ち 1 例（2%）は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。投与中止に至った有害事象は本試験では認められなかった。

表 2.7.6.4-13　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

有害事象の分類	被験者数（%） (N = 43)
全ての有害事象 a) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 b) 重篤な有害事象 c) 　治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	25 (58) 2 (5) 6 (14) 1 (2)
死亡 　治験薬との因果関係が否定できない死亡	3 (7) 1 (2)
投与中止に至った有害事象 　治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象	0 0
重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象	6 (14)

a) 記録期間は、治験薬の投与開始から最初のウイルス安全性評価（許容期間：Day 8～11）までとした。
b) 治験薬との因果関係が否定できない事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と評価されたものと定義した。
c) 重篤な有害事象：治験薬投与後に発現した重篤な有害事象
引用：5.3.5.2.1-1 項、Table 12.1 改変

本試験で報告された有害事象の一覧を表 2.7.6.10-3 に示す。

合計 25 例（58%）の被験者に有害事象が発現した。PT 別では、最も頻繁にみられた有害事象は創合併症（7 例、16%）であり、次いで発熱（5 例、12%）、悪心（4 例、9%）、高血圧（2 例、5%）、不眠症（2 例、5%）及び嘔吐（2 例、5%）であった。その他の有害事象で、2 例以上に発現したものはなかった。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、2 例（5%）に発現した臨床検査異常（F_{1+2} の上昇）及び肺塞栓症の 2 件のみであった。

2.7.6.4.2.4.2.2.　死亡

重篤な有害事象が発現した 6 例（14%）のうち 3 例（7%）では、死亡に至った重篤な有害事象が 5 件報告された。そのうち 1 件は、治験責任医師により治験薬と「関連あるかもしれない」と評価された。当該事象は肺塞栓症であり、全ての乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤について既知の有害作用であった。当該被験者（被験者 1204）は TEE の危険因子を複数有しており、治験薬投与 4 日後に別途市販の BE1116 の投与がなされ、その 2 時間後に肺塞栓症が発現した。したがって、BE1116 の投与は寄与因子の一つと考えられた。ウイルス安全性の追跡調査期間中に、さらに 2 例が死亡した。これらの被験者の死亡は、いずれも、治験責任医師により治験薬と「関連なし」と評価された。

死亡した被験者の叙述を 2.7.6.11.3 項に示す。また、治験薬との因果関係が否定できない死亡が認められた被験者 1204 の叙述を以下に示す。

- 被験者 1204 は 7[redacted] 歳の男性であり、[redacted] 年 8 月 22 日に本試験に登録され、急性出血（[redacted]）のため 3640 IU の治験薬投与を受けた。関連する合併症として転移性消化器癌及び絶対性不整脈があり、どちらも血栓症のリスク因子であった。

  治療期間中の治験薬投与 4 日後に、本被験者は、2 回目のプロトロンビン複合体濃縮製剤の投与を必要とした（[redacted] 年 8 月 26 日に、BE1116 の市販製剤を 1500 IU 投与した）。その 2 時間後、被験者は息切れを発症して死亡した。死因として、肺塞栓症が疑われた。治験責任医師は本事象を治験薬と「関連あるかもしれない」と評価した。診断は、検死解剖により確認されなかった。

  本事象の発現時における PT-INR は 2 であり、活動性の出血はなく、アンチトロンビン III（AT III）濃度は低く（44%、基準値：80～120%）、心筋の損傷を含む血栓塞栓性疾患の指標がいくつか認められた（D-ダイマー38.7 µg/L［基準値：0.5 µg/L 未満］、総クレアチンキナーゼ（CK）1118 U/L［基準値：160 U/L 未満］、心筋型クレアチンキナーゼ（CK-MB）31.5［基準値：5 未満］、トロポニン I 1.16 ng/mL［基準値：0.05 ng/mL 未満］、乳酸脱水素酵素 9030 U/L［基準値：250 U/L 未満］）。

2.7.6.4.2.4.2.3. その他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の概要を表 2.7.6.4-14 に示す。

重篤な有害事象は 6 例（14%）に 9 件報告された。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は、1 例（2%）で報告された肺塞栓症のみであった。

重篤な有害事象の発現件数及び死亡例数は、急性かつ重度の疾患を有する被験者を対象とした試験で想定される範囲内であった。

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を 2.7.6.11.3 項、5.3.5.2.1-1.27 項及び 5.3.5.2.1-1.28 項に示す。

表 2.7.6.4-14　死亡及びその他の重篤な有害事象の概要（安全性解析対象集団）

被験者	性別	年齢	有害事象 PT（医師使用用語）	治験薬との 因果関係	転帰
1204	男性	7[redacted]	肺塞栓症（肺塞栓症）	関連あるかもしれない	死亡
3302	男性	7[redacted]	心臓死（心臓死）	関連なし	死亡
8102	女性	7[redacted]	急性呼吸不全（急性呼吸不全）、急性腎不全（腎不全）、膿胸（試験報告書では Empyema と記載）	関連なし	死亡
1401	女性	7[redacted]	末梢血管塞栓症（動脈塞栓症［左脚］）、大脳動脈塞栓症（脳塞栓症［右中大脳動脈］）	関連なし	回復 不明
1402	男性	7[redacted]	胃癌（胃癌）	関連なし	不明
1701	女性	6[redacted]	出血性十二指腸潰瘍（出血性十二指腸潰瘍）	関連なし	回復

引用：5.3.5.2.1-1 項、Table XXII、Appendix 16.2.7.1

2.7.6.4.2.4.2.4.　中止に至った有害事象

本試験では投与中止に至った有害事象は認められなかった。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）。

2.7.6.4.2.4.2.5.　注目すべき有害事象：TEE

TEE は 2 例（5%）に 3 件報告された。その内訳は、1 例に発現した肺塞栓症並びに別の 1 例に発現した大脳動脈塞栓症及び末梢血管塞栓症であった。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の事象について、治験薬と「関連あるかもしれない」と判断した。

2.7.6.4.2.4.2.6.　部分集団解析

手術を受けた被験者では 37 件の有害事象が報告されたのに対して、手術を受けなかった被験者で報告された有害事象は 14 件のみであった。女性及び男性の被験者間で、有害事象の発現件数に差は認められなかった。

2.7.6.4.2.4.3.　凝固活性化マーカー

凝固活性化マーカーの経時的推移を表 2.7.6.4-15 に示す。

凝固活性化マーカーの経時的推移から、治験薬による TEE のリスクは低いことが裏付けられた。投与直後に認められた F_{1+2} 及び TAT の上昇は、明らかに治験薬に含有されたこれら因子に起因すると考えられた。TAT 値にみられた二度目の軽度の上昇は、凝固活性化を示すと考えら

れるが、重要な変化ではなく、外科手術又は出血後の「生理学的な」凝固活性化である可能性が考えられた。D-ダイマーには、非常に軽度の経時的上昇が認められるのみであった。

表 2.7.6.4-15　凝固活性化マーカーの経時的推移（安全性解析対象集団）

凝固活性化マーカー（基準値）	中央値（範囲）			
	投与前	30 分	6 時間	24 時間
F_{1+2} (nmol/L) （0.4～1.1 nmol/L）	0.19 (0.05～4.85)	6.11 (2.54～20.10)	1.62 (0.52～4.52)	0.72 (0.25～67.04)
TAT (μg/L) （1.0～4.1 μg/L）	1.00 (1.00～102.59)	8.04 (1.00～211.13)	10.39 (1.00～81.29)	4.7 (1.00～2890.87)
D-ダイマー(μg/L) （130 μg/L 未満）	117 (25～4900)	110 (25～4950)	145 (25～5400)	172 (25～3655)

引用：5.3.5.2.1-1 項、Table XXIV

2.7.6.4.2.4.4.　臨床検査値、身体的所見及びバイタルサイン

血液学的検査（ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数）の中央値は継時的に低下したものの、顕著な変化ではなかった。ヘモグロビン及びヘマトクリットの中央値は治験薬投与前の時点でも基準値下限以下であったが、これは急性出血を来した被験者を含む本試験の対象集団で予測されるものであった。血小板数には約 50×10^9/L の低下がみられたものの、ベースラインから治験薬投与後 24 時間まで基準値以内に維持された。バイタルサイン及び身体検査の評価において、治験薬のリスクは示唆されなかった。

2.7.6.4.2.4.5.　ウイルス安全性

HIV、HAV、HBV、HCV 及び B19V の伝播は認められなかった。抗 HAV 免疫グロブリン G の産生が 1 例に認められたが、原因は不明であった。ただし、当該被験者における HAV 感染は否定された。

2.7.6.4.3.　まとめ

本試験により、BE1116 は経口抗凝固薬投与による抗凝固作用の是正に効果があること、作用発現は速やかであること及び安全であることが示された。

2.7.6.5. BE1116_7D-201KO 試験

［5.3.5.2.2 項、参考資料、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

2.7.6.5.1. 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示す。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： 経口抗凝固薬を使用している患者又は重度肝疾患を認める患者を対象に、BE1116 が血漿凝固障害を効果的に是正できるかどうか、以下の項目に基づき確認する。 - 血液凝固第 II 因子、第 VII 因子、第 IX 因子及び第 X 因子の血漿中濃度の十分な上昇 - Quick 値の正常化 - 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 副次的目的： BE1116 の静脈内（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血栓塞栓症について更に情報を得る。
開発のフェーズ	第 II 相
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
対象	経口抗凝固薬を使用している患者又は重度肝疾患を認める患者
選択基準	書面による同意取得時の年齢が 18 歳以上で、下記の基準のうち 1 つ以上に該当する男性又は女性の患者を本試験に組み入れた。 - 経口抗凝固薬（クマリン系又はインダンジオン系抗凝固薬）投与中に緊急の外科的処置を要する者 - 経口抗凝固薬の過量投与による急性出血を認める者 - 重度肝疾患による急性出血を認める者 - 侵襲的診断介入又は治療介入（例：硬化療法、生検又は腹腔鏡検査）前に重度肝疾患が認められ、Quick 値を上昇させるためプロトロンビン複合体濃縮製剤が適応となる者
除外基準	以下のいずれかに該当する患者は本試験に組み入れなかった。 - 妊婦 - 授乳婦

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	- 治験薬又は類似の化学構造をもつ薬剤に対する過敏症の既往歴を有する者 - 本試験組入れ前 4 週間以内に他の治験薬で治療を受けた者 - 試験期間中、治験実施計画書で許可されていない治療薬が必要となる可能性を有する者 - 進行性の致死的疾患を有する者／余命が 3 箇月未満の者 - 本試験の本質、範囲及び起こり得る結果を理解できないような精神状態にある者（例：脳出血、明識不能状態及び／又は非協力的な態度を示す証拠） - 直近 5 日以内に硬化療法を未実施の食道静脈瘤出血を認める者又は Quick 値 50%以上の者 - 狭心症、急性血栓症、急性心筋梗塞、急性播種性血管内凝固を有する者
被験者数	目標症例数：25 例 目標症例数の設定根拠： 推定被験者数については正式に検討しなかった。本試験では 25 例の患者を募集するよう計画した。 組入れ症例数：30 例 Intention-to-treat 解析対象集団（ITT）（同意取得した試験の適格者で、治験薬の投与を受け、重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者）：30 例
治験薬	被験薬： BE1116 は血液凝固第 II 因子を 320/640 国際単位（IU）、第 VII 因子を 170/340 IU、第 IX 因子を 250/500 IU 及び第 X 因子を 380/760 IU 並びにプロテイン C を 300/600 IU 含有し、添付希釈液（10 mL 又は 20 mL）で溶解後、IV 注射又は注入して用いる乾燥粉末である。調製済み溶液中の含有量はそれぞれ 1 mL あたり、第 II 因子が 32 IU、第 VII 因子が 17 IU、第 IX 因子が 25 IU 及び第 X 因子が 38 IU 並びにプロテイン C が 30 IU である。 使用した BE1116 のロット番号は、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] であった。 対照薬： 該当なし
投与方法	以下に示すこれまでに得られた結果に基づき、用量を設定した： - 血液凝固第 IX 因子 1 IU/kg の投与により、第 IX 因子の血漿活性が正常値の約 0.8%分上昇する。 - 血液凝固第 VII 因子 1 IU/kg の投与により、第 VII 因子の血漿活性

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	が正常値の約 2%分上昇する。 - 血液凝固第 II 因子 1 IU/kg 又は第 X 因子 1 IU/kg の投与により、各凝固因子の血漿活性が正常値の約 1.5%分上昇する。 初回用量（例：第 IX 因子）は、下記のとおり設定することとした。 BE1116 の必要量 = 体重（kg）×第 IX 因子の目標上昇値（%）×1.2 粉末を密閉容器内の希釈液で溶解した後、IV 注射又は注入する。
試験期間	後天性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子欠乏症被験者における用量及び補充療法の期間は、凝固障害の重症度、出血の程度及び部位並びに臨床所見により決定することとした。
併用禁止薬	該当なし
有効性評価	主要評価項目： - BE1116 投与に対する増分生体内回収率（IVR）（用量 1 IU/kg ごとの血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C の血漿中濃度の上昇） - 従来の IVR（実際の血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C の血漿中濃度の上昇／予想された血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C の血漿中濃度の上昇） - 用量 1 IU/kg ごとの Quick 値（正常血漿に対する試験検体のプロトロンビン時間の逆数）の上昇 副次的評価項目： - 外科的処置中の持続する出血の止血及び過剰出血の回避における効果の妥当性の医師による判定 - 臨床的有効性の分類（「非常に良好」、「良好」、「疑わしい」、「なし」又は「判定不能」） 臨床検査項目： - 血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子 - Quick 値

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
安全性評価	有害事象： 治験責任医師により観察された、又は被験者により報告された有害事象は、治験実施計画書に定めたとおりに文書に記録することとした。アレルギーによるアナフィラキシー性事象、血栓塞栓症、播種性血管内凝固及びヘパリン起因性血小板減少症の可能性のある有害事象の発現については特に明確に記録することとした。 臨床検査項目： - 血液凝固第 I、第 V、第 VIII 因子 - 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） - 活性化第 VII 因子、フィブリンモノマー、D-ダイマー、トロンビン・アンチトロンビン複合体（TAT）、プロトロンビンフラグメント 1＋2（F_{1+2}） - ヘマトクリット、血小板数 - ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）抗体、ヒト免疫不全ウイルス 2 型（HIV-2）抗体 - A 型肝炎ウイルス（HAV）抗体、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）に対する抗体（HBs 抗体）、B 型肝炎ウイルスコア抗原（HBc）に対する抗体（HBc 抗体）、HBsAg バイタルサイン： - 心拍数 - 動脈圧（収縮期／拡張期） - 呼吸数 - 体温
統計手法	本試験は記述的に評価する。臨床的評価項目、臨床検査項目並びに血液凝固第 II、第 VII、第 IX、第 X 因子及びプロテイン C の増分 IVR 及び従来の IVR の結果については図形式で示す。加えて、これらの項目の分布特性値である中央値、範囲、平均値及び標準偏差（SD）を測定時点ごとに算出する。臨床的有効性は表形式に要約する。 有害事象名は Hoechst adverse reaction terminology system 用語を用いて要約したものを ICH 国際医薬用語集バージョン 18.0 で和訳した。
実施国及び実施施設数	8 施設で試験を開始、うち 3 施設で患者を登録（ドイツ）
実施期間	試験開始日：19[redacted] 年 [redacted] 月（最初の被験者の登録日） 試験終了日：19[redacted] 年 [redacted] 月（最後の被験者の追跡調査終了日）

表 2.7.6.5-2　観察・検査スケジュール

	投与前	初回投与後			2 回目以降の投与を行う場合		初回投与後
		10 分	30 分	60 分	投与前	投与後	6 箇月
血清マーカー							
HIV-1 抗体 + HIV-2 抗体、HAV 抗体、HBsAg	X						X
HBs 抗体、HBc 抗体	X						X
HCV 抗体	X						X
バイタルサイン							
動脈圧（収縮期／拡張期）	X	X	X	X	X	X	
心拍数	X	X	X	X	X	X	
呼吸数	X	X	X	X	X	X	
体温	X	X	X	X	X	X	
実施医療機関での臨床検査項目							
血液凝固第 I、第 II、第 V、第 VII、第 VIII、第 IX、第 X 因子	X	X	X	X			
Quick 値	X	X	X	X			
aPTT	X	X	X	X			
AT III	X	X	X	X			
血小板数	X	X	X	X			
ヘマトクリット	X	X	X	X			
採取後、−70°C で凍結した血漿検体（6 × 0.3 mL）	X	X	X	X			

以下の血漿検体の項目についてはハノーバーの中央検査室で測定することとした。

中央検査室における臨床検査項目の測定							
血液凝固活性化第 VII 因子	X	X	X	X			
プロテイン C	X	X	X	X			
フィブリンモノマー	X	X	X	X			
D-ダイマー	X	X	X	X			
F_{1+2} の生成	X	X	X	X			
TAT	X	X	X	X			

引用：5.3.5.2.2 項、Appendix I.1 Protocol and protocol amendments: Appendix A 改変

2.7.6.5.2. 試験成績

2.7.6.5.2.1. 被験者の内訳

本試験には 30 例の患者を組み入れた。

本試験では、重大な治験実施計画書からの逸脱例はなかったため、治験薬投与集団と ITT が一致した。したがって、全ての被験者を有効性解析及び安全性解析に含めた。

2.7.6.5.2.2. 被験者背景

2.7.6.5.2.2.1. 人口統計学的特性

本試験における人口統計学的特性を表 2.7.6.5-3 に示す。

本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。経口抗凝固薬使用歴のある被験者（以下、VKA 集団）が 8 例、重度の肝障害を有する被験者（以下、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。

表 2.7.6.5-3 人口統計学的特性（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	n (%)	15 (68)	6 (75)	21 (70)
女性	n (%)	7 (32)	2 (25)	9 (30)
人種				
白人	n (%)	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	n (%)	6 (27)	-	6 (20)
40～<60	n (%)	11 (50)	-	11 (37)
60～<80	n (%)	5 (23)	5 (63)	10 (33)
80～<100	n (%)	-	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

2.7.6.5.2.2.2. ベースラインの疾患特性

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。頻度が高かった合併症は、肝疾患集団では肝硬変（16 例）、食道静脈瘤出血（9 例）及び慢性肝炎（5 例）であった。一方、VKA 集団では本態性高血圧症（6 例）の頻度が高かった。

2.7.6.5.2.3. 有効性の結果

主要有効性解析は、治療 1 サイクル目の初回投与のみを対象とした。

2.7.6.5.2.3.1. 主要評価項目

2.7.6.5.2.3.1.1. 各血液凝固因子の血漿中濃度の上昇（以下、増分 IVR 及び従来の IVR）の中央値

全被験者集団 30 例における治療 1 サイクル目の第 II 因子の増分 IVR 及び従来の IVR の中央値（範囲）は、それぞれ、1.3（0.6～2.9）の上昇/用量/kg 及び 54.3%（24.9～118.4%）であった。第 VII 因子の増分 IVR 及び従来の IVR の中央値（範囲）は、それぞれ、1.3（0.6～3.7）の上昇/用量/kg 及び 52.4%（26.5～152.6%）であった。第 IX 因子の増分 IVR 及び従来の IVR の中央値（範囲）は、それぞれ、1.3（0.3～4.0）の上昇/用量/kg 及び 55.2%（11.6～162.1%）であった。第 X 因子の増分 IVR 及び従来の IVR の中央値（範囲）は、それぞれ、1.5（0.7～3.0）の上昇/用量/kg 及び 60.9%（27.1～121.3%）であった。プロテイン C の増分 IVR 及び従来の IVR の中央値（範囲）は、それぞれ、1.4（0.8～2.0）の上昇/用量/kg 及び 56.7%（32.8～82.9%）であった。

2.7.6.5.2.3.1.2. 肝疾患集団及び VKA 集団別の各血液凝固因子の増分 IVR 及び従来の IVR の中央値

治療 1 サイクル目の各血液凝固因子の増分 IVR 及び従来の IVR を集団別に表 2.7.6.5-4 に示す。第 II、第 VII 及び第 X 因子の増分 IVR 及び従来の IVR の中央値は、VKA 集団が肝疾患集団よりも高く、第 IX 因子及びプロテイン C の増分 IVR 及び従来の IVR は肝疾患集団が VKA 集団よりも高かった。

表 2.7.6.5-4　治療 1 サイクル目の有効性評価項目（IVR）の中央値　（ITT）

評価項目	対象 a)	血漿中濃度（%）			用量	増分 IVR	従来の IVR
		治療前	C_{max}	上昇	（IU/kg）	（上昇/用量/kg）	（%）
第 II 因子	肝疾患集団	39.0	80.5	46.0	34.0	1.3	52.6
	VKA 集団	26.0	114.0	86.5	67.0	1.4	58.2
第 VII 因子	肝疾患集団	24.0	45.0	23.5	17.9	1.2	49.7
	VKA 集団	20.5	67.5	49.5	34.5	1.6	67.0
第 IX 因子	肝疾患集団	56.5	106.0	50.0	28.6	1.4	56.5
	VKA 集団	55.0	124.0	62.0	57.0	1.2	49.9
第 X 因子	肝疾患集団	48.0	110.0	60.5	43.7	1.4	56.9
	VKA 集団	11.5	121.5	111.0	84.7	1.7	69.3
プロテイン C	肝疾患集団	30.5	87.0	57.0	37.2	1.4	57.4
	VKA 集団	45.5	150.0	96.5	73.4	1.3	52.6

a) 肝疾患集団：N=22、VKA 集団：N=8
引用：5.3.5.2.2 項、Table III

2.7.6.5.2.3.1.3.　Quick 値

治療 1 サイクル目の各集団の Quick 値の反応を表 2.7.6.5-5 に示す。予想されたとおり、全ての被験者で BE1116 投与後に上昇を示した。全被験者集団の反応の中央値（上昇/用量/kg）は 1.0 であった。反応の中央値は、VKA 集団（1.4）のほうが肝疾患集団（0.9）よりも大幅に高かった。

表 2.7.6.5-5　Quick 値（%）（治療 1 サイクル目）（ITT）

対象 a)	統計量	血漿中濃度（%）			用量（IU/kg）	反応（上昇/用量/kg）
		治療前	C_{max}	上昇		
肝疾患集団	平均値 (SD)	40.0 (15.0)	65.1 (16.0)	25.1 (10.4)	27.8 (11.2)	0.9 (0.3)
	中央値	38.5	63.0	25.3	25.7	0.9
	範囲	23.0～91.0	46.0～120.0	8.0～54.0	14.5～57.7	0.4～1.9
VKA 集団	平均値 (SD)	27.2 (14.7)	84.1 (11.8)	57.0 (14.8)	42.8 (13.3)	1.4 (0.4)
	中央値	22.8	87.1	60.3	49.8	1.4
	範囲	13.0～58.7	60.0～97.7	39.0～79.0	22.4～55.6	0.8～1.9
全体	平均値 (SD)	36.6 (15.7)	70.2 (17.1)	33.6 (18.3)	31.8 (13.4)	1.1 (0.4)
	中央値	35.5	66.1	29.0	27.4	1.0
	範囲	13.0～91.0	46.0～120.0	8.0～79.0	14.5～57.7	0.4～1.9

a) 肝疾患集団：N=22、VKA 集団：N=8、合計：N=30
引用：5.3.5.2.2 項、Table 6.7.a 改変

2.7.6.5.2.3.2.　副次的評価項目：外科的処置中の持続する出血の止血及び過剰出血の回避における効果の妥当性の医師による判定

担当医が評価した初回投与後の臨床的有効性は、有効性の評価が可能な 29 例のうち、79%で「非常に良好」、21%で「良好」であった。2 回目の投与後に評価した臨床的有効性は、7 例のうち 71%で「非常に良好」、29%で「良好」であった。この臨床的な評価では両集団間に差異は認められなかった。

2.7.6.5.2.4. 安全性の結果

2.7.6.5.2.4.1. 曝露状況

治療 1 サイクル目の初回投与の曝露状況を表 2.7.6.5-6 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 2.7.6.5-6 治験薬の曝露状況–治療 1 サイクル目の初回投与（ITT）

		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 4.9.a 改変

2.7.6.5.2.4.2. 有害事象

2.7.6.5.2.4.2.1. 有害事象の概要

被験者 7 例で 7 件の有害事象が報告された。7 例の内訳は、A 型肝炎（3 例）、臨床検査異常（1 例）、肝不全（1 例）、嘔吐（1 例）及び敗血症性ショック（1 例）であった。重症度は軽度（嘔吐）から重度（肝不全及び敗血症性ショック）に及んだ。嘔吐を除く全ての事象は、各担当医により治験薬との関連性が否定された。嘔吐は治験薬と「関連あるかもしれない」と判定された。この 7 例はいずれも肝疾患集団であった。

2.7.6.5.2.4.2.2. 死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象

報告された 7 例の有害事象のうち重篤な有害事象が肝疾患集団の 2 例に認められた。内訳は肝不全及び敗血症性ショックであり、転帰は 2 例ともに死亡であった。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」と判定された。

2.7.6.5.2.4.2.3. 中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。肝疾患集団の 2 例が、死亡のため試験を中止した。

2.7.6.5.2.4.3. 臨床検査値、身体的所見及びバイタルサイン

血液凝固第 X 因子のベースラインの中央値は肝疾患集団で高値を示したものの、第 II、第 VII 及び第 IX 因子については両集団間に重要な差は認められなかった。また、プロテイン C、第 V 因子、第 VIII 因子、AT III 及び血小板数のベースラインの中央値は、VKA 集団と比較して肝疾患集団で低かった。このことから、慢性肝疾患被験者では複数の凝固因子の欠乏が生じていることが示された。

1 例（被験者 08/01）で 2 回目の治療期間中に、治験薬投与後、第 II、第 V、第 VII 及び第 X 因子、ヘマトクリット並びに血小板数の低下が認められた。第 IX 因子及び Quick 値の推移は BE1116 の投与量に伴い上昇したが、第 I 因子及び第 VIII 因子に変化は認められず、上記の第 II、第 V、第 VII 及び第 X 因子の低下との臨床的相関は認められなかった。これらの変化は、担当医により採血中のエラーが原因であると判断された。

本試験期間中、第 I 因子、第 V 因子、第 VIII 因子、AT III、血小板数及びヘマトクリットの変化はほとんど認められなかった。

活性化第 VII 因子、TAT 及び D-ダイマーのベースラインの中央値が高値であったことから、肝疾患集団では凝固及び線溶系のわずかな活性化が持続することが示された。F_{1+2} のベースラインの中央値に集団間差は認められなかったが、フィブリンモノマーのベースラインの中央値は VKA 集団がかなり高かった。

肝疾患集団では、治験薬投与後 30 分の時点で D-ダイマーの中央値が 250 µg/L から 308 µg/L に一時的に上昇し、本試験終了時に再びベースライン中央値に回復した。VKA 集団では、D-ダイマーにほとんど変化は認められなかった。治験薬投与後、TAT、F_{1+2} 及び活性化第 VII 因子が上昇し、本試験終了時に正常値に回復することはなかったが、フィブリンモノマー値の変化はほとんど認められなかった。

aPTT 値の推移については、VKA 集団では治験薬投与後に減少が認められたが、肝疾患集団では aPTT の中央値は観察期間全体を通してほとんど変化は認められなかった。

バイタルサイン（収縮期／拡張期の動脈圧、心拍数、呼吸数及び体温）の中央値には、本試験期間中変化は認められなかった。

2.7.6.5.2.4.4. ウイルス安全性

BE1116 のウイルス安全性解析では、HBsAg、HAV 抗体、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体について、ベースライン及び治験薬投与後 6 箇月に評価を行った。

本試験中、14 例の被験者が治験薬投与後 6 箇月の評価を実施できなかった。このうち 8 例が評価前に死亡し、6 例は評価のための来院ができなかった。死亡した 8 例のうち、2 例は重篤な有害事象（治験薬投与後 7 日までに発現）として報告された。

死亡した残りの 6 例は、基礎疾患又は重度の合併症（例：非ホジキンリンパ腫、遠隔転移を伴う膵癌、肝硬変）のため 6 箇月の追跡調査期間内の死亡であった。これらの事象は有害事象の報告対象期間外の発現であったため、それぞれの医師により治験薬投与に「関連なし」と判定され、重篤な有害事象として報告されなかった。

抗体又は抗原の存在に変化が生じたのは、HAV 抗体が 4 例（陽転が 3 例、陰転が 1 例）、HBsAg が 1 例（陰転）、HBs 抗体が 4 例（陽転が 1 例、陰転が 3 例）及び HCV 抗体が 1 例（陰転）で、HCV 抗体陰転の 1 例以外は全て肝疾患集団の被験者であった。

本試験中、HAV 抗体が陰性から陽性にセロコンバージョンした 3 例は、19[redacted] 年 [redacted] 月から 19[redacted] 年 [redacted] 月までに HAV 抗体の再検査を受けた。このうち 2 例（被験者 03/10 及び 03/11）では、上記の期間に HAV 抗体の再陰転化が認められた。このことから、追跡調査時点での一過性のセロコンバージョンは、肝移植後に投与された免疫グロブリン製剤又は新鮮凍結血漿のいずれかによって HAV 抗体が受動的に伝播したことにより起こったと考えられる。別の 1 例（被験者 03/07）は、HAV 抗体再検査時に免疫グロブリンの投与を受けていたため、この被験者のセロコンバージョンの最終評価を行うことはできなかった。これらの 3 例が投与を受けた BE1116 のロット番号は、いずれも [redacted] であった。本ロットの検体について HAV ゲノムのポリメラーゼ連鎖反応法を実施したところ、結果は陰性であったことから、BE1116 投与との関連性は否定された。

HAV 抗体の陰転（被験者 03/15）及び HCV 抗体の陰転（被験者 08/03）は臨床的に重要ではない。

HBs 抗体の陽転及び HBsAg の陰転（被験者 03/07）は、ベースラインに基礎疾患として慢性 B 型肝炎が存在していたことを強く示唆する。治験薬投与後 6 箇月間のウイルス安全性の追跡調査で、HBs 抗体の血漿中濃度上昇が認められ、その結果 HBsAg の中和を起こしたと考えられた。

HBc 抗体、HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体に変化はみられなかった。

2.7.6.5.3. まとめ

血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子及びプロテイン C の増分 IVR 及び従来の IVR 並びに Quick 値の反応を検討した本試験の結果は、本試験対象集団で予想された範囲内であった。血液凝固第 II、第 VII 及び第 X 因子の増分 IVR 及び従来の IVR の中央値並びに Quick 値の反応の中央値は、VKA 集団と比較して重度肝疾患集団で低かった。これは、主に被験者の基礎疾患が原因であった。この差の理由は、重度の慢性肝疾患被験者では複数の血液凝固因子が欠乏し、血漿量が増加することにより説明できると考えられる。

Quick 値の反応の中央値は、VKA 集団（1.4 の上昇/用量/kg）のほうが肝疾患集団（0.9 の上昇/用量/kg）よりも大幅に高かった。したがって、VKA 集団では、BE1116 の投与により Quick 値を約 1%上昇させる場合、重度肝疾患被験者よりも低い用量で達成できると考えられる。ただし、Quick 値の反応幅が、VKA 集団（0.8～1.9）及び肝疾患集団（0.4～1.9）のいずれでも、大きかったことを考慮に入れる必要がある。

凝固及び線溶系の活性化マーカーの変化は、被験者の基礎疾患及び投与速度に起因すると考えられる。重度肝障害被験者における活性化マーカーのベースライン値から、これらの被験者では凝固及び線溶系のわずかな活性化が持続することが示された。プロトロンビン複合体濃縮製剤の血栓形成リスクはよく知られている。しかし、観察された凝固及び線溶系活性化マーカーを反映する臨床症状は認められなかった。

治験薬の投与量及び投与速度の中央値はいずれも、VKA 集団（3000 IU 及び 375 IU/分）が肝疾患集団（1500 IU 及び 150 IU/分）を上回ったにもかかわらず、両被験者集団間に活性化マーカーの推移に関する重要な差は認められなかった。

aPTT 値については、両被験者集団間に差が認められた。これは、治験薬の投与量が肝疾患集団と比較して VKA 集団でかなり高かったためと考えられる。

報告された 7 件の有害事象のうち、1 件（嘔吐）は治験薬と「関連あるかもしれない」と判定された。治験薬投与後、バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。ヘマトクリット及び血小板数の推移にも、治験薬投与による影響は認められなかった。BE1116 の最終投与後 6 箇月で認められたセロコンバージョンは、治験薬と「関連なし」と判定された。

本試験で得られた結果により、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 の有効性は非常に良好であり、安全性に優れていることが示された。

2.7.6.6. BE1116_7D-202KO 試験

［5.3.5.2.3 項、参考資料、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

2.7.6.6.1. 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.6-2 に示す。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： 先天性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の欠乏症患者を対象に、BE1116 が血液凝固障害を効果的に是正できるかどうか、以下の項目について確認する。 - 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 値及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の正常化 - 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 副次的目的： BE1116 の静脈内（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血栓塞栓症に関する更なる情報を収集する。
開発のフェーズ	第 II 相
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
対象	先天性血液凝固第 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症患者
選択基準	プロトロンビン複合体（血液凝固第 II、第 VII、第 IX、第 X 因子）のうち 1 つ以上が先天的に欠乏し、下記の基準の 1 つ以上に該当する、書面による同意取得が得られた年齢 18 歳以上の男性又は女性の患者を本試験に組み入れた。 - 持続する急性出血（特発性又は外傷により惹起された出血）を有する者 - 緊急を要する外科的又は歯科的な処置が必要な者 - 1 種類以上のプロトロンビン複合体の予防的補充を要する者
除外基準	以下のいずれかに該当する患者は本試験に組み入れなかった。 - 妊婦 - 授乳婦 - 治験薬又は類似の化学構造をもつ薬剤に対する過敏症の既往歴を有する者

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	- 本試験組入れ前 4 週間以内に他の治験薬で治療を受けた者 - 試験期間中、治験実施計画書で許可されていない治療薬が必要となる可能性がある者 - 血小板数が 100000/μL 未満の者又は血小板症であることが既知の者 - 臨床的に免疫抑制を示す証拠が明らかにあり HIV 抗体陽性（後天性免疫不全症候群［AIDS］）の者又は抗 HIV 治療を受けている者（AIDS の臨床所見がない HIV 抗体陽性患者は除外しないこととした） - 進行性の致死的疾患がある者／余命が 3 箇月未満の者 - アルコール、医薬品又は麻薬の乱用歴がある者 - 狭心症、急性血栓症、急性心筋梗塞、急性播種性血管内凝固を有する者 - プロトロンビン複合体の血液凝固因子に対する抗体／阻害物質を有する者 - 本試験の本質、範囲及び起こり得る結果を理解できないような精神状態にある者（例：脳出血、明識不能状態及び／又は非協力的な態度を示す証拠）
被験者数	目標症例数：5～10 例 目標症例数の設定根拠： 目標症例数については正式に検討しなかった。本試験では 5～10 例の患者を募集するよう計画した。 組入れ例数：2 例 Intention-to-treat 解析対象集団（ITT）（同意取得した試験の適格者で、治験薬の投与を受け、重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者）：2 例
治験薬	被験薬： BE1116 は血液凝固第 II 因子を 320/640 国際単位（IU）、第 VII 因子を 170/340 IU、第 IX 因子を 250/500 IU 及び第 X 因子を 380/760 IU 並びにプロテイン C を 300/600 IU 含有し、添付希釈液（10 mL 又は 20 mL）で溶解後、IV 注射又は注入して用いる乾燥粉末である。調製済み溶液中の含有量はそれぞれ 1 mL あたり、第 II 因子が 32 IU、第 VII 因子が 17 IU、第 IX 因子が 25 IU 及び第 X 因子が 38 IU 並びにプロテイン C が 30 IU である。 使用した BE1116 のロット番号は、[redacted] であった。 対照薬： 該当なし

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
投与方法	用量：以下に示すこれまでに得られた結果に基づき、用量を設定した。 - 血液凝固第 IX 因子 1 IU/kg の投与により、第 IX 因子の血漿活性が正常値の約 0.8%上昇する。 - 血液凝固第 VII 因子 1 IU/kg の投与により、第 VII 因子の血漿活性が正常値の約 2%上昇する。 - 血液凝固第 II 因子 1 IU/kg 又は第 X 因子 1 IU/kg の投与により、各凝固因子の血漿活性が正常値の約 1.5%上昇する。 初回用量（例：第 IX 因子）は、下記のとおり設定することとした。 BE1116 の必要量 = 体重（kg） × 第 IX 因子の目標上昇値（%） × 1.2 先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症被験者（血友病 B）の場合、所定の期間、出血事象の程度に応じた血漿中第 IX 因子濃度を維持することとした。 投与方法： 被験薬の乾燥粉末を添付希釈液で溶解後、緩徐に IV 注射又は注入することとした。
試験期間	先天性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 又は第 X 因子欠乏症被験者における補充療法の期間は、凝固障害の重症度、出血の程度及び部位並びに臨床所見により決定することとした。
併用禁止薬	該当なし
有効性評価	主要評価項目： - BE1116 投与に対する増分生体内回収率（IVR）（用量 1 IU/kg ごとの血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C の血漿中濃度の上昇） - 従来の IVR（実際の血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C の血漿中濃度の上昇／予想された血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C の血漿中濃度の上昇） - Quick 値の上昇及び aPTT 値の低下 副次的評価項目： - 外科的処置中の持続する出血の止血及び過剰出血の回避における効果の妥当性の医師による判定 　- 臨床的有効性の分類（「非常に良好」、「良好」、「疑わしい」、「なし」又は「判定不能」） 臨床検査項目： - 血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	- Quick 値及び aPTT
安全性評価	有害事象： 治験責任医師により観察された、又は被験者により報告された有害事象は、治験実施計画書に定めたとおりに文書に記録することとした。 臨床検査項目： - プロテイン C、アンチトロンビン III（AT III） - 活性化第 VII 因子、フィブリンモノマー、D-ダイマー、トロンビン・アンチトロンビン複合体（TAT）、プロトロンビンフラグメント 1＋2（F_{1+2}） - 血液凝固第 I、第 V 及び第 VIII 因子 - ヘマトクリット、血小板数 - ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）抗体、ヒト免疫不全ウイルス 2 型（HIV-2）抗体 - A 型肝炎ウイルス（HAV）抗体、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）に対する抗体（HBs 抗体）、B 型肝炎ウイルスコア抗原（HBc）に対する抗体（HBc 抗体）、HBsAg バイタルサイン： - 心拍数 - 動脈圧（収縮期／拡張期） - 呼吸数 - 体温
統計手法	解析方法： 本試験の登録被験者数が 2 例のみのため、要約統計量は算出せず、一覧表を作成した。 有害事象は ICH 国際医薬用語集バージョン 18.0 に従ってコード化した。
実施国及び実施施設数	4 施設で試験を開始、うち 1 施設で患者を登録（ドイツ）
実施期間	試験開始日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の追跡調査終了日）

表 2.7.6.6-2　観察・検査スケジュール

	投与前	初回投与後				2 回目以降の投与を行う場合		最終投与後	初回投与後
		10 分	30 分	60 分	4 時間	投与前	投与後	48 時間	6 箇月
血清マーカー									
HIV-1 抗体 + HIV-2 抗体、HAV 抗体、HBsAg	X								X
HBs 抗体、HBc 抗体	X								X
HCV 抗体	X								X
バイタルサイン									
動脈圧（収縮期／拡張期）	X	X	X	X		X	X	X	
心拍数	X	X	X	X		X	X	X	
呼吸数	X	X	X	X		X	X	X	
体温	X	X	X	X		X	X	X	
治験実施医療機関での臨床検査項目									
血液凝固第 I、第 II、第 V、第 VII、第 VIII、第 IX、第 X 因子	X	X	X	X	X				
Quick 値	X	X	X	X	X				
aPTT	X	X	X	X	X				
AT III	X	X	X	X	X				
血小板数	X	X	X	X	X				
ヘマトクリット	X	X	X	X	X				
採取後、−70°C で凍結した血漿検体（6 × 0.3 mL）	X	X	X	X	X				

以下の血漿検体の項目は、ハノーバーの中央検査室で測定した。

中央検査室における臨床検査項目の測定									
血液凝固活性化第 VII 因子	X	X	X	X	X				
プロテイン C	X	X	X	X	X				
フィブリンモノマー	X	X	X	X	X				
D-ダイマー	X	X	X	X	X				
F_{1+2} の生成	X	X	X	X	X				
TAT	X	X	X	X	X				

引用：5.3.5.2.3 項、Appendix I.1 Protocol and protocol amendments: Appendix A

2.7.6.6.2. 試験成績

2.7.6.6.2.1. 被験者の内訳

本試験には 2 例の患者を組み入れた。

本試験では、重大な治験実施計画書からの逸脱例はなかったため、治験薬投与集団と ITT が一致した。したがって、全ての被験者を有効性解析及び安全性解析に含めた。

2.7.6.6.2.2. 被験者背景

2.7.6.6.2.2.1. 人口統計学的特性

本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。

2.7.6.6.2.2.2. ベースラインの疾患特性

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、第 IX 因子の活性は 2 例とも 1%未満であった。被験者 01 は肝脾腫大を伴う軽度の活動性慢性 B 型肝炎の病歴があった（19[redacted]年 [redacted]月に診断）。2 例とも A 型肝炎ワクチン及び B 型肝炎ワクチンの接種歴はなかった。

2.7.6.6.2.3. 有効性の結果

2.7.6.6.2.3.1. 主要有効性評価項目

BE1116 による各因子に対する増分 IVR と従来の IVR との比較結果を表 2.7.6.6-3 に示す。

表 2.7.6.6-3 BE1116 による各因子に対する増分 IVR と従来の IVR との比較（ITT）

評価項目	被験者	血漿中濃度(%)			用量 (IU/kg)	増分 IVR (用量/kg)	従来の IVR (%)
		投与前	C_{max} [b)]	上昇			
第 IX 因子	01	3.0	30.0	27.0	29.3	0.9	37.8
	02	2.0	53.0	51.0	25.3	2.0	82.8
プロテイン C	01	76.0	134.0	58.0	36.1	1.6	65.9
	02	90.0	151.0	61.0	31.2	2.0	80.3
第 II 因子 [a)]	01	86.0	148.0	62.0	36.1	1.7	70.4
	02	124.0	185.0	61.0	31.2	2.0	80.3
第 VII 因子 [a)]	01	96.0	113.0	17.0	19.5	0.9	35.7
	02	104.0	164.0	60.0	16.8	3.6	146.1
第 X 因子 [a)]	01	105.0	176.0	71.0	41.0	1.7	71.0
	02	162.0	243.0	81.0	35.4	2.3	93.9

a) 実施医療機関はカットオフ値が 100%のため正確な測定値が得られなかったことから、中央検査機関の凍結検体を再測定して得られた結果を示した。
b) BE1116 投与後 10～60 分の最高濃度
引用：5.3.5.2.3 項、Table 4

Quick 値の上昇及び aPTT 値の低下について結果を表 2.7.6.6-4 に示す。

両者の Quick 値は BE1116 投与後 10 分に 100%まで上昇し、最終測定時（治験薬投与後 4 時間）まで 80%超を維持した。aPTT は BE1116 投与後直ちに 60 秒超から 40 秒付近に低下し、観察期間中この値を維持した。

表 2.7.6.6-4　Quick 値の上昇及び aPTT 値の低下（ITT）

被験者	測定時間	Quick 値 (%)	aPTT (秒)
01	投与前	74	62.6
	投与後		
	10 分	100	41.1
	30 分	100	41.1
	60 分	91	42.3
	4 時間	83	42.9
02	投与前	88	64.1
	投与後		
	10 分	100	39.4
	30 分	100	38.1
	60 分	96	40.4
	4 時間	100	41.0

引用：5.3.5.2.3 項、Appendix II: Laboratory variables 改変

2.7.6.6.2.3.2.　副次的有効性評価項目

本試験終了時に担当医が臨床的有効性を評価した結果は、いずれの被験者も「非常に良好」であった。治験責任医師が被験者 02 に対して更に評価した結果、本被験者は出血予防として BE1116 が投与され、試験期間中の出血は認められなかったと報告された。

2.7.6.6.2.4.　安全性の結果

2.7.6.6.2.4.1.　曝露状況

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。

2.7.6.6.2.4.2.　有害事象

2.7.6.6.2.4.2.1.　有害事象の概要

有害事象は報告されなかった。

2.7.6.6.2.4.2.2.　死亡

死亡例は報告されなかった。

2.7.6.6.2.4.2.3. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.6.2.4.2.4. その他の重要な有害事象

中止に至った被験者は報告されなかった。

2.7.6.6.2.4.3. 臨床検査値、身体的所見及びバイタルサイン

臨床検査項目の評価には、血液凝固第 I、第 V、第 VIII 因子及び活性化第 VII 因子並びに AT III、フィブリンモノマー、D-ダイマー、TAT、F_{1+2}、ヘマトクリット及び血小板数の個々の推移を含めた。BE1116 投与開始後 10 分で、F_{1+2} 及び TAT 値に中等度の上昇が認められたが、投与後 4 時間で、いずれの値もほぼベースライン値まで回復した。バイタルサインについては、BE1116 投与後 48 時間で、被験者 02 の動脈収縮期血圧に顕著な値（160 mmHg）が認められたが、他の値はいずれも異常を示さなかった。

2.7.6.6.2.4.4. ウイルス安全性

入院時の血清学的状態は、いずれの被験者も HAV 抗体及び HIV-2 抗体陰性、HBc 抗体及び HCV 抗体陽性であった。また、HBsAg 及び HIV-l 抗体は被験者 01 で陽性、被験者 02 で陰性、HBs 抗体は被験者 02 では陽性、被験者 01 では陰性であった。いずれの被験者も HBc 抗体及び HCV 抗体陽性であり、被験者 01 は HIV-1 抗体陽性でもあったことから、治験責任医師はこの 2 例の治験薬初回投与後 6 箇月の血清学的状態を判定しなかった。したがって、治験薬投与のウイルス安全性に関する最終的な評価は行われなかった。

2.7.6.6.3. まとめ

本試験には、重度の血友病 B 被験者 2 例が登録され、予防目的で BE1116 が投与された。医師の判断及び得られたデータに基づく本治験薬投与の有効性及び忍容性は、いずれの被験者でも非常に良好であった。

本試験は被験者 2 例のみの登録であったため、先天性血液凝固第 II、第 VII、第 IX 又は第 X 因子欠乏症患者の全集団における BE1116 投与の有効性及び忍容性に関する明確な結論を導くことはできなかった。

2.7.6.7. Preston 2002 試験

［5.3.5.2.4 項、参考資料、医師主導試験］

標題：乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤（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

2.7.6.7.1. 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	ワルファリンを用いた経口抗凝固療法の速やかな是正を要する被験者に 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速度を明らかにし、凝固活性化と播種性血管内凝固との関連の有無を検討する。
開発のフェーズ	該当なし
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同、医師主導試験
対象	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
選択基準	以下に該当する患者を本試験に組み入れた。 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者
除外基準	以下のいずれかに該当する患者は本試験に組み入れなかった。 - 18 歳未満の者 - 妊婦 - 低フィブリノゲン血症、血小板減少症及びフィブリン D-ダイマー増加により裏付けられた播種性血管内凝固を有する者 - 血漿たん白質に対する過敏症の既往歴を有する者 - 肝機能異常を有する者
被験者数	組入れ被験者数：42 例
治験薬	被験薬： 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 を含有する BE1116（Aventis Behring） 対照薬：該当なし

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>BE1116 を単回静脈内（IV）投与した。同時に、全被験者にビタミン K を IV 投与した。
BE1116 の投与量は、第 IX 因子として、25、35 又は 50 国際単位（IU）/kg とした。BE1116 の投与量は、投与前のプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）値に基づき、下記のとおり設定することとした。
<table>
<tr><th>PT-INR</th><th>BE1116 の投与量
（第 IX 因子の量として[IU/kg]）</th></tr>
<tr><td>2.0～3.9</td><td>25</td></tr>
<tr><td>4.0～6.0</td><td>35</td></tr>
<tr><td>>6.0</td><td>50</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>治験薬投与後 7 日間</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td>有効性評価</td><td>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、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</td></tr>
<tr><td>安全性評価</td><td>- 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臨床検査項目の測定：アンチトロンビン III（AT III）、D-ダイマー、血漿フィブリノゲン、血小板数
- 治験薬投与後 48 時間以内に発現した動脈血栓性血管性事象並びに治験薬投与後 7 日以内に発現した静脈血栓性血管性事象及び死亡数</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>記述統計を用いた。</td></tr>
<tr><td>実施国及び実施施設数</td><td>2 施設（英国）</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>試験開始：1998 年
試験終了：2001 年</td></tr>
</table>

2.7.6.7.2. 試験成績

2.7.6.7.2.1. 被験者の内訳

本試験には 42 例の患者を組み入れた。全被験者が治験薬の投与を受けた。

2.7.6.7.2.2. 被験者背景

2.7.6.7.2.2.1. 人口統計学的特性

本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。

2.7.6.7.2.2.2. ベースラインの疾患特性

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。

2.7.6.7.2.2.3. 併用薬

全被験者に 2～5 mg のビタミン K を IV 投与した。

2.7.6.7.2.3. 有効性の結果

2.7.6.7.2.3.1. PT-INR

BE1116 投与前の PT-INR の中央値（範囲）は、3.98（2.0～27.6）であった。被験者 33 例では、BE1116 投与後 20 分以内に PT-INR を完全に是正（1.3 未満）できた。残りの 9 例では、BE1116 投与後 20 分の PT-INR が 1.30～1.90 に低下した。

2.7.6.7.2.3.2. 血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子

BE1116 の投与前及び投与後 20 分、60 分、120 分の血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の中央値（範囲）を表 2.7.6.7-2 に示す。

表 2.7.6.7-2　各測定時点における血液凝固因子の中央値及び範囲

測定項目	各測定時点における血中濃度（中央値及び範囲）[b)]			
	投与前	投与後		
		20 分	60 分	120 分
第 II 因子 (0.77～1.33 IU/mL)[a)]	0.08 (0.01～0.32)	0.84 (0.34～1.18)	0.82 (0.36～1.32)	0.82 (0.39～1.30)
第 VII 因子 (0.6～1.56 IU/mL)[a)]	0.15 (0.03～0.49)	0.43 (0.25～1.05)	0.44 (0.19～1.08)	0.50 (0.15～1.08)
第 IX 因子 (0.62～1.44 IU/mL)[a)]	0.23 (0.04～0.86)	0.80 (0.44～1.37)	0.75 (0.40～1.52)	0.71 (0.37～1.26)
第 X 因子 (0.67～1.47 IU/mL)[a)]	0.08 (0.02～0.23)	0.98 (0.38～1.50)	0.99 (0.39～1.63)	0.99 (0.41～1.52)

a) カッコ内は基準値
b) 単位：IU/mL
引用：5.3.5.2.4 項、Table 1 改変

2.7.6.7.2.3.3.　プロテイン C

BE1116 投与後 20 分に、42 例中 36 例でプロテイン C 濃度が基準値まで回復した（0.71～1.51 IU/mL）。BE1116 投与前のプロテイン C 濃度の中央値（範囲）は、0.30 IU/mL（0.01～0.80 IU/mL）であった。投与後 20 分の濃度の中央値（範囲）は、1.04 IU/mL（0.44～1.86 IU/mL）であった。

2.7.6.7.2.4.　安全性の結果

2.7.6.7.2.4.1.　曝露状況

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。

2.7.6.7.2.4.2.　有害事象

2.7.6.7.2.4.2.1.　有害事象の概要

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。1 例に血栓性脳卒中が発現した。

2.7.6.7.2.4.2.2.　死亡

BE1116 の単回投与後 7 日以内に 8 例が死亡した。本試験の被験者の多くは、入院時に高齢かつ重度の疾患を有していた。

この 8 例のうち 1 例は、BE1116 投与後 48 時間で血栓性脳卒中により死亡した。

死亡した被験者の簡潔な叙述を以下に記載する。

- 男性は 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。
- 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。コンピューター断層撮影（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。
- 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。
- 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。
- 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 であった。腹部 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。
- 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。
- 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。
- 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。

2.7.6.7.2.4.2.3. その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.7.2.4.2.4. その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。8 例が死亡のため試験を中止した。

動脈又は静脈血栓性血管性事象：

本試験の被験者のうち血栓症が認められたのは 1 例のみであった。この 1 例は、BE1116 投与後 48 時間で血栓性脳卒中により死亡した。BE1116 がこの被験者の事象の寄与因子であった可能性は否定できなかった。ただし、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 BE1116 を投与しており、これは重大な脳血管疾患を合併していたことを意味する可能性が高い。このほか、重度の敗血症、腎不全及び心不全も合併していた。本被験者を除く残りの死亡例 7 例中 3 例で剖検を実施したが、動脈又は静脈血栓塞栓症は認められなかった。

2.7.6.7.2.4.3. 臨床検査値、身体的所見及びバイタルサイン

2.7.6.7.2.4.3.1. AT III

入院時及び BE1116 投与前の AT III 値は、42 例中 24 例で測定機関の基準値下限を下回った（0.84 IU/mL 未満）。投与後の AT III 値は、42 例中 38 例でいずれの測定時点でも変化が認められなかった。投与前の AT III の中央値（範囲）は、0.80 IU/mL（0.36～1.17 IU/mL）であった。投与後 60 分の AT III 値は 0.78 IU/mL（0.34～1.08 IU/mL）、投与後 120 分では 0.76 IU/mL（0.36～1.18 IU/mL）であった。

4 例で、投与前の AT III 値（0.78、0.72、0.80 及び 0.77 IU/mL）が、投与後 120 分でそれぞれ 0.63、0.57、0.53 及び 0.57 IU/mL に低下した。上記 4 例中 3 例については、AT III 値の低下に伴う血小板数及び血漿フィブリノゲン値の低下は認められず、D-ダイマーの上昇もみられなかった。残る 1 例では、25 IU/kg の BE1116 を投与後 20 分に AT III 値は 0.77 IU/mL から 0.45 IU/mL に低下し、これに伴い、血漿フィブリノゲンも 3.16 g/L から 1.81 g/L に低下した。投与後 20 分の血小板数及び D-ダイマーはいずれも正常であったが、投与後 120 分で、血小板数は 194×10^9/L から 168×10^9/L にわずかに低下し、D-ダイマー値は 200 ng/mL 未満から 375 ng/mL にわずかに上昇した。本被験者は、Hespan（ヒドロキシエチルデンプン製剤）の投与も受けており、有害事象の発現は認められなかった。BE1116 の 3 種類の用量については、投与後の異なる測定時点で AT III 値に大きな差は認められなかった。

2.7.6.7.2.4.3.2. D-ダイマー

BE1116 投与後 120 分の D-ダイマー値に変化は認められなかった。投与前の D-ダイマーの中央値（範囲）は、250 ng/mL 未満（200 ng/mL 未満～3000 ng/mL）であった。投与後 60 分の D-ダイマー値は 250 ng/mL 未満（250 ng/mL 未満～4000 ng/mL）、投与後 120 分も 250 ng/mL 未満（250 ng/mL 未満～4000 ng/mL）であった。BE1116 投与前の D-ダイマー値は 5 例で 1000 ng/mL 超であった（基準値：250 ng/mL 未満）。BE1116 投与後、これら被験者の D-ダイマー値に変化は認められなかった。

BE1116 の 3 種類の用量については、投与後の異なる測定時点で D-ダイマー値に大きな差は認められなかった。

2.7.6.7.2.4.3.3. 血漿フィブリノゲン

投与前の血漿フィブリノゲン値の中央値（範囲）は、3.97 g/L（1.4～8.0 g/L）であった。投与後 60 分で血漿フィブリノゲンの中央値は 3.5 g/L（1.3～7.31 g/L）、投与後 120 分で 3.48 g/L（2.0～8.01 g/L）であった。投与前の血漿フィブリノゲン値は、2 例で成人の基準値下限を下回っていた（1.8 g/L 未満）。BE1116 投与後、これら 2 例の血漿フィブリノゲン値に変化は認められなかった。投与後 120 分では、いずれの被験者にも、低フィブリノゲン血症は認められなかった。

BE1116 の 3 種類の用量については、投与後の異なる測定時点で血漿フィブリノゲン値に大きな差は認められなかった。

2.7.6.7.2.4.3.4. 血小板数

入院時及び BE1116 投与前の血小板数の中央値（範囲）は、251 × 10^9/L（111～573 × 10^9/L）であった。投与後 60 分の血小板数の中央値（範囲）は 235 × 10^9/L（112～439 × 10^9/L）、投与後 120 分では 224 × 10^9/L（108～479 × 10^9/L）であった。各被験者の投与レジメンについて解析した結果、35 IU/kg の BE1116 を投与した被験者の血小板数の中央値は、投与前の値（313 × 10^9/L）と比較して、投与後 60 分及び 120 分（各 260 × 10^9/L 及び 258 × 10^9/L）で有意な低下（$P < 0.01$）を示した。25 IU/kg 及び 50 IU/kg の BE1116 投与後では、血小板数の中央値に変化は認められなかった。

入院時、4 例に血小板減少症（150 × 10^9/L 未満）が認められ、4 例中 3 例は投与前に軽度の血小板減少が認められていた（111～145 × 10^9/L）。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、播種性血管内凝固の可能性を示す他の検査結果にも変化は認められなかった。

2.7.6.7.3. まとめ

ほとんどの被験者で、速やかな PT-INR の是正及びビタミン K 依存性凝固因子及びプロテイン C の上昇が認められた。投与前、24 例の AT III 値が低値を示した。BE1116 を投与後、AT III 値は 4 例で更に低下したが、他の関連する止血異常が認められたのは 4 例中 1 例のみであった。この 1 例は重度の動脈血栓性の末梢血管疾患、敗血症、腎不全及び心不全を呈し、BE1116 投与後 48 時間で、下肢切断後に発現した血栓性脳卒中により死亡した。単回投与後 7 日以内にその他の動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症の発現は認められなかった。

以上から、BE1116 は、プロテイン C 欠乏症などのワルファリンによる抗凝固作用を、凝固活性化を惹起することなく効果的に是正すると考えられる。

2.7.6.8. Evans 2001 試験

［5.3.5.2.5 項、参考資料、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

2.7.6.8.1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）8.0 超で、重篤出血を呈するか、緊急の外科手術を要する被験者を対象に BE1116 の有効性及び安全性を検討する。
開発のフェーズ	該当なし
試験デザイン	非盲検、非無作為化、非対照、単施設、医師主導コホート試験
対象	PT-INR が 8.0 超で、過剰な抗凝固状態を速やかに是正する必要がある患者
選択基準	以下に該当する患者を本試験に組み入れた。 - PT-INR が 8.0 超の者 - 過剰な抗凝固状態の速やかな是正を要する者 - 年齢が 18 歳以上の者
除外基準	以下のいずれかに該当する患者は本試験に組み入れなかった。 - 妊婦 - 授乳婦 - 凝固因子濃縮製剤に対する過敏症の既往歴を有する者
被験者数	組入れ被験者数：10 例
治験薬	被験薬： 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 を含有する BE1116（Aventis Behring） 対照薬：該当なし
投与方法	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 国際単位（IU）となる用量を 10～15 分かけて緩徐に単回静脈内（IV）投与した。このほか、全被験者に 5 mg のビタミン K を IV 投与した。
試験期間	投与期間：単回投与 観察・検査及び評価期間：投与後 48 時間（深部静脈血栓症又は肺塞栓症の臨床徴候については退院まで実施）
併用禁止薬	該当なし
有効性評価	投与前並びに投与後 30 分、6～8、24 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、各血液凝固因子の濃度及び内因性トロンビン生成能［ETP］）

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
安全性評価	投与前並びに投与後 30 分、6～8、24 及び 48 時間の血球数、血漿中アラニンアミノトランスフェラーゼ及び臨床所見（深部静脈血栓症又は肺塞栓症の臨床徴候を含む）
統計手法	記述統計を用いた。
実施国及び実施施設数	1 施設（英国）
実施期間	2001 年

2.7.6.8.2.　試験成績

2.7.6.8.2.1.　被験者の内訳

本試験には 10 例の患者を組み入れた。全例が治験薬の投与を受けた。

2.7.6.8.2.2.　被験者背景

2.7.6.8.2.2.1.　人口統計学的特性

本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（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。

2.7.6.8.2.2.2.　ベースラインの疾患特性

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それぞれ 1 例であった。

2.7.6.8.2.2.3.　併用薬

全被験者に 5 mg のビタミン K を IV 投与した。

2.7.6.8.2.3.　有効性の結果

2.7.6.8.2.3.1.　臨床反応

全ての被験者で、BE1116 に対する良好な臨床反応が認められた。投与後 6～8 時間の評価までに、いずれの被験者においても止血が認められ、投与後は新たな出血所見はみられなかった。

2.7.6.8.2.3.2.　臨床検査項目（血漿中の PT-INR、各血液凝固因子の濃度及び ETP）

各測定時点における臨床検査項目の中央値及び範囲を表 2.7.6.8-2 に示す。

投与前の PT-INR の中央値は 20 超であった。投与後 30 分の PT-INR はいずれも、1.3 未満であった。投与後 30 分の第 VII 因子の濃度は、2 例が 25 IU/dL 未満であった（それぞれ、24.4 IU/dL

及び 15.4 IU/dL)。血液凝固第 II、第 IX 及び第 X 因子の濃度は全て 50 IU/dL を上回った。投与後 48 時間までに各凝固因子の濃度はわずかに低下し始め、PT-INR についても 5 例で 1.6、1 例が 1.7 となった。これにより、重度の過剰な抗凝固状態にある被験者では、5 mg のビタミン K を IV 投与しても、過剰な抗凝固状態の是正を十分維持できないことが示された。

来院時の ETP は、9 例が 1 nmol/分未満であり、残る 1 例が 1 nmol/分であった（基準値：124～208 nmol/分)。投与後 30 分までに、ETP を測定した 7 例中 4 例の ETP が完全に正常化した。投与後 24 時間では ETP が再度低下した。この結果から、本試験の対象集団では、5 mg のビタミン K を IV 投与しても、過剰な抗凝固状態の是正を十分維持できないことが示された。

表 2.7.6.8-2　各測定時点における臨床検査項目の中央値及び範囲

測定項目（基準値）	投与開始から各測定時点における血漿中濃度（中央値及び範囲）				
	投与前	投与後			
		30 分	6～8 時間	24 時間	48 時間
PT-INR (<1.3 IU/dL)	>20 8.9～>20	1.1 1.0～1.3	1.1 1.0～1.4	1.1 1.0～1.4	1.6 1.0～1.7
第 II 因子 (>50 IU/dL)	4.7 0.8～7.9	94 64～112	79 56～123	80 53～152	67 44～126
第 VII 因子 (>50 IU/dL)	1.6 0.3～3.0	30 15～57	51 32～84	82 63～126	45 37～112
第 IX 因子 (>50 IU/dL)	8.5 4～12	66 52～91	84 70～176	119 78～191	110 75～167
第 X 因子 (>50 IU/dL)	1.1 0.5～3.0	91 73～126	80 59～128	83 51～105	54 34～96
ETP (124～208 nmol/分)	0 0～1	151 56～247	119 104～229	90 22～226	71 3～228

引用：5.3.5.2.5 項、Table 1

2.7.6.8.2.4.　安全性の結果

2.7.6.8.2.4.1.　有害事象

2.7.6.8.2.4.1.1.　有害事象の概要

治験薬投与後、10 例中 2 例が血小板減少症を発現したが、播種性血管内凝固の臨床所見は認められなかった。

血栓塞栓性合併症の発現は認められず、上記以外の有害事象も認められなかった。

2.7.6.8.2.4.1.2.　死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.8.2.4.1.3. その他の重篤な有害事象

入院時にアラニンアミノトランスフェラーゼ異常が認められた 1 例に、肝転移を伴う直腸癌があることが後に判明した。

2.7.6.8.2.4.1.4. その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は認められず、有害事象により試験中止となった被験者もいなかった。

2.7.6.8.2.4.1.5. 臨床検査値、身体的所見及びバイタルサイン

血小板減少症がみられた被験者において、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。

また、入院時、2 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ異常が認められた。

2.7.6.8.3. まとめ

BE1116 は出血患者における過剰な抗凝固作用の迅速な是正に有効であり、PT-INR の速やかな是正及び止血が得られた。BE1116 の投与は安全であり、血栓塞栓性合併症との関連は認められなかった。

2.7.6.9. BE1116_3004 試験

［5.3.5.2.6 項、評価資料、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、単群、多施設共同第 III 相臨床試験

2.7.6.9.1. 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示す。

表 2.7.6.9-1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的： プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）を 1.3 以下に低下させることによりビタミン K 拮抗薬（VKA）の効果が是正されることを示す。 副次的目的： - 経口抗凝固薬によってビタミン 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 が欠乏した患者における、急性重度出血（以下、本国際共通化資料［CTD］内では「急性重篤出血」と記載）時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場面での BE1116 の止血効果を示す。 - 血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の増加を示す。 - BE1116 投与開始から PT-INR 是正（PT-INR が 1.3 以下）までの時間を記録する。 - BE1116 投与終了後 24 時間までの PT-INR を記録する。 - 赤血球輸血の必要性を記録する。 - 本試験で規定されていない血液製剤及び止血剤の使用を記録する。 - BE1116 の安全性及び忍容性を明らかにする。 - Day 45 のすべての死亡（以下、本 CTD 内では「全死因死亡率」と記載）を記録する。 - 急性重篤出血を来した被験者（以下、出血群）のみ：頭蓋内出血（ICH）患者の場合、修正ランキンスケール（mRS）により Day 45 の神経学的転帰を評価する。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	- 外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の速やかな是正が必要となった被験者（以下、手術群）のみ：処置ごとに予想失血量（PBL）と実際の失血量（ABL）を比較する。 - 手術群のみ：創部ドレナージの量及びドレーン留置時間を明らかにする。
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	前向き、非盲検、非対照、単群、多施設共同試験
対象	VKA 投与により PT-INR が上昇している患者のうち、急性重篤出血を来した、あるいは外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の速やかな是正が必要となった日本人被験者
選択基準	- 同意取得の時点で 20 歳以上の日本人の男女 - VKA（例：クマリン又はクマリン誘導体）の投与を受けている者 - BE1116 投与開始前 3 時間以内の PT-INR が 2 以上である者 - （1）BE1116 投与後 24 時間以内の外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の速やかな是正を必要とする者、又は（2）急性重篤出血を来している者。なお、急性重篤出血とは以下のいずれかに該当するものと定義される。 　- 生命を脅かす又は生命を脅かすおそれがある出血 　- ヘモグロビンレベルが 2 g/dL 以上低下するような急性出血 　- 血液製剤（新鮮凍結血漿［以下、本 CTD 内では「血漿」と記載］、赤血球、血液凝固因子製剤）の投与を必要とする出血 - 治験のための何らかの処置を受ける前に文書による同意を得ている者、また治験の手順を遵守する意思がある者
除外基準	- 予想される生存期間が 5 日未満である者 - BE1116 を投与せずとも、ビタミン K の静脈内（IV）投与及び VKA の中止のみで凝固障害が十分に是正される者 - PT-INR を基準値内に低下させることが治療目標ではない者 - 未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、直接作用型第 Xa 因子阻害剤（例：リバーロキサバン、アピキサバンなど）及び直接トロンビン阻害剤（例：ダビガトランなど）など、VKA 以外の抗凝固薬を使用した者（又は 1 日以内に使用すると考えられる者）

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	- プロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）が禁忌となる病歴のある者： 　- BE1116 薬剤自体に対して、又は BE1116 のいずれかの成分（ヘパリン、第 II 因子、第 VII 因子、第 IX 因子、第 X 因子、プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビン III 及びヒトアルブミンを含む）に対して、アナフィラキシー反応又は重度の全身性反応を起こしたことがある者 　- 播種性血管内凝固症候群（DIC）の者 　- ヘパリン起因性血小板減少症の者 - スクリーニング前 3 ヵ月以内の血栓症、心筋梗塞、DIC、脳血管障害、一過性脳虚血発作、不安定狭心症又は重度の末梢血管疾患の既往歴がある者 - VKA の投与以外の原因による先天性又は後天性の止血異常（例：血友病、抗リン脂質抗体症候群、PT-INR 上昇を伴う肝疾患など）がある者 - VKA 療法の是正だけでは抑制できないと考えられる出血（例：大血管破裂、急性の重症外傷、血小板減少症など）がある者 - スクリーニング時に重篤な感染症（例：髄膜炎、敗血症）が疑われる者 - BE1116 投与開始前 2 週間以内の全血、血漿、血漿分画製剤又は血小板の輸血（濃厚赤血球［PRBC］の輸血は除外基準に該当しない）を受けた者 - 進行性の悪性腫瘍（皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌を除く）を有する者 - Day 10 より前に血小板輸血又はデスモプレシン投与が必要となることが予想される者 - 末期肝疾患（Child-Pugh 分類クラス C）を有する者 - ステージ 5（糸球体ろ過量 15 mL/分未満又は透析依存）の慢性腎疾患を有する者 - 既存の進行性の致死的疾患によって、余命が 3 ヵ月未満である者 - BE1116 投与開始前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 - 妊婦又は授乳婦 - 本試験に登録されたことがある者

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	- 治験期間中を通じて医学的に信頼できる避妊法を使用しない又は使用する意思が無い、あるいは治験期間中を通じて性交を中止しない、あるいは外科的避妊術を受けていない、妊娠可能な女性被験者（とそのパートナー） - 以下の項目に該当する ICH 患者 　- グラスゴー・コーマ・スケール（GCS）が 7 未満 　- ABC/2 法によって評価した脳内血腫量が 30 cm^3 超 　- 硬膜下血腫については、最大厚 10 mm 以上又は正中偏位 5 mm 以上又は急性硬膜下血腫（脳神経外科医の所見に基づく） 　- くも膜下出血については、水頭症の所見又は Hunt and Hess 分類 2 超又は硬膜下血腫併発 　- テント下出血 　- 硬膜外血腫 　- 脳室内穿破を伴う出血 　- 外科的処置が必要となる場合 - 治験責任／分担医師により、本試験に適さないと判断された者
被験者数	目標症例数： 本試験には少なくとも急性重篤出血を来した患者 5 例及び外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の速やかな是正を必要とする患者 5 例を登録することとした。 目標症例数の設定根拠： 凝固因子の生体内回収率（IVR）が予測可能であることを考慮すると、BE1116 の評価には計 10 例の日本人被験者を登録すれば十分であると考えられた。 最大の解析対象集団（FAS）（同意書を提出し、スクリーニング後に本試験への組入れに適格であることが確認された全ての被験者）： 合計 11 例（出血群 6 例、手術群 5 例） 安全性解析対象集団（FAS のうち、少なくとも BE1116 の投与を 1 回以上又はその一部分の投与を受けた全ての被験者）： 合計 11 例（出血群 6 例、手術群 5 例）
治験薬	被験薬、用量、投与方法、ロット番号　： BE1116 はビタミン K 依存性血液凝固因子である第 II 因子、第 VII 因子、第 IX 因子及び第 X 因子を含有しており、止血バランスを維持するために、抗血栓作用を持つプロテイン C 及びプロテイン S も含有している。BE1116（ロット番号：[redacted]）は白色の凍結乾燥製剤として供給され、これを滅菌

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>注射用水 40 mL に溶解して注射液を調製した。調製後の溶液中には、1 mL あたり平均 25 国際単位（IU）の第 IX 因子が含まれた。

対照薬、用量、投与方法、ロット番号：
該当なし</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>Day 1 に BE1116 を単回 IV 投与した。
BE1116 の投与量は、以下のガイドラインに従って、ベースラインの PT-INR 及び体重に応じて設定した。

<table>
<tr><th>ベースラインの PT-INR</th><th>BE1116 の投与量 a)
（第 IX 因子の量として［IU/kg］）</th></tr>
<tr><td>2 ～ <4
4 ～ 6
>6</td><td>25
35
50</td></tr>
</table>
a) 体重 100 kg を超える被験者については、体重 100 kg として投与量を算出した。そのため、第 IX 因子の最大用量は 5000 IU を超えない。

ビタミン K：上記に加えて、施設の治療基準に従って、全ての被験者はビタミン K の投与を受けることとした。</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>約 45 日間</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬</td><td>治験期間中、以下の治療は禁止とした。
- BE1116 投与開始前 2 週間以内の全血、血漿、血漿分画製剤又は血小板の輸血（PRBC の輸血は除外基準に該当しない）
- BE1116 投与開始後の BE1116 又は他の PCC の追加投与
- 未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、直接作用型第 Xa 因子阻害剤（例：リバーロキサバン、アピキサバンなど）及び直接トロンビン阻害剤（例：ダビガトランなど）など、VKA 以外の抗凝固薬の投与（又は BE1116 投与後 1 日以内にこれらの薬剤を使用することが予想される場合）
- BE1116 投与開始前 30 日以内又は本試験期間中のいずれかの時点における他の治験薬の投与</td></tr>
<tr><td>有効性評価</td><td>主要有効性評価項目：
主要評価項目は、ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分に測定された PT-INR とした。

副次的有効性評価項目：
- 手術群のみ：外科手術又は侵襲的処置時の過剰出血の回避に関する医師の評価（「非常に良好」、「良好」、「疑わしい［以下、本 CTD 内では”議論の余地あり”と記載］」、「なし」）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	- 出血群のみ：進行中の急性重篤出血の止血に関する評価（「優」、「良」、「劣／無」）
	- 血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の増加（上昇率［以下、本 CTD 内では「増分 IVR」と記載］及び IVR［以下、本 CTD 内では「従来の IVR」と記載］による評価） - BE1116 投与開始から PT-INR 是正までの時間 - ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分、1 時間、3 時間、6 時間、12 時間、24 時間の PT-INR - BE1116 投与開始後 24 時間までの赤血球輸血の使用 - BE1116 投与開始後 24 時間までの他の血液製剤及び止血剤の使用 - Day 45 の全死因死亡率 - 出血群のみ：ICH を有する被験者について、mRS により評価された Day 45 の神経学的転帰 - 手術群のみ：PBL と ABL の処置ごとの比較 - 手術群のみ：創部ドレナージ量 - 手術群のみ：縫合終了から創部ドレナージ停止までの時間（ドレーン留置時間）
安全性評価	- 治験薬投与後に発現した有害事象（以下、有害事象と表記）：Day 14 までの有害事象及び Day 45 までの重篤な有害事象 - バイタルサイン（血圧、呼吸数、脈拍及び体温） - 身体検査 - ウイルス安全性検査｛投与前後のウイルス抗体の力価（A 型肝炎ウイルス［HAV］、C 型肝炎ウイルス［HCV］、ヒト免疫不全ウイルス 1 型［HIV-1］及び 2 型［HIV-2］並びにパルボウイルス B19［B19V］）、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）解析（HAV、B 型肝炎ウイルス［HBV］、HCV、HIV-1 及び B19V）｝ - 血液学的検査（血小板数、ヘマトクリット及びヘモグロビン）、血液生化学的検査（アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、重炭酸イオン、血中尿素窒素、クロール、リン酸塩（無機）、クレアチニン、乳酸脱水素酵素、総ビリルビン、タンパク、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、クレアチンキナーゼ、アルブミン、コレステロール、グルコース、カルシウム、カリウム、ナトリウム及びトリグリセリド）

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計手法	有効性： 全ての有効性解析は FAS を対象として実施した。主要有効性解析データは、全被験者並びに 2 つの被験者群（出血群及び手術群）別に示した。 主要評価項目： BE1116 投与終了後 30 分に PT-INR の是正を達成した被験者の数と割合を、全被験者並びに被験者群（出血群及び手術群）別に表にまとめた。PT-INR の変化量の解析では、投与終了後 30 分の値が欠測していた場合、投与終了後 1 時間（投与終了後 1 時間の値も欠測の場合には投与終了後 3 時間）の値を用いて補完した。 日本人被験者 11 例における PT-INR の平均値と各被験者の数値をプロットして比較した。 副次的評価項目： 手術群について、外科手術又は侵襲的処置時の過剰出血の回避に関する医師の評価は「非常に良好」、「良好」、「議論の余地あり」又は「なし」の順序カテゴリカル変数であった。止血効果は「有効」又は「無効」の 2 値評価項目で判定し、過剰出血の回避に関する評価が「非常に良好」又は「良好」の場合を「有効」、「議論の余地あり」又は「なし」の場合を「無効」とした。出血群について、進行中の急性重篤出血の止血に関する評価は「優」、「良」及び「劣又は無」の順序カテゴリカル変数であった。止血効果は「有効」又は「無効」の 2 値評価項目で判定し、急性重篤出血の止血に関する評価が「優」又は「良」の場合を「有効」、「劣／無」の場合を「無効」とした。全被験者を対象に評価の分布（被験者数及び割合）を示した。 全被験者を対象に、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S について、ベースライン値、規定時点での数値及びベースラインからの変化量の要約統計量を求めた。 全被験者を対象に Kaplan-Meier 曲線を用いて PT-INR 是正までの時間を評価した。 全被験者を対象に、ベースライン、BE1116 投与終了後 30 分、1 時間、3 時間、6 時間、12 時間及び 24 時間の PT-INR に対して、要約統計量（n、平均値、標準偏差［SD］、最小値、中央値及び最大値）を求めた。 全被験者を対象に、BE1116 投与開始後 24 時間までの赤血球輸血単位数の要約統計量を求めた。この期間におけるその他の血液製剤及び止血剤についても投与開始後 24 時間後までの要約統計量を求めた。 全被験者を対象に、総死亡数及び総死亡率により全死因死亡率を要約した。 ICH を有する被験者については、mRS の分布（n、%）を示した。 手術群の全被験者を対象に、PBL、ABL 並びに失血量の差（ABL―PBL）の要約統計量を求めることとした。 手術群の全被験者を対象に、縫合終了から創部ドレナージ停止までの時間（ドレーン留置時間）及び創部ドレナージ量の要約統計量を求めた。 安全性：

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
	安全性解析対象集団を対象として、安全性データを記述的に解析した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.1 に従ってコード化した。有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象を器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別、因果関係別及び重症度別に集計した。
実施国及び 実施施設数	11 施設（日本） ただし、被験者の登録を行ったのは 7 施設であった。
実施期間	治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の追跡調査終了日）

表 2.7.6.9-2　観察・検査及び評価スケジュール

治験期間	スクリーニング	観察期間								追跡調査
試験日	Day 1	Day 1						Day 2	Day 14 ± 2	Day 45 ± 2
BE1116 投与終了からの時間	投与前	（BE1116 投与）	30 分 ± 10 分	1 時間 ± 15 分	3 時間 ± 30 分	6 時間 ± 10 分	12 時間 ± 1 時間	24 時間 ± 3 時間		
BE1116 投与		X								
同意取得	X									
選択／除外基準	X									
既往歴／被験者背景	X									
妊娠検査	X（3 時間未満）									
身体検査	X（3 時間未満）								X	
頭部 CT スキャン（ICH を有する被験者）	X（1 時間未満）							X		
神経学的転帰（mRS）（ICH を有する被験者）	X（3 時間未満）									X
神経学的転帰（GCS）（ICH を有する被験者）	X（3 時間未満）									
バイタルサイン	X（3 時間未満）			X				X		
採血：血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S	X（3 時間未満）		X	X	X	X	X	X		
血液製剤の使用	X	<----------								---------->
採血：ウイルス血清学的検査／PCR 検査 [a)]	X（72 時間未満）								X	X
採血：保存用検体	X									

表 2.7.6.9-2　観察・検査及び評価スケジュール

治験期間	スクリーニング	観察期間								追跡調査
試験日	Day 1	Day 1						Day 2	Day 14 ± 2	Day 45 ± 2
BE1116 投与終了からの時間	投与前	（BE1116 投与）	30 分 ± 10 分	1 時間 ± 15 分	3 時間 ± 30 分	6 時間 ± 10 分	12 時間 ± 1 時間	24 時間 ± 3 時間		
凝固検査（PT-INR を含む）	X（3 時間未満）		X	X	X	X	X	X		
生化学的検査	X（3 時間未満）									
血液学的検査 [b)]	X（3 時間未満）							X		
止血剤の使用	X	<---------->								
有害事象	X	<---------->							X	
重篤な有害事象	X	<---------->							X	X
併用療法	X	<---------->							X	

a) 投与前：ウイルス抗体（HAV、HCV、HIV-1/-2 及び B19V）、HBsAg 及び PCR 解析（HAV、HBV、HCV、HIV-1 及び B19V）。Day 14：PCR 解析（B19V）。
Day 45：ウイルス抗体（HIV-1/-2 及び HAV）及び PCR 解析（HAV、HBV、HCV 及び HIV-1）。
b) 血小板数、ヘマトクリット及びヘモグロビン
引用：5.3.5.2.6 項、Table 9-2 改変

2.7.6.9.2. 試験成績

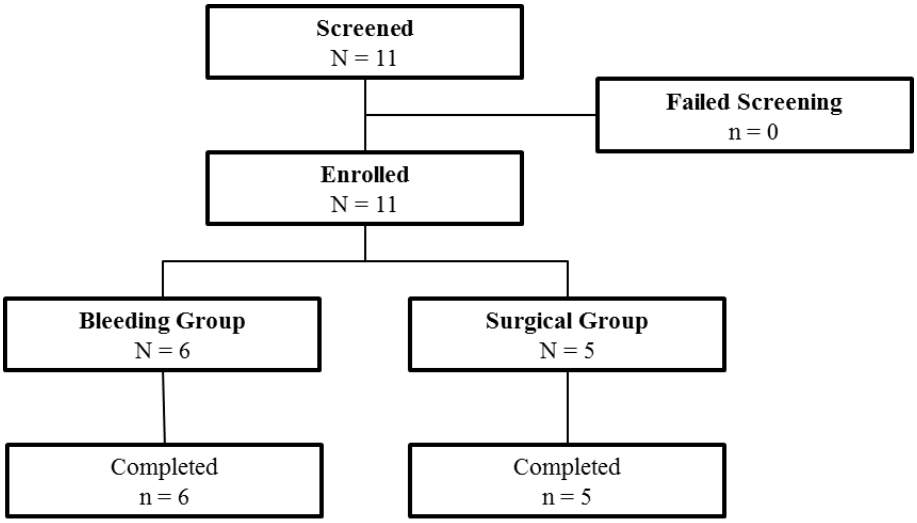
2.7.6.9.2.1. 被験者の内訳

本試験における被験者の内訳を図 2.7.6.9-1 に示す。

計 11 例の被験者から文書による同意を取得し、本試験への組入れ基準を確認するためのスクリーニングを実施した。全ての被験者が BE1116 の投与を 1 回受けた。その内訳は、出血群が 6 例、手術群が 5 例であった。いずれの被験者群においても、全ての被験者が試験を完了した。

登録された全ての被験者 11 例（出血群 6 例、手術群 5 例）を FAS 及び安全性解析対象集団に含めた。

図 2.7.6.9-1 被験者の内訳



引用：5.3.5.2.6 項、Figure 10-1

試験期間中に、重大な治験実施計画書からの逸脱が 11 例中 3 例（27.3%）で報告された。

- 手術群の 2 例（被験者 3920070-0503 及び被験者 3920070-0502）では、重篤な有害事象の報告が治験実施計画書で規定した時間枠外で（すなわち、24 時間超遅延して）行われた。この報告の遅延が BE1116 の安全性プロファイルの解析に及ぼす影響はないと考えられた。
- 出血群の 1 例（被験者 3920068-0301）は ICH を有する被験者として登録され、BE1116 の投与を受けた。ベースラインの脳コンピューター断層撮影（CT）スキャンに関する二次評価で、治験責任／担当医師は除外基準に抵触する脳室内穿破を伴う血腫の所見が当該被験者に認められることを確認した。この逸脱が本試験の主要有効性評価項目の解析に及ぼす影響はなかった。脳室内穿破が頭蓋内血腫を定量する妨げとなった可能性はあるものの、ベースライン及び投与終了後 24 時間における CT スキャンで測定された血腫の容積は適切なものであった。

試験中止に至った重大な治験実施計画書からの逸脱又は解析対象集団からの除外理由となった重大な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。

なお、出血群の 1 例（被験者 3920066-0101）では、治験実施計画書の規定通りにビタミン K が投与されなかったため、軽微な治験実施計画書からの逸脱として報告された。

2.7.6.9.2.2. 被験者背景

2.7.6.9.2.2.1. 人口統計学的及びベースラインの疾患特性

本試験の被験者の人口統計学的及びベースラインの疾患特性を表 2.7.6.9-3 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 2.7.6.9-3 人口統計学的及びベースラインの疾患特性

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、n（%）			
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、n（%）			
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

2.7.6.9.2.2.2. 出血イベント及び外科手術又は侵襲的処置の特性

2.7.6.9.2.2.2.1. 出血群

出血群の被験者 6 例における出血イベントの要約を表 2.7.6.9-4 に示す。

表 2.7.6.9-4 出血イベントの要約（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 ICH
3920068-0301	[redacted]	目に見えない ICH
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

2.7.6.9.2.2.2.2. 手術群

手術群の被験者 5 例における外科手術又は侵襲的処置の要約を表 2.7.6.9-5 に示す。

表 2.7.6.9-5 外科手術又は侵襲的処置の要約（手術群）

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

引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-3

2.7.6.9.2.2.3. 前治療及び併用療法

2.7.6.9.2.2.3.1. 前治療

本試験に登録された全ての被験者がワルファリンによる抗凝固療法を受けていた。

その他の併用薬（スクリーニング実施前から服用を開始し、スクリーニング時の来院前に服用を終了したもの）の使用は、11 例中 8 例の被験者（出血群 4 例［66.7%］、手術群 4 例［80.0%］）で報告された。全般的に、その他の併用薬の使用は投与群間で一致していた。本試験への組入れ前に最もよく用いられたその他の併用薬は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（出血群 2 例［33.3%］、手術群 1 例［20.0%］）及び血小板凝集阻害薬（出血群 2 例［33.3%］、手術群 1 例［20.0%］）であった。

2.7.6.9.2.2.3.2. 併用療法

治験実施計画書では、被験者は施設の治療基準に従ってビタミン K の IV 投与を受けることとしていた。本試験中に計 9 例の被験者がビタミン K の投与を受けたが、出血群の 2 例は本試験のいずれの時点においてもビタミン K の投与を受けなかった。出血群では 3 例が 20 mg の投与を受け、1 例が 10 mg の投与を受けた。手術群では 2 例が 20 mg の投与を受け、3 例が 10 mg の投与を受けた。また、ビタミン K の投与を受けた 9 例の被験者のうち、6 例は BE1116 投与前にビタミン K の投与を受け、3 例は BE1116 投与後にビタミン K の投与を受けたが、いずれの被験者でもビタミン K の投与は BE1116 投与前後 24 時間以内であった。

計 6 例の被験者が、試験期間中に VKA による抗凝固療法を再開した。出血群では 3 例の被験者が BE1116 投与後 1 日、2 日及び 3 日でワルファリン投与を再開し、手術群では 3 例の被験者が BE1116 投与後 1 日、3 日及び 8 日でワルファリン投与を再開した。ワルファリン投与を再開した被験者のうち、遅発性出血の有害事象が報告された被験者はいなかった。また、出血群の 2 例は、試験期間中に VKA 以外の経口抗凝固薬の投与を再開した。このうち 1 例では BE1116 投与後 5 日にアピキサバンが処方され、残りの 1 例では BE1116 投与後 6 日にエドキサバンが処方された。これらの被験者における遅発性出血の有害事象の報告はなかった。

BE1116 投与開始後 24 時間までの赤血球輸血の使用については 2.7.6.9.2.3.2.7 項に、他の血液製剤及び止血剤の使用については 2.7.6.9.2.3.2.8 項に記載した。

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（ATC）別では、プロトンポンプ阻害薬であった。ATC 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及び回復期に使用された。

2.7.6.9.2.3. 有効性の結果

2.7.6.9.2.3.1. 有効性の主要評価項目：投与終了後 30 分の PT-INR

ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR を表 2.7.6.9-6 に示す。統計解析計画書に規定したとおり、PT-INR の変化量の解析では、BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が欠測の場合は、投与終了後 1 時間又は 3 時間（投与終了後 1 時間の値が得られなかった場合）の値を用いて補完した。被験者 3920070-0502（手術群）では、血液検体が凝固していたため、BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が欠測となった。そのため、主要有効性評価項目の解析では、当該被験者の PT-INR を BE1116 投与終了後 1 時間の値で補完した。

全体では、BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下した被験者は 11 例中 9 例（81.8%）であった。ベースラインの PT-INR の中央値は 3.13 であったが、投与終了後 30 分では 1.15 となった。BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下しなかった 2 例では、投与終了後 24 時間までの追跡期間を通して PT-INR は 1.3 以下に低下しなかった。

表 2.7.6.9-6　ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR

	出血群 (N = 6)	手術群 (N = 5)	全体 (N = 11)
ベースライン			
平均値（SD）	5.33 (3.36)	3.46 (1.52)	4.48 (2.74)
中央値（最小値、最大値）	4.76 (2.26, 10.56)	3.13 (2.11, 5.82)	3.13 (2.11, 10.56)
BE1116 投与終了後 30 分 [a)]			
平均値（SD）	1.15 (0.15)	1.33 (0.34)	1.23 (0.26)
中央値（最小値、最大値）	1.11 (1.01, 1.38)	1.25 (1.07, 1.92)	1.15 (1.01, 1.92)

a) 1 例の被験者では、血液検体が凝固していたため BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が欠測であった。統計解析計画書に従い、主要有効性評価項目の解析では当該被験者の PT-INR には BE1116 投与終了後 1 時間の値を使用した。
引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-5

ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分の被験者ごとの PT-INR を表 2.7.6.9-7 に示す。

出血群では、BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下した被験者は 6 例中 5 例（83.3%）であり、1 例では BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR は 1.38 であった。ベースラインの PT-INR の中央値は 4.76 であったが、投与終了後 30 分では 1.11 となった。投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下しなかった 1 例（被験者 3920072-0701 [redacted]）の PT-INR は、ベースライン及び投与終了後 30 分でそれぞれ 7.08 及び 1.38 であり、治験責任／分担医師は当該被験者の止血効果を「無効」と判定した。

手術群では、BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下した被験者は 5 例中 4 例（80.0%）であり、1 例では BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR は 1.92 であった。ベースラインの PT-INR の中央値は 3.13 であったが、投与終了後 30 分では 1.25 となった。投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下しなかった 1 例（被験者 3920070-0503 [redacted]）の PT-INR は、ベースライン及び投与終了後 30 分でそれぞれ 5.82 及び 1.92 であり、治験責任／分担医師は当該被験者の止血効果を「有効」と判定した。

表 2.7.6.9-7　ベースライン及び BE1116 投与終了後 30 分の被験者ごとの PT-INR

被験者番号	ベースライン	BE1116 投与終了後 30 分
出血群		
3920066-0101	2.71	1.25
3920068-0301	2.56	1.14
3920069-0401	2.26	1.01
3920070-0501	6.80	1.07
3920071-0601	10.56	1.02
3920072-0701	7.08	1.38
手術群		
3920070-0502	2.11	NR[a)]
3920070-0503	5.82	1.92
3920071-0602	3.13	1.15
3920075-1001	3.97	1.26
3920075-1002	2.26	1.25

a) 記録なし。被験者 3920070-0502 では、血液検体が凝固していたため BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が欠測であった。統計解析計画書に従い、主要有効性評価項目の解析では当該被験者の PT-INR には BE1116 投与終了後 1 時間の値（PT-INR = 1.07）を使用した。
引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-6

2.7.6.9.2.3.2.　有効性の副次的評価項目

2.7.6.9.2.3.2.1.　進行中の急性重篤出血の止血に関する評価

出血群における BE1116 の止血効果を表 2.7.6.9-8 に示す。

出血群で止血効果が評価可能であった被験者は 6 例中 5 例であった。評価可能な 5 例中 3 例（60%）が「有効」、2 例（40%）が「無効」であり、1 例（[redacted]）が「評価不能」であった。止血効果の判定が「有効」であった被験者 3 例のうち、進行中の急性重篤出血の止血に関する評価が「優」の被験者は 2 例（いずれも、目に見えない筋骨格系出血を有する被験者）、「良」の被験者は 1 例（その他の目に見えない出血を有する被験者）であった。止血効果が「有効」であった 3 例ではいずれも、BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR は 1.3 以下であった。止血効果が「無効」であった 2 例のうち 1 例（被験者 3920072-0701［PT：[redacted]、目に見える出血を有する被験者］）では、BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下していなかった。

表 2.7.6.9-8　BE1116 の止血効果（出血群）

被験者番号	出血イベント（PT）	PT-INR 是正の達成状況 a)	止血効果の判定
3920066-0101	[redacted]	達成	評価不能 b)
3920068-0301	[redacted]	達成	無効
3920069-0401	[redacted]	達成	有効
3920070-0501	[redacted]	達成	有効
3920071-0601	[redacted]	達成	有効
3920072-0701	[redacted]	未達	無効

a) BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下の場合、PT-INR 是正を「達成」とした。
b) [redacted]で[redacted]と[redacted]を併発していたため、血腫の容積を測定できなかった。
引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-7

2.7.6.9.2.3.2.2.　外科手術又は侵襲的処置時の過剰出血の回避に関する医師の評価

手術群における BE1116 の止血効果を表 2.7.6.9-9 に示す。

手術群では、止血効果の判定は全ての被験者（5 例中 5 例［100%］）で「有効」であった。5 例中 4 例における過剰出血の回避に関する評価は「非常に良好」であり、残りの 1 例の評価は「良好」であった。1 例（被験者 3920070-0503［[redacted]］）では、止血効果の判定は「有効」であったが、BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR は 1.3 以下に低下していなかった。

表 2.7.6.9-9　BE1116 の止血効果（手術群）

被験者番号	処置	PT-INR 是正の達成状況 a)	止血効果の判定
3920070-0502	[redacted]	達成	有効
3920070-0503	[redacted]	未達	有効
3920071-0602	[redacted]	達成	有効
3920075-1001	[redacted]	達成	有効
3920075-1002	[redacted]	達成	有効

a) BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下の場合、PT-INR 是正を「達成」とした。
引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-8

2.7.6.9.2.3.2.3.　血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の増加

本試験における血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の基準値を表 2.7.6.9-10 に示す。BE1116 投与前後の血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度を、出血群については表 2.7.6.9-11 に、手術群については表 2.7.6.9-12 に示す。

血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度は、ベースライン、BE1116 投与終了後 30 分、1、3、6、12 及び 24 時間に測定した。出血群と手術群のいずれにおいても、BE1116 を投与することにより、VKA によって欠乏した凝固因子（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 の濃度は速やかに上昇し、24 時間の検体採取期間にわたって生理学的に適切な濃度に維持され、基準値上限を大きく外れることはなかった。

出血群における血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の中央値は、BE1116 投与終了後 30 分でベースラインと比較して 2 倍（100%）以上上昇した。この血漿中濃度の上昇はベースラインの PT-INR に関わらず一貫していた。

手術群における血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の中央値は、BE1116 投与終了後 30 分でベースラインと比較して 70%以上上昇した。血漿中濃度の堅調な上昇は、ベースラインの PT-INR に関わらず一貫していた。

表 2.7.6.9-10　血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の基準値

BE1116 の成分	基準値の範囲（%）
第 II 因子	70～120
第 VII 因子	70～120
第 IX 因子	70～120
第 X 因子	70～120
プロテイン C	70～140
プロテイン S	60～139

引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-9

表 2.7.6.9-11　BE1116 投与前後の血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度（出血群、N = 6）

分析対象物質	測定時点		ベースラインからの変化量 [a)]	ベースラインからの変化量（%）
	ベースライン	投与終了後 30 分		
第 II 因子（%）				
中央値	20.2	87.2	62.0	157.3
最小値、最大値	0.0, 34.9	54.7, 108.3	29.7, 108.3	118.8, 571.2
第 VII 因子（%）				
中央値	16.2	51.9	31.8	277.3
最小値、最大値	8.4, 39.0	38.9, 84.2	-0.1, 75.4	-0.3, 856.8
第 IX 因子（%）				
中央値	31.1	79.2	41.9	141.3
最小値、最大値	9.9, 49.0	49.7, 92.7	7.8, 82.8	18.6, 836.4
第 X 因子（%）				
中央値	10.0	103.4	88.4	839.9
最小値、最大値	5.6, 22.0	55.8, 138.2	44.2, 132.6	322.3, 2367.9
プロテイン C（%）				
中央値	38.4	116.0	77.5	217.8
最小値、最大値	23.5, 52.5	68.4, 139.0	19.0, 110.1	38.5, 411.5
プロテイン S（%）				
中央値	37.1	91.6	54.7	142.9
最小値、最大値	21.8, 46.5	45.9, 110.7	9.6, 75.7	26.4, 347.2

a) 各被験者におけるベースラインからの変化量に基づく。
引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-10

表 2.7.6.9-12　BE1116 投与前後の血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度（手術群、N = 5）

分析対象物質	測定時点		ベースラインからの変化量 a)	ベースラインからの変化量（%）
	ベースライン	投与終了後 30 分		
第 II 因子（%）				
中央値	32.5	71.1	38.6	142.4
最小値、最大値	18.3, 39.5	56.0, 114.1	32.9, 74.6	103.9, 309.8
第 VII 因子（%）				
中央値	28.2	44.8	21.7	113.6
最小値、最大値	9.0, 41.9	24.8, 87.8	15.8, 45.9	58.9, 199.1
第 IX 因子（%）				
中央値	50.5	78.2	30.5	74.4
最小値、最大値	24.2, 63.9	42.2, 104.4	14.3, 49.0	22.4, 93.3
第 X 因子（%）				
中央値	21.3	76.9	55.6	418.5
最小値、最大値	8.0, 24.9	58.9, 129.1	50.9, 104.2	222.0, 679.4
プロテイン C（%）				
中央値	44.2	99.3	43.7	146.4
最小値、最大値	19.6, 55.6	59.7, 144.2	40.1, 94.9	78.6, 204.6
プロテイン S（%）				
中央値	39.4	77.8	34.8	91.2
最小値、最大値	23.2, 54.5	62.6, 109.2	32.3, 69.8	63.9, 177.2

a) 各被験者におけるベースラインからの変化量に基づく。
引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-12

出血群の 1 例の被験者（被験者 3920066-0101［PT：[redacted]］）では、出血群の他の被験者に比べて第 VII 及び第 IX 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の上昇がより低かった。本被験者は投与終了後 30 分での PT-INR 是正（PT-INR が 1.3 以下）という主要評価項目を達成した（ベースライン時の PT-INR：2.71、投与終了後 30 分：1.25）が、被験者は[redacted]で、[redacted]と[redacted]を併発していたため治験責任医師が血腫容量を測定できず、臨床的止血効果を評価できなかった。なお、本被験者では血栓塞栓症（TEE）又は重篤な有害事象は認められなかった。

出血群では、1 例の被験者（被験者 3920071-0601［PT：[redacted]］）で基準値上限を超える凝固因子濃度が認められた。本被験者では、投与終了後 30 分、1、3 及び 6 時間で第 X 因子（それぞれ、138%、127%、123%及び 122%［基準値：70～120%］）並びに投与後 12 時間で第 VII 因子（128%、基準値：70～120%）の濃度が基準値上限を超えていた。全ての因子濃度は BE1116 投与終了後 24 時間以内に基準値に戻っていた。本被験者は投与終了後 30 分での PT-INR 是正という主要評価項目を達成し（ベースラインの PT-INR：10.56、投与終了後 30 分の PT-INR：1.02）、止血効果の判定は「有効」であった。なお、本被験者には有害事象は認められなかった。

手術群の 1 例の被験者（被験者 3920075-1002）では、手術群の他の被験者に比べて第 VII 及び第 IX 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の上昇がより低かった。本被験者は投与終了後 30 分で 1.3 以下の PT-INR の是正という主要評価項目を達成し（ベースライン時の PT-INR：2.26、投与終了後 30 分：1.25）、外科手術又は侵襲的処置期間中の臨床的有効性については「有効」と評価された。

手術群では、2 例の被験者（被験者 3920070-0502 及び被験者 3920071-0602）で基準値上限を超える凝固因子濃度が認められた。

被験者 3920070-0502

- 第 II 因子：投与終了後 3 時間で 121%（基準値：70～120%）
- 第 VII 因子：投与終了後 12 及び 24 時間でそれぞれ 125%及び 131%（基準値：70～120%）
- 第 X 因子：投与終了後 30 分、3、6 及び 24 時間でそれぞれ 129%、129%、126%及び 127%（基準値：70～120%）
- プロテイン C：投与終了後 30 分及び 3 時間でそれぞれ 144%及び 146%（基準値：70～140%）

本被験者のベースラインの凝固因子濃度は本試験で最も高い値であったが、手術群の他の被験者でみられたばらつきの範囲内であった。本被験者は PT-INR 是正という主要評価項目を達成し（ベースラインの PT-INR：2.11、投与終了後 1 時間の PT-INR：1.07［血液検体が凝固していたため投与終了後 30 分の PT-INR を投与終了後 1 時間の値で補完した］）、外科手術又は侵襲的処置中の臨床的有効性は「有効」と評価された。本被験者には術後の左心耳血栓（PT：心房血栓症）がみられ、BE1116 に関連した軽度の重篤な有害事象と報告された。

被験者 3920071-0602

- 第 VII 因子：投与終了後 24 時間で 140%（基準値：70～120%）

本被験者におけるその他の凝固因子濃度については、試験期間中に基準値上限を超えたものはなかった。本被験者は PT-INR 是正という主要評価項目を達成し（ベースラインの PT-INR：3.13、投与終了後 30 分の PT-INR：1.15）、外科手術又は侵襲的処置中の臨床的有効性は「有効」と評価され、外科手術又は侵襲的処置中に発生した異常止血（血液のわずかな滲出）は量的及び質的にみて軽度であった。本被験者には TEE や重篤な有害事象はいずれも認められなかった。

2.7.6.9.2.3.2.4. 血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の増分 IVR 及び従来の IVR

血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の増分 IVR 及び従来の IVR を表 2.7.6.9-13 に示す。

従来の IVR の中央値の範囲は、出血群では 44.6%（第 VII 因子）～102.2%（第 X 因子）、手術群では 54.1%（第 VII 因子）～130.7%（第 X 因子）であった。増分 IVR の中央値の範囲は、出血群では 1.136 (IU/dL)/(IU/kg)（第 VII 因子）～2.554 (IU/dL)/(IU/kg)（第 X 因子）、手術群では 0.868 (IU/dL)/(IU/kg)（第 VII 因子）～2.262 (IU/dL)/(IU/kg)（第 X 因子）であった。

表 2.7.6.9-13　血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の増分 IVR 及び従来の IVR

分析対象物質	出血群		手術群	
	従来の IVR[a)] (N = 6)	増分 IVR[b)] (N = 6)	従来の IVR[a)] (N = 5)	増分 IVR[b)] (N = 5)
第 II 因子				
中央値	80.7	1.961	85.6	1.554
最小値、最大値	63.6, 121.1	1.501, 2.308	48.0, 124.7	0.940, 2.963
第 VII 因子				
中央値	44.6	1.136	54.1	0.868
最小値、最大値	31.1, 84.3	0.735, 1.508	23.0, 78.7	0.451, 1.823
第 IX 因子				
中央値	60.5	1.478	67.1	1.220
最小値、最大値	42.6, 92.6	1.004, 1.976	26.0, 83.8	0.514, 1.946
第 X 因子				
中央値	102.2	2.554	130.7	2.262
最小値、最大値	91.2, 148.2	2.102, 3.100	74.2, 159.9	1.454, 4.138
プロテイン C				
中央値	90.7	2.199	105.5	1.759
最小値、最大値	81.8, 123.1	1.899, 2.556	58.5, 139.3	1.146, 3.769
プロテイン S				
中央値	65.7	1.503	84.3	1.4010
最小値、最大値	60.3, 84.6	1.452, 1.808	47.1, 102.5	0.923, 2.772

a) 従来の IVR (%) = 100 ×（実際の活性上昇値／上昇期待値）
b) 増分 IVR ([IU/dL]/[IU/kg]) =（血漿中の活性上昇量［IU/dL］）／（体重あたりの投与量［IU/kg］）
引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-14

2.7.6.9.2.3.2.5.　BE1116 投与開始から PT-INR 是正までの時間

BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下した被験者は、出血群では 6 例中 5 例（83.3%）、手術群では 5 例中 4 例（80.0%）であった。1 例の被験者では、検体が凝固していたため BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が欠測となった。統計解析計画書に従い、当該被験者では BE1116 投与終了後 1 時間の PT-INR を有効性の解析に使用した。BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下しなかった 2 例では、投与終了後 24 時間までの追跡期間を通して PT-INR は 1.3 以下に低下しなかった。被験者 3920072-0701（出血群）の PT-INR は、ベースラインでは 7.08 であり、投与終了後 24 時間までの値の範囲は 1.38～3.93 であった。被験者 3920070-0503（手術群）の PT-INR は、ベースラインでは 5.82 であり、投与終了後 24 時間まで

の値の範囲は 1.92～2.46 であった。BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR が欠測していた被験者（被験者 3920070-0502）の PT-INR は、BE1116 投与終了後の全ての測定時点で 1.3 以下であり、投与終了後 24 時間までの値の範囲は 0.94～1.07 であった。

2.7.6.9.2.3.2.6. PT-INR の経時的推移

BE1116 投与終了後 24 時間までの被験者群別の PT-INR を表 2.7.6.9-14 に示す。

BE1116 投与終了後の全ての測定時点において PT-INR が 1.3 以下に維持されたのは、全体では 11 例中 6 例（54.5%）であった。投与終了後 24 時間までの時点で 1.3 超の PT-INR が認められた 5 例のうち、2 例ではいずれの測定時点においても PT-INR は 1.3 以下に低下せず、他の 2 例では PT-INR は投与終了後 24 時間まで 1.5 未満に維持され、残りの 1 例では投与終了後 24 時間を除く全ての測定時点で PT-INR は 1.3 以下であった（投与終了後 24 時間の PT-INR は 1.34 であった）。

出血群の PT-INR の中央値は、BE1116 投与終了後の全ての測定時点で 1.3 以下であった。手術群の PT-INR の中央値は、投与終了後 3 時間（PT-INR の中央値 1.33）を除き、BE1116 投与終了後の全ての測定時点で 1.3 以下であった。

表 2.7.6.9-14　BE1116 投与終了後 24 時間までの被験者群別の PT-INR

被験者番号	ベースライン	BE1116 投与終了からの時間					
		30 分	1 時間	3 時間	6 時間	12 時間	24 時間
出血群							
3920066-0101	2.71	1.25	1.18	1.18	1.22	1.24	1.34
3920068-0301	2.56	1.14	1.10	1.19	1.22	1.18	1.21
3920069-0401	2.26	1.01	1.01	1.06	1.14	1.11	0.99
3920070-0501	6.80	1.07	1.12	1.09	1.06	1.04	1.15
3920071-0601	10.56	1.02	1.03	1.03	0.99	0.95	0.96
3920072-0701	7.08	1.38	1.44	1.66	2.06	2.68	3.93
中央値	4.76	1.11	1.11	1.14	1.18	1.15	1.18
PT-INR が 1.3 以下に低下した被験者、n（%）	0	5 (83)	5 (83)	5 (83)	5 (83)	5 (83)	4 (67)
手術群							
3920070-0502	2.11	NR[a)]	1.07	1.07	1.06	0.94	0.94
3920070-0503	5.82	1.92	2.08	2.35	2.33	2.34	2.46
3920071-0602	3.13	1.15	1.14	1.13	1.11	1.07	1.05
3920075-1001	3.97	1.26	1.31	1.33	1.27	1.22	1.22
3920075-1002	2.26	1.25	1.28	1.38	1.46	1.48	1.34
中央値	3.13	1.26[a)]	1.28	1.33	1.27	1.22	1.22
PT-INR が 1.3 以下に低下した被験者、n（%）	0	3 (75)[b)]	3 (60)	2 (40)	3 (60)	3 (60)	3 (60)

a) 記録なし。被験者 3920070-0502 では、検体が凝固していたため、BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR は欠測であった。統計解析計画書に従い、投与終了後 1 時間の値を用いて主要有効性解析を実施した。
b) 被験者 4 例のデータに基づく。
引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-15

2.7.6.9.2.3.2.7.　BE1116 投与開始後 24 時間までの赤血球輸血の使用

全体では、11 例中 6 例（54.5%）が赤血球輸血を受けた。その内訳は、出血群の 2 例（33.3%）及び手術群の 4 例（80.0%）であった。

出血群では、2 例（被験者 3920071-0601［[redacted]］及び被験者 3920072-0701［[redacted]の診断］）がそれぞれ 4 単位の赤血球輸血を受けた。

手術群では、2 例（被験者 3920070-0502［[redacted]出血］及び被験者 3920075-1001［[redacted]による出血］）が緊急手術又は侵襲的処置を必要とする基礎疾患のため赤血球輸血を受け、その他の 2 例（被験者 3920070-0503 及び被験者 3920071-0602）が[redacted]のため赤血球輸血を受けた（手術群の輸血量については、5.3.5.2.6 項 11.4.1.2.6 章を参照）。

2.7.6.9.2.3.2.8.　BE1116 投与開始後 24 時間までの他の血液製剤及び止血剤の使用

手術群の被験者 2 例で他の血液製剤及び止血剤が使用された。

- [redacted]の既往歴を有する被験者 3920070-0503 は、血小板減少の診断を受け、BE1116 投与後 4 日目から 3 度にわたって血小板輸血を受けた。
- 被験者 3920075-1001 は、BE1116 投与日に[redacted]施行後に出血予防の目的でトロンビンを経口投与された（止血評価後の投与であり、トロンビンは止血評価に含まれない）。

2.7.6.9.2.3.2.9. Day 45 の全死因死亡率

本試験では、死亡した被験者はいなかったため、全死因死亡率の評価を実施しなかった。

2.7.6.9.2.3.2.10. mRS により評価された Day 45 の神経学的転帰（ICH を有する出血群の被験者のみ）

出血群の 2 例は、ICH を有する被験者であった。

- 被験者 3920068-0301 の mRS スコアは、ベースラインでは 5（重度の障害）、Day 45 では 4（中等度から重度の障害）であった。ベースラインの CT 検査における血腫容積は 12 mL であり、投与終了後 24 時間の CT 検査における血腫容積は 18 mL であった。血腫容積の増加が 35%超であることを考慮して、止血効果は「無効」と判定した。
- 被験者 3920066-0101 の mRS スコアは、ベースラインでは 2（軽度の障害）、Day 45 では 5（重度の障害）であった。本被験者は[redacted]で[redacted]と[redacted]を併発していたため、血腫容積を測定することができなかった。

これらの被験者における BE1116 投与終了後 30 分の PT-INR はいずれも 1.3 以下であった。

2.7.6.9.2.3.2.11. 予想失血量と実際の失血量の処置ごとの比較（手術群のみ）

被験者ごとの PBL 及び ABL を表 2.7.6.9-15 に示す。

手術群では、全ての被験者において外科手術又は侵襲的処置の際の ABL は PBL と同程度又はそれ以下であった。

表 2.7.6.9-15 被験者ごとの PBL 及び ABL（手術群）

被験者番号	外科手術又は侵襲的処置	失血量 (mL)	
		PBL (N = 5)	ABL (N = 5)
3920070-0502	[redacted]	20	5
3920070-0503	[redacted]	10	5
3920071-0602	[redacted]	50	20
3920075-1001	[redacted]	0	0
3920075-1002	[redacted]	0	0

引用：5.3.5.2.6 項、Table 11-16

2.7.6.9.2.3.2.12. 創部ドレナージ量及び縫合終了から創部ドレナージ停止までの時間（ドレーン留置時間）（手術群のみ）

手術群の 1 例（被験者 3920071-0602）で、手術創にドレナージを施行した。BE1116 投与終了後約 2 時間の時点でドレーンを挿入し、約 16 時間留置した。創部ドレナージ量は 52 mL であった。創部ドレナージ量のその他の測定に関する報告はなかった。

2.7.6.9.2.4. 安全性の結果

2.7.6.9.2.4.1. 曝露状況

計 11 例（出血群 6 例、手術群 5 例）が BE1116 の投与を受けた。投与量はベースラインの PT-INR 及び体重に基づき被験者ごとに設定し、実際の投与量は第 IX 因子の量として示した。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。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。

2.7.6.9.2.4.2. 有害事象

2.7.6.9.2.4.2.1. 有害事象の概要

有害事象の記録期間は、同意取得から Day 14 の来院（許容範囲：±2 日）までとした。ただし、重篤な有害事象及び TEE の記録期間については、同意取得から Day 45 の来院（許容範囲：±2 日）までとした。本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.9-16 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／分担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／分担医師により治験薬と「関連あり」と判断された。

表 2.7.6.9-16　有害事象の概要

	出血群 (N = 6)		手術群 (N = 5)		全体 (N = 11)	
	n（%）	件数	n（%）	件数	n（%）	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

SOC 及び PT ごとの有害事象の発現率を表 2.7.6.10-4 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／分担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特定の傾向は認められなかった。

2.7.6.9.2.4.2.2.　死亡

本試験では、死亡した被験者はいなかった。

2.7.6.9.2.4.2.3.　その他の重篤な有害事象

被験者ごとの重篤な有害事象を表 2.7.6.9-17 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（心房血栓症及び脾臓梗塞、いずれも軽度）は治験責任／分担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。

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を 2.7.6.11.4 項に示す。

表 2.7.6.9-17　被験者ごとの重篤な有害事象

被験者番号（被験者群）	有害事象（PT）	重症度	治験薬との因果関係	転帰
3920069-0401（出血群）	硬膜下血腫	重度	関連なし	軽快
3920070-0501（出血群）	器質化肺炎	中等度	関連なし	軽快
3920070-0502（手術群）	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 a) 心房血栓症 b)	軽度 軽度	関連なし 関連あり	回復 不明
3920070-0503（手術群）	高炭酸ガス血症 麻痺性イレウス 気胸 脾臓梗塞	重度 中等度 中等度 軽度	関連なし 関連なし 関連なし 関連あり	回復 回復 回復 不明
3920075-1001（手術群）	敗血症	中等度	関連なし	回復

a) 医師記載用語：偽痛風
b) 医師記載用語：左心耳血栓
引用：5.3.5.2.6 項、Table 12-4

2.7.6.9.2.4.2.4.　中止に至った有害事象

本試験では、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。

2.7.6.9.2.4.2.5.　注目すべき有害事象：血栓塞栓症

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、左心耳血栓と診断された。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。

2.7.6.9.2.4.2.6. 注目すべき有害事象：水分過負荷及び同様の心臓イベント

本試験期間中に、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。

2.7.6.9.2.4.2.7. 注目すべき有害事象：出血イベント

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 500 mL の血液及び漿液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。

2.7.6.9.2.4.3. 臨床検査値、身体的所見及びバイタルサイン

本試験期間中に、系統的な臨床検査値異常は認められなかった。いずれの被験者群においても、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見られたが、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。

手術群では、2 例で臨床検査所見関連の有害事象が認められた。その内訳は、被験者 3920070-0502 における低マグネシウム血症及び被験者 3920070-0503 における低リン酸血症であった。いずれの事象も重症度は軽度であり、治験責任／担当医師により治験薬と「関連なし」と判断された。

身体検査及びバイタルサインの評価において、本試験の対象となる被験者集団で予想されなかった臨床的に重要な安全性所見は認められなかった。

2.7.6.9.2.4.4. ウイルス安全性

本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。

2.7.6.9.3. まとめ

BE1116 の投与は安全であり、忍容性は良好であった。また、BE1116 の投与は、急性重篤出血を来した被験者及び緊急の外科手術又は侵襲的処置に備えた被験者の双方において、PT-INR を目標レベルである 1.3 以下に速やかに低下させた。

VKA による抗凝固療法を受けた日本人被験者のうち、急性重篤出血を来した被験者（出血群）、あるいは外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の速やかな是正が必要となった被験者（手術群）を対象とした本試験の結果は、BE1116 の海外での臨床開発プログラムの結果と一致していた。出血群と手術群の両方の被験者で、PT-INR の是正は止血効果の評価と関連していた。さらに、BE1116 は速やかにビタミン K 依存性凝固因子を補充し、凝固因子の量は生理学的レベルを持続的に超過することはなかった。本試験中に報告された有害事象の全般的な発現頻度及び種類は、複数の併存疾患を有する高齢者で主に構成された患者集団において予想されるものと一致していた。

2.7.6.10. 有害事象の要約

2.7.6.10.1. BE1116_3002 試験

表 2.7.6.10-1　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3002 試験、ITT-S）

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
痙攣	3	2 (1.9)	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
てんかん	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
顔面神経麻痺	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
脳室内出血	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
眼振	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
腓骨神経麻痺	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
傾眠	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
硬膜下ヒグローマ	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
失神	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
脳血管障害	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
脳症	0	0	3	3 (2.8)	0	0	1	1 (0.9)
嗜眠	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
錯感覚	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
くも膜下出血	0	0	2	2 (1.8)	0	0	0	0
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

表 2.7.6.10-1　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3002 試験、ITT-S）（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（%）
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)
慢性閉塞性肺疾患	2	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	2	2 (1.9)	3	3 (2.8)	0	0	1	1 (0.9)
ラ音	2	2 (1.9)	2	2 (1.8)	0	0	1	1 (0.9)
呼吸窮迫	2	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
胸水症	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
低換気	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
低酸素症	1	1 (1.0)	2	2 (1.8)	0	0	1	1 (0.9)
肺障害	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
胸腔内出血	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
喘鳴	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
無気肺	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
起坐呼吸	0	0	1	1 (0.9)	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
腹痛	2	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0
胃炎	2	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0
痔核	2	2 (1.9)	1	1 (0.9)	0	0	0	0

表 2.7.6.10-1　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3002 試験、ITT-S）（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（%）
悪心	2	2 (1.9)	3	3 (2.8)	0	0	0	0
上腹部痛	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
下痢	1	1 (1.0)	4	4 (3.7)	0	0	0	0
出血性腸憩室	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
胃ポリープ	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
びらん性胃炎	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
十二指腸炎	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
小腸炎	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
血便排泄	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
イレウス	0	0	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)
メレナ	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	1	1 (0.9)	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
心房細動	2	2 (1.9)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
心房粗動	2	2 (1.9)	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)
上室性頻脈	2	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	2	2 (1.9)	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)
不整脈	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.10-1　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3002 試験、ITT-S）（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（%）
心不全	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
心肺停止	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
洞性徐脈	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)
慢性心不全	0	0	2	1 (0.9)	0	0	0	0
期外収縮	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
心筋虚血	0	0	2	2 (1.8)	0	0	2	2 (1.8)
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
高ナトリウム血症	2	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	2	2 (1.9)	6	6 (5.5)	0	0	0	0
脱水	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
高血糖	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
高マグネシウム血症	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
高リン酸塩血症	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	1	1 (1.0)	0	0	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
低ナトリウム血症	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
電解質失調	0	0	1	1 (0.9)	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)

表 2.7.6.10-1　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3002 試験、ITT-S）（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（%）
ＩＮＲ増加	3	3 (2.9)	0	0	2	2 (1.9)	0	0
血圧上昇	2	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	2	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
血中カリウム減少	1	1 (1.0)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
強心剤濃度増加	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
心電図ＳＴ部分下降	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)
ＩＮＲ異常	1	1 (1.0)	0	0	1	1 (1.0)	0	0
肝機能検査異常	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1	1 (1.0)	0	0
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌検査陽性	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
トロポニンＩ増加	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
尿量減少	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
頚静脈圧上昇	1	1 (1.0)	0	0	1	1 (1.0)	0	0
体重増加	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
血液培養陽性	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
血中乳酸増加	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
呼吸音異常	0	0	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)
心電図異常Ｐ波	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	2	2 (1.8)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	2	2 (1.8)	0	0	0	0
パルボウイルスＢ１９血清学的検査陽性	0	0	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)
脈拍欠損	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	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)

表 2.7.6.10-1　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3002 試験、ITT-S）（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（%）
発熱	4	4 (3.9)	4	4 (3.7)	0	0	0	0
無力症	2	2 (1.9)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
胸痛	2	2 (1.9)	3	3 (2.8)	0	0	0	0
疲労	2	2 (1.9)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
注入部位紅斑	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
突然死	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
悪寒	0	0	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)
歩行障害	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)
高熱	0	0	2	2 (1.8)	0	0	2	2 (1.8)
注入部位反応	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
倦怠感	0	0	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)
圧痕浮腫	0	0	1	1 (0.9)	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
錯乱状態	2	2 (1.9)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
失見当識	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	1	1 (0.9)	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
深部静脈血栓症	2	1 (1.0)	0	0	1	1 (1.0)	0	0
起立性低血圧	2	2 (1.9)	1	1 (0.9)	0	0	0	0

表 2.7.6.10-1　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3002 試験、ITT-S）（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（%）
四肢静脈血栓症	2	2 (1.9)	0	0	1	1 (1.0)	0	0
血腫	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
高血圧	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
末梢血管障害	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
出血性ショック	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	1	1 (0.9)	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
カンジダ症	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
腸球菌感染	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
敗血症性ショック	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
菌血症	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	2	2 (1.8)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
血腫感染	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
感染	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0

表 2.7.6.10-1　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3002 試験、ITT-S）（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（%）
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
背部痛	2	2 (1.9)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
関節障害	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
骨嚢腫	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
出血性関節症	1	1 (1.0)	0	0	1	1 (1.0)	0	0
椎間板変性症	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
運動性低下	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
関節滲出液	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	2	2 (1.8)	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
頚部痛	0	0	2	2 (1.8)	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)
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)
紅斑	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
皮膚変色	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
水疱	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	2	2 (1.8)	0	0	0	0
点状出血	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0

表 2.7.6.10-1　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3002 試験、ITT-S）（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（%）
蕁麻疹	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
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)
皮膚裂傷	4	4 (3.9)	0	0	0	0	0	0
挫傷	2	2 (1.9)	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
医療機器内血栓	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1	1 (1.0)	0	0
アレルギー性輸血反応	0	0	1	1 (0.9)	0	0	1	1 (0.9)
医療機器位置異常	0	0	3	2 (1.8)	0	0	0	0
処置後血尿	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
脊椎骨折	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
皮下血腫	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
輸血反応	0	0	2	2 (1.8)	0	0	2	2 (1.8)
創部分泌	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
腎および尿路障害	6	5 (4.9)	7	6 (5.5)	0	0	0	0
腎不全	2	2 (1.9)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
高窒素血症	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
血尿	1	1 (1.0)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
腎結石症	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	1	1 (1.0)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
排尿困難	0	0	2	2 (1.8)	0	0	0	0
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)
血小板減少症	2	2 (1.9)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
出血性貧血	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
白血球増加症	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	3	3 (2.8)	0	0	1	1 (0.9)
凝固亢進	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
肝胆道系障害	4	4 (3.9)	3	2 (1.8)	0	0	0	0

表 2.7.6.10-1　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3002 試験、ITT-S）（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（%）
胆嚢炎	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
慢性胆嚢炎	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
肝腫大	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
肝障害	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
胆石症	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
肝不全	0	0	1	1 (0.9)	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
肺癌第４期、細胞タイプ不明	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
食道腺癌	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
膵癌	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
転移性肺癌	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
肝転移	0	0	1	1 (0.9)	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
乳房痛	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
包茎	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
陰嚢浮腫	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
性器灼熱感	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
前立腺腫大	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
耳および迷路障害	2	2 (1.9)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
耳痛	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
回転性めまい	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
胃腸管動静脈奇形	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
眼障害	1	1 (1.0)	2	2 (1.8)	0	0	0	0
結膜炎	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0

表 2.7.6.10-1　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3002 試験、ITT-S）（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（%）
眼充血	0	0	1	1 (0.9)	0	0	0	0
免疫系障害	1	1 (1.0)	1	1 (0.9)	0	0	0	0
低γグロブリン血症	1	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	0	0	1	1 (0.9)	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。

2.7.6.10.2. BE1116_3003 試験

表 2.7.6.10-2　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3003 試験、ITT-S）

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
腹部硬直	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
腹部圧痛	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
消化不良	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
嚥下障害	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
胃炎	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
イレウス	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
後腹膜出血	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
腹痛	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
胃腸音異常	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
痔核	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
腹腔内血腫	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
弛緩歯	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.10-2　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3003 試験、ITT-S）（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（%）
口内炎	0	0	1	1 (1.1)	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
高クロール血症	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
高リン酸塩血症	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
低血糖症	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
水分過負荷	0	0	3	3 (3.4)	0	0	2	2 (2.3)
痛風	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
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
喀血	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.10-2　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3003 試験、ITT-S）（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（%）
肺浸潤	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
嚥下性肺炎	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
肺高血圧症	1	1 (1.1)	0	0	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
急性肺水腫	0	0	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	3	3 (3.4)	0	0	1	1 (1.1)
労作性呼吸困難	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
水気胸	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
ラ音	0	0	3	2 (2.3)	0	0	0	0
呼吸障害	0	0	1	1 (1.1)	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
心筋症	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
心肺不全	1	1 (1.1)	0	0	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
不整脈	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
心房粗動	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
完全房室ブロック	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.10-2　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3003 試験、ITT-S）（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（%）
上室性頻脈	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
頻脈性不整脈	0	0	1	1 (1.1)	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
白血球減少症	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	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)
カテーテル合併症	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
注入部位疼痛	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
多臓器不全	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
全身性炎症反応症候群	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
無力症	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
死亡	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
疲労	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
注射部位血腫	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
注射部位出血	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
圧痕浮腫	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
創壊死	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.10-2　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3003 試験、ITT-S）（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（%）
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
アンモニア増加	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
便細菌検出	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
ＩＮＲ増加	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌検査陽性	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
尿量減少	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２増加	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
尿中赤血球	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
トロポニン増加	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
尿中白血球	0	0	1	1 (1.1)	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
失語症	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
認知症	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
脳症	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)	0	0

表 2.7.6.10-2　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3003 試験、ITT-S）（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（%）
傾眠	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
刺激無反応	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
昏睡	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
痙攣	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
塞栓性脳梗塞	0	0	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)
大発作痙攣	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
くも膜下出血	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
失神	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	1	1 (1.1)	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
深部静脈血栓症	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)
出血	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
高血圧	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
血栓症	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)	0	0
静脈不全	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)	0	0
四肢静脈血栓症	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)	0	0
血腫	0	0	2	2 (2.3)	0	0	0	0
血行動態不安定	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
頚静脈拡張	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
不安定血圧	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
ショック	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
出血性ショック	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.10-2　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3003 試験、ITT-S）（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)
皮膚裂傷	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
眼窩周囲血腫	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
処置後分泌物	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
硬膜下血腫	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
尺骨神経損傷	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
大静脈損傷	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
創傷	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
創部分泌	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
術後貧血	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
切開部位出血	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
術中出血	0	0	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)
処置後出血	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
処置後浮腫	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
処置による悪心	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
皮下血腫	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
輸血反応	0	0	2	1 (1.1)	0	0	2	1 (1.1)
血管処置合併症	0	0	1	1 (1.1)	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
不安	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
幻覚	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
攻撃性	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.10-2　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3003 試験、ITT-S）（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（%）
譫妄	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
失見当識	0	0	1	1 (1.1)	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
排尿困難	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
乏尿	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
膿尿	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
腎不全	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
尿失禁	1	1 (1.1)	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
皮膚病変	0	0	1	1 (1.1)	0	0	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
関節痛	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
背部痛	1	1 (1.1)	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)
軟部組織壊死	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
頚部痛	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.10-2　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3003 試験、ITT-S）（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（%）
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
気管支肺炎	0	0	1	1 (1.1)	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 (1.1)	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
膣膿瘍	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
敗血症	0	0	2	2 (2.3)	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
創傷感染	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
ブドウ球菌性創感染	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
肝胆道系障害	2	2 (2.3)	2	2 (2.3)	0	0	0	0
肝腫瘤	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
急性胆嚢炎	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
慢性肝炎	0	0	1	1 (1.1)	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）	2	2 (2.3)	1	1 (1.1)	0	0	0	0
肺癌第４期、細胞タイプ不明	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
前立腺癌	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
腫瘍出血	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.10-2　有害事象の要約（投与群、SOC 及び PT 別）（3003 試験、ITT-S）（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（%）
外科および内科処置	2	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0
大静脈フィルター挿入	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
創部ドレナージ	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)
薬物過敏症	1	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	1	1 (1.1)	0	0	1	1 (1.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
過長結腸	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	2	1 (1.1)	0	0	0	0
性器浮腫	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0	0
外陰部出血	0	0	1	1 (1.1)	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。

2.7.6.10.3. BE1116_3001 試験

表 2.7.6.10-3　有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（3001 試験、安全性解析対象集団）

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
全身障害および投与局所様態	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

表 2.7.6.10-3　有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（3001 試験、安全性解析対象集団）（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（%）
不安	1	1 (2.3)	0	0
感染症および寄生虫症	3	3 (7.0)	0	0
膿胸	1	1 (2.3)	0	0
喉頭炎	1	1 (2.3)	0	0
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

表 2.7.6.10-3　有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（3001 試験、安全性解析対象集団）（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（%）
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。

2.7.6.10.4. BE1116_3004 試験

表 2.7.6.10-4　有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（BE1116_3004 試験、安全性解析対象集団）

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

表 2.7.6.10-4　有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（BE1116_3004 試験、安全性解析対象集団）（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（%）
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
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
神経系障害	2	1 (16.7)	1	1 (20.0)	3	2 (18.2)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.10-4　有害事象の要約（SOC 及び PT 別）（BE1116_3004 試験、安全性解析対象集団）（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（%）
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。

2.7.6.11. 死亡及び重篤な有害事象の叙述

2.7.6.11.1. BE1116_3002 試験

2.7.6.11.2. BE1116_3003 試験

2.7.6.11.3. BE1116_3001 試験

2.7.6.11.4. BE1116_3004 試験