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	9002	6[redacted]歳／女性／黒人又はアフリカ系アメリカ人	5600 IU／53.69 IU/kg	放屁	3	15.7 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				悪心	3	2.9 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				嘔吐	3	2.9 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				頭痛	27	19 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、側頭動脈生検（炎症陰性）	回復
血漿群	13016	6[redacted]歳／男性／白人	978 mL／9.94 mL/kg	筋痙縮	1	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				低カリウム血症	2	9.7 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				便秘	3	7.8 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				発疹	6	46 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				排尿困難	10	6.8 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、フォーリーカテーテル	回復
				脊椎骨折	12	3.4 時間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし、外科手術前の胸腰装具（TLSO）	回復
				心筋梗塞	13	1 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復
血漿群	2010	7[redacted]歳／女性／白人	400 mL／4.42 mL/kg	心筋虚血	1	8 日間	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与変更なし	回復
				気管支痙攣	2	2.3 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				心室性頻脈	2	5.0 日間	関連ある	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
							かもしれない				
				血尿	3	11.3 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				肺水腫	3	4.9 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				菌血症	4	17 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、末梢挿入中心静脈カテーテル留置	回復
				血栓性静脈炎	4	17 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、末梢挿入中心静脈カテーテル留置	回復
				不安	6	6.7 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				腎不全	6	2.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
血漿群	2011	7[redacted]歳／女性／白人	600 mL／6 mL/kg	低血圧	1	1.4 時間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし、動脈圧ライン留置、輸血、経鼻胃管	回復
				四肢痛	1	19.3 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
				ラ音	1	0.5 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
				血尿	2	12.4 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				心筋虚血	2	11.5 時間	関連あるかもしれ	重度	重篤	投与変更なし、モニタリ	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
							ない			ング、再検査、集中治療室	
				肺水腫	2	5.3 日間	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				耳痛	3	1.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				頻脈	4	1.5 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				胃腸出血	22	10 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし、内視鏡検査、大腸内視鏡検査、消化器科受診、入院	回復
血漿群	29002	8[redacted]歳／男性／白人	1212 mL／11.33 mL/kg	口腔咽頭痛	4	9 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				蜂巣炎	41	12.2 日間	関連なし	軽度	重篤	投与変更なし	回復
				貧血	49	3.7 日間	関連なし	軽度	重篤	投与変更なし	回復
血漿群	29004	6[redacted]歳／男性／白人	856 mL／10.07 mL/kg	うっ血性心不全	19	8 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし、左心室リードの再置換を検討	回復
血漿群	30007	8[redacted]歳／男性／黒人又はアフリカ系アメリカ人	925 mL／10 mL/kg	水分過負荷	1	2 日間	関連あり	軽度	非重篤	投与変更なし、酸素	回復
				慢性心不全	8	5 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、入院	回復
				肺炎	22	7 日間	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
				慢性心不全	40	9 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし、入院	回復
血漿群	30008	7[redacted]歳／女性／黒人又はアフリカ系アメリカ人	750 mL／15 mL/kg	急性呼吸不全	3	20 日間	関連なし	重度	非重篤	投与変更なし	回復
				浮腫	7	16 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				発疹	7	16 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				末梢性浮腫	9	14 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				うっ血性心不全	24	19 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	回復
血漿群	30015	8[redacted]歳／女性／白人	870 mL／15 mL/kg	蜂巣炎	5	10 日間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				末梢性浮腫	5	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	未回復
				悪心	7	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				脳症	18	19 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	49	3 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復
血漿群	30018	5[redacted]歳／女性／黒人又はアフリカ系アメリカ人	885 mL／15 mL/kg	関節滲出液	1	20.9 時間	関連なし	中等度	非重篤	投与変更なし、下肢の固定、膝関節穿刺	回復
				小腸閉塞	11	22 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復
血漿群	30019	8[redacted]歳／男性／白人	853 mL／9.88 mL/kg	処置後血尿	1	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、手首を軽く拘束	回復
				皮膚真菌感染	2	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
				医療機器位置異常	13	26 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし、胃瘻管の交換	回復
				脳症	13	13 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復
血漿群	30029	6[redacted]歳／女性／白人	1480 mL／13.52 mL/kg	急性心筋梗塞	2	2 日間	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与変更なし	回復
				脳症	2	22 日間	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与変更なし、四肢の拘束	回復
				呼吸不全	2	22 日間	おそらく関連あり	重度	重篤	投与変更なし、挿管	回復
				肺炎	6	16 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
血漿群	3003	7[redacted]歳／男性／白人	1136 mL／7.98 mL/kg	貧血	2	1.7 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	回復
				低マグネシウム血症	3	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
血漿群	30032	7[redacted]歳／男性／白人	1420 mL／10 mL/kg	脳血管発作	22	46 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復
血漿群	304003	4[redacted]歳／女性／白人	1215 mL／15.19 mL/kg	高熱	1	3.9 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
				低換気	2	4 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				急性腎不全	2	5.9 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし 血液透析	回復
血漿群	33002	6[redacted]歳／男性	596 mL／	僧帽弁閉鎖	5	不明	関連なし	中等度	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
		／白人	4.37 mL/kg	不全症							
				うっ血性心不全	6	5 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	回復、後遺症あり
				尿路感染	6	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				うっ血性心不全	31	9 日間	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし、ペースメーカー及び植え込み型除細動器を予定	回復、後遺症あり
血漿群	38002	7[redacted]歳／男性／白人	1000 mL／8.48 mL/kg	水分過負荷	9	22 日間	関連あるかもしれない	重度	重篤	投与変更なし	回復
				くも膜下出血	27	1 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	回復
				輸血反応	28	0.5 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
血漿群	51007	7[redacted]歳／女性／白人	735 mL／10 mL/kg	胃腸炎	4	不明	関連なし	中等度	重篤	投与変更なし	未回復
				低マグネシウム血症	4	15.1 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				頭痛	5	8.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				無力症	6	54.1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
血漿群	51009	4[redacted]歳／女性／白人	1500 mL／11.91 mL/kg	頭痛	1	16.2 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				筋骨格痛	2	13.2 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				末梢性浮腫	2	不明	関連あるかもしれ	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
							ない				
				無気肺	6	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	不明
				高カリウム血症	6	7.0 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				肝機能検査異常	6	4.2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				胸水	6	不明	関連なし	軽度	重篤	投与変更なし	不明
				便秘	7	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				低カリウム血症	7	3.9 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				悪心	7	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
血漿群	52006	5[redacted]歳／女性／黒人又はアフリカ系アメリカ人	802 mL／12.01 mL/kg	低血糖症	43	1.2 日間	関連なし	軽度	重篤	投与変更なし	回復
血漿群	52007	7[redacted]歳／男性／黒人又はアフリカ系アメリカ人	870 mL／10 mL/kg	低酸素症	2	4.3 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし、酸素マスク	回復
				末梢性浮腫	2	8.2 時間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				心不全	14	4 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	回復
				大葉性肺炎	14	7 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
血漿群	52012	9[redacted]歳／女性／白人	644 mL／10 mL/kg	くも膜下出血	41	5 日間	関連なし	重度	重篤	投与変更なし	回復

a) 重篤な有害事象が Day 45 来院の許容範囲外である Day 58 に発現したが、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。

併合解析

3003 試験及び 3002 試験の併合解析で 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の要約を表 2.7.4-39 に示す。

重篤な有害事象は、BE1116 群の 53 例（27.7%）及び血漿群の 48 例（24.4%）に発現した。

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）

PT[a)]	被験者数（%）	
	BE1116 群 (N = 191)	血漿群 (N = 197)
全ての重篤な有害事象	53 (27.7)	48 (24.4)
胃腸出血	4 (2.1)	1 (0.5)
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)
うっ血性心不全	2 (1.0)	4 (2.0)
肺炎	2 (1.0)	4 (2.0)
貧血	2 (1.0)	2 (1.0)
硬膜下血腫	2 (1.0)	1 (0.5)
深部静脈血栓症	2 (1.0)	1 (0.5)
上部消化管出血	2 (1.0)	0
心房粗動	2 (1.0)	0
頭蓋内出血	2 (1.0)	0
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	2 (1.0)	0
尿路感染	2 (1.0)	0
脳症	1 (0.5)	2 (1.0)
胸水	1 (0.5)	2 (1.0)
くも膜下出血	0	3 (1.5)
心筋虚血	0	2 (1.0)
急性心筋梗塞	0	2 (1.0)
敗血症	0	2 (1.0)
敗血症性ショック	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。
引用：5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.10a 改変

重篤な有害事象のうち、13 件は治験責任医師により治験薬の投与との因果関係が否定できないと判断された。その内訳は BE1116 群の 5 例に 6 件（虚血性脳卒中 2 件、深部静脈血栓症 2 件、血栓症及び末梢静脈疾患が各 1 件）及び血漿群の 7 例に 7 件（心筋虚血 2 件、水分過負荷、塞栓性脳梗塞、急性肺水腫、呼吸不全及び深部静脈血栓症が各 1 件）であった。

投与開始後 24 時間以内に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-40 に示す。

投与開始後 24 時間以内に発現した重篤な有害事象は、BE1116 群の 5 例（2.6%）、血漿群の 9 例（4.6%）に発現した。複数の被験者に発現した事象は、BE1116 群の頭蓋内出血と血漿群の心筋虚血のみであった（各 2 例）。

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）

PT[a)]	被験者数（%）	
	BE1116 群 (N = 191)	血漿群 (N = 197)
投与開始後 24 時間以内に発現した全ての重篤な有害事象	5 (2.6)	9 (4.6)
頭蓋内出血	2 (1.0)	0
急性呼吸不全	1 (0.5)	0
虚血性脳卒中	1 (0.5)	0
出血性ショック	1 (0.5)	0
心筋虚血	0	2 (1.0)
急性腎不全	0	1 (0.5)
急性心筋梗塞	0	1 (0.5)
急性肺水腫	0	1 (0.5)
貧血	0	1 (0.5)
深部静脈血栓症	0	1 (0.5)
呼吸不全	0	1 (0.5)
尿路性敗血症	0	1 (0.5)

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 3.21a 改変

投与開始後 72 時間以内に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-41 に示す。

投与開始後 72 時間以内に重篤な有害事象を発現した被験者は、BE1116 群の 10 例（5.2%）及び血漿群の 14 例（7.1%）であった。複数の被験者に発現した重篤な有害事象は、BE1116 群の頭蓋内出血と血漿群の心筋虚血及び呼吸不全であった（各 2 例）。

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）

PT[a)]	被験者数（%）	
	BE1116 群 (N = 191)	血漿群 (N = 197)
投与開始後 72 時間以内に発現した全ての重篤な有害事象	10 (5.2)	14 (7.1)
頭蓋内出血	2 (1.0)	0
急性呼吸不全	1 (0.5)	0
心不全	1 (0.5)	0
出血性腸憩室	1 (0.5)	0
脳症	1 (0.5)	0
虚血性脳卒中	1 (0.5)	0
胸水	1 (0.5)	0
出血性ショック	1 (0.5)	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.5)	0
心筋虚血	0	2 (1.0)
呼吸不全	0	2 (1.0)
急性腎不全	0	1 (0.5)
急性心筋梗塞	0	1 (0.5)
急性肺水腫	0	1 (0.5)
貧血	0	1 (0.5)
深部静脈血栓症	0	1 (0.5)
塞栓性脳梗塞	0	1 (0.5)
胃腸炎	0	1 (0.5)
感染	0	1 (0.5)
処置後出血	0	1 (0.5)
尿路性敗血症	0	1 (0.5)

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 3.22a 改変

2.7.4.2.1.3.1.3.　3001 試験

有害事象の観察期間中に、その他の重篤な有害事象が 3 例に発現した。その被験者の一覧を表 2.7.4-42 に示す。なお、死亡した 3 例の被験者の一覧は表 2.7.4-35 に示す。

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）

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
35 IU/kg 群	1701	6[redacted]歳／女性／白人	2500 IU／37.88 IU/kg	出血性十二指腸潰瘍	2	2.6 時間	関連なし	重度	重篤	なし、外科手術（潰瘍の切除）	回復、後遺症なし
50 IU/kg 群	1401	7[redacted]歳／女性／白人	3000 IU／50 IU/kg	末梢血管塞栓症	5	5.6 時間	関連なし	重度	重篤	なし、塞栓除去	回復、後遺症あり
				大脳動脈塞栓症	8	不明	関連なし	重度	重篤	なし、薬物療法	不明
50 IU/kg 群	1402	7[redacted]歳／男性／白人	3300 IU／45.83 IU/kg	胃癌		不明	関連なし	重度	重篤	なし	不明

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。

2.7.4.2.1.3.1.4.　1001 試験

1001 試験では、重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.3.2.　参考資料

202KO 試験では、重篤な有害事象は発現しなかった。201KO 試験では 2 例、Preston 2002 試験では 8 例、Evans 2001 試験では 1 例に重篤な有害事象が発現した。詳細を以下に記載する。

201KO 試験

201KO 試験では、重篤な有害事象が肝疾患集団の 2 例（肝不全及び敗血症性ショック、各 1 例）に発現し、転帰はいずれも死亡であった。詳細は 2.7.4.2.1.2.2 項に示す。

Preston 2002 試験

Preston 2002 試験では、BE1116 の単回投与後 7 日以内に 8 例が死亡した。詳細は 2.7.4.2.1.2.2 項に示す。

Evans 2001 試験

Evans 2001 試験では、入院時に ALT 値異常が認められた 1 例に、肝転移を伴う直腸癌があることが後に判明し、重篤な有害事象として報告された。

2.7.4.2.1.4.　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、投与中止に至った有害事象及び有害事象による試験の中止について以下に記載する。

2.7.4.2.1.4.1.　評価資料

2.7.4.2.1.4.1.1.　3004 試験

3004 試験において中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4-43 に示す。

3004 試験では、投与中止に至った有害事象又は有害事象による試験中止は認められなかった。

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）

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											

中止に至った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。

2.7.4.2.1.4.1.2.　3003 試験及び 3002 試験

3003 試験及び 3002 試験で発現したその他の重要な有害事象について、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、有害事象により試験を中止した被験者の一覧を表 2.7.4-44 に、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を表 2.7.4-45 にそれぞれ示す。

3003 試験では、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。いずれの群でも有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかったが、血漿群の 1 例が重篤な有害事象である急性心筋梗塞により投与を中断した。

また、重篤な有害事象又は死亡により試験を完了しなかった被験者が BE1116 群で 4 例、血漿群で 6 例認められた。

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）

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
該当例なし											

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。
治験薬投与後に発現した有害事象のみを含めた。死亡した被験者は含めなかった。
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。

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）

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

治験薬投与後に発現した有害事象のみを含めた。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。
試験中止とは、処置が「投与中断」又は「投与中止」である場合とした。
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、有害事象により試験を中止した被験者の一覧を表 2.7.4-46 に、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を表 2.7.4-47 にそれぞれ示す。

3002 試験では、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。BE1116 群では投与中止に至った有害事象は発現しなかった。血漿群では 3 件の投与中止に至った有害事象が発現した。その内訳は、水分過負荷（1 件、軽度）、輸血反応（1 件、軽度）及び高熱（1 件、中等度）であった。投与中断に至った有害事象は BE1116 群に 1 件（出血性ショック）、血漿群に 2 件（アレルギー性輸血反応及び医療機器位置異常）発現した。

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

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）

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
該当例なし											

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。
治験薬投与後に発現した有害事象のみを含めた。死亡した被験者は含めなかった。
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。

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）

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
血漿群	13002	3[redacted]歳／男性／白人	947 mL／13.47 mL/kg	アレルギー性輸血反応	1	3.0 時間	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中断	回復
				点状出血	1	不明	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	不明
				睡眠障害	1	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復

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）（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
				発熱	2	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				造影剤アレルギー	11	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
				呼吸困難	11	1 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
血漿群	30033	5[redacted]歳／女性／白人	647 mL／7.91 mL/kg	水分過負荷	1	6.9 時間	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
血漿群	314002	9[redacted]歳／女性／白人	353 mL／6.79 mL/kg	輸血反応	1	0.3 時間	関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
血漿群	51006	8[redacted]歳／女性／白人	613 mL／10 mL/kg	医療機器位置異常	1	1.0 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与中断	回復
				医療機器位置異常	1	2 日間	関連なし	軽度	非重篤	投与変更なし	回復
血漿群	601002	6[redacted]歳／女性／白人	660 mL／11 mL/kg	高熱	2	5.7 時間	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復

治験薬投与後に発現した有害事象のみを含めた。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。
試験中止とは、処置が「投与中断」又は「投与中止」である場合とした。
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。

2.7.4.2.1.4.1.3.　3001 試験

3001 試験において、有害事象により試験を中止した被験者の一覧を表 2.7.4-48 に、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を表 2.7.4-49 にそれぞれ示す。

3001 試験では有害事象により試験を中止した被験者はおらず、与中止に至った有害事象も発現しなかった。Day 3～83 の間に発現した死亡／致死的な有害事象による試験中止が 5 例に認められた（被験者 1204、3103、3104、3302 及び 8102）。

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）

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
該当例なし											

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。死亡した被験者は含めなかった。
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。

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）

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
該当例なし											

治験薬投与後に発現した有害事象のみを含めた。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、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。
試験中止とは、処置が「投与中断」又は「投与中止」である場合とした。
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。

2.7.4.2.1.4.1.4.　1001 試験

1001 試験では、投与中止に至った有害事象又は有害事象による試験中止は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2.　参考資料

投与中止に至った有害事象は、201KO 試験、202KO 試験、Preston 2002 試験及び Evans 2001 試験のいずれにおいても認められなかった。

有害事象による試験中止は、202KO 試験及び Evans 2001 試験では認められなかった。201KO 試験では、肝疾患集団の 2 例が死亡のため試験を中止した。また、Preston 2002 試験では、8 例が死亡のため試験を中止した。

2.7.4.2.1.5.　器官別又は症候群別有害事象の解析

特に注目すべき有害事象として評価した TEE（3004 試験、3003 試験、3002 試験及び 3001 試験）、水分過負荷及び同様の心臓イベント並びに遅発性出血（3003 試験及び 3002 試験）について、以下に記載する。

2.7.4.2.1.5.1.　TEE

2.7.4.2.1.5.1.1.　評価資料

2.7.4.2.1.5.1.1.1.　3004 試験

TEE は手術群の 2 例に計 2 件報告された。これらの被験者の叙述を以下に示す。

- 被験者 390070-0502

  VKA 療法実施の理由：心房細動

  外科手術又は侵襲的処置：[redacted]

  処置後も心房細動は継続し、正常洞調律に回復しなかった。処置後 3 日目に呼吸困難を訴え、低酸素症と診断された。CT 検査の結果、肺塞栓症は否定されたが、左心耳血栓症が診断された。呼吸困難と低酸素症は自然に回復して無症状となった。血栓塞栓症を予防するため、処置後 4 日目にアスピリンによる抗血小板療法を再開し、処置後 8 日目にワルファリンによる抗凝固療法を再開した。心耳血栓症の本事象は軽度の重篤な有害事象（PT：心房血栓症）として報告され、治験薬と「関連あり」と判断された。血栓の状態を評価するための追加の画像検査は実施せず、本事象の転帰は「不明」と報告された。治験責任医師による最終評価：「本被験者の臨床経過及び一般状態に基づき、本試験において、血栓のさらなる追跡は不要と判断した。抗凝固療法のコントロール及び血栓の経過観察は主治医が行う。」

- 被験者 390070-0503

  VKA 療法実施の理由：心房細動

  外科手術又は侵襲的処置：[redacted]

  処置後 2 日目に、腹部膨満のため腹部 CT 検査を実施した結果、麻痺性イレウスと診

断された。さらに、脾臓梗塞（「脾臓の裏側に楔型の低吸収域」）が認められたが、治験責任医師は偶発的所見と判断した。本事象に対して特別な治療は行われなかった。本事象は軽度の重篤な有害事象（PT：脾臓梗塞）として報告され、治験薬と「関連あり」と判断された。治験責任医師は有害事象の内容の欄に、「おそらく血行動態に関連するものであるが、来院時に投与した BE1116 との関係を否定することはできない」と記載した。本事象の転帰は「不明」と報告された。治験依頼者の問い合わせに対して、治験責任医師は「画像診断による偶発的所見であることから、治療又はさらなる追跡は計画していない」と回答した。

2.7.4.2.1.5.1.1.2.　3003 試験及び 3002 試験

3003 試験及び 3002 試験で発現した TEE 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、TEE は BE1116 群の 6 例（6.8%）に 7 件（四肢静脈血栓症、血栓症、深部静脈血栓症、脳血管発作、虚血性脳卒中、大静脈フィルター挿入、医療機器合併症）、血漿群の 7 例（8.0%）に 7 件（急性心筋梗塞［2 例］、深部静脈血栓症、塞栓性脳梗塞、肺塞栓症、一過性脳虚血発作、脳血管発作）発現した。発現率の差は–1.1%（95% CI：–10.3～8.0%）であった（5.3.5.1.2.1 項、Table 45 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 TEE は、BE1116 群の 4 例（4.5%）、血漿群の 2 例（2.3%）に発現した。TEE が発現した 13 例のうち、9 例に重篤な TEE が発現し、その内訳は BE1116 群が 3 例（3.4%）（虚血性脳卒中、深部静脈血栓症、血栓症）、血漿群が 6 例（6.8%）（急性心筋梗塞［2 例］、深部静脈血栓症、塞栓性脳梗塞、脳血管発作、肺塞栓症）であった。盲検化された SAB は BE1116 群で発現した重篤な TEE の因果関係について、Day 1 に発現した虚血性脳卒中を「おそらく関連あり」、Day 19 に発現した深部静脈血栓症を「関連あるかもしれない」と判断した。また、SAB は血漿群で発現した重篤な TEE の因果関係について、2 例の急性心筋梗塞、深部静脈血栓症及び塞栓性脳梗塞を因果関係が否定できないと判断した。ほとんどの被験者が TEE のリスク因子を複数有し、TEE の発現時点で抗凝固療法の投与再開前であった。

3002 試験

3002 試験において、TEE は BE1116 群の 8 例（7.8%）、血漿群の 7 例（6.4%）に発現した。このうち、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 TEE は BE1116 群の 4 例（3.9%）、血漿群の 3 例（2.8%）に発現した。因果関係が否定できない TEE は、血漿群で 2 例に発現した心筋虚血を除き、いずれも 1 例のみの発現であった。TEE が発現した 15 例のうち、9 例に重篤な TEE が発現し、その内訳は BE1116 群が 5 例（虚血性脳卒中［3 例］、深部静脈血栓症、心筋梗塞）、血漿群が 4 例（心筋虚血［2 例］、心筋梗塞、脳血管発作）であ

った。SAB は重篤な TEE のうち、BE1116 群の 2 例（深部静脈血栓症及び虚血性脳卒中）及び血漿群の 2 例（心筋虚血）について、治験薬との因果関係が否定できないと判断した。

併合解析

VKA の投与を中止して間もない被験者集団であることと一致して、併合解析では複数の TEE が発現した。併合解析における TEE の要約を表 2.7.4-50 に示す。また、TEE を発現した被験者の一覧を表 2.7.4-51 及び表 2.7.4-52 に投与群ごとに示す。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。

TEE は 28 例（各投与群 14 例）に発現した。発現率の差（0.2%）は統計学的に有意ではなかった（95% CI : −5.5～6.0%）。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 TEE は、BE1116 群の 14 例中 8 例（57.1%）及び血漿群の 14 例中 5 例（35.7%）に発現した。

表 2.7.4-50　TEE の要約（3003 試験、3002 試験両試験の併合、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)
TEE を発現した総被験者数	6 (6.8)	7[a] (8.0)	8 (7.8)	7 (6.4)	14 (7.3)	14[a] (7.1)
差（95% CI）	–1.1 (–10.3, 8.0)[b]		1.3 (–6.6, 9.6)[b]		0.2 (−5.5, 6.0)[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	4 (4.5)	2 (2.3)	4 (3.9)	3 (2.8)	8 (4.2)	5 (2.5)
重篤な TEE を発現した総被験者数	3 (3.4)	6[a] (6.8)	5 (4.9)	4 (3.7)	8 (4.2)	10[a] (5.1)
治験責任医師による「因果関係が否定できない」被験者数	3 (3.4)	2 (2.3)	2 (1.9)	2 (1.8)	5 (2.6)	4 (2.0)
SAB による「因果関係が否定できない」被験者数	2 (2.3)	4 (4.5)	2 (1.9)	2 (1.8)	4 (2.1)	6 (3.0)

a) 被験者 056305 の脳血管発作は Day 56 に診断されたが、事象の発現時期が不明であったため、TEE の解析に含めた。
b) 発現率の差については、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 45、5.3.5.1.1.1 項、Table 50、5.3.5.3.3-2 項、Additional analyses Table 14.3.1-47 改変

併合解析において TEE を発現した被験者 28 例のうち、18 例が重篤な TEE を発現し、盲検化された SAB によるレビューの対象となった。この 18 例のうち、SAB は 15 例の重篤な有害事象を TEE と確定し、その内訳は BE1116 群が 6 例（3.1%）に 7 件（虚血性脳卒中［4 件］、深部

静脈血栓症［3 件］)、血漿群が 9 例（4.6%）に 9 件（心筋虚血、急性心筋梗塞、脳血管発作［各 2 件］、深部静脈血栓症、心筋梗塞、塞栓性脳梗塞［各 1 件］）であった。このうち、SAB により治験薬の投与との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEE は BE1116 群の 4 例（2.1%）及び血漿群の 6 例（3.0%）であった。

全体として、TEE の発現傾向に投与群間の差はなかった。心関連の重篤な TEE が発現した被験者は BE1116 群の 1 例（心筋梗塞［1 例］）及び血漿群の 5 例（急性心筋梗塞［2 例］、心筋梗塞［1 例］、心筋虚血［2 例］）であった。このうち、BE1116 群の心筋梗塞については、SAB により TEE と確定されなかった。また、神経系の重篤な TEE が発現した被験者は BE1116 群の 4 例（虚血性脳卒中［4 例］）及び血漿群の 2 例（塞栓性脳梗塞、脳血管発作［各 1 例］）であった（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.10a 参照)。

BE1116 群では TEE の大部分（14 例中 10 例、71%）が投与後 7 日以降に発現したのに対し、血漿群では TEE の大部分（14 例中 10 例、71%）が投与後 7 日以内に発現し、うち 7 件は投与当日に発現した。

両投与群で、TEE を発現した被験者の大部分（BE1116 群：14 例中 10 例［71.4%］、血漿群：14 例中 10 例［71.4%］）は発現時点で抗凝固薬の投与再開前であった。既存の TEE リスクがある患者で抗凝固療法を行っていなかったことが TEE の主な寄与因子であると考えられるため、治験薬（BE1116 又は血漿）の投与は単に TEE のリスクに寄与した複数の因子の 1 つとして考えるべきである。

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

被験者番号	試験	発現日 [a)]	PT	年齢（歳）	併存疾患 [b)]	投与量（IU/kg）	TEE 発現時の抗凝固薬の投与	重篤／非重篤	治験責任医師による因果関係	SAB による因果関係 [c)]
心臓障害										
043004	3002	38	心筋梗塞	8[redacted]	心房細動、心筋症、脳血管発作、糖尿病、高血圧	25	無	重篤	関連なし	TEE と確定せず
神経系障害										
030302	3003	1	虚血性脳卒中	6[redacted]	植込み型自動除細動器／除細動器、心房細動、心筋症、うっ血性心不全、高血圧、投薬過誤	50[d)]	無	重篤	おそらく関連あり	おそらく関連あり
002005	3002	9	虚血性脳卒中	8[redacted]	心房細動、St. Jude 社の弁、冠動脈疾患、脳血管発作、高血圧、心筋梗塞	35	無	重篤	関連なし	関連あるかもしれない
035001	3002	10	虚血性脳卒中	8[redacted]	心房細動、うっ血性心不全、深部静脈血栓症／肺塞栓症、血小板増加症	25	有 ヘパリン 2500 IU	重篤	関連なし	関連なし
052312[e)]	3003	10	脳血管発作	8[redacted]	心房細動、冠動脈疾患、うっ血性心不全、高血圧	25	有 ヘパリン 5000 IU	非重篤	関連なし	–
002003	3002	43	虚血性脳卒中	8[redacted]	心房細動、冠動脈疾患、うっ血性心不全、高血圧、一過性脳虚血発作	35	無	重篤	関連あるかもしれない	関連なし

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（続き）

被験者番号	試験	発現日 [a)]	PT	年齢（歳）	併存疾患 [b)]	投与量（IU/kg）	TEE 発現時の抗凝固薬の投与	重篤／非重篤	治験責任医師による因果関係	SAB による因果関係 [c)]
血管障害										
030034	3002	1	医療機器関連の血栓症	6[redacted]	門脈血栓症、冠動脈疾患、糖尿病、高血圧	50	無	非重篤	関連あり	–
051005	3002	1	四肢静脈血栓症	7[redacted]	心房細動、うっ血性心不全、糖尿病、高血圧	35	無	非重篤	関連あるかもしれない	–
030003	3002	9	四肢静脈血栓症	5[redacted]	深部静脈血栓症、高血圧	50	無	非重篤	関連なし	–
052312[e)]	3003	11	四肢静脈血栓症	8[redacted]	心房細動、冠動脈疾患、うっ血性心不全、高血圧	25	有 ヘパリン 5000 IU ワルファリン 5 mg	非重篤	関連あるかもしれない	–
006303	3003	12	血栓症	5[redacted]	深部静脈血栓症、肺塞栓症	50	無	重篤	関連あるかもしれない	TEE と確定せず
056317	3003	19	深部静脈血栓症	9[redacted]	心房細動、心房粗動、頻脈性の発作性心房細動、洞不全症候群	25	無	重篤	関連あるかもしれない	関連あるかもしれない
013008[e)]	3002	13	深部静脈血栓症	8[redacted]	心房細動、冠動脈疾患、高血圧、不動性状態（多発性骨折）、頭部外傷、心筋梗塞	25	無	重篤	関連あるかもしれない	関連あるかもしれない
013008[e)]	3002	29	深部静脈血栓症	8[redacted]	心房細動、冠動脈疾患、高血圧、不動性状態（多発性骨折）、頭部外傷、心筋梗塞	25	無	重篤	関連なし	関連あるかもしれない

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（続き）

被験者番号	試験	発現日 a)	PT	年齢（歳）	併存疾患 b)	投与量（IU/kg）	TEE 発現時の抗凝固薬の投与	重篤／非重篤	治験責任医師による因果関係	SAB による因果関係 c)
その他										
053303	3003	6	大静脈フィルター挿入	7[redacted]	深部静脈血栓症、遠隔転移を伴う前立腺癌	25	有 エノキサパリン 40 mg	非重篤	関連なし	–
052304	3003	7	医療機器合併症	6[redacted]	心房細動、末期腎疾患、血液透析、高血圧、冠動脈疾患、脳卒中	25	無	非重篤	関連なし	–

a) 治験薬の投与日を Day 1 とした有害事象発現日（重篤な有害事象の場合は重篤化した日）
b) 最初に記載した併存疾患は VKA 療法実施の理由である。
c) SAB は重篤な TEE のみを評価した。TEE と確定しなかった事象は因果関係を判定しなかった。
d) 過量投与。治験実施計画書に適合した用量は 25 IU/kg であった。
e) 複数の TEE を発現した症例
引用：5.3.5.1.2.1 項、12.2.3.4 章、5.3.5.1.1.1 項、12.2.3.4 章改変

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

被験者番号	試験	発現日 [a]	PT	年齢（歳）	併存疾患 [b]	実際の投与量（mL/kg）	TEE 発現時の抗凝固薬の投与	重篤／非重篤	治験責任医師による因果関係	SAB による因果関係 [c]
心臓障害										
002010[d]	3002	1	心筋虚血	7[redacted]	心房細動、冠動脈疾患、うっ血性心不全及び心筋症、駆出率 27%、高血圧、心筋梗塞	4	無	重篤	関連あるかもしれない	関連あるかもしれない
002011	3002	1	心筋虚血	7[redacted]	心房細動、冠動脈疾患、うっ血性心不全、心筋症、脳血管発作、糖尿病、高血圧、虚血性大腸炎、上腸間膜動脈–閉塞	6	無	重篤	関連あるかもしれない	関連あるかもしれない
030029	3002	1	急性心筋梗塞	6[redacted]	人工大動脈弁、冠動脈疾患、うっ血性心不全、糖尿病、高血圧、心筋梗塞	14	無	非重篤	関連あるかもしれない	–
051302	3003	1	急性心筋梗塞	7[redacted]	深部静脈血栓症、原因不明の凝固亢進状態	12	無	重篤	関連なし	関連あるかもしれない
030306	3003	4	急性心筋梗塞	6[redacted]	重度大動脈狭窄、糖尿病、肥満、駆出率 25%	10	無	重篤	関連なし	関連あるかもしれない
013016	3002	13	心筋梗塞	6[redacted]	心房細動、冠動脈疾患、ステント装着	10	有 ヘパリン 40000 IU	重篤	関連なし	関連なし

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（続き）

被験者番号	試験	発現日 [a]	PT	年齢（歳）	併存疾患 [b]	実際の投与量（mL/kg）	TEE 発現時の抗凝固薬の投与	重篤／非重篤	治験責任医師による因果関係	SAB による因果関係 [c]
神経系障害										
015001	3002	1	脳血管発作	7[redacted]	心房細動、高血圧、糖尿病	18	無	非重篤	関連なし	–
005301	3003	2	塞栓性脳梗塞	8[redacted]	心房細動、うっ血性心不全、高血圧	11	無	重篤	関連あるかもしれない	関連あるかもしれない
502302	3003	6	一過性脳虚血発作	5[redacted]	心房細動、うっ血性心不全	12	有 ワルファリン 2.5 mg Nadroparin 2850 IU	非重篤	関連なし	–
030032	3002	22	脳血管発作	6[redacted]	心房細動、糖尿病、急性腎不全及び慢性腎不全、うっ血性心不全	10	有	重篤	関連なし	関連なし
056305	3003	56[e]	脳血管発作	7[redacted]	深部静脈血栓症、間欠性心調律異常、高血圧、冠動脈疾患	10	無	重篤	関連なし	関連なし

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（続き）

被験者番号	試験	発現日 a)	PT	年齢（歳）	併存疾患 b)	実際の投与量（mL/kg）	TEE 発現時の抗凝固薬の投与	重篤／非重篤	治験責任医師による因果関係	SAB による因果関係 c)
血管障害										
030022	3002	1	医療機器関連の血栓症	7[redacted]	心房細動、高血圧、冠動脈疾患、うっ血性心不全、僧帽弁閉鎖不全症、心筋梗塞	7	有 ワルファリン 5 mg ワルファリン 2.5 mg	非重篤	関連なし	–
013304	3003	1	深部静脈血栓症	5[redacted]	深部静脈血栓症、高血圧、肺塞栓症、肥満	7	無	重篤	関連あるかもしれない	関連あるかもしれない
002010 d)	3002	4	血栓性静脈炎	7[redacted]	心房細動、冠動脈疾患、うっ血性心不全、高血圧	4	無	非重篤	関連なし	–
013308	3003	16	肺塞栓症	9[redacted]	心房細動、うっ血性心不全、不動性状態	10	無	重篤	関連なし	TEE と確定せず

a) 治験薬の投与日を Day 1 とした有害事象発現日（重篤な有害事象の場合は重篤化した日）
b) 最初に記載した併存疾患は VKA 療法実施の理由である。
c) SAB は重篤な TEE のみを評価した。TEE と確定しなかった事象は因果関係を判定しなかった。
d) 複数の TEE を発現した症例
e) 脳血管発作は Day 56 に診断されたが、事象の発現時期が不明であったため、TEE の解析に含めた。
引用：5.3.5.1.2.1 項、12.2.3.4 章、5.3.5.1.1.1 項、12.2.3.4 章改変

2.7.4.2.1.5.1.1.3.　3001 試験

TEE が 2 例に発現した。内訳は、治験実施計画書の規定外の 2 回目の BE1116 投与後に肺塞栓症が発現した 1 例（被験者 1204）並びに大脳動脈塞栓症及び末梢血管塞栓症が発現した 1 例（被験者 1401）であった。これらの事象はいずれも重篤な有害事象であり、治験責任医師は肺塞栓症について、治験薬と「関連あるかもしれない」と判断した。

2.7.4.2.1.5.2.　水分過負荷及び同様の心臓イベント

2.7.4.2.1.5.2.1.　3004 試験

3004 試験では、水分過負荷及び同様の心臓イベントに該当する有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.5.2.2.　3003 及び 3002 試験

3003 試験及び 3002 試験で発現した水分過負荷及び同様の心臓イベント（肺水腫、心不全等）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、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）は BE1116 群の 3 例（3.4%）、血漿群 11 例（12.5%）に発現した（発現率の差：–9.1%［95% CI：–18.6～–0.1%］）（5.3.5.1.2.1 項、Table 48 参照）。治験責任医師により因果関係が否定できないと判断された事象は、BE1116 群では発現せず、血漿群では 7 例（8.0%）に発現した。また、重篤な水分過負荷及び同様の心臓イベントが BE1116 群の 1 例（1.1%）及び血漿群の 2 例（2.3%）に発現し、このうち血漿群の 1 例（1.1%）は治験責任医師により因果関係が否定できないと判断された。

3002 試験

3002 試験において、水分過負荷及び同様の心臓イベントは BE1116 群の 6 例（5.8%）、血漿群の 14 例（12.8%）に発現した。治験責任医師により因果関係が否定できないと判断された事象は、BE1116 群では発現せず、血漿群では 7 例（6.4%）に発現した。また、重篤な水分過負荷及び同様の心臓イベントが BE1116 群の 3 例（2.9%）及び血漿群の 7 例（6.4%）に発現し、このうち血漿群の 1 例（0.9%）は治験責任医師により因果関係が否定できないと判断された。

併合解析

併合解析における水分過負荷及び同様の心臓イベントの要約を表 2.7.4-53 に示す。

全体として、水分過負荷及び同様の心臓イベントの発現率は、BE1116 群（4.7%、9 例）よりも血漿群（12.7%、25 例）の方が高かった。発現率の差（−8.0%）は統計学的に有意であった（95% CI：−14.1～−2.0%）。

水分過負荷、肺水腫及び心不全のそれぞれの発現状況について、以下に記載する。

水分過負荷は BE1116 群では発現しなかった。血漿群では 7 例に水分過負荷が発現し、うち 5 例が治験薬との因果関係が否定できないと判断された（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.3a 参照）。

肺水腫は BE1116 群では 3 例に 4 件発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。血漿群では 9 例に肺水腫が発現し、うち 5 例は治験薬との因果関係が否定できないと判断された（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.3a 参照）。

心不全（うっ血性心不全、慢性心不全、心不全）は BE1116 群の 5 例に 6 件発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。血漿群では 9 例に 11 件の心不全が発現し、うち 3 例が治験薬との因果関係が否定できないと判断された（5.3.5.3.1-1.1 項、Table 3.3a 参照）。

水分過負荷及び同様の心臓イベントを発現した 34 例のうち、13 例は重篤と判断された。内訳は、BE1116 群が 4 例（2.1%）、血漿群が 9 例（4.6%）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 群には発現せず、血漿群の 2 例（1.0%）に発現した。

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）

	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)
水分過負荷及び同様の心臓イベントを発現した総被験者数	3 (3.4)	11 (12.5)	6 (5.8)	14 (12.8)	9 (4.7)	25 (12.7)
差（95% CI）	–9.1 (–18.6, –0.1)[a)]		–7.0 (–15.8, 1.8)[a)]		−8.0 (−14.1, −2.0)[a)]	
治験責任医師による「因果関係が否定できない」被験者数	0	7 (8.0)	0	7 (6.4)	0	14 (7.1)
重篤な水分過負荷及び同様の心臓イベントを発現した総被験者数	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (2.9)	7 (6.4)	4 (2.1)	9 (4.6)
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	1 (1.1)	0	1 (0.9)	0	2 (1.0)

a) 発現率の差については、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 48、5.3.5.1.1.1 項、Table 51、5.3.5.3.3-2 項、Additional analyses Table 14.3.1-47 改変

2.7.4.2.1.5.3.　出血イベント

2.7.4.2.1.5.3.1.　　3004 試験

手術群の 1 例で、出血イベントの再発が認められた。本被験者の叙述を以下に示す。

- 被験者 3920071-0602

  VKA 療法実施の理由：心房細動

外科手術又は侵襲的処置：[redacted]
処置の間に、広背筋の下に[redacted]の蓄積が認められたが、活動性の動脈出血はなかった。血液及び漿液は術中合併症を伴うことなく除去された。処置後 1 日目に、切開部に腫脹及び圧痛が認められた。血腫の再発が診断され、治験責任医師は外科的診査を行った。切開部を局所麻酔下で再び開いたところ、筋肉内に血腫（約 200 mL）が認められたが、活動性の出血はなかった。血腫を除去し、創傷を洗浄した。本事象は中等度の有害事象（PT：筋肉内出血）として報告され、治験薬と「関連なし」と判断された。本事象の転帰は「回復」と報告された。

2.7.4.2.1.5.3.2.　3003 試験及び 3002 試験

3003 試験及び 3002 試験で発現した重篤な遅発性出血について、試験ごとの結果を以下に記載する。

3003 試験

SAB は、7 例に遅発性出血が起こった可能性があると判断し、1 件以外は全て遅発性出血であることを確認した。7 例の内訳は、3 例が BE1116 群（呼吸不全［被験者 029302］、上部消化管出血［被験者 050304］及び大静脈損傷［被験者 502303］）、4 例が血漿群（処置後分泌物［被験者 005304］、くも膜下出血、硬膜下血腫、硬膜下出血［被験者 053302］、処置後出血［被験者 056310］及び血腫［被験者 062301］）であった。SAB は、全ての遅発性出血事象を治験薬と「関連なし」と判断した。

3002 試験

合計 5 件の重篤な有害事象をレビューし、そのうち 3 件（BE1116 群 2 件［被験者 052014 及び 038004］、血漿群 1 件［被験者 002011］）について遅発性出血の重篤な有害事象であることを確認した。これら 3 件の遅発性出血の重篤な有害事象は、抗凝固療法の再開（被験者 052014 及び 002011）又は転倒による傷害（被験者 038004）に起因するものであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.2.　個別有害事象の文章による説明

死亡又はその他の重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は以下に記載する。

- 3004 試験
  2.7.6.11.4 項及び 5.3.5.2.6 項、14.3.3 章
- 3003 試験
  2.7.6.11.2 項及び 5.3.5.1.2.1 項、14.3.2 章（盲検化された SAB の評価も含む）
- 3002 試験
  2.7.6.11.1 項及び 5.3.5.1.1.1 項、14.3.3 章（盲検化された SAB の評価も含む）

- 3001 試験
  2.7.6.11.3 項、5.3.5.2.1-1 項、14.3.3 章、5.3.5.2.1-1.27 項及び 5.3.5.2.1-1.28 項
- 201KO 試験
  5.3.5.2.2-2.6 項
- Preston 2002 試験
  5.3.5.2.4 項、4.2 章

2.7.4.3.　臨床検査値の評価

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について、各試験の結果を以下に提示する。なお、3003 試験及び 3002 試験では、臨床検査値の評価に関する併合解析は実施しなかったため、他試験と同様に試験ごとの結果を提示した。

2.7.4.3.1.　肝機能検査異常

肝機能検査でみられた異常について以下に記載する。なお、肝機能検査を実施しなかった試験については、関連する有害事象について記載する。

2.7.4.3.1.1.　評価資料

2.7.4.3.1.1.1.　3004 試験

臨床的に重要な肝機能検査異常は認められず、肝機能検査値の上昇に関連した有害事象又は肝関連有害事象も認められなかった。

2.7.4.3.1.1.2.　3003 試験及び 3002 試験

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、肝機能検査を実施した（5.3.5.1.2.1 項、Appendix 16.1.1-5 参照）。その結果、いずれの投与群においても臨床的に重要な肝機能検査異常は認められず、肝機能検査値の上昇に関連した有害事象は認められなかった。

肝関連有害事象が BE1116 群の 2 例（肝腫瘤、高ビリルビン血症）及び血漿群の 2 例（急性胆嚢炎、慢性肝炎）に発現した（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.3.1-2 参照）。発現した肝関連有害事象は、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.3.1-5 参照）。

3002 試験

肝関連有害事象が BE1116 群の 4 例（肝腫大、胆嚢炎、慢性胆嚢炎及び肝障害）及び血漿群の 2 例（肝腫大、胆石症及び肝不全）に発現した（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.1-2 参照）。重篤な肝関連有害事象は、BE1116 群の 2 例（中等度の慢性胆嚢炎及び中等度の肝障害）及び血漿群の

1 例（重度の肝不全）に発現した（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.1-9 参照）。その他の肝関連有害事象はいずれも非重篤であり、軽度又は中等度と判断された（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.1-4 参照）。発現した肝関連有害事象は、いずれも治験責任医師により因果関係が否定された（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.1-3 参照）。

上記の肝関連有害事象に加えて、肝機能検査異常及び肝酵素上昇の有害事象が各投与群で各 1 例に発現した。BE1116 群の 2 例には肝疾患の既往歴があった。血漿群の 2 例はいずれも、血漿の投与開始前 6 時間の時点で肝機能検査値が基準値内であった。詳細を以下に示す。

BE1116 群：

- 特発性肝硬変により同所性肝移植の既往歴がある被験者 030034 において、BE1116 の投与開始から 1.5 時間後に肝機能検査異常が発現し、約 10 日間継続した。この事象は中等度で、治験責任医師は治験薬の投与と「おそらく関連あり」と判断した。被験者は Day 26 にブドウ球菌性敗血症により死亡した。Day 1 に採取した血液培養が陽性であったことから、感染が疑われた（5.3.5.1.1.1 項、Appendix 16.2.7-1.2 参照）。
- 軽度の肝肥大の既往歴がある被験者 011002 において、BE1116 の投与開始から 5 日後に軽度の肝酵素上昇が発現し、2 日間継続した。治験責任医師はこの事象を治験薬の投与と「関連なし」と判断した。投与前の肝機能検査は実施されず、被験者の投与前の HBV の PCR 検査結果が陽性であった（5.3.5.1.1.1 項、Appendix 16.2.7-1.2 参照）。

血漿群：

- 被験者 051009 において、血漿の投与開始から 5.6 日後に肝機能検査異常が発現し、約 4 日間継続した。この事象は軽度であり、治験責任医師は血漿と「関連なし」と判断した（5.3.5.1.1.1 項、Appendix 16.2.7-1.2 参照）。
- 遠隔転移を伴う肺腺癌の既往歴がある被験者 003002 において、血漿の投与開始から 12.2 時間後に軽度の肝酵素上昇が発現した。発現期間は不明であった。治験責任医師はこの事象を治験薬の投与と「関連あるかもしれない」と判断した（5.3.5.1.1.1 項、Appendix 16.2.7-1.2 参照）。

2.7.4.3.1.1.3.　3001 試験

肝関連有害事象、肝機能検査異常又は肝酵素上昇は認められなかった。

2.7.4.3.1.1.4.　1001 試験

1001 試験における、肝機能検査値の推移を表 2.7.4-54 に示す。

ベースライン及び Day 8～11 の 1 時点で総ビリルビン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ及び GGT を測定した。BE1116 の投与後に、臨床的に重要な異常値又は顕著な中央値の変動は認められなかった。治験薬投与後に肝関連有害事象は認められなかった。

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）

評価項目	中央値（最小値～最大値） ［異常値件数：臨床的に重要な異常、臨床的に重要ではない異常］	
	投与前	Day 8～11、最終入手データ [a]
AST（U/L）[b]	16.8 (9.0～21.8) [0, 0]	16.0 (10.0～21.7) [0, 0]
ALT（U/L）[c]	17.0 (5～31) [0, 0]	18.0 (11～38) [0, 0]
GGT（U/L）[d]	15.5 (5.8～32.8) [0, 2]	17.1 (6.4～33.2) [0, 2]
アルカリホスファターゼ（U/L）[e]	57.5 (28.9～96.7) [0, 3]	66.1 (37.0～111.5) [0, 2]
総ビリルビン（μmol/L）[f]	9.2 (6.4～26.2) [0, 1]	9.1 (6.5～17.1) [0, 0]

a) Day 8～11 に欠測値がなかったため、「最終入手データ」は Day 8～11 のデータと一致した。
b) AST の基準値：5～34 U/L
c) ALT の基準値：0～55 U/L
d) GGT の基準値：女性 9～36 U/L、男性 12～64 U/L
e) アルカリホスファターゼの基準値：40～150 U/L
f) 総ビリルビンの基準値：3.4～20.5 μmol/L
引用：5.3.3.1.1 項、Table 14.3.4.6、Table 14.3.4.8～12 改変

2.7.4.3.1.2.　参考資料

Evans 2001 試験では、入院時に 2 例で ALT 値異常が認められた。その後 1 例で肝転移を伴う直腸癌があることが判明した（2.7.4.2.1.3.2 項参照）。本試験において、治験薬投与後に ALT 値異常は認められなかった。

2.7.4.3.2.　腎機能検査異常

腎機能検査でみられた異常について以下に記載する。なお、腎機能検査を実施しなかった試験については、関連する有害事象について記載する。

2.7.4.3.2.1.　評価資料

2.7.4.3.2.1.1.　3004 試験

臨床的に重要な腎機能検査異常は認められず、腎機能検査値の上昇に関連した有害事象又は腎関連有害事象も認められなかった。

2.7.4.3.2.1.2.　3003 試験及び 3002 試験

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、腎機能検査を実施した（5.3.5.1.2.1 項、Appendix 16.1.1-5 参照）。その結果、いずれの投与群におい

ても臨床的に重要な腎機能検査異常は認められず、クレアチニン又は血中尿素窒素の上昇に関連した有害事象は認められなかった。

腎関連有害事象が BE1116 群の 7 例に 11 件（急性腎不全［3 件］、血尿［2 件］、尿閉、排尿困難、尿失禁、乏尿、膿尿、腎不全［各 1 件］）及び血漿群の 7 例に 7 件（尿閉［3 例］、急性腎不全、血尿、排尿困難、尿失禁［各 1 件］）発現した（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.3.1-2 参照）。重篤な腎関連有害事象は BE1116 群の 2 例（重度の急性腎不全）に発現した（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.3.1-9 参照）。その他の腎関連有害事象はいずれも非重篤であり、軽度又は中等度と判断された（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.3.1-4 参照）。発現した腎関連有害事象は、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.3.1-3 参照）。

3002 試験

腎関連有害事象は BE1116 群の 5 例に 6 件（腎不全［2 件］、血尿、急性腎不全、高窒素血症及び腎結石症［各 1 件］）及び血漿群の 6 例に 7 件（血尿、急性腎不全、排尿困難［各 2 例］、腎不全［1 件］）発現した（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.1-2 参照）。重度の腎関連有害事象が BE1116 群の 2 例（腎不全、急性腎不全）に発現し、うち急性腎不全は重篤と判断された。また、血漿群では重度の腎関連有害事象が 1 例（急性腎不全）に発現し、重篤と判断された（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.1-9 参照）。その他の腎関連有害事象はいずれも軽度又は中等度と判断された（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.1-4 参照）。発現した腎関連有害事象は、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.1-3 参照）。

また、BE1116 群の 1 例で、血中クレアチニン増加（1.1 µmol/L から 1.3 µmol/L に増加）が有害事象として報告された。この事象は軽度で BE1116 と「関連なし」と判断された。これ以外に有害事象として報告されたクレアチニン又は血中尿素窒素の上昇はなかった。

2.7.4.3.2.1.3.　3001 試験

3001 試験で死亡した被験者のうち 1 例は、急性腎不全（並びに感染性胸水及び急性呼吸不全）を発現した。この事象は重度で重篤と判断された。有害事象及び死亡は BE1116 と「関連なし」と判断された。これ以外に腎関連有害事象、クレアチニン又は血中尿素窒素の上昇は認められなかった。

2.7.4.3.2.1.4.　1001 試験

1001 試験における、腎機能検査値の推移を表 2.7.4-55 に示す。

ベースライン及び Day 8～11 の 1 時点でクレアチニン及び尿素を測定した。BE1116 の投与後に、臨床的に重要な異常値又は顕著な中央値の変動は認められなかった。治験薬投与後に腎関連有害事象は認められなかった。

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）

評価項目	中央値（最小値～最大値） ［異常値件数：臨床的に重要な異常、臨床的に重要ではない異常］	
	投与前	Day 8～11、最終入手データ [a)]
クレアチニン（μmol/L）[b)]	79.5 (57.0～103.0) [0, 0]	84.4 (63.3～102.8) [0, 0]
尿素（mmol/L）[c)]	4.1 (3.1～6.1) [0, 0]	4.2 (3.1～6.0) [0, 1]

a) Day 8～11 に欠測値がなかったため、「最終入手データ」は Day 8～11 のデータと一致した。
b) クレアチニンの基準値：女性 53～97 μmol/L、男性 62～115 μmol/L
c) 尿素の基準値：50 歳以下 3.5～7.2 mmol/L、50 歳超女性 2.5～6.7 mmol/L、50 歳超男性 3.2～7.4 mmol/L
引用：5.3.3.1.1 項、Table IX 改変

2.7.4.3.3.　血液学的検査

2.7.4.3.3.1.　評価資料

2.7.4.3.3.1.1.　3004 試験

臨床的に重要な血液学的検査異常は認められなかった。出血群又は手術群のいずれの群においても、ヘモグロビン及びヘマトクリットにはベースラインと Day 2 の間で軽微な変化がみられたが、これらの変化は急性重篤出血を来した被験者集団又は外科手術を施行した被験者集団で予想されるものと一致していた。

2.7.4.3.3.1.2.　3003 試験、3002 試験及び 3001 試験

3003 試験における血液学的検査値の推移を表 2.7.4-56 に、3002 試験及び 3001 試験における血液学的検査値の推移を表 2.7.4-57 にそれぞれ示す。

血液学的検査値は、ベースラインの出血、外科手術時の出血及び輸血や輸液投与などの医学的介入処置と交絡していた。3003 試験の手術前、手術後及び投与後 24 時間、3002 試験及び 3001 試験の投与後 3 時間及び 24 時間におけるヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数の平均値はベースラインから大きな変化がなく、BE1116 群と血漿群との間で明確な差は認められなかった。ベースライン値から投与後 24 時間までの期間における変動は、急性重篤出血を呈している又は手術を受けている集団と一致していた。

表 2.7.4-56　血液学的検査値の推移（3003 試験、ITT-S）

解析物質	BE1116 群				血漿群			
	ベースライン、平均値（SD）	ベースラインからの変化、平均値（SD）			ベースライン、平均値（SD）	ベースラインからの変化、平均値（SD）		
		手術前	手術後	投与開始後 24 時間		手術前	手術後	投与開始後 24 時間
ヘモグロビン（g/dL）	11.88 (1.98)	–0.37 (0.84)	–0.65 (0.97)	–0.54 (1.18)	11.74 (2.34)	–0.72 (1.28)	–1.00 (0.99)	–0.88 (1.46)
ヘマトクリット（%）	35.78 (6.14)	–1.03 (2.67)	–1.36 (2.65)	–1.33 (3.56)	35.39 (7.04)	–2.29 (3.81)	–2.86 (2.99)	–2.71 (4.46)
血小板（$\times 10^9$/L）	240.7 (86.4)	–11.9 (32.1)	–8.8 (34.4)	–17.4 (42.0)	241.6 (109.2)	–14.5 (45.0)	–17.3 (58.8)	–19.7 (53.5)

基準値は 5.3.5.1.2.1 項、Appendix 16.2.8-5 参照。
引用 : 5.3.5.1.2.1 項、Table 14.3.5-1、Table 14.3.5-2、Table 14.3.5-5、Table 14.3.5-6、Table 14.3.5-9、Table 14.3.5-10

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）

解析物質	BE1116 群			血漿群		
	ベースライン、平均値（SD）	ベースラインからの変化、平均値（SD）		ベースライン、平均値（SD）	ベースラインからの変化、平均値（SD）	
		投与開始後 3 時間	投与開始後 24 時間		投与開始後 3 時間	投与開始後 24 時間
3002 試験						
ヘモグロビン（g/dL）	9.3 (2.53)	0.02 (1.09)	0.54 (1.60)	9.86 (2.82)	−0.73 (1.37)	0.31 (1.98)
ヘマトクリット（%）	28.7 (7.65)	0.16 (3.19)	1.58 (4.82)	30.4 (8.34)	−2.16 (4.16)	0.97 (5.70)
血小板（$\times 10^9$/L）	228 (95.4)	−18.3 (45.08)	−25.4 (57.74)	218 (81.2)	−23.1 (40.07)	−25.6 (52.84)
3001 試験						
ヘモグロビン（mmol/L）	7.0 (2.01)	−0.32 (0.69)	−0.12 (1.19)	-	-	-
ヘマトクリット	0.34 (0.09)	−0.02 (0.03)	−0.004 (0.06)	-	-	-
血小板（$\times 10^9$/L）	264 (100.5)	−27.7 (39.39)	−34.1 (49.20)	-	-	-

3002 試験の基準値は 5.3.5.1.1.1 項、Appendix 16.2.8-3 を参照。
引用：5.3.5.1.1.1 項、Table 54、5.3.5.2.1-1.8 項、Table 12.13、Table 12.14 改変

3003 試験、3002 試験及び 3001 試験において、有害事象として報告された血液学的検査値が BE1116 投与後の 4 例で認められた（3003 試験：血小板数減少 1 例、3002 試験：血小板数減少 2 例、3001 試験 : ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少 1 例）。有害事象はいずれも軽度で

治験薬と「関連なし」と判断された。血漿の投与後では、有害事象として報告された血液学的検査値が 4 例で認められた（3003 試験：ヘモグロビン減少 1 例、3002 試験：ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少 2 例、白血球増加 1 例）。有害事象は白血球数増加（中等度）を除きいずれも軽度であり、全て治験薬と「関連なし」と判断された。

2.7.4.3.3.1.3.　1001 試験

1001 試験では、ベースライン、投与後 24 時間及び Day 8～11 の 1 時点でヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数を測定した。その推移を表 2.7.4-58 に示す。

BE1116 の投与後に、臨床的に重要な異常値又は顕著な中央値の変動は認められなかった。治験薬投与後に有害事象として報告された血液学的検査値は認められなかった。

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）

評価項目	中央値（最小値～最大値） ［異常値件数：臨床的に重要な異常、臨床的に重要ではない異常］		
	投与前	投与後 24 時間	Day 8～11、最終入手データ [a]
ヘモグロビン（mmol/L）[b]	8.5 (7.1～10.2) [0, 5]	8.8 (7.2～9.9) [0, 3]	8.6 (7.2～10.1) [0, 2]
ヘマトクリット [c]	0.40 (0.33～0.47) [0, 7]	0.41 (0.34～0.46) [0, 4]	0.40 (0.35～0.48) [0, 2]
血小板数（$\times 10^9$/L）[d]	249 (176～338) [0, 0]	242 (189～321) [0, 0]	281 (212～340) [0, 0]

a) Day 8～11 に欠測値がなかったため、「最終入手データ」は Day 8～11 のデータと一致した。
b) ヘモグロビンの基準値：女性 7.6～9.5 mmol/L、男性 8.7～10.9 mmol/L
c) ヘマトクリットの基準値：女性 0.36～0.45、男性 0.42～0.5
d) 血小板数の基準値：女性 154～386 $\times 10^9$/L、男性 140～392 $\times 10^9$/L
引用：5.3.3.1.1 項、Table VIII

2.7.4.3.3.2.　参考資料

201KO 試験及び 202KO 試験では、ヘマトクリット又は血小板数の値に臨床的に重要な変化は認められなかった。Preston 2002 試験では、BE1116 投与後 60 分で、4 例に軽度の血小板減少が認められたものの、いずれも血小板数が 110×10^9/L 未満まで低下することはなく、投与後 120 分で、血小板数にさらなる低下は認められず、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。Evans 2001 試験では、血小板減少症がみられた 2 例の被験者において、入院時の血小板数は、145×10^9/L 及び 151×10^9/L であったが、投与後にそれぞれ 81×10^9/L 及び 110×10^9/L に減少した。

2.7.4.3.4.　ウイルス安全性

2.7.4.3.4.1.　評価資料

2.7.4.3.4.1.1.　3004 試験

試験期間中にウイルス伝播が確認された被験者、又はウイルス伝播の疑いがある被験者はいなかった。

2.7.4.3.4.1.2.　3003 試験及び 3002 試験

3003 試験

BE1116 群では、1 例で Day 45 の HBV の PCR 検査結果が検出限界を超えていたが、定量限界未満であった。この被験者は再検査の結果が陰性であった。

血漿群では、1 例で Day 45 の HIV-1 の PCR 検査結果が検出限界を超えていたが、定量限界未満であった。実施医療機関の標準手順に従い、この被験者では再検査を実施しなかった。また、血漿群の別の 1 例で Day 45 に HBV の PCR 検査結果が検出限界を超えていたが、定量限界未満であった。この被験者は追跡不能となり、再検査を実施しなかった。血漿群の 2 例では、Day 45 に HCV の PCR 検査結果が陰性から陽転した。このうち 1 例では、HCV の PCR 検査結果が定量範囲内で陽性であった。この結果は有害事象として記録した。この被験者の追跡検査の結果は、トランスアミナーゼ、抗体及び PCR 検査が陰性であった。別の 1 例では、HCV の PCR 検査結果が検出限界を超えていたが、定量限界未満であった。この被験者では HCV の PCR 検査結果が定量限界未満であった場合の治験実施医療機関の標準手順に従って、再検査を実施しなかった（5.3.5.1.2.1 項、Table 14.3.5-22～Table 14.3.5-28 参照）。

3002 試験

BE1116 群では、1 例で Day 45 の HBV の PCR 検査結果が検出限界を超えていたが、定量限界未満であった。この被験者は再検査の結果が陰性であった。

血漿群では、1 例で HCV の PCR 検査結果が投与前の陰性から Day 90 に陽転した。この陽性結果の値は検出限界を超えていたが、定量限界未満であった。この結果は被験者の主治医に報告した。また、血漿群の 1 例では、B19V の PCR 検査結果がベースラインの陰性から Day 10 に陽転し（5.3.5.1.1.1 項、Table 14.3.5-22～Table 14.3.5-28 参照）、この結果は有害事象として記録した。

2.7.4.3.4.1.3.　3001 試験

3001 試験の 1 例（5.3.5.2.1-1.8 項、Table 12.24～Table 12.31 参照）で HAV 抗体の血清学的検査において陽転が認められた。当該被験者では、投与した BE1116 のロットで HAV 抗体の陽性が確認できなかったため、未確定とした。A 型肝炎の症状は認められなかった。