11.6～15.3 g/dL</td></tr>
<tr><td>2014/4/11（治験 309 日目）</td><td>血中クレアチニン</td><td>1.47 mg/dL</td><td>0.65～1.06 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2014/4/11（治験 309 日目）</td><td>BNP</td><td>859.2 pg/mL</td><td>＜20 pg/mL</td></tr>
<tr><td>2014/4/11（治験 309 日目）</td><td>ヘモグロビン</td><td>10.6 g/dL</td><td>11.6～15.3 g/dL</td></tr>
<tr><td>2014/4/11（治験 309 日目）</td><td>血中カリウム</td><td>3.9 mEq/L</td><td>3.6～4.8 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2014/4/19（治験 317 日目）</td><td>酸素分圧（PO_2）</td><td>38.4 mmHg</td><td>80～100 mmHg</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		2014/4/19（治験 317 日目）	二酸化炭素分圧（PCO_2）	119.7 mmHg	35～45 mmHg
		2014/4/19（治験 317 日目）	体液 pH	6.896	7.35～7.45
		2014/4/19（治験 317 日目）	ヘモグロビン	10.4 g/dL	11.6～15.3 g/dL
		2014/4/19（治験 317 日目）	過剰塩基	-11.5 mEq/L	-2.2～2.2 mEq/L
		2014/4/19（治験 317 日目）	血中カリウム	5.68 mEq/L	3.6～4.8 mEq/L
		治験担当医師の意見では，慢性心不全の悪化はエプレレノン，併用薬または臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はなく，死因は慢性心不全の疾患進行であった。治験担当医師は以下のようにコメントした：エプレレノンの投与が開始されてから，10 ヵ月が経過し，血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は低下した。そのため，エプレレノンの効果はあったと考えられた。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンまたは臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はないとした治験担当医師の判断に同意した。基礎疾患である心臓の状態の自然な進行が，被験者の死因として最も妥当なものであった。			
	死因	慢性心不全増悪			
	因果関係（治験担当医師の見解）	慢性心不全：治験薬との因果関係なし			
	因果関係（治験依頼者の見解）	慢性心不全：治験薬との因果関係なし			
	病歴	慢性心不全，狭心症，僧帽弁閉鎖不全症，心房細動，陳旧性心筋梗塞，糖尿病，高血圧，高コレステロール血症，閉塞性動脈硬化症，陳旧性脳梗塞，蜂巣炎，慢性化膿性骨髄炎，不眠症，肩痛			
	併用薬	carvedilol, trichlormethiazide, furosemide, rivaroxaban, atorvastatin, acetylsalicylic acid, lansoprazole，etizolam，ketoprofen，dabigatran etexilate mesilate，ibuprofen，casanthranol/dioctyl sodium sulfosuccinate，povidone-iodine			

5.4.33. 被験者番号：10651005（エプレレノン群）

被験者識別番号 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語 投与群	AER# 2014357786：心室性頻脈，状態悪化 AER# 2015026126：心不全，状態悪化 エプレレノン
10651005 日本人 男・75 歳	経過・処置	被験者はエプレレノンを，2013/12/18（治験 1 日目）から 2014/5/14（治験 148 日目）まで 25 mg の 1 日 1 回（QD）投与で経口投与を行い，2014/5/15（治験 149 日目）から 2014/12/28（治験 376 日目）まで 50 mg の QD 投与で経口投与を行った。 2014/9/24（治験 281 日目），被験者は外来を訪れた際に，2014/9/10（治験 267 日目）の夜中に胸部圧迫感が以前あったことを訴えたが，被験者の胸部には何も異常は認められなかった。2014/11/12（治験 330 日目），植込み型除細動器付き心臓再同期療法（CRT-D）の定例の検査の結果より，2014/10/28（治験 315 日目，心室性頻脈の悪化の発現日と判断された）の入浴中に VT 発作が 3 回発生したことが明らかになった。その後，精密検査のための入院が予定された。2014/11/24（治験 342 日目），被験者は入院したが，自覚症状は特に認められなかった。2014/11/25（治験 343 日目），心電図モニター検査の結果より，VT の症状（15 回連発）が検出されたが，自覚症状は何も認められなかった。2014/11/27（治験 345 日目），CRT-D の検査が実施され，右大腿動脈穿刺による心カテーテル検査が実施された。 2014/12/5（治験 353 日目）の 01:09 に VT が発生したため，抗頻脈ペーシング（ATP）が行われた。2014/12/9（治験 357 日目），被験者は退院し，翌年早くにアブレーション治療を実施するための再入院が予定された。2014/12/25（治験 373 日目）の 0:00 頃，被験者が寝ている間に CRT-D が起動した。被験者は救急車で搬送され，観察のために入院した。2014/12/27（治験 375 日目），VT から VF の所見が認められ，VF により CRT-D ショックが引き起こされた。抗不整脈薬である amiodarone hydrochloride の静脈内（IV）投与が開始された。2014/12/28（治験 376 日目）の 7:30，体重を測定した後，VT が発現した。ATP が作動し，VT は治まった。2014/12/28（治験 376 日目）の 9:30，被験者が誰かと話をしているときに VT が発現した。ATP が作動したが，VT は治まらず，被験者は CRT-D ショック後に一時的に意識消失となった。amiodarone の投与が一時的に中止された。2014/12/29（治験 377 日目）の 1:00 から 5:00 の間に，VT［心拍数：130～180 台回／分（bpm）］が何度か発現したが，意識レベルの低下は認められなかった。thiopental の IV 点滴投与後，被験者に DC300J でショック療法が実施された。その後，被験者の心拍数は 70～80 bpm に低下した。同日，カテーテル・アブレーションが実施された後，propofol で持続的に鎮静され人工呼吸器で換気された状態で，被験者は集中治療室（ICU）に入院した。amiodarone の投与が再開された。人工呼吸器により被験者は嚥下不能となったため，エプレレノンの投与が一時的に中止され，最終投与日は 2014/12/28（治験 376 日目）であった。2015/1/1（治験 380 日目）の 16:00 頃，心拍数は約 100 bpm で VT が何度か発現した。2015/1/2（治験 381 日目），VT に対して除細動器（DC）が何度か用いられたが，被験者の心拍数は約 120 bpm で血圧は 70～80 mmHg に低下した。被験者の全身状態が悪化したため，carperitide 2000 μg が注入投与された。2015/1/3（治験 382 日目）の 22:00 から 2015/1/4（治験 383 日目）まで VT が認められなかったため，2015/1/5（治験 384 日目）に 2 回目のカテーテル・アブレーションの実施が予定された。2015/1/5（治験 384 日目）の 1:00 頃，VT が発現し，ショック療法に反応しなかった。2:20 に VT は自発的に停止し，その後，2 回目のカテーテル・アブレーションが実施された。2015/1/7（治験 386 日目），被験者は鎮静を解かれたが，その結果，VT が何度か発現した。propofol の投与が再開され，その後は VT は認められなかった。2015/1/12（治験 391 日目），被験者は再び鎮静を解かれたが VT が発現し，VF を引き起こした。そのため，持続的に鎮静するために propofol の投与が再開された。2015/1/13（治験 392 日目），被験者は鎮静を解かれ，人工呼吸器の設定が PSV モード（自発的な呼吸）に変更された。尿量は約 100 mL/h であったが，四肢の浮腫が依然継続した。2015/1/14（治験 393 日目），被験者が ICU に入院してから 20 日後，2015/1/10（治験 389 日目）の所見と比べて左肺（肺中部領域）の透過性に改善が認められた。被験者は自発的に 1 分間に 20～28 回の呼吸をした。2015/1/16（治験 395 日目），VT が何度か発現したが，それぞれ自発的に停止するか，ATP が行われて停止した。心臓のペーシングは約 80 台 bpm を保っており，血圧は 120/50 mmHg であった。2015/1/23（治験 402 日目），夜間に VT が認められたが，自発的に停止したため，ペーシングが再開された。2015/1/28（治験 407 日目），心不全増悪による肝障害が認められた（肝機能検査結果については下記を参照）。2015/1/29（治験 408 日目），被験者は鎮静を完全に解かれたが，VT は認められなかった。2015/1/31（治験 410 日目），覚醒中に被験者が会話をしようとしている時に VT が発現し，ATP によって停止

した。さらに嚥下障害に対するリハビリテーションが開始された。2015/2/2（治験412 日目），被験者は一般病棟に転床した。amiodarone の点滴は amiodarone の口腔内分散錠の投与に変更され，carvedilol の投与が再開された。2015/2/5（治験 415 日目），上肢浮腫が改善し，被験者の状態は VT も認められず良好であった。2015/2/10（治験 420 日目），発熱が確認され，2015/2/11（治験 421 日目）に行われたコンピュータ断層撮影（CT）検査の結果より，肺炎が疑われた。肺炎に対して抗生物質の投与による治療が開始された。2015/2/12（治験 422 日目），治療方針が変更され，被験者の状態を考慮して，エプレレノンの投与は中止された。2015/2/14（治験 424 日目），尿量減少および著しい浮腫が確認された。そのため，furosemide の点滴投与が行われ，遺伝子組み換えの carperitide の投与量が 2000 μg に増量された。2015/2/16（治験 426 日目），咽頭に重度の痰が認められ，呼吸困難が確認された。酸素飽和度は約 90%であった。22:55 に自発呼吸が停止し，23:17 に死亡が確認された。剖検は実施されなかった。心拍数および血圧測定を含む関連する臨床検査結果を下表に示した。

検査日	検査項目	検査結果	基準値
2014/9/24（治験 281 日目）	血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）	69.5 pg/mL	< 18.4 pg/mL
2014/9/24（治験 281 日目）	血清脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N端フラグメント（NT-proBNP）	683 pg/mL	< 125 pg/mL
2014/9/25（治験 282 日目）	BNP	82.3 pg/mL	< 18.4 pg/mL
2014/12/25（治験 373 日目）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）	18 IU/L	不明
2014/12/25（治験 373 日目）	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）	9 IU/L	不明
2014/12/25（治験 373 日目）	血中乳酸脱水素酵素（LDH）	232 IU/L	不明
2014/12/25（治験 373 日目）	γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）	17 IU/L	不明
2014/12/25（治験 373 日目）	血中アルカリホスファターゼ（ALP）	255 IU/L	不明
2015/1/14（治験 393 日目）	ALT	66 IU/L	不明
2015/1/14（治験 393 日目）	NT-proBNP	2080 pg/mL	< 125 pg/mL
2015/1/14（治験 393 日目）	AST	47 IU/L	不明
2015/1/14（治験 393 日目）	LDH	325 IU/L	不明
2015/1/14（治験 393 日目）	BNP	213 pg/mL	< 18.4 pg/mL
2015/1/14（治験 393 日目）	GGT	729 IU/L	不明
2015/1/14（治験 393 日目）	ALP	863 IU/L	不明
2015/1/28（治験 407 日目）	ALT	177 IU/L	不明
2015/1/28（治験 407 日目）	LDH	347 IU/L	不明
2015/1/28（治験 407 日目）	AST	176 IU/L	不明
2015/1/28（治験 407 日目）	GGT	227 IU/L	不明
2015/1/28（治験 407 日目）	ALP	635 IU/L	不明
2015/1/31（治験 410 日目）	LDH	301 IU/L	不明

		2015/1/31（治験 410 日目） ALT 139 IU/L 不明 2015/1/31（治験 410 日目） AST 146 IU/L 不明 2015/1/31（治験 410 日目） GGT 163 IU/L 不明 2015/1/31（治験 410 日目） ALP 464 IU/L 不明 2015/2/2（治験 412 日目） AST 68 IU/L 不明 2015/2/2（治験 412 日目） GGT 129 IU/L 不明 2015/2/2（治験 412 日目） ALP 417 IU/L 不明 2015/2/2（治験 412 日目） LDH 270 IU/L 不明 2015/2/2（治験 412 日目） ALT 86 IU/L 不明 2015/2/15（治験 425 日目） ALT 113 IU/L 不明 2015/2/15（治験 425 日目） ALP 793 IU/L 不明 2015/2/15（治験 425 日目） GGT 193 IU/L 不明 2015/2/15（治験 425 日目） AST 158 IU/L 不明 2015/2/15（治験 425 日目） LDH 405 IU/L 不明 治験担当医師の意見では，心室性頻脈の悪化（AER# 2014357786）がエプレレノン，併用薬または臨床試験の手順と関連があり，本事象は被験者が合併する疾患の悪化であるとする合理的な可能性はなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンまたは臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はないとした治験担当医師の判断に同意した。被験者の原疾患である心臓の状態／疾患が，心室性頻脈の悪化に対する最も妥当な説明であると考えられた。治験担当医師の意見では，心不全増悪（AER# 2015026126）がエプレレノン，併用薬または臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はなかった。治験担当医師は以下のようにコメントした：VT の急性発症は心不全の悪化によって引き起こされた。エプレレノンは VT に対する集中治療のために一時的に中止されたが，2015/2/10（治験 420 日目）頃から同時に認められた肺炎により心不全はさらに悪化した。2015/2/16（治験 426 日目），治療にもかかわらず，被験者は死亡した。提供された情報に基づき，治験依頼者は，本事象がエプレレノンまたは臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はないとした治験担当医師の判断に同意した。本治験における疾患が本症例における致死的転帰に対する最も妥当な説明であると考えられた。VT および肺炎は，心不全の悪化に対してさらに寄与した因子であると考えられ，最終的に心不全の悪化により，被験者は死亡した。
	死因	心不全増悪
	因果関係（治験担当医師の見解）	AER# 2014357786：心室性頻脈：治験薬との因果関係なし AER# 2014357786：状態悪化：治験薬との因果関係なし AER# 2015026126：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2015026126：状態悪化：治験薬との因果関係なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	AER# 2014357786：心室性頻脈：治験薬との因果関係なし AER# 2014357786：状態悪化：治験薬との因果関係なし AER# 2015026126：心不全：治験薬との因果関係なし AER# 2015026126：状態悪化：治験薬との因果関係なし
	病歴	拡張型心筋症，心室細動（VF），心室性頻脈（VT），両室ペーシング機能付植込み型除細動器植込み術，高血圧，2 型糖尿病，左脚ブロック，胆嚢結石，慢性胃炎，高尿酸血症，良性前立腺肥大症，白内障，胃ポリープ，逆流性食道炎，白癬感染，慢性副鼻腔炎

	併用薬	carvedilol, candesartan cilexetil, furosemide, amiodarone hydrochloride, sotalol hydrochloride, propofol, heparin sodium, insulin human, metformin hydrochloride, alogliptin benzoate pioglitazone hydrochloride, esomeprazole, ursodeoxycholic acid, allopurinol, aciclovir, amikacin sulfate, ascorbic acid, betamethasone, carbocysteine, cefazolin sodium, cefoperazone sodium, ceftriaxone sodium, clindamycin, flavin adenine dinucleotide disodium, gentamicin sulfate, heparinoid, hyaluronate sodium, insulin glargine, insulin human, loxoprofen sodium, minocycline hydrochloride, norepinephrine, tazobactam piperacillin hydrate, pirenoxine, imipenem cilastatin sodium, sulbactam sodium, teprenone, tetracycline hydrochloride, verapamil hydrochloride, vitamedin

5.4.34. 被験者番号：10681005（プラセボ群）

<table>
<tr><td>被験者識別番号
人種
性別・年齢（発現時）</td><td>重篤な有害事象名：
MedDRA 基本語
投与群</td><td>AER# 2015077767：心突然死
プラセボ</td></tr>
<tr><td>10681005
日本人
男・58 歳</td><td>経過・処置</td><td>被験者は治験薬（プラセボ）25 mg を，2013/10/17（治験 1 日目）から 2013/11/20（治験 35 日目）まで隔日投与で投与開始し，2013/11/21（治験 36 日目）から 2015/3/2（治験 502 日目）まで 1 日 1 回（QD）で投与された。
2014/1/17（治験 93 日目），被験者に慢性心不全の悪化が発現したため，torasemide（4 mg/日）の追加投与が行われた。2014/2/14（治験 121 日目），慢性心不全の悪化は回復した。2014/7/11（治験 268 日目），被験者に腎機能障害の悪化が発現したため，torasemide の投与が中止された。2015/1/13（治験 454 日目），慢性心不全の悪化が再発したため，furosemide の投与量が 40 mg/日から 80 mg/日へ増量された。2015/2/3（治験 475 日目），安静時に背部痛が認められたが，24 時間以内に消失した。2015/2/3（治験 475 日目）の安静時の背部痛に対して 2015/2/6（治験 478 日目），心筋シンチグラフィー検査が予定された。一方，再発した慢性心不全の悪化は回復したと判断され，furosemide の投与量は 80 mg/日から 60 mg/日へ減量された。2015/2/7（治験 479 日目），被験者に鼻汁，咳嗽および倦怠感が認められた。2015/2/10（治験 482 日目），鼻汁，咳嗽および倦怠感の症状に基づき，被験者は気管支炎と診断された。
caffeine/paracetamol/promethazine methylene disalycylate/salicylamide 顆粒剤（3 g/日）および dextromethorphan hydrobromide hydrate（45 mg/日）の経口投与が開始された。2015/2/15（治験 487 日目），dextromethorphan hydrobromide hydrate の経口投与は終了した。2015/2/16（治験 488 日目），咳嗽は持続した。2015/2/16（治験 488 日目）に実施された血液検査の結果より，白血球数（WBC）は 8600 /mm^3（基準値：3500～8500 /mm^3）であり，C-反応性蛋白の上昇が認められた（8.54 mg/dL，基準値は未入手）。ceftriaxone sodium hydrate（1 g）の静脈内（IV）点滴投与が行われた。caffeine/paracetamol/promethazine methylene disalycylate/salicylamide 顆粒剤の経口投与は継続された。eprazinone hydrochloride（60 mg/日）の経口投与および鎮咳薬配合剤の経口シロップ剤（3 mL を必要に応じて）の投与が開始された。2015/2/17（治験 489 日目），cefcapene pivoxil hydrochloride hydrate（200 mg/日）の経口投与が開始された。2015/2/28（治験 500 日目），caffeine/paracetamol/promethazine methylene disalycylate/salicylamide 顆粒剤，eprazinone hydrochloride，鎮咳薬配合剤および cefcapene pivoxil hydrochloride hydrate の経口投与が終了した。
2015/3/2（治験 502 日目），被験者は朝食を食べたが，その時点では何も異常は認められなかった。11:45 に被験者の家族が被験者を見に行くと，被験者の反応が認められなかった。緊急事態であるとして救急車が呼ばれ，その後，救急外来で心肺蘇生法が実施された。adrenaline（8 mg）および sodium bicarbonate（250 mL）が投与されたが，蘇生の試みは失敗した。12:54 に被験者は死亡した。2015/3/2（治験 502 日目），頭部，胸部から骨盤にかけて全身のコンピュータ断層撮影（CT）検査が実施され，2013/4/10（治験 190 日前）に実施された検査結果と比較したところ，頭蓋内の新たな出血は認められず，白質および灰白質の不明瞭な分節化が認められたことに基づき，被験者は低酸素脳症であったと判断された。心臓内に液面形成が確認されたが，死後の画像検査であるためと判断された。冠動脈石灰化が著しく，心滲出液がわずかに認められた。腹部に不均一であるが部分的に濃い陰影が認められた。胆嚢頸に小さな胆石が認められた。左右の腎臓周辺で脂肪組織の陰影が増大しているのが認められた。過去に腎炎を既往している可能性が考えられた。CT 検査の結果からは，明らかな大動脈解離および頭蓋内の大動脈破裂は認められず，死因は急性の心疾患が疑われた。剖検は実施されなかった。
本事象の発現中に行われた被験者の臨床検査結果を以下に要約した。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査結果</th><th>基準値</th></tr>
<tr><td>2013/9/27
（治験 20 日前）</td><td>血中クレアチニン</td><td>1.61 mg/dL</td><td>0.6～1.1 mg/dL</td></tr>
<tr><td>2013/9/27
（治験 20 日前）</td><td>血中ナトリウム</td><td>141.5 mEq/L</td><td>138～146 mEq/L</td></tr>
<tr><td>2013/9/27
（治験 20 日前）</td><td>糸球体濾過量（GFR）</td><td>36.3 mL/min</td><td>＞90 mL/min</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		2013/9/27（治験 20 日前）	血清脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）	7812 pg/mL	< 125 pg/mL
		2013/9/27（治験 20 日前）	血中尿素窒素	41.1 mg/dL	8.0～22.0 mg/dL
		2013/9/27（治験 20 日前）	血中クロール	97.7 mEq/L	99～109 mEq/L
		2013/9/27（治験 20 日前）	血中カリウム	3.74 mEq/L	3.6～4.9 mEq/L
		2013/10/17（治験 1 日目）	GFR	33.8 mL/min	> 90 mL/min
		2013/10/17（治験 1 日目）	血中クレアチニン	1.72 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2013/10/17（治験 1 日目）	血中カリウム	3.76 mEq/L	3.6～4.9 mEq/L
		2013/11/20（治験 35 日目）	GFR	27.9 mL/min	> 90 mL/min
		2013/11/20（治験 35 日目）	NT-proBNP	3907 pg/mL	< 125 pg/mL
		2013/11/20（治験 35 日目）	血中カリウム	4.26 mEq/L	3.6～4.9 mEq/L
		2013/11/20（治験 35 日目）	血中尿素窒素	50.1 mg/dL	8.0～22.0 mg/dL
		2013/11/20（治験 35 日目）	血中クロール	97.7 mEq/L	99～109 mEq/L
		2013/11/20（治験 35 日目）	血中ナトリウム	140.0 mEq/L	138～146 mEq/L
		2013/11/20（治験 35 日目）	血中クレアチニン	2.05 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2013/12/13（治験 58 日目）	血中ナトリウム	144.1 mEq/L	138～146 mEq/L
		2013/12/13（治験 58 日目）	血中クレアチニン	1.70 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2013/12/13（治験 58 日目）	NT-proBNP	8282 pg/mL	< 125 pg/mL
		2013/12/13（治験 58 日目）	血中クロール	101.7 mEq/L	99～109 mEq/L
		2013/12/13（治験 58 日目）	血中カリウム	4.53 mEq/L	3.6～4.9 mEq/L
		2013/12/13（治験 58 日目）	GFR	34.2 mL/min	> 90 mL/min
		2013/12/13（治験 58 日目）	血中尿素窒素	33.0 mg/dL	8.0～22.0 mg/dL
		2014/7/11（治験 268 日目）	GFR	26.0 mL/min	> 90 mL/min
		2014/7/11（治験 268 日目）	血中尿素窒素	53.7 mg/dL	8.0～22.0 mg/dL
		2014/7/11（治験 268 日目）	血中カリウム	4.56 mEq/L	3.6～4.9 mEq/L
		2014/7/11（治験 268 日目）	血中クレアチニン	2.17 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2014/7/11（治験 268 日目）	NT-proBNP	4585 pg/mL	< 125 pg/mL
		2014/7/11（治験 268 日目）	血中ナトリウム	141.5 mEq/L	138～146 mEq/L
		2014/7/11（治験 268 日目）	血中クロール	100.5 mEq/L	99～109 mEq/L
		2014/12/19（治験 429 日目）	血中ナトリウム	144.3 mEq/L	138～146 mEq/L
		2014/12/19（治験 429 日目）	血中尿素窒素	33.0 mg/dL	8.0～22.0 mg/dL
		2014/12/19（治験 429 日目）	血中クレアチニン	1.95 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL

		2014/12/19（治験 429 日目）	GFR	29.3 mL/min	> 90 mL/min
		2014/12/19（治験 429 日目）	血中クロール	102.5 mEq/L	99～109 mEq/L
		2014/12/19（治験 429 日目）	NT-proBNP	10534 pg/mL	< 125 pg/mL
		2014/12/19（治験 429 日目）	血中カリウム	4.52 mEq/L	3.6～4.9 mEq/L
		2015/1/16（治験 457 日目）	GFR	27.7 mL/min	> 90 mL/min
		2015/1/16（治験 457 日目）	血中尿素窒素	37.5 mg/dL	8.0～22.0 mg/dL
		2015/1/16（治験 457 日目）	WBC	7700 /mm^3	3500～8500 /mm^3
		2015/1/16（治験 457 日目）	NT-proBNP	23446 pg/mL	< 125 pg/mL
		2015/1/16（治験 457 日目）	血中クレアチニン	2.04 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2015/1/16（治験 457 日目）	血中クロール	101.0 mEq/L	99～109 mEq/L
		2015/1/16（治験 457 日目）	血中ナトリウム	142.0 mEq/L	138～146 mEq/L
		2015/1/16（治験 457 日目）	血中カリウム	4.53 mEq/L	3.6～4.9 mEq/L
		2015/2/6（治験 478 日目）	GFR	24.2 mL/min	> 90 mL/min
		2015/2/6（治験 478 日目）	血中尿素窒素	54.8 mg/dL	8.0～22.0 mg/dL
		2015/2/6（治験 478 日目）	WBC	5700 /mm^3	3500～8500 /mm^3
		2015/2/6（治験 478 日目）	血中クロール	100.0 mEq/L	99～109 mEq/L
		2015/2/6（治験 478 日目）	血中カリウム	4.66 mEq/L	3.6～4.9 mEq/L
		2015/2/6（治験 478 日目）	血中クレアチニン	2.31 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2015/2/6（治験 478 日目）	NT-proBNP	5803 pg/mL	< 125 pg/mL
		2015/2/6（治験 478 日目）	血中ナトリウム	144.0 mEq/L	138～146 mEq/L
		2015/2/16（治験 488 日目）	血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）	169 IU/L	62～287 IU/L
		2015/2/16（治験 488 日目）	NT-proBNP	8295 pg/mL	< 125 pg/mL
		2015/2/16（治験 488 日目）	血中クロール	92.0 mEq/L	99～109 mEq/L
		2015/2/16（治験 488 日目）	血中尿素窒素	52.5 mg/dL	8.0～22.0 mg/dL
		2015/2/16（治験 488 日目）	血中クレアチニン	2.27 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2015/2/16（治験 488 日目）	GFR	24.7 mL/min	> 90 mL/min
		2015/2/16（治験 488 日目）	CRP	8.54 mg/dL	不明
		2015/2/16（治験 488 日目）	WBC	8600 /mm^3	3500～8500 /mm^3
		2015/2/16（治験 488 日目）	血中カリウム	3.44 mEq/L	3.6～4.9 mEq/L
		2015/2/16（治験 488 日目）	血中ナトリウム	136.0 mEq/L	138～146 mEq/L
		2015/3/2（治験 502 日目）	CPK	4615 IU/L	62～287 IU/L
		2015/3/2（治験 502 日目）	血中尿素窒素	28.0 mg/dL	8.0～22.0 mg/dL

		2015/3/2（治験 502 日目）	トロポニン I	38.63, no units provided	< 0.3
		2015/3/2（治験 502 日目）	CRP	0.66 mg/dL	不明
		2015/3/2（治験 502 日目）	溶血	2+	不明
		2015/3/2（治験 502 日目）	血中クロール	99.1 mEq/L	99～109 mEq/L
		2015/3/2（治験 502 日目）	血中カリウム	7.63 mEq/L	3.6～4.9 mEq/L
		2015/3/2（治験 502 日目）	血中クレアチニン	1.75 mg/dL	0.6～1.1 mg/dL
		2015/3/2（治験 502 日目）	NT-proBNP	11428 pg/mL	< 125 pg/mL
		2015/3/2（治験 502 日目）	活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）	50.6 秒	30.0～40.0 秒
		2015/3/2（治験 502 日目）	血中ナトリウム	139.3 mEq/L	138～146 mEq/L
		2015/3/2（治験 502 日目）	プロトロンビン量	1.17	不明
		2015/3/2（治験 502 日目）	プロトロンビン活性	79.0%	75%～130%
		2015/3/2（治験 502 日目）	血中フィブリノゲン	407 mg	160～330 mg
		2015/3/2（治験 502 日目）	フィブリン D ダイマー	39.91 μg/mL	< 1.0 μg/mL
		2015/3/2（治験 502 日目）	WBC	9600 /mm^3	3500～8500 /mm^3
		2015/3/2（治験 502 日目）	プロトロンビン時間（PT）	16.1 秒	9.5～11.0 秒
		2015/3/2（治験 502 日目）	プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）	1.16	不明
		2015/3/2（治験 502 日目）	GFR	32.8 mL/min	> 90 mL/min
		2015/3/2（治験 502 日目）	CPK-MB	197 IU/L	< 25 IU/L
		治験担当医師は，被験者の心機能は非常に低く，さらに慢性心不全は十分に管理されていなかったとコメントした。被験者は治験担当医師の施設を外来患者としてどうにか訪れ，経口投与治療を受けていたが，被験者は心不全が悪化している状態であり，致死的な不整脈が起こることは予想された。被験者には原疾患として虚血性心筋症があったため，冠動脈イベントが起こった可能性も否定できない。胸部 X 線の結果からは，臨床的に意味のある心不全の悪化は認められなかった。致死的な不整脈または冠動脈イベントの可能性は高いと考えられた。明確な死因は決定できなかった。今回は，本事象は心突然死として報告された。いずれにせよ，血清カリウム値は以前は安定しており，正常範囲内を保っていた。そのため，治験薬（プラセボ）が今回の急変および死亡の出来事に影響した可能性は低いと考えられた。死因は心疾患の臨床経過に基づくものであると考えられた。 治験担当医師の意見では，治験薬（プラセボ）が突然の状態変化および死亡に影響した可能性は低いと考えられたが，本事象とプラセボとの間の因果関係は完全には否定できなかった。また突然死が併用薬または臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はなかった。提供された情報に基づき，治験依頼者は被験者の心突然死がプラセボまたは臨床試験の手順と関連ありとする合理的な可能性はないと判断した。被験者の心機能は非常に低下していて，慢性心不全はコントロール不良で悪化しており，基礎疾患による心臓の状態が最も適切な死因であると考えられた。さらに，以前から認められた虚血性心筋症，最近の慢性腎機能障害の悪化および気道感染の発現が，被験者の死亡に影響した可能性が考えられた。			
	死因	心疾患			
	因果関係（治験担当医師の見解）	心突然死：治験薬との因果関係を否定できない			

	因果関係（治験依頼者の見解）	心突然死：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性心不全，狭心症，陳旧性心筋梗塞，高コレステロール血症，高血圧，高尿酸血症，腎機能障害，2 型糖尿病，アレルギー体質なし
	併用薬	acetylsalicylic acid，clopidogrel sulfate，carvedilol，trichlormethiazide，famotidine，enalapril maleate，glimepiride，linagliptin，rosuvastatin，febuxostat，bevacizumab，cefazolin sodium, cefcapene pivoxil hydrochloride, cefditoren pivoxil, ceftriaxone sodium hydrate，clopidogrel sulfate，dextromethorphan hydrobromide hydrate，dihydrocodeine phosphate，eprazinone hydrochloride，fexofenadine hydrochloride，flurbiprofen，furosemide，lactec，levofloxacin，loxoprofen sodium，miglitol，salicylamide/acetaminophen/anhydrous caffeine/promethazine methylenedisalicylate，paracetamol，rosuvastatin calcium，sennoside A+B，sodium bicarbonate，torasemide，tranexamic acid

6. IE3[redacted]011 試験

治験の標題：症候性心不全患者を対象に，エプレレノン，プラセボまたはスピロノラクトンを投与したときの有効性および安全性を評価する用量反応試験

6.1. 試験概要

治験責任医師[a]：[redacted] 他

治験実施施設：57 施設（米国 26 施設，ポーランド 11 施設，フランス 5 施設，ドイツ 8 施設，ベルギー3 施設，オランダ 4 施設）

公表文献：なし

治験期間：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発段階：第 2 相

6.1.1. 目的

主要目的：

- アンジオテンシン転換酵素（ACE）阻害薬またはループ利尿薬の投与を受けている症候性心不全患者を対象に，エプレレノンを複数の用量で投与したときの安全性および忍容性を評価する。
- 症候性心不全患者を対象に，エプレレノンを複数の用量で 12 週間投与したときの有効性（徴候および症状の改善）を評価する。
- ACE 阻害薬またはループ利尿薬の投与を受けている症候性心不全患者を対象に，エプレレノンを複数の用量で 12 週間投与したときの効果をレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）ホルモン濃度および神経体液性因子濃度で評価する。

副次目的：

- ACE 阻害薬またはループ利尿薬とエプレレノンを併用投与したときの症候性心不全患者の心拍数，血圧，体重に対する効果を評価する。
- ACE 阻害薬およびループ利尿薬の併用用量の変化に及ぼすエプレレノンの効果を評価する。
- 症候性心不全患者のクオリティオブライフ（QOL）に対するエプレレノンの効果を評価する。
- ナトリウムおよびカリウムの腎排泄に対するエプレレノンの抗アルドステロン効果を評価する。

[a] Source: 総括報告書本文 3 項

6.1.2. 治験デザイン

安定用量の ACE 阻害薬またはループ利尿薬の投与を受けている症候性心不全患者は, 2 週間の投与前スクリーニング期間ののち無作為化され，二重盲検下で 12 週間実薬［エプレレノン 25 mg 1 日 1 回（QD），25 mg 1 日 2 回（BID），50 mg QD，100 mg QD またはスピロノラクトン 25 mg QD］あるいはプラセボの投与を受けた。エプレレノン 100 mg QD 群は 50 mg QD で投与を開始し，第 2 週の来院時に 100 mg QD に増量し，第 12 週まで 100 mg QD の投与を受けた。エプレレノン群はその後 4 週間（第 13～16 週）は 2 倍量のエプレレノンの投与を受けた。スピロノラクトンの用量変更はなかった。被験者は評価のために，第 2，4，8，12，14 および 16 週に来院した。

6.1.3. 診断および主な組み入れ基準

症候性心不全患者で，左室駆出率が 40%以下，ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類が II～IV であり，ACE 阻害薬またはループ利尿薬を含む標準的な治療を継続している患者。ジゴキシン投与の有無は問わない。

除外基準[a]

1. 避妊法を用いていない，経口避妊薬または徐放性ホルモン避妊薬を用いている妊娠する可能性のある者
2. 生命を脅かすあらゆる急性疾患を有する者（植込み式自動除細動器の装着者を含む）または原発性肝不全者
3. 心臓移植手術を受けた者または待機中の者
4. 血流障害をきたす弁膜疾患を有する者（ただし，手術により血流障害が改善した者は除く）
5. 治験薬初回投与前の 3 ヵ月以内に心筋梗塞を発症した，あるいは冠状動脈形成術またはバイパス手術を受けた者
6. 不安定狭心症を有する者
7. 坐位収縮期血圧が 160 mmHg を超えるまたは坐位拡張期血圧が 95 mmHg を超える者
8. 内因性腎疾患（血清クレアチニン 180 μmol/L または 2.0 mg/dL を超える）を有する者
9. コントロール不良の糖尿病（空腹時血糖値が 200 mg/dL または 11.1 mmol/L を超える），インスリン依存性糖尿病，またはその他コントロール不良の内分泌疾患を有する者
10. 活動性の悪性腫瘍を有するまたは悪性腫瘍の既往歴を有する者（外科的に摘出された基底細胞癌の既往歴を有する者，他の悪性腫瘍の既往歴があり，外科的な摘出または他の処置により治癒し，治験薬初回投与前の最低 5 年以内に再発していない者を除く）
11. 肝機能酵素測定値（血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ，血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，γ-グルタミルトランスフェラーゼ）が正常値上限の 1.5 倍を超えている者

[a] Source: 総括報告書本文 6.2.2 項

12. 血液学的検査または生化学検査において臨床的に問題のある異常値を呈する者

13. 抗不整脈剤（アミオダロンを除く）の投与を受けている者。抗不整脈剤の投与を中止する場合は，治験薬初回投与時より少なくとも半減期の 5 倍の期間の前に中止しなければならない。

14. カリウム製剤の投与を受けている者。カリウム製剤を中止する場合は，ベースライン来院時（すなわち治験薬初回投与前日）から中止していなければならない。しかし，当該者の血清カリウム値を厳密に監視できる場合は，治験担当医師の判断で試験期間を通してカリウム製剤の投与を継続することができる。

15. 治験薬初回投与前の 1 ヵ月以内にカリウム保持性利尿薬を投与された者

16. 試験組み入れ時に以下の薬剤の投与を受けている者：

- 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）（160 mg/日を超えるアスピリンを含む）
- ステロイド剤
- ドパミン作動薬または拮抗薬
- ヘパリン製剤
- インスリン製剤
- エストロゲン/プロゲステロン避妊薬または代替療法

17. 治験薬初回投与前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた，または本試験期間中に他の治験薬の投与を受ける予定がある者

18. エプレレノン，スピロノラクトンまたは類似薬に対する薬剤過敏症の既往歴がある者

19. 本試験に既に一度参加している者

6.1.4. 治験薬，ロット番号，用法・用量，投与期間

6.1.4.1. 治験薬およびロット番号

Table 6-1. 治験薬およびロット番号（011 試験）

薬剤名	用量	剤形	包装ロット
エプレレノン	25 mg，50 mg，100 mg，200 mg	カプセル	ECP1789，ECP1790，ECP1791，ECP1792，ECP1793，RCT10473，RCT10641
スピロノラクトン	25 mg	錠剤	
プラセボ（エプレレノン）		カプセル	
プラセボ（スピロノラクトン）		錠剤	

6.1.4.2. 用法・用量および投与期間

被験者は朝に 1 カプセルおよび錠剤 1 錠，夜に 1 カプセルを 12 週間経口投与した。その後 4 週間（第 13～16 週）は 2 倍量のエプレレノンを投与した。

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 有効性の評価項目

心不全の徴候および症状は NYHA 心機能分類およびナトリウム貯留スコアにより評価し，これらを有効性の主要評価項目とした[a]。また，RAAS ホルモンとして，尿中アルドステロンならびに血漿レニン（総レニンおよび活性レニン）を，神経体液性因子として，心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proANP），脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）およびエンドセリンを測定した。ナトリウム／カリウム腎排泄効果は，尿中ナトリウム／カリウム比および 24 時間尿中ナトリウムにより評価した。甲状腺機能はチロキシン，遊離チロキシンおよび甲状腺刺激ホルモン（TSH）により測定した。黄体ホルモン［エストラジオール，黄体形成ホルモン（LH），卵胞刺激ホルモン（FSH）］ならびに男性ホルモン［テストステロン（総濃度および遊離体濃度），ジヒドロテストステロン（DHT）］の変化も測定した。QOL は Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire（MLHFQ），Short Form-12 Health Survey（SF-12），患者ユーティリティ質問票（EuroQOL），性機能障害質問票（SDQ）を用いて評価した。

各被験者のナトリウム貯留スコアは，Table 6-2 に示す表に従って採点された。すべてのグレードの合計を被験者のナトリウム貯留スコアとした。ナトリウム貯留スコアの幅は-1 から 11 であり，心不全の徴候および症状が改善するとスコアは減少する[b]。

Table 6-2. ナトリウム貯留スコアの採点表（011 試験）

パラメーター	グレード	評価
ラ音	0	なし
	1	肺の下 1/3 部分にあり
	2	肺の下 2/3 部分にあり
	3	肺液全体にあり
末梢圧痕浮腫	0	なし
	1	痕跡あり
	2	足首に限りあり
	3	足首に限らずあり
	4	全身浮腫
体重の変化 [a]	-1	減少
	0	変化なし
	1	増加
肝腫大	0	なし
	1	あり
S3 ギャロップ	0	なし
	1	あり
頚静脈圧の上昇	0	なし
	1	あり

Source: 総括報告書 Table 6.c
a バイタルサインとして測定した体重を用いて評価した。少なくとも±1 kg の変化を意味のある変化とした。

[a] Source: 総括報告書本文 6.4.4 項

[b] Source: 総括報告書本文 6.4.1.2 項

6.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性は，最初の 12 週間および最後の 4 週間における有害事象の発現率（特に高カリウム血症および症候性低血圧），臨床検査値の異常により評価し，後半のエプレレノンの用量を 2 倍にしたときの影響を検討した。バイタルサインは収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数および体重を測定した。

6.1.6. 統計解析

6.1.6.1. 症例数の設定[a]

尿中アルドステロンのベースラインから第 12 週までの平均変化量の群間差が 7 nmol/day であるときに，90%の検出力を有するため（標準偏差 10 nmol/day，有意水準両側 5%を仮定），神経体液性因子への効果を評価するのに各群 45 例が適切と考えられた。

6.1.6.2. 解析対象集団

治験薬の投与を 1 回以上受け, ベースライン後に 1 回以上来院したすべての被験者を intent-to-treat（ITT）集団に含めることとした[b]。

有効性の評価項目（NYHA 心機能分類，ナトリウム貯留スコア，RAAS ホルモン，神経体液性因子，黄体ホルモンと男性ホルモン，ナトリウム／カリウム腎排泄効果，甲状腺ホルモンおよび QOL 質問票），併用治療の変化，バイタルサインの変化は ITT 集団を解析対象とした。

被験者背景は，無作為化されたすべての被験者を解析対象とした。

有害事象および臨床検査値は，無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を解析対象とした。

6.1.6.3. 統計解析方法

有効性の評価項目およびバイタルサインは，要約統計量（症例数，平均値，標準誤差，中央値および範囲）を示した。ベースラインから第 12 週，ベースラインから第 16 週，第 12 週から第 16 週までの変化量は，施設[c]で層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて投与群間で比較した。実薬群とプラセボ群，エプレレノン各用量群とスピロノラクトン群との比較は，施設[c]で層別した CMH 検定を用いて実施した。用量反応性はスピアマンの順位相関係数を用いて検討した。

ACE 阻害薬およびループ利尿薬の併用用量のベースラインからの変化量は，施設[c]で層別した CMH 検定を用いて投与群間で比較した。

有害事象は投与群別に要約した。第 1～12 週，第 13～16 週に報告された有害事象の発現率を投与群別，器官別大分類別，重症度別および治験担当医師による因果関係判定別に示した。投与中止に至った有害事象および重篤な有害事象についても投与群別に示した。

---

[a] Source: 総括報告書本文 6.6.2 項

[b] Source: 総括報告書本文 6.6.1 項

[c] 施設は国ごとに 6 つにグループ化された（US 1 ヵ国, EU 5 ヵ国）。

ベースライン，第 12 週および第 16 週の臨床検査値ごとの要約統計量（症例数，平均値，標準誤差および範囲）を示した。ベースラインから第 12 週，ベースラインから第 16 週，第 12 週から第 16 週までの平均変化量は投与群間で比較した。異常高値または低値，臨床的に意味のある高値または低値の発現率は投与群別に要約した。

すべての評価項目の検定は，特に記載がない限り，両側 5%で実施した。多重性の調整は行わなかった[a]。

6.2. 試験結果

6.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 6-3 に示した。合計 321 例がエプレレノン各用量群，スピロノラクトン群およびプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた。内訳は，エプレレノン 25 mg QD 群 63 例，25 mg BID 群 52 例，50 mg QD 群 55 例，100 mg QD 群 50 例，スピロノラクトン群 46 例およびプラセボ群 55 例であった。このうち，治験薬を投与され，少なくとも 1 回はベースライン後に来院した 317 例（98.8%）を ITT 集団とした。内訳は，エプレレノン 25 mg QD 群 62 例（98.4%），25 mg BID 群 52 例（100%），50 mg QD 群 55 例（100%），100 mg QD 群 49 例（98.0%），スピロノラクトン群 45 例（97.8%）およびプラセボ群 54 例（98.2%）であった。

合計 275 例が第 13 週以降も投与を継続し，エプレレノン群は用量を 2 倍に増量した。内訳は，エプレレノン 25 mg QD 群 51 例（81.0%），25 mg BID 群 46 例（88.5%），50 mg QD 群 50 例（90.9%），100 mg QD 群 40 例（80.0%），スピロノラクトン群 38 例（82.6%）およびプラセボ群 50 例（90.9%）であった。

[a] Source: 統計解析計画書 General Issues

Table 6-3. 被験者の内訳（011 試験）

	エプレレノン				スピロノラクトン 25 mg QD	プラセボ
	25 mg QD	25 mg BID	50 mg QD	100 mg QD		
無作為化例	63	52	55	50	46	55
ITT 集団	62 (98.4)	52 (100)	55 (100)	49 (98.0)	45 (97.8)	54 (98.2)
投与例（第 1～12 週）	63 (100)	52 (100)	55 (100)	50 (100)	46 (100)	55 (100)
完了例（第 1～12 週）	52 (82.5)	46 (88.5)	50 (90.9)	40 (80.0)	38 (82.6)	50 (90.9)
中止例（第 1～12 週）[b]	11 (17.5)	6 (11.5)	5 (9.1)	10 (20.0)	8 (17.4)	5 (9.1)
中止理由						
有害事象	6 (9.5)	4 (7.7)	4 (7.3)	3 (6.0)	6 (13.0)	2 (3.6)
高カリウム血症の発現	0	0	0	1 (2.0)	0	0
治験担当医師の判断	1 (1.6)	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	3 (6.0)	0	0
選択・除外基準違反	0	0	0	2 (4.0)	0	0
治験実施計画書不遵守	4 (6.3)	2 (3.8)	1 (1.8)	0	2 (4.3)	3 (5.5)
腎不全	0	0	0	1 (2.0)	0	0
投与例（第 13～16 週）	51[a] (81.0)	46 (88.5)	50 (90.9)	40 (80.0)	38 (82.6)	50 (90.9)
完了例（第 13～16 週）	48 (76.2)	43 (82.7)	50 (90.9)	38 (76.0)	37 (80.4)	49 (89.1)
中止例（第 13～16 週）[b]	3 (4.8)	3 (5.8)	0	2 (4.0)	1 (2.2)	1 (1.8)
中止理由						
有害事象	3 (4.8)	2 (3.8)	0	2 (4.0)	0	1 (1.8)
治験担当医師の判断	0	1 (1.9)	0	0	0	0
治験実施計画書不遵守	0	0	0	0	1 (2.2)	0

Source: 総括報告書 Table T3.1, T3.2 例数（%）

BID=1 日 2 回, ITT=intent-to-treat, QD=1 日 1 回

a. 第 1～12 週投与完了例の 1 例は，有害事象により第 13 週以降の投与は継続されなかった。

b. 中止例および中止理由の被験者の割合は，投与例を分母として算出した。

人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 6-4 に示した。

無作為に割り付けられた被験者全体（321 例）のうち男性は 250 例（77.9%），女性は 71 例（22.1%）であり，平均年齢は 60.3～62.1 歳であった。被験者の大部分は白人（278 例，86.6%）であり，残りは黒人（40 例，12.5%）またはヒスパニック（3 例，0.9%）であった。ベースライン特性（NYHA 心機能分類，ナトリウム貯留スコア，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数および体重）は各投与群で同様であった[a]。

[a] Source: 総括報告書本文 8.2 項

Table 6-4. 人口統計学的特性およびベースライン特性（011 試験）

	エプレレノン				スピロノラクトン	プラセボ
	25 mg QD	25 mg BID	50 mg QD	100 mg QD	25 mg QD	
	(N=63)	(N=52)	(N=55)	(N=50)	(N=46)	(N=55)
性別（例数，%）						
男性	48 (76.2)	42 (80.8)	44 (80.0)	39 (78.0)	33 (71.7)	44 (80.0)
女性	15 (23.8)	10 (19.2)	11 (20.0)	11 (22.0)	13 (28.3)	11 (20.0)
年齢（歳）（例数，%）						
30～39	2 (3.2)	4 (7.7)	1 (1.8)	4 (8.0)	1 (2.2)	4 (7.3)
40～49	11 (17.5)	8 (15.4)	6 (10.9)	7 (14.0)	9 (19.6)	6 (10.9)
50～59	11 (17.5)	10 (19.2)	15 (27.3)	10 (20.0)	11 (23.9)	16 (29.1)
60～70	20 (31.7)	16 (30.8)	22 (40.0)	20 (40.0)	11 (23.9)	17 (30.9)
>70	19 (30.2)	14 (26.9)	11 (20.0)	9 (18.0)	14 (30.4)	12 (21.8)
平均値	61.8	60.9	62.1	60.6	62.0	60.3
標準偏差	12.50	13.05	11.35	12.35	12.98	12.17
範囲	37-86	31-82	36-87	34-87	38-87	32-85
人種（例数，%）						
白人	57 (90.5)	44 (84.6)	49 (89.1)	41 (82.0)	39 (84.8)	48 (87.3)
黒人	6 (9.5)	8 (15.4)	5 (9.1)	8 (16.0)	7 (15.2)	6 (10.9)
ヒスパニック	0	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	1 (1.8)
NYHA心機能分類[a]（例数，%）						
クラスII	22 (34.9)	22 (42.3)	18 (32.7)	24 (48.0)	19 (41.3)	21 (38.2)
クラスIII	38 (60.3)	27 (51.9)	37 (67.3)	25 (50.0)	27 (58.7)	34 (61.8)
クラスIV	3 (4.8)	3 (5.8)	0	1 (2.0)	0	0
平均値	2.7	2.6	2.7	2.5	2.6	2.6
標準偏差	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
ナトリウム貯留スコア[ab]（例数，%）	(N=62)	(N=52)	(N=54)	(N=49)	(N=46)	(N=54)
-1～2	50 (80.6)	39 (75.0)	40 (74.1)	39 (79.6)	37 (80.4)	43 (79.6)
3～5	12 (19.4)	12 (23.1)	14 (25.9)	8 (16.3)	8 (17.4)	11 (20.4)
6～8	0	1 (1.9)	0	2 (4.1)	1 (2.2)	0
測定値なし	1	0	1	1	0	1
平均値	1.3	1.4	1.5	1.3	1.4	1.2
標準偏差	1.3	1.8	1.4	1.8	1.7	1.3
収縮期血圧[a]（mmHg）						
平均値	124.3	128.5	124.9	128.7	130.2	126.8
標準偏差	15.2	20.1	16.7	19.7	17.2	15.8
範囲	92-160	100-170	92-170	90-160	100-160	100-160
拡張期血圧[a]（mmHg）						
平均値	77.5	78.7	78.3	78.0	77.8	78.2
標準偏差	9.6	11.0	8.2	11.1	11.0	9.5
範囲	51-93	58-98	60-95	55-95	44-95	48-95
心拍数[a]（bpm）						
平均値	75.6	76.2	73.3	76.1	75.9	74.2
標準偏差	12.2	11.2	11.7	12.1	12.9	11.2
範囲	54-100	54-120	56-110	56-110	56-108	49-96
体重[a]	(N=63)	(N=52)	(N=54)	(N=50)	(N=46)	(N=55)
平均値	78.6	83.1	87.9	82.0	83.7	84.4
標準偏差	14.0	17.4	21.1	18.6	18.7	18.9
範囲	53-110.8	50.9-141.1	53.5-131.8	56-135	53.1-141.8	45.8-134.1

Table 6-4. 人口統計学的特性およびベースライン特性（011 試験）

	エプレレノン				スピロノラクトン	プラセボ
	25 mg QD	25 mg BID	50 mg QD	100 mg QD	25 mg QD	
	(N=63)	(N=52)	(N=55)	(N=50)	(N=46)	(N=55)

Source: 総括報告書 Table T4.1，T4.2，T4.3
BID=1 日 2 回，N=例数，NYHA=ニューヨーク心臓協会，QD=1 日 1 回
a. ベースラインデータ
b. ベースライン時のナトリウム貯留スコアが欠測値である被験者を除く。
無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を解析対象とした。

6.2.2. 有効性の結果

ITT 集団における有効性の結果を Table 6-5 に示した。

NYHA 心機能分類については，いずれの投与群においてもベースラインから第 12 週または第 16 週まで，および第 12 週から第 16 週までわずかな改善がみられた[a]。心機能の改善は NYHA 心機能分類の 1 以上の改善と定義していたが，この基準を満たした投与群はなかった。第 12 週の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化量について，エプレレノン 50 mg QD 群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられたが，それ以外の実薬群とプラセボ群との対比較では統計的に有意な差はみられなかった。また，第 16 週の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化量について，いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差はみられなかった。第 12 週および第 16 週の NYHA 心機能分類ならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性は認められなかった。

ナトリウム貯留スコアについては，いずれの投与群においてもベースラインから第 12 週または第 16 週までわずかな改善がみられた[b]。第 12 週および第 16 週のナトリウム貯留スコアのベースラインからの変化量について，いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差はみられなかった。第 12 週および第 16 週のナトリウム貯留スコアならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性は認められなかった。

尿中アルドステロンについては，エプレレノン群で用量依存的に増加した[c]。第 12 週の尿中アルドステロンのベースラインからの変化量について，エプレレノン 25 mg QD 群以外の実薬群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられ，そのうち 50 mg QD 群に最も高い変化量がみられた。また，第 16 週の尿中アルドステロンのベースラインからの変化量について，いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた。第 12 週および第 16 週の尿中アルドステロンならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性が認められた。なお，尿中アルドステロンの第 12 週の平均値について，いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた。

血漿総レニンについては，ベースラインから第 12 週までの変化量にエプレレノン 25 mg QD 群以外の実薬群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられ[d]，そのうち 50 mg QD 群に最も

[a] Source: 総括報告書本文 8.4.1.1.1 項，Table T7.1.1～T7.1.5

[b] Source: 総括報告書本文 8.4.1.1.2 項，Table T8.1.1～T8.1.5

[c] Source: 総括報告書本文 8.4.1.2.1 項，Table T9.1.1～T9.1.5

[d] Source: 総括報告書本文 8.4.1.2.2 項，Table T10.1.1～T10.1.5

高い変化量がみられた。また，第 16 週の血漿総レニンのベースラインからの変化量について，いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた。第 12 週および第 16 週の血漿総レニンならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性が認められた。

血漿活性レニンについては, ベースラインから第 12 週までの変化量にエプレレノン 50 mg QD 群, 100 mg QD 群およびスピロノラクトン群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた[a]。また，第 16 週の血漿活性レニンのベースラインからの変化量について，エプレレノン 25 mg QD 群，25 mg BID 群および 100 mg QD 群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた。第 12 週および第 16 週の血漿活性レニンならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性が認められた。

NT-proANP，BNP およびエンドセリンのベースラインから第 12 週および第 16 週までの変化量について，いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差はみられなかった[b]。第 12 週および第 16 週の NT-proANP および BNP はいずれの投与群においてもベースラインに比べて低下した。第 12 週および第 16 週のエンドセリンのベースラインからの変化（増加または減少）はわずかであった。第 12 週のエンドセリンを除く，第 12 週および第 16 週の NT-proANP, BNP およびエンドセリン, ならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性は認められなかった。

[a] Source: 総括報告書本文 8.4.1.2.2 項，Table T11.1.1～T11.1.5

[b] Source: 総括報告書本文 8.4.1.2.3 項～8.4.1.2.5 項，Table T12.1.1～T12.1.5，Table T13.1.1～T13.1.5，Table T14.1.1～T14.1.5

Table 6-5. 有効性の結果（ITT 集団）（011 試験）

	エプレレノン				スピロノラクトン	プラセボ
	25 mg QD	25 mg BID	50 mg QD	100 mg QD	25 mg QD	
ベースラインの平均値						
NYHA 心機能分類	2.7 (n=62)	2.6 (n=52)	2.7 (n=55)	2.6 (n=49)	2.6 (n=45)	2.6 (n=54)
ナトリウム貯留スコア	1.2 (n=61)	1.4 (n=52)	1.5 (n=54)	1.3 (n=48)	1.4 (n=45)	1.1 (n=53)
尿中アルドステロン (nmol/24hr)	22.2 (n=55)	26.7 (n=47)	24.4† (n=46)	18.0 (n=46)	17.9 (n=42)	20.8 (n=51)
血漿総レニン (mU/L)	880.0 (n=58)	1011.4† (n=46)	1523.6† (n=49)	814.5 (n=48)	626.8 (n=42)	975.7 (n=52)
血漿活性レニン(mU/L)	220.7† (n=58)	287.4† (n=46)	463.5† (n=49)	200.1† (n=48)	83.0* (n=42)	264.0 (n=52)
NT-proANP (pmol/L)	1733.5 (n=57)	1566.9 (n=45)	1438.1 (n=49)	1741.7 (n=46)	1507.6 (n=42)	1557.9 (n=52)
BNP (pmol/L)	57.04 (n=57)	60.28 (n=45)	42.09 (n=49)	59.88 (n=46)	42.81 (n=42)	50.08 (n=52)
エンドセリン(pg/mL)	14.26 (n=57)	15.22 (n=46)	14.74 (n=49)	13.33 (n=48)	14.90 (n=42)	14.62 (n=52)
第 12 週の平均値						
NYHA 心機能分類	2.4 (n=62)	2.4 (n=52)	2.5* (n=55)	2.3 (n=49)	2.3 (n=45)	2.2 (n=54)
ナトリウム貯留スコア	0.8 (n=61)	0.8 (n=52)	1.0 (n=54)	0.9 (n=48)	1.0 (n=45)	0.7 (n=53)
尿中アルドステロン (nmol/24hr)**	30.0*† (n=55)	56.5* (n=47)	54.8* (n=46)	41.4* (n=46)	42.1* (n=42)	20.9 (n=51)
血漿総レニン (mU/L)**	1399.8 (n=58)	1453.9 (n=46)	2173.0*† (n=49)	1584.9* (n=48)	1112.1 (n=42)	1022.3 (n=52)
血漿活性レニン(mU/L)**	495.7 (n=58)	456.5 (n=46)	786.7 (n=49)	436.4 (n=48)	283.4 (n=42)	273.3 (n=52)
NT-proANP (pmol/L)	1676.5 (n=57)	1387.6 (n=45)	1316.1 (n=49)	1601.7 (n=46)	1271.7 (n=42)	1388.4 (n=52)
BNP (pmol/L)	41.86 (n=57)	46.48 (n=45)	31.66 (n=49)	45.29 (n=46)	26.50 (n=42)	41.41 (n=52)
エンドセリン(pg/mL)**	14.03 (n=57)	14.73 (n=46)	14.61 (n=49)	13.29 (n=48)	15.65 (n=42)	14.52 (n=52)
ベースラインから第 12 週までの変化量						
NYHA 心機能分類	-0.3 (n=62)	-0.2 (n=52)	-0.2* (n=55)	-0.2 (n=49)	-0.3 (n=45)	-0.4 (n=54)
ナトリウム貯留スコア	-0.4 (n=61)	-0.6 (n=52)	-0.5 (n=54)	-0.4 (n=48)	-0.4 (n=45)	-0.5 (n=53)
尿中アルドステロン (nmol/24hr)**	7.8† (n=55)	29.9* (n=47)	30.5* (n=46)	23.4* (n=46)	24.3* (n=42)	0.1 (n=51)
血漿総レニン(mU/L)**	519.8 (n=58)	442.5* (n=46)	649.4* (n=49)	770.4* (n=48)	485.3* (n=42)	46.6 (n=52)
血漿活性レニン(mU/L)**	275.1 (n=58)	169.0 (n=46)	323.2* (n=49)	236.3* (n=48)	200.4* (n=42)	9.2 (n=52)
NT-proANP (pmol/L)	-56.9 (n=57)	-179.3 (n=45)	-122.1 (n=49)	-140.1 (n=46)	-235.9 (n=42)	-169.5 (n=52)
BNP (pmol/L)	-15.18 (n=57)	-13.80 (n=45)	-10.43 (n=49)	-14.59 (n=46)	-16.31 (n=42)	-8.67 (n=52)
エンドセリン(pg/mL)	-0.23 (n=57)	-0.49 (n=46)	-0.14 (n=49)	-0.04 (n=48)	0.76 (n=42)	-0.11 (n=52)

Table 6-5. 有効性の結果（ITT 集団）（011 試験）

	エプレレノン				スピロノラクトン	プラセボ
	25 mg QD	25 mg BID	50 mg QD	100 mg QD	25 mg QD	

Source: 総括報告書 Table T7.1.1, T7.1.2, T8.1.1, T8.1.2, T9.1.1, T9.1.2, T10.1.1, T10.1.2, T11.1.1,T11.1.2, T12.1.1,T12.1.2. T13.1.1,T13.1.2 T14.1.1, T14.1.2
BID=1 日 2 回，ITT=Intent-to-treat，NT-proANP=心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント，BNP=脳性ナトリウム利尿ペプチド，QD=1 日 1 回，NYHA=ニューヨーク心臓協会
* プラセボ群との対比較で統計的に有意な差
† スピロノラクトン群との対比較で統計的に有意な差
** 統計的に有意な用量反応性

尿中ナトリウム／カリウム比については，第 12 週にエプレレノン群でプラセボ群に比べて高い傾向にあり，100 mg QD 群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた[a]。第 16 週にはエプレレノン 25 mg BID 群，50 mg QD 群および 100 mg QD 群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられた。第 12 週および第 16 週の尿中ナトリウム／カリウム比のベースラインからの変化量について，すべてのエプレレノン群でプラセボ群との対比較で統計的に有意な差はみられなかった。第 16 週の尿中ナトリウム／カリウム比に統計的に有意な用量反応性が認められた。

24 時間尿中ナトリウムについては，第 12 週および第 16 週にエプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群，100 mg QD 群およびプラセボ群でベースラインからの増加がみられた[b]。第 12 週のベースラインからの変化量について，エプレレノン 25 mg QD 群，50 mg QD 群および 100 mg QD 群とスピロノラクトン群との対比較で統計的に有意な差がみられた。第 12 週および第 16 週の 24 時間尿中ナトリウムならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性は認められなかった。

男性ホルモン［テストステロン（総濃度および遊離体濃度），DHT］のベースラインから第 12 週および第 16 週までの変化量について，男女いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差はみられなかった[c]。第 12 週および第 16 週の男性ホルモン，ならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性は認められなかった。

エストラジオールについては，ベースラインから第 12 週までの変化量に男性ではエプレレノン 25 mg QD 群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差がみられたが，それ以外の実薬群とプラセボ群との対比較で統計的に有意な差はみられなかった[d]。また，第 16 週のエストラジオールのベースラインからの変化量について，男女いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差はみられなかった。第 12 週および第 16 週のエストラジオール，ならびにそれぞれのベースラインからの変化量について，男女ともに統計的に有意な用量反応性は認められなかった。一方，第 12 週から第 16 週までの変化量については，男女ともに統計的に有意な用量反応性が認められた。

[a] Source: 総括報告書本文 8.4.1.4.1 項，Table T21.1.1～T21.1.5

[b] Source: 総括報告書本文 8.4.1.4.2 項，Table T21.2.1～T21.2.5

[c] Source: 総括報告書本文 8.4.1.3.1 項，8.4.1.3.3 項，Table T15.1.1～T15.1.5，T15.2.1～T15.2.5，T16.1.1～T16.1.5，T16.2.1～T16.2.5，T18.1.1～T18.1.5，T18.2.1～T18.2.5

[d] Source: 総括報告書本文 8.4.1.3.2 項，Table T17.1.1～T17.1.5，T17.2.1～T17.2.5

LH については，男性のスピロノラクトン群で増加した[a]。第 12 週の LH のベースラインからの変化量について, 男性ではスピロノラクトン群とプラセボ群との対比較, ならびにエプレレノン 25 mg QD 群，25 mg BID 群，50 mg QD 群とスピロノラクトン群との対比較で統計的に有意な差がみられた。第 12 週の LH のベースラインからの変化量について，男性では統計的に有意な用量反応性が認められた。女性では第 12 週および第 16 週の LH，ならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性は認められなかった。

FSH のベースラインから第 12 週および第 16 週までの変化量について, 男女いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差はみられなかった[b]。第 12 週および第 16 週の FSH, ならびにそれぞれのベースラインからの変化量に男女ともに統計的に有意な用量反応性は認められなかった。

甲状腺機能については，チロキシン，遊離チロキシンおよび TSH のベースラインから第 12 週および第 16 週までの変化量について，いずれの実薬群においてもプラセボ群との対比較で統計的に有意な差はみられなかった[c]。第 12 週および第 16 週のチロキシン，遊離チロキシンおよび TSH，ならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性は認められなかった。

MLHFQ の全般スコアについては，すべての投与群で減少（改善）した[d]。第 12 週および第 16 週の MLHFQ の全般スコア，身体スコアおよび情緒スコア，ならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性は認められなかった。第 12 週および第 16 週の SDQ，ならびにそれぞれのベースラインからの変化量についても，統計的に有意な用量反応性は認められなかった[e]。

SF-12 については，エプレレノン 25 mg QD 群，25 mg BID 群，50 mg BID 群およびプラセボ群で第 12 週にベースラインからの減少（改善）がみられ，エプレレノン 25 mg QD 群およびプラセボ群における減少が最も大きかった[f]。

EuroQOL については，第 12 週および第 16 週のスコア，ならびにそれぞれのベースラインからの変化量に統計的に有意な用量反応性は認められなかった[g]。

ACE 阻害薬およびループ利尿薬の併用用量については，大部分の被験者で第 12 週および第 16 週までに変更はなかった[h]。第 12 週および第 16 週のベースラインからの変化の分布（増加，変化無減少）に投与群間で統計的に有意な差はみられなかった。

---

[a] Source: 総括報告書本文 8.4.1.3.4 項，Table T19.1.1～T19.1.5，T19.2.1～T19.2.5

[b] Source: 総括報告書本文 8.4.1.3.5 項，Table T20.1.1～T20.1.5，T20.2.1～T20.2.5

[c] Source: 総括報告書本文 8.4.1.5 項，Table T22.1.1～T22.1.5，T22.2.1～T22.2.5，T22.3.1～T22.3.5

[d] Source: 総括報告書本文 8.4.1.6.1 項，Table T29.1.1～T29.1.5，T30.1.1～T30.1.5，T31.1.1～T31.1.5

[e] Source: 総括報告書本文 8.4.1.6.2 項，Table T32.1.1～T32.1.5

[f] Source: 総括報告書本文 8.4.1.6.3 項，Table T33.1.1～T33.1.5

[g] Source: 総括報告書本文 8.4.1.6.4 項，Table T34.1～T34.5

[h] Source: 総括報告書本文 8.4.5 項，Table T27.1，T27.2，T28.1，T28.2

6.2.3. 安全性の結果

第 1～12 週には合計 321 例のうち 217 例（67.6%）に，第 13～16 週には合計 275 例のうち 113 例（41.1%）に，少なくとも 1 件の有害事象が発現した。第 1～12 週に発現した主な因果関係を問わない有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）を Table 6-6 に，第 13～16 週に発現した主な因果関係を問わない有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）を Table 6-7 に示した。エプレレノン群およびスピロノラクトン群では，プラセボ群に比べて高カリウム血症の発現率が高かった。これは，エプレレノンおよびスピロノラクトンの薬理作用から予測されたものであった。一方，プラセボ群（5.5%）では両実薬群（2.2%以下）に比べて低カリウム血症の発現率が高かった（第 1～12 週にはプラセボ群 5.5%，両実薬群≤2.2%）[a]。また，エプレレノン群およびスピロノラクトン群では，プラセボ群に比べて血中尿素窒素（BUN）増加の発現率が高く，咳嗽の発現率が低かった（第 1～12 週）。

Table 6-6. 第 1～12 週に発現した主な因果関係を問わない有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）（011 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語 （MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン 25 mg QD (N=63)	 25 mg BID (N=52)	 50 mg QD (N=55)	 100 mg QD (N=50)	スピロノラクトン 25 mg QD (N=46)	プラセボ (N=55)
有害事象発現例	38 (60.3)	42 (80.8)	35 (63.6)	33 (66.0)	30 (65.2)	39 (70.9)
代謝・栄養障害	13 (20.6)	10 (19.2)	12 (21.8)	12 (24.0)	10 (21.7)	7 (21.7)
BUN増加	5 (7.9)	0	4 (7.3)	6 (12.0)	2 (4.3)	0
高カリウム血症	2 (3.2)	3 (5.8)	4 (7.3)	6 (12.0)	4 (8.7)	1 (1.8)
NPN増加	3 (4.8)	0	2 (3.6)	6 (12.0)	3 (6.5)	0
クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	0	1 (1.8)	2 (4.0)	2 (4.3)	1 (1.8)
高血糖	1 (1.6)	0	2 (3.6)	1 (2.0)	1 (2.2)	0
痛風	2 (3.2)	1 (1.9)	0	0	0	0
高脂血症	2 (3.2)	2 (3.8)	2 (3.6)	0	2 (4.3)	0
高尿酸血症	0	0	3 (5.5)	0	2 (4.3)	0
低マグネシウム血症	0	0	2 (3.6)	0	0	0
呼吸器系障害	11 (17.5)	13 (25.0)	13 (23.6)	11 (22.0)	6 (13.0)	20 (36.4)
鼻炎	4 (6.3)	6 (11.5)	2 (3.6)	4 (8.0)	2 (4.3)	4 (7.3)
呼吸音異常	3 (4.8)	0	1 (1.8)	3 (6.0)	2 (4.3)	3 (5.5)
上気道感染	1 (1.6)	2 (3.8)	0	3 (6.0)	0	2 (3.6)
呼吸困難	4 (6.3)	3 (5.8)	5 (9.1)	2 (4.0)	1 (2.2)	1 (1.8)
咳嗽	3 (4.8)	4 (7.7)	5 (9.1)	1 (2.0)	2 (4.3)	7 (12.7)
咽頭炎	0	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (2.0)	0	2 (3.6)
胸水	0	2 (3.8)	0	0	0	0
一般的全身障害	11 (17.5)	16 (30.8)	16 (29.1)	10 (20.0)	11 (23.9)	13 (23.6)
胸痛	3 (4.8)	2 (3.8)	4 (7.3)	4 (8.0)	2 (4.3)	1 (1.8)
浮腫	2 (3.2)	2 (3.8)	1 (1.8)	3 (6.0)	2 (4.3)	0
疲労	1 (1.6)	4 (7.7)	5 (9.1)	3 (6.0)	3 (6.5)	3 (5.5)
背部痛	1 (1.6)	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (3.6)
末梢性浮腫	1 (1.6)	2 (3.8)	2 (3.6)	1 (2.0)	1 (2.2)	2 (3.6)
予定されていた手術	0	3 (5.8)	0	1 (2.0)	0	0
無力症	1 (1.6)	2 (3.8)	2 (3.6)	0	0	1 (1.8)

[a] Source: 総括報告書 Table T37

Table 6-6. 第 1～12 週に発現した主な因果関係を問わない有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）（011 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語 （MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン 25 mg QD (N=63)	 25 mg BID (N=52)	 50 mg QD (N=55)	 100 mg QD (N=50)	スピロノラクトン 25 mg QD (N=46)	プラセボ (N=55)
インフルンザ様症状	1 (1.6)	0	0	0	0	2 (3.6)
疼痛	1 (1.6)	3 (5.8)	2 (3.6)	0	2 (4.3)	1 (1.8)
中枢・末梢神経系障害	12 (19.0)	12 (23.1)	11 (20.0)	7 (14.0)	9 (19.6)	4 (7.3)
浮動性めまい	6 (9.5)	6 (11.5)	8 (14.5)	3 (6.0)	4 (8.7)	3 (5.5)
頭痛	2 (3.2)	5 (9.6)	2 (3.6)	2 (4.0)	5 (10.9)	1 (1.8)
両下肢痙攣	1 (1.6)	2 (3.8)	0	1 (2.0)	0	1 (1.8)
感覚鈍麻	1 (1.6)	3 (5.8)	0	0	0	0
錯感覚	3 (4.8)	1 (1.9)	0	0	0	0
精神障害	0	3 (5.8)	4 (7.3)	6 (12.0)	2 (4.3)	5 (9.1)
うつ病	0	0	0	2 (4.0)	0	0
インポテンス	0	0	0	2 (4.0)	0	1 (1.8)
食欲不振	0	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0	2 (3.6)
傾眠	0	0	0	1 (2.0)	2 (4.3)	0
不眠症	0	1 (1.9)	1 (1.8)	0	0	2 (3.6)
消化管障害	7 (11.1)	10 (19.2)	10 (18.2)	5 (10.0)	11 (23.9)	8 (14.5)
腹痛	0	1 (1.9)	1 (1.8)	2 (4.0)	1 (2.2)	1 (1.8)
下痢	3 (4.8)	2 (3.8)	1 (1.8)	2 (4.0)	0	0
悪心	2 (3.2)	2 (3.8)	5 (9.1)	2 (4.0)	8 (17.4)	2 (3.6)
便秘	1 (1.6)	2 (3.8)	1 (1.8)	1 (2.0)	0	2 (3.6)
消化不良	1 (1.6)	1 (1.9)	2 (3.6)	0	1 (2.2)	2 (3.6)
放屁	0	0	2 (3.6)	0	1 (2.2)	1 (1.8)
自律神経系障害	7 (11.1)	3 (5.8)	4 (7.3)	4 (8.0)	0	3 (5.5)
高血圧	1 (1.6)	1 (1.9)	0	2 (4.0)	0	2 (3.6)
低血圧	2 (3.2)	2 (3.8)	3 (5.5)	1 (2.0)	0	1 (1.8)
口内乾燥	2 (3.2)	0	1 (1.8)	0	0	0
肝臓・胆管系障害	5 (7.9)	4 (7.7)	2 (3.6)	4 (8.0)	0	1 (1.8)
肝機能異常	2 (3.2)	1 (1.9)	0	3 (6.0)	0	0
肝腫大	2 (3.2)	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	7 (11.1)	8 (15.4)	7 (12.7)	4 (8.0)	2 (4.3)	3 (5.5)
そう痒症	2 (3.2)	6 (11.5)	2 (3.6)	3 (6.0)	1 (2.2)	2 (3.6)
皮膚炎	2 (3.2)	0	0	0	0	0
乾癬様皮疹	1 (1.6)	0	2 (3.6)	0	0	0
泌尿器系障害	4 (6.3)	6 (11.5)	5 (9.1)	3 (6.0)	1 (2.2)	6 (10.9)
アルブミン尿	2 (3.2)	1 (1.9)	4 (7.3)	1 (2.0)	0	1 (1.8)
腎機能異常	1 (1.6)	2 (3.8)	2 (3.6)	0	0	0
尿路感染	2 (3.2)	2 (3.8)	0	0	0	1 (1.8)
聴覚・前庭障害	1 (1.6)	1 (1.9)	0	2 (4.0)	2 (4.3)	1 (1.8)
耳鳴	0	1 (1.9)	0	2 (4.0)	1 (2.2)	1 (1.8)
筋・骨格系障害	3 (4.8)	4 (7.7)	2 (3.6)	2 (4.0)	3 (6.5)	2 (3.6)
関節痛	0	2 (3.8)	2 (3.6)	2 (4.0)	2 (4.3)	1 (1.8)
筋肉痛	3 (4.8)	1 (1.9)	0	0	1 (2.2)	0
心拍数・心リズム障害	5 (7.9)	3 (5.8)	1 (1.8)	1 (2.0)	4 (8.7)	2 (3.6)
期外収縮	2 (3.2)	0	0	0	0	0
動悸	1 (1.6)	1 (1.9)	0	0	2 (4.3)	1 (1.8)
赤血球障害	2 (3.2)	2 (3.8)	2 (3.6)	1 (2.0)	2 (4.3)	1 (1.8)
貧血	1 (1.6)	2 (3.8)	2 (3.6)	1 (2.0)	2 (4.3)	1 (1.8)
抵抗機構障害	3 (4.8)	3 (5.8)	0	1 (2.0)	0	1 (1.8)
真菌感染	0	2 (3.8)	0	0	0	0

Table 6-6. 第 1～12 週に発現した主な因果関係を問わない有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）（011 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語 （MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン				スピロノラクトン	プラセボ
	25 mg QD (N=63)	25 mg BID (N=52)	50 mg QD (N=55)	100 mg QD (N=50)	25 mg QD (N=46)	(N=55)
心・血管障害（一般）	3 (4.8)	3 (5.8)	3 (5.5)	0	3 (6.5)	4 (7.3)
心不全	2 (3.2)	3 (5.8)	3 (5.5)	0	2 (4.3)	3 (5.5)
内分泌障害	2 (3.2)	2 (3.8)	1 (1.8)	0	1 (2.2)	0
女性化乳房	0	2 (3.8)	0	0	0	0
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	7 (11.1)	1 (1.9)	4 (7.3)	0	1 (2.2)	3 (5.5)
狭心症	6 (9.5)	1 (1.9)	4 (7.3)	0	1 (2.2)	3 (5.5)
血管（心臓外障害）	5 (7.9)	1 (1.9)	4 (7.3)	0	5 (10.9)	1 (1.8)
脳血管障害	1 (1.6)	0	2 (3.6)	0	1 (2.2)	0
末梢性虚血	1 (1.6)	0	1 (1.8)	0	2 (4.3)	0
紫斑	2 (3.2)	1 (1.9)	1 (1.8)	0	1 (2.2)	0

Source: 総括報告書 Table T37 例数（%）

BID=1 日 2 回，BUN=血中尿素窒素，J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，NPN=非タンパク窒素，QD=1 日 1 回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を解析対象とした。

Table 6-7. 第 13～16 週に発現した主な因果関係を問わない有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）（011 試験）

器官別大分類（J-ART） 基本語 （MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン				スピロノラクトン	プラセボ
	25 mg QD (N=51)	25 mg BID (N=46)	50 mg QD (N=50)	100 mg QD (N=40)	25 mg QD (N=38)	(N=50)
有害事象発現例	16 (31.4)	22 (47.8)	22 (44.0)	15 (37.5)	15 (39.5)	23 (46.0)
代謝・栄養障害	5 (9.8)	5 (10.9)	5 (10.0)	8 (20.0)	6 (15.8)	8 (16.0)
BUN増加	2 (3.9)	1 (2.2)	0	3 (7.5)	1 (2.6)	0
CPK増加	0	1 (2.2)	0	3 (7.5)	1 (2.6)	2 (4.0)
高カリウム血症	2 (3.9)	0	3 (6.0)	2 (5.0)	2 (5.3)	1 (2.0)
NPN増加	3 (5.9)	0	0	1 (2.5)	1 (2.6)	1 (2.0)
高脂血症	0	1 (2.2)	1 (2.0)	0	2 (5.3)	0
低カリウム血症	0	1 (2.2)	1 (2.0)	0	0	2 (4.0)
LDH増加	0	1 (2.2)	2 (4.0)	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	2 (3.9)	1 (2.2)	4 (8.0)	4 (10.0)	2 (5.3)	3 (6.0)
浮動性めまい	1 (2.0)	0	2 (4.0)	3 (7.5)	1 (2.6)	2 (4.0)
一般的全身障害	2 (3.9)	6 (13.0)	4 (8.0)	3 (7.5)	5 (13.2)	7 (14.0)
疲労	0	2 (4.3)	1 (2.0)	1 (2.5)	0	1 (2.0)
胸痛	0	0	1 (2.0)	0	2 (5.3)	2 (4.0)
消化管障害	2 (3.9)	1 (2.2)	2 (4.0)	2 (5.0)	2 (5.3)	2 (4.0)
下痢	0	0	0	2 (5.0)	1 (2.6)	0
呼吸器系障害	3 (5.9)	6 (13.0)	7 (14.0)	1 (2.5)	2 (5.3)	5 (10.0)
鼻炎	0	2 (4.3)	3 (6.0)	1 (2.5)	0	0
呼吸音異常	3 (5.9)	0	0	0	0	1 (2.0)
咳嗽	0	4 (8.7)	0	0	0	1 (2.0)
呼吸困難	0	0	2 (4.0)	0	0	2 (4.0)
上気道感染	0	1 (2.2)	1 (2.0)	0	1 (2.6)	2 (4.0)
心・血管障害（一般）	1 (2.0)	4 (8.7)	1 (2.0)	0	0	0
心疾患	0	2 (4.3)	0	0	0	0
肝臓・胆管系障害	0	3 (6.5)	3 (6.0)	0	0	0
肝腫大	0	2 (4.3)	2 (4.0)	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	0	0	1 (2.0)	0	3 (7.9)	2 (4.0)
そう痒症	0	0	0	0	2 (5.3)	0

Source: 総括報告書 Table T43 例数（%）

BID=1 日 2 回，BUN=血中尿素窒素，CPK=クレアチニンホスホキナーゼ，J-ART=Japanese-Adverse Reaction Terminology，LDH=乳酸脱水素酵素，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities，NPN=非タンパク窒素，QD=1 日 1 回，WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

器官別大分類は WHO-ART を J-ART で，基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を解析対象とした。

2 倍用量の治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

6.2.3.1. 死亡[a]

スクリーニングから治験薬最終投与後 62 日までの試験観察期間中に 13 例が死亡した。このうち 10 例（エプレレノン 25 mg QD 群 2 例，25 mg BID 群 2 例，50 mg QD 群 1 例，100 mg QD 群 2 例，スピロノラクトン群 2 例およびプラセボ群 1 例）は投与期間中の死亡または投与期間中に発現した有害事象による死亡であった。それ以外にエプレレノン 25 mg QD 群, 25 mg BID 群および 50 mg QD 群の各 1 例が治験薬最終投与後 24 日以降に死亡した。

[a] Source: 総括報告書本文 9.3.1 項

Table 6-8. 死亡例の一覧（011 試験）

投与群	被験者番号	年齢（歳）/ 性別/ 人種	死因（基本語：MedDRA-J ver.17.0）	発現日	持続日数	重症度	因果関係
エプレレノン	US0013/013 [a]	64/男/白人	心不全	不明	不明	不明	不明
25 mg QD	NE0020/181	72/男/白人	突然死	102	-	重度	なし
	PL0069/499	54/男/白人	心筋梗塞による心停止	82	1	重度	なし
エプレレノン	US0007/054 [a]	70/女/黒人	不整脈および心停止	不明	不明	不明	不明
25 mg BID	NE0021/201	82/男/白人	尿毒症	85	-	-	なし
	PL0068/286	47/女/白人	突然死	92	1	重度	なし
エプレレノン	US0017/059 [a]	63/男/黒人	脳血管発作	不明	不明	不明	不明
50 mg QD	PL0066/276	69/男/白人	突然死	22	1	重度	なし
エプレレノン	NE0023/197	67/男/白人	癌	75	8	重度	なし
100 mg QD	PL0065/246	63/男/白人	心停止	98	1	重度	なし
スピロノラクトン	PL0066/271	59/男/白人	突然死	38	1	重度	なし
25 mg QD	FR0106/350	58/男/白人	脳血管障害	44	3	重度	なし
プラセボ	PL0069/253	67/男/白人	突然死	44	1	重度	なし

Source: 総括報告書本文 Table 9.d, Appendix 3.3, Appendix 3.16.2
BID=1 日 2 回, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD=1 日 1 回, WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。
a. 最終投与後 24 日以降の死亡

6.2.3.2. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 40 例（エプレレノン 25 mg QD 群 9 例，25 mg BID 群 9 例，50 mg QD 群 7 例，100 mg QD 群 5 例，スピロノラクトン群 6 例およびプラセボ群 4 例）に認められた。主な重篤な有害事象は心不全および突然死であった。

第 1～12 週に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象および因果関係を否定できない重篤な有害事象を Table 6-9 および Table 6-10 に示した。

Table 6-9.　第 1～12 週に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象（011 試験）

基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン				スピロノラクトン	プラセボ
	25 mg QD	25 mg BID	50 mg QD	100 mg QD	25 mg QD	
	(N=63)	(N=52)	(N=55)	(N=50)	(N=46)	(N=55)
重篤な有害事象発現例	7 (11.1)	4 (7.7)	6 (10.9)	3 (6.0)	5 (10.9)	4 (7.3)
膀胱癌	0	0	0	1 (2.0)	0	0
癌	0	0	0	1 (2.0)	0	0
血尿	0	0	0	1 (2.0)	0	0
上室性頻脈	0	0	0	1 (2.0)	0	0
狭心症	1 (1.6)	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	1 (2.2)	0
心停止	1 (1.6)	0	0	0	0	0
心不全	2 (3.2)	1 (1.9)	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)
脳血管障害	0	0	2 (3.6)	0	1 (2.2)	0
胸痛	0	0	1 (1.8)	0	0	0
胆石症	0	1 (1.9)	0	0	0	0
脱水	1 (1.6)	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	1 (1.8)
浮動性めまい	1 (1.6)	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (1.6)	1 (1.9)	0	0	0	0
瘻孔	0	0	0	0	0	1 (1.8)
過換気	0	1 (1.9)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (2.2)	0
低血圧	1 (1.6)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (1.6)	0	0	0	0	0
副作用なし[a]	1 (1.6)	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	1 (2.2)	0
予定されていた手術	0	1 (1.9)	0	0	0	0
肺癌	0	0	1 (1.8)	0	0	0
肺水腫	1 (1.6)	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)
腎臓痛	0	0	0	0	0	1 (1.8)
突然死	0	0	1 (1.8)	0	1 (2.2)	1 (1.8)
失神	1 (1.6)	0	0	0	0	0
尿毒症	0	1 (1.9)	0	0	0	0

Source: 総括報告書 Table T40　　例数（%）

QD=1 日 1 回, BID=1 日 2 回, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities , WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を解析対象とした。

a 医師用語は hospitalization for social reasons であった（Source: 総括報告書 Appendix 3.16.1.2）。

Table 6-10. 第 1～12 週に発現した因果関係を否定できない重篤な有害事象（011 試験）

基本語	エプレレノン				スピロノラクトン	プラセボ
（MedDRA-J ver.17.0）	25 mg QD	25 mg BID	50 mg QD	100 mg QD	25 mg QD	
	(N=63)	(N=52)	(N=55)	(N=50)	(N=46)	(N=55)
重篤な有害事象発現例	2 (3.2)	2 (3.8)	2 (3.6)	0	3 (6.5)	1 (1.8)
背部痛	0	0	0	0	1 (2.2)	0
心不全	1 (1.6)	0	1 (1.8)	0	0	0
脳血管障害	0	0	1 (1.8)	0	0	0
胆石症	0	1 (1.9)	0	0	0	0
脱水	1 (1.6)	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	1 (1.8)
浮動性めまい	1 (1.6)	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (1.6)	0	0	0	0	0
瘻孔	0	0	0	0	0	1 (1.8)
過換気	0	1 (1.9)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (2.2)	0
動悸	0	0	0	0	1 (2.2)	0

Source: 101_Additional Analysis (5.3.5.4.6) Table T40A 例数（%）
QD=1 日 1 回, BID=1 日 2 回, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。
無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を解析対象とした。

また，第 13～16 週に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象を Table 6-11 に示した。このうち因果関係が否定できない重篤な有害事象は 3 例 3 件（エプレレノン 50 mg BID 群 2 例に低血圧および不安定狭心症，200 mg QD 群 1 例に痛風）に認められた[a]。

Table 6-11. 第 13～16 週に発現した因果関係を問わない重篤な有害事象（011 試験）

基本語	エプレレノン				スピロノラクトン	プラセボ
（MedDRA-J ver.17.0）	50 mg QD	50 mg BID	100 mg QD	200 mg QD	25 mg QD	
	(N=51)	(N=46)	(N=50)	(N=40)	(N=38)	(N=50)
重篤な有害事象発現例	2 (3.9)	5 (10.9)	1 (2.0)	2 (5.0)	2 (5.3)	0
心停止	0	0	0	1 (2.5)	0	0
痛風	0	0	0	1 (2.5)	0	0
無力症	0	0	0	0	1 (2.6)	0
心不全	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.0)	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	1 (2.6)	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (2.6)	0
低血圧	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.6)	0
細菌感染	0	1 (2.2)	0	0	0	0
突然死	1 (2.0)	1 (2.2)	0	0	0	0
不安定狭心症	0	1 (2.2)	0	0	0	0

Source: 総括報告書 Table T46 例数（%）
QD=1 日 1 回, BID=1 日 2 回, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。
無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を解析対象とした。
2 倍用量の治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

[a] Source: 101_Additional Analysis (5.3.5.4) Table T46A

6.2.3.3. 有害事象による投与中止

第 1～12 週に発現した投与中止に至った有害事象を Table 6-12 に示した。第 1～12 週に有害事象により投与を中止した被験者は 29 例（エプレレノン 25 mg QD 群 7 例，25 mg BID 群 5 例，50 mg QD 群 4 例，100 mg QD 群 5 例，スピロノラクトン群 6 例およびプラセボ群 2 例）であった。

Table 6-12. 第 1～12 週に発現した投与中止に至った有害事象（011 試験）

基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン				スピロノラクトン	プラセボ
	25 mg QD	25 mg BID	50 mg QD	100 mg QD	25 mg QD	
	(N=63)	(N=52)	(N=55)	(N=50)	(N=46)	(N=55)
有害事象発現例	7 (11.1)	5 (9.6)	4 (7.3)	5 (10.0)	6 (13.0)	2 (3.6)
呼吸困難	1 (1.6)	0	0	2 (4.0)	0	0
高カリウム血症	0	0	0	2 (4.0)	1 (2.2)	0
胸痛	1 (1.6)	0	0	1 (2.0)	0	0
肝機能異常	0	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0	0
肝腫大	0	0	0	1 (2.0)	0	0
筋緊張低下	0	0	0	1 (2.0)	0	0
倦怠感	0	0	0	1 (2.0)	0	0
NPN増加	1 (1.6)	0	0	1 (2.0)	1 (2.2)	0
頻脈	0	0	0	1 (2.0)	0	0
狭心症	0	0	1 (1.8)	0	0	0
食欲不振	0	1 (1.9)	0	0	0	0
無力症	1 (1.6)	0	0	0	0	0
BUN増加	1 (1.6)	0	0	0	1 (2.2)	0
心停止	1 (1.6)	0	0	0	0	0
心不全	0	1 (1.9)	0	0	0	0
脳血管障害	0	0	0	0	1 (2.2)	0
凝固時間延長	0	1 (1.9)	0	0	0	0
クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	0	1 (1.8)	0	0	0
難聴	1 (1.6)	0	0	0	0	0
皮膚炎	1 (1.6)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.8)
全身性浮腫	0	0	0	0	1 (2.2)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.8)
期外収縮	1 (1.6)	0	0	0	0	0
疲労	0	1 (1.9)	1 (1.8)	0	1 (2.2)	0
女性化乳房	0	1 (1.9)	0	0	0	0
頭痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (2.2)	0
低血圧	0	1 (1.9)	0	0	0	0
排尿頻回	0	0	1 (1.8)	0	0	0
口内乾燥	0	0	1 (1.8)	0	0	0
心筋梗塞	1 (1.6)	0	0	0	0	0
悪心	0	0	1 (1.8)	0	2 (4.3)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (2.2)	0
腎機能異常	0	0	1 (1.8)	0	0	0
呼吸不全	0	1 (1.9)	0	0	0	0
脂漏	0	0	1 (1.8)	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	1 (2.2)	0
突然死	0	0	1 (1.8)	0	1 (2.2)	1 (1.8)
失神	1 (1.6)	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (1.6)	0	0	0	0	0

Source: 総括報告書 Table T41 例数（%）

NPN=非タンパク窒素，BUN=血中尿素窒素，QD=1 日 1 回，BID=1 日 2 回，MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities , WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology

基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。

無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を解析対象とした。

第 13～16 週に発現した投与中止に至った有害事象を Table 6-13 に示した。第 13～16 週に有害事象により投与を中止した被験者は 7 例(エプレレノン 25 mg QD 群 3 例, 25 mg BID 群 1 例, 100 mg QD 群 2 例およびプラセボ群 1 例）であった。投与中止に至った主な有害事象は突然死および高カリウム血症であった。

Table 6-13. 第 13～16 週に発現した投与中止に至った有害事象（011 試験）

基本語（MedDRA-J ver.17.0）	エプレレノン				スピロノラクトン 25 mg QD	プラセボ
	50 mg QD (N=51)	50 mg BID (N=46)	100 mg QD (N=50)	200 mg QD (N=40)	(N=38)	(N=50)
有害事象発現例	3 (5.9)	1 (2.2)	0	2 (5.0)	0	1 (2.0)
心停止	0	0	0	1 (2.5)	0	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (2.5)	0	0
不整脈	1 (2.0)	0	0	0	0	0
心不全	1 (2.0)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	1 (2.0)
点状出血NOS	1 (2.0)	0	0	0	0	0
突然死	1 (2.0)	1 (2.2)	0	0	0	0

Source: 総括報告書 Table T47 例数（%）
QD=1 日 1 回, BID=1 日 2 回, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities , NOS=not otherwise specified, WHO-ART=World Health Organization-Adverse Reaction Terminology
基本語は WHO-ART を MedDRA-J ver.17.0 で読み替えた。
無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を解析対象とした。
2 倍用量の治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者。

6.2.3.4. バイタルサイン，臨床検査およびその他の検査

試験期間中にエプレレノン群で，クレアチニン増加，血中尿素窒素（BUN）増加，カリウム上昇，ナトリウム減少がみられたが，臨床的に意味のある変化ではなかった。

血圧，心拍数および体重はほとんどの群で減少したが，ベースラインから第 12 週，ベースラインから第 16 週, 第 12 週から第 16 週のバイタルサインの平均変化量に用量反応性はみられなかった。

6.3. 結論

症候性心不全患者にエプレレノンを 25 mg QD から 100 mg QD の用量範囲で 12 週間投与し，その後 4 週間 2 倍量のエプレレノンを投与したところ，下記の結論が得られた。

- NYHA 心機能分類およびナトリウム貯留スコアの結果から，エプレレノン投与による症候性心不全の徴候および症状に対する統計的に有意な効果は示されなかった。
- エプレレノン群ではプラセボ群に比べて尿中アルドステロンが統計的に有意に増加したことから，エプレレノンがアルドステロン受容体遮断に活性があることが示唆された。
- 尿細管のアルドステロン遮断の結果として，エプレレノン群ではプラセボ群に比べて尿中ナトリウム／カリウム比および 24 時間尿中ナトリウムが高い傾向にあった。
- エプレレノン投与の安全性および忍容性に問題はなかった。
- エプレレノン群ではプラセボ群に比べて高カリウム血症の発現率が高かったが，低カリウム血症の発現率は低かった。

- エプレレノン群では尿中アルドステロン，血漿総レニンおよび血漿活性レニンに関して，統計的に有意な用量反応性が認められた。