乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

ケイセントラ静注用 500

ケイセントラ静注用 1000

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 7
2.7.4.　臨床的安全性 9
2.7.4.1.　医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1.　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.2.　全般的な曝露状況 27
2.7.4.1.3.　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 31
2.7.4.2.　有害事象 42
2.7.4.2.1.　有害事象の解析 42
2.7.4.2.2.　個別有害事象の文章による説明 155
2.7.4.3.　臨床検査値の評価 156
2.7.4.3.1.　肝機能検査異常 156
2.7.4.3.2.　腎機能検査異常 158
2.7.4.3.3.　血液学的検査 160
2.7.4.3.4.　ウイルス安全性 163
2.7.4.3.5.　凝固活性化マーカー 164
2.7.4.3.6.　その他の臨床検査 167
2.7.4.4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 167
2.7.4.4.1.　バイタルサイン 167
2.7.4.4.2.　身体検査 169
2.7.4.5.　特別な患者集団及び状況下における安全性 170
2.7.4.5.1.　内因性要因 170
2.7.4.5.2.　外因性要因 175
2.7.4.5.3.　薬物相互作用 182
2.7.4.5.4.　妊娠及び授乳時の使用 183
2.7.4.5.5.　過量投与 183
2.7.4.5.6.　薬物乱用 183
2.7.4.5.7.　離脱症状及び反跳現象 183
2.7.4.5.8.　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 183
2.7.4.6.　市販後データ 183
2.7.4.6.1.　TEE 184
2.7.4.6.2.　感染性病原体の伝播疑い 193
2.7.4.6.3.　アレルギー性アナフィラキシー反応 199
2.7.4.6.4.　治療効果の欠如 199
2.7.4.6.5.　投薬過誤 199

2.7.4.6.6.　その他 200
2.7.4.6.7.　市販後使用試験（VKA 療法の是正以外の使用目的） 200
2.7.4.6.8.　市販後使用経験の要約 201
2.7.4.7.　付録 202

表目次

表 2.7.4-1　BE1116 の投与量（3004 試験） 20
表 2.7.4-2　BE1116 及び血漿の投与量算出（3003 試験及び 3002 試験） 22
表 2.7.4-3　症例報告書による予定用量群（3001 試験） 24
表 2.7.4-4　予定された投与量（3003 試験、ITT-S） 28
表 2.7.4-5　予定された投与量（3002 試験、ITT-S） 29
表 2.7.4-6　BE1116 及び血漿の予定された用量（3003 及び 3002 試験、ITT-S） 29
表 2.7.4-7　用量群別の第 IX 因子の表示量に基づく投与量及び実際の投与量（3001 試験、安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4-8　部分集団別の第 IX 因子の実際の投与量（3001 試験、安全性解析対象集団） 30
表 2.7.4-9 治験薬の曝露状況–治療 1 サイクル目の初回投与（201KO 試験、ITT） 31
表 2.7.4-10　人口統計学的及びベースラインの疾患特性（3004 試験、安全性解析対象集団） 32
表 2.7.4-11　出血イベントの要約（3004 試験、出血群） 32
表 2.7.4-12　外科手術又は侵襲的処置の要約（3004 試験、手術群） 33
表 2.7.4-13　人口統計学的及びベースラインの疾患特性（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S） 34
表 2.7.4-14　VKA 療法実施の理由（3003 試験、ITT-S） 35
表 2.7.4-15　手術の種類（3003 試験、ITT-S） 35
表 2.7.4-16　ベースラインの疾患特性（3002 試験、ITT-S） 36
表 2.7.4-17　人口統計学的及びベースラインの疾患特性（3001 試験、安全性解析対象集団） 37
表 2.7.4-18　ベースラインの疾患特性（3001 試験、安全性解析対象集団） 38
表 2.7.4-19　人口統計学的特性（1001 試験、安全性解析対象集団） 39
表 2.7.4-20　人口統計学的特性（201KO 試験、ITT） 40
表 2.7.4-21　有害事象の概要（3004 試験、安全性解析対象集団） 42
表 2.7.4-22　全有害事象の要約（3004 試験、安全性解析対象集団） 44
表 2.7.4-23　有害事象の要約（3003 試験、3002 試験及び両試験の併合、ITT-S） 48
表 2.7.4-24　いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した有害事象の要約（3003 試験、ITT-S） 50

表 2.7.4-25　いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した有害事象の要約（3002 試験、ITT-S）..... 55
表 2.7.4-26　いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した有害事象の SOC 別の要約（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）..... 58
表 2.7.4-27　いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した有害事象（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）..... 59
表 2.7.4-28　いずれかの群で 2 例以上に発現した、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）..... 61
表 2.7.4-29　いずれかの群で 2 例以上に発現した重度の有害事象（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）..... 62
表 2.7.4-30　全有害事象の要約（3001 試験、安全性解析対象集団）..... 64
表 2.7.4-31　死亡した被験者の一覧（3004 試験、安全性解析対象集団）..... 67
表 2.7.4-32　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3003 試験、ITT-S）..... 69
表 2.7.4-33　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3002 試験、ITT-S）..... 77
表 2.7.4-34　Day 45（Day 45 を含む）までの死亡例（3003 試験、3002 試験及び両試験の併合、ITT-S）..... 85
表 2.7.4-35　有害事象の観察期間中に死亡した被験者の一覧（3001 試験、安全性解析対象集団）..... 87
表 2.7.4-36　3004 試験において Day 45 来院（許容期間：Day 43～47）までに重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（3004 試験、安全性解析対象集団）..... 91
表 2.7.4-37　Day 45 来院（許容期間：Day 43～51）までにその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（3003 試験、ITT-S）..... 93
表 2.7.4-38　Day 45 来院（許容期間：Day 43～51）までにその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（3002 試験、ITT-S）..... 112
表 2.7.4-39　Day 45 までにいずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）..... 127
表 2.7.4-40　投与開始後 24 時間以内に発現した重篤な有害事象（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）..... 128
表 2.7.4-41　投与開始後 72 時間以内に発現した重篤な有害事象（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）..... 129
表 2.7.4-42　有害事象の観察期間中にその他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（3001 試験、安全性解析対象集団）..... 130
表 2.7.4-43　中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧（3004 試験、安全性解析対象集団）..... 132
表 2.7.4-44　有害事象により試験を中止した被験者の一覧（3003 試験、ITT-S）..... 134

表 2.7.4-45　投与中断又は中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧（3003 試験、ITT-S）
..... 135
表 2.7.4-46　有害事象により試験を中止した被験者の一覧（3002 試験、ITT-S） 137
表 2.7.4-47　投与中断又は中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧（3002 試験、ITT-S）
..... 138
表 2.7.4-48　有害事象により試験を中止した被験者の一覧（3001 試験、安全性解析対象集団） 141
表 2.7.4-49　投与中断又は中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧（3001 試験、安全性解析対象集団） 142
表 2.7.4-50　TEE の要約（3003 試験、3002 試験両試験の併合、ITT-S） 145
表 2.7.4-51　3003 試験及び 3002 試験の BE1116 群で Day 45 までに TEE を発現した被験者の一覧 147
表 2.7.4-52　3003 試験及び 3002 試験の血漿群で Day 45 までに TEE を発現した被験者の一覧 150
表 2.7.4-53　水分過負荷及び同様の心臓イベントの要約（3003 試験、3002 試験及び両試験の併合、ITT-S） 154
表 2.7.4-54　肝機能検査値の推移（1001 試験、安全性解析対象集団） 158
表 2.7.4-55　腎機能検査値の推移（1001 試験、安全性解析対象集団） 160
表 2.7.4-56　血液学的検査値の推移（3003 試験、ITT-S） 161
表 2.7.4-57　血液学的検査値の推移（3002 試験、ITT-S 及び 3001 試験、安全性解析対象集団） 161
表 2.7.4-58　血液学的検査値の推移（1001 試験、安全性解析対象集団） 162
表 2.7.4-59　バイタルサインの推移（1001 試験、安全性解析対象集団） 169
表 2.7.4-60　1 つの部分集団で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（性別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S） 171
表 2.7.4-61　1 つの部分集団で 3 例以上の被験者に発現した有害事象（年齢区分別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S） 173
表 2.7.4-62　1 つの部分集団で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（年齢区分別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S） 175
表 2.7.4-63　1 つの部分集団で 4 例以上の被験者に発現した有害事象（地域別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S） 177
表 2.7.4-64　1 つの部分集団で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（地域別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S） 178
表 2.7.4-65　1 つの部分集団で 3 例以上の被験者に発現した有害事象（予定用量群／PT-INR 別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S） 180

表 2.7.4-66　1 つの部分集団で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（予定用量群別）（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S） 182
表 2.7.4-67　1996 年 2 月 16 日から 2015 年 12 月 4 日までの期間における市販後事象の要約 184
表 2.7.4-68　VKA 療法の是正後に発現した市販後 TEE（1996～2015 年） 186
表 2.7.4-69　VKA 療法の是正以外を目的に治療を受けた患者に発現した市販後 TEE（1996～2015 年） 190
表 2.7.4-70　ウイルス伝播疑いの市販後報告（1996～2015 年） 195
表 2.7.4-71　1996 年から 2015 年までに報告された市販後の投薬過誤 200
表 2.7.4-72　BE1116 の臨床試験の要約 202

図目次

図 2.7.4-1　投与後 24 時間における凝固活性化マーカーのベースラインからの変化（1001 試験） 165

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ACCP	American College of Chest Physicians	アメリカ胸部医学会
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT III	Antithrombin III	アンチトロンビン III
B19V	Parvovirus B 19	パルボウイルス B19
BiPAP	Bilevel positive airway pressure	二相性気道陽圧
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
DSMB	Data Safety Monitoring Board	データ安全性モニタリング委員会
EU	European Union	欧州連合
F_{1+2}	Prothrombin fragments 1 and 2	プロトロンビンフラグメント 1+2
GGT	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HAV	Hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBcAg	Hepatitis B core antigen	B 型肝炎ウイルスコア抗原
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
ITT	–	intention-to-treat 解析対象集団
ITT-S	–	intention-to-treat 安全性解析対象集団
IU	International unit(s)	国際単位
IV	Intravenous	静脈内
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PCC	Prothrombin complex concentrate	プロトロンビン複合体濃縮製剤
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PPSB	Prothrombin-proconvertin-Stuart factor-antihemophilic factor B	プロトロンビン - プロコンバーチン - スチュアート因子 - 抗血友病因子 B 製剤
PRBC	Packed red blood cells	濃厚赤血球
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SAB	Safety Adjudication Board	安全性判定委員会
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standard MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TAT	Thrombin-antithrombin-complex	トロンビン･アンチトロンビン複合体
TEE	Thromboembolic event	血栓塞栓症
TRALI	Transfusion related acute lung injury	輸血関連急性肺障害
VAC	Vacuum assisted closure	陰圧閉鎖
VKA	Vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬

2.7.4. 臨床的安全性

本臨床的安全性では、「ビタミン K 拮抗薬（VKA：ワルファリン等）療法中の患者における、急性重篤出血時あるいは外科手術又は侵襲的処置が求められる場面でのプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の速やかな是正」を効能又は効果とした BE1116 の本邦での承認申請の根拠となる臨床開発プログラムについて記載した。

2.7.4.1.　医薬品への曝露

2.7.4.1.1.　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1.　安全性評価に用いた臨床試験データ

BE1116 の安全性は、日本ピボタル試験 1 試験及び海外試験 8 試験の計 9 試験で評価した（表 2.7.4-72 参照）。評価資料及び参考資料の内訳は以下のとおりである。

評価資料は日本ピボタル試験を含む以下の 5 試験とした。

- 日本ピボタル試験である急性重篤出血の被験者又は外科手術若しくは侵襲的処置を必要とする被験者を対象とした BE1116_3004 試験（以下、3004 試験）（5.3.5.2.6 項参照）
- 米国ピボタル血漿対照試験である緊急の外科手術又は侵襲的処置を必要とする被験者を対象とした BE1116_3003 試験（以下、3003 試験）（5.3.5.1.2.1 項参照）
- 米国ピボタル血漿対照試験である急性重篤出血の被験者を対象とした BE1116_3002 試験（以下、3002 試験）（5.3.5.1.1.1 項参照）
- 欧州連合（EU）ピボタル試験である緊急手術を必要とする被験者又は急性出血の被験者を対象とした BE1116_3001 試験（以下、3001 試験）（5.3.5.2.1-1 項参照）
- 健康被験者を対象とした薬物動態試験である BE1116_1001 試験（以下、1001 試験）（5.3.3.1.1 項参照）

また、参考資料は海外で実施した医師主導試験を含む以下の 4 試験とした。

- 肝疾患又は VKA を投与中の患者を対象とした BE1116/7D-201KO 試験（以下、201KO 試験）（5.3.5.2.2 項参照）
- 先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症（以下、血友病 B）患者を対象とした BE1116/7D-202KO 試験（以下、202KO 試験）（5.3.5.2.3 項参照）
- Preston らによる医師主導試験（以下、Preston 2002 試験）（5.3.5.2.4 項参照）
- Evans らによる医師主導試験（以下、Evans 2001 試験）（5.3.5.2.5 項参照）

本臨床的安全性では、評価資料の 5 試験の結果を中心に提示し、参考資料の 4 試験の結果で補足した。なお、3003 試験及び 3002 試験では、個々の試験の結果又は 2 試験を併合した結果を適宜用いた。

血友病 B 患者を対象とした 202KO 試験では被験者の組入れが 2 例（目標 5～10 例）で有害事象の発現が認められなかったため、限定的な結果の提示となった。また、CSL ベーリング社は医師主導試験として実施した Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験のデータベースを使用す

ることができないため、本臨床的安全性には入手可能な安全性データのみに基づいて試験結果を提示した。

本臨床的安全性では、1996 年 2 月 16 日のドイツでの BE1116 の承認以降に収集した、市販後の使用経験データも提示する。2017 年 1 月 24 日の時点で、BE1116 は米国、EU、カナダ及びその他の地域を含む 42 の国と地域で製造販売承認を取得している。市販後データの解析は、1996 年 2 月 16 日から 2015 年 12 月 4 日までの使用経験に基づき実施している。定期的安全性最新報告（PSUR）9 報、Summary Bridging Report（1996 年 2 月 16 日～2013 年 2 月 15 日）1 報及び Addendum to Clinical Overview（2013 年 12 月 5 日～2015 年 12 月 4 日）1 報を 5.3.6.1 項に添付する。本臨床的安全性のその他の全ての項では、BE1116 を用いて実施した臨床試験の安全性所見について記載する。

2.7.4.1.1.2.　安全性に関する評価項目

本項では本臨床的安全性に提示する個々の試験及び併合解析に関して、データの取扱いを含めた解析方法及び結果の記載方法の概要を示す。

2.7.4.1.1.2.1.　曝露

各試験における治験薬への曝露を以下のとおり評価した。なお、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験では曝露を評価しなかった。

- 3004 試験：

  BE1116 の曝露量は、血液凝固第 IX 因子の実際の投与量（国際単位［IU］）で示した。曝露量は、注入液で使用したバイアルロット中の血液凝固第 IX 因子の力価を投与容量（mL）に乗じて算出した。投与時間は、記録上の投与開始時から投与終了時までの時間（分）とした。投与速度は、BE1116 の体重 1 kg あたりの投与量（IU/kg）及び投与容量（mL）を投与時間（分）で除して算出した。
- 3003 試験及び 3002 試験：

  治験薬は、試験治療として投与した BE1116 又は血漿とした。投与後 24 時間以内は、治験薬の投与開始を起点とする各時点を時間及び分単位で算出した。投与後 24 時間以降は、投与開始を起点とする各時点を日単位で算出した。投与開始時点を 0 時間と定めた。

  BE1116 の曝露量は、血液凝固第 IX 因子の実際の投与量（IU）で示した。また、体重 1 kg あたりの曝露量も示した。曝露量は、注入液で使用したバイアルロット中の血液凝固第 IX 因子の力価を投与容量（mL）に乗じて算出した。体重 1 kg あたりの曝露量は、曝露量を体重（最大 100 kg）で除して算出した。

  血漿の曝露量は、投与容量（mL）で示した。また、体重 1 kg あたりの曝露量も示した。投与時間は、記録上の投与開始時から投与終了時までの時間とした。投与速度は体重 1 kg あたり（IU/kg/分又は mL/kg/分）及び全体（IU/分又は mL/分）の投与速度として

示した。体重 1 kg あたりの投与速度は、BE1116（IU）又は血漿（mL）の体重 1 kg あたりの投与量を投与時間（分）で除して算出した。全体の投与速度は、BE1116（IU）又は血漿（mL）の投与量を投与時間（分）で除して算出した。

- 3001 試験及び 1001 試験：
  3003 試験及び 3002 試験と同様の方法で、BE1116 の曝露量、投与時間及び投与速度を算出した。
- 201KO 試験及び 202KO 試験：
  BE1116 の曝露量、投与時間を算出した。201KO 試験では投与速度も算出した。

2.7.4.1.1.2.2.　有害事象

各試験の有害事象の定義及び評価方法を以下に示す。なお、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験では、有害事象又は重篤な有害事象の定義及び評価方法について情報が得られなかった。

有害事象の定義

有害事象は以下のように定義した。

- 医薬品（治験薬）が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事。必ずしも当該医薬品（治験薬）の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、医薬品（治験薬）が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、若しくは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は病気のことであり、当該医薬品（治験薬）との因果関係の有無は問わない。合併症の徴候／症状の重症度又は頻度が増加した場合も、有害事象として報告することとした。

重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象は、有害事象のうち以下に該当するものと定義した。

3004 試験、3003 試験、3002 試験、3001 試験及び 1001 試験：

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- 治験責任医師が医学的に重要と判断したもの

201KO 試験及び 202KO 試験：

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- がん又は先天異常を来すもの

- 過量投与（添付文書の推奨用量を超える投与）に起因するもの

有害事象の観察期間

各試験の有害事象の観察期間は以下のとおりであった。なお、本臨床的安全性では治験薬の初回投与日を Day 1 として表示する。

- 3004 試験：
  有害事象の観察期間は、被験者が試験の参加に同意した時点から Day 14（Day 12～16）までとした。重篤な有害事象及び血栓塞栓症（TEE）は、被験者が試験の参加に同意した時点から Day 45（Day 43～47）の追跡調査来院時まで記録及び報告した。
- 3003 試験及び 3002 試験：
  全有害事象の観察期間は、被験者が試験の参加に同意した時点から Day 10（Day 7～11、初回のウイルス安全性追跡調査）までとした。重篤な有害事象は、被験者が試験の参加に同意した時点から Day 45（Day 43～51）の追跡調査来院時まで記録及び報告した。
- 3001 試験：
  有害事象の観察期間は、被験者の同意取得時から初回ウイルス安全性追跡調査の検査実施時（Day 8～11）までとした。重篤な有害事象は投与後 3 箇月（Day 78～92）まで記録し、Day 8～11 までに発現したものを治験薬投与後に発現した重篤な有害事象として報告した。
- 1001 試験：
  有害事象の観察期間は、被験者が治験薬の投与を受けてから試験の最終検査実施時（Day 8～11）までとした。
- 201KO 試験及び 202KO 試験：
  有害事象の観察期間は、被験者が試験の参加に同意した時点から試験の最終投与後 48 時間までとした。重篤な有害事象は、有害事象の観察期間終了後 7 日まで記録及び報告した。

有害事象の重症度

有害事象の重症度は以下のとおり評価した。なお、重症度が欠測していた場合は、重症度別に有害事象を提示する頻度表において、3004 試験では当該有害事象を「重度」として、3003 試験、3002 試験、3001 試験及び 1001 試験では「不明」として示すこととした。

- 軽度：日常生活における通常の活動を妨げない。
- 中等度：日常生活における通常の活動が妨げられる。
- 重度：日常生活における通常の活動を中断させる。

有害事象と治験薬との因果関係

各試験の有害事象と治験薬との因果関係は、以下の基準で判定し、治験薬との因果関係が欠測していた場合は、「関連あり」とみなした。なお、201KO 試験及び 202KO 試験では因果関係の判定基準について情報が得られなかった。

- 3004 試験：
  治験責任医師が全ての有害事象を、BE1116 と「関連あり」又は「関連なし」のいずれかに分類した。
- 3003 試験、3002 試験、3001 試験及び 1001 試験：
  「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」及び「関連あり」のいずれかに分類し、「関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として、TEE、水分過負荷及び同様の心臓イベント並びに出血イベントを以下のとおり評価した。

（1） TEE

プロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）の投与に伴い、TEE のリスクが増大する可能性が懸念されている。この懸念は、補充因子に対するインヒビターが発現した血友病患者の治療に反復大量投与を行い、活性型 PCC を使用したことから生じた［Köhler 1999］。このため、特に注目すべき有害事象として TEE を 3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験で評価した。詳細を以下に示す。

- 3004 試験：
  TEE の定義は以下のとおりとした。
  - いずれかの器官系に影響を及ぼしている塞栓症及び血栓症
  - いずれかの器官系に影響を及ぼしている梗塞又は虚血性の症状
  - 脳血管発作及び関連する症状
- 3003 試験及び 3002 試験：
  TEE を適宜、治験薬との因果関係別、器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別及び治療別に要約した。TEE は、次の 2 つの方法により有害事象から特定した。
  - ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）「動脈の塞栓および血栓」、「静脈の塞栓および血栓」及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」を用いて、有害事象を客観的に選択した。

- データ安全性モニタリング委員会（DSMB）の判断に基づいて重篤な有害事象を安全性判定委員会（SAB）に提出し、SAB は盲検下での評価と TEE の確定を行った。

- 3001 試験：
  TEE は、肺塞栓症、大血管塞栓症及び末梢血管塞栓症などと定義した。

（2） 水分過負荷及び同様の心臓イベント

血漿の既知のリスクとして、水分過負荷及び同様の心臓イベントの発現がある。このため、血漿対照試験である 3003 試験及び 3002 試験では、特に注目すべき有害事象として水分過負荷及び同様の心臓イベント（肺水腫、うっ血性心不全等）を適宜、治験薬との因果関係別、SOC 別、PT 別及び治療別に要約した。

水分過負荷の事象の特定には、水分過負荷の MedDRA PT を用いた。水分過負荷に加えて、肺水腫、急性肺水腫（3003 試験のみ）、心不全、うっ血性心不全及び慢性心不全の PT を用いて同様の心臓イベントを特定した。

（3） 出血イベント

3003 試験及び 3002 試験では、DSMB の要請により、盲検化された SAB が重篤な遅発性出血をレビューした。重篤な遅発性出血は SMQ「出血関連臨床検査用語」又は「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」にコーディングされる症例として特定されたものとし、これらに該当しないが重篤な遅発性出血が疑われるその他の症例についても、DSMB の判断で SAB に提出可能とした。「遅発性」は以下のように定義した。

- 3003 試験：
  外科手術終了（創傷閉鎖時）後又は外科的処置後で、治験薬投与後 10 日以内に起こった出血の重篤な有害事象
- 3002 試験：
  治験薬投与開始後 24 時間から 10 日の間に発現した出血の重篤な有害事象

2.7.4.1.1.2.3.　臨床検査値

臨床検査値の評価として、肝機能検査、腎機能検査、血液学的検査、凝固活性化マーカー及びウイルス安全性及びその他の臨床検査を評価した。詳細を以下に示す。

2.7.4.1.1.2.3.1.　　肝機能検査

肝機能検査を以下のとおり実施した。なお、3002 試験、3001 試験、201KO 試験、202KO 試験及び Preston 2002 試験では肝機能検査及び肝関連有害事象の集計を実施しなかった。

- 3004 試験：
  アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンを測定した。
- 3003 試験：
  治験実施計画書改訂第 7.0 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づいて登録した被験者を対象に、肝機能検査（ALT、AST、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン）を実施した（5.3.5.1.2.1 項、Appendix 16.1.1-5 参照）。
- 1001 試験：
  総ビリルビン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）を測定した。
- Evans 2001 試験：
  ALT を測定した。

2.7.4.1.1.2.3.2.　腎機能検査

腎機能検査を以下のとおり実施した。なお、3002 試験、3001 試験、201KO 試験、202KO 試験、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験では腎機能検査及び腎関連有害事象の集計を実施しなかった。

- 3004 試験：
  クレアチニン及び血中尿素窒素を測定した。
- 3003 試験：
  治験実施計画書改訂第 7.0 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づいて登録した被験者について、腎機能検査（クレアチニン及び血中尿素窒素）を実施した（5.3.5.1.2.1 項、Appendix 16.1.1-5 参照）。
- 1001 試験：
  血清クレアチニン及び尿素を測定した。

2.7.4.1.1.2.3.3.　血液学的検査

血液学的検査を以下のとおり実施した。

- 3004 試験、3003 試験、3002 試験、3001 試験及び 1001 試験：
  ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数を測定した。
- 201KO 試験及び 202KO 試験：
  ヘマトクリット及び血小板数を測定した。
- Preston 2002 試験：
  血小板数を測定した。
- Evans 2001 試験：
  血球数を測定した。

2.7.4.1.1.2.3.4.　ウイルス安全性

ウイルス安全性を以下のとおり評価した。なお、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験ではウイルス安全性を評価しなかった。

- 3004 試験：
  ベースラインに、A 型肝炎ウイルス（HAV）抗体、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1/HIV-2 抗体、パルボウイルス B19（B19V）抗体及び B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）、Day 45 に HIV-1/-2 抗体及び HAV 抗体を測定した。
  また、ベースラインに HAV、B 型肝炎ウイルス（HBV）、HCV、HIV-1 及び B19V について、Day 14 に B19V について、Day 45 に HAV、HBV、HCV 及び HIV-1 について、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）分析を実施した。
- 3003 試験及び 3002 試験：
  ベースラインに、HBsAg、HIV-1/HIV-2 抗体、HCV 抗体、免疫グロブリン G（IgG）／免疫グロブリン M（IgM）による HAV 抗体の有無、B19V 抗体（IgG/IgM）の各レベルを酵素免疫測定法により測定し、Day 45 に HAV 抗体及び HIV-1/HIV-2 抗体、Day 90 に HIV-1/HIV-2 抗体を測定した。セロコンバージョンが認められた場合は、各ウイルスの PCR 検査により残りの検体を分析した。また、ベースラインに B19V、HAV、HBV、HCV、HIV-1、Day 7～11 に B19V、Day 43～51 に HAV、HBV、HCV、HIV-1、Day 86～96（治験実施計画書改訂第 5.0 版に追加）に HCV について、PCR 分析を実施した。
- 3001 試験及び 1001 試験：
  血清学的検査として、BE1116 の投与前に HIV-1/HIV-2 抗体、HCV 抗体、HAV 抗体（IgG/IgM）、B19V 抗体（IgG/IgM）及び HBsAg を測定することとした。BE1116 の投与後 1 箇月の時点で、B19V 抗体（IgG/IgM）及び HAV 抗体（IgG/IgM）を評価した。投与後 3 箇月の時点で、HIV-1/HIV-2 抗体、HCV 抗体、HAV 抗体（IgG/IgM）及び HBsAg を測定した。また、ベースラインに HAV、HBV、HCV、HIV-1、B19V、Day 8～11 の時点で B19V について、PCR 分析を実施した。
- 201KO 試験及び 202KO 試験：
  BE1116 の投与前及び投与後 6 箇月の時点で、HBsAg、HAV 抗体、HBsAg 抗体、B 型肝炎ウイルスコア抗原（HBcAg）抗体、HCV 抗体、HIV-1/HIV-2 抗体を評価した。

2.7.4.1.1.2.3.5.　凝固活性化マーカー

凝固活性化マーカーを以下のとおり評価した。なお、3004 試験及び Evans 2001 試験では安全性評価項目として凝固活性化マーカーを評価しなかった。

- 3003 試験、3002 試験、3001 試験及び 1001 試験：
  プロトロンビンフラグメント 1+2（F_{1+2}）、トロンビン・アンチトロンビン複合体（TAT）、D-ダイマーを測定した。
- 201KO 試験：
  血液凝固因子（I、V、VIII 及び VIIa）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、アンチトロンビン III（AT III）、フィブリンモノマー、D-ダイマー、TAT 及び F_{1+2} を測定した。
- 202KO 試験：
  血液凝固因子（I、V、VIII 及び VIIa）、AT III、フィブリンモノマー、D-ダイマー、TAT 及び F_{1+2} を測定した。
- Preston 2002 試験：
  AT III、D-ダイマー及びフィブリノゲンを測定した。

2.7.4.1.1.2.3.6.　その他の臨床検査

- 3004 試験
  タンパク質、アルブミン、カルシウム、ナトリウム、クロール、乳酸脱水素酵素、コレステロール、カリウム、トリグリセリド、重炭酸イオン、リン酸塩、クレアチンキナーゼ、グルコースを測定した。
- 1001 試験
  電解質検査（カリウム、ナトリウム、カルシウム、クロール）及び尿検査（pH、ケトン体、タンパク質、グルコース、潜血）を実施した。

2.7.4.1.1.2.4.　バイタルサイン及び身体検査

2.7.4.1.1.2.4.1.　バイタルサイン

バイタルサインを以下のとおり評価した。なお、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験ではバイタルサインの結果を集計しなかった。

- 3004 試験：
  血圧、脈拍数、呼吸数及び体温を測定した。
- 3003 試験、3002 試験及び 3001 試験：
  血圧、脈拍数及び呼吸数を測定した。
- 1001 試験：
  血圧及び脈拍数を測定した。
- 201KO 試験及び 202KO 試験：
  血圧、心拍数、呼吸数及び体温を測定した。

2.7.4.1.1.2.4.2.　身体検査

3004 試験では、身体検査で認められた異常所見を有害事象として報告することとした。3003 試験、3002 試験、3001 試験及び 1001 試験では、身体検査で認められた所見を集計した。なお、201KO 試験、202KO 試験、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験では、身体検査の結果を集計しなかった。

2.7.4.1.1.3.　安全性解析に用いた解析対象集団

各試験の解析対象集団を以下のとおり定義し、安全性解析の対象とした。なお、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験では解析対象集団の定義について情報が得られなかった。

- 3004 試験：
  同意書を提出し、スクリーニング後に本治験への組入れに適格であることが確認された被験者のうち、BE1116 を 1 回以上又はその一部分の投与を受けた全ての被験者を安全性解析対象集団とした。
- 3003 試験及び 3002 試験：
  2 つの投与群のいずれかに無作為割付けされた intention-to-treat 解析対象集団（ITT）のうち、治験薬の投与を受けた被験者を intention-to-treat 安全性解析対象集団（ITT-S）とした。症例報告書の「治験薬投与」のページに何らかの情報が記載されている場合、治験薬の投与を受けた被験者とみなした。治験薬を投与したことが全く確認できない被験者は、ITT-S から除外した。被験者のデータは実際に投与した治療に従って解析した。
- 3001 試験及び 1001 試験：
  少なくとも治験薬の一部分の投与を受けた全ての被験者を安全性解析対象集団とした。
- 201KO 試験及び 202KO 試験
  同意取得した試験の適格者で、治験薬の投与を受けた被験者を ITT とした。

2.7.4.1.1.4.　有害事象の解析方法

2.7.4.1.1.4.1.　有害事象の表示

有害事象のコーディングには以下の用語集を用いた。Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験は英国で実施された医師主導試験であり、試験計画に含まれていなかったため、コーディングを実施しなかった。なお、本臨床的安全性では有害事象名を MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて日本語化した。

- 3004 試験：
  MedDRA バージョン 17.1
- 3003 試験、3002 試験及び両試験の併合解析：
  MedDRA バージョン 12.0

- 3001 試験：
  MedDRA バージョン 9.1
- 1001 試験：
  MedDRA バージョン 8.0
- 201KO 試験及び 202KO 試験：
  Hoechst AG Adverse Reaction Terminology System

2.7.4.1.1.4.2.　有害事象の解析方法

本臨床的安全性では、特に断りのない限り、治験薬投与後に発現した有害事象のみを提示する。有害事象の開始日が不完全であるか欠測していた場合は、その日付から有害事象の発現が投与前であったことが明らかである場合を除き、治験薬の初回投与後に有害事象が発現したものとみなした。

各試験における、治験薬との因果関係を問わない有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率を SOC 及び PT 別に示す。該当する試験では特に注目すべき有害事象の発現率も示す。また、死亡した被験者、重篤な有害事象を発現した被験者、有害事象により治験を中止した被験者を要約し、一覧に示す。

さらに、3003 試験及び 3002 試験を併合した集団に対して同様の解析を実施し、結果を提示する。3003 試験及び 3002 試験は適格性基準、試験の来院／処置及び期間が類似しており、血漿を対照薬として使用し、治験薬の用法・用量が同一であり、登録した被験者の併存疾患及び VKA 療法の理由が類似していたため、両試験の安全性データを併合することは適切であると判断した。併合解析では、特に断りのない限り、安全性に関する統合概要の統計解析計画書（5.3.5.3.1-3 項参照）に規定した全ての解析を実施した。有害事象のコーディングには MedDRA バージョン 12.0 を用い、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて日本語化した。併合したデータベース内の BE1116 投与被験者 191 例に基づき、真の発現率 1.2%の有害事象を BE1116 群において 1 件以上認める確率は 90%となる。

2.7.4.1.1.5.　安全性試験の記述

本項では、本臨床的安全性に提示する試験の試験計画の概要を示す。なお、試験結果については、本臨床的安全性の 2.7.4.1.2 項以降及び 2.7.6 項に記載した。

2.7.4.1.1.5.1.　評価資料

2.7.4.1.1.5.1.1.　3004 試験–急性重篤出血時又は外科手術若しくは侵襲的処置前の VKA 療法の是正に関する第 III 相臨床試験

標題：

ビタミン K 拮抗薬投与により PT-INR が上昇した日本人患者における、急性重度出血時あるいは外科手術又は介入的処置のためにビタミン K 拮抗薬療法の緊急是正が求められる場面での BE1116 の有効性及び安全性を評価する非盲検、非対照、単一群、多施設共同第 III 相臨床試験

目的：

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

副次的目的には、BE1116 の安全性及び忍容性が含まれた。

試験デザイン：

本治験は、前向き、非無作為化、非盲検、単群、多施設共同第 III 相臨床試験であった。VKA 投与により PT-INR が上昇し、かつ急性重度出血（以下、本 CTD 内では「急性重篤出血」と記載）を来しているか、あるいは外科手術又は介入的処置（以下、本 CTD 内では「侵襲的処置」と記載）のために VKA 療法の速やかな是正が求められる日本人被験者を組み入れた。Day 45 まで被験者を追跡調査した。

本試験では、Day 1 に BE1116 を単回投与した。投与量は表 2.7.4-1 に従い、ベースラインの PT-INR 及び体重に応じて決定した。なお、体重が 100 kg を超える被験者については、体重 100 kg として投与量を算出した。投与速度は 3 IU/kg/分を超えないこととした（最大：210 IU/分）。さらに、施設の治療基準に応じて全ての被験者にビタミン K を投与することとした。

表 2.7.4-1　BE1116 の投与量（3004 試験）

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

a) 体重 100 kg を超える被験者については、体重 100 kg として投与量を算出した。そのため、血液凝固第 IX 因子の最大用量は 5000 IU を超えなかった。
引用：5.3.5.2.6 項、Table 9-1

2.7.4.1.1.5.1.2.　3003 試験–緊急の外科手術又は侵襲的処置前の VKA 療法の是正に関する第 III 相臨床試験

標題：

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

目的：

主要目的：経口 VKA 療法に起因するビタミン K 依存性の血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の欠乏症を有する被験者を対象に、緊急の外科手術又は侵襲的処置中の過剰出血の予防における BE1116 の止血効果を血漿と比較する。

共主要目的：術前の PT-INR の速やかな低下（投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下まで低下）における BE1116 の有効性を血漿と比較する。

注：規制上、PT-INR の低下（共主要評価項目）よりも止血効果（主要評価項目）を重視する姿勢が高まっているため、「主要」及び「共主要」の用語を用いて試験の目的を述べる。しかし、BE1116 の非劣性を証明するためには両方の評価項目を満たす必要があったため、止血効果と PT-INR の低下の統計上の重要性は同等である。

探索的目的には、BE1116 と血漿の安全性及び忍容性が含まれた。

試験デザイン：

本試験は、前向き、無作為化、非盲検、実薬対照、非劣性、多施設共同第 III 相試験であった。経口 VKA 療法に起因して血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S が欠乏し、緊急の外科手術又は侵襲的処置にあたって出血の周術期予防を要する被験者を、BE1116 又は血漿の単回投与に無作為割付けした。投与後 90 日間、被験者を追跡調査した。

本試験では、Day 1 に BE1116 又は血漿を単回投与した。BE1116 の投与速度は最高 210 IU/分とした。BE1116 又は血漿の投与量は、表 2.7.4-2 に従って、血液凝固第 IX 因子の量とベースラインの PT-INR に基づいて算出した。

表 2.7.4-2　BE1116 及び血漿の投与量算出（3003 試験及び 3002 試験）

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

a) 体重 100 kg を超える被験者については、体重 100 kg として投与量を算出した。そのため、第 IX 因子の最大用量は 5000 IU を超えなかった。
b) BE1116 は第 IX 因子として 25 IU/mL となるよう溶解した。
c) 体重 100 kg を超える被験者については、体重 100 kg として投与量を算出した。そのため、血漿の最大用量は 1500 mL を超えなかった。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 2、Table 3、5.3.5.1.1.1 項、Table 2、Table 3 改変

また、全被験者に対して、可能な限り早い時点でビタミン K を経口投与又は緩徐に静脈内（IV）投与することとした。目的とする外科手術の緊急性を考慮して、ビタミン K は、IV 投与の場合は治験薬投与前 3 時間以内、経口投与の場合は 6 時間以内に投与することとした。ビタミン K の投与量はアメリカ胸部医学会（ACCP）ガイドラインに基づいて設定するか、当該地域の臨床指針が異なる場合はその指針に基づいて設定した（例：2～10 mg）。地域の臨床指針に従って、必要であればビタミン K を追加投与した（例：12～24 時間ごと）。

なお、3003 試験では独立した DSMB を設置し、安全性を評価する責務、特に重篤な有害事象、死亡及び治療中止を詳細にレビューする責務を負うこととした（5.3.5.1.2.1 項、Appendix 16.1.1 参照）。

DSMB は被験者の治療について盲検化されていなかったため、DSMB は SAB を設置して特定の重篤な有害事象を盲検下で判定し、その結果を DSMB に継続的に提出するよう求めた。SAB は 3 名の投票権を持つ委員と 1 名の医師／議長（投票権を持たない委員）で構成された。3 名の投票権を持つ委員は、凝固、抗凝固治療とその是正並びに循環器分野での経験があることとした。医師／議長は、医薬品安全性監視及びリスク管理での経験があることとした。また、利益相反がないことを確認した。

DSMB の要請により、以下に示す特定の特に注目すべき重篤な有害事象を SAB に提出した：

- 重篤な TEE 症例
- 重篤な遅発性出血の可能性がある症例
- MedDRA 用語で死亡又は致死的転帰にコーディングされる症例として特定された、死亡の重篤症例

非盲検試験であるため、各症例の情報は盲検化されていない者が最初に記入したが、治験薬の割付けが明らかになる可能性があるデータ及び用語を編集することで盲検性を維持し、因果関係の評価への影響を避けた。SAB は各症例について妥当性、分類、因果関係の評価を確定し、治験責任医師による転帰の評価をレビューした。

2.7.4.1.1.5.1.3.　3002 試験–急性出血に対する VKA 療法の是正に関する第 III 相臨床試験

標題：

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

目的：

主要目的：VKA 療法に起因するビタミン K 依存性の血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及び S の欠乏症を有する被験者を対象に、特発性又は外傷により惹起された重篤出血に対する BE1116 の止血効果を血漿と比較する。

共主要目的：PT-INR の速やかな低下（投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下まで低下することと定義）における BE1116 の有効性を血漿と比較する。

副次的目的には、BE1116 と血漿の安全性及び忍容性が含まれた。

試験デザイン：

本試験は、前向き、無作為化、非盲検、実薬対照、非劣性、多施設共同第 III 相試験であった。経口 VKA 療法に起因して血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S が欠乏し、急性重篤出血による抗凝固作用の速やかな是正を要する被験者を、BE1116 又は血漿の単回投与に無作為割付けした。急性重篤出血の定義は、生命を脅かすか生命を脅かすおそれのある出血、ヘモグロビン濃度が 2 g/dL 以上低下するような急性出血、又は血液製剤（血漿、濃厚赤血球［PRBC］及び他の血液凝固因子製剤を含む）の投与を必要とする出血とした。治験薬投与開始前 3 時間以内の PT-INR は 2 以上であることとした。被験者は投与後 90 日間にわたって追跡調査を受けた。

本試験では、Day 1 に BE1116 又は血漿を単回投与した。BE1116 の投与速度は最高 210 IU/分とした。BE1116 又は血漿の投与量は、血液凝固第 IX 因子活性の表示量（BE1116 のみ）及びベースラインの PT-INR に基づき、表 2.7.4-2 に従って算出した。

また、全被験者に対して、可能な限り早い時点でビタミン K を緩徐に IV 投与することとした。ビタミン K の投与量は ACCP ガイドラインに基づいて設定するか、当該地域の臨床指針が異なる場合はその指針に基づいて設定した（例：2～10 mg）。地域の臨床指針に従って、必要であればビタミン K を追加投与した（例：12～24 時間ごと）。

なお、3002 試験においても 3003 試験と同様に DSMB を設置し、重篤な有害事象、死亡及び治療中止を詳細にレビューした（5.3.5.1.1.1 項、Appendix 16.1.1 参照）。

2.7.4.1.1.5.1.4.　3001 試験–急性出血の発生時又は緊急処置前の VKA 療法の是正に関する第 III 相臨床試験

標題：

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

目的：

主要目的は、PT-INR の低下を指標として、経口抗凝固薬の抗凝固作用を BE1116 が効果的に是正できるかどうかを明らかにすることであった。副次的目的は、BE1116 が血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C の血漿中濃度を十分に上昇させることができるかどうかを明らかにすること、特発性又は外傷により惹起された出血に対する止血効果、若しくは緊急の外科的介入の施行中又は施行後の過剰出血の回避に関する効果を明らかにすること、並びに BE1116 の安全性及び忍容性を評価することであった。

試験デザイン：

本試験は前向き、国際共同、非盲検、非対照の第 III 相臨床試験であり、ビタミン K 依存性血液凝固因子の補充に関連する複数の適応症について､欧米諸国で BE1116 の承認を裏付けた。経口抗凝固薬（クマリン又はクマリン誘導体）投与に起因する後天性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子欠乏症を来し、緊急手術又は急性出血のために抗凝固作用の速やかな是正を要する被験者を対象とした。全ての被験者で、PT-INR が 2 を超えていることとした。3004 試験と同様、投与量はベースラインの PT-INR により決定した（表 2.7.4-3 参照）。

全被験者に対して、治験薬投与時にビタミン K を緩徐に IV 投与することとした（ただし、ビタミン K の投与が適応とならない場合を除く）。ビタミン K の投与量は、当該地域の臨床指針に基づいて設定した（例：ACCP ガイドラインの推奨では 5～10 mg）。地域の臨床指針に従って、必要であればビタミン K を追加投与した（例：12 時間ごと）。

表 2.7.4-3　症例報告書による予定用量群（3001 試験）

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

a) 体重 100 kg を超える被験者については、体重 100 kg として投与量を算出した。
b) 引用：5.3.5.2.1-1 項、9.4.4 章

2.7.4.1.1.5.1.5.　1001 試験–健康被験者を対象とした第 I 相薬物動態試験

標題：

BE1116–健康被験者を対象とした第 I 相薬物動態試験

目的及び試験デザイン：

本第 I 相臨床試験（前向き、非盲検、非対照）の主要目的は、健康被験者に BE1116 を単回投与したときの薬物動態を評価することであった。副次的目的は、健康被験者における BE1116 投与の安全性を評価することであった。被験者は血液凝固第 IX 因子として約 50 IU/kg の単回 IV 投与を受けた。被験者は BE1116 投与前日の夜に第 I 相試験の治験実施医療機関に入院し、24 時間滞在した。Day 7 まで薬物動態評価項目（血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S）を測定した後、投与後 1 週間、1 箇月及び 3 箇月の時点でウイルス安全性追跡調査を実施した。BE1116 の投与前、投与終了後 5、10、15 及び 30 分、1、2、3、4.5、6、9、12、15、18、24、32、48、72、96 及び 144 時間の時点で、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の濃度を測定した。

2.7.4.1.1.5.2.　参考資料

2.7.4.1.1.5.2.1.　201KO 試験–重度肝疾患又は VKA を投与中の患者を対象とした第 II 相臨床試験

標題：

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

目的：

主要目的は、経口抗凝固薬を使用している患者（以下、VKA 集団）又は重度肝疾患を認める患者（以下、肝疾患集団）において、BE1116 が血漿凝固障害を効果的に是正するか確認することであった。BE1116 による効果的な是正は、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の血漿中濃度の十分な上昇、Quick 値の正常化及び、特発性出血又は外傷性出血の止血、又は外科的／内視鏡的介入の間及び介入後の過剰出血の回避に基づいて検証した。副次的目的は、BE1116 の IV 投与の忍容性、特にアレルギー反応／アナフィラキシー反応及び TEE について更に情報を得ることであった。

試験デザイン：

201KO 試験は、第 II 相、非盲検、非対照、多施設共同臨床試験であった。BE1116 は、各被験者の Quick 値に基づき算出した用法及び用量に従って 1 回以上投与した。用法及び用量は、出血リスクが低い処置を受ける被験者の場合は Quick 値が 40～50%となるように、重篤出血を来すか、出血リスクが高い外科手術を受ける被験者の場合は Quick 値が 100%となるように設

定した。なお、Quick 値 100%は PT-INR 1 に相当する。血液凝固因子濃度、Quick 値及び aPTT を、ベースライン、BE1116 の投与終了後 10、30 及び 60 分に測定した。副次評価項目として担当医の評価による臨床的有効性を評価した。

2.7.4.1.1.5.2.2.　202KO 試験–先天性血液凝固因子欠乏症患者を対象とした第 II 相臨床試験

標題：

血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子のいずれか単独又は複数の欠乏に伴う先天性凝固障害における BE1116 の有効性及び忍容性

目的：

主要目的は、先天性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の欠乏患者において、BE1116 が血漿凝固障害を効果的に是正するか確認することであった。BE1116 による効果的な是正は、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の血漿中濃度の十分な上昇、Quick 値及び aPTT の正常化、並びに特発性出血及び外傷性出血の止血、又は外科的／内視鏡的介入の間及び介入後の過剰出血の回避に基づいて検証した。副次的目的は、BE1116 の忍容性、特にアレルギー反応／アナフィラキシー反応及び TEE について更に情報を得ることであった。

試験デザイン：

本試験は、非盲検、非対照、多施設共同試験であった。倫理上の理由から、プラセボを用いた対照群との比較を行うことはできなかった。5〜10 例の被験者を登録する予定であった。各被験者において、持続する出血の治療又は予防を目的とした初回投与時を試験開始とし、最終投与後 48 時間の時点で試験を終了することとした。有害事象が発現した場合は、消失するまで観察期間を延長することとした。

2.7.4.1.1.5.2.3.　Preston 2002 試験–VKA 療法の是正に関する医師主導試験

標題：

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

目的及び試験デザイン：

本試験は、非盲検、非対照、多施設共同医師主導治験であり、BE1116 を投与した後のワルファリンにより惹起された凝固障害の是正率を明らかにし、凝固活性化と播種性血管内凝固との関連の有無を検討した。被験者はワルファリンの投与を受けており、かつ治験実施機関の臨床チームにより経口抗凝固療法の速やかな是正が必要と判断された患者とした。組入れに多くの制限を設けないことで、臨床的に多様な集団の登録を可能とした。BE1116 の投与量（25、35 及び 50 IU/kg）は、治験依頼者による 3001 試験及び 3002 試験と同様、ベースラインの PT-INR

に基づいて決定した。同時に、全被験者にビタミン K を投与した。本試験の有効性及び臨床薬理学的評価項目は、治験薬の投与前、投与後 20 分、60 分及び 120 分に採取した血液検体の PT-INR の測定であり、臨床薬理学的評価項目は、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C の測定であった。安全性は、AT III、血漿フィブリノゲン、D-ダイマー、血小板数、動脈及び静脈血栓性血管性事象の判定により評価した。

2.7.4.1.1.5.2.4.　Evans 2001 試験–VKA 療法の是正に関する医師主導試験

標題：

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

目的及び試験デザイン：

本試験は、非盲検、非無作為化、非対照、単施設、医師主導コホート試験であり、重篤出血を呈するか、緊急の外科手術を要する被験者における BE1116 の有効性及び安全性を検討した。ワルファリンによる過剰な抗凝固状態の速やかな是正を緊急に必要とし、PT-INR が 8.0 を超えている被験者を組み入れた。血液凝固第 IX 因子の含有量に基づき、30 IU/kg を単回投与した。また、全被験者に 5 mg のビタミン K を IV 投与した。本試験の有効性及び臨床薬理学的評価項目は、投与前並びに投与後 30 分、6～8 時間、24 時間、及び 48 時間の臨床的変数（臨床反応）及び臨床検査項目（血漿中の PT-INR 及び各血液凝固因子の濃度）であった。安全性は、血球数、ALT、臨床所見（深部静脈血栓症又は肺塞栓の臨床徴候を含む）及び内因性トロンビン生成能により評価した。

2.7.4.1.2.　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1.　評価資料

2.7.4.1.2.1.1.　3004 試験

計 11 例（急性重篤出血の被験者集団［以下、出血群］6 例、外科手術又は侵襲的処置の被験者集団［以下、手術群］5 例）が BE1116 の投与を受けた。出血群では、3 例が 25 IU/kg の投与を受け、他の 3 例が 50 IU/kg の投与を受けた。35 IU/kg の投与を受けた被験者は出血群にはいなかった。手術群では、4 例が 25 IU/kg の投与を受け、1 例が 35 IU/kg の投与を受けた。50 IU/kg の投与を受けた被験者は手術群にはいなかった。

出血群における実際の投与量の中央値は 2250 IU（範囲：1150～3650 IU）、実際の投与容量の中央値は 90 mL（範囲：46～146 mL）、投与時間の中央値は 14 分（範囲：8～23 分）であった。手術群における実際の投与量の中央値は 1500 IU（範囲：1085～1750 IU）、実際の投与容量の中央値は 60 mL（範囲：43～70 mL）、投与時間の中央値は 15 分（範囲：10～30 分）であった（5.3.5.2.6 項、Table 14.1.6 参照）。出血群と手術群の全ての被験者で、被験者ごとの予定された投与量及び投与容量は実際の投与量及び投与容量と一致していた。

2.7.4.1.2.1.2.　3003 試験及び 3002 試験

3003 試験及び 3002 試験における曝露状況について、試験ごとの結果及び併合解析の結果を以下に記載する。

3003 試験

3003 試験における被験者の曝露状況を表 2.7.4-4 に示す。

被験者 176 例が BE1116（88 例）又は血漿（88 例）の投与を受けた。予定投与量に対する実際の総投与量の割合は、BE1116 群で約 109%であり、血漿群で 98%であった。両投与群で、ベースラインの PT-INR に基づく 3 つの用量区分のうち、被験者の割合が最も高かったのは最低用量であった。BE1116 群の被験者における第 IX 因子（ロットの IU 含有量に基づく）としての正確な平均投与量 ± 標準偏差（SD）は 30.5 ± 8.28 IU/kg であった（5.3.5.1.2.1 項、12.1 章参照）。

表 2.7.4-4　予定された投与量（3003 試験、ITT-S）

投与前の PT-INR	BE1116 群(N = 88)			血漿群(N = 88)	
	血液凝固第 IX 因子の IU/kg	投与容量 a) (mL/kg)	被験者数 (%)	投与容量 (mL/kg)	被験者数 (%)
2～<4	25	1.0	69 (78.4)	10	65 (73.9)
4～6	35	1.4	10 (11.4)	12	15 (17.0)
>6	50	2.0	9 (10.2)	15	8 (9.1)

a) BE1116 は 1 mL あたりの血液凝固第 IX 因子含有量が 25 IU となるよう溶解した。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 39

3002 試験

3002 試験における予定された投与量を表 2.7.4-5 に示す。

合計 212 例の被験者が BE1116（103 例）又は血漿（109 例）の単回投与を受けた。BE1116 群の実際の投与量は、予定された投与量の約 112%であった。血漿群の実際の投与量は、予定された投与量の 96%であった。両投与群において、ベースラインの PT-INR に基づく 3 つの用量区分のうち、被験者の割合が最も高かったのは最低用量であった。BE1116 群の被験者における第 IX 因子（ロットの IU 含有量に基づく）としての正確な平均投与量 ± SD は 37.75 ± 12.08 IU/kg であった（5.3.5.1.1.1 項、12.1 章参照）。

表 2.7.4-5　予定された投与量（3002 試験、ITT-S）

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

a) BE1116 は 1 mL あたりの血液凝固第 IX 因子含有量が 25 IU となるよう溶解した。
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 42

併合解析

併合解析における被験者の曝露状況を表 2.7.4-6 に示す。

併合解析において、合計で 191 例が BE1116 の投与を 1 回受けた。被験者の大部分（191 例中 117 例）が、ベースラインの PT-INR に基づいて最も低い用量群に割り付けられた。

表 2.7.4-6　BE1116 及び血漿の予定された用量（3003 及び 3002 試験、ITT-S）

	BE1116 (N = 191)			血漿 (N = 197)		
	25 IU/kg 第 IX 因子	35 IU/kg 第 IX 因子	50 IU/kg 第 IX 因子	10 mL/kg	12 mL/kg	15 mL/kg
被験者（%）	117 (61.3)	36 (18.8)	38 (19.9)	123 (62.4)	35 (17.8)	39 (19.8)

引用：5.3.5.3.1-1.1 項、表 3.29a 改変

2.7.4.1.2.1.3.　3001 試験

3001 試験における、用量群別の血液凝固第 IX 因子の予定された投与量及び実際の投与量を表 2.7.4-7 に示す。

43 例の被験者が治験薬の単回投与を受けた。いずれの用量群においても、実際の投与量（各ロットの力価に基づき算出）は予定された投与量よりも約 20%多かった。投与時間の中央値は 12 分（範囲：3～50 分）、総投与容量の中央値は 90 mL（範囲：50～220 mL）、投与速度の中央値は 188 IU/分（範囲：50～1000 IU/分）であった。

表 2.7.4-7　用量群別の第 IX 因子の表示量に基づく投与量及び実際の投与量（3001 試験、安全性解析対象集団）

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

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

部分集団別の第 IX 因子の実際の投与量を表 2.7.4-8 に示す。

手術を受けた被験者における投与量の中央値は、急性出血を来して登録された被験者よりも低かった。このことは、これらの部分集団におけるベースラインの PT-INR の差に起因する（2.7.4.1.3.1.1.3 項参照）。性別又は年齢層別の部分集団に関しては、投与量に顕著な差はなかった。

表 2.7.4-8　部分集団別の第 IX 因子の実際の投与量（3001 試験、安全性解析対象集団）

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

引用：5.3.5.2.1-1 項、Table XX 改変

2.7.4.1.2.1.4.　1001 試験

15 例の被験者が治験薬の単回投与を受けた。投与量は血液凝固第 IX 因子の量として 50 IU/kg（表示量）とした。実際の投与量は予定された投与量よりも約 8%多かった。投与時間の中央値は 19 分（範囲：17～23 分）、総投与容量の中央値は 150 mL（範囲：117～189 mL）、投与速度の中央値は 200 IU/分（範囲：172～212 IU/分）であった（5.3.3.1.1 項、Table 14.2.19～Table 14.2.21 参照）。

2.7.4.1.2.2.　参考資料

201KO 試験

201KO 試験における治療 1 サイクル目の初回投与の曝露状況を表 2.7.4-9 に示す。

用量の範囲は全体で 1000～4000 IU（中央値：2000 IU）であった。肝疾患集団（中央値：1500 IU）と比較して、VKA 集団（中央値：3000 IU）の用量が大きかった。

投与時間の範囲は全体で 2～45 分（中央値：10 分）であった。投与時間の中央値は、肝疾患集団では 10 分、VKA 集団では 7 分であった。

投与速度の中央値は全体で 236 IU/分であった。肝疾患集団（中央値：150 IU/分）と比較し、VKA 集団では投与速度が 2 倍超（中央値：375 IU/分）であった。

表 2.7.4-9 治験薬の曝露状況–治療 1 サイクル目の初回投与（201KO 試験、ITT）

		肝疾患集団	VKA 集団	全体
	N	22	8	30
用量（IU）	平均値(SD)	1932 (729)	2813 (923)	2167 (864)
	中央値	1500	3000	2000
	範囲	1000～4000	1500～4000	1000～4000
投与時間（分）	平均値(SD)	12 (9)	7 (3)	11 (8)
	中央値	10	7	10
	範囲	5～45	2～10	2～45
投与速度（IU/分）	平均値(SD)	200 (94)	518 (414)	285 (261)
	中央値	150	375	236
	範囲	67～400	214～1500	67～1500

引用：5.3.5.2.2 項、Table 4.8.a 及び Table 4.9a 改変

202KO 試験

被験者 2 例に、BE1116 を 1 回投与した。2 例とも、総投与量は 2000 IU であり（IV 投与）、投与時間は 10 分であった。

Preston 2002 試験

BE1116 の第 IX 因子の含有量として、20 例に 25 IU/kg、12 例に 35 IU/kg、10 例に 50 IU/kg を投与した。人工心臓弁使用者で PT-INR 6.0 超の 1 例については、心臓病専門医が人工心臓弁血栓症の懸念を考慮して投与量を 35 IU/kg とした。全被験者が治療開始後 10 分以内に IV 投与を終了した。

Evans 2001 試験

BE1116 の血液凝固第 IX 因子の含有量として体重 1 kg あたり 30 IU となる用量を、被験者 10 例に 10～15 分かけて IV に単回投与した。

2.7.4.1.3.　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1.　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2.7.4.1.3.1.1.　評価資料

2.7.4.1.3.1.1.1.　3004 試験

3004 試験における人口統計学的及びベースラインの疾患特性を表 2.7.4-10 に示す。

全ての被験者は日本人の家系であり、被験者の大部分は男性（11 例中 7 例、63.6%）であった。年齢の中央値は 84 歳（範囲 : 53～92 歳）で、体重の中央値は 60.0 kg（範囲 : 31.0～72.5 kg）であった。ベースラインの PT-INR の中央値は全体で 3.13 であり、被験者群別では、出血群で 4.76、手術群で 3.13 であった。BE1116 の投与開始前に、全ての被験者が VKA 療法としてワル

ファリンの投与を受けていた。VKA 療法実施の理由として最も多かったのは心房細動（11 例中 5 例、45.5%）であり、次いで大動脈弁置換（11 例中 2 例、18.2%）であった。

表 2.7.4-10　人口統計学的及びベースラインの疾患特性（3004 試験、安全性解析対象集団）

パラメーター	被験者群		全体 (N = 11)
	出血群 (N = 6)	手術群 (N = 5)	
年齢（歳）			
中央値	87	78	84
最小値、最大値	53, 92	61, 91	53, 92
性別、被験者数（%）			
男性	4 (66.7)	3 (60.0)	7 (63.6)
女性	2 (33.3)	2 (40.0)	4 (36.4)
体重（kg）			
中央値	60.0	60.0	60.0
最小値、最大値	46.1, 72.5	31.0, 69.5	31.0, 72.5
ベースラインの PT-INR			
中央値	4.76	3.13	3.13
最小値、最大値	2.26, 10.56	2.11, 5.82	2.11, 10.56
VKA 療法実施の理由、被験者数 (%)			
心房細動	1 (16.7)	4 (80.0)	5 (45.5)
大動脈弁置換	2 (33.3)	0	2 (18.2)
脳梗塞	1 (16.7)	0	1 (9.1)
深部静脈血栓症	1 (16.7)	0	1 (9.1)
心筋梗塞	1 (16.7)	0	1 (9.1)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (20.0)	1 (9.1)

引用：5.3.5.2.6 項、Table 11–1

出血群の 6 例における出血イベントの要約を表 2.7.4-11 に示す。

表 2.7.4-11　出血イベントの要約（3004 試験、出血群）

被験者番号	出血イベント（PT）	出血の種類
3920066-0101	[redacted]	目に見えない頭蓋内出血
3920068-0301	[redacted]	目に見えない頭蓋内出血
3920069-0401	[redacted]	目に見えない筋骨格系出血
3920070-0501	[redacted]	その他の目に見えない出血
3920071-0601	[redacted]	目に見えない筋骨格系出血
3920072-0701	[redacted]	目に見える出血

引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-2

手術群の 5 例における外科手術又は侵襲的処置の要約を表 2.7.4-12 に示す。

表 2.7.4-12　外科手術又は侵襲的処置の要約（3004 試験、手術群）

被験者番号	外科手術又は侵襲的処置
3920070-0502	[redacted]
3920070-0503	
3920071-0602	
3920075-1001	
3920075-1002	

引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-3

2.7.4.1.3.1.1.2.　3003 試験及び 3002 試験

3003 試験及び 3002 試験における人口統計学的及びベースラインの疾患特性について、併合解析の結果を表 2.7.4-13 に示す。なお、試験ごとの人口統計学的特性は 2.7.6.2 項及び 2.7.6.3 項に示す。

3003 試験及び 3002 試験の人口統計学的特性は、75 歳以上の高齢者の割合が 3003 試験の血漿群（28.4%）よりも 3002 試験の血漿群（42.3%）のほうが高かったことを除き、おおむね同様であった。

併合解析において、BE1116 群と血漿群の人口統計学的特性は類似していた。被験者のほとんどは白人（BE1116 群 93.7%、血漿群 88.8%）で、非ヒスパニック系／非ラテン系（BE1116 群 93.2%、血漿群 95.9%）であった。また、米国以外の被験者（BE1116 群 39.3%、血漿群 40.1%）よりも米国の被験者（BE1116 群 60.7%、血漿群 59.9%）のほうが多かった。

表 2.7.4-13　人口統計学的及びベースラインの疾患特性（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）

パラメーター	BE1116 群 (N = 191)	血漿群 (N = 197)
性別、被験者数（%）		
女性	87 (45.5)	89 (45.2)
男性	104 (54.5)	108 (54.8)
年齢（歳）		
平均（SD）	69.8 (13.5)	68.8 (13.3)
年齢区分、被験者数（%）		
65 歳未満	66 (34.6)	71 (36.0)
65 歳以上～75 歳未満	49 (25.7)	48 (24.4)
75 歳以上	76 (39.8)	78 (39.6)
人種、被験者数（%）		
白人	179 (93.7)	175 (88.8)
白人以外	12 (6.3)	22 (11.2)
民族、被験者数（%）		
ヒスパニック系／ラテン系	13 (6.8)	8 (4.1)
非ヒスパニック系／非ラテン系	178 (93.2)	189 (95.9)
身長（cm）	N = 183	N = 196
平均値（SD）	169.0 (10.5)	168.6 (9.5)
体重（kg）		
平均値（SD）	79.9 (23.2)	79.6 (21.9)
BMI（kg/m^2）	N = 183	N = 196
平均値（SD）	28.0 (8.6)	27.9 (7.1)
地域、被験者数（%）		
米国	116 (60.7)	118 (59.9)
米国以外	75 (39.3)	79 (40.1)
投与前 PT-INR、被験者数（%）		
2 未満	3 (1.6)	2 (1.0)
2 以上～4 未満	118 (61.8)	124 (62.9)
4 以上～6 以下	34 (17.8)	33 (16.8)
6 超	35 (18.3)	37 (18.8)
不明	1 (0.5)	1 (0.5)

引用：5.3.5.3.1-1.1 項、Table 2.3a 改変

3003 試験及び 3002 試験における VKA 療法の理由及び試験対象の適応について、試験ごとの結果を以下に記載する。

3003 試験

3003 試験における VKA 療法実施の理由のまとめを表 2.7.4-14 に示す。

VKA 療法実施の理由は、BE1116 群と血漿群とでほぼ同じであった。両群とも最も多い理由は不整脈であった。

表 2.7.4-14　VKA 療法実施の理由（3003 試験、ITT-S）

理由	被験者数（%）	
	BE1116 群 (N=88)	血漿群 (N=88)
不整脈	43 (48.9)	36 (40.9)
TEE	12 (13.6)	18 (20.5)
血管疾患	17 (19.3)	18 (20.5)
人工心臓弁又は人工関節	13 (14.8)	14 (15.9)
その他	3 (3.4)	2 (2.3)

引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 14.1.1-6a

3003 試験における BE1116 群及び血漿群の外科手術の種類を表 2.7.4-15 に示す。

外科手術の分類は被験者の約半数で「その他の外科手術」であり、最も多かった外科手術は胆嚢切除（17 例）、切断（12 例）、虫垂切除（8 例）及びヘルニア修復（8 例）であった。

表 2.7.4-15　手術の種類（3003 試験、ITT-S）

手術の種類	被験者数（%）	
	BE1116 群 (N=88)	血漿群 (N=88)
その他の外科手術	50 (56.8)	49 (55.7)
広範囲に及ぶ整形外科手術	20 (22.7)	18 (20.5)
侵襲的処置	14 (15.9)	17 (19.3)
心胸郭の手術	3 (3.4)	3 (3.4)
脳神経系外科手術	1 (1.1)	1 (1.1)

引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 14.1.1-6a

3002 試験

3002 試験におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.4-16 に示す。

BE1116 群と血漿群の被験者で、急性重篤出血の種類及び経口 VKA 療法の理由は類似していた。

表 2.7.4-16　ベースラインの疾患特性（3002 試験、ITT-S）

パラメーター	被験者数（%）	
	BE1116 群 (N = 103)	血漿群 (N = 109)
急性重篤出血の種類		
目に見えない消化管出血	55 (53.4)	58 (53.2)
目に見える出血	18 (17.5)	25 (22.9)
頭蓋内出血	12 (11.7)	12 (11.0)
目に見えない筋骨格系出血	10 (9.7)	8 (7.3)
その他の目に見えない出血	8 (7.8)	6 (5.5)
経口 VKA 療法の理由		
不整脈	60 (58.3)	53 (48.6)
TEE	18 (17.5)	23 (21.1)
人工心臓弁又は人工関節	14 (13.6)	13 (11.9)
血管疾患	10 (9.7)	15 (13.8)
その他	1 (1.0)	5 (4.6)

引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 14.1.1-6a

2.7.4.1.3.1.1.3.　3001 試験

3001 試験における人口統計学的及びベースラインの疾患特性を表 2.7.4-17 に示す。

安全性解析対象集団では、被験者は全て白人で、男女比（21 例：22 例）は均衡がとれていた。年齢の中央値は 70 歳で、43 例中 34 例が 65 歳以上であった。体格指数（BMI）の中央値は 26 kg/m^2 であり、若干過体重であった。ベースラインの PT-INR の中央値は 3.3（範囲：1.9～17.4）であり、急性出血を来して登録された被験者（5.4［1.9～17.4］）では手術を受けた被験者（2.8［2.0～6.7］）に比べて高く、ばらつきも大きかった。

表 2.7.4-17　人口統計学的及びベースラインの疾患特性（3001 試験、安全性解析対象集団）

パラメーター	被験者数	割合（%）
性別		
女性	22	51
男性	21	49
年齢（歳）	70 (22～85)[a)]	-
年齢層		
30 歳未満	2	5
30 歳以上 50 歳未満	2	5
50 歳以上 65 歳未満	5	12
65 歳以上	34	79
民族性		
白人	43	100
BMI（kg/m^2）	26 (18～39)[a)]	-
体重（kg）	74 (50～112)[a)]	-
投与前 PT-INR		
2 以上～4 未満	26	60.5
4 以上～6 以下	7	16.3
6 超	10	23.3
不明	0	-

a）中央値（範囲）
引用：5.3.5.2.1-1 項、Table 10.3、Table 11.2 改変

ベースラインの疾患特性を表 2.7.4-18 に示す。

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

表 2.7.4-18　ベースラインの疾患特性（3001 試験、安全性解析対象集団）

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

引用：5.3.5.2.1-1 項、Table IX 改変

2.7.4.1.3.1.1.4.　1001 試験

1001 試験における人口統計学的特性を表 2.7.4-19 に示す。

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

表 2.7.4-19　人口統計学的特性（1001 試験、安全性解析対象集団）

パラメーター	統計量	被験者数（%） (N = 15)
性別		
女性	被験者数（%）	7 (46.7)
男性	被験者数（%）	8 (53.3)
年齢（歳）	平均値（SD）	41.2 (12.6)
	中央値（範囲）	44.0 (18.0～62.0)
年齢層		
30 歳未満	被験者数（%）	2 (13.3)
30 歳以上 50 歳未満	被験者数（%）	9 (60.0)
50 歳以上	被験者数（%）	4 (26.7)
人種		
白人	被験者数（%）	15 (100)
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	24.3 (1.9)
	中央値（範囲）	24.1 (21.6～27.9)
体重（kg）	平均値（SD）	74.5 (9.6)
	中央値（範囲）	74.9 (58.6～94.5)

引用：5.3.3.1.1 項、Table 14.1.1 改変

2.7.4.1.3.1.2.　参考資料

201KO 試験

201KO 試験における人口統計学的特性を表 2.7.4-20 に示す。

201KO 試験に組み入れた被験者 30 例のうち、21 例（70%）が男性であった。VKA 集団が 8 例、肝疾患集団が 22 例であった。全ての被験者が白人で、年齢の中央値（範囲）は 52 歳（29～88 歳）であった。年齢の中央値（範囲）は肝疾患集団が 45 歳（29～65 歳）、VKA 集団が 77 歳（61～88 歳）と、両集団間で年齢分布の不均衡がみられた。身長と体重には両集団間に大きな差はみられなかった。被験者の身長の中央値（範囲）は 170 cm（154～185 cm）、体重の中央値（範囲）は 69 kg（45～106 kg）であった。

本試験に組み入れた被験者 30 例のうち、22 例が既存の肝疾患を認め、8 例が経口抗凝固薬（phenprocoumon）の投与を受けていた。

表 2.7.4-20　人口統計学的特性（201KO 試験、ITT）

パラメーター	統計量	肝疾患集団 (N = 22)	VKA 集団 (N = 8)	計 (N = 30)
性別				
男性	被験者数（%）	15 (68)	6 (75)	21 (70)
女性	被験者数（%）	7 (32)	2 (25)	9 (30)
人種				
白人	被験者数（%）	22 (100)	8 (100)	30 (100)
年齢（歳）	平均値(SD)	47 (11)	75 (10)	54 (16)
	中央値	45	77	52
	範囲	29～65	61～88	29～88
18～<40	被験者数（%）	6 (27)	-	6 (20)
40～<60	被験者数（%）	11 (50)	-	11 (37)
60～<80	被験者数（%）	5 (23)	5 (63)	10 (33)
80～<100	被験者数（%）	-	3 (38)	3 (10)
身長（cm）	平均値(SD)	172 (8)	168 (7)	171 (8)
	中央値	172	169	170
	範囲	154～185	156～178	154～185
体重（kg）	平均値(SD)	71 (14)	67 (15)	70 (14)
	中央値	70	65	69
	範囲	52～106	45～94	45～106

引用：5.3.5.2.2 項、Table 4.1～Table 4.5 改変

202KO 試験

202KO 試験に組み入れた被験者 2 例は、いずれも重度の血友病 B の白人男性であった。年齢は被験者 01 が 2[redacted] 歳、被験者 02 が 2[redacted] 歳であった。身長及び体重は、被験者 01 が [redacted] cm 及び [redacted] kg、被験者 02 が [redacted] cm 及び [redacted] kg であった。

本試験に組み入れた被験者 2 例の原発性疾患は血友病 B で、血液凝固第 IX 因子の活性は 2 例とも 1%未満であった。

Preston 2002 試験

Preston 2002 試験に組み入れた被験者 42 例の内訳は、男性が 26 例、女性が 16 例であった。年齢の中央値（範囲）は 70 歳（26～83 歳）であった。

経口抗凝固療法の是正が必要とされた適応症は、消化管出血（17 例）、頭部損傷後（5 例）、硬膜下血腫（5 例）、種々の特発性出血（5 例）、緊急手術（5 例）、外傷後（2 例）、種々の原因（3 例）、急性膵炎（1 例）、急性腹症及び頭蓋内出血疑い（1 例）であった。

Evans 2001 試験

Evans 2001 試験に組み入れた被験者 10 例の内訳は、男性が 2 例、女性が 8 例であった。年齢の中央値（範囲）は 73 歳（39～88 歳）であった。10 例のうち、6 例の PT-INR は 20.0 超で、残る 4 例の PT-INR はそれぞれ、8.9、14.4、15.8 及び 18.0 であった。

被験者 10 例の出血状況は、メレナ 3 例、血尿 2 例のほか、吐血、喀血、鼻出血、後腹膜出血及び肺出血が各 1 例であった。

2.7.4.1.3.2.　**併用薬**

2.7.4.1.3.2.1.　**評価資料**

2.7.4.1.3.2.1.1.　**3004 試験**

Day 14 までに最もよく用いられたその他の併用薬は、解剖治療化学分類法別では、プロトンポンプ阻害薬であった。解剖治療化学分類法別のその他の併用薬は出血群と手術群で類似しており、手術又は出血イベント時、並びに回復期に使用された。

2.7.4.1.3.2.1.2.　**3003 試験及び 3002 試験**

3003 試験及び 3002 試験で用いられた併用薬について、試験ごとの結果を以下に記載する。

3003 試験

3003 試験において、BE1116 群と血漿群の被験者で Day 10 までに最もよく用いられたその他の併用薬には、その他の鎮痛薬及び解熱薬、消化性潰瘍及び胃食道逆流症に対する薬剤、並びにその他の β ラクタム系抗菌薬が含まれた。用いられたその他の併用薬は両投与群で類似していた。

3002 試験

3002 試験において、BE1116 群と血漿群の被験者で Day 10 までに最もよく用いられたその他の併用薬には、消化性潰瘍及び胃食道逆流症に対する薬剤、β 遮断薬、静注液中の添加剤、オピオイド及び緩下剤が含まれた。用いられたその他の併用薬は両投与群で類似していた。

2.7.4.1.3.2.1.3.　**3001 試験**

3001 試験で最もよく用いられたその他の併用薬には、解剖治療化学分類法のレベル 2 別に、抗血栓薬、胃酸関連疾患用薬、レニン・アンジオテンシン系作用薬、全身用抗菌薬、代用血液と灌流液が含まれた。

2.7.4.1.3.2.1.4.　**1001 試験**

1001 試験の被験者 15 例のうち、治験薬の投与後に併用薬を使用した被験者はいなかった。

2.7.4.1.3.2.2.　参考資料

201KO 試験及び 202KO 試験では、併用薬の集計を実施しなかった。Preston 2002 試験では 2～5 mg、Evans 2001 試験では 5 mg のビタミン K を全被験者に IV 投与した。

2.7.4.2.　有害事象

2.7.4.2.1.　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1.　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1.　評価資料

2.7.4.2.1.1.1.1.　3004 試験

3004 試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.4-21 に示す。

有害事象は 10 例に 41 件発現した。その内訳は、出血群の 6 例中 5 例（83.3%）に発現した 18 件及び手術群の全 5 例（100%）に発現した 23 件であった。試験中止又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。ほとんど（41 件中 39 件）の有害事象は、治験責任医師により治験薬と「関連なし」と判断された。出血群に発現した有害事象の重症度は、軽度が 9 件、中等度が 8 件及び重度が 1 件であった。手術群に発現した有害事象の重症度は、軽度が 12 件、中等度が 10 件及び重度が 1 件であった。重篤な有害事象は 5 例に 9 件発現した。その内訳は、出血群の 2 例（33.3%）に発現した 2 件及び手術群の 3 例（60.0%）に発現した 7 件であった。このうち 2 件の重篤な有害事象は、治験責任医師により治験薬と「関連あり」と判断された。

表 2.7.4-21　有害事象の概要（3004 試験、安全性解析対象集団）

	出血群 (N = 6)		手術群 (N = 5)		全体 (N = 11)	
	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数
全ての有害事象	5 (83.3)	18	5 (100)	23	10 (90.9)	41
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	0	2 (40.0)	2	2 (18.2)	2
重篤な有害事象	2 (33.3)	2	3 (60.0)	7	5 (45.5)	9
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	2 (40.0)	2	2 (18.2)	2
TEE	0	0	2 (40.0)	2	2 (18.2)	2
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

引用：5.3.5.2.6 項、Table 12-1

3004 試験でみられた全有害事象を、治験薬との因果関係別に表 2.7.4-22 に示す。

PT 別で頻度の高かった有害事象は、背部痛、便秘及び口腔ヘルペスであり、全体で各 2 例（18.2%）に認められた。これらの事象はいずれも、治験責任医師により治験薬と「関連なし」と判断された。他の有害事象はいずれも 1 例のみの発現であり、医学的評価の結果、出血群と

手術群のいずれにおいても､本試験で報告された有害事象に明らかな傾向は認められなかった。また、本試験では症例数及び有害事象の発現が少なかったこともあり、医学的評価において有害事象の発現時期に関する一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-22　全有害事象の要約（3004 試験、安全性解析対象集団）

SOC／PT	BE1116											
	全ての有害事象						因果関係が否定できない有害事象					
	出血群（N = 6）		手術群（N = 5）		合計（N = 11）		出血群（N = 6）		手術群（N = 5）		合計（N = 11）	
	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）
有害事象が 1 件以上発現した被験者	18	5 (83.3)	23	5 (100)	41	10 (90.9)	0	0	2	2 (40.0)	2	2 (18.2)
筋骨格系および結合組織障害	4	2 (33.3)	3	3 (60.0)	7	5 (45.5)	0	0	0	0	0	0
背部痛	2	1 (16.7)	1	1 (20.0)	3	2 (18.2)	0	0	0	0	0	0
関節痛	1	1 (16.7)	0	0	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
筋肉内出血	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
四肢痛	1	1 (16.7)	0	0	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3	2 (33.3)	2	2 (40.0)	5	4 (36.4)	0	0	0	0	0	0
便秘	3	2 (33.3)	0	0	3	2 (18.2)	0	0	0	0	0	0
麻痺性イレウス	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 (33.3)	4	2 (40.0)	6	4 (36.4)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
高炭酸ガス血症	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
器質化肺炎	1	1 (16.7)	0	0	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1	1 (16.7)	0	0	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
気胸	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
呼吸性アシドーシス	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-22　全有害事象の要約（3004 試験、安全性解析対象集団）（続き）

SOC／PT	BE1116											
	全ての有害事象						因果関係が否定できない有害事象					
	出血群（N = 6）		手術群（N = 5）		合計（N = 11）		出血群（N = 6）		手術群（N = 5）		合計（N = 11）	
	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2 (33.3)	1	1 (20.0)	3	3 (27.3)	0	0	0	0	0	0
低体温	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	1	1 (16.7)	0	0	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
発熱	1	1 (16.7)	0	0	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1	1 (16.7)	5	2 (40.0)	6	3 (27.3)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	2	2 (40.0)	2	2 (18.2)	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
中耳炎	1	1 (16.7)	0	0	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
血管障害	2	2 (33.3)	1	1 (20.0)	3	3 (27.3)	0	0	0	0	0	0
高血圧	1	1 (16.7)	0	0	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
静脈炎	1	1 (16.7)	0	0	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	2	2 (40.0)	2	2 (18.2)	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)
貧血	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
脾臓梗塞	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)
代謝および栄養障害	0	0	2	2 (40.0)	2	2 (18.2)	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-22　全有害事象の要約（3004 試験、安全性解析対象集団）（続き）

SOC／PT	BE1116											
	全ての有害事象						因果関係が否定できない有害事象					
	出血群（N = 6）		手術群（N = 5）		合計（N = 11）		出血群（N = 6）		手術群（N = 5）		合計（N = 11）	
	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）
神経系障害	2	1 (16.7)	1	1 (20.0)	3	2 (18.2)	0	0	0	0	0	0
ジスキネジア	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
頭痛	2	1 (16.7)	0	0	2	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)
心房血栓症	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)
内分泌障害	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
副腎機能不全	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1	1 (16.7)	0	0	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1	1 (16.7)	0	0	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
精神障害	1	1 (16.7)	0	0	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
不眠症	1	1 (16.7)	0	0	1	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0

有害事象は MedDRA バージョン 17.1 の SOC 及び PT に分類し、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて日本語化した。
有害事象の観察期間は、非重篤な有害事象については Day 14 来院（許容期間：Day 12～16）まで、重篤な有害事象については Day 45 来院（許容期間：Day 43～47）までとした。

2.7.4.2.1.1.1.2.　3003 試験及び 3002 試験

3003 試験及び 3002 試験においてよくみられた有害事象について、試験ごとの結果及び併合解析の結果を以下に記載する。なお、併合解析では Day 45 までを観察期間とし、期間外の有害事象については集計していない。

3003 試験及び 3002 試験において発現した有害事象の要約を表 2.7.4-23 に示す。

3003 試験において、有害事象は BE1116 群の 88 例中 49 例（55.7%）、血漿群の 88 例中 53 例（60.2%）と同程度に認められた。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、BE1116 群で 8 例（9.1%）、血漿群で 15 例（17.0%）にみられた。いずれの群においても、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。重篤な有害事象は BE1116 群の 22 例（25.0%）、血漿群の 23 例（26.1%）に発現した。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、BE1116 群及び血漿群のそれぞれ 3 例（3.4%）に発現した。

3002 試験において、有害事象は BE1116 群の 103 例中 66 例（64.1%）、血漿群の 109 例中 71 例（65.1%）と同程度に認められた。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、BE1116 群で 10 例（9.7%）、血漿群で 23 例（21.1%）にみられた。重篤な有害事象は BE1116 群の 33 例（32.0%）、血漿群の 26 例（23.9%）に発現した。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、BE1116 群の 2 例（1.9%）、血漿群の 4 例（3.7%）に発現した。

併合解析において、有害事象の発現率は BE1116 群（59.7%）と血漿群（62.9%）で同程度であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、BE1116 群の 18 例（9.4%）、血漿群の 38 例（19.3%）に発現した。投与中止に至った有害事象は BE1116 群には発現せず、血漿群の 3 例（1.5%）に発現した（いずれも非重篤）。重篤な有害事象は BE1116 群の 53 例（27.7%）、血漿群の 48 例（24.4%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、BE1116 群の 5 例（2.6%）、血漿群の 7 例（3.6%）に発現した。

表 2.7.4-23　有害事象の要約（3003 試験、3002 試験及び両試験の併合、ITT-S）

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

a) Day 45 来院の許容範囲外である Day 58 に重篤な有害事象を発現した 1 例を含む。
3003 試験及び 3002 試験では Day 45 来院の許容範囲内（Day 51 まで）に発現した事象を集計しているのに対し、併合解析では Day 45 までに発現した事象のみを集計しているため、各試験の合計は併合解析と一致しない。
引用：5.3.5.1.2.1 項、Table 41、5.3.5.1.1.1 項、Table 44、5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.1a 改変

3003 試験で比較的よくみられた（いずれかの群で被験者の 2%以上に発現）有害事象を、治験薬との因果関係別に表 2.7.4-24 に示す。

BE1116 群で最も高頻度に発現した SOC 別の有害事象は、胃腸障害、心臓障害、血液およびリンパ系障害、一般・全身障害および投与部位の状態、代謝および栄養障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、血管障害及び臨床検査であった。血漿群で最も高頻度に発現した SOC 別の有害事象は、代謝および栄養障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、一般・全身障害および投与部位の状態、胃腸障害、血管障害、傷害、中毒および処置合併症及び心臓障害であった。PT 別では、BE1116 群で最も高頻度（被験者の 5%超）に報告された有害事象は貧血（12.5%）、便秘（11.4%）、低カリウム血症、低血圧、悪心（各 8.0%）、末梢性浮腫、心房細動（各 6.8%）及び頻脈（5.7%）であった。血漿群で最も高頻度（被験者の 5%超）に報告された有害事象は、貧血（11.4%）、低カリウム血症（9.1%）、末梢性浮腫、低血圧（各 6.8%）、肺水腫及び発熱（各 5.7%）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 23 例に発現し、その内訳は BE1116 群が 8 例（9.1%）、血漿群が 15 例（17.0%）であった。いずれかの投与群で複数の被験者に発現した事象は、肺水腫、うっ血性心不全及び水分過負荷（各 2 例、2.3%）のみであり、いずれも血漿群で認められた。

なお、非対照試験である 3001 試験を加えた併合解析を実施した。

この併合解析において、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 20 例に報告され、その発現率は 8.5%であった（234 例中 20 例）。また、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された血栓塞栓症は 9 例に報告され、その発現率は 3.8%（234 例中 9 例）であった（5.3.5.3.4-1 項 Table 1 参照）。

表 2.7.4-24　いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した有害事象の要約（3003 試験、ITT-S）

SOC／PT	全ての有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	BE1116 群（N = 88）		血漿群（N = 88）		BE1116 群（N = 88）		血漿群（N = 88）	
	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）
有害事象が 1 件以上発現した被験者	238	49 (55.7)	235	53 (60.2)	14	8 (9.1)	21	15 (17.0)
胃腸障害	36	27 (30.7)	24	16 (18.2)	2	2 (2.3)	0	0
便秘	10	10 (11.4)	4	4 (4.5)	1	1 (1.1)	0	0
悪心	7	7 (8.0)	4	4 (4.5)	1	1 (1.1)	0	0
下痢	3	3 (3.4)	3	3 (3.4)	0	0	0	0
胃腸出血	3	3 (3.4)	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	3	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0
嘔吐	2	2 (2.3)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
嚥下障害	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	25	12 (13.6)	24	18 (20.5)	0	0	2	2 (2.3)
低カリウム血症	7	7 (8.0)	9	8 (9.1)	0	0	0	0
低カルシウム血症	4	4 (4.5)	3	3 (3.4)	0	0	0	0
高血糖	3	3 (3.4)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
脱水	2	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0
食欲減退	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
水分過負荷	0	0	3	3 (3.4)	0	0	2	2 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	12 (13.6)	27	17 (19.3)	0	0	5	4 (4.5)
湿性咳嗽	4	4 (4.5)	0	0	0	0	0	0
胸水	3	3 (3.4)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
急性呼吸不全	2	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0
無気肺	2	2 (2.3)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
咳嗽	2	2 (2.3)	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)
低酸素症	2	2 (2.3)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
肺水腫	1	1 (1.1)	5	5 (5.7)	0	0	2	2 (2.3)
呼吸不全	1	1 (1.1)	3	3 (3.4)	0	0	0	0

表 2.7.4-24　いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した有害事象の要約（3003 試験、ITT-S）（続き）

SOC／PT	全ての有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	BE1116 群（N = 88）		血漿群（N = 88）		BE1116 群（N = 88）		血漿群（N = 88）	
	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）
呼吸困難	0	0	3	3 (3.4)	0	0	1	1 (1.1)
ラ音	0	0	3	2 (2.3)	0	0	0	0
心臓障害	21	17 (19.3)	20	14 (15.9)	2	2 (2.3)	4	4 (4.5)
心房細動	7	6 (6.8)	4	4 (4.5)	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)
頻脈	5	5 (5.7)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
うっ血性心不全	3	2 (2.3)	3	3 (3.4)	0	0	2	2 (2.3)
心室性期外収縮	2	2 (2.3)	0	0	1	1 (1.1)	0	0
心停止	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
心室性頻脈	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)	0	0	1	1 (1.1)
急性心筋梗塞	0	0	2	2 (2.3)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	16	14 (15.9)	13	11 (12.5)	0	0	1	1 (1.1)
貧血	11	11 (12.5)	10	10 (11.4)	0	0	1	1 (1.1)
出血性貧血	2	2 (2.3)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
血小板減少症	2	2 (2.3)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15	14 (15.9)	19	16 (18.2)	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)
末梢性浮腫	6	6 (6.8)	6	6 (6.8)	0	0	1	1 (1.1)
発熱	3	3 (3.4)	5	5 (5.7)	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)
臨床検査	13	10 (11.4)	8	7 (8.0)	0	0	0	0
体温上昇	3	3 (3.4)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	2	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	13	9 (10.2)	11	9 (10.2)	2	2 (2.3)	1	1 (1.1)
頭痛	3	3 (3.4)	3	3 (3.4)	1	1 (1.1)	0	0
振戦	2	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0
血管障害	13	11 (12.5)	17	16 (18.2)	4	3 (3.4)	1	1 (1.1)
低血圧	7	7 (8.0)	6	6 (6.8)	0	0	0	0
高血圧	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
血腫	0	0	2	2 (2.3)	0	0	0	0

表 2.7.4-24　いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した有害事象の要約（3003 試験、ITT-S）（続き）

SOC／PT	全ての有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	BE1116 群（N = 88）		血漿群（N = 88）		BE1116 群（N = 88）		血漿群（N = 88）	
	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）
傷害、中毒および処置合併症	11	9 (10.2)	18	14 (15.9)	1	1 (1.1)	3	2 (2.3)
裂傷	2	2 (2.3)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
挫傷	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)	1	1 (1.1)	0	0
切開部位痛	1	1 (1.1)	3	3 (3.4)	0	0	0	0
精神障害	11	7 (8.0)	10	6 (6.8)	0	0	0	0
錯乱状態	4	3 (3.4)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
不眠症	3	3 (3.4)	3	3 (3.4)	0	0	0	0
激越	2	2 (2.3)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
腎および尿路障害	11	7 (8.0)	7	7 (8.0)	0	0	0	0
急性腎不全	3	3 (3.4)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
血尿	2	2 (2.3)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
尿閉	1	1 (1.1)	3	3 (3.4)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	11	9 (10.2)	5	5 (5.7)	1	1 (1.1)	0	0
褥瘡性潰瘍	3	3 (3.4)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
紅斑	3	2 (2.3)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
発疹	3	3 (3.4)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	2	2 (2.3)	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8	6 (6.8)	8	5 (5.7)	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)
関節腫脹	2	2 (2.3)	0	0	1	1 (1.1)	0	0
筋痙縮	2	2 (2.3)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
四肢痛	1	1 (1.1)	3	2 (2.3)	0	0	1	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	4	4 (4.5)	17	12 (13.6)	0	0	0	0
肺炎	2	2 (2.3)	3	3 (3.4)	0	0	0	0
尿路感染	2	2 (2.3)	3	3 (3.4)	0	0	0	0
敗血症	0	0	2	2 (2.3)	0	0	0	0
肝胆道系障害	2	2 (2.3)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞	2	2 (2.3)	1	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.4-24　いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した有害事象の要約（3003 試験、ITT-S）（続き）

SOC／PT	全ての有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	BE1116 群（N = 88）		血漿群（N = 88）		BE1116 群（N = 88）		血漿群（N = 88）	
	件数	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）
およびポリープを含む)								
外科および内科処置	2	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0

複数の事象を発現した被験者も含まれる。有害事象は MedDRA バージョン 12.0 を用いてコーディングし、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて日本語化した。
有害事象は治験薬投与後に発現又は悪化したものとした。有害事象の観察期間は、非重篤な有害事象については Day 10 来院（許容期間：Day 7～11）まで、重篤な有害事象については Day 45 来院（許容期間：Day 43～51）までとした。
因果関係が否定できない有害事象は、治験責任医師により少なくとも「関連あるかもしれない」と判断されたもの（「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「不明」）とした。

3002 試験で比較的よくみられた（いずれかの群で被験者の 2%以上に発現）有害事象を、治験薬との因果関係別に表 2.7.4-25 に示す。

BE1116 群で最も高頻度に発現した SOC 別の有害事象は、神経系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、臨床検査、精神障害及び一般・全身障害および投与部位の状態であった。血漿群で最も高頻度に発現した SOC 別の有害事象は、一般・全身障害および投与部位の状態、胃腸障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害及び代謝および栄養障害であった。PT 別では、BE1116 群で最も高頻度（被験者の 5%超）に発現した有害事象は頭痛（10.7%）、末梢性浮腫及び不眠症（各 5.8%）であった。血漿群で最も高頻度（被験者の 5%超）に発現した有害事象は、便秘（7.3%）、末梢性浮腫（6.4%）及び低カリウム血症（5.5%）であった。その他の全ての有害事象の発現率は 5%以下であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現率は、BE1116 群で 9.7%、血漿群で 21.1%であった。BE1116 群で最も高頻度に発現した SOC 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、臨床検査、神経系障害及び血管障害であった。血漿群で最も高頻度に発現した SOC 別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、一般・全身障害および投与部位の状態、呼吸器、胸郭および縦隔障害及び心臓障害であり、その他の全ての SOC は発現率が 3%未満であった。PT 別では、BE1116 群の 2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は国際標準比増加（2 例）のみであった。血漿群の 2 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、水分過負荷、肺水腫（各 3 例）、心筋虚血、輸血反応、高熱及び末梢性浮腫（各 2 例）であった。

表 2.7.4-25　いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した有害事象の要約（3002 試験、ITT-S）

SOC／PT	全ての有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	BE1116 群（N = 103）		血漿群（N = 109）		BE1116 群（N = 103）		血漿群（N = 109）	
	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）
有害事象が 1 件以上発現した被験者	271	66 (64.1)	227	71 (65.1)	13	10 (9.7)	34	23 (21.1)
神経系障害	32	25 (24.3)	13	13 (11.9)	3	3 (2.9)	1	1 (0.9)
頭痛	11	11 (10.7)	4	4 (3.7)	1	1 (1.0)	0	0
浮動性めまい	4	4 (3.9)	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	3	3 (2.9)	0	0	1	1 (1.0)	0	0
虚血性脳卒中	3	3 (2.9)	0	0	1	1 (1.0)	0	0
脳症	0	0	3	3 (2.8)	0	0	1	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	21 (20.4)	20	16 (14.7)	0	0	8	6 (5.5)
胸水	5	5 (4.9)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
肺水腫	3	2 (1.9)	4	4 (3.7)	0	0	3	3 (2.8)
呼吸不全	3	3 (2.9)	2	2 (1.8)	0	0	1	1 (0.9)
呼吸困難	2	2 (1.9)	3	3 (2.8)	0	0	1	1 (0.9)
胃腸障害	27	16 (15.5)	26	20 (18.3)	0	0	1	1 (0.9)
便秘	5	5 (4.9)	8	8 (7.3)	0	0	0	0
嘔吐	3	3 (2.9)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
悪心	2	2 (1.9)	3	3 (2.8)	0	0	0	0
下痢	1	1 (1.0)	4	4 (3.7)	0	0	0	0
心臓障害	23	15 (14.6)	20	15 (13.8)	0	0	5	4 (3.7)
頻脈	4	4 (3.9)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
徐脈	3	3 (2.9)	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	2	2 (1.9)	6	5 (4.6)	0	0	1	1 (0.9)
代謝および栄養障害	21	10 (9.7)	19	16 (14.7)	0	0	3	3 (2.8)
高カリウム血症	3	3 (2.9)	3	3 (2.8)	0	0	0	0
低血糖症	3	3 (2.9)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
低リン酸血症	3	3 (2.9)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-25　いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した有害事象の要約（3002 試験、ITT-S）（続き）

SOC／PT	全ての有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	BE1116 群（N = 103）		血漿群（N = 109）		BE1116 群（N = 103）		血漿群（N = 109）	
	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）
低カリウム血症	2	2 (1.9)	6	6 (5.5)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1	1 (1.0)	3	3 (2.8)	0	0	0	0
水分過負荷	0	0	4	4 (3.7)	0	0	3	3 (2.8)
臨床検査	20	18 (17.5)	16	11 (10.1)	5	5 (4.9)	3	3 (2.8)
国際標準比増加	3	3 (2.9)	0	0	2	2 (1.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19	16 (15.5)	26	23 (21.1)	1	1 (1.0)	7	7 (6.4)
末梢性浮腫	6	6 (5.8)	7	7 (6.4)	1	1 (1.0)	2	2 (1.8)
発熱	4	4 (3.9)	4	4 (3.7)	0	0	0	0
胸痛	2	2 (1.9)	3	3 (2.8)	0	0	0	0
精神障害	18	17 (16.5)	10	9 (8.3)	0	0	0	0
不眠症	6	6 (5.8)	3	3 (2.8)	0	0	0	0
不安	4	4 (3.9)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
激越	3	3 (2.9)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
精神状態変化	3	3 (2.9)	0	0	0	0	0	0
血管障害	15	14 (13.6)	6	5 (4.6)	2	2 (1.9)	0	0
低血圧	5	5 (4.9)	4	3 (2.8)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	12	10 (9.7)	14	14 (12.8)	0	0	0	0
尿路感染	4	4 (3.9)	3	3 (2.8)	0	0	0	0
肺炎	3	3 (2.9)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12	9 (8.7)	12	11 (10.1)	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)
関節痛	4	4 (3.9)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	10	9 (8.7)	10	10 (9.2)	0	0	1	1 (0.9)
斑状出血	3	3 (2.9)	0	0	0	0	0	0
発疹	2	2 (1.9)	3	3 (2.8)	0	0	1	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	8	7 (6.8)	11	9 (8.3)	1	1 (1.0)	3	3 (2.8)
裂傷	4	4 (3.9)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	6	5 (4.9)	7	6 (5.5)	0	0	0	0

表 2.7.4-25　いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した有害事象の要約（3002 試験、ITT-S）（続き）

SOC／PT	全ての有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	BE1116 群（N = 103）		血漿群（N = 109）		BE1116 群（N = 103）		血漿群（N = 109）	
	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）
血液およびリンパ系障害	4	4 (3.9)	6	6 (5.5)	0	0	1	1 (0.9)
貧血	0	0	3	3 (2.8)	0	0	1	1 (0.9)
肝胆道系障害	4	4 (3.9)	3	2 (1.8)	0	0	0	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）	3	3 (2.9)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3	3 (2.9)	2	2 (1.8)	0	0	0	0

複数の事象を発現した被験者も含まれる。有害事象は MedDRA バージョン 12.0 を用いてコーディングし、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて日本語化した。
有害事象は治験薬投与後に発現又は悪化したものとした。有害事象の観察期間は、非重篤な有害事象については Day 10 来院（許容期間：Day 7～11）まで、重篤な有害事象については Day 45 来院（許容期間：Day 43～51）までとした。
因果関係が否定できない有害事象は、治験責任医師により少なくとも「関連あるかもしれない」と判断されたもの（「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「不明」）とした。

3003 試験及び 3002 試験の併合解析において、比較的よくみられた（いずれかの群で被験者の 2%以上に発現）SOC 別の有害事象を表 2.7.4-26 に示す。

BE1116 群で最も高頻度に発現した SOC 別の有害事象は、胃腸障害、神経系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、心臓障害、一般・全身障害および投与部位の状態及び臨床検査であった。血漿群で最も高頻度に発現した有害事象は、一般・全身障害および投与部位の状態、胃腸障害、代謝および栄養障害及び呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。

表 2.7.4-26　いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した有害事象の SOC 別の要約（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）

SOC[a)]	被験者数（%）	
	BE1116 群 (N = 191)	血漿群 (N = 197)
全ての有害事象	114 (59.7)	124 (62.9)
胃腸障害	43 (22.5)	36 (18.3)
神経系障害	34 (17.8)	22 (11.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (17.3)	33 (16.8)
心臓障害	31 (16.2)	28 (14.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (15.7)	39 (19.8)
臨床検査	28 (14.7)	18 (9.1)
血管障害	25 (13.1)	21 (10.7)
精神障害	24 (12.6)	15 (7.6)
代謝および栄養障害	22 (11.5)	34 (17.3)
血液およびリンパ系障害	18 (9.4)	16 (8.1)
皮膚および皮下組織障害	18 (9.4)	15 (7.6)
傷害、中毒および処置合併症	16 (8.4)	23 (11.7)
筋骨格系および結合組織障害	15 (7.9)	16 (8.1)
感染症および寄生虫症	14 (7.3)	25 (12.7)
腎および尿路障害	12 (6.3)	13 (6.6)
肝胆道系障害	6 (3.1)	4 (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）	5 (2.6)	3 (1.5)

a) SOC は BE1116 群で頻度の高い順に表示した。1 例の被験者につき複数項目の入力を可能とした。1 つの SOC が 1 例の被験者に複数回発現した場合は、関連性がより強い事象の方を集計する。
引用：5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.2a 改変

3003 試験及び 3002 試験の併合解析において、比較的よくみられた（いずれかの群で被験者の 2%以上に発現）有害事象を表 2.7.4-27 に示す。

PT レベルでは、BE1116 群で最も高頻度に発現した有害事象は便秘（15 例、7.9%）、頭痛（14 例、7.3%）、低血圧及び末梢性浮腫（各 12 例、6.3%）並びに貧血（11 例、5.8%）であった。血漿群で最も高頻度に発現した有害事象は、低カリウム血症（14 例、7.1%）、末梢性浮腫（13 例、

6.6%）並びに貧血及び便秘（各 12 例、6.1%）であった。他の有害事象の発現率は全て 5%未満であった。

表 2.7.4-27　いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した有害事象（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）

PT[a)]	被験者数（%）	
	BE1116 群 (N = 191)	血漿群 (N = 197)
全ての有害事象	114 (59.7)	124 (62.9)
便秘	15 (7.9)	12 (6.1)
頭痛	14 (7.3)	7 (3.6)
末梢性浮腫	12 (6.3)	13 (6.6)
低血圧	12 (6.3)	9 (4.6)
貧血	11 (5.8)	12 (6.1)
低カリウム血症	9 (4.7)	14 (7.1)
悪心	9 (4.7)	7 (3.6)
不眠症	9 (4.7)	6 (3.0)
頻脈	9 (4.7)	2 (1.0)
心房細動	8 (4.2)	6 (3.0)
胸水	8 (4.2)	3 (1.5)
発熱	7 (3.7)	9 (4.6)
尿路感染	6 (3.1)	6 (3.0)
裂傷	6 (3.1)	1 (0.5)
肺炎	5 (2.6)	5 (2.5)
錯乱状態	5 (2.6)	4 (2.0)
激越	5 (2.6)	3 (1.5)
嘔吐	5 (2.6)	3 (1.5)
発疹	5 (2.6)	3 (1.5)
低カルシウム血症	5 (2.6)	3 (1.5)
不安	5 (2.6)	2 (1.0)
関節痛	5 (2.6)	1 (0.5)
湿性咳嗽	5 (2.6)	0
浮動性めまい	5 (2.6)	0
うっ血性心不全	4 (2.1)	7 (3.6)
下痢	4 (2.1)	7 (3.6)
呼吸不全	4 (2.1)	5 (2.5)
急性腎不全	4 (2.1)	3 (1.5)
高血糖	4 (2.1)	3 (1.5)
血小板減少症	4 (2.1)	3 (1.5)
低血糖症	4 (2.1)	1 (0.5)
胃腸出血	4 (2.1)	1 (0.5)
国際標準比増加	4 (2.1)	0
虚血性脳卒中	4 (2.1)	0
肺水腫	3 (1.6)	9 (4.6)
低酸素症	3 (1.6)	4 (2.0)
呼吸困難	2 (1.0)	6 (3.0)
ラ音	2 (1.0)	4 (2.0)
低マグネシウム血症	2 (1.0)	4 (2.0)
水分過負荷	0	7 (3.6)

a) 有害事象は BE1116 群で頻度の高い順に表示した。1 例の被験者につき複数項目の入力を可能とした。
引用：5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.2a 改変

3003 試験及び 3002 試験の併合解析において、比較的よくみられた（いずれかの群で 2 例以上に発現）治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4-28 に示す。

治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、BE1116 群の 9.4%、血漿群の 19.3%に発現した。BE1116 群で複数の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、虚血性脳卒中、国際標準比増加、頭痛、深部静脈血栓症及び四肢静脈血栓症であった（各 2 例）。血漿群で複数の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、水分過負荷及び肺水腫（各 5 例）、末梢性浮腫、輸血反応及びうっ血性心不全（各 3 例）並びに心筋虚血、高熱、四肢痛、貧血、呼吸困難及び心室性頻脈（各 2 例）であった。

3003 試験及び 3002 試験の各試験における比較的よくみられた有害事象は、各試験の異なる試験対象患者集団を反映した結果となったが、因果関係が否定できない有害事象はいずれの試験においても少数例のみの発現であり、試験間で特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.4-28　いずれかの群で 2 例以上に発現した、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）

PT[a),b)]	被験者数（%）	
	BE1116 群 (N = 191)	血漿群 (N = 197)
治験薬との因果関係が否定できない全ての事象	18 (9.4)	38 (19.3)
深部静脈血栓症	2 (1.0)	1 (0.5)
虚血性脳卒中	2 (1.0)	0
国際標準比増加	2 (1.0)	0
四肢静脈血栓症	2 (1.0)	0
頭痛	2 (1.0)	0
末梢性浮腫	1 (0.5)	3 (1.5)
水分過負荷	0	5 (2.5)
肺水腫	0	5 (2.5)
輸血反応	0	3 (1.5)
うっ血性心不全	0	3 (1.5)
心筋虚血	0	2 (1.0)
高熱	0	2 (1.0)
四肢痛	0	2 (1.0)
心室性頻脈	0	2 (1.0)
貧血	0	2 (1.0)
呼吸困難	0	2 (1.0)

a) 有害事象は BE1116 群で頻度の高い順に表示した。1 例の被験者につき複数項目の入力を可能とした。
b) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、治験責任医師が治験薬との因果関係を「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断した事象と定義した。因果関係が欠測している有害事象は、「関連あり」と判断した。
引用：5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.3a 改変

3003 試験において重度の有害事象の発現率は、BE1116 群で 17.0%、血漿群で 18.2%であった。2 例以上の被験者に発現した重度の有害事象は、BE1116 群では胃腸出血、急性呼吸不全、貧血、急性腎不全（各 2 例）、血漿群では呼吸不全、肺炎（各 3 例）であった。

3002 試験において重度の有害事象の発現率は、BE1116 群で 20.4%、血漿群で 13.8%であった。2 例以上の被験者に発現した重度の有害事象は、BE1116 群では虚血性脳卒中（3 例）、呼吸不全（2 例）、血漿群ではくも膜下出血、心筋虚血（各 2 例）であった。

3003 試験及び 3002 試験の併合解析において、比較的よくみられた（いずれかの群で 2 例以上に発現）重度の有害事象を表 2.7.4-29 に示す。

重度の有害事象の発現率は、併合解析の BE1116 群で 18.3%、血漿群で 15.7%であった。3 例以上の被験者に発現した重度の有害事象は、BE1116 群では虚血性脳卒中（4 例）並びに急性腎

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

表 2.7.4-29　いずれかの群で 2 例以上に発現した重度の有害事象（3003 試験及び 3002 試験の併合、ITT-S）

PT[a)]	被験者数（%）	
	BE1116 群 (N = 191)	血漿群 (N = 197)
全ての重度の有害事象	35 (18.3)	31 (15.7)
虚血性脳卒中	4 (2.1)	0
呼吸不全	3 (1.6)	4 (2.0)
急性腎不全	3 (1.6)	1 (0.5)
貧血	2 (1.0)	2 (1.0)
急性呼吸不全	2 (1.0)	1 (0.5)
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	2 (1.0)	0
胃腸出血	2 (1.0)	0
肺炎	1 (0.5)	4 (2.0)
うっ血性心不全	1 (0.5)	2 (1.0)
くも膜下出血	0	3 (1.5)
心筋虚血	0	2 (1.0)
敗血症性ショック	0	2 (1.0)

a) 1 つの PT が 1 例の被験者に複数回発現した場合は、関連性がより強い事象の方を集計する。有害事象は BE1116 群で頻度の高い順に表示した。1 例の被験者につき複数項目の入力を可能とした。
引用：5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.4a 改変

有害事象及び重篤な有害事象の発現率を発現時期（投与開始から投与開始後 24 時間まで、投与終了後 24 時間まで、投与開始後 72 時間まで、投与終了後 72 時間まで）別に評価した。併合解析の結果を以下に記載する。

投与開始から投与開始後 24 時間までの有害事象の発現率は、BE1116 群で 38.2%、血漿群で 43.1%であった（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.19a 参照）。これらの有害事象のうち、一部は注入に関連した有害事象であり、それらの SOC 別の発現率は一般・全身障害および投与部位の状態が BE1116 群 4.7%、血漿群 8.6%、傷害、中毒および処置合併症が BE1116 群 2.6%、血漿群 6.6%、心臓障害が BE1116 群 5.8%、血漿群 7.1%であった。これらのうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象の発現率は、BE1116 群（5.8%）と比較して血漿群（15.7%）で高かった（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.23a 参照）。重篤な有害事象の発現率は、BE1116 群（2.6%）と比較して血漿群（4.6%）で高かった（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.21a 参照）。

投与開始から投与終了後 24 時間までの有害事象及び重篤な有害事象の発現率も同程度であり、有害事象については BE1116 群で 38.7%、血漿群で 43.7%（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.25a 参

照)、重篤な有害事象については BE1116 群で 2.6%、血漿群で 4.6%であった（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.27a 参照)。

投与開始から投与開始後 72 時間までの有害事象の発現率は、BE1116 群（50.8%）と血漿群（54.3%）で同程度であった（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.20a 参照)。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現率は、BE1116 群(6.3%)と比較して血漿群(17.8%)で高かった（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.24a 参照)。重篤な有害事象の発現率は、BE1116 群（5.2%）と血漿群（7.1%）で同程度であった（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.22a 参照)。

投与開始から投与終了後 72 時間までの有害事象及び重篤な有害事象の発現率も同程度であり、有害事象については BE1116 群で 50.8%、血漿群で 54.8%（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.26a 参照)、重篤な有害事象については BE1116 群で 5.2%、血漿群で 7.6%であった（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.28a 参照)。

2.7.4.2.1.1.1.3.　　3001 試験

3001 試験でみられた全有害事象を、治験薬との因果関係別に表 2.7.4-30 に示す。

有害事象が 1 件以上発現した被験者は 25 例（58.1%）であった。最も高頻度に発現した有害事象は、創合併症（16.3%)、発熱（11.6%)、悪心（9.3%)、高血圧、不眠症及び嘔吐（各 4.7%）であった。その他の有害事象は全て 1 例（2.3%）のみに発現した。治験責任医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した有害事象は、臨床検査異常（F_{1+2} の増加）と肺塞栓症の 2 件のみであった。25 IU/kg 群では、35 及び 50 IU/kg 群に比べて有害事象の発現率が高かった。

表 2.7.4-30　全有害事象の要約（3001 試験、安全性解析対象集団）

SOC／PT	BE1116 群（N = 43）			
	全ての有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）
有害事象が 1 件以上発現した被験者	67	25 (58.1)	2	2 (4.7)
傷害、中毒および処置合併症	23	8 (18.6)	0	0
創合併症	22	7 (16.3)	0	0
処置合併症	1	1 (2.3)	0	0
胃腸障害	9	6 (14.0)	0	0
悪心	4	4 (9.3)	0	0
嘔吐	2	2 (4.7)	0	0
腹痛	1	1 (2.3)	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1	1 (2.3)	0	0
胃酸過多	1	1 (2.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8	7 (16.3)	0	0
発熱	5	5 (11.6)	0	0
心臓死	1	1 (2.3)	0	0
胸痛	1	1 (2.3)	0	0
末梢性浮腫	1	1 (2.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	6 (14.0)	1	1 (2.3)
急性呼吸不全	1	1 (2.3)	0	0
咳嗽	1	1 (2.3)	0	0
しゃっくり	1	1 (2.3)	0	0
胸水	1	1 (2.3)	0	0
肺塞栓症	1	1 (2.3)	1	1 (2.3)
気管障害	1	1 (2.3)	0	0
精神障害	4	2 (4.7)	0	0
不眠症	3	2 (4.7)	0	0
不安	1	1 (2.3)	0	0
感染症および寄生虫症	3	3 (7.0)	0	0
感染性胸水	1	1 (2.3)	0	0
喉頭炎	1	1 (2.3)	0	0

表 2.7.4-30　全有害事象の要約（3001 試験、安全性解析対象集団）（続き）

SOC／PT	BE1116 群（N = 43）			
	全ての有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	件数	被験者数（%）	件数	被験者数（%）
肺感染	1	1 (2.3)	0	0
臨床検査	3	1 (2.3)	1	1 (2.3)
ヘマトクリット減少	1	1 (2.3)	0	0
ヘモグロビン減少	1	1 (2.3)	0	0
臨床検査異常	1	1 (2.3)	1	1 (2.3)
血管障害	3	3 (7.0)	0	0
高血圧	2	2 (4.7)	0	0
末梢血管塞栓症	1	1 (2.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	2 (4.7)	0	0
背部痛	1	1 (2.3)	0	0
四肢痛	1	1 (2.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	1	1 (2.3)	0	0
貧血	1	1 (2.3)	0	0
心臓障害	1	1 (2.3)	0	0
狭心症	1	1 (2.3)	0	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	1 (2.3)	0	0
胃癌	1	1 (2.3)	0	0
神経系障害	1	1 (2.3)	0	0
大脳動脈塞栓症	1	1 (2.3)	0	0
腎および尿路障害	1	1 (2.3)	0	0
急性腎不全	1	1 (2.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	1 (2.3)	0	0
そう痒症	1	1 (2.3)	0	0

複数の事象を発現した被験者も含まれる。有害事象は MedDRA バージョン 9.1 を用いてコーディングし、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて日本語化した。
治験薬投与後に発現した有害事象のみを含めた。
因果関係が否定できない有害事象は、治験責任医師により少なくとも「関連あるかもしれない」と判断されたもの（「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「不明」）とした。
有害事象の観察期間は、被験者の同意取得時から初回ウイルス安全性追跡調査の検査実施時（Day 8～11）までとした。

2.7.4.2.1.1.1.4.　1001 試験

Day 7 に鼻咽頭炎が 1 件発現した。この有害事象は軽度、非重篤で、治験責任医師により BE1116 と「関連なし」と判断され、数日で回復した。これ以外に有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.1.2.　参考資料

202KO 試験では有害事象は発現しなかった。201KO 試験、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験で発現した有害事象について、以下に記載する。

201KO 試験

肝疾患集団の 7 例に 7 件の有害事象が発現し、VKA 集団では有害事象は発現しなかった。7 例のうち 2 例に肝不全及び敗血症性ショックの重篤な有害事象が発現した。この 2 例の転帰は死亡であり、原因はいずれも基礎疾患であった。その他の有害事象は A 型肝炎（3 例）、臨床検査異常及び嘔吐（各 1 例）であった。嘔吐は BE1116 と「関連あるかもしれない」と判断され、その他の有害事象は全て BE1116 と「関連なし」と判断された。

Preston 2002 試験

BE1116 が投与されたいずれの被験者にも、播種性血管内凝固の臨床的なエビデンスはなかった。血栓性脳卒中が 1 例に発現した。死亡例については 2.7.4.2.1.2.2 項に記載する。

Evans 2001 試験

血小板減少症が 2 例に発現したが、播種性血管内凝固のエビデンスはなかった。入院時、これらの被験者の血小板数は 145 及び 151 × 10^9/L であり、それぞれ 81 及び 110 × 10^9/L に減少していた。入院時に 2 例で ALT 値が異常であった。そのうちの 1 例でその後、肝転移を伴う直腸癌があることが判明し、重篤な有害事象として報告された。これら以外に有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.2.　死亡

2.7.4.2.1.2.1.　評価資料

2.7.4.2.1.2.1.1.　3004 試験

3004 試験において Day 45 来院（許容期間：Day 43～47）までに死亡した被験者の一覧を表 2.7.4-31 に示す。

3004 試験では、死亡は認められなかった。

表 2.7.4-31　死亡した被験者の一覧（3004 試験、安全性解析対象集団）

被験者群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
該当例なし											

死亡した被験者について、発現した全ての有害事象を一覧に示した。
有害事象は MedDRA バージョン 17.1 の SOC 及び PT に分類し、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて日本語化した。
有害事象の観察期間は、非重篤な有害事象については Day 14 来院（許容期間 : Day 12～16）まで、重篤な有害事象については Day 45 来院（許容期間 : Day 43～47）までとした。

2.7.4.2.1.2.1.2.　3003 試験及び 3002 試験

3003 試験及び 3002 試験でみられた死亡例について、試験ごとの結果及び併合解析の結果を以下に記載する。

3003 試験

3003 試験において、Day 45 までに死亡した被験者の一覧を表 2.7.4-32 に示す。

治験薬の投与開始から Day 45 までに 11 例が死亡し、内訳は BE1116 群が 3 例（3.4%）、血漿群が 8 例（9.1%）であった（死亡率の差 : –5.7%、95%信頼区間［CI］: –14.6～2.7%）（表 2.7.4-34 参照）。急性心筋梗塞を発現した後、Day 8 に死亡した血漿群の 1 例の死亡は、治験責任医師により「関連なし」と判断されたが、SAB により TEE であり、血漿の投与と「関連あるかもしれない」と判断された。残りの死亡例は、様々な SOC の TEE 以外の事象を発現後に死亡し、死因は基礎疾患に起因するものと考えられた。併存疾患の重症度が高い被験者及び高齢の被験者が多かったことを除き、死亡例に共通する特徴はほとんどなかった。これらの所見は、VKA 療法の速やかな是正を必要とする被験者集団の特徴と一致していた。死亡率、死亡時期又は用量反応性に一定の傾向は認められなかった。ほとんどの死亡は明らかに基礎疾患によるものと考えられた。

表 2.7.4-32　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3003 試験、ITT-S）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
BE1116 群	502303	6[redacted]歳／女性／白人	1755 IU／27 IU/kg	大静脈損傷	3	不明	関連なし	重度	重篤	該当なし、20[redacted] に手術：開腹、下大静脈穿孔の縫合、後腹膜ドレナージ	未回復
				急性腎不全	5	不明	関連なし	重度	重篤	該当なし、20[redacted] の 14:30 より持続的低流量静脈血液濾過	未回復
				胃腸出血	6	不明	関連なし	重度	重篤	該当なし、20[redacted] の 22:00 より胃内視鏡検査、内視鏡的止血術	未回復
				腸閉塞	6	1.6 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし、挿管、20[redacted] の 10:40 より機械的人工換気	死亡

表 2.7.4-32　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3003 試験、ITT-S）（続き）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
BE1116 群	52303	6[redacted]歳／女性／白人	2012 IU／27 IU/kg	肺癌第 4 期、細胞タイプ不明		不明	関連なし	重度	重篤	該当なし、ホスピスケア	死亡
				関節痛	2	1.9 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				錯乱状態	2	7.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				肝腫瘤	2	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
				末梢性浮腫	2	4.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				背部痛	3	10.5 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				注入部位血管外漏出	3	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、右前腕の末梢静脈に新規挿入	回復
				嘔吐	3	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				幻覚	6	11.5 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				胸水	6	21 日間	関連なし	重度	非重篤	該当なし、20[redacted]の 8:20 に PleurX カテーテル留置	回復
BE1116 群	901301	8[redacted]歳／女性／白人	2160 IU／27 IU/kg	心肺不全	48	0.0 時間	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
BE1116 群	902304	7[redacted]歳／男性／白人	2160 IU／27 IU/kg	貧血	5	不明	関連なし	重度	非重篤	該当なし	未回復
				胃腸出血	6	5.5 時間	関連なし	重度	重篤	該当なし、心肺蘇生法、心	死亡

表 2.7.4-32　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3003 試験、ITT-S）（続き）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
										臓マッサージ	
血漿群	113301	7[redacted]歳／男性／白人	850 mL／8.95 mL/kg	死亡	17	1 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
血漿群	13308	9[redacted]歳／女性／白人	635 mL／10 mL/kg	肺塞栓症		不明	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
				消化不良	2	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				低カルシウム血症	2	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				低ナトリウム血症	2	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				頻脈	2	6.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				錯乱状態	4	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				譫妄	4	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				外陰部出血	4	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				失見当識	5	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				労作性呼吸困難	5	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				性器浮腫	5	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				末梢性浮腫	5	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				無気肺	6	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、インセンティブ・スパイロメーター	不明

表 2.7.4-32　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3003 試験、ITT-S）（続き）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
				ラ音	6	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、ベッドサイドでのインセンティブ・スパイロメーター	不明
				嘔吐	6	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				便秘	8	9 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				悪心	8	3.9 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				低酸素症	9	0.8 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、非再呼吸式マスク 12 L/分、高ファウラー位	回復
				頚静脈拡張	9	8 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				ラ音	9	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				急性呼吸窮迫症候群	10	2 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
血漿群	204303	6[redacted]歳／男性／白人	1000 mL／10.53 mL/kg	呼吸不全	2	不明	関連なし	重度	重篤	該当なし、気管挿管、機械的人工換気	未回復
				高ナトリウム血症	6	6 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				肺炎	9	不明	関連なし	重度	重篤	該当なし、運動療法、噴霧剤	未回復

表 2.7.4-32　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3003 試験、ITT-S）（続き）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
				褥瘡性潰瘍	13	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、理学療法、グリースの局所投与	未回復
				心停止	18	0.5 時間	関連なし	重度	重篤	該当なし、胸部圧迫	死亡
血漿群	204308	7[redacted]歳／女性／白人	1020 mL／15 mL/kg	膣膿瘍		不明	関連なし	中等度	非重篤	該当なし、外科的処置、ドレナージ	回復、後遺症あり
				貧血	2	7.8 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				昏睡	5	1.8 日間	関連なし	軽度	重篤	該当なし	回復
				全身性強直性間代性発作	5	2.9 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				呼吸不全	5	不明	関連なし	重度	重篤	該当なし、気管内挿管、挿管、機械的人工換気	未回復
				敗血症	5	不明	関連なし	中等度	重篤	該当なし	未回復
				ショック	5	2.4 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし	回復
				肺炎	12	不明	関連なし	重度	重篤	該当なし、運動療法、噴霧剤	未回復
				敗血症性シ	21	18.2 時間	関連なし	重度	重篤	該当なし、心肺蘇生法（胸	死亡

表 2.7.4-32　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3003 試験、ITT-S）（続き）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
				ショック						部圧迫）	
血漿群	204314	7[redacted]歳／男性／白人	600 mL／10 mL/kg	低血圧	1	2.8 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				気管支肺炎	3	3.0 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし、運動療法	死亡
				呼吸不全	5	1.3 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし、機械的人工換気	死亡
				敗血症	5	1.3 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
血漿群	30306	6[redacted]歳／男性／白人	815 mL／10 mL/kg	急性肺水腫	2	1.4 日間	関連あり	中等度	重篤	該当なし	回復
				咳嗽	3	2 日間	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当なし、胸部 X 線を依頼	回復
				心室性頻脈	3	1 日間	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	該当なし	回復
				急性心筋梗塞	5	2.8 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
				切開部位痛	5	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
				悪心	6	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
血漿群	314311	6[redacted]歳／女性／白人	650 mL／10.08 mL/kg	腫瘍出血	40	14.2 時間	関連なし	重度	重篤	該当なし、人工換気	死亡
血漿群	5301	8[redacted]歳／女性／白人	600 mL／10.73 mL/kg	血中クレアチニン増加	2	4.1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				塞栓性脳梗	2	17.8 時間	関連あるかもしれ	中等度	重篤	該当なし	回復、後遺症

表 2.7.4-32　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3003 試験、ITT-S）（続き）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
				塞			ない				あり
				頻脈性不整脈	2	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
				不安定血圧	3	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
				うっ血性心不全	4	10 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
				嚥下障害	4	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、必要栄養を補給するため栄養管挿入	未回復
				低酸素症	4	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、酸素需要量及び呼吸間隔の変動のため BiPAP 開始	未回復
				肺水腫	4	7.6 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				末梢性浮腫	5	6.4 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復

有害事象は MedDRA バージョン 12.0 を用いてコーディングし、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて日本語化した。
有害事象は治験薬投与後に発現又は悪化したものとした。有害事象の観察期間は、非重篤な有害事象については Day 10 来院（許容期間：Day 7～11）まで、重篤な有害事象については Day 45 来院（許容期間：Day 43～51）までとした。
BE1116 の投与量は血液凝固第 IX 因子の IU（及び IU/kg）で表示した。
血漿の投与量は mL（及び mL/kg）で表示した。

3002 試験

3002 試験において、Day 45 までに死亡した被験者の一覧を表 2.7.4-33 に示す。

治験薬の投与開始から Day 45 までに 15 例が死亡し、内訳は BE1116 群が 10 例（9.7%）、血漿群が 5 例（4.6%）であった。死亡率の差は 5.1%（95% CI：–2.7～13.5%）であり、統計学的に有意ではなかった（表 2.7.4-34 参照）。Day 30 の時点での死亡率は投与群間で同程度であった。BE1116 群の死亡例 10 例のうち、4 例は Day 30 以降に死亡した。1 例の死亡（Day 7、突然死）が、盲検化された SAB により BE1116 の投与と「関連あるかもしれない」と判断されたが、治験責任医師は「関連なし」と判断した。血漿群では、治験責任医師又は SAB により因果関係が否定できないと判断された死亡例は認められなかった。併存疾患の重症度が高い被験者、高齢の被験者（死亡した 15 例中 13 例が 65 歳以上、9 例が 75 歳以上）及び緩和ケア開始後に死亡した被験者（BE1116 群の 10 例中 8 例、血漿群の 5 例中 4 例）が多かったことを除き、死亡例に共通する特徴はほとんどなかった。これらの所見は、VKA 療法の速やかな是正を必要とする被験者集団の特徴と一致していた。ほとんどの死亡例が、様々な SOC の TEE 以外の事象を発現後に死亡し、死因は明らかに基礎疾患によるものと考えられた。死亡率、死亡時期又は用量反応性に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-33　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3002 試験、ITT-S）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
BE1116 群	101007	5[redacted]歳／男性／白人	1820 IU／28 IU/kg	突然死	7	1 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	死亡
BE1116 群	11002	7[redacted]歳／男性／白人	3920 IU／38.81 IU/kg	胸痛	3	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				皮膚潰瘍	4	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				末梢血管障害	5	3 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	回復
				肝酵素上昇	6	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				血中カリウム減少	10	1.7 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				呼吸困難	10	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				呼吸不全	28	6 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、BiPAP	死亡
BE1116 群	13003	8[redacted]歳／女性／白人	2559 IU／46.96 IU/kg	頭蓋内出血	1	1.9 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、迅速気管挿管	死亡
				発熱	1	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				呼吸不全	1	不明	関連なし	重度	非重篤	投与変更なし、挿管	未回復
BE1116 群	2003	8[redacted]歳／男性／白人	3360 IU／38.62 IU/kg	虚血性脳卒中	43	4 日間	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与変更なし、入院	死亡

表 2.7.4-33　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3002 試験、ITT-S）（続き）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
BE1116 群	21001	7[redacted]歳／男性／黒人又はアフリカ系アメリカ人	2800 IU／56 IU/kg	尿量減少	1	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	未回復
				痙攣発作	2	0.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				痙攣発作	2	0.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				発熱	2	4.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				皮膚障害	2	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				末梢性浮腫	3	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	未回復
				心不全	4	2 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	死亡
BE1116 群	29001	7[redacted]歳／女性／白人	1568 IU／28 IU/kg	高マグネシウム血症	2	3.5 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				高リン酸塩血症	2	3.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				精神状態変化	2	4.9 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし、酸素、鎮痛薬の中止	回復
				腎不全	2	7.1 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				低血糖症	3	1.3 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				低ナトリウム血症	3	17.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				強心剤濃度増加	4	4.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、ジゴキシンの中止	回復

表 2.7.4-33　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3002 試験、ITT-S）（続き）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
				呼吸不全	5	5.0 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし、BiPAP マスク	回復
				低カルシウム血症	6	7.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				尿路感染	6	17.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				肺癌第４期、細胞タイプ不明	21	13.4 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	死亡
BE1116 群	30034	6[redacted]歳／女性／白人	4312 IU／57.49 IU/kg	肝機能検査異常	1	10.1 日間	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				医療機器関連の血栓症	2	20.8 時間	関連あり	中等度	非重篤	投与変更なし、血液透析用カテーテル留置	回復
				低血圧	3	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	未回復
				運動性低下	4	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				ブドウ球菌性敗血症	4	23 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	死亡

表 2.7.4-33　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3002 試験、ITT-S）（続き）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
BE1116 群	43004	8[redacted]歳／女性／白人	1733 IU／27.04 IU/kg	不安	1	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	未回復
				第 7 脳神経麻痺	2	3 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				関節痛	3	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし、手首スプリント	未回復
				低リン酸血症	3	3.0 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				代謝性アシドーシス	3	6.6 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				骨嚢腫	4	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし、手首スプリント	未回復
				挫傷	4	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				腓骨神経麻痺	4	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				便秘	5	1.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				胃ポリープ	5	0.3 時間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし、大腸内視鏡検査	回復
				胃炎	5	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	未回復
				皮膚変色	5	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				高カリウム血	8	1.5 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復

表 2.7.4-33　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3002 試験、ITT-S）（続き）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
				症							
				心筋梗塞	38	1 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	死亡
BE1116 群	46002	5[redacted]歳／女性／白人	3360 IU／54.37 IU/kg	腹痛	2	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、カテーテル抜去	回復
				口腔内痛	3	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				激越	5	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				頭痛	10	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				心肺停止	31	0.8 時間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、心肺蘇生法	死亡
BE1116 群	46005	8[redacted]歳／女性／白人	2430 IU／53.52 IU/kg	膵癌	3	28 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、酸素	死亡
				背部痛	4	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				不眠症	4	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
BE1116 群	52016	7[redacted]歳／女性／白人	1547 IU／27 IU/kg	低換気		不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				高ナトリウム血症	3	1.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				裂傷	5	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				急性腎不全	25	5 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	死亡
血漿群	3002	8[redacted]歳／男性／白人	1266 mL／16.11 mL/kg	呼吸困難	2	5.0 時間	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与変更なし	回復

表 2.7.4-33　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3002 試験、ITT-S）（続き）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
				肝酵素上昇	2	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				血中カリウム減少	4	1.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				便秘	4	1.9 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				遠隔転移を伴う肺癌	6	2 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	死亡
血漿群	39002	8[redacted]歳／女性／黒人又はアフリカ系アメリカ人	1005 mL／15.02 mL/kg	低血圧	4	16.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				褥瘡性潰瘍	5	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、CombiDERM ドレッシング	未回復
				凝固亢進	5	1.4 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				敗血症性ショック	5	9.4 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、挿管	死亡
				高血糖	6	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				下痢	9	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、Flexi-Seal	未回復
				高カリウム血症	11	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				低血圧	11	2.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復

表 2.7.4-33　Day 45 までに死亡した被験者の一覧（3002 試験、ITT-S）（続き）

投与群	被験者番号	年齢／性別／人種	投与量／体重あたりの投与量	有害事象名（PT）	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
				肝転移	11	不明	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	未回復
				末梢性虚血	12	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				肺炎	13	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
血漿群	46003	7[redacted]歳／女性／白人	940 mL／15.02 mL/kg	メレナ	2	0.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				錯乱状態	6	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				肝不全	23	2 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	死亡
血漿群	601003	8[redacted]歳／女性／白人	660 mL／12 mL/kg	出血性貧血	2	4.5 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、心肺蘇生法	死亡
血漿群	9001	8[redacted]歳／女性／白人	675 mL／14.27 mL/kg	ヘマトクリット減少	1	2.6 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				ヘモグロビン減少	1	2.6 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				感染	3	1.8 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、人工呼吸器	死亡

有害事象は MedDRA バージョン 12.0 を用いてコーディングし、MedDRA/J バージョン 18.0 を用いて日本語化した。
有害事象は治験薬投与後に発現又は悪化したものとした。有害事象の観察期間は、非重篤な有害事象については Day 10 来院（許容期間：Day 7～11）まで、重篤な有害事象については Day 45 来院（許容期間：Day 43～51）までとした。
BE1116 の投与量は血液凝固第 IX 因子の IU（及び IU/kg）で表示した。
血漿の投与量は mL（及び mL/kg）で表示した。

併合解析

3003 試験、3002 試験及び併合解析において、Day 45 までに死亡した被験者の要約を表 2.7.4-34 に示す。

Day 45 までに BE1116 群の 13 例（6.8%）及び血漿群の 13 例（6.6%）が死亡した。死亡率の差は 0.2%（95% CI：−5.3～5.8%）であり、統計学的に有意ではなかった。

死亡に至った有害事象の内訳は、BE1116 群では肺癌第 4 期、細胞タイプ不明（2 件）並びに心不全、心肺停止、心筋梗塞、腸閉塞、突然死、ブドウ球菌性敗血症、膵癌、頭蓋内出血、急性腎不全、呼吸不全及び胃腸出血（各 1 件）であった。血漿群では敗血症性ショック（2 件）並びに出血性貧血、急性心筋梗塞、心停止、うっ血性心不全、死亡、肝不全、感染、遠隔転移を伴う肺癌、腫瘍出血、肺塞栓症、気管支肺炎、敗血症及び呼吸不全（各 1 件）であった。

盲検化されていない治験責任医師により、全ての死亡は治験薬との因果関係が否定された。盲検化された SAB は、投与後 Day 45 までに起こった死亡の 26 件中 24 件（92.3%）について治験薬と「関連なし」と判断し、BE1116 群及び血漿群の各 1 件の死亡について治験薬と「関連あるかもしれない」と判断した。詳細を以下に示す。

- 3003 試験の Day 8 に心臓死した血漿群の被験者 030306 の死亡は、治験責任医師により「関連なし」と判断されたが、当該被験者は Day 5 に急性心筋梗塞を発現していたことから、SAB は本死亡を TEE であり、当該治験薬の血漿と「関連あるかもしれない」と判断した。
- 3002 試験の突然死により Day7 に死亡した BE1116 群の被験者 101007 の死亡は、治験責任医師により BE1116 と「関連なし」と判断されたが、SAB は死因が不明であること及び事象の発現時期から、BE1116 と「関連あるかもしれない」と判定した。

投与後 72 時間以内に死亡した被験者は、3002 試験の BE1116 群の 1 例（0.5%）のみであった。当該被験者は Day 3 に転倒を原因とする頭蓋内出血により死亡した。治験責任医師と SAB の両者は本事象を BE1116 と「関連なし」と判断した。血漿群では投与後 72 時間以内に死亡した被験者はいなかった。

表 2.7.4-34　Day 45（Day 45 を含む）までの死亡例（3003 試験、3002 試験及び両試験の併合、ITT-S）

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

a) この表に含まれていない 2 例が、試験を終了した後に死亡した（3002 試験の Day 46 に死亡した BE1116 群の被験者 002003 及び 3003 試験の Day 48 に死亡した BE1116 群の被験者 901301）。
b) 割合の差については、Newcombe-Wilson の連続性補正に伴う信頼区間を表示した。
引用 : 5.3.5.1.2.1 項、Table 49、5.3.5.1.1.1 項、Table 52、Appendix 16.2.7-2.1、5.3.5.3.3-2 項、Additional analyses Table 14.3.1-47 改変

死亡率及び死因は、被験者集団が高齢であり、加齢に伴う併存疾患が認められたことと一致しており、それ以外に死亡例に共通する特徴はほとんどなかった。いずれの所見も VKA 療法の速やかな是正を必要とする被験者集団の特徴と一致していた。

死亡率、SOC 分類、時期又は用量反応に一定の傾向はなかった。ほとんどの死亡例は、明らかに基礎疾患及び症状に起因していると判断することが可能であった。

なお、試験終了後（Day 46 以降）に 2 例が死亡した。詳細を以下に示す。

- 3003 試験の Day 47 に心肺不全を発現した BE1116 群の 1 例（被験者 901301）が、Day 48 に死亡した。治験責任医師と SAB の両者は心肺不全を治験薬投与と「関連なし」と判断した。
- 3002 試験の Day 43 に重篤な有害事象である虚血性脳卒中を発現した 1 例（被験者 002003）が、3 日後の Day 46 に死亡した。治験責任医師は虚血性脳卒中を BE1116 と「関連あるかもしれない」と判断したが、SAB は虚血性脳卒中及びその後の死亡を BE1116 と「関連なし」と判断した。