2.7.4.2.1.2.1.3.　3001 試験

3001 試験において、有害事象の観察期間中（同意取得時から Day 8～11 の初回ウイルス安全性追跡調査実施時までと定義）に死亡した被験者の一覧を表 2.7.4-35 に示す。

3 例が有害事象の観察期間中に死亡した。内訳は肺塞栓症の 1 例、心臓死の 1 例並びに急性呼吸不全、腎不全及び感染性胸水の 1 例であった。治験責任医師は 1 例（被験者 1204、肺塞栓症）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。肺塞栓症は治験薬投与後に別途投与した BE1116 の市販製剤（1500 IU）投与後に発現した。この投与は治験実施計画書で許可していないものであった。

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）

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
25 IU/kg	3302	7[redacted]歳／男性／白人	1750 IU／26.92 IU/kg	心臓死	2	5.3 日間	関連なし	重度	重篤	なし	死亡
				気管障害	2	5.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	なし	死亡
25 IU/kg	8102	7[redacted]歳／女性／白人	2500 IU／25 IU/kg	悪心	1	2.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	なし、薬物療法	回復、後遺症なし
				嘔吐	1	2.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	なし、薬物療法	回復、後遺症なし
				急性呼吸不全	2	2.0 日間	関連なし	重度	重篤	なし、酸素マスク	死亡
				背部痛	2	24.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	なし、薬物療法	回復、後遺症なし
				感染性胸水	2	2.0 日間	関連なし	重度	重篤	なし、蓄膿ドレナージ、酸素マスク	死亡
				急性腎不全	2	2.0 日間	関連なし	重度	重篤	なし、酸素マスク	死亡
				腹痛	3	24.0 時間	関連なし	中等度	非重篤	なし、薬物療法	不明
50 IU/kg	1204	7[redacted]歳／男性／白人	3500 IU／51.47 IU/kg	肺塞栓症	5	1.3 時間	関連あるかもしれない	重度	重篤	なし	死亡

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。
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。
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。

2.7.4.2.1.2.1.4.　1001 試験

1001 試験では、死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.2.　参考資料

202KO 試験及び Evans 2001 試験では、死亡は認められなかった。201KO 試験では 2 例、Preston 2002 試験では 8 例が死亡した。詳細を以下に記載する。

201KO 試験

肝疾患集団において、2 件の重篤な有害事象（肝不全及び敗血症性ショック）が各 1 例に発現し、転帰はいずれも死亡であった。いずれも基礎疾患が原因で重篤な有害事象を発現したものであり、治験薬投与と「関連なし」と判断された。

Preston 2002 試験

BE1116 投与後 7 日以内に 8 例が死亡した。本試験の大部分の被験者は、入院時に高齢かつ重度の疾患があった。1 例に血栓性脳卒中が発現した。この被験者は重度の末梢血管疾患、敗血症、腎不全及び心不全を呈し、BE1116 の投与を受けてから 48 時間後に血栓性脳卒中により死亡した。この被験者は重度の動脈血栓性の末梢血管疾患に対して緊急の下肢切断を行うために BE1116 の投与を実施していたことから、重大な脳血管疾患の合併があった可能性が高い。BE1116 がこの被験者の死亡の寄与因子であった可能性は否定できなかったが、被験者は重度の動脈血栓性の末梢血管性疾患、重度の敗血症、腎不全及び心不全も合併していた。投与後 7 日以内にその他の動脈血栓性血管性事象及び静脈血栓性血管性事象の発現はなかった（5.3.5.2.4 項、4.2 章参照）。残りの 7 例中 3 例で剖検を実施したが、動脈又は静脈 TEE は認められなかった。死亡した被験者の簡潔な叙述を以下に示す。

- 7[redacted]歳男性は 3 日来の重度の腹痛により入院した。救急車で心停止が 2 回起こり、救急外来で更に 1 回の心停止が起こった。被験者の病状は極めて悪く、血圧は 71/38 mmHg であった。腹部コンピューター断層撮影（CT）スキャンにて急性膵炎が認められ、PT-INR は 7.7 であった。被験者の状態は悪化し続け、被験者は入院 5 時間後に急性膵炎により死亡した。この被験者の死亡は BE1116 の投与と因果関係がないと判断された。
- 6[redacted]歳男性は、大動脈及び僧帽弁置換術を受けた 4 週間後に息切れと嗜眠により入院した。入院から 5 日後に悪寒を伴う発熱が認められた。血液培養にてブドウ球菌性敗血症が確認された。抗生物質及びその他の支持療法は奏効せず、重症管理室において急性の神経学的増悪が認められた。PT-INR は 11.0 であり、これは BE1116 により是正された。被験者は回復せず、約 24 時間後に死亡した。死因はブドウ球菌性敗血症及び心臓弁疾患（手術済み）と確認された。この被験者の死亡は BE1116 の投与と因果関係がないと判断された。

- 7[redacted]歳女性は人工心臓弁植え込み患者であり、転倒・転落後の頭部損傷及び関節血症により入院した。被験者の状態は PT-INR の是正後に安定化した。2 日後に非収縮性の心停止が起こり、被験者は死亡した。剖検にて重度の冠血管アテロームと慢性的な瘢痕を伴う心筋が確認された。急性の動脈又は静脈血栓塞栓症のエビデンスはなかった。この被験者の死亡は BE1116 の投与と因果関係がないと判断された。
- 8[redacted]歳男性は、広範囲の十二指腸潰瘍に起因する重度の胃腸出血により入院した。被験者は急性腎不全の指摘を受けた。PT-INR の是正に成功し、蘇生法を試みたにもかかわらず、被験者は入院から 2 日後に急性腎不全により死亡した。この被験者の死亡は BE1116 の投与と因果関係がないと判断された。
- 被験者（年齢不明）は BE1116 の投与を受けた 48 時間後に血栓性脳卒中により死亡した。この被験者は重度の動脈血栓性の末梢血管疾患に対して緊急の下肢切断を行うために BE1116 の投与を実施していたことから、重大な脳血管疾患の合併があったことが強く示唆される。投与の時点で、被験者には重度の敗血症、心不全及び腎不全が認められた。この被験者において BE1116 が寄与因子である可能性は存在するが、被験者は緊急の下肢切断を要する重度の動脈血栓性血管性疾患、重度の敗血症、心不全及び腎不全も合併していた。
- 7[redacted]歳女性は意識不明の状態で入院した。被験者は心房細動に対してワルファリンの投与を受けており、頭部損傷を負った約 1 週間後の朝、ベッドで意識不明の状態で発見され、同日に入院した。CT スキャンにて大きな硬膜下血腫が確認され、神経外科医はこの血腫について脳神経外科処置の適応ではないと判断した。ワルファリンの投与を中止し、その作用は BE1116 により是正された。被験者は 3 日後に死亡した。剖検にて、動脈又は静脈血栓塞栓症のエビデンスはなかった。この被験者の死亡は BE1116 の投与と因果関係がないと判断された。
- 7[redacted]歳男性は頚動脈内膜剥離術を受けた。術後、ワルファリンで血液凝固を完全に抑制している間、重度の高血圧が発現し、大量の脳内出血が起こった。PT-INR の急速な是正にもかかわらず、被験者の状態は悪化し、被験者は初回の脳内出血から 4 日後に死亡した。この被験者の死亡は BE1116 の投与と因果関係がないと判断された。
- 7[redacted]歳女性は背部痛と血尿にて入院した。被験者は大動脈及び僧帽弁置換に対してワルファリンの投与を受けていた。入院時、PT-INR は 11.1、ヘモグロビンは 8.6 g/dL であった。後腹膜出血が疑われ、BE1116 を投与された。被験者は入院 4 日後にうっ血性心不全により死亡した。剖検にて、動脈又は静脈血栓塞栓症のエビデンスはなかった。この被験者の死亡は BE1116 の投与と因果関係がないと判断された。

2.7.4.2.1.3.　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1.　評価資料

2.7.4.2.1.3.1.1.　3004 試験

3004 試験において Day 45 来院（許容期間：Day 43～47）までに重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4-36 に示す。

重篤な有害事象は 5 例（出血群 2 例、手術群 3 例）に計 9 件発現した。内訳は、出血群の 2 例に 2 件（硬膜下血腫、器質化肺炎）、手術群の 3 例に 7 件（ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症［報告用語：偽痛風］、心房血栓症［報告用語：左心耳血栓］、高炭酸ガス血症、麻痺性イレウス、気胸、脾臓梗塞、敗血症）であった。重症度の内訳は、軽度が 3 件、中等度が 4 件、重度が 2 件であった。これらの重篤な有害事象のうち、手術群でみられた 2 件（心房血栓症［報告用語：左心耳血栓］及び脾臓梗塞、いずれも軽度）は治験責任医師により治験薬と「関連あり」と判断された。7 件の重篤な有害事象の試験完了時の転帰は「回復」又は「軽快」であったが、2 件（心房血栓症［報告用語：左心耳血栓］及び脾臓梗塞）の転帰は「不明」であった。治験責任医師は、臨床的重要性がないことから、これら 2 件の追跡調査は不要と判断した。

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）

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
出血群	3920069-0401	9[redacted]歳／男性／日本人	1550 IU／25 IU/kg	硬膜下血腫	42		関連しない	重度	重篤	該当なし	軽快
出血群	3920070-0501	8[redacted]歳／男性／日本人	3650 IU／50 IU/kg	器質化肺炎	16		関連しない	中等度	重篤	該当なし	軽快
手術群	3920070-0502	8[redacted]歳／女性／日本人	1750 IU／25 IU/kg	低マグネシウム血症	2	5 日間	関連しない	軽度	非重篤	該当なし	回復
				心房血栓症	4		関連する	軽度	重篤	該当なし	不明
				呼吸困難	4	3 日間	関連しない	軽度	非重篤	該当なし	回復
				ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	5	9 日間	関連しない	軽度	重篤	該当なし	回復
				低血圧	5	2 日間	関連しない	中等度	非重篤	該当なし	回復
手術群	3920070-0503	7[redacted]歳／女性／日本人	1085 IU／35 IU/kg	高炭酸ガス血症	1	1 日間	関連しない	重度	重篤	該当なし	回復
				副腎機能不全	2	6 日間	関連しない	中等度	非重篤	該当なし	回復
				低体温	2	2 日間	関連しない	中等度	非重篤	該当なし	回復
				気胸	2	33 日間	関連しない	中等度	重篤	該当なし	回復
				ジスキネジア	3	3 日間	関連しない	軽度	非重篤	該当なし	回復
				麻痺性イレウス	3	4 日間	関連しない	中等度	重篤	該当なし	回復
				脾臓梗塞	3		関連する	軽度	重篤	該当なし	不明
				クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	4	6 日間	関連しない	中等度	非重篤	該当なし	回復
				低リン酸血症	4	8 日間	関連しない	軽度	非重篤	該当なし	回復
				呼吸性アシドーシス	9		関連しない	軽度	非重篤	該当なし	軽快
				尿路感染	14	7 日間	関連しない	中等度	非重篤	該当なし	回復
				口腔ヘルペス	15	5 日間	関連しない	軽度	非重篤	該当なし	回復
手術群	3920075-1001	7[redacted]歳／男性／日本人	1500 IU／25 IU/kg	敗血症	9	6 日間	関連しない	中等度	重篤	該当なし	回復
				口腔ヘルペス	14	12 日間	関連しない	軽度	非重篤	該当なし	回復

死亡以外の重篤な有害事象を発現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。
転帰が不明の事象は、治験責任／分担医師により追跡調査は必要ないと判断されたためであった。

2.7.4.2.1.3.1.2.　3003 試験及び 3002 試験

3003 試験及び 3002 試験で発現した重篤な有害事象について、試験ごとの結果及び併合解析の結果を以下に記載する。

3003 試験

3003 試験において 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を表 2.7.4-37 に示す。なお、Day 45 までに死亡した被験者の一覧は表 2.7.4-32 に示した。

重篤な有害事象の発現率は、BE1116 群（22 例、25.0%）と血漿群（23 例、26.1%）で同程度であった（表 2.7.4-23 参照）。いずれかの投与群で複数の被験者に発現した重篤な有害事象は、胃腸出血（BE1116 群、3 例）、上部消化管出血、急性腎不全及び貧血（BE1116 群、各 2 例）、呼吸不全及び肺炎（血漿群、各 3 例）、急性心筋梗塞及び敗血症（血漿群、各 2 例）であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、BE1116 群の 3 例（虚血性脳卒中、深部静脈血栓症並びに血栓症及び末梢静脈疾患）及び血漿群の 3 例（塞栓性脳梗塞、深部静脈血栓症及び急性肺水腫）に発現した。

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）

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	13306	9[redacted]歳／女性／白人	1593 IU／27 IU/kg	食欲減退		不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
				無気肺	4	1 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし、酸素補給	回復
				激越	5	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				低カリウム血症	5	2.1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				便秘	6	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				紅斑	7	29 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、2 時間毎の体位変更	回復
				末梢性浮腫	7	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、枕による四肢の持ち上げ	未回復
				湿性咳嗽	7	29 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				貧血	35	3.8 日間	関連なし	軽度	重篤	該当なし	回復
				尿路感染	35	10 日間	関連なし	軽度	重篤	該当なし	回復
BE1116 群	2303	8[redacted]歳／女性／白人	2187 IU／27 IU/kg	錯乱状態	2	10.4 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				高血糖	2	26.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				頻脈	2	3.9 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				低血圧	3	7.8 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				尿量減少	3	7.8 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復

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）（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	4	92 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、DuoDERM	回復
				肺炎	5	22.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				肺水腫	5	22.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				創傷	7	5.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、DuoDERM	回復
				低血糖症	27	1.8 日間	関連なし	中等度	重篤	該当なし	回復
BE1116 群	29302	8[redacted]歳／男性／白人	2700 IU／27 IU/kg	激越	1	5.9 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				喀血	1	22.3 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし、気管内吸引	回復
				低血圧	1	27.2 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				血小板数減少	1	4.5 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				頻脈	1	27.0 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				低カルシウム血症	2	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
				低カリウム血症	3	14.1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				貧血	4	40.5 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				体温上昇	4	8.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				心筋症	4	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
				肺高血圧症	4	不明	関連なし	重度	非重篤	該当なし	未回復
				高ナトリウム	5	16.8 日	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、	回復

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）（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
				血症		間				経鼻胃管より補水	
				肺炎	7	22.1 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし、人工呼吸器、吸引	回復
				呼吸不全	7	21.9 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし、再挿管、吸引	回復
				発疹	9	4.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
BE1116 群	30302	6[redacted]歳／男性／黒人又はアフリカ系アメリカ人	4050 IU／54 IU/kg	虚血性脳卒中	1	1.3 時間	おそらく関連あり	重度	重篤	該当なし、脳波検査、頭部 CT スキャン	回復
BE1116 群	31301	6[redacted]歳／男性／白人	2700 IU／22.94 IU/kg	後腹膜出血	12	3 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし、外科手術	回復
				全身性炎症反応症候群	12	4.4 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし	回復
				心停止	13	0.3 時間	関連なし	重度	重篤	該当なし、除細動	回復
BE1116 群	501303	6[redacted]歳／女性／白人	3240 IU／43.78 IU/kg	貧血	1	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
				発熱	3	3 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				軟部組織壊死	9	4.3 時間	関連なし	重度	重篤	該当なし、外科手術（壊死組織除去）	回復
BE1116 群	50304	7[redacted]歳／女性／白人	2700 IU／22.63 IU/kg	頻脈	2	4.5 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				創部分泌	3	1.5 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復

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）（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
				上部消化管出血	5	1.2 日間	関連なし	中等度	重篤	該当なし、アルゴンプラズマ凝固法	回復、後遺症あり
				貧血	6	39.1 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				胸部不快感	6	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				低カリウム血症	6	16.2 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				尺骨神経損傷	6	不明	関連なし	重度	非重篤	該当なし、作業療法を紹介	回復、後遺症あり
BE1116 群	51305	8[redacted]歳／男性／黒人又はアフリカ系アメリカ人	1755 IU／27 IU/kg	肺浸潤	1	1 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				胸水	1	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				低カリウム血症	3	2.5 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				しゃっくり	4	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				上部消化管出血	23	7 日間	関連なし	中等度	重篤	該当なし	回復
				誤嚥性肺炎	26	不明	関連なし	中等度	重篤	該当なし	回復
				上部消化管出血	36	3 日間	関連なし	中等度	重篤	該当なし	回復

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）（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	52308	8[redacted]歳／男性／白人	2357 IU／27 IU/kg	前立腺癌		不明	関連なし	中等度	非重篤	該当なし、フォーリーカテーテルによる経尿道的前立腺全切除術	回復
				発熱	3	4 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、尿培養	回復
				不眠症	5	18.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				低血圧	17	7.6 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				急性腎不全	17	6 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし、フォーリーカテーテル	回復
BE1116 群	52312	8[redacted]歳／女性／白人	1904 IU／27 IU/kg	急性呼吸不全	1	2 日間	関連なし	重度	非重篤	該当なし、機械的人工換気	回復
				無気肺	1	102 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				脱水	1	17.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				高クロール血症	1	9.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				高血糖	1	9.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				低カルシウム血症	1	100.8 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				低カリウム血	1	9.6 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復

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）（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							
				低ナトリウム血症	1	9.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				低血圧	1	1.4 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				刺激無反応	1	10.0 時間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				甲状腺機能低下症	2	100.7 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				末梢性浮腫	2	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
				乏尿	2	2.8 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				貧血	3	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				失語症	3	9 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				脳症	3	185 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし、経管栄養	回復
				代謝性アシドーシス	3	6.7 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				腎不全	3	10 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				アンモニア増加	4	7.0 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				便秘	4	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
				嚥下障害	4	6 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、Dobhoff 管留置、経管栄養	回復
				低アルブミン血症	4	98.6 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復

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）（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
				ビタミンＢ１２増加	4	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
				血尿	5	8 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				膿尿	5	3 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				四肢痛	8	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				脳血管発作	10	178 日間	関連なし	重度	非重篤	該当なし	回復
				低酸素症	11	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
				四肢静脈血栓症	11	不明	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当なし	回復
BE1116 群	5302	7[redacted]歳／女性／白人	1469 IU／26.95 IU/kg	創部ドレナージ	2	45 日間	関連なし	中等度	重篤	該当なし、手術創への被覆剤	回復
				褥瘡性潰瘍	3	25 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、ClingWrap 貼付	回復
				悪心	5	9.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				頻脈	5	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				細菌検査陽性	6	13 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				高血圧	7	7.9 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				発疹	8	2.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				上気道咳症候群	13	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
BE1116 群	5303	5[redacted]歳／男性／白人	2700 IU／17.53 IU/kg	筋痙縮	1	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				悪心	2	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				処置後分泌物	2	61.5 日間	関連なし	中等度	重篤	該当なし	回復

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）（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
				関節腫脹	4	17 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし、診断のため吸引物を採取	回復
BE1116 群	56303	7[redacted]歳／男性／白人	4590 IU／54 IU/kg	急性呼吸不全	1	9 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし、透析	回復
				排尿困難	4	1.9 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				褥瘡性潰瘍	5	48.1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、Mediplex ドレッシング、厳格なスキンケア	回復
				出血	7	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
BE1116 群	56304	7[redacted]歳／女性／白人	2025 IU／27 IU/kg	貧血		不明	関連なし	重度	重篤	該当なし	回復
				心房細動	1	12.1 時間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				心房細動	6	3.2 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				イレウス	6	2.0 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし、経鼻胃管留置	回復
				尿路感染	10	2 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復

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）（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	56313	9[redacted]歳／女性／白人	1593 IU／27 IU/kg	尿閉	3	8.9 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし、フォーリーカテーテル留置	回復
				認知症	5	不明	関連なし	重度	重篤	該当なし、胃瘻管留置	未回復
BE1116 群	56317	9[redacted]歳／女性／白人	1898 IU／27 IU/kg	心房細動	6	2.4 日間	関連なし	中等度	重篤	該当なし	回復
				うっ血性心不全	6	20 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復、後遺症あり
				頭痛	6	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				胃腸出血	8	14 日間	関連なし	中等度	重篤	該当なし	回復
				深部静脈血栓症	19	43 日間	関連あるかもしれない	重度	重篤	該当なし、下肢大静脈フィルター留置	回復
				うっ血性心不全	25	6 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし	回復
BE1116 群	6303	5[redacted]歳／男性／白人	4417 IU／54 IU/kg	頭痛	2	2 日間	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当なし	回復
				発熱	2	8.0 時間	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当なし	回復
				振戦	2	16.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				心室性期外収	2	2 日間	関連ある	軽度	非重篤	該当なし	回復

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）（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
				縮			かもしれない				
				挫傷	5	18.1 日間	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	該当なし	回復
				下痢	5	6.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				関節腫脹	5	26.1 日間	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当なし	回復
				末梢静脈疾患	5	不明	関連あるかもしれない	中等度	重篤	該当なし、弾性ストッキング	未回復
				血栓症	11	22.1 日間	関連あるかもしれない	中等度	重篤	該当なし、弾性ストッキング	回復、後遺症あり
BE1116 群	65301	7[redacted]歳／男性／白人	1755 IU／27 IU/kg	硬膜下血腫	6	12.1 時間	関連なし	中等度	重篤	該当なし、右前頭部開頭、慢性硬膜下血腫の除去、BLAKE ドレーン留置	回復

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）（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
血漿群	13302	8[redacted]歳／女性／白人	1176 mL／12 mL/kg	水分過負荷	2	21.7 時間	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当なし、末梢挿入中心静脈カテーテルを依頼	回復
				発熱	2	1.6 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				尿中赤血球	2	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				尿中白血球	2	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				食欲減退	3	1.7 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、食事を 1800 カロリーに変更	回復
				頚部痛	3	23.8 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				低カリウム血症	4	8.5 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				創壊死	20	36 日間	関連なし	中等度	重篤	該当なし、右下腿へ皮膚移植	回復

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）（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
血漿群	13304	5[redacted]歳／女性／黒人又はアフリカ系アメリカ人	1000 mL／7.09 mL/kg	貧血	1	31.1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				完全房室ブロック	1	0.0 時間	関連なし	重度	非重篤	該当なし、反応性確認のため体を揺すり、大声で呼びかけた	回復
				収縮期血圧上昇	1	4.5 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				深部静脈血栓症	1	51 日間	関連あるかもしれない	軽度	重篤	該当なし、下肢大静脈フィルター留置	回復
				尿失禁	1	1 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし、フォーリーカテーテル	回復
				無力症	2	4.8 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				呼吸困難	3	3.1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				筋骨格硬直	4	1.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				四肢痛	4	3.4 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				便秘	7	6 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				四肢痛	9	43 日間	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当なし	回復

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）（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
血漿群	18302	7[redacted]歳／男性／黒人又はアフリカ系アメリカ人	1131 mL／15.49 mL/kg	血行動態不安定	1	15.9 時間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				出血	1	2.9 時間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				褥瘡性潰瘍	4	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
				クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	27	24 日間	関連なし	中等度	重篤	該当なし	回復
血漿群	2308	7[redacted]歳／女性／白人	400 mL／3.92 mL/kg	貧血	1	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
				血小板減少症	2	2.9 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				肺水腫	3	2.4 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				背部痛	5	13.4 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				腹腔内血腫	5	4.3 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし、輸血、外科手術のため入院	回復
				低カルシウム血症	6	13.7 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				低血圧	6	0.4 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				低マグネシウム血症	7	16.3 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				挫傷	8	42.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				肺炎	27	24 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし	回復

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）（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
血漿群	51302	7[redacted]歳／男性／白人	866 mL／11.99 mL/kg	急性心筋梗塞	1	3.5 日間	関連なし	中等度	重篤	投与中断	回復、後遺症あり
				不眠症	2	3.1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				上室性頻脈	2	0.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
血漿群	52309	7[redacted]歳／男性／白人	1000 mL／9.09 mL/kg	貧血	1	不明	関連なし	重度	重篤	該当なし	未回復
				心房細動	1	4.2 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				トロポニン増加	2	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
				錯乱状態	3	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				心房粗動	5	3.7 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				注射部位出血	5	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				血腫	6	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
				低カリウム血症	6	16.9 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				頭痛	7	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				不眠症	7	21.8 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
血漿群	52310	7[redacted]歳／男性／白人	1500 mL／14.94 mL/kg	急性腎不全	2	5 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				尿路性敗血症	2	7 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復
				低カリウム血症	3	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復

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）（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
血漿群	5304	7[redacted]歳／女性／白人	1261 mL／10.34 mL/kg	処置による出血	2	2.2 時間	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当なし	回復
				処置後分泌物	2	88.0 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし、VAC 陰圧ドレッシング	回復
				ブドウ球菌感染	2	42 日間	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復
				食欲減退	3	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				胃腸音異常	3	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				低血圧	3	1.7 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
血漿群	53302	9[redacted]歳／女性／白人	527 mL／10 mL/kg	くも膜下出血		不明	関連なし	重度	重篤	該当なし	不明
				硬膜下血腫		不明	関連なし	重度	重篤	該当なし	不明
				高血圧	3	5.3 日間	関連なし	軽度	重篤	該当なし	回復
				尿路感染	4	4 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
血漿群	56305	7[redacted]歳／女性／白人	928 mL／10.05 mL/kg	高血圧	1	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				低カリウム血症	1	1.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				処置による悪心	3	5.9 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				処置後浮腫	4	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、ベッドの足側を持ち上げ	未回復
				貧血	5	23.8 時	関連ある	中等度	非重篤	該当なし	回復

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）（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
						間	かもしれない				
				創傷感染	6	21 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、末梢挿入中心静脈カテーテル留置	回復
				紅斑	8	53 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、横向きに寝ることを推奨、創傷ケアチームを依頼	回復
				脳血管発作	56[a)]	1 日間	関連なし	軽度	重篤	該当なし	回復
血漿群	56310	8[redacted]歳／男性／白人	635 mL／10 mL/kg	処置後出血	3	2.0 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし、砂袋による直接圧迫	回復
				尿閉	4	不明	関連なし	中等度	非重篤	該当なし、フォーリーカテーテル留置	未回復
				末梢性浮腫	9	13.7 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復

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）（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
血漿群	56316	8[redacted]歳／男性／白人	873 mL／10 mL/kg	貧血	2	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
				誤嚥性肺炎	5	18 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし、深部吸引、挿管	回復
血漿群	62301	7[redacted]歳／女性／白人	624 mL／10.2 mL/kg	胸部不快感	1	0.9 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				悪心	2	2.5 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				尿閉	3	5.5 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし、カテーテルによる水分出納管理	回復
				嚥下障害	4	43.8 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				頭痛	4	3.3 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				痙攣発作	5	0.1 時間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				血腫	5	1.0 日間	関連なし	重度	重篤	該当なし、診査手術	回復
				低カリウム血症	6	6.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
血漿群	70302	9[redacted]歳／男性／白人	553 mL／9.8 mL/kg	うっ血性心不全	3	24.2 日間	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	該当なし	回復
				ヘモグロビン減少	3	2.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				不整脈	6	1.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復
				胸水	22	4.6 日間	関連なし	中等度	重篤	該当なし、	回復

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）（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
										胸腔穿刺（右）	
				急性胆嚢炎	32	不明	関連なし	中等度	重篤	該当なし、経皮的胆嚢ドレナージ	軽快
血漿群	902301	6[redacted]歳／男性／白人	800 mL／9.82 mL/kg	呼吸困難	2	4.2 日間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	該当なし、フォーリー膀胱カテーテル、酸素マスク、酸素	回復
				貧血	3	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
				血小板減少症	3	不明	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
				心房細動	4	6 日間	関連なし	中等度	重篤	該当なし、心臓病科へ入院	回復
血漿群	902303	3[redacted]歳／男性／白人	1000 mL／9.52 mL/kg	上腹部痛	27	1.4 日間	関連なし	軽度	重篤	該当なし	回復

a) 脳血管発作は Day 56 に診断されたが、事象の発現時期が不明であったため、本一覧に含めた。
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 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を表 2.7.4-38 に示す。なお、Day 45 までに死亡した被験者の一覧は表 2.7.4-33 に示した。

Day 45 来院（許容期間：Day 43～51）までに重篤な有害事象は BE1116 群の 32 例（31.1%）、血漿群の 26 例（23.9%）に発現した（表 2.7.4-23 参照）。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、その内訳は BE1116 群で虚血性脳卒中及び深部静脈血栓症、血漿群で心筋虚血（2 例）、呼吸不全及び水分過負荷（各 1 例）であった。

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）

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	13008	8[redacted]歳／男性／白人	2100 IU／28 IU/kg	脳室内出血	2	23.7 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				硬膜下ヒグローマ	2	23.7 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				錯乱状態	6	17.4 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				斑状出血	7	1.5 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				高ナトリウム血症	7	2.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				末梢性浮腫	7	40.4 日間	関連あるかもしれない	重度	非重篤	投与変更なし、下大静脈フィルター留置、機械的血栓除去	回復
				そう痒症	7	2.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				血小板減少症	7	3.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				陰嚢浮腫	8	8 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				深部静脈血栓症	13	24.0 時間	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与変更なし、下大静脈フィルター留置	回復、後遺症あり
				脱水	15	20.3 時間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復
				深部静脈血栓症	30	1.2 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし、機械的血栓除去	回復

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）（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	13013	7[redacted]歳／男性／白人	3920 IU／29.23 IU/kg	起立性低血圧	2	12.7 時間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				食道腺癌	6	64 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、根治的胃全摘出、Roux-en-Y によるループ再建、肺門腫瘤切除（手術日：20[redacted]）	回復、後遺症あり
				急性腎不全	79	9 日間	関連なし	軽度	重篤	投与変更なし	回復
BE1116 群	15002	6[redacted]歳／男性／白人	2994 IU／53.95 IU/kg	上腹部痛	1	8.3 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				肝腫大	1	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				ラ音	1	50 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				びらん性胃炎	2	49 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				胃腸管動静脈奇形	2	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	未回復
				てんかん	10	0.1 時間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				椎間板変性症	10	18 日間	関連なし	軽度	重篤	投与変更なし	回復
				国際標準比異常	11	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
				胸水	11	40 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				背部痛	27	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復

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）（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	15003	4[redacted]歳／男性／白人	2271 IU／27.03 IU/kg	高窒素血症	1	3 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、透析	回復
				精神状態変化	1	1.1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、拘束	回復
				腎不全	1	1.6 日間	関連なし	重度	非重篤	投与変更なし、血液透析	回復
				出血性ショック	1	4.7 日間	関連なし	重度	重篤	投与中断、挿管	回復
				頻脈	1	13 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				十二指腸潰瘍	2	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	未回復
				発熱	2	6.6 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				腹痛	9	7 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				下痢	13	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
BE1116 群	18004	5[redacted]歳／男性／白人	2800 IU／29.47 IU/kg	心房粗動	37	1 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復
BE1116 群	2005	8[redacted]歳／女性／白人	2139 IU／39.18 IU/kg	低リン酸血症	2	3.1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				発疹	2	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				虚血性脳卒中	9	10.7 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、入院	回復、後遺症あり
BE1116 群	2013	9[redacted]歳／女性／白人	2079 IU／37.8 IU/kg	心電図ＳＴ部分下降	2	19.1 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				呼吸窮迫	2	14.9 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更な	回復、

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）（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
										し、酸素、BiPAP、理学療法、吸引	後遺症あり
				心房細動	3	10 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				裂傷	3	40.8 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、Xeroform、Tegadarm、ガーゼ	回復、後遺症あり
				血尿	5	14.2 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				低リン酸血症	7	10.1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				不安	9	24.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				カンジダ感染	10	34.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復、後遺症あり
				紅斑	10	34.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				肺炎	38	15 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、入院	回復
BE1116 群	30004	8[redacted]歳／男性／白人	1859 IU／28 IU/kg	低血圧	1	20.9 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				便秘	8	6 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				浮動性めまい	8	6 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				肝障害	8	8 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし、入院	回復
				限局性浮腫	8	6 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				腎結石症	8	6 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復

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）（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
				包茎	8	6 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、ドレナージの洗浄	回復
				胸水	8	6 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				体重増加	8	6 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				下痢	34	9 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	回復
BE1116 群	3001	4[redacted]歳／男性／白人	2296 IU／27.93 IU/kg	血中クレアチニン増加	2	1.1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				徐脈	2	0.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、心電図検査	回復
				上室性頻脈	2	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				心室性期外収縮	2	1.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				血小板数減少	3	19.5 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				胃炎	5	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	不明
				痔核	5	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	不明
				裂孔ヘルニア	5	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	不明
				上室性頻脈	5	0.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				慢性胆嚢炎	20	29 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし、胆嚢摘除	回復
BE1116 群	30013	8[redacted]歳／女性／白人	1876 IU／27.92 IU/kg	浮動性めまい	2	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				末梢性浮腫	3	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				胃食道逆流	9	4.5 時間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	回復

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）（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
				性疾患							
				起立性低血圧	10	2 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				失神	10	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
BE1116 群	30030	8[redacted]歳／男性／白人	3240 IU／54.82 IU/kg	頭蓋内出血	1	不明	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	不明
BE1116 群	30031	6[redacted]歳／女性／黒人又はアフリカ系アメリカ人	2025 IU／37.78 IU/kg	胃腸出血	26	2 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復
				うっ血性心不全	46	17 日間	関連なし	軽度	重篤	投与変更なし	回復
BE1116 群	316001	5[redacted]歳／男性／白人	2870 IU／39.32 IU/kg	血腫	5	3.9 日間	関連なし	軽度	重篤	投与変更なし、外科手術	回復
BE1116 群	33001	8[redacted]歳／女性／白人	1566 IU／27.14 IU/kg	精神状態変化	1	7 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、安全のため 1 対 1 で監視	回復
				胸水	4	3.2 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし、ドレナージ管	回復
				胸痛	5	0.8 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				尿路感染	6	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	不明
BE1116 群	35001	8[redacted]歳／女性／白人	1523 IU／28 IU/kg	トロポニン I 増加	6	8.7 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				便秘	7	14 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				末梢性浮腫	7	13 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				疲労	8	14 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				頭痛	8	4 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復

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）（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
				虚血性脳卒中	10	11.3 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、栄養管留置	回復
				洞性徐脈	37	1.3 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復
BE1116 群	38004	8[redacted]歳／男性／白人	2219 IU／23.02 IU/kg	ブドウ球菌検査陽性	2	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	不明
				硬膜下血腫	8	13 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復、後遺症あり
BE1116 群	43002	8[redacted]歳／女性／白人	2800 IU／27.72 IU/kg	低γグロブリン血症	2	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				低血圧	6	0.3 時間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				皮膚真菌感染	9	不明	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				肺炎	45	27 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復
BE1116 群	502001	2[redacted]歳／女性／白人	3808 IU／56 IU/kg	血胸	1	5.8 時間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし、胸骨切開術、止血	回復
				痙攣発作	40	14.7 時間	関連なし	軽度	重篤	投与変更なし、アンビュバッグによる換気	回復
BE1116 群	51001	7[redacted]歳／男性／白人	3834 IU／54.15 IU/kg	うっ血性心不全	12	4.0 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復
				心房粗動	26	2.8 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし、心房アブレーション	回復

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）（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
				便秘	32	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				尿路感染	34	13 日間	関連なし	軽度	重篤	投与変更なし	回復
BE1116 群	52013	7[redacted]歳／女性／白人	2203 IU／27 IU/kg	不眠症	3	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				腸球菌感染	7	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	不明
				入院	58[a)]	不明	関連なし		重篤		不明
BE1116 群	52014	7[redacted]歳／男性／白人	2676 IU／27.03 IU/kg	血小板減少症	1	6.3 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				徐脈	4	1 日間	関連なし	重度	非重篤	投与変更なし	回復
				出血性腸憩室	4	7.5 時間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復
				低マグネシウム血症	5	6.8 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				心房細動	9	13 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				しゃっくり	9	23.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				不眠症	10	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復