第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	イダルシズマブ（遺伝子組換え）
剤形・含量：	注射剤・50 mg/mL
文書名：	2.7.6 個々の試験のまとめ
文書作成日：	2016 年 8 月 22 日

Proprietary confidential information
© 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
目次 2
表 1 臨床試験一覧表 4
1. 臨床薬力学（PD）試験 9
1.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 1321.1 9
1.2 高齢及び腎障害を有する被験者における PK/PD 試験 1321.2 34
1.3 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 1321.5 51
1.4 非対照試験 1321.3 72
付録 1 邦訳版個別症例の詳細：血栓性イベント 13 名及び死亡例 56 名 103
1.1 個別症例の詳細（血栓性イベント） 104
1.1.1 患者 ID 4300401 104
1.1.2 患者 ID 4900501 109
1.1.3 患者 ID 6400302 113
1.1.4 患者 ID 1003501 119
1.1.5 患者 ID 1009901 128
1.1.6 患者 ID 2700101 133
1.1.7 患者 ID 6400104 137
1.1.8 患者 ID 6400405 143
1.1.9 患者 ID 6400516 147
1.1.10 患者 ID 8520201 153
1.1.11 患者 ID 8520202 161
1.1.12 患者 ID 8520301 167
1.1.13 患者 ID 8520302 175
1.2 個別症例の詳細（死亡） 180
1.2.1 患者 ID 6400206 180
1.2.2 患者 ID 6400311 185
1.2.3 患者 ID 8520301 190
1.2.4 患者 ID 3200118 198
1.2.5 患者 ID 3900102 203
1.2.6 患者 ID 4900102 209
1.2.7 患者 ID 4700501 218
1.2.8 患者 ID 1003501 223
1.2.9 患者 ID 3530101 232
1.2.10 患者 ID 6400515 237
1.2.11 患者 ID 6400215 241
1.2.12 患者 ID 3100201 247
1.2.13 患者 ID 6400207 251
1.2.14 患者 ID 1005301 258
1.2.15 患者 ID 3200401 264
1.2.16 患者 ID 3400601 269
1.2.17 患者 ID 6400218 275
1.2.18 患者 ID 3401506 280
1.2.19 患者 ID 6400213 286
1.2.20 患者 ID 6400516 291
1.2.21 患者 ID 6400211 297
1.2.22 患者 ID 6400220 303
1.2.23 患者 ID 4500301 309
1.2.24 患者 ID 6400101 314

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.25 患者 ID 3400501 319
1.2.26 患者 ID 3200101 327
1.2.27 患者 ID 3303201 332
1.2.28 患者 ID 3100101 336
1.2.29 患者 ID 4800901 341
1.2.30 患者 ID 1006901 346
1.2.31 患者 ID 4300401 351
1.2.32 患者 ID 8860202 356
1.2.33 患者 ID 6400517 362
1.2.34 患者 ID 3401701 365
1.2.35 患者 ID 4200501 369
1.2.36 患者 ID 6400219 372
1.2.37 患者 ID 8860501 376
1.2.38 患者 ID 3400104 381
1.2.39 患者 ID 3200103 384
1.2.40 患者 ID 4201001 389
1.2.41 患者 ID 4401101 396
1.2.42 患者 ID 6400104 400
1.2.43 患者 ID 3200109 406
1.2.44 患者 ID 4700401 412
1.2.45 患者 ID 6100401 416
1.2.46 患者 ID 3200505 422
1.2.47 患者 ID 9720201 426
1.2.48 患者 ID 6400303 430
1.2.49 患者 ID 3200107 436
1.2.50 患者 ID 3200115 441
1.2.51 患者 ID 6400209 445
1.2.52 患者 ID 6400221 452
1.2.53 患者 ID 1007001 456
1.2.54 患者 ID 3302202 460
1.2.55 患者 ID 9720202 465
1.2.56 患者 ID 3200106 469

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1 臨床試験一覧表

試験番号 （資料番号） （Document Number） （実施国）	相	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 ／目標症例数	治験薬 投与量 投与方法	試験の 進行状況 報告書の種類
1321.1 （5.3.4.1-01） （c02093109） （ベルギー）	I	主目的：イダルシズマブを単独静脈内投与した場合（Part 1）及びダビガトランの定常状態でイダルシズマブを静脈内投与した場合（Part 2 及び Part 3）の安全性，忍容性及び薬物動態の検討 副次目的：ダビガトランの定常状態の薬物動態／薬力学に対するイダルシズマブの異なる投与量を投与した効果の検討（Part 2 及び Part 3）	Part 1（イダルシズマブ単独投与）並びに Part 2 及び Part 3（ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与）の 3 パートからなるランダム化，二重盲検（用量群内），群漸増法，プラセボ対照，単回投与試験	18～45 歳の健康男性被験者 ／合計 152 名 Part 1：104 名 13 用量群×8 名（6 名：イダルシズマブ，2 名：プラセボ） Part 2：36 名 3 用量群×12 名（9 名：イダルシズマブ，3 名：プラセボ） Part 3：12 名 1 用量群×12 名（9 名：イダルシズマブ，3 名：プラセボ）	イダルシズマブ注射剤（濃度 50 mg/mL 注射用液剤） プラセボ注射剤（濃度 0.9%の塩化ナトリウムの注射用液剤） Part 1 投与量：イダルシズマブとして 20 mg，60 mg，200 mg，600 mg，1.2 g，2 g，3 g，4 g，6 g，8 g（以上，用量群 1～10），1 g，2 g，4 g（以上，用量群 11～13）又はプラセボ 投与方法：1 時間持続静脈内投与（用量群 1～10）又は 5 分間ボーラス静脈内投与（用量群 11～13） Part 2 投与量：イダルシズマブとして 1 g，2 g，4 g（以上，用量群 14～16）又はプラセボ 投与方法：治験薬投与期間 4 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間 55 分後に 5 分間ボーラス静脈内投与 Part 3 投与量：イダルシズマブとして計 7.5 g（5 g 及び 2.5 g）（用量群 17）又はプラセボ 投与方法：治験薬投与期間 4 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間 55 分後に 1 時間間隔（イダルシズマブ：5 g 及び 2.5 g を各 1 回，プラセボ：2 回）で，5 分間ボーラス静脈内投与 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセル（ダビガトランエテキシラート 110 mg 含量のカプセル） Part 2 及び Part 3 投与量：ダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg 投与方法：治験薬投与期間 1～3 日目に 1 日 2 回，4 日目に 1 回のみ経口投与	完了 最終報告書

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1 臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （資料番号） （Document Number） （実施国）	相	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 ／目標症例数	治験薬 投与量 投与方法	試験の 進行状況 報告書の種類
1321.2 （5.3.4.1-02） （c02742738） （ベルギー）	I	45～64歳の健康被験者及び 65～80歳の高齢健康被験者，並びに45～80歳の軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者を対象にダビガトランの定常状態でイダルシズマブを静脈内投与した場合の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の検討並びにダビガトランの抗凝固作用を中和するイダルシズマブの投与量の検討	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与，群内2期[注)]クロスオーバー試験 [注)] 45～64 歳の健康被験者 2.5 g 投与群のみ，2期目終了 2 カ月後に 3 期目を実施し，イダルシズマブを再投与	45～64 歳の健康被験者，65～80 歳の高齢健康被験者及び45～80歳の軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者／合計 46 名 健康被験者：12 名 2 群×6 名 高齢健康被験者：16 名 2 群×8 名 軽度腎機能障害を有する被験者：12 名 2 群×6 名 （CrCL[1)] 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満） 中等度腎機能障害を有する被験者：6 名 1 群×6 名 （CrCL[1)] 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）	イダルシズマブ注射剤（濃度 50 mg/mL 注射用液剤） プラセボ注射剤（濃度 0.9%の塩化ナトリウムの注射用液剤） 健康被験者 投与量:イダルシズマブ 5 g 及びプラセボ（健康被験者 5 g 投与群），又はイダルシズマブ 2.5 g 及びプラセボ（健康被験者 2.5 g 投与群） 投与方法：各治験薬投与期間 4 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間 55 分後に 5 分間ボーラス静脈内投与，さらに，2.5 g 投与群のみ，2 期目終了 2 カ月後に 3 期目を実施し，イダルシズマブ 2.5 g を再投与 高齢健康被験者 投与量：イダルシズマブ 5 g 及びプラセボ（高齢健康被験者 5 g 投与群），又はイダルシズマブ 1 g 及びプラセボ（高齢健康被験者 1 g 投与群） 投与方法：各治験薬投与期間 4 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間 55 分後に 5 分間ボーラス静脈内投与 軽度腎機能障害を有する被験者 投与量：イダルシズマブ 5 g 及びプラセボ（軽度腎機能障害被験者 5 g 投与群），又はイダルシズマブ 1 g 及びプラセボ（軽度腎機能障害被験者 1 g 投与群） 投与方法：各治験薬投与期間 4 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間 55 分後に 5 分間ボーラス静脈内投与	完了 最終報告書

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1 臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （資料番号） （Document Number） （実施国）	相	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 ／目標症例数	治験薬 投与量 投与方法	試験の 進行状況 報告書の種類
1321.2（続き） （5.3.4.1-02） （c02742738） （ベルギー）					*【前ページから続き】* 中等度腎機能障害を有する被験者 投与量：イダルシズマブ 2.5 g 2 回（計 5 g）及びプラセボ（中等度腎機能障害被験者 2.5 g 2 回投与群） 投与方法：各治験薬投与期間 4 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間 55 分後に 1 時間間隔で，5 分間ボーラス静脈内投与 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセル（ダビガトランエテキシラート 110 mg 又は 150 mg 含量のカプセル） 健康被験者 投与量：ダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg 投与方法：各治験薬投与期間 1～3 日目及び 5～6 日目に 1 日 2 回，4 日目及び 7 日目に 1 回のみ経口投与 高齢健康被験者 投与量：ダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg 投与方法：各治験薬投与期間 1～3 日目に 1 日 2 回，4 日目に 1 回のみ経口投与 軽度腎機能障害を有する被験者 投与量：ダビガトランエテキシラートとして 1 回 150 mg 投与方法：各治験薬投与期間 1～3 日目に 1 日 2 回，4 日目に 1 回のみ経口投与 中等度腎機能障害を有する被験者 投与量：ダビガトランエテキシラートとして 1 回 150 mg 投与方法：各治験薬投与期間 1～3 日目に 1 日 2 回，4 日目に 1 回のみ経口投与	

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1 臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （資料番号） （Document Number） （実施国）	相	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 ／目標症例数	治験薬 投与量 投与方法	試験の 進行状況 報告書の種類
1321.5 （5.3.4.1-03） （c03026940） （日本）	I	主目的：日本人健康男性被験者にイダルシズマブを単独静脈内投与した場合（Part 1）及びダビガトランの定常状態でイダルシズマブを静脈内投与した場合（Part 2）の安全性及び忍容性の検討 副次目的：イダルシズマブの薬物動態の検討，及びダビガトランの定常状態の薬物動態／薬力学パラメータに対するイダルシズマブの異なる投与量を投与した効果の検討	Part 1（イダルシズマブ単独投与）及び Part 2（ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与）の 2 パートからなるランダム化，二重盲検（用量群内），群漸増法，プラセボ対照，単回投与試験	20～45 歳の日本人健康男性被験者 ／合計 80 名 Part 1：32 名 4 用量群×8 名（6 名：イダルシズマブ，2 名：プラセボ） Part 2：48 名 4 用量群×12 名（9 名：イダルシズマブ，3 名：プラセボ）	イダルシズマブ注射剤（濃度 50 mg/mL 注射用液剤） プラセボ注射剤（濃度 0.9%の塩化ナトリウムの注射用液剤） Part 1 投与量：イダルシズマブとして 1 g，2 g，4 g（以上，用量群 1～3），8 g（用量群 4）又はプラセボ 投与方法：5 分間ボーラス静脈内投与（用量群 1～3）又は 1 時間持続静脈内投与（用量群 4） Part 2 投与量：イダルシズマブとして 1 g，2 g，4 g（以上，用量群 5～7），2.5 g 2 回（計 5 g）（用量群 8）又はプラセボ 投与方法： • 治験薬投与期間 11 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与約 2 時間後に，5 分間ボーラス静脈内投与（用量群 5～7） • 治験薬投与期間 11 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与約 2 時間後に，15 分間隔で 2 回 5 分間ボーラス静脈内投与（用量群 8） ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセル（ダビガトランエテキシラート 110 mg 含量のカプセル） Part 2 投与量：ダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg 投与方法：治験薬投与期間 1～3 日目に 1 日 2 回，4 日目に 1 回のみ経口投与し，再び 8～10 日目に 1 日 2 回，11 日目に 1 回のみ経口投与	完了 最終報告書

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1 臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （資料番号） （Document Number） （実施国）	相	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 ／目標症例数	治験薬 投与量 投与方法	試験の 進行状況 報告書の種類
1321.3 （5.3.5.2-02） （c03666927） （欧州，北米，南米，アジア［日本を含む］34 カ国［[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の中間集計時点］）	III	ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で，ダビガトランの抗凝固作用を速やかに中和する必要がある患者を対象とした， 主目的：ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果の評価 副次目的：イダルシズマブ投与後の出血，臨床的転帰，安全性，及びダビガトランの薬物動態の評価	非盲検，非対照，多施設共同，症例集積試験	ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で，ダビガトランの抗凝固作用を速やかに中和する必要がある以下の患者 グループ A：生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者 グループ B：緊急手術／侵襲的処置を要する患者 ／200～300 名（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の中間集計時点）（2015 年 10 月 28 日付の治験実施計画書の改訂時に約 500 名に変更）	イダルシズマブ注射剤（濃度 50 mg/mL 注射用液剤） 投与量：イダルシズマブとして 2.5 g（2.5 g/50 mL/バイアル × 1 バイアル）を 2 回，計 5 g 投与方法：15 分以内の間隔で 2 回，静脈内ボーラス投与	進行中 中間報告書

CrCL：クレアチニンクリアランス
1） Cockcroft-Gault 式に基づく。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 臨床薬力学（PD）試験

1.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 1321.1

Randomised, double-blind, placebo-controlled Phase I study in healthy male volunteers to investigate safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising doses of BI 655075 (part 1) and to explore the dose of BI 655075 effective to reverse dabigatran anticoagulant activity (part 2) [CTD 5.3.4.1-01]

1) 試験方法

試験方法の概略を表 1.1: 1 に示した。

表 1.1: 1 試験方法の概略

目的	主目的：イダルシズマブの単独静脈内投与（Part 1）及びダビガトランの定常状態でイダルシズマブを静脈内投与した場合（Part 2 及び Part 3）の安全性，忍容性及び薬物動態（PK）の検討 副次目的：ダビガトランの定常状態で異なる用量のイダルシズマブを静脈内投与した場合のダビガトランの薬物動態（PK）／薬力学（PD）パラメータの検討
試験デザイン	Part 1（イダルシズマブ単独投与）並びに Part 2 及び Part 3（ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与）の 3 パートからなるランダム化，二重盲検（用量群内），群漸増法，プラセボ対照，単回投与試験
対象	18～45 歳までの健康男性
試験薬剤	イダルシズマブ注射剤（濃度 50 mg/mL 注射用液剤［Part 1 及び Part 2: 1.0 g/20 mL バイアル，Part 3: 2.5 g/50 mL/バイアル］） プラセボ注射剤（濃度 0.9%の塩化ナトリウムの注射用液剤［100 mL］） ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセル（ダビガトランエテキシラートとして 110 mg 含有のカプセル）（ダビガトランの定常状態とするため，Part 2 及び Part 3 で投与）
目標症例数	合計 152 名 Part 1：104 名（13 用量群×8 名［6 名：イダルシズマブ，2 名：プラセボ］） Part 2：36 名（3 用量群×12 名［9 名：イダルシズマブ，3 名：プラセボ］） Part 3：12 名（1 用量群×12 名［9 名：イダルシズマブ，3 名：プラセボ］）
投与方法 投与期間	Part 1 （イダルシズマブ単独投与，用量群 1～13）： 下に示す用量群 1～13（イダルシズマブとして 20 mg，60 mg，200 mg，600 mg，1.2 g，2 g，3 g，4 g，6 g，8 g を 1 時間持続静脈内投与，又はイダルシズマブ 1 g，2 g，4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与）内で，被験者にイダルシズマブ投与又はプラセボ投与をランダム化割付けした。用量群 1～5 のイダルシズマブ注射剤及びプラセボは 0.9%塩化ナトリウム溶液で下に示す濃度に希釈して輸液バックに充填し，輸液ポンプを使用して投与した。用量群 6～13 のイダルシズマブ注射剤及びプラセボ注射剤は希釈せず輸液バックに充填し，輸液ポンプを使用して投与した。なお，これらは少なくとも 8 時間の絶食後に投与した。また，水分の摂取を投与 1 時間前から投与 4 時間後までは 500 mL，投与 4 時間後から投与 24 時間後までは 3000 mL に制限した。

Part 1：104 名（13 用量群×8 名［6 名：イダルシズマブ，2 名：プラセボ］）	
用量群 1	イダルシズマブとして 20 mg（濃度 0.5 mg/mL）又はプラセボ（注射用液剤としては 40 mL を 1 時間持続静脈内投与）
用量群 2	イダルシズマブとして 60 mg（濃度 1.5 mg/mL）又はプラセボ（注射用液剤としては 40 mL を 1 時間持続静脈内投与）
用量群 3	イダルシズマブとして 200 mg（濃度 5 mg/mL）又はプラセボ（注射用液剤としては 40 mL を 1 時間持続静脈内投与）
用量群 4	イダルシズマブとして 600 mg（濃度 15 mg/mL）又はプラセボ（注射用液剤としては 40 mL を 1 時間持続静脈内投与）
用量群 5	イダルシズマブとして 1.2 g（濃度 30 mg/mL）又はプラセボ（注射用液剤としては 40 mL を 1 時間持続静脈内投与）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 1 試験方法の概略（続き）

投与方法
投与期間
（続き）

Part 1 の用量群の続き

用量群 6	イダルシズマブとして 2 g（濃度 50 mg/mL）又はプラセボ （注射用液剤としては 40 mL を 1 時間持続静脈内投与）
用量群 7	イダルシズマブとして 3 g（濃度 50 mg/mL）又はプラセボ （注射用液剤としては 60 mL を 1 時間持続静脈内投与）
用量群 8	イダルシズマブとして 4 g（濃度 50 mg/mL）又はプラセボ （注射用液剤としては 80 mL を 1 時間持続静脈内投与）
用量群 9	イダルシズマブとして 6 g（濃度 50 mg/mL）又はプラセボ （注射用液剤としては 120 mL を 1 時間持続静脈内投与）
用量群 10	イダルシズマブとして 8 g（濃度 50 mg/mL）又はプラセボ （注射用液剤としては 160 mL を 1 時間持続静脈内投与）
用量群 11	イダルシズマブとして 1 g（濃度 50 mg/mL）又はプラセボ （注射用液剤としては 20 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与）
用量群 12	イダルシズマブとして 2 g（濃度 50 mg/mL）又はプラセボ （注射用液剤としては 40 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与）
用量群 13	イダルシズマブとして 4 g（濃度 50 mg/mL）又はプラセボ （注射用液剤としては 80 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与）

Part 2 及び Part 3（ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与，用量群 14～17）：
1～3 日目の 3 日間にダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg を 1 日 2 回経口投与し，4 日目に 1 回のみ経口投与し，4 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間 55 分後（ダビガトランの t_{max} 付近）に，イダルシズマブ又はプラセボを静脈内投与した。Part 2 では，次に示す用量群 14～16 の被験者に，イダルシズマブとして 1 g，2 g，4 g 又はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与が計画された。Part 3 では，より高用量のイダルシズマブの中和効果の探索を追加で行うため，用量群 17 に，イダルシズマブとして計 7.5 g（5 g 及び 2.5 g を 1 時間間隔で投与）又はプラセボ（プラセボを 1 時間間隔で 2 回投与）の 5 分間ボーラス静脈内投与が計画された。用量群 14～17 のイダルシズマブ注射剤及びプラセボ注射剤は希釈せず輸液バックに充填し，輸液ポンプを使用して投与した。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセルは，朝は少なくとも 8 時間，夕方は少なくとも 2 時間の絶食後に 240 mL の水とともに投与した。水分の摂取制限は 3 及び 4 日目のみ行われた。水分の摂取をダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間前から投与 4 時間後までは 240 mL，投与 4 時間後から投与 24 時間後までは 3000 mL に制限した。

Part 2：36 名（3 用量群×12 名［9 名：イダルシズマブ，3 名：プラセボ］）	
用量群 14	イダルシズマブとして 1 g（濃度 50 mg/mL）又はプラセボ （注射用液剤としては 20 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与）
用量群 15	イダルシズマブとして 2 g（濃度 50 mg/mL）又はプラセボ （注射用液剤としては 40 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与）
用量群 16	イダルシズマブとして 4 g（濃度 50 mg/mL）又はプラセボ （注射用液剤としては 80 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与）

Part 3：12 名（1 用量群×12 名［9 名：イダルシズマブ，3 名：プラセボ］）	
用量群 17	イダルシズマブとして計 7.5 g（濃度 50 mg/mL）又はプラセボ （注射用液剤としては 100 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与した 1 時間後に 50 mL を同様に投与）

なお，本試験では Part 1，Part 2 及び Part 3 の順に実施し，各 Part 内の用量群は，イダルシズマブの用量の少ない方から順に投与した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 1 試験方法の概略（続き）

観察項目
観察時期

Part 1 （イダルシズマブ単独投与，用量群 1～13）の主な観察項目及び観察時期：

治験期間	Scr.	治験薬投与期間					EOS	フォローアップ期間	
								FU1	FU2
Visit	1	2					3	4	5
日数（イダルシズマブ投与日を基準）	-21～-2	-1	1	2	3	4	6～14	～28	～90
同意取得	X								
選択／除外基準	X								
イダルシズマブ投与			X						
身体所見	X		X	X	X	X	X		
バイタルサイン	X		X	X	X	X	X		
抗イダルシズマブ抗体*			X				X	X	X
サイトカイン			X	X					
心電図及び酸素分圧の持続モニタリング			X						
12 誘導心電図	X		X	X	X	X	X		
臨床検査	X	X	X	X		X	X		
局所忍容性						X			
尿検査	X	X	X	X	X	X			
薬力学用採血**			X						
薬物動態用採血			X	X	X	X			
薬物動態用蓄尿期間***			<----------						
有害事象		<----------							

Scr.：スクリーニング／導入期間，EOS：試験終了，FU1：追跡調査 1，FU2：追跡調査 2
*抗イダルシズマブ抗体の測定はベースライン時，試験終了時，並びにイダルシズマブ投与 4 週間後及び 3 カ月後に実施
**薬力学用採血は用量群 10 及び 13 のみで実施
***薬物動態用蓄尿は用量群 4~13 で実施薬力学の評価項目：
血液凝固パラメータである希釈トロンビン時間（dTT，Hemoclot 法による第 IIa 因子阻害），トロンビン時間（TT），活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT），エカリン凝固時間（ECT）及び活性化凝固時間（ACT）を評価した。また，内因性トロンビン生成能（ETP）も評価した。なお，可能な限り，Part 1 の薬物動態用の血漿検体の残りを D ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）の測定に使用した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 1 試験方法の概略（続き）

観察項目
観察時期
（続き）

Part 1 （イダルシズマブ単独投与，用量群 1～13）の薬力学用及び薬物動態用採血時点並びに蓄尿期間：

治験薬投与期間 日数	薬力学用採血（用量群 10 及び 13 のみ）	薬物動態用採血		薬物動態用蓄尿期間	
		用量群 1～10（1 時間持続静脈内投与）	用量群 11～13（5 分間ボーラス静脈内投与）	用量群 4～10（1 時間持続静脈内投与）	用量群 11～13（5 分間ボーラス静脈内投与）
	採血時点又は蓄尿期間（イダルシズマブ投与終了時を基準に表示）				
1	投与前 投与終了 15 分後	投与前 投与終了 30 分前 投与終了直後 2 分後 5 分後 10 分後 15 分後 30 分後 45 分後 1 時間後 1 時間 30 分後 2 時間後 3 時間後 4 時間後 6 時間後 8 時間後 12 時間後 16 時間後	投与前 投与終了直後 2 分後 5 分後 10 分後 15 分後 30 分後 45 分後 1 時間後 1 時間 30 分後 2 時間後 2 時間 30 分後 3 時間後 4 時間後 6 時間後 8 時間後 10 時間後 12 時間後 16 時間後	投与前 -1～6 時間後 6～12 時間後 12～24 時間後 24～48 時間後 48～72 時間後	投与前 -5 分～4 時間後 4～8 時間後 8～12 時間後 12～24 時間後 24～48 時間後 48～72 時間後
2	－	24 時間後	24 時間後		
3	－	48 時間後	48 時間後		
4	－	72 時間後	72 時間後		

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 1 試験方法の概略（続き）

観察項目
観察時期
（続き）

Part 2 及び Part 3（ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与，用量群 14～17）の主な観察項目及び観察時期：

治験期間	Scr.	治験薬投与期間							EOS	フォローアップ期間	
										FU1	FU2
Visit	1	2							3	4	5
日数（ダビガトランエテキシラート投与日を基準）	-21～-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	9～18	～28	～90
同意取得	X											
選択／除外基準	X	X										
ダビガトランエテキシラート投与			X	X	X	X						
イダルシズマブ投与						X						
身体所見	X	X				X	X			X		
バイタルサイン	X		X	X	X	X	X	X	X	X		
抗イダルシズマブ抗体*						X				X	X	X
サイトカイン		X	X	X		X	X					
心電図及び酸素分圧の持続モニタリング						X						
12 誘導心電図	X	X	X		X	X	X	X	X	X		
臨床検査（血液学的検査，生化学検査及び尿検査等）	X	X				X	X	X	X	X		
局所忍容性									X			
薬物動態用及び薬力学用採血（ダビガトラン）**		X	X		X	X	X	X	X			
薬物動態用採血（イダルシズマブ）***			X			X	X	X	X			
薬物動態用蓄尿期間			X		X	X	X	X	X			
有害事象	<----------											---------->

Scr.：スクリーニング／導入期間，EOS：試験終了，FU1：追跡調査 1，FU2：追跡調査 2
*抗イダルシズマブ抗体の測定はベースライン時，試験終了時，イダルシズマブ投与 4 週間後及び 3 カ月後に実施
**：Part 3 では 8 日目も採血を実施
***：Part 3 では 8 日目も採血を実施
薬力学の評価項目：
血液凝固パラメータである希釈トロンビン時間（dTT，Hemoclot 法による第 IIa 因子阻害），トロンビン時間（TT），活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT），エカリン凝固時間（ECT）及び活性化凝固時間（ACT）を評価した。また，内因性トロンビン生成能（ETP）も評価した。さらに Shed blood 試験，Washed blood 試験（Part 3 では実施せず）を実施した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 1 試験方法の概略（続き）

観察項目
観察時期
（続き）

Part 2 及び Part 3 （ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与）の主なダビガトラン薬物動態及び薬力学用採血時点：

	日数	ダビガトランの薬物動態及び薬力学[a]用採血	
		用量群 14～16 （イダルシズマブを 5 分間ボーラス静脈内投与）	用量群 17 （イダルシズマブ 5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与し，1 時間後にイダルシズマブ 2.5 g を同様に投与）
		採血時点（最初のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与開始時を基準に表示）	
治験薬投与期間	-1	投与 24 時間前	投与 24 時間前
	1	投与直前	投与直前
	2	―	―
	3	投与 48 時間後 49 時間後 50 時間後 50 時間 30 分後 51 時間後 52 時間後 54 時間後 56 時間後 58 時間後 60 時間後	投与 48 時間後 49 時間後 50 時間後 50 時間 30 分後 51 時間後 52 時間後 54 時間後 56 時間後 60 時間後
	4	72 時間後 73 時間後 73 時間 55 分後 74 時間後 74 時間 10 分後 74 時間 30 分後 75 時間後 76 時間後 78 時間後 80 時間後 82 時間後 84 時間後 86 時間後 90 時間後	72 時間後 73 時間後 73 時間 55 分後 74 時間後 74 時間 10 分後 74 時間 30 分後 74 時間 55 分後 75 時間後 76 時間後 78 時間後 80 時間後 84 時間後 86 時間後
	5	98 時間後	98 時間後
	6	122 時間後	122 時間後
	7	146 時間後	146 時間後
	8	―	170 時間後

3 日目の投与 48 時間後，60 時間後，4 日目の投与 72 時間後，73 時間 55 分後及び 74 時間 55 分後は各々の時点のダビガトランエテキシラート又はイダルシズマブの投与前に採血

a dTT，aPTT，ECT 及び TT 測定用採血

注：ACT，ETP，Shed blood 及び Washed blood 試験の測定用採血ポイントは 1321.1 試験の総括報告書，第 9.5.6.1 項を参照。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 1 試験方法の概略（続き）

観察項目
観察時期
（続き）

Part 2 及び Part 3（ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与）のイダルシズマブの薬物動態用採血時点及び蓄尿期間

	日数	イダルシズマブの薬物動態用採血		薬物動態用蓄尿期間
		用量群 14～16	用量群 17	
		採血時点（最初のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与開始時を基準に表示） 蓄尿期間（最初のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与開始時，3 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与開始時又は 4 日目のイダルシズマブ投与終了時［用量群 17 では初回のイダルシズマブ投与終了時］を基準に表示）		
治験薬投与期間	-1	－	－	－
	1	投与直前	投与直前	投与前
	2	－	－	－
	3	－	－	投与後～2 時間後 2～6 時間後 6～10 時間後 [a] 10～12 時間後 [a]
	4	73 時間 55 分後 74 時間後 74 時間 2 分後 74 時間 5 分後 74 時間 10 分後 74 時間 15 分後 74 時間 30 分後 74 時間 45 分後 75 時間後 75 時間 30 分後 76 時間後 76 時間 30 分後 77 時間後 78 時間後 80 時間後 82 時間後 84 時間後 86 時間後 90 時間後	73 時間 55 分後 74 時間後 74 時間 2 分後 74 時間 10 分後 74 時間 30 分後 74 時間 55 分後 75 時間後 75 時間 2 分後後 75 時間 10 分後 75 時間 30 分後 76 時間後 77 時間後 78 時間後 80 時間後 84 時間後 86 時間後	-2 時間～-5 分 -5 分～4 時間後 4～8 時間後 [b] 8～10 時間後 [b] 10～12 時間後 12～24 時間後 24～48 時間後 48～72 時間後
	5	98 時間後	98 時間後	
	6	122 時間後	122 時間後	
	7	146 時間後	146 時間後	
	8	－	170 時間後	－

a Part 3 では 6～12 時間後
b Part 3 では 4～10 時間後
Part 3 の 4 日目の 73 時間 55 分後及び 74 時間 55 分後はイダルシズマブの投与前に採血

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 1 試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準	主要評価項目： 主要評価項目は安全性及び忍容性であり，イダルシズマブ単独投与時（Part 1）又はダビガトランの定常状態でのイダルシズマブ投与時（Part 2 及び Part 3）に治験薬との因果関係がありと判定された有害事象が発現した被験者数（%）にて評価することとした。 副次評価項目： 次の PK パラメータを副次評価項目とした。 Part 1 （用量群 1～13): イダルシズマブの C_{max}（最高血漿中濃度），t_{max}（最高血漿中濃度到達時間），$AUC_{0-\infty}$（投与後から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積）及び Ae_{t1-t2}（投与後 t1 時間から投与後 t2 時間までの尿中排泄量） Part 2 （用量群 14～16): イダルシズマブの C_{max}，t_{max}，$AUC_{0-\infty}$，及び Ae_{t1-t2} 3 日目及び 4 日目の総ダビガトランの $Ae_{t1-t2,ss}$ 4 日目の非結合型総ダビガトランの $C_{1.92,ss}$，$C_{2,ss}$，$C_{2.5,ss}$，$C_{6,ss}$，及び $C_{12,ss}$ 3 日目及び 4 日目の非結合型総ダビガトランの $AUC_{t1-t2,ss}$ Part 3 （用量群 17): イダルシズマブの C_{max}，t_{max}，$AUC_{0-\infty}$及び Ae_{t1-t2} 3 日目及び 4 日目の総ダビガトランの $Ae_{t1-t2,ss}$ 3 日目及び 4 日目の非結合型総ダビガトランの $AUC_{t1-t2,ss}$ 次の PD パラメータを副次評価項目とした。 Part 2 （用量群 14～16): 3 日目及び 4 日目の aPTT，dTT，TT 及び ECT での $AUEC_{t1-t2}$（投与後 t1 時間から投与後 t2 時間までの効果曲線下面積） Part 3 （用量群 17): 3 日目及び 4 日目の aPTT 及び dTT での $AUEC_{t1-t2}$ 安全性評価項目： 有害事象，局所忍容性，12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，生化学検査，尿検査，血液凝固検査，抗薬物抗体及びサイトカイン），バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，心モニタリング）及び身体所見
解析方法	薬力学，薬物動態及び安全性の評価項目は記述統計を用いて算出した。イダルシズマブの用量比例性は回帰モデルを用いて傾きの 95%信頼区間を算出した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted] Belgium
治験実施期間	2012 年 9 月 20 日～2013 年 11 月 29 日

2) 試験結果

(1) 治験対象

試験全体で，計 157 名（Part 1 で 110 名，Part 2 で 35 名及び Part 3 で 12 名）の男性被験者が本試験に参加した。

Part 1（用量群 1～13）では，被験者 110 名がプラセボ又はイダルシズマブの単回投与（5 分間ボーラス静脈内投与又は 1 時間持続静脈内投与）に各用量群内でランダム化割付けされた。イダルシズマブとして 20 mg，60 mg，200 mg，600 mg，1.2 g，2 g，3 g，4 g，6 g，8 g 又はプラセボを 1 時間持続静脈内投与，若しくはイダルシズマブとして 1 g，2 g，4 g 又はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与した。各用量群で 6 名にイダルシズマブ，2 名にプラセボをランダム化割付けする計画であったが，参加登録の困難さから，用量群 4（イダルシズマブ 600 mg を 1 時間持続静

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

脈内投与）では，被験者 5 名がイダルシズマブにランダム化割付けされ（この用量群のプラセボは 2 名），用量群 8（イダルシズマブ 4 g を 1 時間持続静脈内投与）では，被験者 1 名にプラセボがランダム化割付けされた（この用量群のイダルシズマブは 6 名）。また，用量群 7（イダルシズマブ 3 g を 1 時間持続静脈内投与）の被験者 8 名（6 名がイダルシズマブ，2 名がプラセボにランダム化割付け）に用量群 6（イダルシズマブ 2 g を 1 時間持続静脈内投与）の薬剤を誤って投与されたため，これらの被験者は用量群 6 として解析された。このため，被験者 8 名が本試験に追加で登録され，用量群 7（イダルシズマブ 3 g を 1 時間持続静脈内投与）としてランダム化割付けされた。Part 1 の被験者の多くは白人（107 名，97.3%）であり，他の 3 名はアメリカ／アラスカ先住民，アジア人及びアフリカ系アメリカ人であった。年齢，体重及び BMI の平均値±標準偏差（SD）は，それぞれ 33.0± 7.8 歳，78.4± 9.8 kg 及び 24.16± 2.57 kg/m^2 であった。被験者の背景は各用量群で類似していた。被験者 110 名中，喫煙者は 13 名（11.8%），非喫煙者は 70 名（63.6%），元喫煙者は 27 名（24.5%）であった。非飲酒者は 19 名（17.3%），治験結果に影響を及ぼさない程度の飲酒者は 91 名（82.7%）であった。

Part 2（用量群 14～16）では，被験者 35 名がプラセボ 9 名又はイダルシズマブ 26 名の単回投与（5 分間ボーラス静脈内投与）に各用量群内でランダム化割付けされた。イダルシズマブとして 1 g, 2 g，4 g 又はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与した。各用量群で 12 名をイダルシズマブに 9 名及びプラセボに 3 名ランダム化割付けする計画であったが，参加登録の困難さから，用量群 16（イダルシズマブ 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与）では，被験者 11 名のうち 8 名がイダルシズマブにランダム化割付けされた（この用量群のプラセボは 3 名）。Part 2 のすべての被験者でプラセボ又はイダルシズマブの投与前にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が 4 日間投与された。Part 2 の被験者は全員白人であった。年齢，体重及び BMI の平均値±SD はそれぞれ 31.3± 8.0 歳, 79.7± 9.6 kg 及び 23.99± 2.50 kg/m^2 であった。被験者 35 名中, 喫煙者は 5 名（14.3%），非喫煙者は 24 名（68.6%）及び元喫煙者は 6 名（17.1%）であった。非飲酒者は 1 名（2.9%），治験結果に影響を及ぼさない程度の飲酒者は 34 名（97.1%）であった。被験者の背景は各用量群で同様であった。

Part 3（用量群 17）では，被験者 12 名がプラセボ 3 名又はイダルシズマブ 9 名にランダム化割付けされた。イダルシズマブとして計 7.5 g（5 g 投与した 1 時間後に 2.5 g 投与）を 5 分間ボーラス静脈内投与又はプラセボを 2 回 1 時間間隔で 5 分間ボーラス静脈内投与した。Part 3 のすべての被験者でプラセボ又はイダルシズマブの投与前にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が 4 日間投与された。Part 3 の被験者は全員白人であった。年齢，体重及び BMI の平均値±SD はそれぞれ 29.9± 7.7 歳，76.5± 6.0 kg 及び 24.08± 2.26 kg/m^2 であった。被験者 12 名中，喫煙者はおらず，非喫煙者は 9 名（75.0%），元喫煙者は 3 名（25.0%）であった。非飲酒者は 1 名（8.3%），治験結果に影響を及ぼさない程度の飲酒者は 11 名（91.7%）であった。

重大な逸脱例として，Part 1 で用量群 7（イダルシズマブ 3 g を 1 時間持続静脈内投与）の 8 名（6 名がイダルシズマブ，2 名がプラセボにランダム化割付け）に用量群 6（イダルシズマブ 2 g を 1 時間持続静脈内投与）の薬剤を誤って投与されたため，これらの被験者は用量群 6 として解析された。Part 2 及び Part 3 では重大な逸脱例はなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(2) 主要評価項目

本試験の主要評価項目はそれぞれのパートの治験薬投与期間に治験責任医師によって治験薬との因果関係がありと判定された有害事象が発現した被験者数であった。Part 1 では，被験者 110 名中 5 名（4.5%）に発現した有害事象が治験責任医師により治験薬との因果関係がありと判定された。その内訳はプラセボ（1 時間持続静脈内投与）を投与された 2 名，用量群 6（イダルシズマブ 2 g を 1 時間持続静脈内投与）の 2 名，用量群 10（イダルシズマブ 8 g を 1 時間持続静脈内投与）の 1 名であった。Part 2 では，35 名中 5 名（14.3%）に発現した有害事象が治験薬との因果関係ありと判定された。その内訳はイダルシズマブ又はプラセボ投与前のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与中の 4 名及び用量群 14（イダルシズマブ 1 g を 5 分間ボーラス静脈内投与）の 1 名であった。Part 3 では，被験者 12 名中 2 名（16.7%）に発現した有害事象が治験薬との因果関係ありと判定された。その内訳は用量群 17 でプラセボ（5 分間ボーラス静脈内投与を 1 時間間隔で 2 回）を投与された 1 名及びイダルシズマブ 7.5 mg（5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与した 1 時間後に 2.5 g を同様に投与）を投与された 1 例であった。いずれのパートでも，治験薬と因果関係ありとされた有害事象の発現頻度と治験薬の間に用量相関性は認められなかった。

(3) 副次的評価項目

副次評価項目の結果は，(4)薬物動態，(5)薬力学の項を参照。

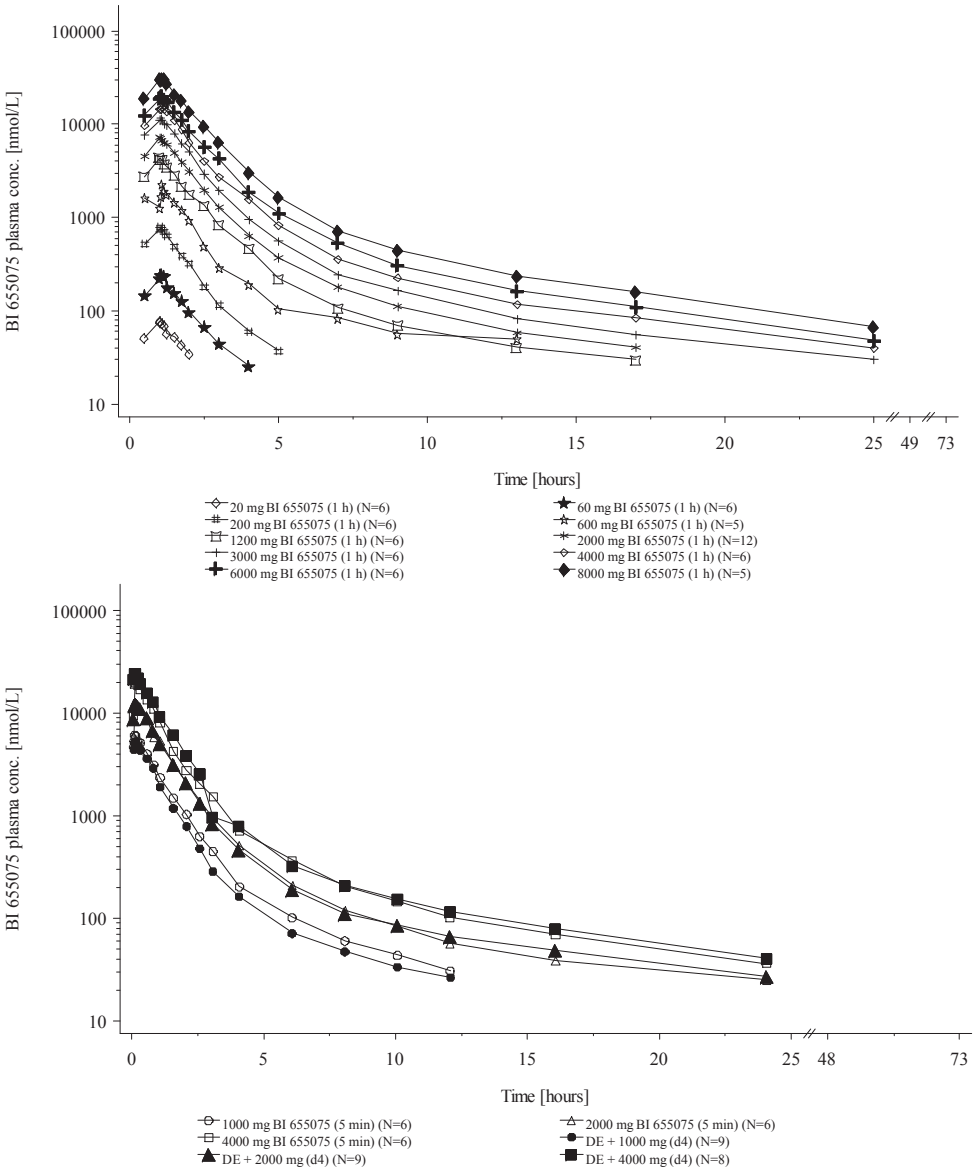
(4) 薬物動態

a) イダルシズマブの薬物動態

Part 1 及び Part 2 のすべての用量群でイダルシズマブの血漿中濃度はイダルシズマブの単回静脈内投与の終了付近に C_{max} に到達し，600 mg 以上の用量では 2 相性の消失を示した（図 1.1: 1）。イダルシズマブ 1 g の単回静脈内投与では，投与 16 時間後までイダルシズマブが血漿中に検出された。1 g を超える用量のイダルシズマブでは，投与 24 時間後までイダルシズマブが血漿中に検出された。イダルシズマブの曝露（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）の幾何平均は用量に比例して増加した。イダルシズマブ 20 mg～8 g 投与により，C_{max} は 79.9 nmol/L（幾何変動係数：15.1%）から 33900 nmol/L（幾何変動係数：13.2%）に増加し，$AUC_{0-\infty}$ は 146 nmol•h/L（幾何変動係数：19.8%）から 63800 nmol•h/L（幾何変動係数：15.6%）に増加した。1 g 以上のイダルシズマブ静脈内投与では，イダルシズマブが尿中に検出された。用量群 9（イダルシズマブ 6 g）及び用量群 10（イダルシズマブ 8 g）の 1 時間静脈内投与時のイダルシズマブの尿中排泄量（Ae_{0-7}）はそれぞれ 36.1 µmol 及び 39.5 µmol であった。一方，用量群 11～17 の 5 分間ボーラス静脈内投与のイダルシズマブの尿中排泄量（Ae_{0-4}）はそれぞれ 2.23 µmol，8.00 µmol，32.6 µmol，1.71 µmol，11.0 µmol，33.6 µmol 及び 73.5 µmol であった。イダルシズマブ未変化体の尿中排泄は用量に比例し増加した。イダルシズマブ 1～4 g の 5 分間ボーラス静脈内投与により，尿中排泄率（fe_{0-4}）は 10.7%から 38.9%に増加した。イダルシズマブ単独投与後（Part 1）とダビガトラン定常状態でのイダルシズマブ投与後（Part 2）で 5 分間ボーラス静脈内投与時のイダルシズマブ薬物動態パラメータに明らかな違いは認められなかった。用量群 17（Part 3）の主要な薬物動態パラメータは用量群 1 から用量群 16 で観察さ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

れた範囲内であった。イダルシズマブ単独投与（Part 1）及びダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与後（Part 2 及び Part 3）の薬物動態パラメータの要約を表 1.1: 2～4 に示した。



BI 655075：イダルシズマブ，DE：ダビガトランエテキシラート
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 11.5.2.1.1:1，Figure 15.6.5.3.1: 2，Tables 15.6.1.1.4: 1～10（上図），
Figure 15.6.5.3.1: 22，Tables 15.6.1.1.4: 11～16（下図）

図 1.1: 1 イダルシズマブ 20 mg～8 g を 1 時間持続静脈内投与時（Part 1）（上図）及びイダルシズマブ 1～4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与時（Part 1 及び Part 2）（下図）のイダルシズマブ血漿中濃度幾何平均—時間推移

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 2 イダルシズマブの薬物動態パラメータの要約（1 時間持続静脈内投与）

	用量群 1 イダルシズマブ 20 mg (N=6)		用量群 2 イダルシズマブ 60 mg (N=6)		用量群 3 イダルシズマブ 200 mg (N=6)		用量群 4 イダルシズマブ 600 mg (N=5)		用量群 5 イダルシズマブ 1.2 g (N=6)	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	146	19.8	426	11.6	1950	129	6970	75.4	8780	4.92
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	7.29	19.8	7.11	11.6	9.77	129	11.6	75.4	7.32	4.92
C_{max} [nmol/L]	79.9	15.1	257	11.1	809	13.9	2440	13.1	4520	9.72
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	3.99	15.1	4.29	11.1	4.05	13.9	4.07	13.1	3.77	9.72
t_{max} [h][a]	1.00	0.967~1.17	1.03	0.967~1.17	1.03	0.967~1.08	1.10	1.03~1.18	0.967	0.967~1.08
$t_{½}$ [h]	0.887	18.1	0.978	12.6	2.13	329	7.90	213	5.52	24.1
$t_{½,2}$ [h]	0.777	27.3	0.746	18.8	0.658	23.0	0.725	10.4	0.906	12.6
Ae_{0-7} [µmol]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
fe_{0-7} [%]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CL [mL/min]	47.8	19.8	49.0	11.6	35.6	129	30.0	75.4	47.6	4.92
$CL_{R,0-7}$ [mL/min]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V_z [L]	3.67	14.1	4.15	13.1	6.57	64.7	20.5	72.0	22.7	26.2
V_{ss} [L]	3.67	14.2	3.89	15.8	5.21	76.9	12.7	136	6.98	19.7

	用量群 6 イダルシズマブ 2 g (N=12)		用量群 7 イダルシズマブ 3 g (N=6)		用量群 8 イダルシズマブ 4 g (N=6)		用量群 9 イダルシズマブ 6 g (N=6)		用量群 10 イダルシズマブ 8 g (N=5)	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{0-\infty}$[nmol·h/L]	14500	15.9	22600	17.6	31000	12.9	41200	11.8	63800	15.6
$AUC_{0-\infty norm}$ [nmol·h/L/mg]	7.27	15.9	7.53	17.6	7.76	12.9	6.87	11.8	7.97	15.6
C_{max} [nmol/L]	7420	15.1	11700	10.4	15700	15.6	22100	12.0	33900	13.2
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	3.71	15.1	3.92	10.4	3.91	15.6	3.68	12.0	4.24	13.2
t_{max} [h][a]	0.984	0.967~1.17	1.00	0.967~1.05	1.06	0.967~1.17	1.03	0.967~1.08	1.08	0.967~1.17
$t_{½}$ [h]	6.96	31.9	7.62	12.0	7.65	12.2	6.83	9.80	6.73	4.77
$t_{½,2}$[h]	0.782	12.6	0.779	7.14	0.796	15.6	0.888	6.31	0.850	13.2
Ae_{0-7} [µmol]	-	-	-	-	-	-	36.1	50.1	39.5	395
fe_{0-7} [%]	-	-	-	-	-	-	28.8	50.1	23.6	395
CL [mL/min]	47.9	15.9	46.3	17.6	44.9	12.9	50.7	11.8	43.7	15.6
$CL_{R,0-7}$ [mL/min]	-	-	-	-	-	-	15.9	48.5	11.2	400
V_z [L]	28.9	26.3	30.5	17.9	29.7	9.78	30.0	18.1	25.5	19.3
V_{ss} [L]	7.51	24.3	6.79	15.6	6.96	17.8	7.64	11.6	6.25	7.76

gMean：幾何平均，gCV：幾何変動係数
'-'の項目は算出せず
$t_{½}$= 終末相半減期
$t_{½,2}$= 初期相半減期
a t_{max}は中央値，（最小値~最大値）
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 11.5.2.2.1:1，Table 15.6.3.1: 1，Tables 15.6.2.1: 1～10，
Tables 15.6.1.2.6: 22～35

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 3 イダルシズマブの薬物動態パラメータの要約（5 分間ボーラス静脈内投与）

	用量群 11 イダルシズマブ 1 g (N=6)		用量群 12 イダルシズマブ 2 g (N=6)		用量群 13 イダルシズマブ 4 g (N=6)		用量群 14 DE+イダルシズマブ 1 g (N=9)		用量群 15 DE+イダルシズマブ 2 g (N=9)		用量群 16 DE+イダルシズマブ 4 g (N=8)	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV[%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	7790	13.1	16400	16.8	25800	22.1	6480	17.1	16600	10.7	30900	14.1
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	7.79	13.1	8.19	16.8	6.46	22.1	6.48	17.1	8.31	10.7	7.72	14.1
C_{max} [nmol/L]	6360	16.7	13600	23.4	21400	13.1	5410	13.5	12500	21.5	25800	25.1
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	6.36	16.7	6.78	23.4	5.34	13.1	5.41	13.5	6.25	21.5	6.46	25.1
t_{max} [h][a]	0.117	0.0830~ 0.167	0.142	0.117~ 0.250	0.167	0.117~ 0.250	0.117	0.0830~ 0.167	0.200	0.167~ 0.333	0.117	0.0830~ 0.167
$t_{½}$ [h]	4.54	17.9	7.42	33.1	8.11	11.1	4.97	31.1	8.99	21.6	7.92	11.3
$t_{½,2}$ [h]	0.751	22.2	0.773	5.39	0.725	17.6	0.708	9.41	0.755	10.8	0.733	10.6
Ae_{0-4} [µmol]	2.23	76.3	8.00	73.1	32.6	23.6	1.71	90.6	11.0	23.4	33.6	30.5
fe_{0-4} [%]	10.7	76.3	19.1	73.1	38.9	23.6	8.18	90.6	26.2	23.4	40.2	30.5
CL [mL/min]	44.7	13.1	42.5	16.8	53.9	22.1	53.8	17.1	41.9	10.7	45.1	14.1
$CL_{R,0-4}$ [mL/min]	5.38	88.6	9.31	68.4	24.3	32.4	4.92	73.0	12.7	21.0	20.6	25.5
V_z [L]	17.6	14.4	27.3	22.0	37.9	17.3	23.1	30.9	32.6	28.9	30.9	18.4
V_{ss} [L]	5.27	9.55	6.06	21.1	8.25	26.3	6.30	22.0	6.90	29.2	6.37	21.6

DE：ダビガトランエテキシラート，gMean：幾何平均，gCV：幾何変動係数

$t_{½}$= 終末相半減期

$t_{½,2}$= 初期相半減期

a t_{max} は中央値，（最小値~最大値）

引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 11.5.2.2.1:2，Table 15.6.3.2: 1，Tables 15.6.2.1: 11～16，
Tables 15.6.1.2.7: 4～6，Tables 15.6.1.2.8: 4～6

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 4 イダルシズマブの薬物動態パラメータの要約（イダルシズマブ 5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与した 1 時間後に 2.5 g を同様に投与）

	用量群 17 DE+イダルシズマブ 7.5 g （初めに 5 g，1 時間後に 2.5 g） （N=9）	
	gMean	gCV [%]
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	62300	8.43
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	8.31	8.43
C_{max} [nmol/L]	35300	24.4
t_{max} [h][a]	0.117	0.0830~1.12
$t_{½}$ [h]	7.03	15.6
$t_{½,2}$ [h]	0.832	12.5
Ae_{0-4} [µmol]	73.5	24.9
fe_{0-4} [%]	46.9	24.9
CL [mL/min]	41.9	8.43
$CL_{R,0-4}$ [mL/min]	23.6	24.3
V_z [L]	25.5	15.1

DE：ダビガトランエテキシラート，gMean：幾何平均，gCV：幾何変動係数
t½= 終末相半減期
t½,2= 初期相半減期
a t_{max} は中央値，（最小値~最大値）
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 11.5.2.2.1: 3，Tables 15.6.1.2.12: 4～5，Table 15.6.2.1: 17

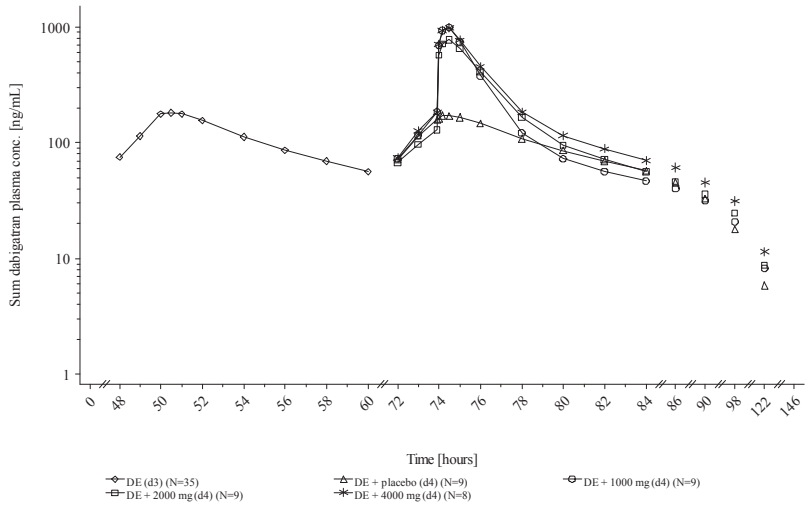
b) ダビガトランの薬物動態

ダビガトランの薬物動態は血漿中では非抱合型ダビガトラン，グルクロン酸抱合体を含む総ダビガトラン，非結合型ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの各々を，尿中では非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの濃度を測定した。下記に総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの薬物動態の結果の詳細を示した。

i) 総ダビガトランの薬物動態

イダルシズマブ投与後の総ダビガトラン血漿中濃度の時間推移はイダルシズマブの投与によって変化した。イダルシズマブ 1 g，2 g 及び 4 g 投与後の総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均はイダルシズマブ投与前に比べ 3.8～4.4 倍に増加した（図 1.1: 2）。イダルシズマブ 5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与後に総ダビガトラン血漿中濃度は 4 倍に増加したが，その 1 時間後にイダルシズマブ 2.5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与しても総ダビガトラン血漿中濃度に影響はなかった。Part 2 では，イダルシズマブ投与前の総ダビガトランの $Ae_{0-12,ss}$ の幾何平均及び幾何変動係数は 6600 µg 及び 54.4%であったが，プラセボ，イダルシズマブ 1 g，2 g 及び 4 g 投与後（4 日目）の $Ae_{0-12,ss}$ の幾何平均及び幾何変動係数はそれぞれ 6870 µg，37.8%，5160 µg，57.1%，3820 µg，86.9%及び 3860 µg, 39.1%であった。Part 3 では，イダルシズマブ投与前の総ダビガトランの $Ae_{0-12,ss}$ は 6420 µg であったが，プラセボ又はイダルシズマブ計 7.5 g（5 g 投与した 1 時間後に 2.5 g 投与）を 5 分間ボーラス静脈内投与後の総ダビガトランの $Ae_{0-12,ss}$ はそれぞれ 5060 µg，4290 µg であった。イダルシズマブ投与後の総ダビガトランの尿排泄は，プラセボ投与時と比べると遅延した。Part 2 及び Part 3 での総ダビガトランの主な薬物動態パラメータを示した（表 1.1: 5～6）。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



DE：ダビガトランエテキシラート，d3：3 日目，d4：4 日目
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 11.5.2.1.2: 1，Figure 15.6.5.3.2: 22，Tables 15.6.1.1.3: 21～24，Table 15.6.1.1.3: 43

図 1.1: 2 イダルシズマブ投与前（3 日目）及びイダルシズマブ 1～4 g 又はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与時（4 日目）の総ダビガトラン血漿中濃度幾何平均—時間推移（片対数軸）(Part 2)

表 1.1: 5 総ダビガトランの主な薬物動態パラメータ（Part 2）

	DE 220 mg 単独投与（イダルシズマブ投与前）(3 日目) (N=35[a])		DE 220 mg+ プラセボ投与 (N=9)		DE 220 mg + イダルシズマブ 1 g (N=9)		DE 220 mg + イダルシズマブ 2 g (N=9)		DE 220 mg + イダルシズマブ 4 g (N=8)	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	1090	56.4	1060	42.1	2330	40.0	2340	46.6	2770	44.2
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	192	62.5	185	45.4	1020	54.6	794	51.3	1000	53.9
$Ae_{0\text{-}12,ss}$ [µg]	6600	54.4	6870	37.8	5160	57.1	3820	86.9	3860	39.1
$fe_{0\text{-}12,ss}$ [%]	4.00	54.4	4.16	37.8	3.12	57.1	2.31	86.9	2.33	39.1

DE：ダビガトランエテキシラート，gMean：幾何平均，gCV：幾何変動係数
a $Ae_{0\text{-}12,ss}$ 及び $fe_{0\text{-}12,ss}$ は N=34 で算出
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 11.5.2.2.2: 1，Tables 15.6.2.2: 21～24，Table 15.6.2.2: 43

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 6 総ダビガトランの主な薬物動態パラメータ（Part 3）

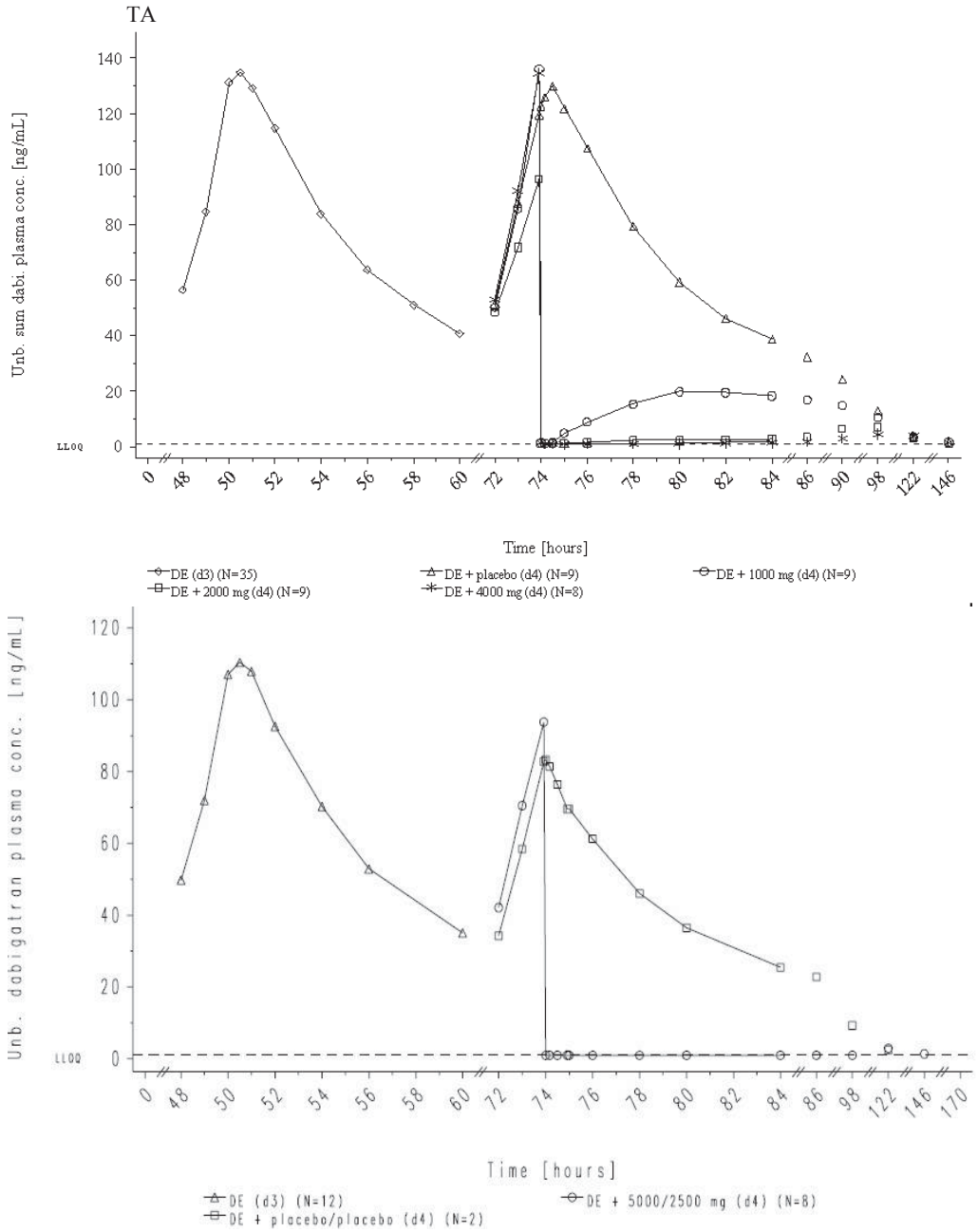
	DE 220 mg 単独投与（イダルシズマブ投与前） (3 日目) （N=12）		DE 220 mg + プラセボ 2 回投与 （N=2）		DE 220 mg+ イダルシズマブ計 7.5 g 投与 （5 g 投与した 1 時間後に 2.5 g 投与） （N=8）	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	1080	40.6	756	86.2	2290	39.3
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	187	43.1	139	86.3	772	45.7
$Ae_{0\text{-}12,ss}$ [µg]	6420	38.7	5060	55.1	4290	35.2
$fe_{0\text{-}12,ss}$ [%]	3.89	38.7	3.06	55.1	2.60	35.2

DE：ダビガトランエテキシラート，gMean：幾何平均，gCV：幾何変動係数
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 11.5.2.2.2: 2，Table 15.6.3.11: 1

ii) 非結合型総ダビガトランの薬物動態

非結合型総ダビガトランの血漿中濃度はイダルシズマブの投与終了後に定量下限付近又は定量下限未満に低下し，ダビガトランによる抗凝固活性はほぼ消失した。Part 2 での非結合型総ダビガトランの血漿中濃度を表 1.1: 7 に，Part 2 及び Part 3 での非結合型総ダビガトランの主な薬物動態パラメータをそれぞれ表 1.1: 8 及び表 1.1: 9 に示した。すべての被験者で，非結合型総ダビガトランの血漿中濃度の $C_{max,ss}$ はイダルシズマブ投与前に達した。非結合型総ダビガトランの薬物動態パラメータはイダルシズマブの用量に依存的であった。イダルシズマブ投与により，非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は速やかに低下した。また，イダルシズマブの用量に依存的な非結合型総ダビガトランのピーク値の再分布が観察された（図 1.1: 3）。イダルシズマブ 1 g 及び 2 g 投与後の非結合型総ダビガトランの血漿中濃度の幾何平均値は，それぞれ 20 ng/mL 未満及び 10 ng/mL 未満であった。また 2 g を超えるイダルシズマブ投与後の非結合型総ダビガトランの血漿中濃度の幾何平均値は 5 ng/mL 未満であった（非結合型総ダビガトランの血漿中濃度が検出限界未満であった場合の血漿中濃度は 1 ng/mL として計算した）。非結合型総ダビガトランの AUC はイダルシズマブの用量に依存的に減少した。Part 2 では，イダルシズマブの投与前の非結合型総ダビガトランの $AUC_{2\text{-}12,ss}$ の幾何平均は 805 ng·h/mL であったが，プラセボ又はイダルシズマブ 1 g，2 g 及び 4 g を 5 分間ボーラス静脈投与後の非結合型総ダビガトランの $AUC_{2\text{-}12,ss}$ の幾何平均はそれぞれ 754 ng·h/mL，161 ng·h/mL，20.9 ng·h/mL，11.9 ng·h/mL であった。Part 3 では，イダルシズマブの投与前の非結合型総ダビガトランの $AUC_{2\text{-}12,ss}$ の幾何平均は 786 ng·h/mL であったが，プラセボ又はイダルシズマブ 7.5 g（5 g 投与した 1 時間後に 2.5 g 投与）の投与後の非結合型総ダビガトランの $AUC_{2\text{-}12,ss}$ の幾何平均はそれぞれ 542 ng·h/mL 及び 10.0 ng·h/mL であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



DE：ダビガトランエテキシラート，d3：3 日目，d4：4 日目

引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 11.5.2.1.2: 2，Figure 15.6.5.3.13: 11，Table 15.6.1.1.3: 44，Tables 15.6.1.1.3: 50～53（上図），Figure 15.6.5.3.13: 21，Table 15.6.1.1.3: 77，Tables 15.6.1.1.3: 51～52（下図）

図 1.1: 3　ダビガトラン定常状態下でイダルシズマブ 1，2，4 g 又はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与時（上図）及びイダルシズマブ 7.5 g（5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与した 1 時間後に 2.5 g を同様に投与）投与時（下図）の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度幾何平均—時間推移

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 7 非結合型総ダビガトランの血漿中濃度（Part 2）

	$C_{1.92,ss}$ [ng/mL]	$C_{2,ss}$ [ng/mL]	$C_{2.5,ss}$ [ng/mL]	$C_{6,ss}$ [ng/mL]	$C_{12,ss}$ [ng/mL]
用量群					
DE 220 mg +プラセボ	119	123	130	79.2	38.5
DE 220 mg +イダルシズマブ 1 g	136	1.59	NC	15.3	18.2
DE 220 mg +イダルシズマブ 2 g	96.2	NC	NC	NC	NC
DE 220 mg +イダルシズマブ 4 g	135	NC	NC	NC	NC

DE：ダビガトランエテキシラート
NC：測定された個々の値の 1/3 以上が定量下限未満であったため，算出せず
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Tables 15.6.2.2: 29～32

表 1.1: 8 非結合型総ダビガトランの主な薬物動態パラメータ（Part 2）

	DE 220 mg 単独投与（イダルシズマブ投与前）(3 日目) (N=35)		DE 220 mg+ プラセボ投与 (N=9)		DE 220 mg + イダルシズマブ 1 g (N=9)		DE 220 mg + イダルシズマブ 2 g (N=9)		DE 220 mg + イダルシズマブ 4 g (N=8)	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	805	57.4	754	45.6	161	148	20.9	199	11.9	44.3
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	142	63.2	136	46.8	137	50.7	96.2	33.3	135	47.6
$C_{max,ss,2}$ [ng/mL]	-	-	136	46.8	25.6	120	8.64	83.4	5.51	82.6
$t_{max,ss,2}$ [h]	-	-	2.17	(2.00~ 4.00)	6.00	(4.00~ 14.00)	26.0	(8.00~ 26.0)	26.0	(18.0~ 50.1)

DE：ダビガトランエテキシラート，gMean：幾何平均，gCV：幾何変動係数
$C_{max,ss}$：ダビガトランの最高血漿中濃度
$C_{max,ss,2}$：ダビガトラン定常状態でのイダルシズマブ投与後のダビガトランの最高血漿中濃度
$t_{max,ss,2}$：ダビガトラン定常状態でのダビガトランの最終投与から最高血漿中濃度までの時間（最小値~最大値）
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 11.5.2.2.2: 3，Tables 15.6.2.2: 29～32，Table 15.6.2.2: 44

表 1.1: 9 非結合型総ダビガトランの主な薬物動態パラメータ（Part 3）

	DE 220 mg 単独投与（イダルシズマブ投与前） (3 日目) (N=12)		DE 220 mg + プラセボ 2 回投与 (N=2)		DE 220 mg+ イダルシズマブ 7.5 g（5 g 投与した 1 時間後に 2.5 g 投与）投与 (N=8)	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{2\text{-}12,ss}$[ng·h/mL]	786	40.1	542	98.9	10.0	0.344
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	138	41.3	101	97.8	113	34.4
$C_{max,ss,2}$ [ng/mL]	-	-	-	-	3.14	29.8
$t_{max,ss,2}$ [h]	-	-	-	-	50.0	(50.0~50.1)

DE：ダビガトランエテキシラート，gMean：幾何平均，gCV：幾何変動係数
$C_{max,ss}$：ダビガトランの最高血漿中濃度
$C_{max,ss,2}$：ダビガトラン定常状態でのイダルシズマブ投与後のダビガトランの最高血漿中濃度
$t_{max,ss,2}$：ダビガトラン定常状態でのダビガトランの最終投与から最高血漿中濃度までの時間（最小値~最大値）
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 11.5.2.2.2: 4，Tables 15.6.2.2: 60～61，Table 15.6.2.2: 69

(5) 薬力学

Part 1 では，ダビガトラン非存在下で，静脈内投与されたイダルシズマブの血液凝固パラメータ（dTT，ECT，aPTT 及び TT）及び ETP 並びに ACT に対する影響を用量群 10（イダルシズマブ 8 g

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

の 1 時間持続静脈内投与）及び用量群 13（イダルシズマブ 4 g の 5 分間ボーラス静脈内投与）で評価したが，血液凝固パラメータ及び ETP 並びに ACT に対する影響は認められなかった。任意に設定した正常値上限（ULN）は個々の凝固検査で治験薬投与前の測定値の平均+2×SD と設定した。

Part 2 及び Part 3 では，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が前投与され，測定したすべての血液凝固パラメータで延長が認められた。血液凝固パラメータの凝固時間が正常値上限以内に回復することに基づいて，ダビガトランによる抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果を探索的に検討した。迅速な中和はイダルシズマブ投与終了後直ちに中和された場合と定義した。完全な中和は凝固時間の平均が ULN 未満であった場合と定義した。イダルシズマブの投与により迅速かつ完全なダビガトランの抗凝固作用の中和が dTT，ECT，aPTT 及び TT で観察された。血液凝固パラメータの用量群ごとの結果を下記に，dTT 及び ECT の結果をそれぞれ図 1.1: 4 及び図 1.1: 5 に示した。イダルシズマブによるダビガトランの抗凝固作用の中和は，イダルシズマブ投与前後の $AUEC_{above,2\text{-}12}$（ダビガトラン投与後 2～12 時間までの効果 - 時間曲線下面積からベースライン分の面積を差し引いた後の効果 - 時間曲線下面積）比，すなわち 4 日目/3 日目の $AUEC_{above,2\text{-}12}$ 比にみられた用量依存的な減少によっても示された（表 1.1: 10）。さらに，イダルシズマブによるダビガトランの抗凝固作用の中和は ETP 及び Shed blood 試験でのフィブリノペプチド A の測定値によっても示された。

a) イダルシズマブ 1 g（用量群 14）

ダビガトランの抗凝固作用を迅速かつ完全に中和したが，投与終了後 30 分～2 時間でダビガトランの抗凝固作用が部分的に回復した。

b) イダルシズマブ 2 g（計算上のダビガトランと等モル量）（用量群 15）

dTT 及び aPTT による評価では迅速かつ完全な中和が観察期間全体で持続的に認められた。一方，ECT による評価では，イダルシズマブ投与終了後の 6～16 時間はわずかに ULN を超えた値となった。高感度な検査である TT では，イダルシズマブ投与終了後の 2～24 時間はわずかに ULN を超えた値となった。

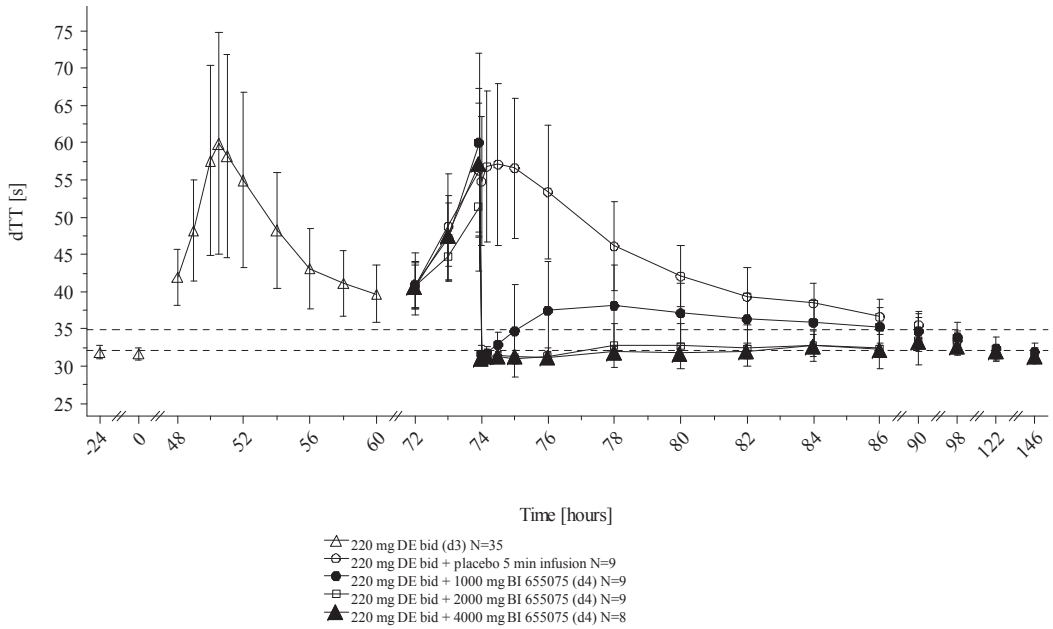
c) イダルシズマブ 4 g（用量群 16）

dTT，ECT 及び aPTT では，ダビガトランの抗凝固作用を迅速，完全かつ持続的に中和した。TT では，イダルシズマブ投与終了後の 12～24 時間はわずかに ULN を超えた値となった。

d) イダルシズマブ 7.5 g（5 g 投与した 1 時間後に 2.5 g 投与）（用量群 17）

dTT，ECT，aPTT 及び TT による評価では，ダビガトランの抗凝固作用を迅速，完全かつ持続的に中和した。

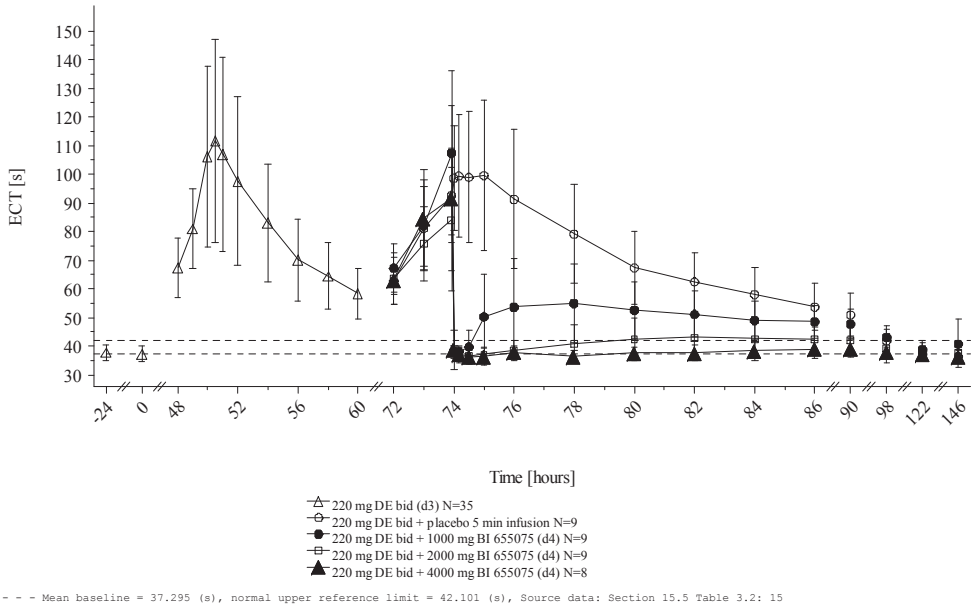
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



DE bid：ダビガトランエテキシラート 1 日 2 回投与，BI 655075：イダルシズマブ，d3：3 日目，d4：4 日目
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 11.5.3.3: 3, Figure 15.7.5.3: 1, Tables 15.7.1.1.2: 6～9, Table 15.7.1.1.2: 15, Table 15.5.3.2:15

図 1.1: 4 プラセボ又はイダルシズマブ 1 g，2 g 及び 4 g 投与後の平均 dTT の時間推移（Part 2）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



DE bid：ダビガトランエテキシラート 1 日 2 回投与，BI 655075：イダルシズマブ，d3：3 日目，d4：4 日目
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Figure 11.5.3.3: 4，Figure 15.7.5.3: 3，Tables 15.7.1.1.2: 36～39，Table 15.7.1.1.2: 45

図 1.1: 5 プラセボ又はイダルシズマブ 1 g，2 g 及び 4 g 投与後の平均 ECT の時間推移（Part 2）

表 1.1: 10 dTT，aPTT，ECT 及び TT の凝固パラメータのイダルシズマブ投与前（3 日目）とイダルシズマブ投与時（4 日目）の $AUEC_{above,2\text{-}12}$ 比の平均の要約

	4 日目/3 日目の比					
	Part 2				Part 3	
	DE+プラセボ	DE+イダルシズマブ 1 g	DE+イダルシズマブ 2 g	DE+イダルシズマブ 4 g	DE+プラセボ 2 回投与	DE+イダルシズマブ 7.5 g（5 g 投与した 1 時間後に 2.5 g 投与）
$AUEC_{above,2\text{-}12}$ [h]						
dTT	1.01	0.26	0.06	0.02	1.02	0.01
ECT	1.04	0.28	0.07	0.03	1.22	0.02
aPTT	1.28	0.46	0.14	0.07	1.68	0.03
TT	1.08	0.32	0.06	0.00	1.11	0.00

引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 11.5.3.3: 2，Tables 15.5.3.3: 6～9，Tables 15.5.5.3: 6～9

(6) 安全性（MedDRA Version 16.1 を使用）

安全性のデータはイダルシズマブ又はプラセボが 1 回以上投与されたすべての被験者 157 例（Part 1：110 名，Part 2：35 名及び Part 3：12 名）を解析対象とした。有害事象の集計にあたり，治験薬投与開始前（Visit 1）をスクリーニング期，最初の治験薬投与開始時（Visit 2）から試験終了時（Visit 3）までを治験薬投与期間，試験終了後（Visit 3 後の約 3 カ月）をフォローアップ期とした。なお Part 2 及び Part 3 では，治験薬投与期間をダビガトランエテキシラートメタンスルホ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ン酸塩の前投与期間（Visit 2，1～4 日目のプラセボ又はイダルシズマブ投与開始前まで）とプラセボ又はイダルシズマブの投与後期間（Visit 2，4 日目のプラセボ又はイダルシズマブ投与開始以降）とに分けて集計した。

a) 有害事象

各パートの治験薬投与期間中に発現した治験薬との因果関係がありと判定された有害事象及び発現頻度をそれぞれ表 1.1: 11，表 1.1: 12 及び表 1.1: 13 に示した。

i) Part 1 で報告された有害事象

被験者 110 名中 42 名（38.2%）が治験薬投与期間中に少なくとも 1 件以上の有害事象を発現した（プラセボ群 27 名中 12 名［44.4%］，イダルシズマブ群 83 名中 30 名［36.1%］）。発現頻度の高い有害事象は頭痛（プラセボ群 27 名中 2 名［7.4%］，イダルシズマブ群 83 名中 9 名［10.8%］），鼻咽頭炎（プラセボ群 27 名中 2 名［7.4%］，イダルシズマブ群 83 名中 4 名［4.8%］），背部痛（プラセボ群 27 名中 1 名［3.7%］，イダルシズマブ群 83 名中 4 名［4.8%］）及び皮膚刺激（プラセボ群 27 名中 2 名［7.4%］，イダルシズマブ群 83 名中 3 名［3.6%］）であった。治験薬投与期間中に死亡又は重篤な有害事象，高度の有害事象，治験実施計画書で定義した重要な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。治験責任医師により治験薬との因果関係がありと判定された有害事象は被験者 110 名中 5 名（4.5%）に発現した。その内訳はプラセボ群（1 時間持続静脈内投与）の 1 名にみられた四肢痛及び他の 1 名にみられた上腹部痛及び胸痛，イダルシズマブ 2 g 群（1 時間持続静脈内投与）の各 1 名にみられた頭痛及び紅斑，イダルシズマブ 8 g 群（1 時間持続静脈内投与）の 1 名にみられた片頭痛であった。イダルシズマブと有害事象の発現頻度に用量相関性はみられなかった。

ii) Part 2 で報告された有害事象

被験者 35 名中 27 名（77.1%）が治験薬投与期間中に少なくとも 1 件以上の有害事象を発現した。有害事象の発現頻度が高かった期間は，プラセボ又はイダルシズマブ投与前のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与期間であった（被験者 35 名中 20 名，57.1%）。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与されたプラセボ群では，9 名中 1 名（11.1%）に有害事象が発現した。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与されたイダルシズマブ群では，26 名中 12 名（46.2%）で有害事象が発現した。治験薬投与期間中に報告された有害事象の多くは軽度であり，高度な有害事象，重篤な有害事象，治験実施計画書で定義した重要な有害事象及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。発現頻度の高い有害事象は浮動性めまい，及び失神寸前の状態（35 名中各 5 名，14.3%）であった。浮動性めまいはダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与期間の 2 名（5.7%），及びイダルシズマブ群の 3 名（11.5%：イダルシズマブ 1 g 群，2 g 群及び 4 g 群で各 1 名）に報告された。5 名にみられた失神寸前の状態はいずれもダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与期間に報告された。治験責任医師により治験薬との因果関係がありと判定された有害事象は 35 名中 5 名（14.3%）に発現した。その内訳はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与期間に発現した血尿（3

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

名）及び鼻出血（1 名），並びにダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与後にイダルシズマブ 1 g 群の 1 名に発現した注入部位紅斑及び熱感であった。

iii) Part 3 で報告された有害事象

被験者 12 名中 4 名（33.3%）が治験薬投与期間中に少なくとも 1 件以上の有害事象を発現した。その内訳は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与期間に発現した頭痛，錯感覚及び腹部不快感（1 名）及び下痢（1 名），ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与されたプラセボ群に発現した注入部位血腫（1 名），及びダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与されたイダルシズマブ 7.5 mg 群（5 g 投与した 1 時間後に 2.5 g 投与）に発現した無力症及び筋痙縮（1 名）と鼻出血及び鼻咽頭炎（各 1 例）であった。治験薬投与期間中に報告された有害事象の多くは軽度であり，高度の有害事象，重篤な有害事象，治験実施計画書で定義した重要な有害事象，及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。治験責任医師により治験薬との因果関係がありと判定された有害事象は 12 名中 2 名（16.7%）に発現した。その内訳はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与されたプラセボ群の 1 名が発現した注入部位血腫，及びダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を前投与されたイダルシズマブ 7.5 g 群の 1 名が発現した鼻出血であった。

表 1.1: 11 治験薬投与期間中に治験薬との因果関係がありと判定された有害事象の発現頻度（治験薬投与集団）（Part 1）

	1 時間持続静脈内投与											5 分間ボーラス静脈内投与				計
	プラセボ	イダルシズマブ										プラセボ	イダルシズマブ			
		20 mg	60 mg	200 mg	600 mg	1.2 g	2 g	3 g	4 g	6 g	8 g		1 g	2 g	4 g	
被験者数（%）	21 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (100)	6 (100)	12 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	110 (100)
治験薬との因果関係がありと判定された有害事象が発現した被験者数（%）	2 (9.5)	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	5 (4.5)
胸痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (0.9)
四肢痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
上腹部痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)

引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 12.2.2.3: 1，Table 15.3.2.1: 2

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 12 治験薬投与期間中に治験薬との因果関係がありと判定された有害事象の発現頻度（治験薬投与集団）（Part 2）

	DE 前投与[1]	DE+プラセボ[2]	DE+イダルシズマブ[3]			計
			1 g	2 g	4 g	
被験者数（%）	35 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	8 (100)	35 (100)
治験薬との因果関係がありと判定された有害事象が発現した被験者数（%）	4 (11.4)	0	1 (11.1)	0	0	5 (14.3)
血尿	3 (8.6)	0	0	0	0	3 (8.6)
鼻出血	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.9)
熱感	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.9)
注入部位紅斑	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.9)

DE：ダビガトランエテキシラート
1 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与開始からイダルシズマブ又はプラセボ投与開始までに発現した有害事象
2 ダビガトラン定常状態でプラセボを投与された被験者の有害事象
3 ダビガトラン定常状態でイダルシズマブを投与された被験者の有害事象
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 12.2.2.3: 2，Table 15.3.2.2: 2

表 1.1: 13 治験薬投与期間中に治験薬との因果関係がありと判定された有害事象の発現頻度（治験薬投与集団）（Part 3）

	DE 前投与[1]	DE+初回のプラセボ投与[2]	DE+2 回目のプラセボ投与[3]	DE+イダルシズマブ		計
				5 g[4]	5 g 投与の 1 時間後に 2.5 g 投与[5]	
被験者数（%）	12 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)	9 (100)	12 (100)
治験薬との因果関係がありと判定された有害事象が発現した被験者（%）	0	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)	2 (16.7)
鼻出血	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (8.3)
注入部位血腫	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)

DE：ダビガトランエテキシラート
1 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与開始からイダルシズマブ又はプラセボ投与開始までに発現した有害事象
2 初回のプラセボ投与開始から 2 回目のプラセボ投与開始までに発現した有害事象
3 2 回目のプラセボ投与開始から治療期間終了時までに発現した有害事象
4 5 g のイダルシズマブ投与開始から 2.5 g のイダルシズマブ投与開始までに発現した有害事象
5 5 g のイダルシズマブ投与開始から治療期間終了時までに発現した有害事象
引用元：CTD 5.3.4.1-01_1321.1 試験_Table 12.2.2.3: 3，Table 15.3.2.3: 2

b) 臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，心モニタリング），身体所見，安静時 12 誘導心電図及び局所忍容性

臨床検査データ，バイタルサイン，身体所見及び心電図の測定結果には臨床的に問題となる所見は認められなかった。注入部位の局所忍容性の評価では皮膚反応が 6 名にみられた。Part 1 では 3 名に皮膚反応がみられ，その内訳はプラセボ群の 1 名に注入部位腫脹，イダルシズマブ 2 g 群の 1 名に注入部位紅斑及び注入部位疼痛，並びにイダルシズマブ 8 g 群の 1 名に注入部位疼痛が発現した。Part 2 では 2 名に皮膚反応がみられ，その内訳はイダルシズマブ 1 g 群の 1 名に注入部位熱

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

感及び注入部位紅斑，イダルシズマブ 4 g 群の 1 名に注入部位紅斑が発現した。Part 3 ではプラセボ群の 1 名に注入部位腫脹が発現した。

c) 抗薬物抗体

イダルシズマブ又はプラセボ投与前のベースライン時に，イダルシズマブに対して交差反応性を示す抗体が被験者 157 名中 19 名で検出された（プラセボにランダム化割付けされた 39 名中 7 名，イダルシズマブにランダム化割付けされた 118 名中 12 名）。これらの抗体はイダルシズマブの C 末端側を標的としていると考えられた。

イダルシズマブを投与された被験者 118 名中 1 名で治験薬投与後に持続的な抗イダルシズマブ抗体の形成が認められた。この 1 名はベースライン時の抗体価は陽性ではなかったが，イダルシズマブの投与後の 4 週後及び 3 カ月後の検体採取時点で抗体価が連続して陽性であった。また，イダルシズマブを投与された被験者 118 名中 6 名で，治験薬投与後に一過性の抗イダルシズマブ抗体反応が認められた。これらの 6 名の抗体価はイダルシズマブ投与後の来院時に 1 度のみ陽性であった。治験薬投与後に発現した抗イダルシズマブ抗体はいずれもイダルシズマブの C 末端側を標的としていると考えられた。

(7) まとめ

本試験では，健康被験者を対象に最高 8 g のイダルシズマブ（1 時間持続静脈内投与）を単独投与（Part 1）又はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与後のダビガトラン定常状態で最高 7.5 g のイダルシズマブ（最高 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与［Part 2］又は 5 g を 5 分間ボーラス静脈内投与した 1 時間後に 2.5 g を同様に投与［Part 3］）を投与した。

観察された有害事象のほとんどは軽度であり，中等度の有害事象はほとんど認められなかった。治験のいずれのパートでも有害事象の発現頻度とイダルシズマブの間に用量相関性は認められなかった。さらにプラセボ又はイダルシズマブが投与された被験者の間で有害事象の発現傾向に臨床的に問題となる違いは認められなかった。また治験中に特筆すべき安全性所見は認められなかった。

本試験でダビガトランエテキシラートとして 220 mg を 1 日 2 回投与した 2 時間後の総ダビガトラン血漿中濃度の中央値は，心房細動患者にダビガトランエテキシラートとして 150 mg を 1 日 2 回投与した際に観察された曝露量の中央値と同程度であった。

ダビガトラン定常状態でのイダルシズマブの静脈内投与は，非結合型ダビガトラン血漿中濃度を迅速に定量下限付近又は定量下限未満に低下させた。イダルシズマブ 2 g 以上の静脈内投与後，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均は 72 時間の観察期間を通じて，10 ng/mL 未満に維持された。

イダルシズマブの単独投与は血液凝固パラメータ（dTT，ECT，aPTT 及び TT）及び内因性トロンビン産生能のいずれにも影響しなかった。イダルシズマブ 2 g 以上の静脈内投与では，非結合型ダビガトラン血漿中濃度の低下に伴い，迅速，完全かつ持続的なダビガトランの抗凝固作用の中和が認められた。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2 高齢及び腎障害を有する被験者における PK/PD 試験 1321.2

Randomised, double-blind, placebo-controlled, two-way cross-over Phase Ib study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BI 655075 and to establish the efficacy of BI 655075 in reversal of dabigatran anticoagulant activity in volunteers [CTD 5.3.4.1-02]

1) 試験方法

試験方法の概略を表 1.2: 1 に示した。

表 1.2: 1 試験方法の概略

目的	高齢健康被験者及び軽度又は中等度の腎障害を有する被験者を対象とした，イダルシズマブの静脈内投与の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の検討並びにダビガトランの抗凝固作用を中和するイダルシズマブの投与量の検討
試験デザイン	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与，7 群，群内 2 期クロスオーバー試験。 45～64 歳の健康被験者のうち，イダルシズマブ 2.5 g の投与を受けたもののみ 2 期目の終了後に 3 期目を実施し，イダルシズマブを再投与。
対象	下記の 4 種類の対象集団の被験者を対象とした。 45～64 歳の健康被験者 65～80 歳の高齢健康被験者 45～80 歳の軽度腎障害を有する被験者（クレアチニンクリアランス 60 mL/min 以上 90 mLl/min 未満） 45～80 歳の中等度腎障害を有する被験者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）
試験薬剤	イダルシズマブ注射剤（濃度 50 mg/mL 注射用液剤［2.5 g/50 mL/バイアル］） プラセボ注射剤（濃度 0.9%の塩化ナトリウムの注射用液剤） ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセル（ダビガトランエテキシラートとして 110 mg 又は 150 mg 含有のカプセル）
目標症例数	合計 46 名 45～64 歳の健康被験者 12 名 イダルシズマブ 5 g とプラセボのクロスオーバー：6 名 イダルシズマブ 2.5 g とプラセボのクロスオーバー：6 名 65～80 歳の高齢健康被験者 16 名 イダルシズマブ 5 g とプラセボのクロスオーバー：8 名 イダルシズマブ 1 g とプラセボのクロスオーバー：8 名 45～80 歳の軽度腎障害を有する被験者 12 名 イダルシズマブ 5 g とプラセボのクロスオーバー：6 名 イダルシズマブ 1 g とプラセボのクロスオーバー：6 名 45～80 歳の中等度腎障害を有する被験者 6 名 イダルシズマブ 2.5 g を 1 時間間隔で 2 回投与とプラセボのクロスオーバー：6 名

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

投与方法
投与期間

投与群及び治験薬の投与量
各背景の投与量ごとにイダルシズマブとプラセボの 2 期のクロスオーバーデザインにてダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与後にイダルシズマブ又はプラセボを下記のように投与した。1 期目のイダルシズマブ又はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩最終投与から 2 期目の間に少なくとも 6 日間のウォッシュアウト期間を設けた。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセルは，朝は少なくとも 8 時間，夕方は少なくとも 2 時間の絶食後に約 240 mL の水とともに投与した。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与 4 日目は水分の摂取制限を行った。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間前から制限し，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与時，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間 30 分後及び投与 4 時間後にそれぞれ 240 mL の水を摂取した。また，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 4 時間後から 24 時間後までは水分の摂取を 3000 mL に制限した。

投与群	対象集団	各期における治験薬の投与量	ダビガトランエテキシラートの投与量
健康被験者 5 g 投与群（6 名）	45～64 歳の健康被験者	イダルシズマブとして 5 g（濃度 50 mg/mL）とプラセボ（注射用液剤としては 100 mL） を 5 分間ボーラス静脈内投与	1 回 220 mg
健康被験者 2.5 g 投与群（6 名）		イダルシズマブとして 2.5 g（濃度 50 mg/mL）とプラセボ（注射用液剤としては 50 mL）を 5 分間ボーラス静脈内投与	1 回 220 mg
高齢健康被験者 5 g 投与群（8 名）	65～80 歳の高齢健康被験者	イダルシズマブとして 5 g（濃度 50 mg/mL）とプラセボ（注射用液剤としては 100 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与）	1 回 220 mg
高齢健康被験者 1 g 投与群（8 名）		イダルシズマブとして 1 g（濃度 50 mg/mL）とプラセボ（注射用液剤としては 20 mL）を 5 分間ボーラス静脈内投与	1 回 220 mg
軽度腎障害被験者 5 g 投与群（6 名）	45～80 歳の軽度腎障害を有する被験者	イダルシズマブとして 5 g（濃度 50 mg/mL）とプラセボ（注射用液剤としては 100 mL）を 5 分間ボーラス静脈内投与	1 回 150 mg
軽度腎障害被験者 1 g 投与群（6 名）		イダルシズマブとして 1 g（濃度 50 mg/mL）とプラセボ（注射用液剤としては 20 mL）を 5 分間ボーラス静脈内投与	1 回 150 mg
中等度腎障害被験者 2.5 g 2 回投与群（6 名）	45～80 歳の中等度腎障害を有する被験者	イダルシズマブとして計 5 g（2.5 g を 1 時間間隔で 2 回投与）（濃度 50 mg/mL）とプラセボ（注射用液剤としては 50 mL）を 5 分間ボーラス静脈内投与した 1 時間後に 50 mL を同様に投与	1 回 150 mg

健康被験者 5 g 又は 2.5 g 投与：
各期間の 1～3 日目及び 5～6 日目にダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg を 1 日 2 回経口投与し，4 日目及び 7 日目に 1 回のみ経口投与し，4 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間 55 分後（ダビガトランの t_{max} 付近）にイダルシズマブ又はプラセボを静脈内投与した。2.5 g 投与群は 2 期目終了 2 カ月後に 3 期目を実施し，イダルシズマブ 2.5 g を再投与した。
高齢健康被験者 5 g 又は 1 g 投与：
各期間の 1～3 日目にダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg を 1 日 2 回経口投与し，4 日目に 1 回のみ経口投与し，4 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間 55 分後（ダビガトランの t_{max} 付近）にイダルシズマブ又はプラセボを静脈内投与した。
軽度腎障害被験者 5 g 又は 1 g 投与：
各期間の 1～3 日目にダビガトランエテキシラートとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与し, 4 日目に 1 回のみ経口投与し, 4 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間 55 分後（ダビガトランの t_{max} 付近）にイダルシズマブ又はプラセボを静脈内投与した。
中等度腎障害被験者 2.5 g2 回投与：
各期間の 1～3 日目にダビガトランエテキシラートとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与し, 4 日目に 1 回のみ経口投与し, 4 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間 55 分後（ダビガトランの t_{max} 付近）及び 2 時間 55 分後にイダルシズマブ又はプラセボを静脈内投与した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

観察項目
観察時期

主な観察項目及び観察時期の概略：

治験期間	Scr.	治験薬投与期間									EOS	フォローアップ期間	
												FU1	FU2
Visit[a]	1	2/3/4[c]									5	6	7
日数（ダビガトランエテキシラート投与日を基準）	-21	-1	1	2	3	4	5	6	7	8[d]	9[d]	9～18	32～38	83～97
同意取得	X													
ダビガトランエテキシラート投与			X	X	X	X	X	X	X					
選択・除外基準	X	X												
イダルシズマブ又はプラセボ投与						X								
身体所見	X	X				X	X		X			X		
バイタルサイン	X	X	X			X	X		X			X		
12 誘導心電図	X	X	X			X	X	X	X			X		
臨床検査（血液，尿検査）	X	X				X	X	X	X			X		
抗薬物抗体			X[b]									X	X	X
有害事象		<----------X---------->												
局所忍容性						X								
薬物動態用蓄尿			X			X	X	X	X	X	X			
ダビガトランの薬物動態及び薬力学用採血			X			X	X	X	X	X	X			
イダルシズマブの薬物動態用採血			X			X	X	X	X	X	X			

Scr.：スクリーニング／導入期間，EOS：試験終了，FU1：追跡調査 1，FU2：追跡調査 2
a Visit 2 の治験薬最終投与後から Visit 3 の間に少なくとも 6 日間のウォッシュアウト期間を設けた。
b Visit 2 のみで測定
c Visit 4 は 45～64 歳の健康被験者の 2.5 g 投与群のみで実施
d 腎機能障害を有する被験者のみで実施
薬力学の評価項目：
血液凝固パラメータである希釈トロンビン時間（dTT），トロンビン時間（TT），活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT），エカリン凝固時間（ECT）及び活性化凝固時間（ACT）を評価した。また，内因性トロンビン生成能（ETP）も評価した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

観察項目
観察時期
（続き）

採血時点及び蓄尿期間

Visit	日数	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与からの経過時間	45～64 歳の健康被験者		65～80 歳の高齢高齢被験者及び 45～80 歳の軽度腎障害を有する被験者		45～80 歳の中等度腎障害を有する被験者		薬物動態用蓄尿期間
			イダルシズマブ PK 用採血	PD 及びダビガトラン PK 用採血	イダルシズマブ PK 用採血	PD 及びダビガトラン PK 用採血	イダルシズマブ PK 用採血	PD 及びダビガトラン PK 用採血	
2/3/4[a]	-1	24 時間前							
	1	投与前		X		X		X	投与前
		2 時間後		X[b]					
		12 時間後							
	2	24 時間後							
		36 時間後							
	3	48 時間後							
		60 時間後							
	4	72 時間後		X		X		X	72～73 時間 55 分後
		73 時間 55 分後	X	X	X	X	X	X	
		74 時間後	X[b]	X[b]	X	X	X	X	73 時間 55 分～80 時間後
		74 時間 10 分後	X	X	X	X	X	X	
		74 時間 30 分後	X	X	X	X	X	X	
		74 時間 55 分後					X	X	
		75 時間後	X	X	X	X	X	X	
		75 時間 10 分後					X	X	
		75 時間 30 分後					X	X	
		76 時間後	X	X	X	X	X	X	
		78 時間後	X	X	X	X	X	X	
		80 時間後	X	X	X	X	X	X	80～86 時間後
		84 時間後	X[b]	X[b]	X	X	X	X	
		86 時間後	X	X	X	X	X	X	86～98 時間後
		90 時間後	X[b]	X[b]	X	X	X	X	
	5	98 時間後	X[d]	X[d]	X	X	X	X	98 ～ 122 時間後 [c]
		100 時間後		X[b]					
		110 時間後	X[b]	X[b]					
	6	122 時間後	X[b, f]	X[b]	X	X	X	X	122 ～ 146 時間後 [c]
		134 時間後		X[b]					
	7	146 時間後		X[b]	X	X	X	X	146 ～ 170 時間後 [c]
		148 時間後		X[b]					
	8	170 時間後			X[e]	X[e]	X	X	170 ～ 194 時間後 [c]
	9	194 時間後			X[e]	X[e]	X	X	

a Visit 4 は 45～64 歳の健康被験者の 2.5 g 投与群のみで実施
b Visit 4 では実施せず。
c 高齢健康被験者及び腎機能障害を有する被験者で実施
d Visit 2 及び 3 のみで実施
e 軽度腎機能障害を有する被験者のみで実施
f 5 g 投与群のみで実施

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

評価項目 評価基準	安全性主要評価項目： 薬剤（ダビガトランエテキシラート，イダルシズマブ又はプラセボ）との因果関係がありと判定された有害事象が発現した被験者数（%） 薬力学主要評価項目 ダビガトランによる抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果を dTT 及び ECT の凝固パラメータの値に基づき，dTT 又は ECT のいずれか 1 つ以上の検査値がイダルシズマブ投与終了後 10 分以内に任意に設定した正常値上限（ULN）未満に低下するかどうかを評価した。 副次評価項目 65～80 歳の健康高齢被験者及び軽度又は中等度の腎障害を有する被験者での下記のイダルシズマブの薬物動態パラメータ $AUC_{0-\infty}$（投与後時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積） Ae_{t1-t2}（投与後時間 t1 から t2 までの尿中排泄量） C_{max}（最高血漿中濃度） すべての用量群の総ダビガトランの $Ae_{t1-t2,ss}$ すべての用量群の非結合型総ダビガトランの $AUC_{t1-t2,ss}$ 安全性の評価項目 有害事象，局所忍容性，12 誘導心電図，臨床検査（血液学，生化学，尿検査，血液凝固検査及び抗薬物抗体），バイタルサイン及び身体所見
解析方法	安全性の評価項目については記述統計量を算出した。薬物動態及び薬力学の評価項目については記述統計量を算出した（信頼限界を含む）。薬力学の主要評価項目については，ダビガトランによる凝固時間の延長が回復した被験者の割合を算出した。中和の正常上限値は非結合型総ダビガトラン濃度と凝固パラメータである ECT 及び dTT の PK/PD 相関より算出した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted] Belgium
治験実施期間	2013 年 9 月 18 日～2014 年 8 月 5 日

2) 試験結果

(1) 治験対象

計 46 名の被験者が本試験に参加した。すべての被験者が試験を完了した。健康被験者 5 g 投与群，軽度腎障害被験者 5 g 投与群，中等度腎障害被験者 2.5 g 2 回投与群，健康被験者 2.5 g 投与群及び軽度腎障被験者 1 g 投与群はそれぞれ 6 名が試験に参加し，高齢健康被験者 5 g 投与群，高齢健康被験者 1 g 投与群はそれぞれ 8 名が試験に参加した。

軽度腎障被験者 1 g 投与群に割り付けられた被験者 3 名でのみ治験実施計画書に対する重要な逸脱が認められた。1 期目の 1 日目にダビガトランエテキシラートとして 150 mg が投与される計画であったが，実際はダビガトランエテキシラートとして 220 mg が投与された。ほかのすべての被験者は計画通りの用量のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が投与された。イダルシズマブ及びプラセボの投与はすべての被験者で治験実施計画書に従い投与された。

被験者の 58.7%は男性，41.3%は女性であった。44 名（95.7%）は白人で，高齢被験者 1 g 投与群の 1 名（2.2%）はアジア人，軽度腎障害被験者 5 g 投与群の 1 名（2.2%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。年齢，体重及び BMI の平均値±標準偏差は，それぞれ 63.3± 9.2 歳，74.2± 11.2 kg 及び 25.78± 2.80 kg/m^2 であった。被験者の大部分は，非喫煙者又は元喫煙者であり，それぞれ 29 名（63.0%），16 名（34.8%）であった。飲酒については，非飲酒者は 13 名（28.3%），

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

治験結果に影響を及ぼさない程度の飲酒者は 33 名（71.7%）であった。患者背景は投与群間で顕著な違いはなかった。

(2) 主要評価項目

本試験の安全性の主要評価項目は治験責任医師によって治験薬との因果関係がありと判定された有害事象を発現した被験者数（%）であった。本試験では，治験薬投与期間及びフォローアップ期間に被験者 46 名中 6 名（13.0%）の有害事象が治験責任医師によって治験薬との因果関係があると判定された。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の前投与期間中に被験者 46 名中 2 名の有害事象が治験責任医師によって治験薬との因果関係があると判定された。イダルシズマブ投与後に被験者46名のうち,イダルシズマブ 5 g が投与された軽度腎障害被験者2名（13.0%）の有害事象が治験責任医師によって治験薬との因果関係があると判定された。また，プラセボの投与後に，被験者 46 名中 3 名（6.5%）の有害事象が治験薬との因果関係がありと判定された。詳細は有害事象の項に記載した。

本試験の薬力学の主要評価項目はダビガトランによる抗凝固作用の中和であり，dTT 及び ECT の凝固パラメータの値に基づき，dTT 又は ECT のいずれか 1 つ以上の検査値がイダルシズマブ投与終了後 10 分以内に正常値上限（ULN）未満に低下するかどうかを評価した。結果は，dTT 及び ECT のいずれの評価においても，イダルシズマブの投与終了後にすべての被験者でダビガトランによる抗凝固作用の中和が認められた。一方，プラセボ投与後はすべての被験者で中和は示されなかった。詳細は薬力学の項に記載した。

(3) 副次評価項目

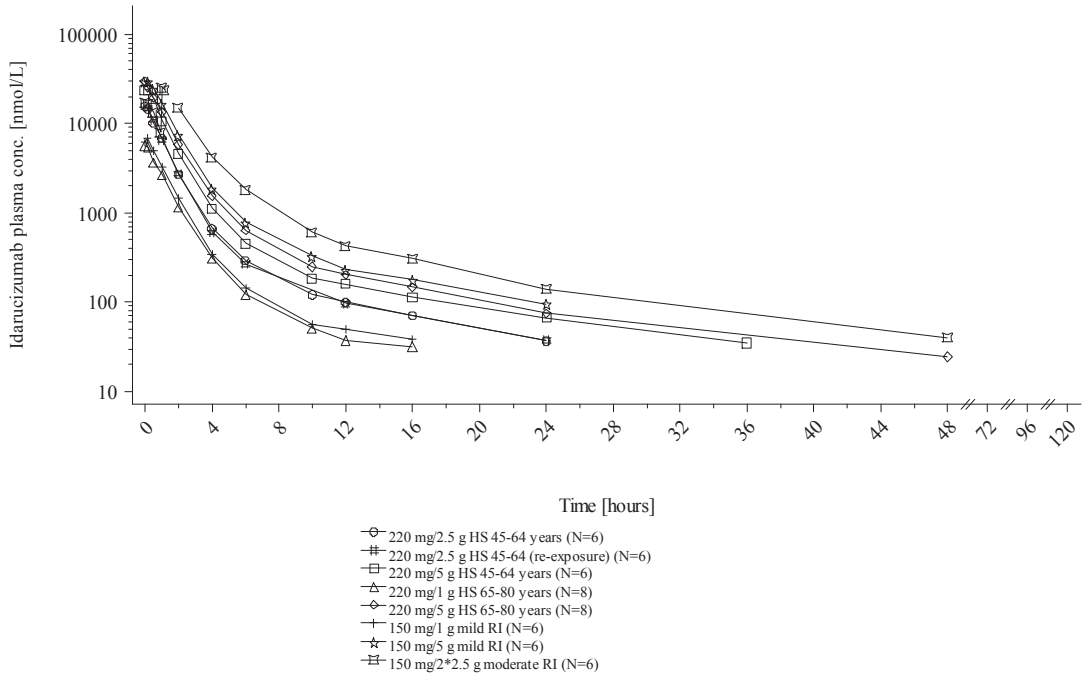
副次評価項目の結果は，(4)薬物動態の項を参照。

(4) 薬物動態

a) イダルシズマブの薬物動態

イダルシズマブの血漿中濃度はイダルシズマブの単回静脈内投与終了付近に C_{max} に到達し，2 相性の消失を示した（図 1.2: 1）。イダルシズマブの初期相の半減期は短く，幾何平均値の範囲は 0.779～1.16 時間であった。イダルシズマブの尿中排泄量（Ae_{0-6}）はイダルシズマブの投与量に依存的であった。性別により薬物動態パラメータに顕著な違いはなかった。また，65～80 歳の高齢被験者と 45～64 歳の健康被験者の薬物動態に顕著な違いはなかった。一方, 健康被験者と比較し，軽度及び中等度腎障害被験者では，曝露量の増加，クリアランスの減少，初期相の半減期の延長が観察された。2 期目の終了約 2 カ月後にイダルシズマブを再投与した場合の全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は初回投与時と大きな違いはなかった。投与群ごとの薬物動態パラメータの要約を表 1.2: 2 に示した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



HS：健康被験者，mild RI：軽度腎障害を有する被験者，moderate RI：中等度腎障害を有する被験者
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 11.2.2.1.1: 1，Figure 15.6.5.3.1: 2，Tables 15.6.1.1.6: 1～8

図 1.2: 1　　イダルシズマブ 1，2.5，5 g の単回ボーラス静脈内投与又はイダルシズマブ 2.5 g を 1 時間間隔で 2 回投与後のイダルシズマブ血漿中濃度幾何平均—時間推移（片対数軸）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 2 投与群ごとのイダルシズマブの薬物動態パラメータ（幾何平均、幾何変動係数[%]）の要約

投与群	健康被験者			高齢健康被験者		軽度腎障害被験者		中等度腎障害被験者
イダルシズマブの投与量	2.5 g（N=6）	2.5 g 再投与（N=6）	5 g（N=6）	1 g（N=8）	5 g（N=8）	1 g（N=6）	5 g（N=6）	2.5 g を 2 回投与（N=6）
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	22200 (12.7)	20600 (10.6)	37000 (18.4)	8560 (15.2)	43900 (18.7)	10700 (14.1)	53100 (11.1)	67900 (11.6)
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	8.87 (12.7)	8.24 (10.6)	7.40 (18.4)	8.56 (15.2)	8.79 (18.7)	10.7 (14.1)	10.6 (11.1)	13.6 (11.6)
C_{max} [nmol/L]	15700 (14.3)	14900 (12.0)	25000 (16.9)	5790 (16.4)	28300 (28.9)	6940 (19.4)	32100 (17.4)	25600 (11.6)
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	6.28 (14.3)	5.98 (12.1)	5.00 (16.9)	5.79 (16.4)	5.79 (32.8)	7.59 (30.8)	6.68 (32.8)	10.2 (15.6)
t_{max} [h][1]	0.100 (0.100-0.250)	0.250 (0.250-0.250)	0.100 (0.100-0.250)	0.100 (0.100-0.250)	0.100 (0.100-0.250)	0.250 (0.100-0.250)	0.100 (0.100-0.250)	1.08 (1.08-1.25)
$t_{1/2}$ [h]	8.34 (10.1)	6.67 (5.78)	10.3 (18.9)	5.84 (60.6)	10.8 (15.9)	9.83 (30.8)	9.52 (18.4)	10.1 (11.8)
$t_{1/2,2}$ [h][2]	0.804 (10.6)	0.846 (2.79)	0.779 (11.4)	0.888 (13.5)	0.913 (17.7)	0.904 (16.2)	0.930 (7.63)	1.16 (14.3)
fe_{0-6} [%]	25.8 (32.6)	-	32.1 (60.0)	9.43 (69.0)	39.8 (13.7)	12.4 (46.7)	32.0 (48.9)	30.0 (89.0)
Ae_{0-6} [µmol]	13.5 (32.6)	-	33.5 (60.0)	1.97 (69.0)	41.6 (13.7)	2.60 (46.7)	33.4 (48.9)	31.3 (89.0)
CL [mL/min]	39.3 (12.7)	42.3 (10.6)	47.1 (18.4)	40.7 (15.2)	39.6 (18.7)	32.7 (14.1)	32.8 (11.1)	25.7 (11.6)
V_z [L]	28.4 (17.1)	24.4 (12.3)	41.8 (22.3)	20.6 (53.5)	37.2 (15.6)	27.8 (25.7)	27.1 (9.67)	22.5 (11.5)
Vss [L]	6.61 (11.2)	6.96 (13.0)	8.86 (24.8)	6.39 (23.3)	8.03 (34.0)	6.70 (26.9)	6.34 (12.6)	7.00 (12.4)

‘-’の項目は算出せず
1 t_{max} は中央値及び範囲を表示
2 t1/2,2 = 初期相の半減期
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 11.2.2.1.3: 1，Tables 15.6.2.1: 1～8

b) ダビガトランの薬物動態

非抱合型ダビガトランとグルクロン酸抱合体を合わせた総ダビガトラン血漿中濃度及び総ダビガトランのうちイダルシズマブにも血漿タンパク質にも結合していない非結合型総ダビガトラン血漿中濃度を測定した。

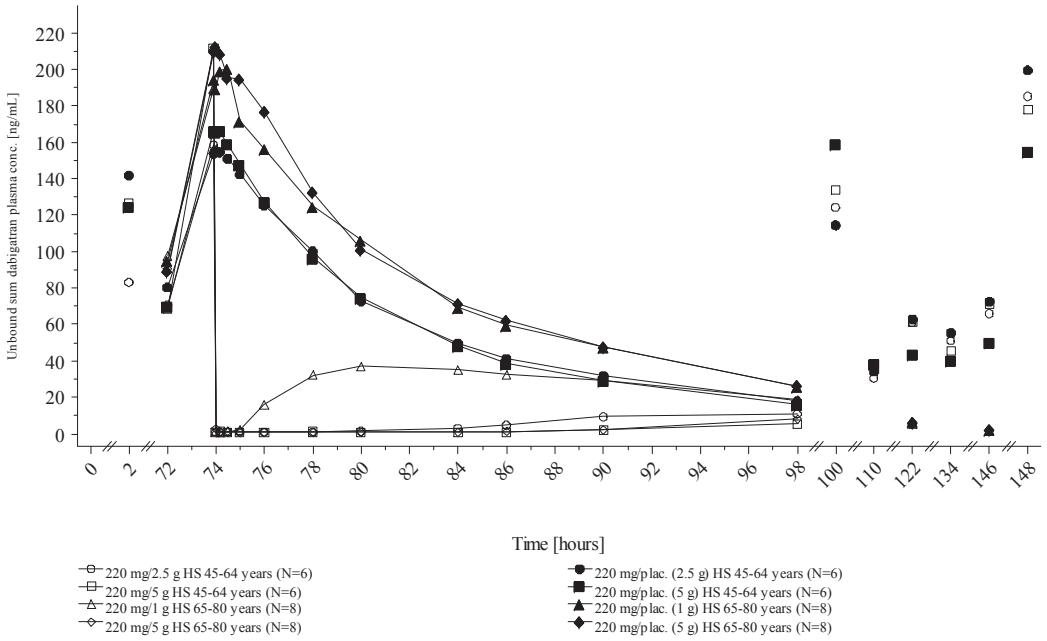
i) 被験者へのダビガトランエテキシラートとして 150 mg 又は 220 mg 1 日 2 回投与の曝露

本試験の被験者へダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩をダビガトランエテキシラートとして 150 mg 又は 220 mg 1 日 2 回投与した際の投与 2 時間後の総ダビガトラン濃度の中央値は，心房細動患者にダビガトランエテキシラートとして 150 mg を 1 日 2 回投与した際の投与 2 時間後の中央値と比べ，同程度又はわずかに高かった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ii) ダビガトランの曝露に対するイダルシズマブの効果

イダルシズマブの投与直後に，総ダビガトランの血漿中濃度は急激に上昇した。一方，非結合型総ダビガトランの血漿中濃度はイダルシズマブの投与直後に定量下限以下又はその付近に急速に低下した（図 1.2: 2 及び図 1.2: 3）。非結合型総ダビガトラン血漿中濃度に対するイダルシズマブの効果は用量依存的に増大した。イダルシズマブ 2.5 g 又は 5 g 投与時の非結合型総ダビガトランの血漿中濃度の幾何平均は観察期間を通じて 11 ng/mL 未満を維持していた。総ダビガトランの尿中排泄率は，プラセボ投与時と比較すると，イダルシズマブ投与 48 時間後まで減少した。しかしながら，48 時間以降の総ダビガトランの尿中排泄率はプラセボと同様であり，排泄の遅延は一時的であることが示唆された。また，イダルシズマブ再投与後の非結合型総ダビガトランの曝露はイダルシズマブ初回投与時と同様であった。総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 1.2: 3，表 1.2: 4 及び表 1.2: 5，表 1.2: 6 に示した。

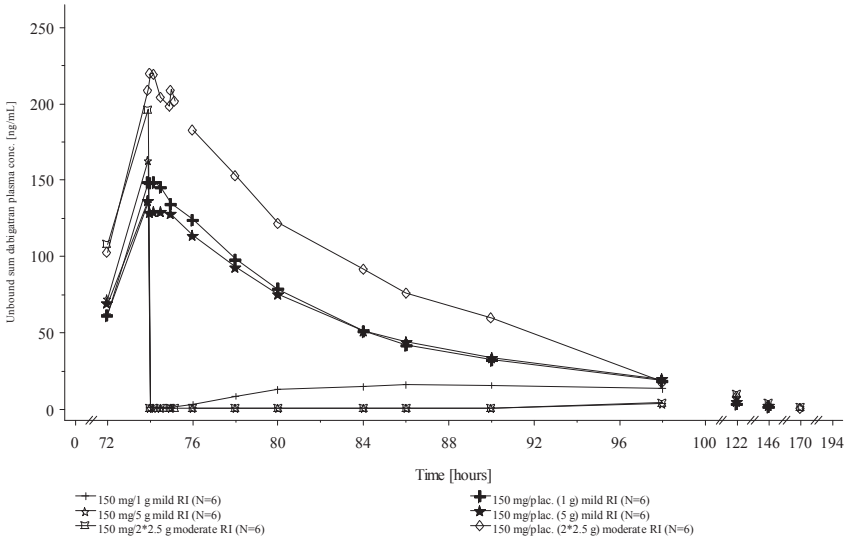


HS：健康被験者

引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 11.2.2.2.1: 4，Figure 15.6.5.3.3: 27，Tables 15.6.1.1.5: 16～17，Tables 15.6.1.1.5: 19～24

図 1.2: 2　健康被験者及び高齢健康被験者へ総ダビガトラン定常状態でイダルシズマブ 1，2.5，5 g 又はプラセボのボーラス静脈内投与時の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均—時間推移

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



mild RI：軽度腎障害を有する被験者，moderate RI：中等度腎障害を有する被験者
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Figure 11.2.2.2.1: 5，Figure 15.6.5.3.3: 29，Tables 15.6.1.1.5: 25～30

図 1.2: 3　軽度及び中等度腎障害被験者へダビガトラン定常状態でイダルシズマブ 1.5 g の単回ボーラス静脈内投与又は 2.5 g の 2 回投与若しくはプラセボ投与時の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の幾何平均—時間推移

表 1.2: 3　45～64 歳の健康被験者及び 65～80 歳の高齢健康被験者の総ダビガトランの薬物動態の要約

	45～64 歳の健康被験者					65～80 歳の高齢健康被験者			
イダルシズマブの投与量	2.5 g 投与群			5 g 投与群		1 g 投与群		5 g 投与群	
	2.5 g（N=6）	プラセボ（N=6）	2.5 g 再投与（N=6）	5 g（N=6）	プラセボ（N=6）	1 g（N=8）	プラセボ（N=8）	5 g（N=8）	プラセボ（N=8）
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	3230 (13.3)	1220 (24.0)	3770 (43.7)	3660 (45.2)	1280 (35.6)	3400 (26.1)	1640 (40.1)	4340 (36.1)	1740 (30.0)
$AUC_{2\text{-}12,ss,norm}$ [ng·h/mL/mg]	19.5 (13.3)	7.40 (24.0)	22.8 (43.7)	22.1 (45.2)	7.74 (35.6)	20.6 (26.1)	9.94 (40.1)	26.3 (36.1)	10.5 (30.0)
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	1080 (19.9)	225 (22.9)	1400 (47.9)	1340 (60.2)	233 (33.4)	1350 (36.7)	283 (43.1)	1500 (40.0)	334 (61.0)
$C_{max,ss,norm}$ [ng/mL/mg]	6.54 (19.9)	1.36 (22.9)	8.46 (47.9)	8.08 (60.2)	1.41 (33.4)	8.14 (36.7)	1.71 (43.1)	9.05 (40.0)	2.02 (61.0)
$C_{pre,ss}$ [ng/mL]	92.2 (18.0)	109 (29.8)	107 (32.2)	95.4 (22.8)	91.6 (29.7)	126 (22.6)	127 (20.1)	120 (35.4)	120 (33.4)
$C_{pre,ss,12}$ [ng/mL]	83.9 (26.4)	92.4 (40.5)	-	82.6 (21.7)	69.7 (50.4)	-	-	-	-
$C_{1.92,ss}$ [ng/mL]	209 (23.4)	210 (21.8)	239 (31.1)	283 (58.2)	219 (27.1)	255 (36.3)	259 (45.1)	281 (39.0)	282 (35.4)
$C_{2,ss,12}$ [ng/mL]	238 (40.6)	260 (53.6)	-	248 (51.6)	204 (57.4)	-	-	-	-

"-"は測定していない
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 11.2.2.2.3: 1，Tables 15.6.2.3: 1～9

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 4 軽度及び中等度腎障害被験者の総ダビガトランの薬物動態の要約

	軽度腎障害被験者				中等度腎障害被験者	
イダルシズマブの投与量	1 g 投与群		5 g 投与群		5 g（2.5 g を 2 回）投与群	
	1 g (N=6)	プラセボ (N=6)	5 g (N=6)	プラセボ (N=6)	2.5 g を 2 回 (N=6)	プラセボ (N=6)
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	2870 (47.7)	1210 (53.5)	3480 (29.6)	1160 (42.8)	5090 (36.4)	1850 (29.2)
$AUC_{2\text{-}12,ss,norm}$ [ng·h/mL/mg]	25.4 (47.7)	10.7 (53.5)	30.8 (29.6)	10.3 (42.8)	45.2 (36.4)	16.4 (29.2)
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	1070 (57.9)	210 (58.8)	1160 (26.4)	199 (44.4)	1620 (37.3)	318 (30.2)
$C_{max,ss,norm}$ [ng/mL/mg]	9.54 (57.9)	1.86 (58.8)	10.3 (26.4)	1.76 (44.4)	14.4 (37.3)	2.82 (30.2)
$C_{pre,ss}$ [ng/mL]	85.2 (31.3)	82.2 (28.4)	96.5 (17.8)	98.1 (25.4)	140 (31.5)	135 (30.2)
$C_{1.92,ss}$ [ng/mL]	192 (59.4)	202 (57.7)	212 (22.5)	195 (40.8)	278 (26.9)	284 (22.2)

引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 11.2.2.2.3: 2, Tables 15.6.2.3: 10～15

表 1.2: 5 45～64 歳の被験者及び 65～80 歳の高齢被験者の非結合型総ダビガトランの薬物動態の要約

	45～64 歳の被験者					65～80 歳の高齢被験者			
イダルシズマブの投与量	2.5 g 投与群			5 g 投与群		1 g 投与群		5 g 投与群	
	2.5 g (N=6)	プラセボ (N=6)	2.5 g（再投与）(N=6)	5 g (N=6)	プラセボ (N=6)	1 g (N=8)	プラセボ (N=8)	5 g (N=8)	プラセボ (N=8)
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	18.5 (75.7)	924 (25.6)	36.0 (125)	10.6 (11.3)	933 (39.2)	284 (66.3)	1220 (40.0)	11.6 (23.8)	1270 (32.8)
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	158 (21.2)	162 (29.6)	170 (38.6)	212 (56.0)	178 (30.7)	189 (37.1)	207 (44.4)	222 (42.1)	220 (38.4)
$C_{max,ss,2}$ [ng/mL]	12.0 (27.8)	-	12.5 (76.7)	5.44 (99.2)	-	40.4 (47.3)	-	9.55 (39.9)	-
$C_{pre,ss}$ [ng/mL]	70.7 (19.2)	80.4 (28.3)	71.9 (38.1)	68.9 (23.0)	69.8 (31.5)	97.6 (18.1)	95.2 (15.1)	90.7 (30.7)	89.4 (35.3)
$t_{max,ss}$ [h][1]	1.85 (1.80-1.87)	1.85 (1.82-2.17)	1.85 (1.82-1.85)	1.85 (1.85-1.85)	2.09 (1.85-3.00)	1.85 (1.82-2.03)	2.09 (1.83-2.50)	1.85 (1.85-2.02)	2.10 (1.85-2.50)
$t_{max,ss,2}$ [h][1,2]	25.9 (12.0-26)	-	14.1 (14.0-26.3)	26.0 (26.0-26.0)	-	8.08 (4.00-18.0)	-	26.0 (18.0-50.0)	-

"-"は測定していない

1 tmax,ss 及び tmax,ss,2 は中央値（最小値—最大値）.

2 tmax,ss,2 は再分布時の tmax

引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 11.2.2.2.3: 3, Tables 15.6.2.5: 1～9

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 6 軽度及び中等度腎障害被験者の非結合型総ダビガトランの薬物動態の要約

	軽度腎障害被験者				中等度腎障害被験者	
イダルシズマブの投与量	1 g 投与群		5 g 投与群		5 g（2.5 g を 2 回）投与群	
	1 g (N=6)	プラセボ (N=6)	5 g (N=6)	プラセボ (N=6)	2.5 g を 2 回 (N=6)	プラセボ (N=6)
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	100 (192)	929 (56.0)	10.0 (0.0828)	876 (40.5)	10.2 (3.95)	1440 (32.3)
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	135 (59.9)	155 (61.6)	163 (23.7)	140 (34.3)	197 (40.1)	231 (35.7)
$C_{max,ss,2}$ [ng/mL]	20.2 (86.1)	-	8.14 (30.3)	-	14.1 (80.8)	-
$C_{pre,ss}$ [ng/mL]	62.7 (31.9)	61.7 (31.6)	72.6 (17.7)	69.1 (18.8)	108 (27.7)	103 (32.3)
$t_{max,ss}$ [h][1]	1.85 (1.85-1.87)	1.86 (1.85-3.00)	1.85 (1.85-1.85)	2.18 (1.85-3.00)	1.85 (1.83-1.90)	2.04 (1.85-2.17)
$t_{max,ss,2}$ [h][1,2]	12.0 (6.00-26.0)	-	50.0 (48.8-50.5)	-	50.0 (26.0-50.0)	-

"-"は測定していない
1 $t_{max,ss}$ 及び $t_{max,ss,2}$ は中央値（最小値—最大値）.
2 $t_{max,ss,2}$ は再分布時の t_{max}
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 11.2.2.2.3: 4，Tables 15.6.2.5: 10～15

(5) 薬力学

a) 薬力学の主要評価項目

薬力学の主解析は dTT 及び ECT の凝固パラメータの値に基づき，それぞれの群の個々の被験者での dTT 又は ECT のいずれか 1 つ以上の検査値がイダルシズマブ投与終了後 10 分以内に ULN 未満に低下するかどうかであった。1321.1 試験及び 1321.2 試験の利用可能なすべてのデータに基づき，非結合型総ダビガトラン濃度と個々の血液凝固パラメータの値との間の PK/PD の関係から，非結合型総ダビガトラン濃度 20 ng/mL に相当する凝固時間を算出し，ULN とした。

dTT 及び ECT のいずれの評価においても，イダルシズマブの投与終了後にすべての被験者でダビガトランによる抗凝固作用の中和が認められた。一方，プラセボ投与後はすべての被験者で中和は示されなかった。薬力学の主要評価項目の結果を表 1.2: 7 に示した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 7 dTT 及び ECT で評価したダビガトランの抗凝固作用の中和を示した被験者数

投与群	中和が認められた被験者数			
	dTT による評価		ECT による評価	
	プラセボ N (%)	イダルシズマブ N (%)	プラセボ N (%)	イダルシズマブ N (%)
イダルシズマブの投与量ごとの結果				
1 g（N=14）	0	14 (100)	0	14 (100)
2.5 g（N=6）	0	6 (100)	0	6 (100)
5 g（N=26）	0	26 (100)	0	26 (100)
対象集団ごとの結果				
45～64 歳の健康被験者（N=12）	0	12 (100)	0	12 (100)
65～80 歳の高齢健康被験者（N=16）	0	16 (100)	0	16 (100)
45～80 歳の軽度腎障害を有する被験者（N=12）	0	12 (100)	0	12 (100)
45～80 歳の中等度腎障害を有する被験者（N=6）	0	6 (100)	0	6 (100)

引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 11.2.3.1: 1，Tables 15.5.1.2.1: 1～2

薬力学の副次解析はそれぞれの群の凝固パラメータの平均値に基づき評価された。迅速な中和はイダルシズマブ投与終了後，直ちに中和が観察された場合と定義した。完全な中和はいずれかの測定時点で平均凝固時間が ULN 未満に低下した場合と定義した。この凝固時間の ULN は PK/PD 相関から算出し，非結合型総ダビガトラン 20 ng/mL に相当する値であった。イダルシズマブ投与終了後に，すべての群で ECT 及び dTT のダビガトランによる凝固時間の延長は迅速かつ完全に回復した。一方，プラセボ投与後は，中和は示されなかった。中和効果の持続時間はイダルシズマブの投与量に依存していた。高齢被験者及び軽度腎障害被験者へのイダルシズマブ 1 g の投与終了直後に完全な中和が観察され，投与終了 2-4 時間後にダビガトランの抗凝固作用の一過的な回復が観察された。イダルシズマブ 1 g は理論的に心房細動患者を対象とした第 III 相試験である RE-LY 試験でダビガトランエテキシラートとして 150 mg を 1 日 2 回投与した心房細動患者のダビガトラン体内総量モル量の半分に相当する。イダルシズマブ 2.5 g 及び 5 g の投与では，イダルシズマブ投与終了後，少なくとも 24 時間はダビガトランの抗凝固作用の中和効果は維持されていた。中和効果の持続時間の結果を表 1.2: 8 に示した。ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果に性別，年齢，腎機能の影響はないと考えられた。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.2: 8 イダルシズマブ投与後のダビガトランの抗凝固作用の中和の持続時間

投与群	イダルシズマブ投与後の完全な中和の持続時間	
	dTT による評価	ECT による評価
45～64 歳の健康被験者		
イダルシズマブ 2.5 g	24 時間 [a]	24 時間 [a]
イダルシズマブ 2.5 g 再投与	4 時間	24 時間
イダルシズマブ 5 g	24 時間 [a]	24 時間 [a]
65～80 歳の高齢健康被験者		
イダルシズマブ 1 g	1 時間	1 時間
イダルシズマブ 5 g	全観察期間	全観察期間
45～80 歳の軽度腎障害被験者		
イダルシズマブ 1 g	2 時間	2 時間
イダルシズマブ 5 g	全観察期間	全観察期間
45～80 歳の中等度腎障害被験者		
イダルシズマブ 2.5 g を 2 回投与	全観察期間	全観察期間

a イダルシズマブ投与終了 24 時間後にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を再投与した。
引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 11.4.2: 1，Tables 15.5.1.3.3: 1～9，Tables 15.5.1.3.3: 10～17

b) イダルシズマブの再投与

2 期目の終了約 2 カ月後にイダルシズマブを再投与したときの dTT，ECT，aPTT，TT 及び ACT の評価による中和効果は，初回のイダルシズマブ投与時の中和効果と違いはなかった。

c) ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の再投与

健康被験者へのプラセボ又はイダルシズマブの投与終了 24 時間後に，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を再投与したときのダビガトランのトラフ値及び再投与 2 時間後の dTT，ECT，aPTT 及び TT のベースライン値に対する比はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与時の値と大きく変わらなかった。

(6) 安全性（MedDRA Version 17.0 を使用）

安全性のデータはイダルシズマブ又はプラセボが 1 回以上投与されたすべての被験者 46 例を解析対象とした。有害事象の集計にあたり，治験薬投与開始前（Visit 1）をスクリーニング期間，最初の治験薬投与開始時（Visit 2）から試験終了時（Visit 5）までを治験薬投与期間，試験終了時から追跡期間の最終 Visit まで（最初の治験薬投与開始時から約 3 カ月後まで）をフォローアップ期間とした。治験薬投与期間はダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の前投与期間（1～4 日目のイダルシズマブ又はプラセボ投与開始前まで）とイダルシズマブ又はプラセボの投与後期間（4 日目のイダルシズマブ又はプラセボ投与開始以降）とに分けて集計した。

a) 有害事象

試験全体では，被験者 46 名中 31 名（67.4%）で有害事象が報告された。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の前投与中に有害事象を発現した被験者の割合（第 I 期及び第 II 期の結果を併合）はイダルシズマブ又はプラセボ投与時と比較すると高く，被験者 46 名中 21 名（45.7%）で有害事象が報告された。イダルシズマブ及びプラセボ投与時に有害事象が発現した被験者の割合は同等であり，イダルシズマブ投与中では被験者 46 名中 14 名（30.4%），プラセボ投与中では

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

46 名中 12 名（26.1%）で有害事象が発現した。治験薬投与期間中に発現した有害事象の頻度を表 1.2: 9 に示した。治療期間中及びフォローアップ期間中に治験責任医師によって治験薬との因果関係ありと判定された有害事象が被験者 46 名中 6 名（13.0%）で報告された。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の前投与期間では，46 名中 2 名（4.3%）で鼻出血を発現した。イダルシズマブが投与された被験者 46 名中，イダルシズマブ 5 g が投与された軽度腎障害被験者 2 名（4.3%）の有害事象が治験責任医師によって治験薬との因果関係があると判定され，1 名は鼻出血及び変色便，もう 1 名は注射部位血腫を発現した。また，プラセボの投与後に，被験者 46 名中 3 名（6.5%）の有害事象が治験薬との因果関係がありと判定され，その内訳はイダルシズマブ 2.5 g が投与された健康被験者（45-64 歳）1 名で斑状出血，イダルシズマブ 5 g が投与された中等度腎障害被験者 1 名で注入に伴う反応，イダルシズマブ 5 g が投与された軽度腎障害被験者 1 名で歯肉出血及び注射部位血腫を発現した。

死亡，重篤な有害事象，高度の有害事象，ICH E3 に定義された重要な有害事象，治験実施計画書で定義した重要な有害事象及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与中に最も多く報告された有害事象は頭痛，次いで悪心であり，それぞれ 46 名中 7 名（15.2%），46 名中 4 名（8.7%）で報告された。イダルシズマブ投与中に最も多く報告された有害事象は頭痛であり，46 名中 4 名（8.7%）で報告された。その他のイダルシズマブ投与中の有害事象及びプラセボ投与中の有害事象のすべては基本語レベルで 1 名ずつ報告された。また，免疫反応に基づく有害事象はみられなかった。本試験で報告された有害事象はすべて軽度であった。

表 1.2: 9 治験薬投与期間中に発現した有害事象の発現頻度

	ダビガトランエテキシラートの前投与期間	イダルシズマブの投与後期間	プラセボの投与後期間	計
被験者数（%）	46 (100)	46 (100)	46 (100)	46 (100)
有害事象を発現した被験者数(%)	21 (45.7)	14 (30.4)	12 (26.1)	31 (67.4)
治験薬と因果関係がありと判定された有害事象が発現した被験者数(%)	2 (4.3)	2 (4.3)	3 (6.5)	6 (13.0)

引用元：CTD 5.3.4.1-02_1321.2 試験_Table 12.1.1: 1，Table 15.3.1: 3

b) 臨床検査，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図及び局所忍容性

身体所見，バイタルサイン及び 12 誘導心電図で臨床的に問題となる所見は報告されなかった。臨床検査については低分子量蛋白質及び尿蛋白がイダルシズマブの用量依存的に増加したが，イダルシズマブ投与後 24 時間以内に正常範囲内に回復した。これは，低分子量蛋白が尿細管で再吸収される機構が飽和したことによると示唆された。このほかには臨床的に問題となる臨床検査値の変化はなかった。局所忍容性は良好であり，被験者 46 名中 1 名に注入部位腫脹が報告されたのみであった。

c) 抗薬物抗体（抗イダルシズマブ抗体）

イダルシズマブ又はプラセボ投与前に，被験者 46 名でイダルシズマブに対し交差反応を示す抗体は検出されなかった。イダルシズマブの投与後のいずれかの時点で 1 回以上抗体陽性であった

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

被験者は 46 名中 6 名で認められた。そのうち 1 名はイダルシズマブ投与後の 1 度のみ抗体陽性であり，一過的に抗イダルシズマブ抗体反応が観察された。2 名の被験者は最終の採血ポイントであった 3 カ月時点のフォローアップ調査時でのみ抗体が陽性であり，持続性であることが疑われた。残りの 3 名の被験者は 1 カ月及び 3 カ月時点の追跡調査時の 2 度抗体陽性で持続的な陽性反応を示した。3 カ月時点の追跡調査以降は採血されていないため，3 カ月以降の持続性の反応の評価は実施されていない。イダルシズマブ投与後に産生した抗イダルシズマブ抗体は 2 名を除いてイダルシズマブの C 端側に対する抗体であると推定された。1 名の被験者はイダルシズマブの可変領域に対する抗体であった。残りの 1 名の被験者で検出された抗イダルシズマブ抗体の特異性は不明であった。

(7) まとめ

本試験では，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩前投与後にイダルシズマブ 1，2.5 及び 5 g の 5 分間単回投与又はイダルシズマブ 2.5 g の 5 分間投与を 1 時間間隔で 2 回行った。また，イダルシズマブ 2.5 g が投与された 45～64 歳の健康被験者にはイダルシズマブ投与 24 時間後にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩が再投与され，2 期目の終了から約 2 カ月後にイダルシズマブ 2.5 g が再投与された。

本試験の安全性主要評価項目である治験薬と因果関係のある有害事象は被験者 46 名中 6 名で観察された。治験薬の投与量と有害事象の発現割合に関連はみられなかった。プラセボ投与後とイダルシズマブ投与後の有害事象に臨床的に問題となる違いはなく，性別の違い，及び腎機能の程度の違いによる差もみられなかった。本試験で観察された有害事象のすべては軽度であった。イダルシズマブ投与中に観察された有害事象のプロファイルで予測できない安全性の問題はなく，臨床的に問題となる安全性の事象は示されなかった。したがって，イダルシズマブの投与は安全で，免疫原性は低いレベルであることが示された。

イダルシズマブの投与終了直後に，すべての被験者で dTT 及び ECT で評価された凝固パラメータでダビガトランによる抗凝固作用の中和が示された。一方，プラセボ投与ではいずれの被験者においても投与後 10 分以内の中和は示されなかった。

中和効果の持続時間はイダルシズマブの投与量に依存的であった。イダルシズマブ 5 g の投与後に迅速，完全かつ持続的な中和が観察された。凝固パラメータ値はイダルシズマブ 2.5 g 及び 5 g の投与で同様の結果であったことから，イダルシズマブ 5 g の投与は十分な完全中和用量（overwhelming dose）であると考えられた。軽度及び中等度の腎障害被験者では，健康被験者と比べ，イダルシズマブのクリアランスが減少した。ダビガトランによる抗凝固作用の中和効果は腎機能，年齢及び性別による影響を受けなかった。イダルシズマブの初回投与と約 2 カ月後の再投与で中和効果に違いはみられなかった。

本試験の被験者の総ダビガトラン血漿中濃度の曝露の中央値は心房細動患者にダビガトランエテキシラートとして 150 mg を 1 日 2 回投与した場合と同等あるいはわずかに高い濃度であった。イダルシズマブを投与して C_{max} に到達後，イダルシズマブの血漿中濃度は速やかに低下し，短い初期半減期を示した。さらに，健康被験者の薬力学及び薬物動態の評価より，イダルシズマブの

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

投与 24 時間後に, ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の再投与によりダビガトランの抗凝固作用が得られることが示された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.3 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 1321.5

Randomised, double-blind within dose groups, placebo-controlled Phase I trial in healthy Japanese male volunteers to investigate safety, tolerability and pharmacokinetics of different doses of BI 655075 (part 1) and to explore the effective dose of BI 655075 to reverse dabigatran anticoagulant activity (part 2). [CTD 5.3.4.1-03]

1) 試験方法

試験方法の概略を表 1.3: 1 に示した。

表 1.3: 1 試験方法の概略

目的	日本人健康男性を対象としたイダルシズマブの単独静脈内投与（Part 1）及びダビガトランの定常状態（Part 2）での安全性及び忍容性の検討，イダルシズマブの薬物動態及びダビガトランの薬物動態（PK）／薬力学（PD）パラメータに対するイダルシズマブの異なる用量を投与した効果の検討
試験デザイン	Part 1（イダルシズマブ単独投与）及び Part 2（ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与）の 2 パートからなるランダム化，二重盲検（用量群内），群漸増法，プラセボ対照，単回投与試験
対象	20～45 歳までの日本人健康男性
試験薬剤	イダルシズマブ注射剤（濃度 50 mg/mL 注射用液剤［2500 mg/50 mL/バイアル］） プラセボ注射剤（濃度 0.9%の塩化ナトリウムの注射用液剤［100 mL］） ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセル（ダビガトランエテキシラートとして 110 mg 含有のカプセル）（ダビガトランの定常状態とするため，Part 2 でのみ投与［非治験薬］。）
目標症例数	合計 80 名 Part 1：32 名（4 用量群×8 名［6 名：イダルシズマブ，2 名：プラセボ］） Part 2：48 名（4 用量群×12 名［9 名：イダルシズマブ，3 名：プラセボ］）
投与方法 投与期間	Part 1 （イダルシズマブ単独投与，用量群 1～4）： 下に示す用量群 1～4 の各用量群にランダム化割付けされた被験者に，イダルシズマブとして 1 g，2 g 及び 4 g 又はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与，若しくはイダルシズマブとして 8 g 又はプラセボを 1 時間持続静脈内投与した。イダルシズマブ注射剤及びプラセボ注射剤は希釈せず輸液バックに充填し，輸液ポンプを使用して投与した。なお，これらは少なくとも 8 時間の絶食後に投与した。また，水分の摂取を投与 1 時間前から投与 4 時間後までは約 500 mL，投与 4 時間後から投与 24 時間後までは 3000 mL に制限した。

Part 1：32 名（4 用量群×8 名［6 名：イダルシズマブ，2 名：プラセボ］）	
用量群 1	イダルシズマブとして 1 g 又はプラセボ （注射用液剤としては 20 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与）
用量群 2	イダルシズマブとして 2 g 又はプラセボ （注射用液剤としては 40 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与）
用量群 3	イダルシズマブとして 4 g 又はプラセボ （注射用液剤としては 80 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与）
用量群 4	イダルシズマブとして 8 g 又はプラセボ （注射用液剤としては 160 mL を 1 時間持続静脈内投与）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 1 試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><td>投与方法
投与期間
（続き）</td><td>
Part 2（ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与，用量群 5～8）：
下に示すように治験薬投与期間は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の単独投与及びその後のウォッシュアウト並びにダビガトランの定常状態でのイダルシズマブ投与の投与計画からなる。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の単独投与では，治験薬投与期間の 1～3 日目の 3 日間にダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg を 1 日 2 回経口投与し，4 日目は 1 回のみ経口投与した。その後 5～7 日目で 3 日間のウォッシュアウトを行った。ダビガトラン定常状態でのイダルシズマブ投与は，再び 8～10 日目の 3 日間にダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg を 1 日 2 回経口投与し，11 日目に 1 回のみ経口投与した約 2 時間後（ダビガトランの t_{max} 付近）に，用量群 5～8 の各用量群にランダム化割付けされた被験者に，イダルシズマブとして 1 g，2 g 及び 4 g 又はプラセボを 5 分間ボーラス静脈内投与，若しくはイダルシズマブとして 2.5 g 又はプラセボを 15 分間隔で 2 回 5 分間ボーラス静脈内投与した。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセルは，朝は少なくとも 8 時間，夕方は少なくとも 2 時間の絶食後に約 240 mL の水とともに投与した。また，水分の摂取を 4 日目及び 11 日目のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与 1 時間前から投与 4 時間後までは 240 mL，投与 4 時間後から投与 24 時間後までは 3000 mL に制限した。イダルシズマブ注射剤及びプラセボ注射剤は Part 1 と同様に投与した。
<table>
<tr><td colspan="5">Part 2：48 名（4 用量群×12 名［9 名：イダルシズマブ，3 名：プラセボ］）</td></tr>
<tr><td colspan="5">治験薬投与期間：</td></tr>
<tr><td colspan="2">1～4 日目</td><td>5～7 日目</td><td colspan="2">8～11 日目</td></tr>
<tr><td colspan="2">ダビガトランエテキシラートの単独投与</td><td rowspan="6">ウォッシュアウト</td><td colspan="2">ダビガトランの定常状態でのイダルシズマブ投与</td></tr>
<tr><td rowspan="5">1～3 日目：1 回 220 mg を 1 日 2 回経口投与
4 日目：　220 mg を 1 回経口投与</td><td rowspan="5">8～10 日目：ダビガトランエテキシラートとして 1 回 220 mg を 1 日 2 回経口投与</td><td colspan="2">11 日目：ダビガトランエテキシラートとして 220 mg を 1 回経口投与，投与約 2 時間後に下のいずれかの用量群を投与</td></tr>
<tr><td>用量群 5</td><td>イダルシズマブとして 1 g 又はプラセボ（注射用液剤としては 20 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与）</td></tr>
<tr><td>用量群 6</td><td>イダルシズマブとして 2 g 又はプラセボ（注射用液剤としては 40 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与）</td></tr>
<tr><td>用量群 7</td><td>イダルシズマブとして 4 g 又はプラセボ（注射用液剤としては 80 mL を 5 分間ボーラス静脈内投与）</td></tr>
<tr><td>用量群 8</td><td>イダルシズマブとして 2.5 g 又はプラセボを 15 分間隔で 2 回（注射用液剤としては 50 mL を 2 回 5 分間ボーラス静脈内投与［イダルシズマブとして計 5 g］）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 1 試験方法の概略（続き）

観察項目
観察時期

Part 1 （イダルシズマブ単独投与，用量群 1～4）の主な観察項目及び観察時期：

治験期間	Scr.	治験薬投与期間					EOS	フォローアップ期間	
								FU1	FU2
Visit	1	2					3	4	5
日数（イダルシズマブ投与開始日を基準）	-28～-2	-1	1	2	3	4	6～14	29～35	92～98
同意取得	X								
選択／除外基準	X		X						
ランダム割付け			X						
イダルシズマブ投与（用量群 1～4）			X						
バイタルサイン（血圧，脈拍数及び体温）	X		X	X	X	X	X		
12 誘導心電図	X		X	X	X	X	X		
酸素分圧測定			X						
臨床検査（血液学的検査，生化学検査，血液凝固検査及び尿検査等）	X	X	X	X	X	X	X		
身体所見（局所忍容性を含む*）	X	X	X	X	X	X	X		
薬力学用採血（Scr.は用量群 1～4，治験薬投与期間は用量群 3～4 のみ実施）	X		X						
薬物動態用採血			X	X	X				
薬物動態用蓄尿			<----------				>		
抗イダルシズマブ抗体／サイトカイン			X	X			X	X	X
有害事象／併用薬	<----------								>

Scr.：スクリーニング／導入期間，EOS：試験終了，FU1：追跡調査 1，FU2：追跡調査 2
*4 日目及び EOS で実施

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 1 試験方法の概略（続き）

観察項目
観察時期
（続き）

Part 1 （イダルシズマブ単独投与）の治験薬投与期間の薬力学用及び薬物動態用採血時点並びに蓄尿期間：

治験薬投与期間 日数	薬力学用採血（用量群 3〜4 のみ）	薬物動態用採血		薬物動態用蓄尿期間	
		用量群 1〜3（5 分間ボーラス静脈内投与）	用量群 4（1 時間持続静脈内投与）	用量群 1〜3（5 分間ボーラス静脈内投与）	用量群 4（1 時間持続静脈内投与）
	採血時点又は蓄尿期間（イダルシズマブ投与終了時を基準に表示）				
1	投与前 15 分後 4 時間後 （ETP のみ） 8 時間後 （ETP のみ）	投与前 投与終了直後 2 分後 5 分後 10 分後 15 分後 30 分後 45 分後 1 時間後 1 時間 30 分後 2 時間後 2 時間 30 分後 3 時間後 4 時間後 6 時間後 8 時間後 10 時間後 12 時間後	投与前 投与終了 30 分前 投与終了直後 2 分後 5 分後 10 分後 15 分後 30 分後 45 分後 1 時間後 1 時間 30 分後 2 時間後 3 時間後 4 時間後 6 時間後 8 時間後 12 時間後	投与前 -5 分〜4 時間 4〜8 時間 8〜12 時間 12〜24 時間 24〜48 時間 48〜72 時間	投与前 -1〜6 時間 6〜12 時間 12〜24 時間 24〜48 時間 48〜72 時間
2	—	16 時間後 24 時間後	16 時間後 24 時間後		
3	—	48 時間後	48 時間後		
4	—	—	—		

薬力学の評価項目：
血液凝固パラメータである希釈トロンビン時間（dTT，Hemoclot 法による第 IIa 因子阻害），トロンビン時間（TT），活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT），エカリン凝固時間（ECT）及び活性化凝固時間（ACT）を評価した。また，内因性トロンビン生成能（ETP）も調査した。なお，可能な限り，Part 1 の薬物動態用の血漿検体の残りを D ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）の測定に使用した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 1 試験方法の概略（続き）

観察項目
観察時期
（続き）

Part 2（ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与，用量群 5～8）の主な観察項目及び観察時期：

治験期間	Scr.	治験薬投与期間									EOS	フォローアップ期間	
												FU1	FU2
Visit	1	2									3	4	5
日数（ダビガトランエテキシラート投与開始日を基準）	-28～-2	-1	1～3	4	5～7	8～10	11	12	13	14	16～24	39～45	102 108 ～
同意取得	X												
選択／除外基準	X		X				X						
ランダム割付け							X						
ダビガトランエテキシラート投与			X	X		X	X						
イダルシズマブ投与（用量群 5～8）							X						
バイタルサイン（血圧，脈拍数及び体温）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
12 誘導心電図	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
酸素分圧測定							X						
臨床検査（血液学的検査，生化学検査，血液凝固検査及び尿検査等）	X	X		X		X	X	X	X	X	X		
身体所見（局所忍容性を含む*）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
薬力学用採血		X	X	X	X		X	X	X	X			
薬物動態用採血（ダビガトラン）			X	X	X		X	X	X	X			
薬物動態用採血（イダルシズマブ）							X	X	X	X			
薬物動態用蓄尿			X	X	X		X	X	X	X			
抗イダルシズマブ抗体／サイトカイン			X				X	X			X	X	X
有害事象／併用薬	<----------												---------->

Scr.：スクリーニング／導入期間，EOS：試験終了，FU1：追跡調査 1，FU2：追跡調査 2
*11 日目，14 日目及び EOS で実施

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 1 試験方法の概略（続き）

観察項目
観察時期
（続き）

Part 2 （ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与）の治験薬投与期間の薬力学用採血時点：

	日数	薬力学用採血	
		用量群 5～7 （5 分間ボーラス静脈内投与）	用量群 8（15 分間隔で 2 回 5 分間ボーラス静脈内投与）
		採血時点（最初のダビガトランエテキシラート投与開始時を基準に表示）	
治験薬投与期間	-1	投与前	投与前
	1	投与前（ETP も含む）	投与前（ETP も含む）
	2	—	—
	3	—	投与 48 時間後 60 時間後
	4	投与 72 時間後 73 時間後 74 時間後 74 時間 30 分後（ETP も含む） 75 時間後 76 時間後 78 時間後（ETP も含む） 80 時間後 82 時間後 84 時間後	72 時間後 74 時間 30 分後（ETP も含む） 78 時間後（ETP も含む） 84 時間後
	5	90 時間後 98 時間後	98 時間後
	6	122 時間後	122 時間後
	7	146 時間後	146 時間後
	8～10	—	—
	11	240 時間後 241 時間後 241 時間 55 分後 242 時間後 242 時間 5 分後 242 時間 10 分後 242 時間 30 分後（ETP も含む） 243 時間後 244 時間後 246 時間後（ETP も含む） 248 時間後 250 時間後 252 時間後 254 時間後	240 時間後 241 時間後 241 時間 55 分後 242 時間後 242 時間 5 分後 242 時間 15 分後 242 時間 20 分後 242 時間 30 分後（ETP のみ） 243 時間 20 分後 244 時間後 246 時間後（ETP も含む） 248 時間後 252 時間後 254 時間後
	12	258 時間後 266 時間後	266 時間後
	13	290 時間後	290 時間後
	14	314 時間後	314 時間後

3 日目の投与 48 時間後及び 60 時間後，4 日目の投与 72 時間後，11 日目の 240 時間後，241 時間 55 分後及び 242 時間 15 分後は各々その時点のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩又はイダルシズマブの投与前に採血

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 1 試験方法の概略（続き）

観察項目
観察時期
（続き）

Part 2 （ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ投与）の治験薬投与期間の薬物動態用採血時点及び蓄尿期間：

	日数	薬物動態用採血（ダビガトラン）		薬物動態用採血（イダルシズマブ）		薬物動態用蓄尿期間
		用量群 5～7	用量群 8	用量群 5～7	用量群 8	
		採血時点（最初のダビガトランエテキシラート投与開始時を基準に表示） 蓄尿期間（最初のダビガトランエテキシラート投与開始時，4 日目のダビガトランエテキシラート投与開始時又は 11 日目のイダルシズマブ投与終了時［用量群 8 では初回のイダルシズマブ投与終了時］を基準に表示）				
治験薬投与期間	-1	－	－	－	－	－
	1	投与前	投与前	－	－	投与前
	2～3	－	－	－	－	－
	4	投与 72 時間後 73 時間後 74 時間後 74 時間 30 分後 75 時間後 76 時間後 78 時間後 80 時間後 82 時間後 84 時間後	投与 72 時間後 73 時間後 74 時間後 74 時間 30 分後 75 時間後 76 時間後 78 時間後 80 時間後 84 時間後	－	－	投与後～2 時間 2～6 時間 6～10 時間 [a] 10～12 時間 [a] 12～14 時間 14～26 時間 26～50 時間 50～74 時間
	5	90 時間後 98 時間後	90 時間後 98 時間後	－	－	
	6	122 時間後	122 時間後	－	－	
	7	146 時間後	146 時間後	－	－	
	8～10	－	－	－	－	－
	11	240 時間後 241 時間後 241 時間 55 分後 242 時間後 242 時間 10 分後 242 時間 30 分後 243 時間後 244 時間後 246 時間後 248 時間後 250 時間後 252 時間後 254 時間後	240 時間後 241 時間後 241 時間 55 分後 242 時間後 242 時間 5 分後 242 時間 15 分後 242 時間 20 分後 243 時間 20 分後 244 時間後 246 時間後 248 時間後 252 時間後 254 時間後	241 時間 55 分後 242 時間後 242 時間 2 分後 242 時間 5 分後 242 時間 10 分後 242 時間 15 分後 242 時間 30 分後 242 時間 45 分後 243 時間後 243 時間 30 分後 244 時間後 244 時間 30 分後 245 時間後 246 時間後 248 時間後 250 時間後 252 時間後 254 時間後	241 時間 55 分後 242 時間後 242 時間 5 分後 242 時間 15 分後 242 時間 20 分後 242 時間 22 分後 242 時間 30 分後 242 時間 50 分後 243 時間 20 分後 244 時間後 245 時間後 246 時間後 248 時間後 252 時間後 254 時間後	-2 時間～-5 分 -5 分～4 時間 4～8 時間 [b] 8～10 時間 [b] 10～12 時間 12～24 時間 24～48 時間 48～72 時間
	12	258 時間後 266 時間後	266 時間後	258 時間後 266 時間後	266 時間後	
	13	290 時間後	290 時間後	290 時間後	290 時間後	
	14	314 時間後	314 時間後	－	314 時間後	

4 日目の 72 時間後，11 日目の 240 時間後，241 時間 55 分後及び 242 時間 15 分後は各々その時点のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩又はイダルシズマブの投与前に採血

a 用量群 8 では 6～12 時間で 1 つの期間

b 用量群 8 では 4～10 時間で 1 つの期間

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 1 試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準	主要評価項目： 主要評価項目は安全性及び忍容性であり，イダルシズマブ単独投与時（Part 1）又はダビガトランの定常状態でのイダルシズマブ投与時（Part 2）に治験薬との因果関係がありと判定された有害事象が発現した被験者数（%）にて評価することであった。 副次評価項目： 次の薬物動態（PK）パラメータを副次評価項目とした。 Part 1 及び Part 2（用量群 1～8） イダルシズマブの C_{max}（最高血漿中濃度），$AUC_{0-\infty}$（投与後から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積）及び Ae_{0-72}（投与後から投与後 72 時間までの尿中排泄量）（用量群 4 のみ Ae_{0-73}） Part 2（用量群 5～8） 4 日目及び 11 日目の総ダビガトラン の Ae_{0-74} 4 日目及び 11 日目の非結合型総ダビガトランの AUC_{2-12} 次の薬力学（PD）パラメータを副次評価項目とした。 Part 2（用量群 5～8） 4 日目及び 11 日目の dTT の $AUEC_{2-12}$（投与後 2 時間から 12 時間までの効果曲線下面積） 上記以外の PK 及び PD パラメータはその他のパラメータとし，適切かつ可能な場合に検討した。 安全性の評価項目： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，生化学検査，尿検査，血液凝固検査，抗薬物抗体及びサイトカイン），バイタルサイン，12 誘導心電図及び局所忍容性を評価した。
解析方法	薬力学，薬物動態及び安全性の評価項目は記述統計を用いて算出した。 イダルシズマブの用量比例性は回帰モデルを用いて傾きの 95%信頼区間を算出した。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]（日本）
治験実施期間	2014 年 1 月 10 日～2014 年 8 月 10 日

2) 試験結果

(1) 治験対象

Part 1 では，被験者 32 名が各用量群内でプラセボ又はイダルシズマブの単回投与（5 分間ボーラス静脈内投与又は 1 時間持続静脈内投与）に 8 名ずつランダム化割付けされた。イダルシズマブ 1 g，2 g 及び 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与，若しくはイダルシズマブ 8 g を 1 時間持続静脈内投与した。Part 1 の被験者 32 名は全員アジア人（日本人）であり，年齢，体重及び BMI の平均値（標準偏差）はそれぞれ 30.5（8.5）歳，65.2（7.0）kg，22.07 (1.88) kg/m^2 であった。喫煙者は 7 名（21.9%），非喫煙者は 17 名（53.1%），元喫煙者は 8 名（25.0%）であった。非飲酒者は 14 名（43.8%），治験結果に影響を及ぼさない程度の飲酒者は 18 名（56.3%）であった。

Part 2 では，被験者 49 名が本試験の参加に同意した。そのうち被験者 48 名が各用量群内でプラセボ又はイダルシズマブ 1 g，2 g 及び 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与，若しくはイダルシズマブ 2.5 g 又はプラセボを 15 分間隔で 2 回 5 分間ボーラス静脈内投与に 12 名ずつランダム化割付けされた。被験者 1 名は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与後に有害事象が発現したため，プラセボ又はイダルシズマブにランダム化割付けされなかった。Part 2 の被験者 48 名は全員アジア人（日本人）であり，年齢，体重及び BMI の平均値（標準偏差）はそれぞれ 25.1

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（3.1）歳，61.4（6.5）kg，21.15 (1.72) kg/m^2 であった。喫煙者は 12 名（25.0%），非喫煙者は 30 名（62.5%），元喫煙者は 6 名（12.5%）であった。非飲酒者は 22 名（45.8%），治験結果に影響を及ぼさない程度の飲酒者は 26 名（54.2%）であった。治験実施計画書からの重大な逸脱例はなかった。

(2) 主要評価項目

本試験の主要評価項目は治験責任医師によって治験薬との因果関係がありと判定された有害事象が発現した被験者数（%）であった。試験全体で，被験者 60 名にイダルシズマブが投与されたが，本試験の主要評価項目である治験責任医師によって治験薬との因果関係がありと判定された有害事象が発現した被験者は報告されなかった。有害事象の詳細は(6)-a)有害事象の項に記載した。

(3) 副次評価項目

副次評価項目の結果は，(4)薬物動態，(5)薬力学の項を参照。

(4) 薬物動態

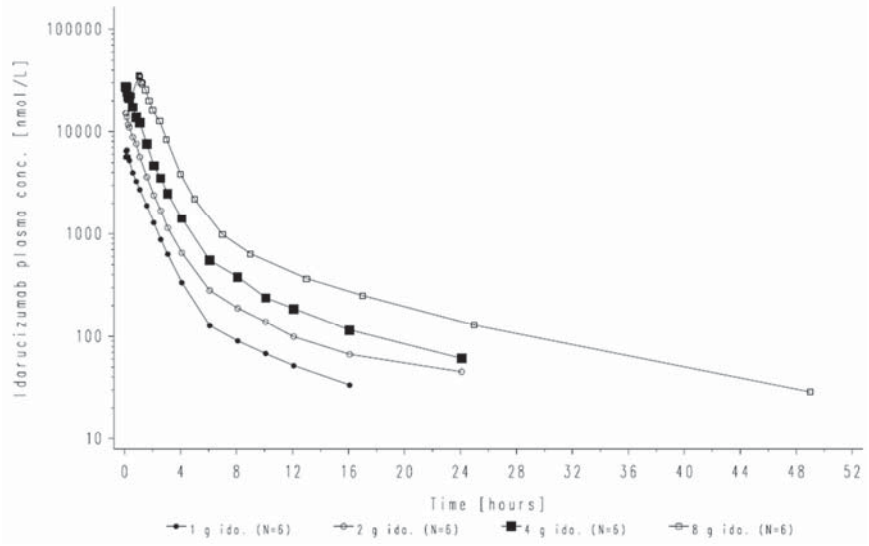
a) イダルシズマブの薬物動態

Part 1 では，イダルシズマブの血漿中濃度はイダルシズマブの単回静脈内投与の終了付近に C_{max} に到達し，少なくとも 2 相性の消失を示した（図 1.3: 1）。イダルシズマブの曝露(AUC 及び C_{max})は，用量に比例して上昇した。$AUC_{0-\infty}$は 9150 nmol•h/L から 76800 nmol•h/L に上昇した。AUC 及び C_{max} の幾何変動係数（gCV［%］）は，それぞれ 14.4～17.8%，6.88～14.3%であり，個体間変動は小さかった。イダルシズマブの初期相の $t_{1/2,2}$ の幾何平均は 0.629～1.04 時間，終末相の $t_{1/2}$ は 6.38～10.3 時間と短く，用量に依存しなかった。定常状態での分布容積（Vss）の幾何平均は，検討した用量範囲内で約 6～7 L と一定で，イダルシズマブの分布は主に血液コンパートメントに限局することが示唆された。総血漿クリアランスは，36～38 mL/min と一定であった。イダルシズマブ 1～8 g の投与後，尿中排泄量（Ae_{0-72}）は用量依存的に上昇した（1.5～69.1 μmol）。また，尿中排泄率（fe_{0-72}）もイダルシズマブの用量依存的に上昇し（7～41%），イダルシズマブの腎での再吸収過程の飽和の可能性が示唆された。腎クリアランスは用量とともに上昇し，3.32～16.7 mL/min であった。

Part 2 では，ダビガトランの定常状態でイダルシズマブ 1 g，2 g 及び 4 g を単回 5 分間ボーラス静脈内投与，2.5 g を 15 分間隔で 2 回 5 分間ボーラス静脈内投与した（図 1.3: 2）。イダルシズマブの曝露は Part 1 と比較して同程度あるいはわずかに低かったものの，$t_{1/2}$，V_{ss}，クリアランスに違いはなかった。イダルシズマブの $AUC_{0-\infty}$は用量に比例して増加した。イダルシズマブ 1～4 g を単回投与及び 2.5 g を 15 分間隔で 2 回（計 5 g）投与後，$AUC_{0-\infty}$は 8590 nmol•h/L から 43300 nmol•h/L に上昇した。$AUC_{0-\infty}$の個体間変動は小～中等度，gCV（%）は，8.25～18.5%であった。ダビガトランの定常状態でのイダルシズマブの尿中排泄率 (fe) 及び腎クリアランス (CL_R) はイダルシズマブ 1～4 g の投与の場合，イダルシズマブ単独投与時と比較すると，約 2～3 倍に上昇した。 一方，ダビガトランの定常状態でのイダルシズマブを 15 分間隔で 2 回投与時のイダ

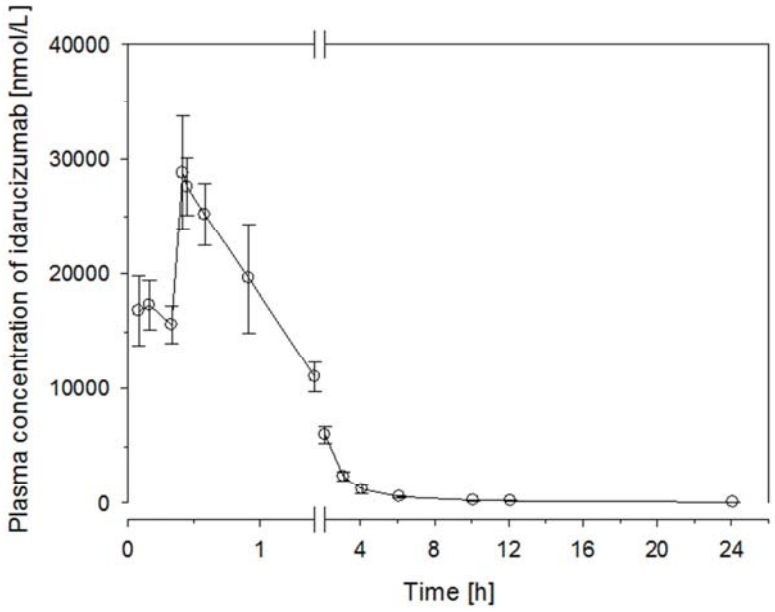
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ルシズマブの尿中排泄率（fe）及び腎クリアランス（CL_R）は，イダルシズマブ 8 g の単独投与時と変わらなかった。イダルシズマブ単独投与及びダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与後のイダルシズマブの薬物動態パラメータを表 1.3: 2 に示した。



ida，idarucizumab：イダルシズマブ
引用元： CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Figure 11.2.2.1.1: 1，Figure 15.6.5.3.12: 2

図 1.3: 1 イダルシズマブ 1～4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与及びイダルシズマブ 8 g を 1 時間持続静脈内投与したときのイダルシズマブの血漿中濃度算術平均－時間推移（片対数軸）（Part 1）



idarucizumab：イダルシズマブ
引用元： CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Figure 11.2.2.1.1: 3，Table 15.6.1.1.9: 8

図 1.3: 2 イダルシズマブ 2.5 g を 15 分間隔で 2 回 5 分間ボーラス静脈内投与したときのイダルシズマブの血漿中濃度算術平均－時間推移（Part 2）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 2 イダルシズマブ単独投与及びダビガトラン定常状態でイダルシズマブを投与したときのイダルシズマブの薬物動態パラメータの要約（Part 1 及び Part 2）

Part 1	イダルシズマブの投与量							
	1 g（N=6）		2 g（N=6）		4 g（N=6）		8 g（N=6）	
	gMean	gCV[%]	gMean	gCV[%]	gMean	gCV[%]	gMean	gCV[%]
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	9150	15.0	19500	17.8	37600	14.4	76800	14.8
C_{max} [nmol/L]	6810	10.1	15700	10.9	28100	14.3	37600	6.88
t_{max} [h][1)]	0.142	0.117-0.167	0.117	0.0830-0.167	0.0830	0.0830-0.117	1.06	1.00-1.08
$t_{½}$ [h]	6.38	15.4	10.3	31.4	7.62	6.46	9.70	9.98
$t_{½,2}$ [h][2)]	0.629	22.3	0.645	32.4	0.707	25.4	1.04	53.2
fe_{0-4} [%][3)]	7.37	55.0	14.5	167	24.3	52.5	41.3	24.9
fe_{0-72} [%][3)]	7.38	54.9	14.6	165	24.5	52.4	41.3	25.0
CL [mL/min]	38.1	15.0	35.7	17.8	37.1	14.4	36.3	14.8
$CL_{R,0-4}$ [mL/min] [3)]	3.32	45.3	6.23	180	10.7	48.1	16.7	32.4
V_{ss} [L]	6.21	14.1	7.45	26.4	6.17	17.7	6.85	14.9
Part 2	ダビガトランエテキシラートとして 220 mg 投与後の イダルシズマブの投与量							
	1 g（N=9）		2 g（N=9）		4 g（N=9）		2.5 g を 15 分間隔で 2 回（N=9）	
	gMean	gCV[%]	gMean	gCV[%]	gMean	gCV[%]	gMean	gCV[%]
$AUC_{0-\infty}$[nmol·h/L]	8590	14.2	19200	18.5	34500[4)]	16.6[4)]	43300	8.25
C_{max} [nmol/L]	9510	33.8	17600	16.8	30200	17.7	30100	11.5
t_{max} [h][1)]	0.167	0.083～0.167	0.117	0.0830～0.167	0.117	0.0830～0.333	0.417	0.417～0.583
$t_{½}$ [h]	6.01	33.3	7.31	13.5	9.06[4)]	24.1[4)]	7.91	9.33
$t_{½,2}$ [h][2)]	0.520	59.6	0.668	26.5	0.674	34.3	0.758	13.0
fe_{0-4} [%]	20.1	35.1	33.0	12.5	50.9	16.4	49.2	18.1
fe_{0-72} [%]	20.1	35.1	33.0	12.5	50.9	16.4	49.3	18.1
CL [mL/min]	40.6	14.2	36.3	18.5	40.4[4)]	16.6[4)]	40.2	8.25
$CL_{R,0-4}$ [mL/min]	9.34	28.5	14.5	19.1	23.6	21.6	22.9	21.5
V_{ss} [L]	5.57	28.0	5.45	19.7	6.38[4)]	27.5[4)]	6.53	10.2

gMean：幾何平均; gCV：幾何変動係数
1) 中央値 (最小値～最大値)
2) 初期相の消失半減期
3) イダルシズマブとして 8 g の投与は，fe_{0-7}[%]， fe_{0-73}[%]，$CL_{R,0-7}$ を評価
4) N=8
引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 11.2.2.3.1: 1，Tables 15.6.2.1: 1～8，Tables 15.6.1.2.7: 17～24, Table 15.6.3.1: 1，Table 15.6.3.1: 3

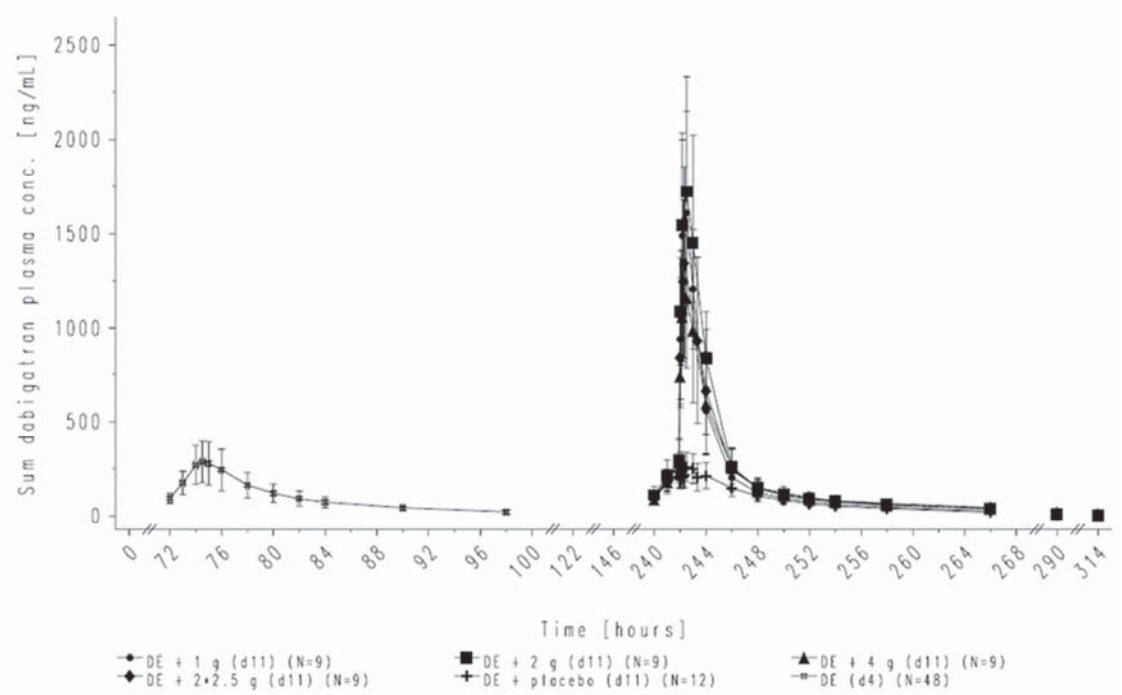
Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

b) ダビガトランの薬物動態

ダビガトランの薬物動態は血漿中では非抱合型ダビガトラン，グルクロン酸抱合体を含む総ダビガトラン，非結合型ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの各々を，尿中では非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの濃度を測定した。下記に総ダビガトラン及び非結合型総ダビガトランの薬物動態の結果の詳細を示した。

・総ダビガトランの薬物動態

総ダビガトランの血漿中濃度は，イダルシズマブ投与後に急激に上昇し，Part 2 のすべての用量群でダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩単独投与時と比較して 5～6 倍に濃度が上昇した（図 1.3: 3）。尿中排泄は，プラセボ投与と比較して，イダルシズマブ存在下で一時的に減少するものの，評価期間終了時にはプラセボとほぼ同じ尿中排泄の範囲となった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与 74 時間までの総ダビガトランの尿中排泄の幾何平均は約 5.6～7.9%の範囲内であった。総ダビガトランの薬物動態パラメータを表 1.3: 3 に示した。



DE：ダビガトランエテキシラート， sum dabigatran plasma conc：総ダビガトラン血漿中濃度，d11：11 日目，d4：4 日目

引用元:：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Figure 11.2.2.1.2: 1，Figure 15.6.5.3.14: 13

図 1.3: 3 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩単独投与時又はイダルシズマブ投与後の総ダビガトランの血漿中濃度の時間推移（Part 2）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 3 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与後の総ダビガトランの薬物動態パラメータの要約（Part 2）

	イダルシズマブ投与前 (4 日目) （N=48）		プラセボ投与 (11 日目) （N=12）		イダルシズマブ 1 g (11 日目) （N=9）	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	1480	44.1	1370	29.6	3540	29.8
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	281	45.1	256	33.1	1520	39.8
$Ae_{0\text{-}12,ss}$ [µg]	7330	41.9	6930	30.2	6170	48.2
$Ae_{0\text{-}74,ss}$ [µg]	10500	37.9	9690	27.7	12500	32.0
$t_{1/2,ss}$ [h]	10.0	16.1	10.5	20.8	12.6	11.3
$CL/F_{,ss}$ [mL/min]	1510	40.6	1600	27.2	683	29.7
$V_Z/F_{,ss}$[L]	1310	42.5	1460	36.9	742	39.4
$fe_{0\text{-}12,ss}$ [%]	4.43	41.9	4.19	30.2	3.73	48.2
$fe_{0\text{-}74,ss}$ [%]	6.36	37.9	5.86	27.7	7.55	32.0
	イダルシズマブ 2 g (11 日目) （N=9）		イダルシズマブ 4 g (11 日目) （N=9）		イダルシズマブ 2.5 g を 15 分間隔で 2 回 (11 日目) （N=9）	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	4330	30.2	3280	39.0	3500	40.8
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	1660	30.6	1110	36.5	1260	40.6
$Ae_{0\text{-}12,ss}$ [µg]	5860	42.8	4160	36.9	5050	33.4
$Ae_{0\text{-}74,ss}$ [µg]	13100	30.1	9310	41.0	10600	28.1
$t_{1/2,ss}$ [h]	17.1	15.8	19.1	10.3	19.5	8.34
$CL/F_{,ss}$ [mL/min]	565	29.7	742	36.2	698	37.4
$V_Z/F_{,ss}$[L]	834	31.8	1220	45.7	1180	44.3
$fe_{0\text{-}12,ss}$ [%]	3.55	42.8	2.52	36.9	3.05	33.4
$fe_{0\text{-}74,ss}$ [%]	7.91	30.1	5.64	41.0	6.40	28.1

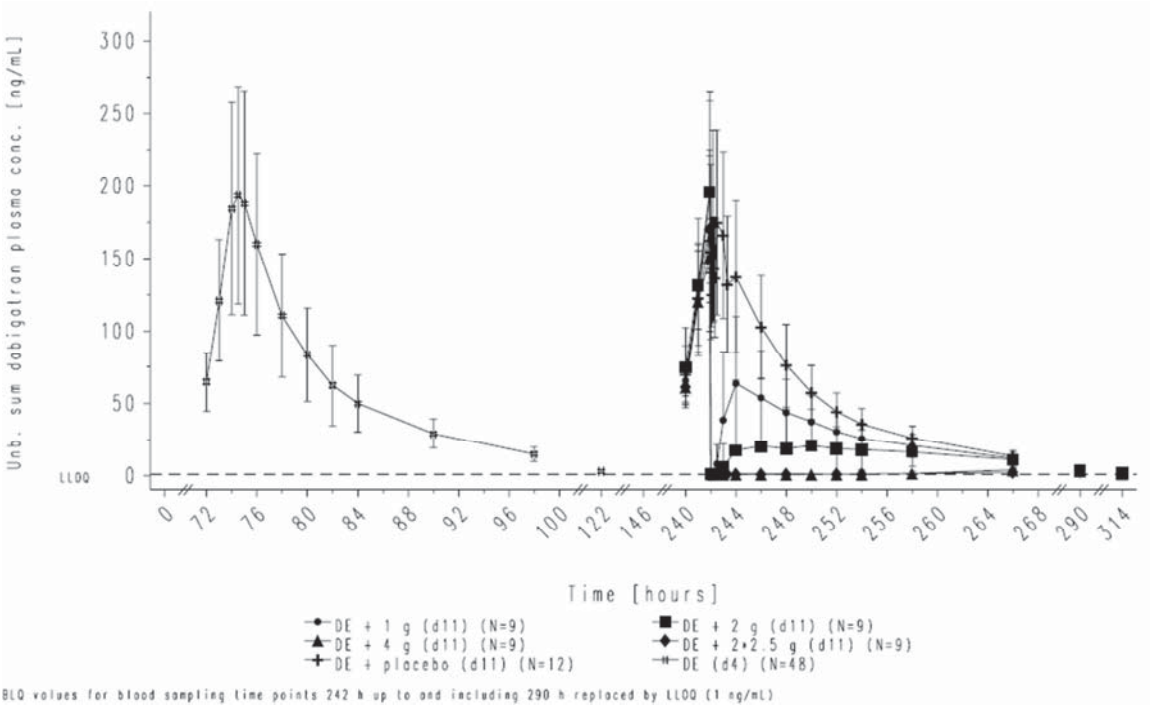
gMean：幾何平均; gCV：幾何変動係数
引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 11.2.2.3.2: 1，Table 15.6.2.3:8，Tables 15.6.2.8:1～5，Table 15.6.3.3:1

- 非結合型総ダビガトランの薬物動態

非結合型総ダビガトランの血漿中濃度は，イダルシズマブ投与直後に定量下限未満（BLQ）に低下した。イダルシズマブ 2.5 g を 15 分間隔で 2 回計 5 g を投与した場合，すべての被験者で 1 回目の投与直後に定量下限未満に低下した（図 1.3: 4）。非結合型総ダビガトランの血中への再分布はイダルシズマブの用量依存的に観察された。再分布は低用量のイダルシズマブ投与（1 g）では投与後 1 時間で観察され，高用量のイダルシズマブ（15 分間隔で 2 回計 5 g）では，48 時間後にわずかに観察されたにすぎなかった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩単独投与時と比較して，プラセボ投与時の AUC に違いはなかったのに対し，イダルシズマブ投与群の

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

AUC は用量依存的に減少した。非結合型総ダビガトランの薬物動態パラメータを表 1.3: 4 に示した。



DE：ダビガトランエテキシラート，Unb. sum dabigatran plasma conc：非結合型総ダビガトラン血漿中濃度，d11：11 日目，d4：4 日目

引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Figure 11.2.2.1.2: 6，Figure 15.6.5.3.15:13，Figure 15.6.5.3.15:14

図 1.3: 4　ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩単独投与時及びイダルシズマブ投与後の非結合型総ダビガトランの血漿中濃度時間推移（Part 2）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 4 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与後の非結合型総ダビガトランの薬物動態パラメータ （Part 2）

	ダビガトランエテキシラート単独投与 (4 日目)		DE 220 mg+プラセボ投与 (11 日目) （N=12）		DE 220 mg+イダルシズマブ 1 g (11 日目) （N=9）	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	998	45.3	909	34.8	330	109
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	190	46.4	172	36.6	184	38.0
$C_{max,ss,2}$ [ng/mL] [1)]	-	-	-	-	51.6	99.1
$t_{max,ss,2}$ [h][2)]	-	-	-	-	4.00	(4.00-12.0)
	DE 220 mg+イダルシズマブ 2 g (11 日目) （N=9）		DE 220 mg+イダルシズマブ 4 g (11 日目) （N=9）		DE 220 mg+イダルシズマブ 2.5 g を 2 回計 5 g (11 日目) （N=9）	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{2\text{-}12,ss}$ [ng·h/mL]	82.2	149	10.1	1.86	10.0	0.0213
$C_{max,ss}$ [ng/mL]	187	34.2	150	21.4	167	27.1
$C_{max,ss,2}$ [ng/mL] [1)]	18.3	102	3.84	28.9	3.42	41.7
$t_{max,ss,2}$ [h] [2)]	12.0	(4.00-18.0)	26.0	(26.0-50.0)	50.0	(26.0-50.0)

DE：ダビガトランエテキシラート，gMean：幾何平均， gCV：幾何変動係数
1) 再分布時の最高血中濃度
2) 中央値 （最小値～最大値）
引用元:：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 11.2.2.3.2: 3，Table 15.6.3.5:1，Table 15.6.3.5:3

(5) 薬力学

a) 凝固パラメータに対するイダルシズマブの効果と血栓形成能に対する作用（Part 1）

Part 1 では，イダルシズマブの投与前後で dTT，ECT，TT，aPTT，ACT，ETP，D ダイマー，プロトロンビンフラグメント 1+2 の値に顕著な違いはなかった。イダルシズマブは凝固パラメータへの作用及び血栓形成能の促進作用を示さなかった。

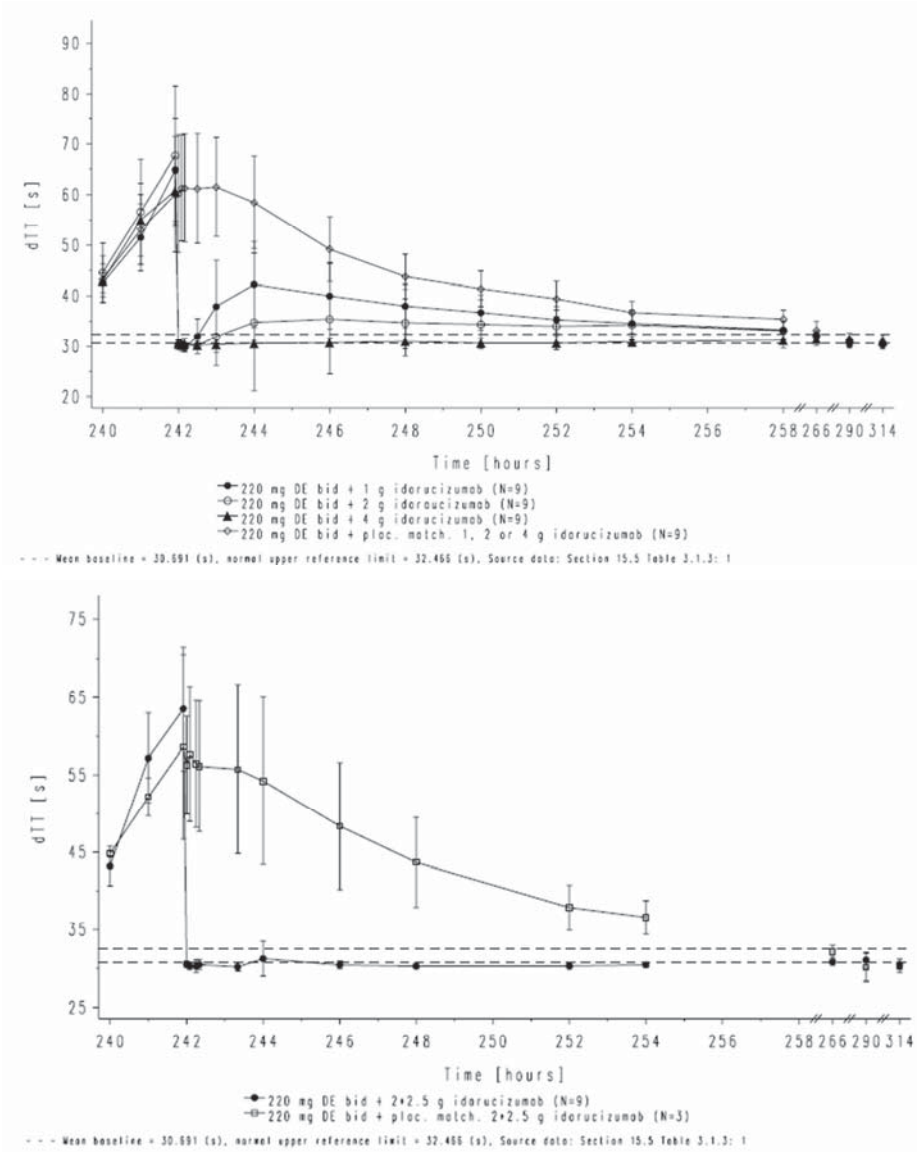
b) ダビガトランによって延長した凝固時間に対するイダルシズマブの中和効果（Part 2）

Part 2 ではダビガトランにより誘発された抗凝固活性に対するイダルシズマブの中和効果を評価するために，薬力学の検討として副次評価項目である dTT に加え，その他として凝固パラメータである aPTT，ECT，TT 及び ACT を評価した。ダビガトランによる抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果は血液凝固パラメータの凝固時間が任意に設定した正常値上限（ULN）に回復することと定義し，探索的に検討した。各被験者の最初のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与前に，血液凝固パラメータのベースライン値を測定した。このダビガトラン及びイダルシズマブの非存在下で測定した個々のベースライン値の平均+2×SD を各血液凝固パラメータの ULN とした。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩を単独投与した 4 日目には，すべての血液凝固パラメータで凝固時間の延長が認められた。一方，11 日目のイダルシズマブの投与終了時には，用量にかかわらず凝固時間は，正常値の上限未満に速やかに回復した。中和の持続時間はイダルシズマブの用量に依存していた。イダルシズマブ 4 g 単回投与及び 2.5 g を 15

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

分間隔で 2 回（計 5 g）の投与後の aPTT，ECT，dTT 及び ACT の平均凝固時間は，イダルシズマブ投与 72 時間後までの観察期間を通して正常値の上限値内であり，迅速かつ完全で持続的な中和が観察された。dTT の平均凝固時間の時間推移を図 1.3: 5 に示した。TT の平均凝固時間は，イダルシズマブ 4 g の投与後の 24～48 時間及びイダルシズマブ 2.5 g を 15 分間隔で 2 回（計 5 g）投与の 48 時間後にそれぞれ正常値の上限を超えるわずかな上昇が観察された。すべての血液凝固パラメータで，イダルシズマブ 1 g 及び 2 g の投与後の 1～24 時間の間にダビガトランの抗凝固活性が部分的に回復したことが示唆され，この抗凝固作用の部分的な回復は非結合型総ダビガトランの血中への再分布に関連していた。ACT の評価結果では，イダルシズマブ 2 g 投与により，迅速かつ完全で持続的な中和が投与 72 時間後までの観察期間を通して観察された。また，イダルシズマブのダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果は 4 日目と 11 日目の $AUEC_{above,2-12}$ の比によっても示された（表 1.3: 5）。ダビガトラン定常状態でのダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩単独投与（4 日目）とイダルシズマブ投与時（11 日目）の dTT の $AUEC_{above,2-12}$ の結果を図 1.3: 6 に示した。$AUEC_{above,2-12}$ はイダルシズマブの用量依存的に減少した。以上の血液凝固パラメータの測定結果から，イダルシズマブ 4 g 単回投与及び 2.5 g を 2 回（計 5 g）の投与は，ダビガトランによる抗凝固活性に対する迅速，持続的かつ完全な中和を可能とすることが示唆された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Idarucizumab：イダルシズマブ, DE：ダビガトランエテキシラート
引用元:：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Figure 11.2.3.3: 1，Figures 15.7.5.3.1:6～7

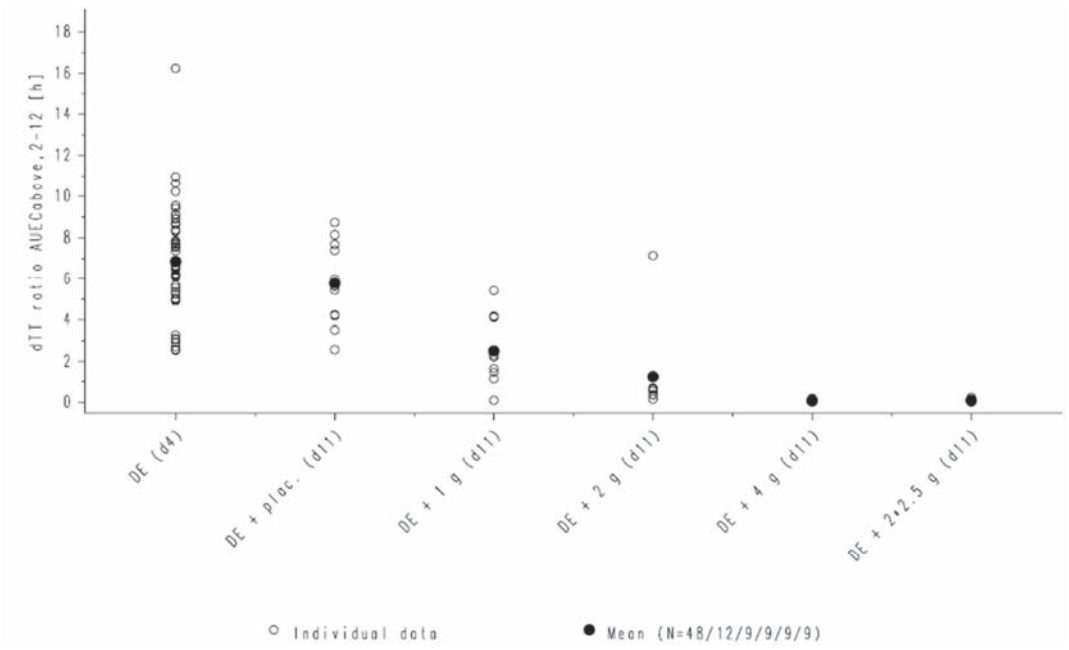
図 1.3: 5 イダルシズマブ 1 g～4 g 単回投与（上図）及び 2.5 g を 15 分間隔で 2 回（計 5 g）（下図）投与後の dTT の平均凝固時間の時間推移（Part 2）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.3: 5 **それぞれの凝固パラメータのダビガトラン定常状態でのイダルシズマブ投与前（4 日目）とイダルシズマブ投与時（11 日目）の $AUEC_{above,2\text{-}12}$ 比の算術平均の要約（Part 2）**

	11 日目/4 日目の比[SD]					
	イダルシズマブ 1～4 g				イダルシズマブ 2.5 g を 15 分間隔で 2 回 計 5 g	
$AUEC_{above,2\text{-}12}$ [h]	プラセボ	イダルシズマブ 1 g	イダルシズマブ 2 g	イダルシズマブ 4 g	プラセボ	イダルシズマブ 2.5 g を 2 回
dTT	1.16	0.29	0.13	0.02	0.79	0.01
	[0.615]	[0.157]	[0.121]	[0.018]	[0.430]	[0.011]
ECT	1.26	0.35	0.15	0.01	0.84	0.01
	[0.679]	[0.139]	[0.130]	[0.015]	[0.386]	[0.007]
aPTT	1.26	0.47	0.18	0.05	0.88	0.02
	[0.550]	[0.192]	[0.176]	[0.108]	[0.161]	[0.044]
TT	1.09	0.40	0.15	0.00	0.85	0.00
	[0.388]	[0.183]	[0.225]	[0.002]	[0.322]	[0.002]
ACT	1.73	0.33	0.09	0.00	0.89	0.01
	[1.897]	[0.133]	[0.143]	[0.004]	[0.340]	[0.029]

dTT：希釈トロンビン時間， ECT：エカリン凝固時間，aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，TT：トロンビン時間，ACT：活性化凝固時間
引用元：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Table 11.2.3.5: 1，Tables 15.5.3.2.1:1～5，Tables 15.5.3.2.2:1～5



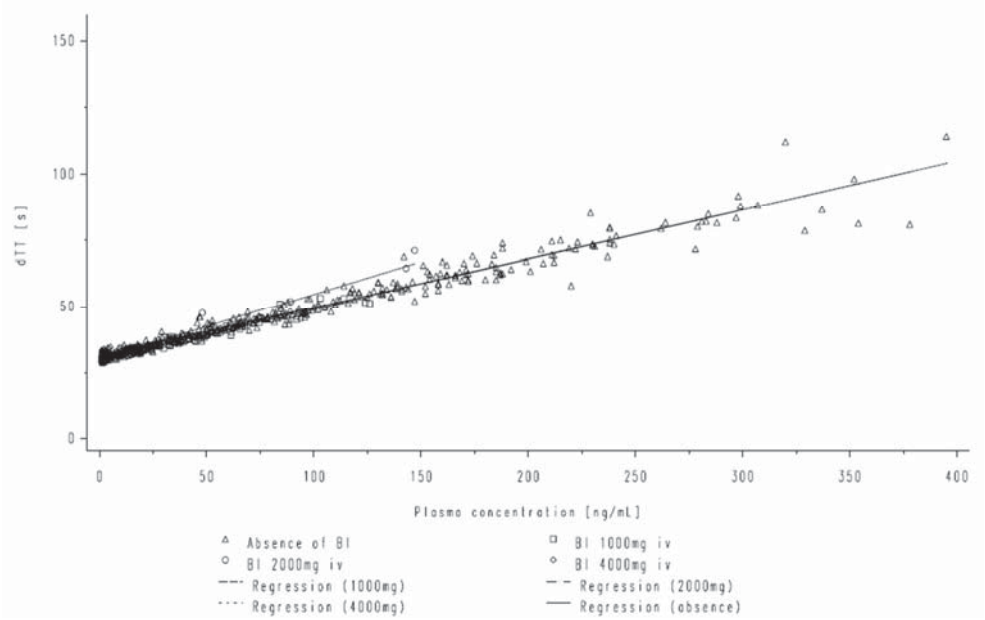
DE：ダビガトランエテキシラート，d4：4 日目，d11：11 日目
引用元： CTD 5.3.4.1-03_試験 1321.5_Figure 11.2.3.5: 1，Figure 15.7.5.4.1:1，Figure 15.7.5.4.2:1

図 1.3: 6 **ダビガトラン定常状態でのダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩単独投与時（4 日目）とイダルシズマブ投与時（11 日目）の dTT の $AUEC_{above,2\text{-}12}$ の比（Part 2）**

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

c) ダビガトランの薬物動態と薬力学の相関（Part 2）

非結合型総ダビガトランの血漿中濃度と aPTT，dTT，TT 及び ECT の間には，相関が観察された。dTT が非結合型総ダビガトランの血漿中濃度と最もよく相関していた（図 1.3: 7）。



BI：イダルシズマブ

引用元:：CTD 5.3.4.1-03_1321.5 試験_Figure 11.2.4: 1，Figure 15.5.4.1.4:4，Figure 15.5.4.1.4:8

図 1.3: 7 非結合型総ダビガトランの血漿中濃度と dTT の相関（Part 2）

(6) 安全性（MedDRA Version 17.0 を使用）

安全性のデータは一回以上イダルシズマブ又はプラセボが投与されたすべての被験者（Part 1: 32 例，Part 2: 48 例）を解析対象とした。

a) 有害事象

Part 1 では，被験者 32 名にプラセボ又はイダルシズマブが単回投与（5 分間ボーラス静脈内投与又は 1 時間持続静脈内投与）され，そのうちプラセボ（5 分間ボーラス静脈内投与）が投与された 6 名中 1 名（16.7%）で有害事象が報告された（血中クレアチニンホスホキナーゼ増加）。このプラセボ（5 分間ボーラス静脈内投与）が投与され有害事象が報告された 1 名は治験責任医師によって治験薬と因果関係がありと判断された。一方，プラセボ（1 時間持続静脈内投与）及びイダルシズマブが投与された被験者では用量にかかわらず有害事象は報告されなかった。

Part 2 では，被験者 48 例にプラセボ又はイダルシズマブ 1 g，2 g 及び 4 g を 5 分間ボーラス静脈内投与あるいはイダルシズマブ 2.5 g を 15 分間隔で 2 回, 5 分間ボーラス静脈内投与されたが，すべての被験者で有害事象は報告されなかった。

Part 1 及び Part 2 で，死亡又は重篤な有害事象，高度の有害事象，治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象，治験中止に至った有害事象は認められなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

b) 臨床検査，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図及び局所忍容性

臨床検査では有害事象として報告されたプラセボ投与後のクレアチニンホスホキナーゼが増加した 1 名を除き，臨床的に問題となる所見は報告されなかった。クレアチニンホスホキナーゼの増加はクレアチンホスホキナーゼ MB イソエンザイム（筋と脳サブユニット）の増加を伴わず，クレアチニンホスホキナーゼの値は追跡調査時には正常範囲内に回復した。Part 1 及び Part 2 で，イダルシズマブの投与後に用量依存的な尿中の低分子量蛋白及び尿蛋白の一過的な増加が認められたが，イダルシズマブの投与 4～12 時間後までに正常範囲に回復した。また，すべての被験者のバイタルサイン, 12 誘導心電図及び局所忍容性で臨床的に問題となる所見は報告されなかった。

c) 抗イダルシズマブ抗体

抗薬物抗体は，治験薬投与前，試験終了時，治験薬投与 4 週間後及び 3 カ月後にヒト血漿検体を用いて調べた。試験全体で，80 名中 14 名（プラセボ群 20 名中 4 名，イダルシズマブ群 60 名中 10 名）で治験薬投与前から抗体陽性が認められた。このうちイダルシズマブ群の 10 名中 2 名は 3 カ月後の追跡調査時において抗体価が増大していた。治験薬投与前から存在していた抗イダルシズマブ抗体のイダルシズマブの薬物動態に対する明らかな影響はみられなかった。イダルシズマブ投与後に新たに抗体陽性が認められた被験者は，4 名であった。このうち 2 名の被験者は 3 カ月後の追跡調査時は抗体陰性であった。残りの 2 名は 3 カ月後の追跡調査時に陽性であり，持続性であることが疑われた。

抗イダルシズマブ抗体のエピトープに対する特異性は, 18 名の抗体価陽性の被験者中 13 名で C 端のエピトープに対する特異性をもつ抗体であった。3 名の被験者は当初は C 端のエピトープに対する特異性をもつ抗体であったが，その後，C 端，定常領域及び/又は可変領域のエピトープに対する特異性をもつ抗体が検出された。1 名の被験者では，C 端のエピトープに対する特異性をもつ抗体を有していたが，その後，主に可変領域のエピトープに対する特異性をもつ抗体が検出された。別の 1 名の被験者では，ベースライン時では抗体を有していなかったが，3 カ月後の追跡調査時には複数のエピトープに対する特異性をもつ抗体を有していた。

(7) まとめ

イダルシズマブの血漿中濃度の C_{max} はイダルシズマブの単回静脈内投与の終了付近で到達し，急速な初期相と比較的緩やかな終末相の 2 相性の消失を示した。イダルシズマブの曝露(AUC 及び C_{max})は，用量に比例して上昇した。分布容積は小さく，総血漿クリアランスは一定であった。尿中排泄率は用量依存的に上昇した。ダビガトラン定常状態でのイダルシズマブの尿中排泄及び腎クリアランスがダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩未投与時と比較すると約 2～3 倍高かったことを除き，ダビガトランの有無によらずイダルシズマブの薬物動態に顕著な違いはなかった。

非結合型ダビガトラン濃度及び血液凝固パラメータ（aPTT，dTT，ECT，TT 及び ACT）の結果から，ダビガトラン定常状態でイダルシズマブが投与された場合，すべての投与群で迅速かつ完

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

全な中和を可能とすることが示唆され，イダルシズマブ 4 g を単回投与及び 2.5 g を 15 分間隔で 2 回計 5 g 投与では，中和効果が持続することが示唆された。

イダルシズマブの単独投与（1 g，2 g，4 g の 5 分間ボーラス静脈内投与又は 8 g の 1 時間持続静脈内投与）及びダビガトラン定常状態でのイダルシズマブの投与（1 g，2 g，4 g の 5 分間ボーラス静脈内投与又は 2.5 g を 15 分間隔で 2 回）は安全性と良好な忍容性が示され，免疫原性が低いレベルであることが示された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.4 非対照試験 1321.3

A Phase III, case series clinical study of the reversal of the anticoagulant effects of dabigatran by intravenous administration of 5.0 g idarucizumab (BI 655075) in patients treated with dabigatran etexilate who have uncontrolled bleeding or require emergency surgery or procedures. **RE-VERSE-AD (A study of the RE-VERSal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) trial**［CTD 5.3.5.2-02］

1) 試験方法

試験方法の概略を表 1.4: 1 に示した。

表 1.4: 1 試験方法の概略

目的	主目的：ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果の評価 副次目的：イダルシズマブ投与後の出血，臨床的転帰，安全性及びダビガトランの薬物動態の評価
試験デザイン	非盲検，非対照，多施設共同，症例集積試験
対象	選択基準 ダビガトランエテキシラートによる抗凝固療法を継続中であることが確認されており，かつ以下のグループのいずれかの基準を満たし，文書による同意が得られた 18 歳以上（日本では同意取得時に 20 歳以上）の患者 グループ A：ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で，生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現しており，緊急の内科的治療又は外科的処置を必要とした患者 グループ B：ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で，出血は発現していないかもしれないが，出血以外の状態・疾患のために緊急の手術又はその他の侵襲的処置を要し，ダビガトランエテキシラートの治療による抗凝固作用の残存が望ましくない患者 除外基準 グループ A： • 標準的な対症療法で対処治療が可能な小出血（鼻出血，血尿など）を発現している患者 • 出血の臨床的徴候がみられない患者 • 既知の過敏症（薬物又はその賦形剤を含む）を有するなど，治験薬の使用が禁忌である患者（遺伝性フルクトース不耐症の患者はソルビトールに反応する場合があるので除外することとした）。 グループ B： • 必要とする手術又は処置が待機的である場合，又は止血困難若しくは対処治療が不能な出血の発現リスクが低い場合 • 既知の過敏症（薬物又はその賦形剤を含む）を有するなど，治験薬の使用が禁忌である患者（遺伝性フルクトース不耐症の患者はソルビトールに反応する場合があるので除外することとした）。
試験薬剤	イダルシズマブ注射剤（濃度 50 mg/mL 注射用液剤［2.5 g/50 mL/バイアル］）
目標症例数	200~300 名（2015 年 10 月 28 日付の治験実施計画書の改定で約 500 名に変更）
投与方法 投与期間	イダルシズマブ注射剤 1 バイアル（イダルシズマブとして 2.5 g を含有）を 15 分以内の間隔で 2 回，イダルシズマブ計 5.0 g を静脈内ボーラス投与した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 1 試験方法の概略（続き）

観察項目
観察時期

主な観察項目及び観察時期の概略：

調査・検査項目など	Scr 期	治療期		安全性フォローアップ期			
Visit	1	2.1	2.2	3	4	5	6 (治験終了)
Visit の種類	Scr	1 回目の投与	2 回目の投与	2 回目の投与 24 時間後 (± 2 時間)	2 回目の投与 6 日後 (± 3 日)	2 回目の投与 29 日後 (± 7 日)	2 回目の投与 89 日後 (± 7 日)
日数(治験薬の投与開始を基準とした日数)	1	1	1 (1 回目の投与完了後 15 分以内)	2	7	30	90
文書での同意取得	X						
選択／除外基準	X						
ダビガトランエテキシラート服用の確認	X						
既往歴・合併症	X						
患者背景	X						
身体所見，バイタルサイン， 身長，体重及び体温	X	X[1,2]	X[1,2]	X[1,2]	X[1,2]	X[1]	X[3]
出血の評価[4]	X	X	X	X	X	X	X
手術・処置の評価	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の投与		X	X				
薬物動態・薬力学測定用採血[5]	X		X	X		X	X
実施医療機関での安全性評価用採血[6, 7]	X[8]	X[8]	X[8]	X			
妊娠検査	X					X	
ゲノム薬理学的評価用採血						X	X
投与状況の確認			X				
心電図	X				X		
有害事象	X	X	X	X	X	X	X
併用薬・併用療法	X	X	X	X	X	X	X
抗凝固療法の再開				X			
治験終了							X

Scr：スクリーニング
1. 血圧及び脈拍数のみ測定。
2. 血圧及び心拍数は，患者が救急部で治療中の場合は 1 時間ごと，その後は 4 時間ごとに 72 時間後まで又は退院まで測定した。
3. 頭蓋内出血（ICH）のコホートのみ，Modified Rankin Scale（mRS）による評価を含む。
4. 1）International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH) 出血基準，2）Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 出血基準，3）Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) 出血基準，4）Glasgow Coma Scale の 4 つの分類基準を用いた。
5. 中央検査機関での薬力学（PD）（バイオマーカー）及び薬物動態（PK）測定及び／又は抗薬物抗体測定用の採血を以下の間隔で実施した：
   1 回目の投与前，2 回目の投与直前並びに 2 回目の投与完了の 10～30 分後，1，2，4，12，24 時間後，29 及び 89 日後。
6. 血液学的検査及び生化学検査を含む。
7. 患者の臨床的管理を容易にする目的で，治験責任（分担）医師の判断により追加検査を実施医療機関で行ってもよいこととした。
8. 実施医療機関で測定する活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）用の採血は，ベースライン， 2 回目の投与直前，並びに 2 回目の投与完了の 10～30 分後及び 12 時間後に実施した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 1 試験方法の概略（続き）

観察項目
観察時期
（続く）

採血スケジュールの要約

測定対象→ 採血時点↓	PK[1]及び バイオマーカー[2] 測定	抗薬物抗体（ADA） 測定
ベースライン	X	X
1 回目の投与（採血なし）		
2 回目の投与直前	X	
2 回目の投与（採血なし）		
投与完了の 10～30 分後	X	
60 分後 ± 15 分	X	
2 時間後 ± 30 分	X	
4 時間後 ± 30 分	X	
12 時間後 ± 1 時間	X	
24 時間後 ± 2 時間	X	
29 日後 ± 7 日		X
89 日後 ± 7 日		X

1. イダルシズマブ，総ダビガトラン及び非結合型ダビガトラン
2. エカリン凝固時間 (ECT), 希釈トロンビン時間 (dTT), aPTT 及びトロンビン時間 (TT)

評価項目
評価基準

下記の評価項目を計画した。そのうち太字で示した評価項目のみを中間報告では解析した。

<u>主要評価項目</u>

ダビガトランの抗凝固活性に対するイダルシズマブの最大の中和効果

中和効果の判定は，イダルシズマブの 1 回目の投与完了から最後の投与完了（2 回目を投与しなかった場合は 1 回目の投与完了）4 時間後までのいずれかの時点で各患者にみられた最大の中和効果を，中央検査機関で測定した希釈トロンビン時間（dTT）又はエカリン凝固時間（ECT）の値に基づいて評価した。

最大の中和効果の定義：

ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果は，血液凝固パラメータの凝固時間が基準値内に回復することと定義し検討した。具体的には，下記の計算式に基づき，計算式の値が 100%以上となった場合に抗凝固作用の完全な中和とした。

$$\text{最大の中和効果} = \frac{\text{投与前の血液凝固検査値} - \text{投与後の血液凝固検査値の最低値}}{\text{投与前の血液凝固検査値} - 110\%\text{正常値上限（Upper Limit of Normal［ULN］）}} \times 100\%$$

正常値上限（Upper Limit Normal［ULN］）は 1321.1 試験及び 1321.2 試験から得たデータに基づき設定した。ULN は，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の投与前に収集したデータ，プラセボ投与群で得られたデータ及びイダルシズマブ単独投与群で収集したデータを用いて，ベースライン値の（算術）平均+ 2×SD（標準偏差）の計算式に基づいて暫定的に設定し，各血液凝固パラメータの ULN とした。健康被験者に比べて患者間での値のばらつきが大きいため，計算式の指標として 110% ULN を用いた。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 1 試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準 （続き）	副次評価項目 **1) イダルシズマブの 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点で各患者にみられた中央検査機関で測定したトロンビン時間（TT）及び血液凝固検査（aPTT）に基づく最大中和効果** **2) イダルシズマブの 1 回目の投与開始から 2 回目の投与完了 24 時間後までの間で, 止血に要した時間（グループ A のみ）。出血の重症度*を，投与開始前及び投与完了後の複数の時点で評価する。手術中及び手術終了 24 時間後までの大出血の発現（グループ B のみ）** **3) イダルシズマブの 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点での非結合型（遊離型）総ダビガトランの最低血漿中濃度（$C_{min,1}$）** 4) イダルシズマブの 1 回目の投与完了から 24 時間後まで，又はダビガトランエテキシラート若しくはその他の抗凝固薬による治療再開までに認められた中和効果の持続時間（dTT 又は ECT に基づき，完全な中和効果が持続した時間と定義） 5) イダルシズマブの 1 回目の投与完了後から 2 回目の投与開始前に中央検査機関で測定した dTT 又は ECT に基づく中和効果 *出血の重症度の評価： 出血の重症度はベースライン時に治療を担当した治験責任（分担）医師が評価し，可能な限り次の 3 つの評価分類基準に基づき評価した。: 大出血又は生命を脅かす出血（ISTH 出血基準による判定），TIMI 出血基準及び GUSTO 出血基準（ISTH：国際血栓止血学会，TIMI：Thrombolysis in Myocardial Infarction，GUSTO：Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries）。 その他の評価項目 **1) 死亡率** **2) 入院日数及び集中治療室（ICU）滞在日数** **3) 頭蓋内出血（ICH）患者を対象とした CT スキャンを用いて評価した出血量** **4) 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点に測定した dTT 及び ECT の正常化（非結合型総）ダビガトランの血漿中濃度が 20 ng/mL 以下（1321.1 試験及び 1321.2 試験から得られた dTT と非結合型総ダビガトラン血漿中濃度の回帰曲線に基づいて決定した）に相当する dTT 及び ECT の値** **5) dTT 及び ECT を指標として，イダルシズマブの 1 回目の投与完了から，ダビガトランの抗凝固作用に対する完全な（100%）中和効果が認められるまでに要した時間** 6) dTT 及び ECT を指標として，イダルシズマブの 1 回目の投与完了から，ダビガトランの抗凝固作用に対する 80%以上及び 50%以上の中和効果が認められるまでに要した時間 **7) aPTT の変化を指標とした実施医療機関で測定したダビガトランの抗凝固活性** 8) ベースラインからイダルシズマブの 1 回目の投与完了及び 2 回目の投与完了の 30 分後までのいずれかの時点の dTT 及び ECT に基づく中和効果 9) イダルシズマブの 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点の活性化凝固時間（ACT）に基づく中和効果（心臓カテーテル治療を受けた患者を対象とした。これらの患者の抗凝固活性の評価には ACT を用いた） **10) ダビガトランエテキシラート又はその他の抗凝固薬による抗凝固療法の再開**

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 1 試験方法の概略（続き）

評価項目 評価基準 （続き）	グループ A のみ： **11) イダルシズマブ投与後の血液製剤の使用（新鮮凍結血漿［FFP］，濃厚赤血球，血小板，血漿増量剤，トラネキサム酸，クリオプレシピテート，プロトロンビン複合体製剤［PCC］，活性型第 VII 因子製剤及びその他の止血薬）** **12) 透析の使用** **13) ヘマトクリット及びヘモグロビンのベースラインからの変化** グループ B のみ： **14) 出血の発現：治験責任（分担）医師は次のように出血を評価した。治療中に正常な止血が得られた出血，出血量又は出血の質により治療中に軽度の止血障害と判断された出血（わずかな滲出性出血など），治療中に中等度の止血障害と判断された出血（止血可能な出血など）及び治療中に高度の止血障害と判断された出血（高度の止血困難な出血など）** 安全性評価項目 **1) 有害事象（局所忍容性を含む有害事象，重篤な有害事象，治験薬と因果関係があると判断された有害事象，中止及び死亡に至った有害事象），有害事象収集により評価する免疫反応及び死亡率** **2) 臨床検査（肝及び腎機能，血液学的検査，生化学検査，血液凝固検査，サイトカイン並びに抗薬物抗体など）** **3) 血栓性イベント（虚血性脳卒中，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症及び全身性塞栓症）及び臨床的転帰** **4) バイタルサイン（血圧及び脈拍数）**
解析方法	主要評価項目 dTT 又は ECT に基づく抗凝固作用に対する中和効果（計算値）の中央値及びその他の四分位数を要約した。dTT 又は ECT を主要評価項目とするかどうかは各国の規制要件に応じて決めることとした。 副次評価項目 1) 止血（グループ A のみ）：止血に要した時間について記述統計量（必要に応じて平均値，中央値又は割合など）を算出した。 2) 大出血の発現（グループ B のみ）：記述統計的に要約した。頻度，割合及び信頼限界を適宜求めた。手術中の失血量が記録されている患者については，失血量を収集した。 3) イダルシズマブの 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点での非結合型総ダビガトランの最低血漿中濃度（$C_{min,1}$）を記述統計的に要約した。また，非結合型総ダビガトランのイダルシズマブ投与開始前の値から投与完了後の最小値への変化の割合（%）を要約した。 4) イダルシズマブの 1 回目の投与完了から 2 回目の投与完了 4 時間後までのいずれかの時点の aPTT 及び TT（いずれも中央検査機関で測定）に基づく中和効果を評価した。各患者で認められた最大の中和効果に基づいて，110%以上及び 100%以上の中和効果が得られた患者の割合を算出した。また aPTT 及び TT の中央値及びその四分位数を算出した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 1 試験方法の概略（続き）

解析方法（続き）	その他の評価項目 1) フォローアップ期間終了時の死亡率を記述統計的に要約した。追跡不能患者は，フォローアップ期間終了時に生存していたとみなした。 2) 入院日数及び ICU 滞在日数は記述統計的に要約した。 3) 実施医療機関で実施する aPTT の変化に基づくダビガトランの抗凝固活性測定は，中央検査機関用の採血と並行して行った。 グループ A のみ： 4) イダルシズマブ投与後の血液製剤の使用，透析の必要性，ヘマトクリット及びヘモグロビンの変化，並びにダビガトランエテキシラートの再開について記述統計的に要約した。 グループ B のみ： 5) 出血の発現について，全体及び出血の分類ごとに記述統計的に要約した。ダビガトランエテキシラートによる治療の再開については，ダビガトランエテキシラートによる治療再開の記録がある患者すべてを対象に治療再開時間に従って要約した。 安全性評価項目 安全性に関する解析は記述統計的に要約した。有害事象は，国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 を用いてコード化した。イダルシズマブの 1 回目の投与開始から最後の投与 1 日後までに発現したすべての有害事象を，治験薬投与期間に発現した有害事象として評価した。治療開始前に発現した有害事象のうち重症度が治験薬投与期間に悪化した有害事象も治験薬投与期間の有害事象に分類した。 さらに，イダルシズマブの 1 回目の投与開始から最後の投与 90 日後までに発現又は悪化した有害事象を治験薬投与+投与後期間に発現した有害事象とした。治験薬投与期間又は治験薬投与+投与後期間に発現・悪化したすべての有害事象（出血を含む）を，重篤・非重篤，重症度別，及び治験薬との因果関係別に表で示した。 肝機能の評価は，ALT，AST 又はビリルビン値上昇が認められた患者割合を表で示した。薬物性肝障害が疑われる患者（potential Hy's Law patients）の発現頻度を求めた。その他の臨床検査データ及びバイタルサインのデータを記述統計的に報告した。臨床的転帰（脳卒中，心筋梗塞，静脈血栓塞栓症及び死亡率）は報告及び評価された事象を解析対象とし，エンドポイント評価・判定委員会（EAC）が臨床的転帰を評価した。
治験調整医師	[redacted]
治験実施施設	世界 34 ヵ国 349 施設（日本では 36 施設）（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）
治験実施期間	2014 年 6 月 1 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（中間報告のカットオフ日）

2) 試験結果

本試験の中間集計について

本試験の治験実施計画書には，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果を明らかにするためには比較的少数の症例で足りる可能性があり，中間集計によりこの可能性を評価する予定があることを明記している。したがって本試験ではこの規定に則り，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータを基に [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに組み入れられた最後の患者の治験薬投与 30 日後に行われた追跡調査の結果までを集積したデータを用いて中間集計を行った。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータには，イダルシズマブが投与され，かつイダルシズマブ及びダビガトランの薬物

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

動態（PK），血液凝固パラメータ dTT，ECT，aPTT 及び TT 並びにイダルシズマブに対する抗薬物抗体（ADA）の検体が中央検査機関に送付された患者 243 名（日本人患者 4 名を含む）が含まれる。ただし，1 名（患者 ID 4800101）については，途中で治験を中止した際に血液サンプルが破棄されたため，PK，薬力学（PD）及び ADA のデータは収集されなかった。

(1) 治験対象

a) 患者の内訳

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータには，イダルシズマブを投与された患者 243 名（うち 4 名は日本人）が含まれた。このうち，中央検査機関で測定され，有効性及び PK の解析に利用可能なデータを有する患者は 242 名であった。イダルシズマブを投与された 243 名のうち 137 名がグループ A（生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者），106 名がグループ B（緊急手術／侵襲的処置を要する患者）であった。

243 名のうち 154 名（63.4%）が規定された 90 日間の観察期間（治療期及び安全性フォローアップ期）を完了し，20 名（8.2%）は投与後の観察を継続中であった。残り 69 名（28.4% ; グループ A の 36 名［26.3%］及びグループ B の 33 名［31.1%］）は規定の観察を完了せず，治験中止に至った。治験中止に至った理由では有害事象が最も多く，55 名（22.6%; グループ A の 29 名［21.2%］及びグループ B の 26 名［24.5%］）であり，治験実施計画の不遵守及び追跡不能が各 4 名（1.6%），同意撤回及びその他の理由が各 3 名（1.2%）であった。

b) 治験実施計画書からの逸脱

重要な治験実施計画書からの逸脱は 243 名中 6 名（2.5% ; グループ A の 5 名［3.6%］及びグループ B の 1 名［0.9%］）に認められた。6 名中 2 名は選択基準違反，3 名は同意取得の遅延であり，このうち 1 名には両方の逸脱が認められた。残り 2 名は，追加のイダルシズマブ 5 g を投与されたため，治験実施計画書からの逸脱とみなされた。この 2 名の患者は，イダルシズマブ 5 g を投与された後に出血が継続又は再発現した。このときの，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は上昇していた。別の患者 ID で登録された後，イダルシズマブ 5 g の初回投与の約 24 時間後にイダルシズマブ 5 g を再投与された。初回登録時の患者 ID（患者 ID 6400307 及び 3200401）でイダルシズマブ 2.5 g バイアルを 2 回，計 5 g 投与された際の治験中止に至るまでの PK 及び PD データを有効性の解析に含め，再登録時の患者 ID（それぞれ患者 ID 6400308 及び 3200402）の PK 及び PD データは有効性の解析対象から除外した。

c) 解析対象集団

本試験では以下の解析対象集団を定義した。

- 治験薬投与集団：イダルシズマブを投与されたすべての患者。
- PD 解析集団：治験薬投与集団に含まれる患者で，イダルシズマブ投与前及び投与後にそれぞれ 1 回以上，評価可能な PD の評価項目又は血液凝固パラメータの値が得られた患者（し

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

たがって，PD 評価項目又は血液凝固パラメータごとに評価対象患者数が異なる可能性がある）。

治験薬投与集団には，イダルシズマブを投与された 243 名（グループ A の 137 名及びグループ B の 106 名）のすべての患者が含まれた。

イダルシズマブ 5 g の初回投与の約 24 時間後にイダルシズマブ 5 g を再投与された患者 2 名（患者 ID 6400307/6400308 及び 3200401/3200402，「b) 治験実施計画書からの逸脱」参照）は，治験薬投与集団及び PD 解析対象集団に含めた。ただし，イダルシズマブの初回投与時及び再投与時のデータは安全性，PK 及び PD の解析対象としたが，再投与時のデータは有効性の解析対象からは除外した。

d) 人口統計学的特性

治験薬投与集団 243 名を対象とした人口統計学的特性を表 1.4: 2 に示した。

243 名の患者のうち約半数（49.4%）が欧州から参加した患者であった。残り約半数は，北米（9.5%），アジア（6.6%）及び「その他の国」（34.6%）から参加した患者であった。「その他の国」は，南アフリカ，メキシコ，オーストラリア，イスラエル及びニュージーランドであった。ニュージーランドは登録患者数が最も多かった国であり，本試験の患者の約 3 分の 1 がニュージーランドから参加した患者であった。

243 名の患者のうち男性（52.7%）と女性（47.3%）の割合はほぼ等しかった。患者の年齢の中央値は 77.0 歳（範囲：47.0～96.0 歳）であった。人種別では，ほとんどの患者が白人（82.7%）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 2 人口統計学的特性（治験薬投与集団）

	Group A		Group B		Total	
Number of patients [N (%)]	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Sex [N (%)]						
Female	60	(43.8)	55	(51.9)	115	(47.3)
Male	77	(56.2)	51	(48.1)	128	(52.7)
Race [N (%)]						
Asian	13	(9.5)	5	(4.7)	18	(7.4)
Black/African American	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
Hawaiian/Pacific Islander	8	(5.8)	6	(5.7)	14	(5.8)
White	109	(79.6)	92	(86.8)	201	(82.7)
Missing	5	(3.6)	3	(2.8)	8	(3.3)
Region [N (%)]						
Asia	13	(9.5)	3	(2.8)	16	(6.6)
Europe	65	(47.4)	55	(51.9)	120	(49.4)
North America	13	(9.5)	10	(9.4)	23	(9.5)
Other	46	(33.6)	38	(35.8)	84	(34.6)
Age (years)						
Mean	77.1		76.4		76.8	
SD	9.4		9.6		9.4	
Min	47.0		50.0		47.0	
Median	78.0		76.5		77.0	
Max	94.0		96.0		96.0	
Age Group (years) [N (%)]						
<65	10	(7.3)	11	(10.4)	21	(8.6)
≥65 - <75	42	(30.7)	34	(32.1)	76	(31.3)
≥75 - <85	54	(39.4)	39	(36.8)	93	(38.3)
≥85	31	(22.6)	22	(20.8)	53	(21.8)

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 2 人口統計学的特性（治験薬投与集団）（続き）

	Group A		Group B		Total	
Creatinine clearance (mL/min)						
N	128		103		231	
Mean	56.1		63.4		59.3	
SD	31.9		38.2		34.9	
Min	8.2		7.9		7.9	
Median	50.1		56.0		52.2	
Max	186.8		192.9		192.9	
Renal function[1] [N (%)]						
<30 (Severe)	27	(19.7)	24	(22.6)	51	(21.0)
≥30 - <50 (Moderate)	36	(26.3)	19	(17.9)	55	(22.6)
≥50 - <80 (Mild)	39	(28.5)	30	(28.3)	69	(28.4)
≥80 (Normal)	26	(19.0)	30	(28.3)	56	(23.0)
Missing	9	(6.6)	3	(2.8)	12	(4.9)
Total bilirubin [N (%)]						
1×ULN - <2×ULN	19	(13.9)	11	(10.4)	30	(12.3)
≥2×ULN - <3×ULN	0	(0.0)	4	(3.8)	4	(1.6)
≥3×ULN	0	(0.0)	5	(4.7)	5	(2.1)
Normal	97	(70.8)	74	(69.8)	171	(70.4)
Missing	21	(15.3)	12	(11.3)	33	(13.6)
ALT/AST [N (%)]						
1×ULN - <2×ULN	11	(8.0)	14	(13.2)	25	(10.3)
≥2×ULN - <3×ULN	1	(0.7)	3	(2.8)	4	(1.6)
≥3×ULN	5	(3.6)	10	(9.4)	15	(6.2)
Normal	102	(74.5)	68	(64.2)	170	(70.0)
Missing	18	(13.1)	11	(10.4)	29	(11.9)

SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ULN：基準値上限
グループ A 及びグループ B はランダム化群ではない。
1 Cockcroft-Gault 式に基づく。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 10.4.1: 1

e) ダビガトランエテキシラートによる治療の状況

ダビガトランエテキシラートによる治療の状況を表 1.4: 3 に示した。

本試験への登録時，ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の 1 日用量は，62.1%の患者でダビガトランエテキシラートとして 1 回 110 mg 1 日 2 回投与，28.8%で 1 回 150 mg 1 日 2 回投与であった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の使用目的は心房細動患者での脳卒中の発症抑制が最も多く，94.7%の患者がこの目的であった。ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩の最終投与からイダルシズマブ投与開始までの時間の平均値はグループ A で 17.47 時間，グループ B で 25.47 時間であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 3 ベースライン時のダビガトランエテキシラートによる治療の状況（治験薬投与集団）

	Group A		Group B		Total	
Number of patients	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Daily dose of dabigatran [N (%)]						
110 mg bid	85	(62.0)	66	(62.3)	151	(62.1)
150 mg bid	38	(27.7)	32	(30.2)	70	(28.8)
75 mg bid	5	(3.6)	1	(0.9)	6	(2.5)
Other[1]	8	(5.8)	7	(6.6)	15	(6.2)
Dabigatran indication [N (%)]						
Atrial fibrillation (心房細動)	130	(94.9)	100	(94.3)	230	(94.7)
Orthopedic surgery (整形外科術)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
VTE (静脈血栓塞栓症)	2	(1.5)	3	(2.8)	5	(2.1)
Other	5	(3.6)	2	(1.9)	7	(2.9)
Time since last dabigatran intake (hours)[2]						
N	137		106		243	
Mean	17.47		25.47		20.96	
SD	13.18		20.41		17.15	
Min	1.47		2.58		1.47	
Median	13.88		19.78		15.83	
Max	90.42		105.77		105.77	
Time since last dabigatran intake [N (%)]						
<12 hours	50	(36.5)	30	(28.3)	80	(32.9)
12≤ and <24 hours	58	(42.3)	32	(30.2)	90	(37.0)
24≤ and <48 hours	25	(18.2)	33	(31.1)	58	(23.9)
≥48 hours	4	(2.9)	11	(10.4)	15	(6.2)
Unknown	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

bid：1 日 2 回投与，SD：標準偏差，Min：最小値，Max：最大値
グループ A 及びグループ B はランダム化群ではない。
1 Remote data capture（RDC）誤入力のため，2 名（患者 ID 8101001 及び 8101301）のデータは「Other」として集計されているが，治験登録時に「110 mg bid」であることが確認されている。
2 次の式により算出した：（初回のイダルシズマブ投与日／時間 − 最終のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与日／時間）
最終のダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩投与日／時間のデータが不完全な場合，最終投与日の深夜 0 時としてデータを補完した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 10.4.2: 1

f) ベースライン時の合併症及び既往歴

243 名の患者のほとんど（95.9%）に，ベースライン時に何らかの臨床所見が認められた。半数以上の患者に合併症及び既往歴として「心臓障害」（58.8%）が認められた。また，半数弱の患者に「胃腸障害」（45.7%）又は「代謝および栄養障害」（47.7%）が認められ，約 25%の患者に「感染症および寄生虫症」が認められた。約 30%の患者に「腎および尿路障害」が認められ，このうち，慢性腎臓病は 7.8%，腎不全は 3.7%であった。

本試験で注目すべき合併症及び既往歴として調査したベースライン時の合併症及び既往歴を表 1.4: 4 に示した。注目すべき合併症及び既往歴では，高血圧が 79.0%と最も多く認められ，次いで，うっ血性心不全及び冠動脈疾患がそれぞれ 36.2%及び 34.6%，糖尿病が 28.4%に認められた。一過

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

性脳虚血発作の既往は，11.5%の患者に認められた。脳卒中の既往は，グループ A の 29.2%及びグループ B の 14.2%に認められた。

表 1.4: 4 注目すべき合併症及び既往歴（治験薬投与集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Total patients	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Hypertension (高血圧)	110	(80.3)	82	(77.4)	192	(79.0)
CHF (うっ血性心不全)	53	(38.7)	35	(33.0)	88	(36.2)
Diabetes (糖尿病)	42	(30.7)	27	(25.5)	69	(28.4)
Coronary Artery Disease (冠動脈疾患)	53	(38.7)	31	(29.2)	84	(34.6)
Prior stroke (脳卒中の既往)	40	(29.2)	15	(14.2)	55	(22.6)
Prior TIA (一過性脳虚血発作の既往)	17	(12.4)	11	(10.4)	28	(11.5)
Prior systemic embolism (全身性塞栓症の既往)	9	(6.6)	9	(8.5)	18	(7.4)
Prior major bleeding (大出血の既往)	9	(6.6)	3	(2.8)	12	(4.9)
Active cancer (活動性の癌)	11	(8.0)	13	(12.3)	24	(9.9)

引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 10.4.3: 1

g) ベースライン時の出血状況（グループ A のみ）

グループ A の患者 137 名の「生命を脅かす出血／止血困難な出血」の部位別の内訳は，消化管出血がほぼ半数（45.3%）で最も多く，次いで頭蓋内出血が 31.4%，その他が 17.5%であった。また，22.6%の患者では外傷による出血が認められた。出血の重症度は，約 40%の患者が「血行動態が不安定な状態」と報告され，複数の評価分類基準に基づく評価で 65%を超える患者が重度の出血又は大出血に該当した。

h) 緊急手術／侵襲的処置の適応症（グループ B のみ）

グループ B の患者 106 名のうち，緊急手術／侵襲的処置を受けた患者は 101 名であった。これらの患者に多く（4 名以上）認められた，緊急手術／侵襲的処置を必要とした適応症は，骨折（19 名），急性胆嚢炎・胆石症・黄疸（7 名），創傷感染・感染性関節炎（6 名），急性腎不全・透析のためのカテーテル留置（5 名）及びヘルニア修復（4 名）であった。

i) ベースライン時の併用薬

243 名の患者のほとんど（95.9%）が，ベースライン時にダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩以外にも何らかの薬剤を使用していた。30%以上の患者に使用されていたベースライン時の併用薬（クラス分類）は，ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A（HMG-CoA）還元酵素阻害薬（45.3%），選択性 β 遮断薬（44.4%），スルホンアミド・単味（40.7%），プロトンポンプ阻害剤（39.5%），アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬・単味（30.0%）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

j) 治験薬の曝露

243 名のすべての患者がイダルシズマブ 2.5 g バイアルを 2 回投与された。このうち 2 名は，ダルシズマブ 2.5 g バイアルを 2 回投与された後に出血を再度発現したため，イダルシズマブ 2.5 g バイアルを 2 回投与されてから約 24 時間後に，イダルシズマブ 2.5 g バイアルを 2 回，追加投与された（患者 ID 6400307/6400308 及び 3200401/3200402，「b) 治験実施計画書からの逸脱」参照）。

イダルシズマブ 2.5 g バイアルの 1 回目及び 2 回目の静脈内投与にかかった時間の中央値は各回 5.00 分であり，1 回目投与開始から 2 回目投与完了までにかかった時間の中央値は 19.00 分であった。イダルシズマブの投与方法別では，シリンジ（注射筒）が使用された患者（57.6%）は，治験薬バイアル（ビン針付き）をそのまま点滴投与された患者（42.4%）よりも多かった。投与経路別では，末梢静脈へ投与された患者は 88.5%，中心静脈へ投与された患者は 11.5%であった。また，ほとんどの患者に対して，イダルシズマブ投与の際に事前フラッシュ（70.8%）及び事後フラッシュ（79.4%）が行われた。

(2) 有効性 - 薬力学

ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブの中和効果の評価は，イダルシズマブの投与完了 4 時間後まで行った。血液凝固パラメータを用いた中和効果の評価では，ベースライン値が各パラメータの正常値上限（ULN）を超える患者のみを解析に含めた。各血液凝固検査の基準として事前に規定した ULN を表 1.4: 5 に示した。主要な解析では 110% ULN を基準として用いたが，より厳しい 100% ULN を基準として用いたときの解析結果も示した。算出した中和効果が 100%以上の数値となった場合は，抗凝固作用に対する完全な中和として 100%と示した。

表 1.4: 5 血液凝固パラメータのベースライン値及び正常値上限（ULN）

	Baseline values		Combined data from 1321.1 and 1321.2 (N = 208)	
Parameter	Group A (N)	Group B (N)	110% ULN[1]	100% ULN[1]
dTT (s)	(136) 57.1	(104) 50.3	39.09	35.54
ECT (s)	(136) 133	(104) 107	45.39	41.26
aPTT (s)	(136) 69.8	(104) 61.9	43.78	39.80
TT (s)	(134) 105	(103) 77.7	15.64	14.22

aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，dTT：希釈トロンビン時間，ECT：エカリン凝固時間，s：秒，TT：トロンビン時間，ULN：正常値上限

1 ULN = 平均値 + 2 × 標準偏差

引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 11.1: 1

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

a) 主要評価項目

i) 中央検査機関で測定した dTT に基づく中和効果

イダルシズマブを投与された患者 243 名のうち，中央検査機関で測定した dTT のベースライン値が 110% ULN を超えていた患者は 156 名（グループ A の 96 名，グループ B の 60 名），100% ULN を超えていた患者は 188 名（グループ A の 116 名及びグループ B の 72 名）であった。

グループ A 及びグループ B のいずれの患者でも，用いた ULN によらず，最大の中和効果の中央値は 100.0%（95%信頼区間：100.0～100.0%）であった。イダルシズマブ投与完了 4 時間後までの最大の中和効果が 100%であった患者の割合は，110% ULN に基づく評価では，グループ A で 94/96 名（97.9%），グループ B で 58/60 名（96.7%）であり，100% ULN に基づく評価では，グループ A で 114/116 名（98.3%），グループ B で 70/72 名（97.2%）であった。110% ULN 及び 100% ULN に基づいて評価した最大の中和効果の要約をそれぞれ表 1.4: 6 及び表 1.4: 7 に，グループ別の dTT の平均値の時間推移を図 1.4: 1 に示した。

表 1.4: 6 中央検査機関で測定した dTT を用い，110% ULN に基づいて評価した最大の中和効果の要約（治験薬投与集団）

	Group A	Group B	Total
Treated evaluable patients[1]	96 (100.0)	60 (100.0)	156 (100.0)
Maximum reversal up to four hours [%]			
Median (95% CI)	100.0 (100.0,100.0)	100.0 (100.0,100.0)	100.0 (100.0,100.0)
Proportion of patients achieving maximum reversal [N (%)]			
100%	94 (97.9)	58 (96.7)	152 (97.4)
≥80%	95 (99.0)	59 (98.3)	154 (98.7)
≥50%	96 (100.0)	60 (100.0)	156 (100.0)

dTT：希釈トロンビン時間，CI：信頼区間，ULN：正常値上限

1 中和効果の評価は，イダルシズマブ投与後に 1 回以上，血液凝固検査値が得られ，かつ，投与前の値が 110% ULN を超える患者（評価対象患者）を対象とした。

中和効果は下記の式により算出した。算出した値が 100%以上の場合，100%と示した。

中和効果の計算式：｛（投与前の血液凝固検査値 − 投与後の血液凝固検査値）/（投与前の血液凝固検査値 − 110% ULN）｝× 100%

110% ULN=39.09 秒（表 1.4: 5）

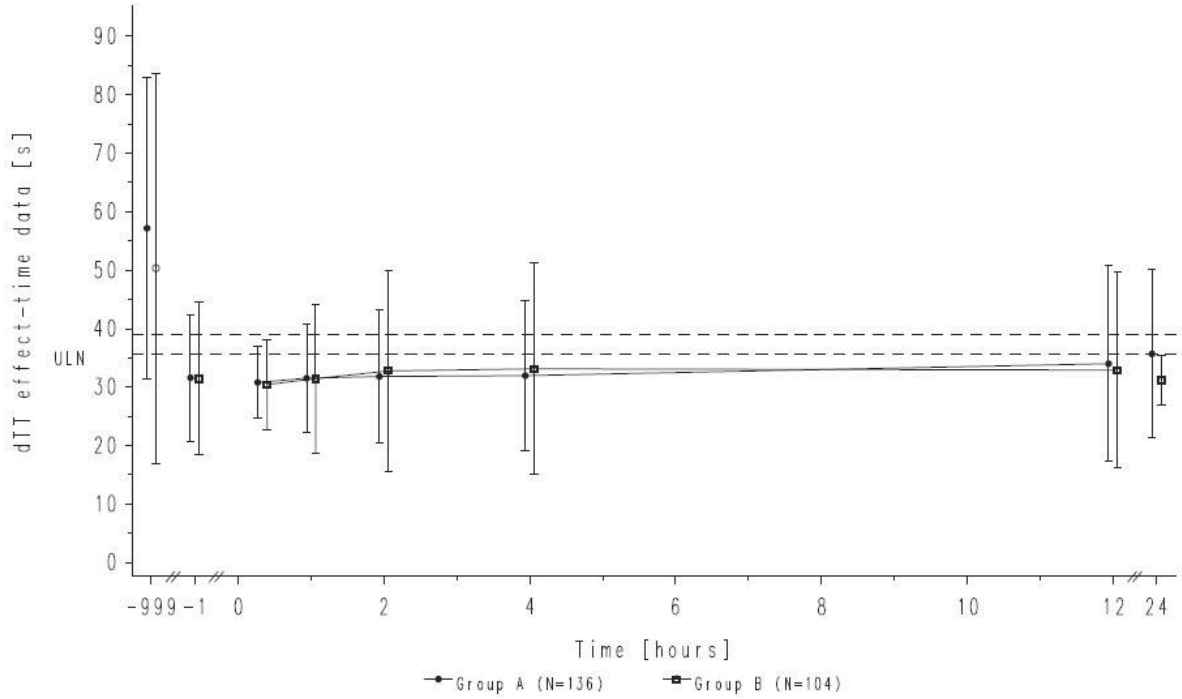
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.1.2.1: 1

表 1.4: 7 中央検査機関で測定した dTT を用い，100% ULN に基づいて評価した最大の中和効果の要約（治験薬投与集団）

	Group A	Group B	Total
Treated evaluable patients[1]	116 (100.0)	72 (100.0)	188 (100.0)
Maximum reversal up to four hours [%]			
Median (95% CI)	100.0 (100.0,100.0)	100.0 (100.0,100.0)	100.0 (100.0,100.0)
Proportion of patients achieving maximum reversal [N (%)]			
100%	114 (98.3)	70 (97.2)	184 (97.9)
≥80%	115 (99.1)	70 (97.2)	185 (98.4)
≥50%	116 (100.0)	72 (100.0)	188 (100.0)

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

dTT：希釈トロンビン時間，CI：信頼区間，ULN：正常値上限
1 中和効果の評価は，イダルシズマブ投与後に 1 回以上，血液凝固検査値が得られ，かつ，投与前の値が 100% ULN を超える患者（評価対象患者）を対象とした。
中和効果は下記の式により算出した。算出した値が 100%以上の場合，100%と示した。
中和効果の計算式：｛（投与前の血液凝固検査値 − 投与後の血液凝固検査値）/（投与前の血液凝固検査値 − 100% ULN）｝× 100%
100% ULN=35.54 秒（表 1.4: 5）
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 11.1.1.2: 1



dTT：希釈トロンビン時間，ULN：正常値上限，s：秒
100% ULN=35.54 秒，110%ULN=39.09 秒（表 1.4: 5）
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.7.5.3.1: 1

図 1.4: 1 中央検査機関で測定した dTT（平均値 ± 標準偏差）の時間推移

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ii) 中央検査機関で測定した ECT に基づく中和効果

イダルシズマブを投与された患者 243 名のうち，中央検査機関で測定した ECT のベースライン値が 110% ULN を超えていた患者は 216 名（グループ A の 125 名及びグループ B の 91 名），100% ULN を超えていた患者は 224 名（グループ A の 128 名及びグループ B の 96 名）であった。

グループ A 及びグループ B のいずれの患者でも，用いた ULN によらず，最大の中和効果の中央値は 100.0%（95%信頼区間：100.0～100.0%）であった。イダルシズマブ投与完了 4 時間後までの最大の中和効果が 100%であった患者の割合は，110% ULN に基づく評価では，グループ A で 120/125 名（96.0%），グループ B で 85/91 名（93.4%）であり，100% ULN に基づく評価では，グループ A で 108/128 名（84.4%），グループ B で 84/96 名（87.5%）であった。110% ULN 及び 100% ULN に基づいて評価した最大の中和効果の要約をそれぞれ表 1.4: 8 及び表 1.4: 9 に，グループ別の ECT の平均値の時間推移を図 1.4: 2 に示した。

表 1.4: 8 中央検査機関で測定した ECT を用い，110% ULN に基づいて評価した最大の中和効果の要約（治験薬投与集団）

	Group A	Group B	Total
Treated evaluable patients[1]	125 (100.0)	91 (100.0)	216 (100.0)
Maximum reversal up to four hours [%]			
Median (95% CI)	100.0 (100.0,100.0)	100.0 (100.0,100.0)	100.0 (100.0,100.0)
Proportion of patients achieving maximum reversal [N (%)]			
100%	120 (96.0)	85 (93.4)	205 (94.9)
≥80%	124 (99.2)	90 (98.9)	214 (99.1)
≥50%	124 (99.2)	90 (98.9)	214 (99.1)

ECT：エカリン凝固時間，CI：信頼区間，ULN：正常値上限

1 中和効果の評価は，イダルシズマブ投与後に 1 回以上，血液凝固検査値が得られ，かつ，投与前の値が 110% ULN を超える患者（評価対象患者）を対象とした。

中和効果は下記の式により算出した。算出した値が 100%以上の場合，100%と示した。

中和効果の計算式：｛（投与前の血液凝固検査値 − 投与後の血液凝固検査値）/（投与前の血液凝固検査値 − 110% ULN）｝× 100%

110% ULN=45.39 秒（表 1.4: 5）

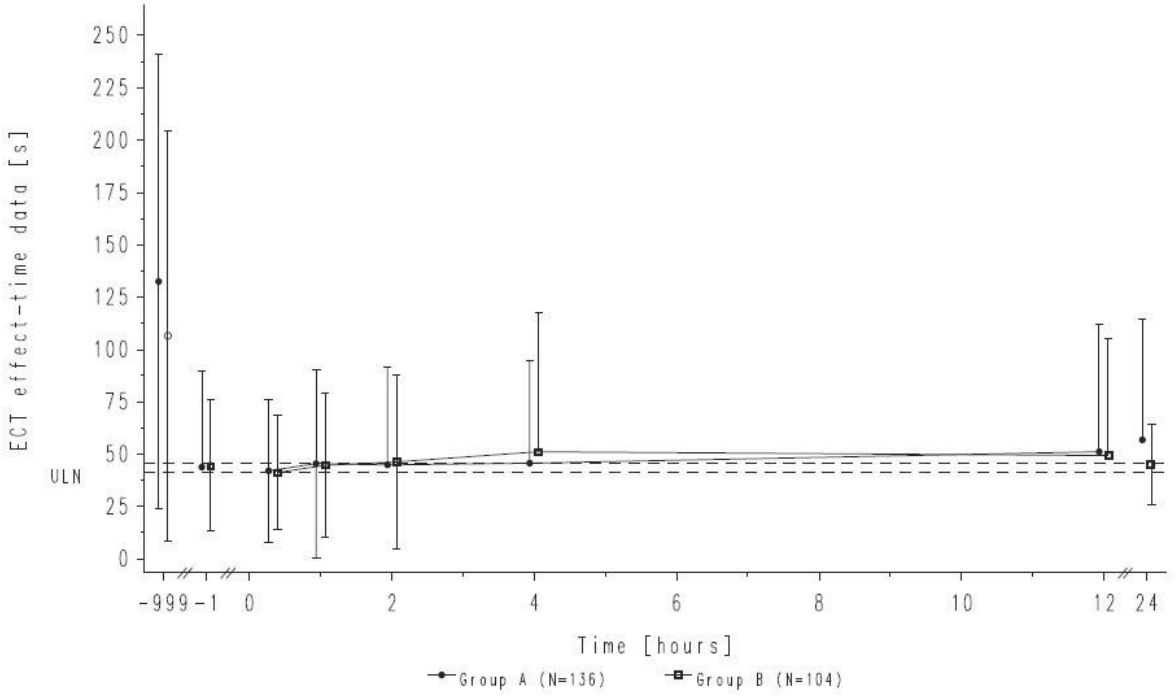
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.2.1.1.1: 1

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 9 中央検査機関で測定した ECT を用い，100% ULN に基づいて評価した最大の中和効果の要約（治験薬投与集団）

	Group A	Group B	Total
Treated evaluable patients[1]	128 (100.0)	96 (100.0)	224 (100.0)
Maximum reversal up to four hours [%]			
Median (95% CI)	100.0 (100.0,100.0)	100.0 (100.0,100.0)	100.0 (100.0,100.0)
Proportion of patients achieving maximum reversal [N (%)]			
100%	108 (84.4)	84 (87.5)	192 (85.7)
≥80%	126 (98.4)	95 (99.0)	221 (98.7)
≥50%	127 (99.2)	95 (99.0)	222 (99.1)

ECT：エカリン凝固時間，CI：信頼区間，ULN：正常値上限
1 中和効果の評価は，イダルシズマブ投与後に 1 回以上，血液凝固検査値が得られ，かつ，投与前の値が 100% ULN を超える患者（評価対象患者）を対象とした。
中和効果は下記の式により算出した。算出した値が 100%以上の場合，100%と示した。
中和効果の計算式：｛（投与前の血液凝固検査値 − 投与後の血液凝固検査値）/（投与前の血液凝固検査値 − 100% ULN）｝× 100%
100% ULN=41.26 秒（表 1.4: 5）
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 11.1.1.1: 1



ECT：エカリン凝固時間，ULN：正常値上限，s：秒
100% ULN=41.26 秒，110% ULN=45.39 秒（表 1.4: 5）
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Figure 15.7.5.3.1: 2

図 1.4: 2 中央検査機関で測定した ECT（平均値 ± 標準偏差）の時間推移

中央検査機関で測定した dTT 及び ECT を用い，110% ULN 又は 100% ULN に基づいて評価したイダルシズマブの最大の中和効果についてサブグループ解析を実施した結果，イダルシズマブの有効性に対する性別，年齢，人種又は地域による影響は認められなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

b) 副次評価項目

i) 中央検査機関で測定した aPTT 及び TT に基づく中和効果

イダルシズマブを投与された患者 243 名のうち，中央検査機関で測定した aPTT のベースライン値が 110% ULN を超えていた患者は 158 名（グループ A の 94 名，グループ B の 64 名），100% ULN を超えていた患者は 178 名（グループ A の 107 名及びグループ B の 71 名）であり，中央検査機関で測定した TT のベースライン値が 110% ULN を超えていた患者は 226 名（グループ A の 129 名，グループ B の 97 名），100% ULN を超えていた患者は 230 名（グループ A の 131 名及びグループ B の 99 名）であった。

中央検査機関で測定した aPTT を用いた場合，イダルシズマブ投与完了 4 時間後までの最大の中和効果が 100%であった患者の割合は，110% ULN に基づく評価では，グループ A で 90/94 名（95.7%），グループ B で 60/64 名（93.8%）であり，100% ULN に基づく評価では，グループ A で 98/107 名（91.6%），グループ B で 65/71 名（91.5%）であった。また，中央検査機関で測定した TT を用いた場合，イダルシズマブ投与完了 4 時間後までの最大の中和効果が 100%であった患者の割合は，110% ULN に基づく評価では，グループ A で 128/129 名（99.2%），グループ B で 94/97 名（96.9%）であり，100% ULN に基づく評価では，グループ A で 125/131 名（95.4%），グループ B で 94/99 名（94.9%）であった。以上のとおり，中央検査機関で測定した aPTT 及び TT に基づく中和効果の解析結果は，主要評価項目の解析結果と一致した。

なお，実施医療機関で測定し，標準化した aPTT 値と中央検査機関で測定した aPTT 値を用いたときに算出された中和効果は同様であった。

ii) 止血に要した時間（グループ A のみ）

グループ A の患者（生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者）137 名を対象に，出血の部位，出血の程度及び止血について，個々の治験責任医師の判定に基づき評価した。治験責任医師／治療した医師により止血が確認された患者は 105/137 名（76.6%）であった。残りの 32/137 名（23.4%）のうち 26 名は，出血部位を可視化又は特定できなかったため，治験中のいずれの時点でも止血の評価が不能であった。32 名のうち 6 名は治験に登録された翌日までに死亡（頭蓋内出血が 2 名，胃腸出血［部位不明］，大動脈解離破裂，腹部大動脈瘤破裂，関節内出血及び血行動態不安定が各 1 名）したため，出血の評価は行われなかった。出血の評価が可能であった 105 名のうち，77 名では 24 時間以内に止血され，92 名では 72 時間以内に止血された。治験責任医師により出血の評価が可能であり，かつ，止血に要した時間のデータが得られた 104 名の患者の止血に要した時間の中央値は 10.0 時間であった。

iii) 出血の発現（グループ B のみ）

グループ B の患者（緊急手術／侵襲的処置を要した患者）106 名のうち，手術を受けた患者は 101 名であった。このうち，93/101 名（92.1%）で，イダルシズマブ 5 g 投与完了後の治療中に正

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

常な止血が得られた。治療中に軽度の止血障害と判断された患者は 7/101 名（6.9%）であり，治療中に中等度の止血障害と判断された患者は 1/101 名（1.0%）であった。

iv) 非結合型総ダビガトラン血漿中濃度

イダルシズマブ 5 g 投与完了後の非結合型総ダビガトラン血漿中濃度は，非結合型総ダビガトランの PK データが得られた患者 238 名のうち 2 名を除くすべての患者で，抗凝固作用をほとんど又は全く示さない濃度（20 ng/mL 未満）まで低下した。イダルシズマブ 1 回目投与完了から 2 回目投与完了 4 時間後までの非結合型総ダビガトランの最低血漿中濃度（$C_{min,1}$）の中央値は，定量下限（LLOQ：1 ng/mL）未満であった。

20 ng/mL を超える非結合型ダビガトランの再分布は，53/238 名（22%）の患者に，イダルシズマブ投与後の様々な時点，程度で認められた。ベースライン時のダビガトラン濃度の高い患者の方が，より早い時点で非結合型ダビガトランの再分布が認められた。

イダルシズマブを投与された患者 243 名のうち，ベースライン時の総ダビガトラン血漿中濃度が 1000 ng/mL（RE-LY 試験で測定された血漿中濃度の最高値相当）以上であった患者は 9 名（3.7%）であった。これらの患者では，部分的又は完全な中和効果の 1～24 時間後に，非結合型総ダビガトラン血漿中濃度が再び上昇した。これらの患者の一部では，止血に要する時間の延長や術中時の出血などの臨床的な反応が認められた。

(3) 安全性

a) 有害事象

すべての有害事象は，発現した時期に基づいて，治験薬投与期間（イダルシズマブの 1 回目の投与開始から最後の投与 1 日後まで），及び治験薬投与+投与後期間（イダルシズマブの 1 回目の投与開始から最後の投与 90 日後まで）のそれぞれで評価した。また，イダルシズマブの投与開始前に発現し，投与後に悪化した有害事象は，悪化した時期に応じて，治験薬投与期間又は治験薬投与+投与後期間に分類した。本項では，治験薬投与+投与後期間にみられた有害事象を要約した。

i) 有害事象の概略

治験薬投与+投与後期間にみられた有害事象の概略を表 1.4: 10 に示す。

治験薬投与+投与後期間に，有害事象は患者全体で 243 名中 212 名（87.2%）にみられ，その内訳は，グループ A が 125 名（91.2%，125/137 名），グループ B が 87 名（82.1%，87/106 名）であった。患者全体で，治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は低かった（5.3%，13/243 名）。重篤な有害事象は患者全体の約半数（47.3%，115/243 名）にみられた。治験薬投与+投与後期間に，死亡に至った有害事象は 243 名中 56 名（23.0%）にみられた。治験中止に至った有害事象はみられなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 10 治験薬投与+投与後期間にみられた有害事象の概略（治験薬投与集団）

	Group A		Group B		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Subjects with any AE	125	(91.2)	87	(82.1)	212	(87.2)
Subjects with investigator defined drug-related AEs	9	(6.6)	4	(3.8)	13	(5.3)
Subjects with significant AEs (pre-specified events)	3	(2.2)	1	(0.9)	4[1]	(1.6)
Subjects with serious AEs	66	(48.2)	49	(46.2)	115	(47.3)
Fatal	29	(21.2)	27	(25.5)	56	(23.0)
Immediately life-threatening	6	(4.4)	8	(7.5)	14	(5.8)
Disability/incapacity	5	(3.6)	3	(2.8)	8	(3.3)
Requiring hospitalisation	20	(14.6)	20	(18.9)	40	(16.5)
Prolonged hospitalisation	15	(10.9)	9	(8.5)	24	(9.9)
Congenital anomaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	10	(7.3)	9	(8.5)	19	(7.8)

AE：有害事象
患者 1 名が複数の重篤性基準に集計されている場合がある。
各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。
イダルシズマブの最後の投与 90 日後までに発現した有害事象を集計した。
1 患者 4 名のうち 2 名で報告された「治験実施計画書で定義した重要な有害事象」とされた事象（グループ B の患者 ID 4300401 の肺炎及びグループ A の患者 ID 6400405 の虚血性脳卒中）は，「治験実施計画書で定義した重要な有害事象」には該当しないことが確認された（治験実施計画書に示した肝機能パラメータの変動によって定義された肝障害を「治験実施計画書で定義した重要な有害事象」と定義）。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 12.1.1: 1，Table 15.3.1.2: 1

ii) 比較的よくみられた有害事象

治験薬投与+投与後期間にみられた，発現割合が 5%超（いずれかのグループの基本語）の有害事象の器官別大分類別，基本語別発現割合を表 1.4: 11 に示す。

発現割合の高かった有害事象は，尿路感染（11.9%），便秘（11.1%），肺炎（9.5%），悪心（7.8%）及び低カリウム血症（7.4%）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 11 治験薬投与+投与後期間にみられた有害事象の器官別大分類別，基本語別発現割合（いずれかのグループの基本語で 5%超）（治験薬投与集団）

System organ class/ Preferred term	Group A		Group B		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Total with adverse events	125	(91.2)	87	(82.1)	212	(87.2)
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	51	(37.2)	39	(36.8)	90	(37.0)
Urinary tract infection (尿路感染)	20	(14.6)	9	(8.5)	29	(11.9)
Pneumonia (肺炎)	14	(10.2)	9	(8.5)	23	(9.5)
Septic shock (敗血症性ショック)	2	(1.5)	6	(5.7)	8	(3.3)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	12	(8.8)	9	(8.5)	21	(8.6)
Anaemia (貧血)	8	(5.8)	6	(5.7)	14	(5.8)
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	30	(21.9)	18	(17.0)	48	(19.8)
Hypokalaemia (低カリウム血症)	13	(9.5)	5	(4.7)	18	(7.4)
Psychiatric disorders (精神障害)	32	(23.4)	14	(13.2)	46	(18.9)
Delirium (譫妄)	10	(7.3)	5	(4.7)	15	(6.2)
Nervous system disorders (神経系障害)	38	(27.7)	16	(15.1)	54	(22.2)
Headache (頭痛)	14	(10.2)	1	(0.9)	15	(6.2)
Cardiac disorders (心臓障害)	27	(19.7)	22	(20.8)	49	(20.2)
Cardiac arrest (心停止)	1	(0.7)	6	(5.7)	7	(2.9)
Vascular disorders (血管障害)	23	(16.8)	21	(19.8)	44	(18.1)
Hypotension (低血圧)	6	(4.4)	10	(9.4)	16	(6.6)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	48	(35.0)	39	(36.8)	87	(35.8)
Constipation (便秘)	16	(11.7)	11	(10.4)	27	(11.1)
Nausea (悪心)	8	(5.8)	11	(10.4)	19	(7.8)
Diarrhoea (下痢)	6	(4.4)	9	(8.5)	15	(6.2)
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	21	(15.3)	12	(11.3)	33	(13.6)
Haematuria (血尿)	8	(5.8)	3	(2.8)	11	(4.5)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	41	(29.9)	26	(24.5)	67	(27.6)
Pyrexia (発熱)	14	(10.2)	2	(1.9)	16	(6.6)
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	11	(8.0)	5	(4.7)	16	(6.6)
Investigations (臨床検査)	21	(15.3)	16	(15.1)	37	(15.2)
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	4	(2.9)	6	(5.7)	10	(4.1)

各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。
イダルシズマブの最後の投与 90 日後までに発現した有害事象を集計した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 12.1.2.1: 1，Table 15.3.1.2: 13

治験薬投与+投与後期間にみられた治験薬と因果関係がある有害事象の器官別大分類別，基本語別発現割合を表 1.4: 12 に示す。

治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は 5.3%（13/243 名）と低かった。いずれも基本語別で各 1 名に報告された有害事象であり，明確な傾向は認められなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 12 治験薬投与+投与後期間にみられた治験薬と因果関係がある有害事象の器官別大分類別，基本語別発現割合（治験薬投与集団）

System organ class/ Preferred term	Group A		Group B		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Total with related adverse events	9	(6.6)	4	(3.8)	13	(5.3)
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thrombocytopenia (血小板減少症)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Nervous system disorders (神経系障害)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Headache (頭痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cardiac disorders (心臓障害)	2	(1.5)	1	(0.9)	3	(1.2)
Cardiac arrest (心停止)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Atrial thrombosis (心房血栓症)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Bradycardia (徐脈)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Supraventricular tachycardia (上室性頻脈)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vascular disorders (血管障害)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hypotension (低血圧)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Diarrhoea (下痢)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Gastritis erosive (びらん性胃炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rash (発疹)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pain in extremity (四肢痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Extravasation (溢出)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Infusion site pain (注入部位疼痛)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)

各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。
イダルシズマブの最後の投与 90 日後までに発現した有害事象を集計した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 15.3.1.2: 3

iii) 特に注目すべき有害事象

本試験では，出血イベント（出血性脳卒中を含む），血栓性イベント（虚血性脳卒中，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症，全身性塞栓症），及び過敏症との関連が示唆される有害事象を特に注目すべき有害事象とした。特に注目すべき有害事象は，MedDRA 標準検索式を用いて特定した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

出血イベント

治験薬投与+投与後期間にみられた出血イベントの基本語別発現割合を表 1.4: 13 に示す。

治験薬投与+投与後期間に，出血イベントは，グループ A（生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者）で 137 名中 46 名（33.6%），グループ B（緊急手術／侵襲的処置を要する患者）で 106 名中 20 名（18.9%）にみられた。出血イベントのほぼすべてが，原疾患／合併症の悪化若しくは持続，又は抗凝固療法の再開後に新たに発現した有害事象であった。グループ A では出血イベントの大半が原疾患の悪化又は持続であり，グループ B では出血イベントの大半が抗凝固療法の再開後に新たに発現した有害事象であった。出血イベントは，約半数が軽度であり，治験薬と因果関係がある有害事象はみられなかった。

出血イベントのうち，出血性脳卒中はグループ B ではみられなかったのに対して，グループ A で 137 名中 11 名（8.0%，硬膜下血腫が 4 名，頭蓋内出血が 4 名，脳出血が 2 名，硬膜下血腫及び硬膜下出血が 1 名［両事象は同一患者に発現］）にみられ，このうち 10 名は原疾患である頭蓋内出血の悪化であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 13 治験薬投与+投与後期間にみられた出血イベントの基本語別発現割合（治験薬投与集団）

User-defined AE category/ Preferred term	Group A N	Group A (%)	Group B N	Group B (%)	Total N	Total (%)
Number of patients	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Bleeding of any location	46	(33.6)	20	(18.9)	66	(27.2)
Anal haemorrhage (肛門出血)	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(1.2)
Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Astringent therapy (収れん薬療法)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cerebral haemorrhage (脳出血)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
Contusion (挫傷)	4	(2.9)	4	(3.8)	8	(3.3)
Epistaxis (鼻出血)	3	(2.2)	2	(1.9)	5	(2.1)
Eye haemorrhage (眼出血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Gastric haemorrhage (胃出血)	1	(0.7)	2	(1.9)	3	(1.2)
Gastritis haemorrhagic (出血性胃炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	2	(1.5)	1	(0.9)	3	(1.2)
Haematochezia (血便排泄)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Haematoma (血腫)	3	(2.2)	3	(2.8)	6	(2.5)
Haematuria (血尿)	8	(5.8)	3	(2.8)	11	(4.5)
Haemoptysis (喀血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	4	(2.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
Haemorrhagic anaemia (出血性貧血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Haemorrhoidal haemorrhage (痔出血)	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(1.2)
Incision site haematoma (切開部位血腫)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Intestinal haemorrhage (腸出血)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Mediastinal haematoma (縦隔血腫)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Melaena (メレナ)	2	(1.5)	1	(0.9)	3	(1.2)
Pulmonary haemorrhage (肺出血)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Purpura senile (老人性紫斑)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rectal haemorrhage (直腸出血)	2	(1.5)	2	(1.9)	4	(1.6)
Renal haemorrhage (腎出血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Shock haemorrhagic (出血性ショック)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Subcutaneous haematoma (皮下血腫)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Subdural haematoma (硬膜下血腫)	5	(3.6)	0	(0.0)	5	(2.1)
Subdural haemorrhage (硬膜下出血)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thyroid haemorrhage (甲状腺出血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Upper gastrointestinal haemorrhage (上部消化管出血)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Urethral haemorrhage (尿道出血)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vitreous haemorrhage (硝子体出血)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)

AE：有害事象
各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 12.1.2.2.1: 1，Table 15.3.1.2: 8

血栓性イベント

治験薬投与+投与後期間にみられた血栓性イベント一覧を表 1.4: 14 に示す。

血栓性イベントは 243 名中 13 名（グループ A：8 名，グループ B：5 名）にみられ，いずれも重篤な有害事象であった。4 名はイダルシズマブ投与後 3 日以内に血栓性イベントを発現しており（残り 9 名の血栓性イベント発現日はイダルシズマブ投与 6 日後から 85 日後までの間），血栓

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

性イベントの潜在的リスクを反映していると考えられた。1 名（患者 ID4300401）を除くすべての患者は，血栓性イベントの発現時点で抗凝固療法を再開していなかった。

治験薬と因果関係がある血栓性イベントは 2 名にみられ，このうち 1 名（患者 ID 4900501，グループ B）はイダルシズマブ投与約 45 分後に脳血管発作を発現し，もう 1 名（患者 ID 8520201，グループ A）はイダルシズマブ投与約 10 日後に心房内血栓，深部静脈血栓症及び肺塞栓症を発現した。これらの治験薬と因果関係がある血栓性イベントは，本試験の患者集団での血栓性イベントの潜在的リスクを反映していると考えられた。いずれの患者も治験薬と因果関係がある血栓性イベントの発現時点で抗凝固療法を再開していなかった。

血栓性イベントがみられた 13 名の詳細な臨床情報は，［CTD 2.7.6.4_付録 1.1］に叙述した。

表 1.4: 14 治験薬投与+投与後期間にみられた血栓性イベント一覧（治験薬投与集団）

Patient No.	Group	Thrombotic events	Start Date[1]	Anticoagulant Therapy (Yes/No)
1009901	A	DVT	3	No
8520202	B	DVT	8	No
2700101	B	DVT	86	No
6400302	A	DVT + PE	3	No[2]
1003501	A	DVT + PE	32	No
8520201	A	DVT + PE + atrial thrombus	11, 10	No
8520302	A	PE	20	No
6400405	A	Ischemic stroke	75	No
4900501	B	Ischemic stroke	1	No
4300401	B	Ischemic stroke	4	Yes
6400104	B	Ischemic stroke	25	Yes[3]
6400516	A	MI	7	No
8520301	A	MI	14	No

DVT：深部静脈血栓症，MI：心筋梗塞，PE：肺塞栓症
1 イダルシズマブ投与開始を基準とした日数。投与開始日を 1 とした。
2 抗凝固療法の開始日は血栓性イベントの発現日と同日。
3 CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 12.2.1.2.2: 1 では抗凝固療法「有」と記載されているが，CTD 2.7.6_付録 1.1.7 の記述のとおり「無」であることを確認した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 12.2.1.2.2: 1，Appendix 16.2.7_Listing 1.2，Section 15.4.3

過敏症との関連が示唆される有害事象

治験薬投与+投与後期間にみられた過敏症との関連が示唆される有害事象の基本語別発現割合を表 1.4: 15 に示す。

過敏症との関連が示唆される有害事象は 243 名中 30 名（12.3%）にみられた。このうち，治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象はグループ A の 1 名にみられた軽度の発疹であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 15 治験薬投与+投与後期間にみられた過敏症との関連が示唆される有害事象の基本語別発現割合（治験薬投与集団）

User-defined AE category/ Preferred term	Group A N	Group A (%)	Group B N	Group B (%)	Total N	Total (%)
Number of subjects	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Hypersensitivity (過敏症)	16	(11.7)	14	(13.2)	30	(12.3)
Blister (水疱)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Bronchospasm (気管支痙攣)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
Circulatory collapse (循環虚脱)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Erythema (紅斑)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Generalised oedema (全身性浮腫)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Genital swelling (性器腫脹)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Localised oedema (限局性浮腫)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Mouth ulceration (口腔内潰瘍形成)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Pneumonitis (肺臓炎)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pruritus (そう痒症)	4	(2.9)	0	(0.0)	4	(1.6)
Rash (発疹)	1	(0.7)	2	(1.9)	3	(1.2)
Rash erythematous (紅斑性皮疹)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Rash pustular (膿疱性皮疹)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Respiratory arrest (呼吸停止)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Respiratory distress (呼吸窮迫)	2	(1.5)	1	(0.9)	3	(1.2)
Respiratory failure (呼吸不全)	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(1.2)
Scrotal oedema (陰嚢浮腫)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Shock (ショック)	0	(0.0)	2	(1.9)	2	(0.8)
Tracheostomy (気管切開)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Urticaria (蕁麻疹)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)

AE：有害事象
各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 12.1.2.2.3: 1，Table 15.3.1.2: 14

iv) 死亡

治験薬投与+投与後期間に死亡に至った有害事象一覧を表 1.4: 16（グループ A）及び表 1.4: 17（グループ B）に示す。

死亡に至った有害事象は 243 名中 56 名（23.0%）にみられた（表 1.4: 10）。このうち，治験薬と因果関係がある死亡に至った有害事象は，グループ B の 1 名（患者 ID 6100401，82 歳女性，緊急手術／侵襲的処置を必要とした適応症：心タンポナーデ）でイダルシズマブ投与 24 時間以内にみられた心停止であった。死亡はいずれも，合併症又は原疾患の悪化と判断された。

死亡例 56 名の詳細な臨床情報は，［CTD 2.7.6.4_付録 1.2］に叙述した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 16 治験薬投与+投与後期間に死亡に至った有害事象一覧（治験薬投与集団，グループ A）

Patient	Age/ Gender	Preferred term	Start day[1]	Stop day[1]	Duration	Drug related	Therapy
1003501	83/Female	Brain mass (脳腫瘤)	31	90	59	No	Yes
		Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	31	90	59	No	Yes
1005301	80/Male	Parkinson's disease (パーキンソン病)	26	44	18	No	No
3100101	79/Male	Subdural haematoma (硬膜下血腫)	1	14	5	No	Yes
3100201	84/Female	Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	16	50	34	No	No
3200101	83/Male	General physical health deterioration (全身健康状態低下)	37	42	6	No	Yes
3200118	88/Female	Respiratory tract infection (気道感染)	4	6	2	No	Yes
3200401	60/Male	Cardiac failure (心不全)	15	16	1	No	Yes
3303201	87/Male	General physical health deterioration (全身健康状態低下)	60	61	1	No	No
3400501	77/Male	Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血)	57	58	1	No	No
3400601	73/Male	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	30	31	1	No	Yes
3401506	81/Male	Cardio-respiratory arrest (心肺停止)	9	9	0	No	No
3530101	69/Male	Brain oedema (脳浮腫)	1	2	2	No	Yes
3900102	89/Female	Septic shock (敗血症性ショック)	1	1	1	No	Yes
		Cardiac arrest (心停止)	1	1	1	No	Yes
4500301	83/Female	Pulmonary oedema (肺水腫)	11	12	1	No	No
4700501	69/Male	Brain injury (脳損傷)	1	5	5	No	No
4800901	93/Female	Sudden death (突然死)	34	35	1	No	No
4900102	72/Female	Septic shock (敗血症性ショック)	11	12	2	No	Yes
6400101	60/Male	Respiratory failure (呼吸不全)	1	1	1	No	No
6400206	66/Male	Pneumonia (肺炎)	104	106	2	No	Yes
6400207	77/Male	Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血)	1	1	1	No	No
6400211	81/Male	Aortic aneurysm rupture (大動脈瘤破裂)	1	1	1	No	Yes
6400213	72/Female	Cardiogenic shock (心原性ショック)	1	1	1	No	Yes
6400215	68/Male	Depressed level of consciousness (意識レベルの低下)	2	8	7	No	No
		Pneumonitis (肺臓炎)	2	8	7	No	Yes
6400218	94/Female	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	2	16	15	No	No
6400220	78/Female	Pulmonary haemorrhage (肺出血)	2	2	1	No	Yes
6400311	77/Male	Pneumonia (肺炎)	31	41	10	No	Yes
6400515	80/Female	Cerebral haemorrhage (脳出血)	3	3	1	No	No
6400516	83/Male	Myocardial infarction (心筋梗塞)	6	7	1	No	No
8520301	86/Female	Pneumonia (肺炎)	94	94	1	No	Yes

有害事象の記録は間欠的である場合（すなわち，発現日から消失日まで持続していない場合）がある。
イダルシズマブの最後の投与 90 日後までに発現した有害事象を集計した。
1 イダルシズマブ投与開始を基準とした日数。投与開始日を 1 とした。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 12.2.1: 1，Listing 15.4.2: 1

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.4: 17 治験薬投与+投与後期間に死亡に至った有害事象一覧（治験薬投与集団，グループ B）

Patient	Age/ Gender	Preferred term	Start day[1]	Stop day[1]	Duration	Drug related	Therapy
1006901	82/Female	Peritonitis (腹膜炎)	1	1	1	No	Yes
		Haemorrhagic anaemia (出血性貧血)	1	1	1	No	Yes
1007001	96/Male	Intestinal perforation (腸管穿孔)	102	103	1	No	No
3200103	80/Male	Malignant neoplasm progression (悪性新生物進行)	89	102	13	No	No
3200106	87/Male	Multi-organ failure (多臓器不全)	2	3	1	No	Yes
3200107	93/Male	Circulatory collapse (循環虚脱)	1	1	1	No	Yes
3200109	78/Female	Cardiac arrest (心停止)	21	21	1	No	Yes
3200115	88/Female	Shock (ショック)	1	1	1	No	Yes
3200505	87/Female	Cardiac failure acute (急性心不全)	2	14	12	No	Yes
3302202	70/Female	General physical health deterioration (全身健康状態低下)	7	8	2	No	Yes
3400104	71/Female	Urosepsis (尿路性敗血症)	1	1	1	No	Yes
3401701	87/Female	Septic shock (敗血症性ショック)	1	2	1	No	Yes
4200501	67/Male	Septic shock (敗血症性ショック)	14	16	3	No	Yes
4201001	76/Male	Pancreatic carcinoma (膵癌)	28	31	4	No	Yes
4300401	94/Male	Pneumonia (肺炎)	70	76	6	No	No
4401101	72/Female	Thyroid haemorrhage (甲状腺出血)	1	1	1	No	No
		Intestinal haemorrhage (腸出血)	1	1	1	No	No
		Renal haemorrhage (腎出血)	1	1	1	No	No
4700401	73/Female	Cardiac arrest (心停止)	16	16	1	No	Yes
6100401	82/Female	Cardiac arrest (心停止)	1	1	1	Yes	Yes
6400104	72/Female	Cerebral infarction (脳梗塞)	24	26	2	No	No
6400209	60/Male	Shock (ショック)	1	1	1	No	Yes
6400219	64/Male	Septic shock (敗血症性ショック)	2	2	1	No	Yes
		Cardiogenic shock (心原性ショック)	2	2	1	No	Yes
6400221	66/Female	Intestinal ischaemia (腸管虚血)	1	2	1	No	Yes
		Surgical failure (外科手術不成功)	1	2	1	No	Yes
6400303	77/Male	Pericardial effusion (心嚢液貯留)	11	58	47	No	Yes
6400517	72/Male	Sepsis (敗血症)	1	1	1	No	No
		Gastrointestinal necrosis (消化管壊死)	1	1	1	No	Yes
8860202	73/Female	Pneumonia (肺炎)	32	34	3	No	Yes
		Septic shock (敗血症性ショック)	32	34	3	No	Yes
8860501	72/Female	Septic shock (敗血症性ショック)	42	79	38	No	Yes
9720201	87/Female	Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	39	53	14	No	Yes
9720202	90/Female	General physical health deterioration (全身健康状態低下)	42	48	6	No	Yes

有害事象の記録は間欠的である場合（すなわち，発現日から消失日まで持続していない場合）がある。
イダルシズマブの最後の投与 90 日後までに発現した有害事象を集計した。
1 イダルシズマブ投与開始を基準とした日数。投与開始日を 1 とした。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 12.2.1: 2，Listing 15.4.2: 1

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

v) 重篤な有害事象

治験薬投与+投与後期間に，重篤な有害事象（死亡を含む）は 243 名中 115 名（47.3%）にみられた（表 1.4: 10）。治験薬投与+投与後期間にみられた治験薬と因果関係がある重篤な有害事象（死亡を含む）の器官別大分類別，基本語別発現割合を表 1.4: 18 に示す。

治験薬と因果関係がある重篤な有害事象は 3 名（グループ A：1 名，グループ B：2 名）にみられた。グループ B の 1 名（患者 ID 6100401，82 歳女性）は組入れ時に心タンポナーデを有していた患者であり，イダルシズマブ投与 24 時間以内に心停止により死亡した。グループ B のもう 1 名（患者 ID 4900501，54 歳男性）は組入れ時の原疾患が緊急の血栓除去を要する脳血管発作であり，イダルシズマブ投与約 45 分後に脳血管発作を発現した。グループ A の 1 名（患者 ID 8520201，85 歳男性）はイダルシズマブ投与約 10 日後に心房血栓症，肺塞栓症及び深部静脈血栓症を発現した。これらの治験薬と因果関係がある重篤な有害事象の発現時点で抗凝固療法は再開されていなかった。

治験責任医師により治験薬との因果関係がないと判定された重篤な有害事象では，合併症又は原疾患との関連性が認められた以外に，一貫した傾向は認められなかった。

重篤な有害事象がみられた 115 名の詳細な臨床情報は，［CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Section 15.4.3］に叙述した。

表 1.4: 18 治験薬投与+投与後期間にみられた治験薬と因果関係がある重篤な有害事象（死亡を含む）の器官別大分類別，基本語別発現割合（治験薬投与集団）

System organ class/ Preferred term	Group A		Group B		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	137	(100.0)	106	(100.0)	243	(100.0)
Total with related serious adverse events	1	(0.7)	2	(1.9)	3	(1.2)
Nervous system disorders (神経系障害)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Cardiac disorders (心臓障害)	1	(0.7)	1	(0.9)	2	(0.8)
Cardiac arrest (心停止)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
Atrial thrombosis (心房血栓症)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vascular disorders (血管障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pulmonary embolism (肺塞栓症)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)

各グループの患者の総数を分母として割合を算出した。
イダルシズマブの最後の投与 90 日後までに発現した有害事象を集計した。
引用元：CTD 5.3.5.2-02_1321.3 試験_Table 12.2.2: 1，Table 15.3.1.2: 5

b) 臨床検査

臨床検査値の変動は，患者集団及び試験手順と一貫したものであった。

ALT/AST 及び総ビリルビンの上昇がみられ，イダルシズマブ投与前のベースライン時に薬物性肝障害が疑われる患者（potential cases of Hy's Law）の臨床検査値の基準に該当した患者は 3 名（患者 ID 3200105，3400201 及び 6400219）であった。これら 3 名でみられた肝機能検査値上昇では，

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

いずれも治験薬以外に原因がある可能性が考えられた。1 名（患者 ID 3200105，73 歳女性）は，組入れ時に胆石症を有しており，胆管造影下で緊急の胆嚢切除を実施した。当該患者の ALT/AST 及び総ビリルビンは，ベースライン時及び治験薬投与後の両方で高値であった。もう 1 名（患者 ID 3400201，65 歳女性）は組入れ時に緊急の腰椎穿刺を必要とする敗血症性ショックのため入院した。当該患者の ALT/AST は，ベースライン時及び治験薬投与後の両方で高値であった。残り 1 名（患者 ID 6400219，64 歳男性）は，組入れ時に，胸腔内の術後出血をコントロールするための緊急の胸骨再切開，及びペーシングシステム感染のため緊急三尖弁置換術を必要とした。その後，当該患者は心原性ショックを発現して死亡した。死亡日に，当該患者の ALT/AST 及び総ビリルビンは potential cases of Hy's Law の基準に該当した。

治験実施計画書で定義した重要な有害事象は 2 名（患者 ID 3301601 及び 6400216）にみられた。敗血症及び多臓器不全の合併症を有する 87 歳の女性患者（患者 ID 3301601）では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が報告された。65 歳の女性患者（患者 ID 6400216）では，肝機能検査異常はイダルシズマブ投与から 2 カ月以上後に報告された。この肝機能検査異常は高度の心不全及び高度の急性腎不全が発現した翌日にみられた。これら 2 名にみられた肝機能検査値上昇はすべて患者の合併症に起因する可能性が高いと考えた。

c) バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

i) バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数）では，本試験の患者集団の不安定な健康状態と一貫して，試験期間中に変動がみられたものの，イダルシズマブ投与後の測定値に注目すべき傾向はみられなかった。

ii) 抗イダルシズマブ抗体

抗イダルシズマブ抗体測定用の血漿検体をベースライン時（イダルシズマブ投与前），イダルシズマブ投与 4 週後（30 日間追跡調査時）及びイダルシズマブ投与 3 カ月後（90 日間追跡調査時）に採取した。

いずれかの時点で抗イダルシズマブ抗体が検出された患者の割合は 3.3%（8/242 名）と低く，8 名中 5 名に検出された抗体は治験薬投与前に発現している（pre-existing）又は非特異的な抗体であった。抗体陽性が認められた検体の抗イダルシズマブ抗体価もおおむね低かった。また，pre-existing 抗イダルシズマブ抗体は，イダルシズマブの薬物動態又は薬力学に顕著な影響を及ぼさなかった。

(4) まとめ

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータを用いた中間集計の結果を要約すると，ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で，生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者又は緊急手術／侵襲的処置を要した患者に対するイダルシズマブの 5 g 投与は，安全で，ダビガトランの抗凝

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

固作用に対する中和効果を示した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の有効性及び安全性データから，イダルシズマブのベネフィットーリスク比は，ベネフィットが大きいと判断できる。

付録 1　邦訳版個別症例の詳細：血栓性イベント 13 名及び死亡例 56 名

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1　個別症例の詳細（血栓性イベント）

1.1.1　患者 ID　4300401

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） X	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed（出血）☐　Surgery（手術）X

本症例は 94 歳白人男性患者であり，右大腿骨骨折に対するセメント固定人工股関節全置換を目的とした入院により，2015 年 4 月 21 日にオーストリアの治験実施施設（施設番号 43004）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 7 月 5 日の有害事象その他（2015 年 7 月 5 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 75.0 kg，身長 170 cm，血圧 120/70 mmHg，脈拍数 78 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 113 g/L，ヘマトクリット 32.1，赤血球数 3.49×10^{12}/L であった。aPTT は 49.5 秒（基準範囲：23～33.2 秒）であった。
患者は 2015 年 7 月 5 日に肺炎により死亡した。投与終了から死亡までの日数は 75 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は，心房細動，良性前立腺肥大症，慢性腎機能不全，血管性認知症，激越，便秘で，活動性の癌はなく，既往歴は側頭骨骨折であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，ラシックス（フロセミド）/00032601/（継続中），ベタヒスチン（継続中），PASSEDAN（～2015 年 5 月 5 日），ビ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ソプロロール（継続中），リスパダール（リスペリドン）（2015 年 4 月 20 日～），DOMINAL（ドンペリドン）/00018902/（2015 年 4 月 20 日～2015 年 4 月 20 日），セフロキシム（2015 年 4 月 19 日～2015 年 4 月 30 日），PERFALGAN（アセトアミノフェン）（2015 年 4 月 19 日～2015 年 5 月 8 日），DULCOLAX（ビサコジル）/00064401/（2015 年 4 月 20 日～2015 年 4 月 20 日）であった。

2013 年 4 月 24 日に心房細動の適応でダビガトランの投与を開始し，2015 年 4 月 19 日 18 時 00 分に 110 mg 1 日 2 回の最終投与を行った。ダビガトランの最終投与からイダルシズマブの 1 本目のバイアルを投与するまでの時間は 40 時間であった。

患者は，緊急のセメント固定人工股関節全置換を要する右大腿骨骨折をきたし，2015 年 4 月 19 日に入院した。

治験薬の 1 本目のバイアルを 2015 年 4 月 21 日 10 時 26 分～10 時 38 分に投与し, 2 本目を 2015 年 4 月 21 日 10 時 50 分～10 時 55 分に投与した。

1 本目の投与から 2 本目の投与までの間（10 時 45 分）に測定した aPTT は 27.6 秒であり，2 本目の投与直後（11 時 15 分）は 28.1 秒であった。投与 12 時間後の aPTT は 30.7 秒であった。

2015 年 4 月 21 日にセメント固定人工股関節全置換が施行され（13 時 56 分開始），術中の出血については，「正常に止血」と報告された。

入院中，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	2	300	mL	24 Apr 2015	11:14	

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
21 Apr 2015	9:55	Baseline	113	32.1	3.49	49.5
21 Apr 2015	10:45	Between vials	-	-	-	27.6
21 Apr 2015	11:15	10-30 min after	-	-	-	28.1
21 Apr 2015	22:55	12 hours after	-	-	-	30.7
22 Apr 2015	11:15	24 hours after	82	23.8	2.54	-

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 20 日間の入院（集中治療室 2 日と高度治療室 2 日を含む）の末，2015 年 5 月 8 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	21 Apr 2015	9:55	101.000	46.900	54.800	78.300	105.000
VISIT 2.2	-0:05	21 Apr 2015	10:45	38.400	29.400	32.000	10.800	1.000
VISIT 2.2	0:20	21 Apr 2015	11:15	37.500	29.200	31.600	10.600	1.000
VISIT 2.2	2:00	21 Apr 2015	13:10	37.100	29.100	31.100	10.800	1.000
VISIT 2.2	4:00	21 Apr 2015	14:55	38.000	28.900	33.700	10.300	1.000
VISIT 2.2	12:00	21 Apr 2015	22:55	42.600	29.600	34.900	11.600	1.000
VISIT 3	24:00	22 Apr 2015	11:15	42.400	30.500	38.800	11.200	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与終了後に使用した併用薬は，PANTOPRAZOLE SODIUM（2015 年 4 月 24 日～），LOVENOX（エノキサパリンナトリウム）（2015 年 4 月 21 日～2015 年 5 月 6 日），DOMINAL（ドンペリドン）/00018902/（2015 年 4 月 25 日～2015 年 4 月 25 日），LAXBENE（ビサコジル）/00064401/（2015 年 4 月 24 日～2015 年 4 月 25 日），DULCOLAX（ビサコジル）/00064401/（2015 年 4 月 29 日～2015 年 4 月 29 日），プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）/01633203/（2015 年 5 月 7 日～），CATAPRESAN（クロニジン）/00171101/（2015 年 4 月 24 日～2015 年 4 月 24 日），ILOMEDIN（ILOPROST TROMETAMOL）/00944801/（2015 年 4 月 24 日～2015 年 4 月 24 日），NOVALGIN（メタミゾール）/06276704/（2015 年 4 月 24 日～2015 年 4 月 24 日），アルチバ（レミフェンタニル）（2015 年 4 月 24 日～2015 年 4 月 24 日），MOLAXOLE（マクロゴール）（2015 年 6 月 1 日～），TRANSTEC（ブプレノルフィン）（2015 年 5 月 12 日～）であった。

2015 年 4 月 21 日に LOVENOX（エノキサパリンナトリウム）による抗凝固療法を再開した。また，2015 年 5 月 7 日にダビガトランによる抗凝固療法を再開した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
CARDIOGENIC SHOCK（心原性ショック）	21 Apr 2015	24 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
LACUNAR ISCHEMIC STROKE IN ACM TERRITORY RIGHT（右 ACOM 領域の虚血性脳卒中［ラクナ梗塞］）	24 Apr 2015	24 Apr 2015	Mild	No	Yes	Sequelae
DECREASE OF HEMOGLOBIN [AND HEMATOCRIT]（ヘモグロビン［及びヘマトクリット］減少）	24 Apr 2015	25 Apr 2015	Moderate	No	No	Recovered
DECREASE OF [HEMOGLOBIN AND] HEMATOCRIT（ヘマトクリット［及びヘモグロビン］減少）	24 Apr 2015	25 Apr 2015	Moderate	No	No	Recovered
WORSENING OF DEMENTIA（認知症の悪化）	01 Jun 2015	05 Jul 2015	Severe	No	No	Unknown
PNEUMONIA（肺炎）	30 Jun 2015	05 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal

心原性ショックに対する処置として，2015 年 4 月 21 日からカテコールアミン製剤を投与した。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-24112BI：1321.3 試験に参加した施設番号 43004 の患者番号 4300401（94 歳男性患者）について，オーストリアの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置が必要となった患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 4 月 21 日 10 時 26 分～10 時 55 分に治験薬を投与した。治験薬は単回投与製剤である。

2015 年 4 月 21 日 15 時 15 分に，PALACOS（骨セメント）に対するアレルギー反応として心原性ショックが認められ，生命を脅かす事象に該当したため重篤と判断された。治験薬の投与期間中又は手術時に合併症はなかったとの報告であった。術後から血行動態が不安定になり，高用量のカテコールアミン製剤及び集中治療室（ICU）での治療が必要になった。大量輸液を行ったところヘマトクリットが相対的に低下したため，輸血 2 単位を投与した。2015 年 4 月 24 日 11 時 34 分（発現 72 時間後）に患者は回復した。

併用薬は報告されなかった。合併症は，心房細動，慢性腎機能不全，前立腺肥大症及び血管性認知症であった。既往歴は，右乳突部骨折であった。

治験責任医師は，治験薬と PALACOS（骨セメント）に対するアレルギー反応の心原性ショックとの因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，PALACOS（骨セメント）に対するアレルギー反応の心原性ショックと治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判断した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1.2　患者 ID　4900501

Death （死亡） [ ]	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） [X]	Myocardial Infarction （心筋梗塞） [ ]	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） [ ]
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） [ ]	Systemic Embolism （全身性塞栓症） [ ]	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） [X]	Bleed （出血） [ ]　Surgery （手術） [X]

本症例は 54 歳白人男性患者であり，脳卒中による血栓除去術を目的とした入院により，2015 年 4 月 1 日にドイツの治験実施施設（施設番号 49005）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 6 月 29 日に試験を完了。

組入れ時点で，体重 103.0 kg，身長 186 cm，血圧 154/100 mmHg，脈拍数 73 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 149.85498 g/L，ヘマトクリット 43，赤血球数 4.3×10^{12}/L であった。aPTT は 37 秒（基準範囲：25～33 秒）であった。

ベースライン時に合併症はなく，活動性の癌も報告されず，既往歴もなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，バルサルタン（継続中），ビソプロロール（継続中），JANUMET（メトホルミン/シタグリプチン）（継続中）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

心房細動の適応でダビガトランの投与を開始し（投与開始日は不明），2015 年 4 月 1 日 6 時 45 分に 150 mg 1 日 2 回の最終投与を行った。ダビガトランの最終投与からイダルシズマブの 1 本目のバイアルを投与するまでの時間は 5 時間であった。

患者は，緊急の血栓除去術を要する脳卒中をきたし，2015 年 4 月 1 日に入院した。

治験薬の 1 本目のバイアルを 2015 年 4 月 1 日 11 時 42 分～11 時 50 分に投与し，2 本目を 2015 年 4 月 1 日 11 時 56 分～12 時 00 分に投与した。

1 本目の投与から 2 本目の投与までの間（11 時 55 分）に測定した aPTT は 25 秒であり，2 本目の投与直後（12 時 10 分）は 24 秒であった。投与 12 時間後の aPTT は 32 秒であった。

2015 年 4 月 1 日に血栓除去術が施行され（13 時 10 分開始），術中の出血については，「正常に止血」と報告された。

入院中，血液製剤は投与されなかった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

"-" = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
01 Apr 2015	11:35	Baseline	149.	43	4.3	37
01 Apr 2015	11:55	Between vials	-	-	-	25
01 Apr 2015	12:10	10-30 min after	-	-	-	24
01 Apr 2015	23:35	12 hours after	-	-	-	32
02 Apr 2015	12:15	24 hours after	140.	39.3	4	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者は 9 日間の入院（集中治療室 4 日と高度治療室 0 日を含む）の末，2015 年 4 月 10 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	01 Apr 2015	11:35	66.900	40.200	45.300	53.400	89.900
VISIT 2.2	-0:05	01 Apr 2015	11:55	37.800	31.000	28.800	12.000	1.000
VISIT 2.2	0:20	01 Apr 2015	12:10	37.400	29.400	29.000	12.300	1.000
VISIT 2.2	1:00	01 Apr 2015	13:10	39.100	29.500	28.800	12.800	1.000
VISIT 2.2	2:00	01 Apr 2015	14:20	41.000	29.500	31.200	13.100	1.000
VISIT 2.2	4:00	01 Apr 2015	16:10	38.400	28.100	30.000	12.600	1.000
VISIT 2.2	12:00	01 Apr 2015	23:35	39.800	29.300	30.600	12.600	1.000
VISIT 3	24:00	02 Apr 2015	12:15	36.800	29.600	31.300	13.600	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与終了後に使用した併用薬は，ACTILYSE（アルテプラーゼ）（2015 年 4 月 1 日～2015 年 4 月 1 日），インスリン（2015 年 4 月 1 日～），未分画ヘパリン（2015 年 4 月 1 日～2015 年 4 月 5 日），プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）/01633203/（2015 年 4 月 5 日～），シタグリプチン（2015 年 4 月 5 日～2015 年 4 月 10 日），シンバスタチン（2015 年 4 月 5 日～），PANTOPRAZOLE（2015 年 4 月 5 日～2015 年 4 月 10 日）であった。

2015 年 4 月 1 日に静注用未分画ヘパリンによる抗凝固療法を再開した。また，2015 年 4 月 5 日にダビガトランによる抗凝固療法を再開した。

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
RE-STROKE（脳卒中再発）	01 Apr 2015	02 Apr 2015	Severe	Yes	Yes	Recovered

脳卒中再発に対する処置として，2015 年 4 月 1 日に血栓除去術を施行した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-17722BI：1321.3 試験に参加した施設番号 49005 の患者番号 4900501（54 歳男性患者）について，ドイツの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置が必要となった患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 4 月 1 日 11 時 30 分～12 時 00 分に治験薬を投与した。

2015 年 4 月 1 日 12 時 45 分に重度の脳卒中再発が認められた。本事象は直ちに生命を脅かす事象に該当した。2015 年 4 月 1 日に脳卒中により入院し，遺伝子組換え型組織プラスミノーゲン活性化因子（r tPA）35 mg を投与された。しかし，ダビガトランの投与情報が伝えられた時点で血栓溶解は止まっており，患者はダビガトラン中和試験に登録された。登録理由は，血栓溶解薬の追加投与又は機械的血栓除去術を受けられるようにすること，及び出血リスクを抑制することの 2 点であった。2 本目のバイアルを注入投与した 30～40 分後に神経学的症状が著しく悪化し，ダビガトランに対する中和作用により脳卒中が再発した。脳卒中再発によって左片麻痺及び形成不全が認められた。脳卒中再発の原因として，ダビガトラン中和後に脳卒中の初発部位で凝血が亢進したこと，また，心原性などによる脳卒中が再発したことが挙げられた。2015 年 4 月 2 日 12 時 00 分に患者は回復した。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬は，2012 年から心房細動の治療薬として投与を開始したダビガトランであった。その他の合併症は，高血圧及び 2 型糖尿病であった。

治験責任医師は，脳卒中再発と治験薬投与との因果関係を「関連あり」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，脳卒中再発と治験薬との因果関係を「合理的な可能性がある」と判断した。

変更履歴：
2015 年 4 月 14 日：追跡情報を受領。患者，事象，治療，疾患及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1.3　患者 ID　6400302

Death （死亡） ☐	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） X
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） X	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術） ☐

本症例は 75 歳白人男性患者であり，出血（持続的な失血，血行動態不安定，出血の種類：胃腸出血［下部不明，上部不明］）により，2014 年 11 月 7 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64003）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 3 月 3 日に試験を完了。

組入れ時点で，体重 62.0 kg，身長 170 cm，血圧 105/68 mmHg，脈拍数 57 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 76 g/L，ヘマトクリット 25，赤血球数 3.17 × 10^{12}/L であった。aPTT は 29 秒（基準範囲：25～38 秒）であった。

ベースライン時に報告された合併症は，貧血，パーキンソン病，前立腺肥大，消化管出血，ヘリコバクター・ピロリ感染であり，既往歴は，結腸ポリープ，腎結石であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	No	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，SINEMET（レボドパ/カルビドパ）（継続中），オメプラゾール（2014 年 11 月 6 日～），クラリスロマイシン（2014

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

年 11 月 6 日～2014 年 11 月 21 日），アモキシシリン/00249601/（2014 年 11 月 6 日～2014 年 11 月 21 日），FERRO/00023505/（2014 年 11 月 3 日～），ビタミン C/00008001/（2014 年 11 月 3 日～）であった。

2013 年 12 月 4 日に心房細動の適応でダビガトランの投与を開始し，2014 年 11 月 5 日 20 時 00 分に 110 mg 1 日 2 回の最終投与を行った。ダビガトランの最終投与からイダルシズマブの 1 本目のバイアルを投与するまでの時間は 39 時間であった。

2014 年 11 月 6 日（14 時 00 分確認／出血開始時間不明）から，持続的な失血を伴う血行動態不安定の出血（消化管出血［下部不明，上部不明］）が認められた（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
患者は本試験の A 群の組入れ基準を満たしたため，2014 年 11 月 7 日に試験に組み入れられた。関連する外傷の報告はなく，手術及び強心薬の投与は不要であった。Glasgow 昏睡尺度及び modified Rankin Scale スコアは算出されなかった。

治験薬の 1 本目のバイアルを 2014 年 11 月 7 日 11 時 05 分～11 時 10 分に投与し，2 本目を 2014 年 11 月 7 日 11 時 20 分～11 時 25 分に投与した。

1 本目の投与から 2 本目の投与までの間（時刻不明）に測定した aPTT の値は不明であり，2 本目の投与直後（時刻不明）の値も不明であった。投与 12 時間後の aPTT は 25 秒であった。

入院中の各時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの 1 本目のバイアルは 2014 年 11 月 7 日 11 時 05 分に投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1		-	06 Nov 2014	14:10	単位当たりの投与量不明
赤血球濃厚液	1	297	mL	07 Nov 2014	4:15	
トラネキサム酸	2	1000	mg	07 Nov 2014	7:10	
赤血球濃厚液	1	264	mL	07 Nov 2014	9:00	
赤血球濃厚液	1	250	mL	07 Nov 2014	12:00	
新鮮凍結血漿	1	242	mL	07 Nov 2014	13:30	
新鮮凍結血漿	1	240	mL	07 Nov 2014	15:35	
赤血球濃厚液	1	302	mL	07 Nov 2014	22:30	
トラネキサム酸	3	1000	mg	08 Nov 2014	7:00	

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
07 Nov 2014	8:40	Baseline	76	25	3.17	29
07 Nov 2014	22:30	12 hours after	-	-	-	25
08 Nov 2014	8:16	24 hours after	103	31	3.96	-

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 10 日間の入院（集中治療室 0 日，高度治療室 0 日）の末，2014 年 11 月 17 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	07 Nov 2014	11:00	43.400	29.700	27.300	14.500	6.330
VISIT 2.2	-0:05	07 Nov 2014	11:20	52.900	28.500	30.500	16.200	.
VISIT 2.2	0:20	07 Nov 2014	11:50	42.300	28.900	32.000	13.900	.
VISIT 2.2	12:00	07 Nov 2014	22:30	45.700	29.000	31.300	14.600	1.000
VISIT 3	24:00	08 Nov 2014	10:30	36.000	28.100	31.600	11.400	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与終了後に使用した併用薬は，ヘパリン（2014 年 11 月 9 日～），ダビガトラン（2014 年 12 月 1 日～），生理食塩水（2014 年 11 月 7 日），パラセタモール（2014 年 11 月 14 日～），ラクツロース（2014 年 11 月 14 日～2014 年 11 月 24 日），CHLORVESCENT（塩化カリウム）（2014 年 11 月 9 日），スローケー（塩化カリウム）（2014 年 11 月 9 日～2014 年 11 月 17 日）であった。

2014 年 11 月 9 日にヘパリンによる抗凝固療法を再開した。また，2014 年 11 月 12 日にクレキサンによる抗凝固療法を再開した。2014 年 12 月 1 日には，ダビガトランによる抗凝固療法を再開した。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

07 Nov 2014	12:25	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
07 Nov 2014	13:25	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
08 Nov 2014	9:30	Stopped,08 Nov 2014, 8:30	

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
LETHARGY（嗜眠）	07 Nov 2014	03 Mar 2015	Mild	No	No	Not yet recov.
REDUCED MOBILITY（運動性低下）	07 Nov 2014	03 Mar 2015	Mild	No	No	Not yet recov.
CONFUSION（錯乱）	08 Nov 2014	10 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
AGITATION（激越）	08 Nov 2014	10 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
PULMONARY EMBOLUS（肺塞栓症）	09 Nov 2014	03 Mar 2015	Severe	No	Yes	Not yet recov.
DEEP VEIN THROMBOSIS（深部静脈血栓症）	09 Nov 2014	14 Mar 2015	Mild	No	Yes	Recovered
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION（下気道感染）	12 Nov 2014	17 Nov 2014	Moderate	No	No	Recovered
THROMBOPHLEBITIS（血栓性静脈炎）	12 Nov 2014	14 Mar 2015	Mild	No	No	Recovered
RENAL COLIC（腎仙痛）	03 Jan 2015	17 Jan 2015	Moderate	No	No	Recovered
HAEMATURIA（血尿）	03 Jan 2015	03 Jan 2015	Mild	No	No	Recovered
SKIN LESION RIGHT EAR（右耳の皮膚病変）	03 Mar 2015	03 Mar 2015	Mild	No	No	Not yet recov.
BRUISES（挫傷）	03 Mar 2015	03 Mar 2015	Mild	No	No	Not yet recov.

処置として，激越に対しハロペリドール（2014 年 11 月 10 日～），下気道感染に対しアモキシシリン/00249601/（2014 年 11 月 6 日～），深部静脈血栓症，肺塞栓症に対しクレキサン（2014 年 11 月 12 日～），腎仙痛に対しドキサゾシン（2015 年 1 月 3 日～），右耳の皮膚病変に対しフルオロウラシル（2015 年 2 月 7 日～），深部静脈血栓症に対しヒルドイド（ヘパリン類似物質）/00723701/（2014 年 11 月 14 日～），腎仙痛に対し生理食塩水/00075401/（2015 年 1 月 3 日～），腎仙痛に対し MEROKEN NEW（2015 年 1 月 3 日～）を投与した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2014-BI-54965BI：1321.3 試験に参加した施設番号 64003 の患者番号 6400302（75 歳男性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置が必要となった患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2014 年 11 月 7 日 11 時 05 分～11 時 25 分に治験薬を投与した。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2014 年 11 月 9 日に中等度の肺塞栓症が認められ，入院期間の延長が必要な事象に該当したため重篤と判断された。同日 08 時 03 分に精密検査を行ったところ，左脚に微小ながら軽度の深部静脈血栓症が認められ，入院期間の延長が必要な事象に該当したこと，また，深部静脈血栓症は，通常は重篤であることから重篤と判断された。患者は長期間にわたり床上安静の状態であった。両事象に対して治療が行われたが，その詳細は不明である。患者はプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）を投与中であり，直腸出血のために入院が必要であった。ダビガトランを中和した 2 日後に右中葉に中等度の肺塞栓症が認められた。患者には複数の合併症（長期の床上安静，パーキンソニズムを含む）があり，これらによって静脈血栓塞栓性疾患のリスクが大幅に上昇した。2014 年 11 月 9 日にコンピュータ断層撮影法による肺動脈造影（CTPA）を実施したところ，右肺の内側中葉動脈の遠位部に血餅を伴う血栓塞栓症が認められ，亜区域にまで及んでいた。

2014 年 11 月 10 日に両側下肢静脈のドップラー超音波検査を実施したところ，右脚の前脛骨部から足関節にかけて深部静脈血栓症が認められた。右脚の総大腿静脈，膝窩静脈及び腓腹の深部静脈に異常は認められなかった。左脚については，後脛骨静脈（腓腹中央部）に閉塞性血栓（長さ：60 mm）が認められ，左後脛骨静脈（腓腹中央部）の深部静脈血栓症と診断された。低酸素症及び頻脈が突然発症し，末梢循環の異常が認められた。胸痛，動悸，息切れはなかった。本報告時点で，患者は肺塞栓症から未回復であった。深部静脈血栓症からは，2015 年 3 月 14 日 11 時 20 分に回復した。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬及び合併症の報告はなかった。治療歴として，心房細動（AF）に対するダビガトランの使用が報告された。その他の既往歴はパーキンソン病であった。

治験責任医師は，肺塞栓症及び深部静脈血栓症と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。肺塞栓症は合併症によるものであり，治験

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

責任医師は，ダビガトランの中和剤が本事象の直接の原因である可能性は低いと判断した。両事象とも治験薬との関連はなく，基礎にあった合併症及び強制的な床上安静が原因であった。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，肺塞栓症及び深部静脈血栓症と治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判断した。

本患者のベーリンガーインゲルハイム社症例 ID：2014-BI-53963AU。

変更履歴：
2014 年 11 月 18 日：追跡情報を受領。症例情報，患者，被疑薬，事象，因果関係，疾患，臨床検査値及び叙述を更新。
2014 年 12 月 1 日：追跡情報を受領。因果関係，臨床検査値及び叙述を更新。
2015 年 6 月 19 日：追跡情報を受領。被疑薬，治療，事象及び叙述を更新。
2015 年 7 月 28 日：追跡情報を受領。事象，臨床検査値及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1.4　患者 ID　1003501

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） X
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） X	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術）

本症例は黒人／アフリカ系アメリカ人の 83 歳女性患者であり，出血（血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血，出血の種類：脳葉・脳内・頭蓋内出血）のため，2015 年 3 月 18 日に米国の治験実施施設（施設番号 10035）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 6 月 15 日の有害事象その他（2015 年 6 月 15 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 87.5 kg，身長 191 cm，血圧 120/54 mmHg，脈拍数 90 bpm であった。
ベースライン時点で，ヘモグロビン 126 g/L，ヘマトクリット 38.7，赤血球数 4.46×10^{12}/L であった。aPTT は不明であった（基準範囲：不明）。
患者は頭蓋内出血により 2015 年 6 月 15 日に死亡した。投与開始日からの日数は 89 日であった。
ベースライン時に報告された合併症は関節炎及び脳出血であった。また，既往歴は心房細動，白内障，坐骨神経痛であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は WELCHOL（COLESEVELAM HYDROCHLORIDE）（継続）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 4 月 5 日に投与を開始し，最終投与（150 mg 1 日 1 回）日は 2015 年 3 月 17 日であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 42 時間であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血（脳葉・脳内・頭蓋内出血）が認められた。出血は 2015 年 3 月 18 日に発現した（13：50／発現時間評価不能）（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 3 月 18 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 14，modified Rankin Scale スコアは重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2015 年 3 月 18 日 17 時 52 分～18 時 00 分，2 回目の投与は 2015 年 3 月 18 日 18 時 03 分～18 時 10 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（18 時 02 分）までに測定された aPTT は未報告で，2 回目の投与直後（18 時 20 分）の aPTT は 27.7 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は未報告であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 3 月 18 日 17 時 52 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
新鮮凍結血漿	2	250	mL	18 Mar 2015	15:03	
血小板	1	196	mL	19 Mar 2015	3:35	

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
18 Mar 2015	13:33	Additional	-	-	-	43.4
18 Mar 2015	15:46	Baseline	126	38.7	4.46	-
18 Mar 2015	18:20	10-30 min after	-	-	-	27.7
19 Mar 2015	3:17	24 hours after	115	35.7	4.08	-

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 4 日及び高度治療室 4 日）から 7 日後の 2015 年 3 月 25 日に患者は退院した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトラン濃度及びバイオマーカー検査（中央検査施設）の結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	18 Mar 2015	17:50	57.900	38.600	45.200	47.800	43.400
VISIT 2.2	-0:05	18 Mar 2015	18:02	35.000	29.300	31.700	11.300	1.000
VISIT 2.2	0:20	18 Mar 2015	18:20	35.800	29.300	32.400	11.500	1.000
VISIT 2.2	1:00	18 Mar 2015	19:30	36.100	28.800	30.200	11.600	1.000
VISIT 2.2	2:00	18 Mar 2015	20:35	34.200	29.000	29.900	11.400	1.000
VISIT 2.2	4:00	18 Mar 2015	22:30	34.600	28.800	30.200	11.600	1.000
VISIT 2.2	12:00	19 Mar 2015	5:00	35.400	28.300	30.200	11.600	1.000
VISIT 3	24:00	19 Mar 2015	16:30	36.600	30.200	78.800	40.000	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
ゲンタマイシン（2015 年 4 月 7 日～2015 年 4 月 7 日），アセトアミノフェン（2015 年 3 月 18 日～2015 年 3 月 19 日），ビサコジル（2015 年 3 月 18 日～），DOCUSATE/センナ（2015 年 3 月 18 日～），フェンタニル（2015 年 3 月 18 日～2015 年 3 月 25 日），オンダンセトロン（2015 年 3 月 18 日～2015 年 3 月 25 日），PANTOPRAZOLE（2015 年 3 月 18 日～2015 年 3 月 25 日），マンニットール（D-マンニトール）（2015 年 3 月 19 日～2015 年 3 月 19 日），ヘパリン（2015 年 3 月 19 日～2015 年 3 月 19 日），ロラゼパム（2015 年 4 月 20 日～2015 年 4 月 20 日），インスリンリスプロ（2015 年 4 月 9 日～2015 年 4 月 12 日），SIMETHICONE（2015 年 4 月 18 日～2015 年 4 月 22 日），レクサプロ（エスシタロプラムシュウ酸塩）（2015 年 4 月 9 日～），MIRALAX（ポリエチレングリコール）/00754501/（2015 年 4 月 9 日～2015 年 4 月 29 日），METOPROLOL SUCCINATE（2015 年 4 月 9 日～2015 年 4 月 18 日），リドカイン（2015 年 4 月 19 日～2015 年 4 月 19 日），マンニットール（D-マンニトール）（2015 年 3 月 18 日～2015 年 3 月 18 日），クエン酸マグネシウム（2015 年 3 月 22 日～2015 年 3 月 22 日），メトプロロール（2015 年 3 月 27 日～），硫酸マグネシウム（2015 年 3 月 19 日～2015 年 3 月 21 日），ヒドララジン（2015 年 3 月 18 日～2015 年 3 月 20 日），クエン酸マグネシウム（2015 年 3 月 22 日～2015 年 3 月 22 日），HYDROMORPHONE（2015 年 3 月 20 日～2015 年 3 月 20 日），ハロペリドール（2015 年 4 月 18 日～2015 年 4 月 18 日），ロサルタン（2015 年 4 月 9 日～），ALBUTEROL/00139501/（2015 年 4 月 18 日～2015 年 4 月 22 日），モルヒネ（2015 年 6 月 9 日～），フェンタニル（2015 年 6 月 6 日～2015 年 6 月 9 日）。

2015 年 3 月 19 日，インターベンショナルラジオロジーのため，ヘパリンによる抗凝固療法が開始された。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
18 Mar 2015	18:10	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

18 Mar 2015	18:10	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
18 Mar 2015	18:10	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
18 Mar 2015	19:10	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
18 Mar 2015	20:10	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
18 Mar 2015	22:30	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
19 Mar 2015	0:15	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
19 Mar 2015	5:30	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
19 Mar 2015	16:30	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
24 Mar 2015	15:10	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence

以下の複数の有害事象が発現した。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
ACUTE ENCEPHALOPATHY（急性脳症）	09 Apr 2015	14 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
URINARY TRACT INFECTION - E-COLI（尿路感染 - 大腸菌）	09 Apr 2015	14 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
SEIZURE（痙攣発作）	09 Apr 2015	14 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
BACTERIAL PNEUMONIA（細菌性肺炎）	18 Apr 2015	20 Apr 2015	Moderate	No	Yes	Recovered
LOWER EXTREMITY DVT（下肢深部静脈血栓症）	18 Apr 2015	22 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
LEFT TEMPORAL INTRACRANIAL HEMORRHAGIC [MASS]（左側頭部頭蓋内出血性［腫瘤］）	18 Apr 2015	15 Jun 2015	Severe	No	Yes	Fatal
ACUTE ENCEPHALOPATHY（急性脳症）	18 Apr 2015	22 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
ACUTE BILATERAL PULMONARY EMBOLI（急性両側肺塞栓症）	18 Apr 2015	22 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

LEFT TEMPORAL INTRACRANIAL [HEMORRHAGIC] MASS（左側頭部頭蓋内［出血性］腫瘤）	18 Apr 2015	15 Jun 2015	Severe	No	Yes	Fatal
ACUTE ENCEPHALOPATHY [SECONDARY TO UTI]（急性脳症［尿路感染に続発］）	26 Apr 2015	29 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
[ACUTE ENCEPHALOPATHY SECONDARY TO UTI]（急性脳症］［尿路感染に続発］）	26 Apr 2015	29 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
ALTERED MENTAL STATUS（精神状態変化）	03 Jun 2015	09 Jun 2015	Severe	No	Yes	Sequelae

急性脳症，痙攣発作，急性脳症，急性脳症（尿路感染に続発），左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤に対してデカドロン（デキサメタゾン）/00016001/（2015 年 4 月 9 日～），尿路感染 - 大腸菌に対してゲンタマイシン（2015 年 4 月 9 日～），痙攣発作，急性脳症，急性脳症（尿路感染に続発），左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤に対してフェニトイン（2015 年 4 月 9 日～）が投与され，左側頭部頭蓋内出血性（腫瘤），左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤に対して頭部コンピュータ断層撮影（2015 年 4 月 21 日～），急性両側肺塞栓症に対して大静脈フィルター挿入（2015 年 4 月 21 日～）が実施され，左側頭部頭蓋内出血性（腫瘤），左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤に対してレベチラセタム（2015 年 3 月 18 日～），細菌性肺炎に対して CEFTIN（セフロキシム）/00454603/（2015 年 4 月 29 日～），細菌性肺炎に対してグアイフェネシン（2015 年 4 月 19 日～），（急性脳症）尿路感染（に続発）に対してロセフィン（セフトリアキソンナトリウム水和物）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS の叙述）からの情報（症例 ID 2015-BI-21762BI）：本症例の重篤性の基準は「死に至るもの」に変更された。

施設番号 10035 の患者番号 1003501 の 83 歳女性患者に関する情報を米国の治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められる又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ（BI 655075）5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬は 2015 年 3 月 18 日 17 時 52 分～18 時 10 分に投与された。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 3 月 17 日，左脳出血を伴う脳血管発作が発現した。

2015 年 3 月 30 日，尿路感染（白血球 1+，白血球 10～25，多数の細菌）が認められた。患者は進行性黄斑メラニン減少症（progressive macular hypomelanosis）の既往歴及び左側頭部頭蓋内出血による入院歴があった。患者に薬物アレルギーの既往歴はなかった。

2015 年 4 月 9 日 11 時 29 分，急性脳症，痙攣発作，尿路感染 - 大腸菌が発現し（1 回目），これらの事象は入院に至ったため重篤と判断された。急性脳症の 1 回目の事象に対して，治療（詳細不明）が行われた。痙攣発作の治療として，ステロイド薬，ホスフェニトイン，フェニトイン 300 mg が経口投与された（2015 年 4 月 9 日～継続）。また，痙攣発作に対してデカドロン（デキサメタゾン）18 mg 経口投与，感染に対してセフトリアキソン 1 g 静脈内投与が行われた（2015 年 4 月 9 日～2015 年 4 月 29 日）。出血のため，LOVENOX（エノキサパリンナトリウム）の投与は引き続き中断された。同日に実施された頭部 CT 検査の結果，左側頭部の出血部位は縮小したものの引き続き出血は認められ，左脳に広範な血管原性浮腫が認められた。血管原性浮腫の重症度及び持続性から，腫瘍が原因となっている可能性が示された。CT 検査では，左鉤による中脳の軽度圧迫（安定）もみられた。同日（2015 年 4 月 9 日），大腸菌による尿路感染に対して，ゲンタマイシン 80 mg が皮下投与された。患者の家族は外科的処置を希望せず，内科的管理の実施に同意した。脳波検査の結果，左半球における背景活動の徐波化による異常が認められ，周期性一側性てんかん様の活動がみられた。脳波検査で左側頭葉部にてんかんの所見が認められた。11 時 50 分，血糖値は 114 mg/dL（基準範囲：65～140 mg/dL）であった。同日の 21 時 14 分，血糖値は 165 mg/dL と高値であった。血液学的検査の結果は基準範囲内であった。

同日（2015 年 4 月 9 日），精神状態の変化，錯乱，嚥下困難，喚語困難を伴う会話の変化，よだれ，脱力の進行及び悪化，機能的活動の悪化，並びに尿路感染のため，患者は亜急性期治療施設から救急治療部に移された。同日の 05 時 03 分の体温は 96.8°F，呼吸数は 20.0 回/分であった。10 時 31 分の脈拍数は 72 bpm，血圧は 128/64 mmHg であった。21 時 30 分の酸素飽和度（室内気）は 96%であった。糸球体濾過率（GFR）は 72 mL/min/1.73 m^2（基準範囲：>60 mL/min/1.73 m^2）であった（測定日不明）。

脳核磁気共鳴画像（MRI）検査では，出血はみられたが，腫瘤はみられなかった。脳血管造影検査の結果，出血の原因として，血管性／動脈瘤性原因は除外された。患者は質問を理解しているようであったが，自分の考えを述べるのが困難で，会話は不明瞭で，右眼は頻繁に収縮していた。神経学的所見の要約は，表出性失語症の悪化を伴う錯乱の増加であり，本所見は尿路感染に続発した可能性があるが，脳卒中の新規発症の可能性も否定できなかった。心房細動は安定していた。プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）投与の詳細は不明であるが（退院時要約より），プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の投与は少なくとも再 MRI 検査のための追跡調査まで中断された。

2015 年 4 月 10 日 16 時 52 分，自己測定器により測定した血糖値は 188 mg/dL と高値であった。20 時 55 分，血糖値は 163 mg/dL と高値であった。2015 年 4 月 10 日にゲンタマイシンを投与する予定であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 4 月 11 日 05 時 58 分，臨床検査の結果，白血球数 13.39 × 1000/uL，高値（基準範囲：4.8～20.8），赤血球数 4.53 × 1000000/uL（基準範囲：4.2～5.4），ヘモグロビン 13.2 g/dL（基準範囲：12～16），ヘマトクリット 39.4%（基準範囲：37～47），平均赤血球容積（MCV）87.0 fL（基準範囲：81～99），平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）29.1 pg（基準範囲：27～31），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）33.5 g/dL（基準範囲：32～36），赤血球分布幅（RDW）14.8%，高値（基準範囲：11.5～14.5），血小板数 223 × 1000/uL（基準範囲：130～400）であった。同日に自己測定器により測定した血糖値は, 08 時 02 分に 132 mg/dL, 11 時 29 分に 122 mg/dL, 17 時 44 分に 124 mg/dL, 21 時 28 分に 130 mg/dL であった。

2015 年 4 月 12 日，頭部 CT 検査の結果，左側頭部・頭頂部に安定した出血がみられ，左側頭部・頭頂部の新生物が引き続き懸念された。顕著な血管原性浮腫及び圧排効果もみられた。06 時 54 分，臨床検査が実施された。07 時 30 分，血糖値は 166 mg/dL と高値であった。2015 年 4 月 14 日 16 時 00 分，患者は急性脳症，痙攣発作，尿路感染 - 大腸菌の 1 回目の事象から回復し，同日に退院した後，リハビリセンターへ移った。報告された診断名は，部分発作，左側頭部出血，高血圧に続発したと考えられる脳症であった。患者は退院し，デカドロン（デキサメタゾン）の漸減投与を受け，外来で神経学的検査による経過観察を受けた。入院中に痙攣発作はみられなかった。収縮期血圧は 120～130 mmHg 台であった。血圧降下薬は，メトプロロール 100 mg 1 日 1 回及びロサルタン 25 mg の投与が継続された。

2015 年 4 月 18 日，重度の左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤が発現した。本事象は医学的重要性及び死亡の転帰に至ったことから，重篤と判断された。左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤の治療（詳細不明）が行われた。同日，頭部 CT 及び MRI の実施が提案された。同日の 21 時 59 分，脳 CT 検査の結果，頭蓋内に，癌の脳転移によると考えられる増強効果がみられた（原発巣の報告なし）。同日，細菌性肺炎，2 回目の急性脳症，急性両側肺塞栓症，下肢深部静脈血栓症が発現した。細菌性肺炎は入院に至ったため，重篤と判断された。急性両側肺塞栓症及び下肢深部静脈血栓症は入院期間の延長に至ったため，重篤と判断された。2 回目の急性脳症は入院に至ったことと，医学的重要性から重篤と判断された。細菌性肺炎，2 回目の急性脳症，急性両側肺塞栓症に対して，治療（詳細不明）が行われた。下肢深部静脈血栓症に対する治療は行われなかった。

2014 年 4 月 20 日，脳 MRI 検査の結果，原因として基礎にあった脳腫瘍が疑われた。同日（2014 年 4 月 20 日），細菌性肺炎は回復した。

患者は精神状態変化の悪化により，救急医療サービスによって搬送されたと報告された。両側の胸部 X 線検査及びドップラー試験が実施された。両側肺塞栓症のほか，膝窩静脈から腓腹静脈の右下肢閉塞性血栓が認められた。頭蓋内出血，下大静脈フィルター挿入（2015 年 4 月 22 日実施），細菌性肺炎，左側頭葉腫瘤のため，抗凝固療法は実施できなかった。

2015 年 4 月 22 日，下肢深部静脈血栓症，2 回目の急性脳症，急性両側肺塞栓症は回復した。

2015 年 4 月 26 日，尿路感染が発現し，入院に至ったことから重篤と判断された。18 時 06 分，尿路感染に続発して 3 回目の急性脳症が発現

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

した。患者は浮動性めまいのため，治験実施医療機関へ搬送された。尿路感染に対して，抗生物質の静脈内投与が行われた。3 回目の急性脳症に対して，治療が行われた。2015 年 4 月 29 日，尿路感染は回復した。14 時 58 分，3 回目の急性脳症は回復した。

2015 年 6 月 2 日，リハビリ・介護施設で正常な状態にある患者が最後に確認された。2015 年 6 月 3 日，重度の精神状態変化により，同日入院した。CT 検査にて，左側頭葉部腫瘤及び浮腫が認められた。MRI 検査の結果，高グレードの多発性神経膠腫に関連する病変が認められた。精神状態変化に対して治療は行われなかった。蘇生措置・挿管を希望しない旨が確認された。2015 年 6 月 9 日，患者は後遺症があるも精神状態変化から回復し，退院の上，ホスピスへ移った。

2015 年 6 月 15 日，患者は左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，心房細動に対する METOPROLOL SUCCINATE，コントロール不良の高血圧（158/89 mmHg，血圧のコントロール不良による浮動性めまいの発現あり）に対するロサルタンカリウム，TOPROL（METOPROLOL SUCCINATE）徐放剤，クロニジン塩酸塩，2015 年 3 月 27 日に発現したうつ病に対するレクサプロ（エスシタロプラムシュウ酸塩），緩下薬として MIRALAX（ポリエチレングリコール），痙攣発作予防としてレベチラセタム, 2015 年 3 月 27 日に発現した高脂血症及び高コレステロール（高コレステロール血症）に対して WELCHOL PACKET（COLESEVELAM），痙攣発作に対する KEPPRA（レベチラセタム）が投与された。他の合併症は，左側頭部頭蓋内出血，失語症，嚥下障害，錯乱（いずれも 2015 年 3 月 17 日に発現），尿路感染（2015 年 3 月 30 日に発現），左側頭部腫瘤（2015 年 4 月 18 日に発現），坐骨神経痛，左膝関節置換術，白内障，関節炎であった。

薬歴には尿路感染に対する NITROFURANTOIN（2015 年 3 月 30 日投与開始）が含まれた。また，既往歴には進行性黄斑メラニン減少症（progressive macular hypomelanosis）及び脳血管発作が含まれた。

治験責任医師は，治験薬と左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤，細菌性肺炎，3 回の急性脳症，尿路感染 - 大腸菌，痙攣発作，下肢深部静脈血栓症，急性両側肺塞栓症，尿路感染，精神状態変化との因果関係はないと判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤，細菌性肺炎，3 回の急性脳症，尿路感染 - 大腸菌，痙攣発作，下肢深部静脈血栓症，急性両側肺塞栓症，尿路感染，精神状態変化が治験薬と関連している合理的可能性はないと判定した。

本症例と関連する症例：2015-BI-15013BP（ベーリンガーインゲルハイム社症例 ID）

変更履歴：

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 4 月 28 日：追加情報を受領。患者，事象，薬剤，因果関係，疾患，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 5 月 5 日：追加情報を受領。被疑薬及び叙述を更新。
2015 年 5 月 26 日：追加情報を受領。患者，被疑薬，薬剤，事象，因果関係，疾患，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 6 月 22 日：追加情報を受領。事象，被疑薬，因果関係，臨床検査値，患者，疾患，叙述を更新。
2015 年 6 月 27 日：追加情報を受領。事象，因果関係，叙述を更新。
2015 年 7 月 8 日：追加情報を受領。患者，事象，因果関係，叙述を更新。
2015 年 8 月 5 日：追加情報を受領。被疑薬，事象，薬剤，叙述を更新。
2015 年 9 月 1 日：社内での更新（Version 8.0），照合確認により事象コードを修正。
2015 年 10 月 6 日：追加情報を受領。患者，事象，叙述を更新。
2015 年 10 月 21 日：患者，事象，臨床検査値，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1.5　患者 ID　1009901

Death （死亡） ☐	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☒	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） ☒	Bleed （出血） ☒　Surgery （手術） ☐

本症例は白人の 94 歳女性患者であり，出血（血行動態不安定を伴う持続的失血，出血の種類：上部消化管出血）のため，2015 年 5 月 6 日に米国の治験実施施設（施設番号 10099）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 8 月 6 日に患者の治験終了。

組入れ時点で，体重 82.1 kg，身長 160 cm，血圧 99/52 mmHg，脈拍数 80 bpm であった。
ベースライン時点で，ヘモグロビン 53 g/L，ヘマトクリット 17.4，赤血球数 1.81×10^{12}/L であった。aPTT は 35 秒（基準範囲：25～33 秒）であった。

ベースライン時に報告された合併症は心房細動，慢性腎臓病，胃食道逆流性疾患，高脂血症，消化性潰瘍であった。また，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	Yes
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	Yes	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬はメトプロロール酒石酸塩（継続），メトホルミン（継続），ガバペンチン（継続），レボチロキシン（継続），シンバスタチン（継続），ROPINOL（ロピニロール）（継続），ヒドロクロロチアジド W/トリアムテレン（継続），硫酸鉄（継続），PROCET（アセトアミノフェン/HYDROCODONE）/01554201/（継続）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 11 月 10 日に投与を開始し，最終投与（75 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 5 月 5 日 23 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 5 時間であった。

血行動態不安定を伴う持続的失血（上部消化管出血）が 2015 年 5 月 5 日（01 時 03 分／発現時間評価不能）（出血の分類 : ISTH 基準 : 大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：中等度）に発現した。
2015 年 5 月 6 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは測定されておらず，modified Rankin Scale スコアは軽度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2015 年 5 月 6 日 04 時 16 分～04 時 28 分，2 回目の投与は 2015 年 5 月 6 日 04 時 36 分～04 時 46 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（04 時 35 分）までに測定された aPTT 及び 2 回目の投与直後（04 時 50 分）の aPTT は未報告で，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 23 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 5 月 6 日 04 時 16 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	3	350	mL	06 May 2015	3:20	

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
06 May 2015	1:30	Baseline	53	17.4	1.81	35
06 May 2015	16:08	12 hours after	-	-	-	23
07 May 2015	5:30	24 hours after	86	27.6	3	-

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 0 日及び高度治療室 4 日）から 4 日後の 2015 年 5 月 10 日に患者は退院した。

ダビガトラン濃度及びバイオマーカー検査（中央検査施設）の結果は以下のとおりであった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	06 May 2015	2:35	155.000	69.600	47.600	96.600	268.000
VISIT 2.2	-0:05	06 May 2015	4:35	38.700	32.300	16.600	12.000	1.190
VISIT 2.2	0:20	06 May 2015	4:56	44.900	32.100	17.700	13.800	1.000
VISIT 2.2	1:00	06 May 2015	5:45	42.500	32.000	17.500	13.100	1.000
VISIT 2.2	2:00	06 May 2015	7:05	38.400	31.300	16.900	11.600	1.000
VISIT 2.2	4:00	06 May 2015	8:40	38.100	31.500	17.200	11.800	1.000
VISIT 2.2	12:00	06 May 2015	16:08	38.700	31.700	18.000	11.400	1.000
VISIT 3	24:00	07 May 2015	4:34	43.300	33.100	21.500	14.000	5.170

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
活性炭（2015 年 5 月 6 日～2015 年 5 月 6 日），ケフレックス/00145502/（2015 年 5 月 8 日～2015 年 5 月 13 日），ダビガトラン（2015 年 5 月 19 日～）。

2015 年 5 月 19 日，ダビガトランによる抗凝固療法が再開された。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
06 May 2015	5:45	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
06 May 2015	7:05	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
06 May 2015	8:40	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
06 May 2015	10:45	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
06 May 2015	16:50	Reduced	Ongoing blood loss, hemodynamically stable
07 May 2015	4:34	Reduced	Ongoing blood loss, hemodynamically stable

本患者には以下の複数の有害事象が発現した。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
DEEP VEIN THROMBOSIS（深部静脈血栓症）	08 May 2015	12 May 2015	Mild	No	Yes	Recovered
MOTOR VEHICLE ACCIDENT	23 Jun 2015	06 Aug 2015	Mild	No	No	Not yet recov.

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（自動車事故）						

自動車事故に対してモルヒネ（2015 年 6 月 23 日～）及びアセトアミノフェン（2015 年 6 月 23 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS の叙述）からの情報（症例 ID 2015-BI-25451BI）：施設番号 10099 の患者番号 1009901 の 94 歳女性患者に関する情報を米国の治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，止血困難な出血が認められる又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ（BI 655075）5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対する idarucizumab の中和作用に関する試験）。

治験薬は 2015 年 5 月 6 日 04 時 11 分～04 時 46 分に投与された。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2015 年 5 月 8 日 10 時 26 分，軽度の深部静脈血栓症が発現し，ベーリンガーインゲルハイム社によって常に重篤な有害事象として特定されていたため，重篤と判断された。本事象は特に注目すべき有害事象ではないと判断された。2015 年 5 月 8 日 10 時 26 分，右上腕に腫脹が認められた。超音波検査にて，腋窩静脈及び近位～中位上腕静脈の末梢挿入中心静脈カテーテル（PICC）ライン付近に深部静脈血栓が認められた。本事象は主治医及び治験責任医師によって PICC ラインと関連があると判断された。深部静脈血栓症に対して治療は行われなかった。2015 年 5 月 12 日 16 時 00 分，深部静脈血栓症は回復した。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬は報告されなかった。合併症には消化管（GI）出血及び心房細動が含まれた。薬歴には心房細動に対するダビガトランが含まれた。

治験責任医師は，治験薬と深部静脈血栓症との因果関係はないと判断した。本事象の考えられるその他の原因は，PICC ラインに関連する深部静脈血栓症と報告された。因果関係の根拠は，深部静脈血栓症が治験薬投与開始から 72 時間超が経過した後に発現していたことであった。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，深部静脈血栓症と治験薬との因果関係を「合理的可能性はない」と判定した。

変更履歴：
2015 年 5 月 14 日：追加情報を受領。被疑薬，薬剤，事象，叙述を更新。
2015 年 6 月 1 日：追加情報を受領。薬剤，事象，疾患，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 6 月 15 日：統合した追加情報を受領。被疑薬の適応症はダビガトランの抗凝固作用に対する中和であることを治験責任医師に確認した。
2015 年 8 月 6 日：社内での更新（Version 4.0），患者番号を「-（ハイフン）」なしの正しい形式で再入力した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1.6　患者 ID　2700101

Death （死亡） ☐	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☒	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） ☒	Bleed（出血）☐　Surgery（手術）☒

本症例は白人の 74 歳男性患者であり，入院（手術後に発現した血腫のドレナージ及び人工関節弛緩による右股関節再置換のための入院）のため，2015 年 4 月 15 日に南アフリカの治験実施施設（施設番号 27001）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 7 月 22 日に患者の治験終了。

組入れ時点で，体重 94.0 kg，身長 180 cm，血圧 116/72 mmHg，脈拍数 76 bpm であった。
ベースライン時点で，ヘモグロビン 94 g/L，ヘマトクリット 30，赤血球数 3.32×10^{12}/L であった。aPTT は 32.7 秒（基準範囲：30〜43 秒）であった。

ベースライン時に報告された合併症は痛風，コレステロール高値，高血圧，関節血腫で，活動性の癌はなかった。既往歴は人工股関節置換，股関節再置換，心房細動であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬はリシノプリル（継続），アミオダロン（継続），BILOCOR（ビソプロロール）（継続），PURICOS（アロプリノール）（継続），シンバスタチン（継続），CELEBREX（セレコキシブ）（2015 年 4 月 14 日〜），STILNOX（ゾルピデム）（2015 年 4 月 14 日〜），DULCOLAX

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（ビサコジル）/00064401/（2015 年 4 月 14 日～2015 年 4 月 14 日）であった。

ダビガトランは整形外科手術のために 2015 年 4 月 8 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 4 月 14 日 07 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 31 時間であった。

手術後に持続的に進展した血腫が発現し，血腫の緊急ドレナージが必要となり，患者は 2015 年 4 月 14 日に入院した。
また，人口関節弛緩により，緊急の右股関節再置換が必要となり，患者は 2015 年 4 月 14 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 4 月 15 日 13 時 30 分～13 時 36 分，2 回目の投与は 2015 年 4 月 15 日 13 時 46 分～13 時 52 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（13 時 40 分）までに測定された aPTT は 31.8 秒，2 回目の投与直後（14 時 07 分）の aPTT は 31.5 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 22.4 秒であった。

2015 年 4 月 15 日，血腫のドレナージが実施され（16 時 50 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。
2015 年 6 月 22 日，右股関節再置換が実施され（09 時 21 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中に以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	2	500	mL	22 Jun 2015	10:50	
赤血球濃厚液	3	500	mL	23 Jun 2015	10:00	

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
15 Apr 2015	12:00	Baseline	94	30	3.32	32.7
15 Apr 2015	13:40	Between vials	-	-	-	31.8
15 Apr 2015	14:07	10-30 min after	-	-	-	31.5
16 Apr 2015	1:52	12 hours after	-	-	-	22.4

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 0 日及び高度治療室 0 日）から 8 日後の 2015 年 4 月 23 日に患者は退院した。さらに，患者は 2015 年 6 月 29 日（集中治療室 0 日及び高度治療室 0 日）に退院した。さらに，患者は 2015 年 7 月 14 日（集中治療室 0 日及び高度治療室 0 日）に退院した。

ダビガトラン濃度及びバイオマーカー検査（中央検査施設）の結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	15 Apr 2015	12:00	32.000	30.300	30.700	11.200	1.000
VISIT 2.2	-0:05	15 Apr 2015	13:40	33.200	30.100	30.400	11.600	1.000
VISIT 2.2	0:20	15 Apr 2015	14:07	33.700	30.200	29.800	11.500	1.000
VISIT 2.2	1:00	15 Apr 2015	14:52	33.700	30.100	30.700	11.300	1.000
VISIT 2.2	2:00	15 Apr 2015	15:52	33.800	30.300	30.100	11.700	1.000
VISIT 2.2	4:00	15 Apr 2015	17:52	33.400	29.100	29.800	11.600	1.000
VISIT 2.2	12:00	16 Apr 2015	1:52	33.400	29.700	21.500	11.700	1.000
VISIT 3	24:00	16 Apr 2015	13:52	33.900	29.900	31.200	11.200	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
PERFALGAN（アセトアミノフェン）（2015 年 6 月 22 日～2015 年 6 月 24 日），STILPANE /01366801/（2015 年 4 月 19 日～），クレキサン（エノキサパリンナトリウム）(2015 年 4 月 16 日～2015 年 4 月 23 日), ゲンタマイシン (2015 年 4 月 16 日～2015 年 4 月 22 日), AMOXI-CLAVULANICO（アモキシシリン・クラブラン酸）（2015 年 4 月 15 日～2015 年 4 月 18 日），バンコマイシン（2015 年 6 月 22 日～2015 年 6 月 25 日），RAYZON（PARECOXIB）（2015 年 6 月 22 日～2015 年 6 月 24 日），プラザキサ/01633203/（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩/01633203/）（2015 年 6 月 29 日～2015 年 7 月 9 日），プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）/01633203/（2015 年 4 月 23 日～2015 年 4 月 30 日), クレキサン (エノキサパリンナトリウム) (2015 年 7 月 10 日～2015 年 7 月 13 日), ボルベン (ヒドロキシエチルデンプン) /00375601/（2015 年 6 月 22 日）。

2015 年 4 月 16 日，クレキサン（エノキサパリンナトリウム）による抗凝固療法が再開された。2015 年 4 月 23 日，ダビガトランによる抗凝固療法が再開された。2015 年 6 月 29 日，ダビガトランによる抗凝固療法が再開された。2015 年 7 月 10 日，クレキサン（エノキサパリンナトリウム）による抗凝固療法が再開された。2015 年 7 月 20 日，クレキサン（エノキサパリンナトリウム）による抗凝固療法が再開された。2015 年 7 月 21 日，ワルファリンによる抗凝固療法が再開された。

患者以下の複数の有害事象が発現した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
LOW BP POST OP（手術後血圧低下）	16 Apr 2015	16 Apr 2015	Mild	No	No	Recovered
WOUND INFECTION（創傷感染）	18 Apr 2015	23 Apr 2015	Mild	No	No	Recovered
CONSTIPATION（便秘）	20 Apr 2015	22 Apr 2015	Mild	No	No	Recovered
LOOSE PROTHESIS RIGHT HIP（右人工股関節弛緩）	21 Jun 2015	29 Jun 2015	Moderate	No	Yes	Recovered
LOW HB（ヘモグロビン低値）	23 Jun 2015	24 Jun 2015	Mild	No	No	Recovered
CONSTIPATION（便秘）	27 Jun 2015	28 Jun 2015	Mild	No	No	Recovered
STAPHYLOCOCCUS INFECTION RIGHT HIP(PROSTHESIS)（右股関節ブドウ球菌感染（人工関節））	09 Jul 2015	14 Jul 2015	Moderate	No	Yes	Recovered
DVT RIGHT LEG（右脚深部静脈血栓症）	09 Jul 2015	21 Jul 2015	Mild	No	Yes	Recovered

右人工股関節弛緩に対して人工股関節再置換（2015 年 6 月 22 日～）が実施され，便秘に対して DULCOLAX（ビサコジル）/00064401/（2015 年 4 月 20 日～），創傷感染に対して CIPROBAY（シプロフロキサシン）/00697202/（2015 年 4 月 18 日～），便秘に対して DULCOLAX（ビサコジル）/00064401/（2015 年 6 月 27 日～），右股関節ブドウ球菌感染（人工関節）に対して AMOXI-CLAVULANICO（アモキシシリン・クラブラン酸）（2015 年 7 月 9 日～），右股関節ブドウ球菌感染（人工関節）に対して AMOXI-CLAVULANICO（アモキシシリン・クラブラン酸）（2015 年 7 月 14 日～），右脚深部静脈血栓症に対してクレキサン（エノキサパリンナトリウム）（2015 年 7 月 20 日～），右脚深部静脈血栓症に対してワルファリン（2015 年 7 月 21 日～）が投与された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1.7　患者 ID　6400104

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） X	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） ☐　Surgery （手術） X

本症例は白人の 72 歳女性患者であり，入院（左膝関節感染による左膝関節の洗浄及びライナー交換，並びに上部消化管出血の可能性を除外する目的での上部消化管内視鏡検査のための入院）のため，2015 年 1 月 27 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64001）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 2 月 22 日の有害事象その他（2015 年 2 月 22 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 85.0 kg，身長 164 cm，血圧 92/60 mmHg，脈拍数 91 bpm であった。
ベースライン時点で，ヘモグロビン 109 g/L，ヘマトクリット 33，赤血球数 3.98 × 10^{12}/L であった。aPTT は 69 秒（基準範囲：25〜40 秒）であった。
患者は中大脳動脈梗塞により 2015 年 2 月 22 日に死亡した。投与開始日からの日数は 26 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は変形性関節症，胃食道逆流性疾患，脊椎椎弓切除，静脈瘤，肺高血圧症，緑内障，リンパ浮腫，蜂巣炎，敗血症，変形性膝関節症，低ナトリウム血症，関節の感染，クレアチニン増加で，活動性の癌はなかった。また，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	Yes	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は FRUSEMIDE（フロセミド）/00032601/（継続），METOPROLOL SUCCINATE（継続），ジルチアゼム（継続），シンバス

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

タチン（継続），オメプラゾール（継続），BRIMONIDINE TARTRATE/チモロール（継続），ブリンゾラミド（継続），HYSITE（ラタノプロスト）（継続），FLUCLOXACILLIN（2015年1月24日～2015年2月21日），ドンペリドン（2015年1月25日～2015年1月27日），MYLANTA（MAGNESIUM HYDROXIDE/ALUMINIUM HYDROXIDE）/00036701/（2015年1月25日～2015年1月27日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で2014年3月21日に投与を開始し，最終投与（150 mg 1日2回）日時は2015年1月27日06時00分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は15時間であった。

左膝関節感染により，左膝関節の洗浄及びライナー交換が直ちに必要となり，患者は2015年1月27日に入院した。
上部消化管出血の可能性を除外するために上部消化管内視鏡検査が直ちに必要となり，患者は2015年1月27日に入院した。

治験薬の初回投与は2015年1月27日20時30分～20時35分，2回目の投与は2015年1月27日20時37分～20時39分に実施された。

治験薬の初回投与から2回目の投与（20時35分）までに測定されたaPTTは48秒，2回目の投与直後（20時55分）のaPTTは43秒，治験薬投与12時間後のaPTTは49秒であった。

2015年1月27日，左膝関節の洗浄及びライナー交換が実施され（22時47分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。
2015年2月9日，上部消化管内視鏡検査が実施され（16時35分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中に以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1	268	mL	08 Feb 2015	12:15	
赤血球濃厚液	1	300	mL	09 Feb 2015	12:45	
赤血球濃厚液	1		mL	09 Feb 2015	22:15	
トラネキサム酸	1	1000	mg	28 Jan 2015	12:15	
新鮮凍結血漿	1	243	mL	29 Jan 2015	12:13	
新鮮凍結血漿	1	242	mL	29 Jan 2015	12:24	
新鮮凍結血漿	1	246	mL	29 Jan 2015	12:24	
トラネキサム酸	1	1000	mg	29 Jan 2015	12:50	

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

赤血球濃厚液	1	289	mL	29 Jan 2015	15:45	
赤血球濃厚液	1	285	mL	29 Jan 2015	16:10	

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
27 Jan 2015	20:20	Baseline	109	33	3.98	69
27 Jan 2015	20:35	Between vials	-	-	-	48
27 Jan 2015	20:55	10-30 min after	-	-	-	43
28 Jan 2015	9:00	12 hours after	-	-	-	49
28 Jan 2015	18:50	24 hours after	95	29	3.54	-
20 Feb 2015	15:40	Additional	113	37	4.01	37

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 3 日及び高度治療室 1 日）から 26 日後の 2015 年 2 月 22 日に患者は退院した。

ダビガトラン濃度及びバイオマーカー検査（中央検査施設）の結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	27 Jan 2015	20:20	114.000	52.600	34.700	45.700	186.000
VISIT 2.2	-0:05	27 Jan 2015	20:35	37.300	29.500	35.800	10.300	5.280
VISIT 2.2	0:20	27 Jan 2015	20:55	38.900	29.500	39.100	10.400	3.480
VISIT 2.2	1:00	27 Jan 2015	21:32	37.700	29.800	36.500	10.200	3.570
VISIT 2.2	2:00	27 Jan 2015	22:30	35.800	28.800	34.200	9.600	3.410
VISIT 2.2	4:00	28 Jan 2015	0:37	38.200	29.200	38.300	9.600	2.990
VISIT 2.2	12:00	28 Jan 2015	8:37	49.400	32.600	42.200	12.500	19.400
VISIT 3	24:00	28 Jan 2015	18:50	68.400	37.100	53.800	34.400	48.400

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

エノキサパリン（2015 年 2 月 2 日～），ベンジルペニシリン（2015 年 1 月 27 日～2015 年 1 月 30 日），TAZOCIN（ピペラシリン・タゾバクタム）（2015 年 2 月 6 日～2015 年 2 月 11 日），コデイン（2015 年 2 月 14 日）。

2015 年 2 月 2 日，エノキサパリンによる抗凝固療法が再開された。

本患者には以下の複数の有害事象が発現した。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
HYPOTENSION（低血圧）	28 Jan 2015	29 Jan 2015	Moderate	No	No	Recovered
RECTAL BLEED（直腸出血）	07 Feb 2015	10 Feb 2015	Moderate	No	Yes	Recovered
RIGHT MIDDLE CEREBRAL ARTERY INFARCT（右中大脳動脈梗塞）	20 Feb 2015	22 Feb 2015	Severe	No	Yes	Fatal

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS の叙述）からの情報（症例 ID 2015-BI-05685AU）：心房細動の治療のためプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）150 mg 1 日 2 回を投与中の 73 歳女性患者に関する情報をニュージーランドの医師より受領した。剤形，投与経路，ロット番号，使用期限は報告されなかった。投与開始日は不明であった。

膝関節置換部の感染に関連する敗血症が発現した（発現日不明）。本事象は入院を要したため，重篤と判断された。

本事象の治療として，関節の洗浄が直ちに行われた。

本事象は未回復であった。

プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の投与状況は報告されなかった。

併用薬はパラセタモール，トラマドール，ベラパミル，オメプラゾール，メトプロロール，フロセミド，ジルチアゼムであった。これらの併用薬はいずれも入院前 3 カ月以内に処方されていた。その他の合併症は高血圧及び変形性関節症であった。

関節洗浄を直ちに行うために必要な外科手術を行えるよう，患者は 1321.3 試験に登録されたと報告された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

関連する臨床検査所見は，腎機能障害（クレアチニン最高値 166，通常約 130），低ナトリウム血症（ナトリウム 126），アルブミン 13 であった。患者は心房細動のためダビガトラン 150 mg 1 日 2 回を投与中であった。イダルシズマブによる中和は適切に行われ，外科手術は問題なく実施された。外科医によると，止血は極めて良好であった。12 時間後，希釈トロンビン凝固時間は再び上昇し，ダビガトラン濃度は 0.01 µg/mL で，測定可能であった。2 日後，再度処置が行われ，洗浄とライナーの除去が行われた。金属部品の除去は行われなかった。このときのダビガトラン濃度は 0.04 µg/mL であった。初回の処置時と比較して，出血が多かったが，許容範囲内であった。手術後のドレーン排液量は非常に少なかった。ダビガトラン濃度は術前が 0.2 µg/mL, 0 時間が 0 µg/mL, 22 時間が 0.04 µg/mL, 36 時間が 0.04 µg/mL, 41 時間が 0.04 µg/mL, 48 時間が 0.03 µg/mL, 57 時間が 0.03 µg/mL，96 時間が 0.02 µg/mL であった。

報告者によると，敗血症に至るその他のリスク因子があった。

変更履歴：
2015 年 2 月 13 日：追加情報を受領。叙述を更新。

症例 ID：2015-BI-08318BI：本症例の重篤性の基準は「死に至るもの」に変更された。

施設番号 64001 の患者番号 6400104 の 73 歳女性患者に関する情報をニュージーランドの治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められる又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ（BI 655075）5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬は 2015 年 1 月 27 日 20 時 30 分～20 時 39 分に投与された。また，2015 年 2 月 26 日に，感染した左膝関節を洗浄するための緊急手術に治験薬の投与が必要となった。患者はクレキサン（エノキサパリンナトリウム）（他の被疑薬）の投与中であった（2015 年 1 月 24 日～2015 年 1 月 26 日，適応症不明）。クレキサン（エノキサパリンナトリウム）の投与は 2015 年 2 月 2 日に再開された。

2015 年 1 月 27 日 22 時 15 分，左膝関節置換部の感染が認められ，左膝の洗浄とライナー交換が実施された。本事象は入院期間の延長に至ったため重篤と判断された。患者は引き続き入院し，本事象に対する治療は行われなかった。報告時点で，左膝関節置換部感染後の左膝の洗浄及びライナー交換は未回復であった。しかし，回復日は 2015 年 1 月 28 日 00 時 15 分と報告された。

2015 年 2 月 8 日 04 時 40 分，直腸出血が認められた。本事象は入院期間の延長に至ったため重篤と判断された。胃腸出血に対して 3 単位の輸血，胃内視鏡検査，結腸内視鏡検査（2 回）が実施された。正確な出血部位は特定されなかった。当時，エノキサパリンが投与されていたため，エノキサパリンの投与は中止された。その後，出血はみられなかった。2015 年 2 月 10 日 10 時 40 分，直腸出血は回復した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 2 月 20 日 15 時 30 分，右中大脳動脈梗塞が発現した。本事象は死亡に至ったため重篤と判断された。報告によると，脳血管発作が持続し，脳血管発作が認められた 2 日後に患者は死亡した。脳血管発作に対して対症療法が行われた。本事象に対して対症療法以外の治療は行われなかった。2015 年 2 月 22 日 14 時 32 分，患者は右中大脳動脈梗塞により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。クレキサン（エノキサパリンナトリウム）の投与は 2015 年 2 月 8 日に中止された。

併用薬は報告されなかった。薬歴には心房細動に対するダビガトランが含まれた。合併症は高血圧，心房細動，心不全，変形性関節症，胃食道逆流性疾患，脊椎固定 - 椎弓切除，静脈瘤，成熟右白内障，先天性視力喪失，緑内障，リンパ浮腫，蜂巣炎，敗血症，左膝関節置換，低ナトリウム血症であった。

治験責任医師は，治験薬と直腸出血及び右中大脳動脈梗塞との因果関係はないと判断した。治験薬と脳卒中の因果関係を示す根拠はないと報告された。脳卒中の要因として，ベースライン時点で認められた心房細動，高血圧及び心不全（いずれもベースライン時点で認められた合併症），敗血症，ダビガトランの投与中止が考えられた。

治験責任医師は，クレキサン（エノキサパリンナトリウム）は直腸出血と因果関係があると判断した。

治験責任医師は，クレキサン（エノキサパリンナトリウム）は右中大脳動脈梗塞と因果関係がないと判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，直腸出血及び右中大脳動脈梗塞が治験薬と関連している合理的可能性はないと判定した。

患者はプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の投与中で，左膝関節置換部感染に関連する敗血症のため入院に至った（自発症例 2015-BI-05685AU 参照）。

変更履歴：
2015 年 2 月 23 日：追加情報を受領。患者，事象，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 3 月 18 日：追加情報を受領。被疑薬，事象，薬剤，薬歴，疾患，叙述を更新。
2015 年 5 月 7 日：社内での更新（Version 3.0），左膝人工関節置換は有害事象ではなく，治療であるため削除した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1.8　患者 ID　6400405

Death （死亡） ☐	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） X	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events （SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術） ☐

本症例は白人の 68 歳男性患者であり，出血（持続的失血・血行動態安定，出血の種類：消化管，下部不明及び上部不明）のため，2015 年 7 月 22 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64002）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 10 月 14 日の有害事象その他。

組入れ時点で，体重 66.0 kg，身長 180 cm，血圧 91/50 mmHg，脈拍数 87 bpm であった。
ベースライン時点で，ヘモグロビン 76 g/L，ヘマトクリット 24，赤血球数 2.59×10^{12}/L であった。aPTT は 34 秒（基準範囲：23〜35 秒）であった。

ベースライン時に報告された合併症は憩室症，十二指腸炎，高コレステロール血症，消化障害，メレナ，運動性低下，末梢動脈虚血，末梢血管疾患，喫煙者であり，既往歴は虫垂切除であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	Yes
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬はシラザプリル（継続），アトルバスタチン（継続），メトプロロール（継続），ジゴキシン（継続），ガバペンチン（継続），シルデナフィル（継続），GAVISCON /01405501/（水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム/01405501/）（継続）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2012 年 9 月 10 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 7 月 22 日 08 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 10 時間であった。

血行動態安定を伴う持続的失血（胃腸出血，下部不明及び上部不明）が 2015 年 7 月 22 日（12 時 00 分／発現時間評価不能）（出血の分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：中等度）に発現した。
2015 年 7 月 22 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 7 月 22 日 18 時 10 分～18 時 15 分，2 回目の投与は 2015 年 7 月 22 日 18 時 26 分～18 時 30 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（18 時 25 分）までに測定された aPTT は 21 秒，2 回目の投与直後（18 時 45 分）の aPTT は 23 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 27 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 7 月 22 日 18 時 10 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
全血	4	400	mL	22 Jul 2015	18:49	

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
22 Jul 2015	18:00	Baseline	76	24	2.59	34
22 Jul 2015	18:25	Between vials	-	-	-	21
22 Jul 2015	18:45	10-30 min after	-	-	-	23
23 Jul 2015	6:30	12 hours after	-	-	-	27

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 0 日及び高度治療室 0 日）から 5 日後の 2015 年 7 月 27 日に患者は退院した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトラン濃度及びバイオマーカー検査（中央検査施設）の結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	22 Jul 2015	17:45	82.300	45.600	39.400	47.700	87.500
VISIT 2.2	-0:05	22 Jul 2015	18:25	37.800	32.100	25.000	11.000	1.000
VISIT 2.2	0:20	22 Jul 2015	18:45	38.400	31.500	25.600	10.700	1.000
VISIT 2.2	1:00	22 Jul 2015	19:30	42.500	32.400	23.200	11.700	1.000
VISIT 2.2	2:00	22 Jul 2015	20:30	44.600	32.000	34.100	12.200	1.000
VISIT 2.2	4:00	22 Jul 2015	22:30	42.000	31.700	28.800	11.400	1.000
VISIT 2.2	12:00	23 Jul 2015	6:30	37.400	31.600	28.000	9.900	1.000
VISIT 3	24:00	23 Jul 2015	20:05	37.300	31.600	27.300	10.500	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
オメプラゾール（2015 年 7 月 25 日～），オメプラゾール/00661202/（2015 年 7 月 22 日～2015 年 7 月 25 日），ビタミン K（詳細不明）（～2015 年 7 月 22 日），ビサコジル（2015 年 7 月 26 日），PICOPREP（ピコスルファートナトリウム・クエン酸・マグネシウム）（2015 年 7 月 26 日～2015 年 7 月 27 日），塩化ナトリウム（2015 年 7 月 22 日～2015 年 7 月 23 日），ハルトマン液（塩化カルシウム・乳酸・塩化カリウム・塩化ナトリウム・水酸化ナトリウム・乳酸ナトリウム）（2015 年 7 月 23 日～2015 年 7 月 24 日）。

抗凝固療法は再開されなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
22 Jul 2015	19:30	Not assessable	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable

以下の複数の有害事象が発現した。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
HAEMATURIA（血尿）	22 Jul 2015	23 Jul 2015	Mild	No	No	Recovered
HEADACHE（頭痛）	23 Jul 2015	25 Jul 2015	Mild	No	No	Recovered
URINARY RETENTION（尿	25 Jul 2015	26 Jul 2015	Mild	No	No	Recovered

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

閉）						
RIGHT MCA ISCHEMIC STROKE（右中大脳動脈虚血性脳卒中）	04 Oct 2015	14 Oct 2015	Severe	No	Yes	Not yet recov.
頭痛に対して PANADOL（パラセタモール）/00020001/（2015 年 7 月 25 日～），右中大脳動脈虚血性脳卒中に対してアスピリン/00002701/（2015 年 10 月 4 日～）が投与された。						

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1.9　患者 ID　6400516

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） X	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events （SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術） ☐

本症例は白人の 83 歳男性患者であり，出血（持続的失血・血行動態安定，出血の種類：下部消化管出血）のため，2015 年 7 月 6 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64005）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 7 月 12 日の有害事象その他（2015 年 7 月 12 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 75.0 kg，身長 170 cm，血圧 101/55 mmHg，脈拍数 80 bpm であった。
ベースライン時点で，ヘモグロビン 53 g/L，ヘマトクリット 17，赤血球数 1.53×10^{12}/L であった。aPTT は 35 秒（基準範囲：25〜37 秒）であった。
患者は心筋梗塞により 2015 年 7 月 12 日に死亡した。投与開始日からの日数は 6 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は心筋症，高コレステロール血症，下部消化管出血，骨髄形成異常，腎機能障害 NOS であった。また，既往歴は胃腸出血，大葉性肺炎，鎖骨下動脈狭窄であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬はフロセミド/00032601/（継続），カルベジロール（継続），ACCUPRIL（キナプリル塩酸塩）（継続），ドキサゾシン（〜2015 年 7 月 6 日），アトルバスタチン（〜2015 年 7 月 6 日），アスピリン/00002701/（〜2015 年 7 月 6 日）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 8 月 28 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 7 月 6 日 08 時 30 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 9 時間であった。

血行動態安定を伴う持続的失血（下部消化管出血）が 2015 年 7 月 2 日（発現時間評価不能）（出血の分類：ISTH 基準：大出血，生命を脅かす出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）に発現した。
2015 年 7 月 6 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 7 月 6 日 17 時 50 分～17 時 54 分，2 回目の投与は 2015 年 7 月 6 日 18 時 03 分～18 時 08 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（18 時 01 分）までに測定された aPTT は 34 秒，2 回目の投与直後（18 時 21 分）の aPTT は 32 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 33 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 7 月 6 日 17 時 50 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
循環血液増量薬	1	1000	mL	06 Jul 2015	6:50	
赤血球濃厚液	1		mL	06 Jul 2015	17:40	
赤血球濃厚液	1	281	mL	06 Jul 2015	21:05	
赤血球濃厚液	1	257	mL	07 Jul 2015	1:15	
赤血球濃厚液	1		-	07 Jul 2015	13:20	
赤血球濃厚液	1	249	mL	08 Jul 2015	18:05	
赤血球濃厚液	1	247	mL	08 Jul 2015	22:40	
循環血液増量薬	1	1000	mL	09 Jul 2015	12:30	
赤血球濃厚液	1	250	mL	09 Jul 2015	16:00	
循環血液増量薬	1	1000	mL	10 Jul 2015	5:00	
赤血球濃厚液	1	265	mL	11 Jul 2015	7:30	
赤血球濃厚液	1	276	mL	11 Jul 2015	11:45	

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

循環血液増量薬	1	1000	mL	12 Jul 2015	11:45	
循環血液増量薬	1	1000	mL	12 Jul 2015	14:45	
アルブミン	1	500	mL	12 Jul 2015	15:40	ALBUMINEX（ヒトアルブミン）
赤血球濃厚液	1		mL	12 Jul 2015	16:00	

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
06 Jul 2015	17:45	Baseline	53	17	1.53	35
06 Jul 2015	18:01	Between vials	-	-	-	34
06 Jul 2015	18:21	10-30 min after	-	-	-	32
07 Jul 2015	7:05	12 hours after	-	-	-	33
07 Jul 2015	17:18	24 hours after	87	27	2.69	-
11 Jul 2015	4:30	Additional	79	24	2.45	-
11 Jul 2015	19:30	Additional	109	33	3.5	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 1 日及び高度治療室 5 日）から 6 日後の 2015 年 7 月 12 日に患者は退院した。

ダビガトラン濃度及びバイオマーカー検査（中央検査施設）の結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	06 Jul 2015	17:45	123.000	48.600	36.100	54.400	1.000
VISIT 2.2	-0:05	06 Jul 2015	18:01	42.100	31.900	30.800	12.800	.
VISIT 2.2	0:20	06 Jul 2015	18:21	45.000	31.800	32.500	13.100	1.000
VISIT 2.2	1:00	06 Jul 2015	18:58	44.500	32.900	30.800	12.800	1.000
VISIT 2.2	2:00	06 Jul 2015	20:10	43.700	33.000	29.200	12.500	1.000
VISIT 2.2	4:00	06 Jul 2015	22:00	42.900	32.800	30.900	12.300	1.000

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

VISIT 2.2	12:00	07 Jul 2015	7:05	44.400	32.800	32.100	13.100	1.000
VISIT 3	24:00	07 Jul 2015	17:18	42.900	33.700	28.200	12.700	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
ビタミン K（詳細不明）（～2015 年 7 月 10 日），オメプラゾール（2015 年 8 月 6 日～），ゾピクロン（2015 年 7 月 10 日），オンダンセトロン（2015 年 7 月 12 日～），CYCLIZINE（2015 年 7 月 12 日～），パラセタモール（2015 年 7 月 9 日～），ノルアドレナリン/00127501/（2015 年 7 月 12 日）。

抗凝固療法は再開されなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
06 Jul 2015	18:58	Not assessable	
06 Jul 2015	20:10	Not assessable	
06 Jul 2015	22:00	Not assessable	
07 Jul 2015	7:05	Not assessable	
07 Jul 2015	17:18	Not assessable	
08 Jul 2015	9:15	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically stable
09 Jul 2015	21:00	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically stable
11 Jul 2015	6:55	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically stable
12 Jul 2015	16:12	Stopped,12 Jul 2015, 16:12	

以下の複数の有害事象が発現した。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
RESTLESS LEGS（下肢静止不能）	07 Jul 2015	07 Jul 2015	Mild	No	No	Recovered
ITCHY BACK AND ELBOWS（背部及び両肘のそう痒）	09 Jul 2015	09 Jul 2015	Mild	No	No	Recovered
EXTRAVASATION LEFT ARM (CT CONTRAST)	10 Jul 2015	12 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（左上腕溢出（CT 造影剤））						
BRUISING RIGHT LOWER ARM（右前腕挫傷）	10 Jul 2015	12 Jul 2015	Mild	No	No	Unknown
BILATERAL PLEURAL EFFUSIONS（両側胸水）	10 Jul 2015	12 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
HYPOKALEMIA（低カリウム血症）	11 Jul 2015	12 Jul 2015	Mild	No	No	Unknown
SEVERE MYOCARDIAL INFARCTION（重度心筋梗塞）	12 Jul 2015	12 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal

両側胸水に対してフロセミド/00032601/，背部及び両肘のそう痒に対してカラミン（カラミン・酸化亜鉛）（2015 年 7 月 9 日～），低カリウム血症に対して CHLORVESCENT（塩化カリウム）（2015 年 7 月 11 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS の叙述）からの情報（症例 ID 2015-BI-37780BI）：ダビガトランの抗凝固作用の中和が認められた，施設番号 64005 の患者番号 6400516 の 83 歳男性患者に関する情報をニュージーランドの治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，止血困難な出血が認められる又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ（BI 655075）5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。
治験薬は 2015 年 7 月 6 日 17 時 50 分～18 時 08 分に投与された。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

患者は活動性直腸出血のため入院した（入院日未報告）。ヘモグロビンは 55 であった。報告によると，患者は切除術及び消化管出血の止血のため手術室に搬送された。心拍出量が急激に減少した後，モニター上で心臓の拍出がみられなくなった。手術中にこのような事態が生じた場合は蘇生不要である旨を患者は希望していた。患者は，心筋梗塞の手術を行うにはリスクがあった。2015 年 7 月 12 日，重度の心筋梗塞が発現した。本事象は死亡に至ったため重篤と判断された。本事象に対する治療は行われなかった。2015 年 7 月 12 日 19 時 05 分，患者は重度の心筋梗塞により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，うっ血性心不全に対するフロセミド，心房細動に対するダビガトラン，高血圧に対する ACCUPRIL（キナプリル）が投与された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

他の合併症は，心筋症，虚血性心疾患，恒久的体内ペースメーカー，骨髄形成異常，良性前立腺肥大，直腸・消化管出血（2015 年 7 月 6 日～）であった。患者には広範な心臓疾患の既往歴があった。

治験責任医師は，治験薬と重度の心筋梗塞との因果関係はないと判断した。

当局報告の目的で，ベーリンガーインゲルハイム社は，重度の心筋梗塞が治験薬と関連している合理的可能性はないと判定した。

本症例と関連する症例：2015-BI-38570AU 及び 2015-BI-36592AU（ベーリンガーインゲルハイム社症例 ID）

変更履歴：
2015 年 8 月 6 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。
2015 年 8 月 13 日：追加情報を受領。患者，被疑薬，薬剤，事象，疾患，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1.10　患者 ID　8520201

Death （死亡） [ ]	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） [ ]	Myocardial Infarction （心筋梗塞） [ ]	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） [X]
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） [X]	Systemic Embolism （全身性塞栓症） [ ]	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） [X]	Bleed （出血） [X]　Surgery （手術） [ ]

本症例はアジア人の 85 歳男性患者であり，出血（血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血，出血の種類：くも膜下・頭蓋内出血）のため，2014 年 7 月 21 日に香港の治験実施施設（施設番号 85202）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。

中止理由：2014 年 10 月 17 日に患者の治験終了。

組入れ時点で，体重 71.8 kg，身長 167 cm，血圧 120/70 mmHg，脈拍数 85 bpm であった。
ベースライン時点で，ヘモグロビン 135 g/L，ヘマトクリット 41.1，赤血球数 5.18×10^{12}/L であった。aPTT は 46 秒（基準範囲：28.8～39.5 秒）であった。

ベースライン時に報告された合併症は心房細動，良性前立腺肥大，外傷性脳出血，便秘，転倒，発熱，胃腸出血，高脂血症，高血圧，神経学的障害，2 型糖尿病，ビタミン B12 欠乏であった。既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬はフロセミド/00032601/（継続），グリクラジド（継続），メコバラミン（継続），メトホルミン（継続），ニフェジピン（継続），PANTOPRAZOLE（PROTONIX）（継続），塩化カリウム（～2014 年 9 月 3 日），シンバスタチン（継続），ALFUZOSIN HYDROCHLORIDE（継続），フィナステリド（継続），ジゴキシン（～2014 年 8 月 17 日），アモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2014 年 7 月 20 日～2014 年 7

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

月 22 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2012 年 9 月 10 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2014 年 7 月 20 日 22 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 19 時間であった。

血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血（くも膜下・頭蓋内出血）が認められた。出血は 2014 年 7 月 20 日に発現した（14 時 41 分／発現時間評価不能）（出血の分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2014 年 7 月 21 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷が報告され，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 15 で，modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2014 年 7 月 21 日 17 時 15 分～17 時 25 分，2 回目の投与は 2014 年 7 月 21 日 17 時 35 分～17 時 45 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（17 時 27 分）までに測定された aPTT は 39.7 秒，2 回目の投与直後（18 時 05 分）の aPTT は 37.4 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 36.6 秒であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与日時は 2014 年 7 月 21 日 17 時 15 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

"-" = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
21 Jul 2014	16:33	Baseline	135	41.1	5.18	46
21 Jul 2014	17:27	Between vials	-	-	-	39.7
21 Jul 2014	18:05	10-30 min after	-	-	-	37.4
22 Jul 2014	5:59	12 hours after	-	-	-	36.6
22 Jul 2014	17:30	24 hours after	133	41.2	5.15	-

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 0 日及び高度治療室 0 日）から 47 日後の 2014 年 9 月 6 日に患者は退院した。

ダビガトラン濃度及びバイオマーカー検査（中央検査施設）の結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	21 Jul 2014	16:33	39.500	30.600	32.700	14.200	12.500
VISIT 2.2	-0:05	21 Jul 2014	17:27	34.300	27.700	29.100	10.000	1.000
VISIT 2.2	0:20	21 Jul 2014	18:05	35.200	28.300	29.400	10.000	1.000
VISIT 2.2	1:00	21 Jul 2014	18:46	34.500	27.300	25.800	9.600	1.000
VISIT 2.2	2:00	21 Jul 2014	19:48	35.300	29.200	22.400	10.800	1.000
VISIT 2.2	4:00	21 Jul 2014	21:35	34.900	25.700	30.000	9.600	1.000
VISIT 2.2	12:00	22 Jul 2014	5:59	34.500	29.000	33.600	9.400	1.000
VISIT 3	24:00	22 Jul 2014	17:30	34.500	29.000	31.300	10.200	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
アモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2014 年 7 月 21 日～2014 年 7 月 24 日），リン酸（2014 年 7 月 25 日～2014 年 7 月 28 日），シプロフロキサシン（2014 年 7 月 26 日～），アムロジピン（2014 年 7 月 29 日～），ミダゾラム（2014 年 7 月 30 日），PANADOL（パラセタモール）/00020001/（2014 年 7 月 21 日～2014 年 7 月 29 日），ヒドロコルチゾン（2014 年 7 月 30 日），センナ（2014 年 7 月 22 日～2014 年 8 月 14 日），センナ（2014 年 9 月 4 日～），ダビガトラン（2014 年 8 月 11 日～）。

2014 年 8 月 9 日，エノキサパリンナトリウムによる抗凝固療法が再開された。2014 年 8 月 11 日，ダビガトランによる抗凝固療法が再開された。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
21 Jul 2014	18:45	Not assessable	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
21 Jul 2014	19:45	Not assessable	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
21 Jul 2014	21:45	Not assessable	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
21 Jul 2014	23:45	Not assessable	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
22 Jul 2014	6:45	Not assessable	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

22 Jul 2014	17:00	Not assessable	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
25 Jul 2014	19:30	Not assessable	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
14 Aug 2014	18:30	Stopped,07 Aug 2014, 17:20	

以下の複数の有害事象が発現した。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
LEFT WRIST TENDERNESS（左手首圧痛）	22 Jul 2014	17 Oct 2014	Moderate	No	No	Recovered
LEFT WRIST SWELLING（左手首腫脹）	22 Jul 2014	17 Oct 2014	Moderate	No	No	Recovered
HYPOALBUMINEMIA（低アルブミン血症）	22 Jul 2014	14 Aug 2014	Mild	No	No	Recovered
THROMBOCYTOPENIA（血小板減少症）	22 Jul 2014	29 Jul 2014	Moderate	No	No	Recovered
PULMONARY EMBOLISM（肺塞栓症）	30 Jul 2014	06 Sep 2014	Severe	Yes	Yes	Recovered
RIGHT ATRIAL THROMBUS（右心房内血栓）	30 Jul 2014	06 Sep 2014	Moderate	Yes	Yes	Recovered
DEEP VEIN THROMBOSIS（深部静脈血栓症）	31 Jul 2014	06 Sep 2014	Severe	Yes	Yes	Recovered
FEVER（発熱）	17 Aug 2014	24 Aug 2014	Mild	No	No	Recovered

発熱に対してピペラシリン/タゾバクタム/01606301/（2014 年 8 月 17 日～），左手首圧痛及び左手首腫脹に対して ICE/00482701/（2014 年 7 月 22 日～），右心房内血栓及び深部静脈血栓症に対して分画ヘパリン（2014 年 8 月 9 日～），肺塞栓症に対してセフトリアキソン（2014 年 7 月 23 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS の叙述）からの情報（症例 ID 2015-BI-35617BI）：ダビガトランの投与でコントロール不良又は生命を脅かす出

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

血が認められた，施設番号 85202 の患者番号 8520201 の 86 歳男性患者に関する情報を香港の治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められる又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ（BI 655075）5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬は 2014 年 7 月 21 日 17 時 15 分～17 時 45 分に投与された。

2014 年 7 月 21 日，患者は自宅で滑って転倒し，頭部損傷を負ったため入院した。患者は外傷性くも膜下出血（SAH）を伴うサルモネラ菌性敗血症のため入院した。患者は左側で着地後，当初は S&F と頭部損傷が認められた。事故・救急部では発熱も認められ，入院時の脳 CT 検査でくも膜下出血が認められた。神経外科医に相談したところ，積極的な外科的処置は推奨されなかった。臨床的には，左不全片麻痺がみられた。重要臓器に出血があることを考慮し，ダビガトランの作用を中和するために，治験薬が投与された。同日，発熱の精査のため，血液培養を実施したところ，2014 年 7 月 24 日にサルモネラ菌（C 群）の増殖が確認された。当初は敗血症として治療し，その後血液培養・染色検査でサルモネラ C 群の増殖が確認された。適切な抗生物質が投与された。感染症チームに相談したところ，ロセフィン（セフトリアキソンナトリウム水和物）の 6 週間の静脈内投与と，シプロフロキサシンの生涯にわたる経口投与が提案された。解熱し，炎症マーカーは正常化した。

2014 年 7 月 29 日，腹部及び骨盤部超音波検査にて，脂肪肝のほか，胆泥又は結石を示すと考えられる，後方エコー増強を伴わない高輝度像が胆嚢（GB）頸部にみられた。急性胆嚢炎の徴候はみられず，腹腔内に敗血症の明らかな病巣はみられなかった。

2014 年 7 月 30 日，サルモネラ性菌血症の精査のため，骨盤部及び腹部血管造影 CT 検査，並びに大動脈造影 CT 検査が実施されたが，真菌性大動脈瘤や活動性大動脈炎の所見は認められなかった。右心房（RA），並びに右上葉（RUL）及び右中葉（RML）の肺葉・肺区域動脈で造影欠損がみられた。肺塞栓症を伴う右心房での血栓形成が疑われた。感染性・敗血症性塞栓も考えられたため，肺塞栓症の精査がさらに実施された。同日 09 時 29 分，肺塞栓症が発現した。肺塞栓症は常に重篤な有害事象であるため，重篤と判断された。右心房内血栓は医学的に重要であるため重篤と判断された。両事象に対して薬物療法が行われた（詳細不明）。

2014 年 7 月 31 日，両下肢のドップラー超音波検査の結果，両側腓腹部の深部静脈血栓症（DVT）（又は両側膝下 DVT）の所見が認められたが，大腿部には深部静脈血栓症はみられなかった。同日，心エコー検査のほか，経食道心エコー検査（TTE）及び経胸壁心エコー検査（TEE）が合わせて実施され，右心房に血栓が認められた。経胸壁心エコー検査では，右心耳（RAA）に付着した 4.09 × 2.87 cm の不均一な腫瘤が認められ，血栓と考えられた。バイタルサインは安定していた。同日に脳 CT 検査が再度実施され，くも膜下出血の減少がみられた。血液病専門医が家族と面談した結果，家族は抗凝固薬の投与を再開する前に，経過観察のための脳 CT 検査でさらなる出血がないか観察することに同意した。同日 14 時 47 分，深部静脈血栓症が発現した。深部静脈血栓症は常に重篤な有害事象として特定されていたため，重篤と判断された。本事象に対して薬物療法が行われた（詳細不明）。「peri. vein」と呼ばれる処置（下肢全体）が実施された（日付不明）。担当医からの臨床情報によると，再度実施された経胸壁心エコー検査では左心耳閉鎖とともに，漏出が依然として認められ，デバイス内に血栓がみられた。経胸壁心エコー検査では，

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

右心耳に 3 × 4 cm の血栓がみられた。

2014 年 8 月 7 日，再度実施された脳 CT 検査では急性出血はみられなかった。脳の単純 CT 検査にて，右心房に血栓が認められた。患者には左心耳血栓の既往歴もあった。担当医の診断は脳内出血であった。脳の単純 CT 検査の所見は，1 回目の脳 CT 検査の結果と一致した。両側の慢性的な硬膜下滲出液の量が増加しており，現時点で右側が 16 mm 厚，左側が 18 mm 厚となっていた。下側の前頭葉に軽度の圧迫がみられた。右半卵円中心及び両側のレンズ核に陳旧性ラクナ梗塞がみられた。また，脳室と脳溝が全体的に隆起しており，加齢による退行性変化が示唆された。水頭症や正中線偏位はみられず，大脳基底槽に変化はなかった。患者は神経学的に安定しており，四肢の機能に問題はなかった。再度実施された脳 CT にて，両側側頭部及び後頭葉の底部に脳溝・脳回様の高吸収域がみられ，両側前頭部にくも膜下出血 ± 軽度の挫傷性血腫，顕著な脳実質外髄液が示唆されるとともに，皮質静脈の内方偏位が認められ，慢性的な硬膜下滲出液の貯留が示唆された。また，右放線冠及び両側のレンズ核に陳旧性ラクナ梗塞も認められた。臨床検査の結果は，ヘモグロビン 14.0，血小板 141，白血球数 31.1，腎機能検査値 131/5.6/6.8/145，C-反応性蛋白（CRP）180.0 で，肝機能検査値及びリン酸カルシウム値は正常であった。本事象に対する治療として，低用量（40 mg）クレキサン（エノキサパリン）の 24 時間ごとの投与が 2014 年 8 月 9 日に開始され，ダビガトラン 110 mg 1 日 2 回の投与が 2014 年 8 月 11 日再開された。また，クレキサン（エノキサパリン）のその他の使用目的は外傷性くも膜下出血及び広範な血栓症と報告された。2014 年 8 月 15 日，患者はリハビリテーションのため，他院に転院した。患者は神経学的に安定しており，リハビリテーションのための理学療法・作業療法を受けるために転院した。入院時に患者は左上肢の運動性低下を伴う左手首痛を訴え，橈骨茎状突起骨折が疑われた。左手首の X 線検査の結果，左橈骨遠位部の骨折が疑われた。2014 年 9 月 3 日，経過観察のための整形外科での検査にて，左手首に橈骨遠位部の配列にさらなる変位はみられなかった。

2014 年 9 月 6 日，患者は肺塞栓症，深部静脈血栓症，右心房内血栓から回復し，同日退院した。2014 年 9 月 29 日，経過観察のための心エコー検査にて，右心房内血栓の回復が確認された。心臓専門医に経過観察のための右心耳血栓のエコー検査について相談したところ，心臓専門医は，感染は血栓ではなく大動脈炎による可能性が高いと述べた。

治験薬の投与状況は「該当せず」と報告された。

併用薬は，良性前立腺肥大に対する ALFUZOSIN HYDROCHLORIDE 及びフィナステリド（2013 年 7 月 23 日～），浮腫予防のためのフロセミド，糖尿病に対するグリクラジド及びメトホルミン塩酸塩（2000 年～），ビタミン B12 欠乏に対するメコバラミン（2008 年 8 月 21 日～），高血圧に対するニフェジピン及びアムロジピン（2000 年～），消化性潰瘍予防のための PANTOPRAZOLE，低カリウム血症予防のための塩化カリウム，高脂血症に対するシンバスタチン（2000 年～），心房細動に対するジゴキシン（2000 年 10 月～），発熱に対するセフトリアキソン，大動脈炎を伴うサルモネラ菌性敗血症に対するシプロフロキサシン（生涯投与），CT 検査時の激越予防のためのミダゾラム，CT 造影剤の副作用予防たのめのヒドロコルチゾンであった。他の合併症は，サルモネラ菌性敗血症（2014 年 7 月 24 日～，サルモネラ菌性敗血症は 2014 年 7 月 20 日に初めに認められ，診断は 2014 年 7 月 24 日に確定した），スリップ及び転倒（2014 年 7 月 21 日～），外傷性くも膜下出血（2014 年 7 月 21 日～），広範な血栓症，橈骨茎状突起骨折の疑いであった。患者に薬物アレルギーの既往歴はなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

薬歴には脳卒中予防たのめのダビガトランエテキシラート，発熱及びサルモネラ菌性敗血症に対するオーグメンチン（アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム），発熱に対する PANADOL（パラセタモール）及びロセフィン（セフトリアキソンナトリウム水和物），低リン酸血症に対するリン酸塩が含まれた。また，既往歴には消化管出血（2012 年 6 月 27 日）が含まれた。

治験責任医師は，治験薬は肺塞栓症，深部静脈血栓症，右心房内血栓と因果関係があると判断した。入院後の運動が限られていたため，そのことが肺塞栓症のリスク因子となった可能性が高かった。しかしながら，治験薬との因果関係の可能性を完全に否定することはできなかった。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，肺塞栓症，深部静脈血栓症，右心房内血栓が治験薬と関連している合理的可能性があると判定した。

変更履歴：
2014 年 8 月 4 日：追加情報を受領。臨床検査値及び叙述を更新。
2014 年 8 月 14 日：追加情報を受領。臨床検査値及び叙述を更新。
2014 年 8 月 27 日：叙述を更新。
2014 年 8 月 28 日：症例情報を更新。
2014 年 8 月 28 日：追加情報を受領。試験，事象，疾患，叙述を更新。
2014 年 9 月 8 日：追加情報を受領。事象，薬剤，疾患，叙述を更新。
2014 年 10 月 3 日：追加情報を受領。被疑薬，疾患，事象，因果関係，臨床検査値，叙述を更新。

症例 ID 2015-BI-51100BI：ダビガトランの投与でコントロール不良又は生命を脅かす出血が認められた，施設番号 85202 の患者番号 8520201 の 86 歳男性患者に関する情報を香港の治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められる又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ（BI 655075）5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬は 2014 年 7 月 21 日 17 時 15 分～17 時 45 分に投与された。硬膜下出血は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2014 年 10 月 21 日，患者は滑って転倒し，頭部損傷を負い，硬膜下出血を呈した。硬膜下出血は入院に至ったため重篤と判断された。その間，ダビガトランの投与は中断された。2014 年 10 月 21 日に実施された脳 CT 検査にて，左脳円蓋部に 25 mm 大及び右前頭部に 12 mm 大の慢性硬膜下出血の急性増悪が認められた。さらに，左脳の脳溝の消失を伴う圧排効果と，右側へ 5 mm の正中線偏位がみられ，左側脳室がみられなかった。水頭症や鉤ヘルニアは認められなかったが，右放線冠及び右レンズ核に陳旧性ラクナ梗塞が認められた。脳室周囲白質全体に低吸収域が認められたことから，軽度の血管虚血が示唆された。副鼻腔及び乳突蜂巣は液体貯留はなく，明らかな円蓋部骨折はみられなかった。頭部損傷

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

の急性期治療が行われた。軽微な頭部損傷を伴う同一平面上での転倒が認められたが，意識消失はなく，グラスゴー昏睡尺度スコアは 15 であった。硬膜下血腫が認められた。同日，治験実施医療機関でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が同定された。本事象に対して治療が行われた（詳細不明）。2014 年 10 月 22 日，血液学的検査の結果は，プロトロンビン時間 15.4 秒，国際標準比（INR）1.39，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）58.0 秒，赤血球数 4.14×10^{12}/L，ヘモグロビン 11.9 g/L，ヘマトクリット 0.351 L/L，平均赤血球容積（MCV）84.8 fL，赤血球分布幅（RDW）15.7%，血小板数 111×10^{9}/L であった。2014 年 10 月 25 日，血液学的検査の結果は，プロトロンビン時間 12.3 秒，INR 1.12，aPTT 36.2 秒であった。2014 年 10 月 27 日，保存的治療が行われた。脳 CT 検査が再度実施され，両側硬膜下出血（変化なし）がみられた。臨床的に患者は安定しており，グラスゴー昏睡尺度スコアは 15/15 であった。

2014 年 10 月 29 日，患者は硬膜下出血から回復し，同日退院した。経過観察のための脳 CT 検査を実施する予定であった。ダビガトランの投与は中断され，メディカルチーム・血液病専門医への確認が行われた。深部静脈血栓症の物理的予防法が実施された。

治験薬の投与状況は「該当せず」と報告された。

併用薬として，良性前立腺肥大に対する ALFUZOSIN HYDROCHLORIDE 徐放性製剤及びフィナステリド（2013 年 7 月 23 日～），ビタミン B12 欠乏に対するメコバラミン（2008 年 8 月 21 日～），糖尿病に対するメトホルミン塩酸塩（2013 年 4 月 23 日～），消化性潰瘍予防のための PANTOPRAZOLE，高脂血症に対するシンバスタチン（2013 年 2 月 28 日～），発熱に対するシプロフロキサシン，脳卒中予防のためのダビガトランエテキシラート，便秘予防のためのセンナが投与された。他の合併症は，高血圧（2013 年 1 月 3 日～），心房細動（2014 年 7 月 21 日～），サルモネラ菌性敗血症（2014 年 7 月 20 日～）であった。

薬歴には高血圧に対するアムロジピンが含まれた。他の既往歴は消化管出血（2012 年 6 月 27 日），スリップ及び転倒（2014 年 7 月 21 日）であった。また，患者には外傷性くも膜下出血（2014 年 7 月 21 日）・広範な血栓症（2014 年 7 月に入院）のほか，両側硬膜下滲出液貯留の既往歴もあった。

治験責任医師は，硬膜下出血と治験薬の因果関係はないと判断した。入院後の運動が限られていたため，そのことが頭部損傷のリスク因子となった可能性が高かった。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，硬膜下出血が治験薬と関連している合理的可能性はないと判定した。

変更履歴：
2014 年 10 月 30 日：追加情報を受領。事象，疾患，臨床検査値，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1.11　患者 ID　8520202

Death （死亡） [ ]	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） [ ]	Myocardial Infarction （心筋梗塞） [ ]	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） [ ]
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） [X]	Systemic Embolism （全身性塞栓症） [ ]	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） [X]	Bleed （出血） [ ]　Surgery （手術） [X]

本症例はアジア人の 82 歳女性患者であり，急性胆嚢炎による経皮経肝胆管胆嚢造瘻術のための入院により，2014 年 11 月 28 日に香港の治験実施施設（施設番号 85202）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 3 月 3 日に患者の治験終了。

組入れ時点で，体重 60.0 kg，身長 155 cm，血圧 100/65 mmHg，脈拍数 95 bpm であった。
ベースライン時点で，ヘモグロビン 94 g/L，ヘマトクリット 27.8，赤血球数 3×10^{12}/L であった。aPTT は 57.3 秒（基準範囲：27.4～37.4 秒）であった。

ベースライン時に報告された合併症は膝痛，変形性膝関節症，脂質異常症，急性胆嚢炎，貧血で，活動性の癌はなかった。また，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬はシンバスタチン（継続），メトホルミン塩酸塩（継続），メチコバール（メコバラミン）（継続），ヒプロメロース（～2015 年 1 月 11 日），テノーミン（アテノロール）（～2014 年 11 月 28 日），PANADOL（パラセタモール）/00020001/（2014 年 11 月 17 日～），アモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2014 年 11 月 27 日～2014 年 12 月 2 日）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 7 月 24 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2014 年 11 月 27 日 08 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 27 時間であった。

急性胆嚢炎の発現により，経皮経肝胆管胆嚢造瘻術が直ちに必要となり，患者は 2017 年 11 月 27 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2014 年 11 月 28 日 11 時 05 分～11 時 15 分，2 回目の投与は 2014 年 11 月 28 日 11 時 19 分～11 時 25 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（11 時 17 分）までに測定された aPTT は 33.8 秒，2 回目の投与直後（11 時 50 分）の aPTT は 31.3 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 29.6 秒であった。

2014 年 11 月 28 日，経皮経肝胆管胆嚢造瘻術が実施され（12 時 48 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中に以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
新鮮凍結血漿	4	50	mL	28 Nov 2014	.	投与開始時間不明, 12 時 50 分～14 時 20 分までの間に輸血

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
28 Nov 2014	10:56	Baseline	94	27.8	3	57.3
28 Nov 2014	11:17	Between vials	-	-	-	33.8
28 Nov 2014	11:50	10-30 min after	-	-	-	31.3
28 Nov 2014	22:34	12 hours after	-	-	-	29.6
29 Nov 2014	10:43	24 hours after	109	31.9	3.46	-

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 0 日及び高度治療室 0 日）から 25 日後の 2014 年 12 月 23 日に患者は退院した。さらに，患者は 2014 年 12 月 31 日（集中治

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

療室 0 日及び高度治療室 0 日）に退院した。

ダビガトラン濃度及びバイオマーカー検査（中央検査施設）の結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	28 Nov 2014	10:56	163.000	59.700	56.400	87.600	213.000
VISIT 2.2	-0:05	28 Nov 2014	11:17	36.300	27.900	28.500	10.600	1.630
VISIT 2.2	0:20	28 Nov 2014	11:50	38.100	28.100	32.200	10.800	1.020
VISIT 2.2	1:00	28 Nov 2014	12:30	36.200	26.400	30.000	10.200	1.210
VISIT 2.2	2:00	28 Nov 2014	13:30	34.300	26.800	29.300	10.200	1.000
VISIT 2.2	4:00	28 Nov 2014	15:17	35.400	26.000	29.900	10.800	1.000
VISIT 2.2	12:00	28 Nov 2014	22:34	36.400	26.300	31.000	10.500	1.000
VISIT 3	24:00	29 Nov 2014	10:43	54.300	31.000	36.800	15.400	24.300

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
GELOFUSINE（SUCCINYLATED GELATINE）/00523001/（2014 年 11 月 28 日），フィトメナジオン（ビタミン K）（2014 年 11 月 28 日），メトクロプラミド（2014 年 11 月 29 日），ファモチジン（2014 年 11 月 30 日～），メトプロロール酒石酸塩（2014 年 12 月 2 日～），塩化カリウム（2014 年 12 月 1 日），TAZOCIN（ピペラシリン・タゾバクタム）（2014 年 12 月 2 日～2014 年 12 月 12 日），トラマドール塩酸塩（2014 年 12 月 3 日），ラクツロース（2014 年 12 月 3 日～2015 年 1 月 2 日），アミオダロン（2014 年 11 月 28 日～2014 年 12 月 23 日），注腸剤（2014 年 12 月 3 日），注腸剤（2014 年 12 月 11 日），ダビガトラン（2014 年 12 月 9 日～），塩化カリウム（2014 年 11 月 29 日），AQUEOUS/00662801/（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 23 日），リシノプリル（2014 年 12 月 24 日～），センナ（2014 年 12 月 31 日～），サリチル酸メチル（2014 年 12 月 31 日～），OTILONIUM BROMIDE（2014 年 12 月 25 日～2014 年 12 月 31 日）。

2014 年 12 月 6 日，エノキサパリンナトリウムによる抗凝固療法が再開された。2015 年 12 月 9 日，ダビガトランによる抗凝固療法が再開された。

以下の複数の有害事象が発現した。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
DEEP VEIN THROMBOSIS	05 Dec 2014	03 Mar 2015	Mild	No	Yes	Not yet recov.

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（深部静脈血栓症）						
HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA（院内肺炎）	23 Dec 2014	31 Dec 2014	Moderate	No	No	Recovered
FLUID OVERLOAD（水分過負荷）	23 Dec 2014	31 Dec 2014	Moderate	No	No	Recovered
MILD SKIN INFECTION（軽度皮膚感染）	28 Jan 2015	23 Mar 2015	Mild	No	No	Recovered

深部静脈血栓症に対してエノキサパリンナトリウム（2014 年 12 月 6 日～），院内肺炎に対してセフトリアキソン（2014 年 12 月 24 日～），水分過負荷に対してフロセミド/00032601/（2014 年 12 月 24 日～），水分過負荷に対してフロセミド/00032601/（2014 年 12 月 24 日～），軽度皮膚感染に対してアンピシリン（2015 年 1 月 28 日～），軽度皮膚感染に対してクロキサシリン（2015 年 1 月 28 日～），院内肺炎に対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2014 年 12 月 24 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS の叙述）からの情報（症例 ID 2014-BI-61998BI）：施設番号 85202 の患者番号 8520202 の 82 歳女性患者に関する情報を香港の治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められる又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ（BI 655075）5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬は 2014 年 11 月 28 日 11 時 05 分から 2014 年 11 月 28 日 11 時 25 分まで投与された。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2014 年 11 月 28 日，急性胆嚢炎が発現し，経皮経肝胆管胆嚢造瘻術が実施された。心拍数増加を伴う心房細動及び急性肺水腫の合併症が認められ，治験実施医療機関への搬送が必要となった。

患者は 2014 年 12 月 4 日からの左腓腹部痛を訴え，2014 年 12 月 5 日 11 時 45 分に膝下深部静脈血栓症を発症した。本事象は常に重篤な有害事象と判断され，入院期間の延長に至った。下肢静脈（膝上）の処置が行われた。報告によると，患者は胆嚢炎のために入院し，経皮経肝胆管撮影（PTC）を受けた。左脚の腫脹が認められ，身体的診察では温感を伴う圧痛+++，紅斑+，右と比較した左腓腹下部周囲径大（28 vs 26）が認められ，平熱で，血圧安定，脈拍数 110 であった。深部静脈血栓症のため，左下肢のドップラー超音波検査の実施が依頼された。担当医の診断は，家族性心房細動，急性胆嚢炎，急性肺浮腫であった。2014 年 12 月 5 日に実施された左下肢静脈のドップラー超音波検査にて，左腓腹中部の両

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

後脛骨静脈の狭い範囲とヒラメ静脈の一部分に血栓（膝下深部静脈血栓症）が認められた。上記以外には，左外腸骨静脈下部，総大腿静脈，浅大腿静脈全体，膝窩静脈に血栓はみられなかった。これらの静脈は完全に圧縮することができ，拍動変化がみられた。上記以外の左腓腹静脈は開存がみられた。下大静脈（IVC）下部，左総腸骨静脈，外腸骨静脈上部が閉塞していた。
深部静脈血栓症のため，エノキサパリン 60 mg が 2014 年 12 月 6 日 12 時 00 分から試験的に皮下投与（SC）された後，深部静脈血栓症は膝下での発現であり，抗凝固療法は不要と判断されたため，中止された。2014 年 12 月 17 日，経皮的胆嚢造影では，造影剤の流れがみられ，総胆管（CBD）が描出された。総胆管径の顕著な拡張がみられた。遠位総胆管は先細りになっていないようにみえた。造影剤の十二指腸への移動が観察されたが，移動する流れは停滞していた可能性がある。遠位総胆管の浮腫性肥厚の可能性は除外できなかった。総胆管に沿って明らかな造影欠損はみられなかった。治験責任医師は 2014 年 12 月 22 日の患者の規定来院時に本事象を認識した。深部静脈血栓症は未回復であった。

2014 年 12 月 23 日，院内肺炎及び水分過負荷が発現した。これらの事象は非重篤と判断された。患者は 2014 年 12 月 23 日に回復期リハビリテーション病院に転院したが，院内肺炎及び水分過負荷の追加管理のため，同日に内科病棟に再入院した。セフトリアキソン及びフロセミドの静脈内投与で効果が認められ，患者は 2014 年 12 月 31 日 11 時 45 分に回復期リハビリテーション病院に再度転院した。鼻咽頭吸引（NPA）が行われ，パラインフルエンザウイルス 1 型が検出されたが入院時に発熱はみられなかった。患者はロセフィン（セフトリアキソンナトリウム水和物）の投与を完了し，臨床的に心不全の状態ではなかった。民間施設での脳 MRI 検査にて，左頭頂部・後頭葉の広範囲及び右頭頂部・後頭葉の狭い範囲に急性・亜急性梗塞がみられた。磁気共鳴血管造影（MRA）にて右椎骨動脈にアテローム動脈硬化性変化がみられた。2014 年 12 月 31 日，院内肺炎及び水分過負荷は回復した。患者は回復期リハビリテーション病院で一連のリハビリテーションを受け，2015 年 1 月 19 日に退院し，帰宅した。コンピュータ体軸断層撮影（CAT）5 with frame 15 m。退院時のミニメンタルステート検査（MMSE）は 7/30，Modified Barthel Index は 61/100 であった。

退院時のコメントに，患者には薬物アレルギーの既往歴はなく，二人の孫と同居中であると記載されていた。患者は，日中は独りで過ごし，介助なしで歩行していた。患者は介護のために自宅にメイドを雇っていた。

2015 年 1 月 28 日，軽度の皮膚感染が発現した。本事象は非重篤と判断された。報告によると，患者は同日に軽度の皮膚感染のためクリニックを受診した。アンピシリンカプセル 500 mg 1 日 4 回及びクロキサシリンカプセル 500 mg 1 日 4 回が処方された。また，入院以来，右脚の浮腫が継続し，腓腹痛はないと報告された。2015 年 3 月 23 日，軽度の皮膚感染は回復した。

退院時処方薬は，BETALOC（メトプロロール酒石酸塩）50 mg 錠 1 日 2 回経口，ダビガトランエテキシラート 110 mg カプセル 1 日 2 回経口，メトホルミン塩酸塩 500 mg 錠 1 日 2 回経口，PANADOL（パラセタモール）500 mg 錠 1 日 4 回頓用（50%），ファモチジン 40 mg 錠 1 日 2 回経口，メチコバール（メコバラミン）500 μg 錠 1 日 2 回経口，ラシックス（フロセミド）20 mg 錠/日経口，ゼストリル（リシノプリル）5 mg 錠/日経口，ZOCOR（シンバスタチン）10 mg 錠夜経口，ANALGESIC BALM（サリチル酸メチル配合）軟膏 20 g 1 日 2 回頓用（50%）局所，センナ 7.5 mg 錠夜頓用（50%）であった。これらのすべての薬剤が 16 週間投与された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，脂質異常症に対してシンバスタチン（2004 年～），糖尿病に対してメトホルミン（2012 年～），ドライアイ予防のためのヒプロメロース点眼薬，ビタミン B12 欠乏予防のためのメコバラミン，膝痛に対する PANADOL（パラセタモール）及びサリチル酸メチル混合軟膏（2006 年～），消化性潰瘍予防のためのファモチジン，高血圧に対する NATRILIX（インダパミド）及びメトプロロール酒石酸塩（2006 年～），発熱予防のための TAZOCIN（ピペラシリン・タゾバクタム），便秘予防のためのラクツロース及び FLEET（MONOBASIC SODIUM PHOSPHATE/DIBASIC SODIUM PHOSPHATE），心房細動に対するアミオダロン，脳卒中予防のためのダビガトランエテキシラートが投与された。原疾患の心房細動（脳卒中予防）のため，ダビガトラン 110 mg 1 日 2 回の投与が 2014 年 12 月 9 日に再開されたことも報告された。他の合併症は，変形性膝関節症（2006 年～），急性胆嚢炎及び貧血（いずれも 2014 年 11 月 28 日），並びに脳血管発作（2014 年 1 月～）であった。

薬歴には高血圧に対するテノーミン（アテノロール）及びアムロジピン，低カリウム血症予防のための塩化カリウム，下肢痙攣予防及びビタミン K 欠乏予防のためのフィトメナジオン，低血圧予防のための GELOFUSINE（GELATINE SUCCINYLATED），疼痛予防のためのトラマドール塩酸塩，発熱予防のためのオーグメンチン（アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム），嘔吐予防のためのメトクロプラミドが含まれた。その他の既往歴は報告されなかった。

治験責任医師は，深部静脈血栓症，院内肺炎，水分過負荷，軽度皮膚感染と治験薬との因果関係はないと判断した。入院後の運動が限られていたため，そのことが膝下深部静脈血栓症の別の原因となった可能性が高かった。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，深部静脈血栓症，院内肺炎，水分過負荷，軽度皮膚感染が治験薬と関連している合理的可能性はないと判定した。

変更履歴：
2015 年 1 月 6 日：追加情報を受領。薬剤，疾患，叙述を更新。
2015 年 1 月 26 日：追加情報を受領。薬剤，事象，因果関係，疾患，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 4 月 2 日：追加情報を受領。事象，因果関係，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1.12　患者 ID　8520301

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） X	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events （SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術） ☐

本症例はアジア人の 86 歳女性患者であり，出血（血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血，出血の種類：深部脳内・頭蓋内出血）のため，2014 年 7 月 9 日に香港の治験実施施設（施設番号 85203）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。
治験責任医師のその他のコメント：右基底核出血

中止理由：2014 年 10 月 11 日の有害事象その他（2014 年 10 月 11 日死亡）。

組入れ時点で，体重 56.2 kg，身長 147 cm，血圧 150/90 mmHg，脈拍数 88 bpm であった。
ベースライン時点で，ヘモグロビン 120 g/L，ヘマトクリット 36，赤血球数 4.02×10^{12}/L であった。aPTT は 41.5 秒（基準範囲：27～39 秒）であった。
患者は肺炎により 2014 年 10 月 11 日に死亡した。投与開始日からの日数は 94 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は心房細動，認知症，高脂血症，骨粗鬆症であった。既往歴は骨盤血腫及び詳細不明の骨盤閉鎖骨折であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬はアレンドロン酸ナトリウム（～2014 年 7 月 17 日），アテノロール（～2014 年 7 月 22 日），炭酸カルシウム（～2014 年

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

10 月 11 日），コレカルシフェロール（～2014 年 10 月 11 日），ZOCOR（シンバスタチン）（～2014 年 7 月 20 日），ファモチジン（～2014 年 9 月 24 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2011 年 7 月 28 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2014 年 7 月 8 日 19 時 30 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 23 時間であった。

血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血（深部脳内・頭蓋内出血）が認められた。出血は 2014 年 7 月 9 日に発現した（08 時 56 分／発現時間評価不能）（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2014 年 7 月 9 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 15，modified Rankin Scale スコアは重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2014 年 7 月 9 日 18 時 31 分～18 時 41 分，2 回目の投与は 2014 年 7 月 9 日 18 時 52 分～19 時 02 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（18 時 50 分）までに測定された aPTT は 30.3 秒，2 回目の投与直後（19 時 30 分）の aPTT は 29.9 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 29.7 秒であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与日時は 2014 年 7 月 9 日 18 時 31 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

"-" = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
09 Jul 2014	18:30	Baseline	120	36	4.02	41.5
09 Jul 2014	18:50	Between vials	-	-	-	30.3
09 Jul 2014	19:30	10-30 min after	-	-	-	29.9
10 Jul 2014	8:00	12 hours after	-	-	-	29.7
10 Jul 2014	20:00	24 hours after	116	34.1	3.83	-

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 0 日及び高度治療室 0 日）から 22 日後の 2014 年 7 月 31 日に患者は退院した。さらに，患者は 2014 年 9 月 1 日（集中治療室 0 日及び高度治療室 0 日）に退院した。さらに，患者は 2014 年 9 月 15 日（集中治療室 0 日及び高度治療室 0 日）に退院した。さらに，患者は 2014 年 10 月 11 日（集中治療室 0 日及び高度治療室 0 日）に退院した。

ダビガトラン濃度及びバイオマーカー検査（中央検査施設）の結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	09 Jul 2014	18:30	56.400	38.100	48.300	55.300	46.700
VISIT 2.2	-0:05	09 Jul 2014	18:50	34.300	29.700	34.400	10.700	1.000
VISIT 2.2	0:20	09 Jul 2014	19:30	34.900	29.600	34.100	10.600	1.000
VISIT 2.2	1:00	09 Jul 2014	19:50	34.900	30.200	33.600	10.800	1.000
VISIT 2.2	2:00	09 Jul 2014	21:00	34.800	29.300	33.500	10.800	1.000
VISIT 2.2	4:00	09 Jul 2014	22:45	34.100	29.700	30.500	10.600	1.000
VISIT 2.2	12:00	10 Jul 2014	8:00	34.300	29.200	35.100	10.800	1.000
VISIT 3	24:00	10 Jul 2014	20:00	32.700	29.200	33.900	10.300	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
ジゴキシン（2014 年 7 月 8 日～2014 年 10 月 11 日），ゼストリル（リシノプリル水和物）（2014 年 7 月 11 日～2014 年 7 月 22 日），ノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）（2014 年 7 月 13 日～2014 年 7 月 22 日），ヒドララジン（2014 年 7 月 20 日～2014 年 7 月 22 日），DULCOLAX（ビサコジル）/00064401/（2014 年 7 月 16 日），ノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）（2014 年 9 月 11 日～2014 年 10 月 11 日），ラベタロール（2014 年 7 月 9 日～2014 年 7 月 11 日），アテノロール（2014 年 7 月 25 日～2014 年 10 月 11 日），アスピリン/00002701/（2014 年 9 月 25 日～2014 年 10 月 11 日），ランソプラゾール（2014 年 9 月 25 日～2014 年 10 月 11 日），PANTOPRAZOLE（2014 年 9 月 25 日～2014 年 9 月 27 日），エソメプラゾール（2014 年 10 月 11 日）。

2014 年 9 月 25 日，アスピリンによる抗凝固療法が再開された。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

09 Jul 2014	20:00	Not assessable	Not assessable
10 Jul 2014	13:35	Stopped,10 Jul 2014, 12:59	

以下の複数の有害事象が発現した。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
LOW GRADE FEVER（低グレードの発熱）	14 Jul 2014	21 Jul 2014	Mild	No	No	Recovered
HYPOKALEMIA（低カリウム血症）	15 Jul 2014	22 Jul 2014	Mild	No	No	Recovered
FAST ATRIAL FIBRILLATION（心拍数増加を伴う心房細動）	15 Jul 2014	28 Jul 2014	Mild	No	No	Recovered
NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION（非 ST 上昇型心筋梗塞）	22 Jul 2014	31 Jul 2014	Moderate	No	Yes	Recovered
CLOSED DISLOCATION OF JAW（顎の閉鎖性脱臼）	31 Aug 2014	01 Sep 2014	Mild	No	Yes	Recovered
RECURRENT TEMPORO-MANDIBULAR JOINT DISLOCATION（側頭下顎関節脱臼再発）	07 Sep 2014	15 Sep 2014	Moderate	No	Yes	Recovered
HAEMATURIA（血尿）	10 Sep 2014	15 Sep 2014	Mild	No	No	Recovered
PNEUMONIA（肺炎）	11 Oct 2014	11 Oct 2014	Moderate	No	Yes	Fatal

顎の閉鎖性脱臼に対してパラセタモール（2014 年 8 月 31 日～），低グレードの発熱に対してパラセタモール（2014 年 7 月 14 日～），低グレードの発熱に対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2014 年 7 月 14 日～），心拍数増加を伴う心房細動に対してアミオダロン（2014 年 7 月 23 日～），心拍数増加を伴う心房細動に対してアミオダロン（2014 年 7 月 25 日～），低カリウム血症に対して塩化カリウム（2014 年 7 月 15 日～），心拍数増加を伴う心房細動に対してジゴキシン（2014 年 7 月 15 日～），低カリウム血症に対して塩化カリウム（2014 年 7 月 17 日～），血尿に対してセフロキシム（2014 年 9 月 10 日～），血尿に対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2014 年 9 月 14 日～），肺炎に対し

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

てGELOFUSINE（SUCCINYLATED GELATINE）/00523001/（2014年10月11日～），肺炎に対してアミオダロン（2014年10月11日～），肺炎に対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2014年10月11日～），肺炎に対してジルチアゼム（2014年10月11日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMSフォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMSの叙述）からの情報（症例ID 2014-BI-33838BI）：コントロール不良の又は生命を脅かす出血が認められた，施設番号85203の患者番号8520301の87歳女性患者に関する情報を香港の治験責任医師より受領した。患者は1321.3試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められる又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ（BI 655075）5.0 gを静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討する第III相症例集積試験）に組み入れられた。

頭蓋内出血による入院中に測定された心臓機能マーカーのトロポニンI及び血清クレアチンキナーゼ（CK）はいずれも高値で，トロポニンIが0.26 ng/mL（基準範囲：<0.03），CKが253 IU/L（基準範囲：37～137）であった。

有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。治験薬は2014年7月9日18時31分～19時02分に投与された。

2014年7月9日に治験薬を投与後，2014年7月10日に実施された脳CT検査で頭蓋内出血の停止が確認された。
2014年7月22日，非ST上昇型心筋梗塞が発現し，入院期間の延長に至った。全身状態の低下を伴う一過性の低血圧が認められ，心拍数増加を伴う心房細動によりグラスゴー昏睡尺度スコアの低下がみられた。脳出血が最近発現したことを考慮し，ヘパリン又は抗血小板薬の追加投与は行われなかった。2014年7月22日に再度実施された脳CT検査にて，前回の検査結果と比較して変化のない右基底核の脳内出血がみられた。2014年7月27日，心機能マーカーは，トロポニンIが0.06，CKが62に低下した。2014年7月31日，患者の状態は回復し，患者はリハビリテーション病院へ転院した。

治験薬の投与状況は「該当せず」と報告された。

併用薬として，骨粗鬆症に対するアレンドロン酸ナトリウム，炭酸カルシウム，コレカルシフェロール（治験開始前に投与開始），高血圧に対するアテノロール（治験開始前に投与開始），高脂血症に対するZOCOR（シンバスタチン）（治験開始前に投与開始）が投与された。他の合併症は，脳血管発作再発（治験開始前に発現）及び右基底核脳内出血（2014年7月9日～）であった。薬歴には心房細動に対するダビガトラン（治験開始前に投与開始）が含まれた。また，既往歴には骨盤閉鎖性骨折及び骨盤血腫が含まれた。

治験責任医師は，非ST上昇型心筋梗塞と治験薬との因果関係はないと判断した。高齢，高脂血症，高血圧が要因となった可能性が高い。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，非ST上昇型心筋梗塞が治験薬と関連している合理的可能性はないと判定した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

変更履歴：
2014 年 8 月 1 日：追加情報を受領。患者，事象，臨床検査値，叙述を更新。

症例 ID：2014-BI-42128BI：施設番号 85203 の患者番号 8520301 の 87 歳女性患者に関する情報を香港の治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められる又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ（BI 655075）5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬は 2014 年 7 月 9 日 18 時 31 分～19 時 02 分に投与された。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2014 年 8 月 31 日，患者は軽度の顎の閉鎖性脱臼を負った。本事象は入院に至ったため重篤と判断された。患者はろれつが回らないと訴え，救急治療室を受診した。患者は口を閉じることができず，その後，入院した。バイタルサイン測定及びその他の検査の結果，主な所見は両側の側頭下顎関節脱臼であった。本事象の治療として，関節の整復が行われた。2014 年 9 月 1 日，患者は顎の閉鎖性脱臼から回復し，同日退院した。

2014 年 9 月 7 日，顎関節脱臼が再発した。本事象は入院に至ったため重篤と判断された。同日，患者は 3 日間にわたる全身状態の低下と咳を訴え，救急治療部を受診後に他院に入院した。脳 CT 検査の結果，萎縮及び脳室周囲の低吸収域が認められた。言語療法士は栄養補給用の経鼻胃管の挿入を提案した。顎関節脱臼の再発は整復及び包帯法によって生じたと考えられた。顎関節脱臼の再発に対する治療は行われなかった。

2014 年 9 月 10 日，入院中に血尿が認められた。血尿は非重篤と判断された。本事象に対してオーグメンチン（アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム）及びセフロキシムが投与された。

2014 年 9 月 15 日，患者は顎関節脱臼の再発及び血尿から回復し，同日リハビリテーション病院へ転院した。
治験薬の投与状況は「該当せず」と報告された。報告によると，検査と治療が継続された。

併用薬として，骨粗鬆症に対する炭酸カルシウム及びコレカルシフェロール（治験開始前に投与開始），高血圧に対するアテノロール及びノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）（治験開始前に投与開始），心房細動に対するジゴキシン（治験開始前に投与開始），胃保護のための予防投与としてファモチジンが投与された。他の合併症は脳血管発作再発（治験開始前に発現），高脂血症（治験開始前に発現），右基底核脳内出血（2014 年 7 月 9 日）であった。

薬歴には心房細動に対するダビガトラン（治験開始前に投与開始）及び骨粗鬆症に対するアレンドロン酸ナトリウム（治験開始前に投与開始）が含まれた。また，既往歴には非 ST 上昇型心筋梗塞，骨盤閉鎖性骨折，骨盤血腫が含まれた。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

治験責任医師は，顎関節脱臼再発，顎の閉鎖性脱臼，血尿と治験薬との因果関係はないと判断した。報告されたこれらの事象のその他の要因として，退行性変化を伴う老衰及び高齢が考えられた。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，顎関節脱臼再発，顎の閉鎖性脱臼，血尿が治験薬と関連している合理的可能性はないと判定した。

本症例と関連する症例：2014-BI-33838BI，2014-BI-49019HK，及び 2014-BI-33131HK（自発報告）

変更履歴：
2014 年 9 月 15 日：追加情報を受領。患者，事象，臨床検査値，叙述を更新。
2014 年 11 月 6 日：追加情報を受領。薬剤，事象，因果関係，叙述を更新。
2014 年 11 月 27 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。
2015 年 1 月 16 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。

症例 ID 2014-BI-49019HK：コントロール不良又は生命を脅かす出血が認められた，施設番号 85203 の患者番号 8520301 の 87 歳女性患者に関する情報を香港の治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められる又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ（BI 655075）5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。

治験薬は 2014 年 7 月 9 日 18 時 31 分～19 時 02 分に投与された。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2014 年 10 月 11 日，肺炎が発現した。肺炎は入院及び死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。2014 年 10 月 11 日に患者は発熱と痰を吐き出す際の大きな音を訴え，救急治療部を受診後に他院に入院した。入院後，心拍数増加を伴う心房細動が発現した。血液培養の結果，酸素飽和度低下と肺炎桿菌（陽性）及びウェルシュ菌の増殖が認められた。オーグメンチン（アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム），アミオダロン，ジルチアゼム，GELOFUSINE（SUCCINYLATED GELATINE）を投与するも患者の病態は急速に悪化した。胸部 X 線検査の予備的なデータから，右中葉の硬化，酸素飽和度低下，発熱，白血球増加症を伴う肺炎が示された。2014 年 10 月 11 日 16 時 30 分，患者は肺炎のため死亡した。剖検は実施されなかった。治験実施医療機関は 2014 年 10 月 13 日に本事象を認識した。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，骨粗鬆症に対する炭酸カルシウム及びコレカルシフェロール（治験開始前に投与開始），高血圧に対するアテノロール及びノル

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

バスク（アムロジピンベシル酸塩）（治験開始前に投与開始），心房細動に対するジゴキシン（治験開始前に投与開始），心血管保護のための予防投与としてアスピリン，胃保護のための予防投与としてランソプラゾールが投与された。薬歴には骨粗鬆症に対するアレンドロン酸ナトリウム（治験開始前に投与開始），心房細動に対するダビガトラン（治験開始前に投与開始），胃保護のための予防投与としてのファモチジンが含まれた。
他の合併症は高脂血症及び脳血管発作再発（いずれも治験開始前に発現），並びに右基底核脳内出血（2014 年 7 月 9 日～）であった。他の既往歴は骨盤閉鎖性骨折，骨盤血腫，非 ST 上昇型心筋梗塞が含まれた。

治験責任医師は，治験薬と肺炎との因果関係はないと判断した。因果関係の根拠は，治験薬と死因に因果関係がないことと報告された。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，肺炎が治験薬と関連している合理的可能性はないと判定した。

本症例と関連する症例：2014-BI-33838BI 及び 2014-BI-42128BI（ベーリンガーインゲルハイム社症例 ID）

変更履歴：
2014 年 10 月 20 日：追加情報を受領。患者，事象，叙述を更新。
2014 年 11 月 6 日：追加情報を受領。薬剤，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.1.13　患者 ID　8520302

Death （死亡） ☐	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☒
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） ☒	Bleed （出血） ☒ Surgery （手術） ☐

本症例はアジア人の 86 歳女性患者であり，出血（持続的失血〔未確定〕・血行動態安定，出血の種類：深部脳内・頭蓋内出血）のため，2015 年 5 月 20 日に香港の治験実施施設（施設番号 85203）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 8 月 20 日に患者の治験終了。

組入れ時点で，体重 67.0 kg，身長 150 cm，血圧 180/108 mmHg，脈拍数 88 bpm であった。
ベースライン時点で，ヘモグロビン 168 g/L，ヘマトクリット 50.1，赤血球数 5.33×10^{12}/L であった。aPTT は 38.2 秒（基準範囲：27～39 秒）であった。

ベースライン時に報告された合併症は会話障害，足底筋膜炎，痛風，空腹時血中ブドウ糖不良，腰痛，変形性膝関節症，老人性白内障であった。また，既往歴は失神であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	Yes
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬はノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）（～2015 年 6 月 8 日）及びリシノプリル（継続）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 8 月 14 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 5 月 19 日 19 時 30 分であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 25 時間であった。

持続的失血（未確定）・血行動態安定（深部脳内・頭蓋内出血）が認められた。出血は 2015 年 5 月 20 日に発現した（発現時間評価不能）（出血の分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 5 月 20 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 14，modified Rankin Scale スコアは中等度・重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2015 年 5 月 20 日 20 時 10 分～20 時 20 分，2 回目の投与は 2015 年 5 月 20 日 20 時 35 分～20 時 45 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（20 時 34 分）までに測定された aPTT は 31.2 秒，2 回目の投与直後（21 時 15 分）の aPTT は 31.2 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 30.9 秒であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 5 月 20 日 20 時 10 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
20 May 2015	20:07	Baseline	168	50.1	5.33	38.2
20 May 2015	20:34	Between vials	-	-	-	31.2
20 May 2015	21:15	10-30 min after	-	-	-	31.2
21 May 2015	9:35	12 hours after	-	-	-	30.9
21 May 2015	19:00	24 hours after	151	44.8	4.85	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 0 日及び高度治療室 0 日）から 7 日後の 2015 年 5 月 27 日に患者は退院した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトラン濃度及びバイオマーカー検査（中央検査施設）の結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	20 May 2015	20:07	52.400	38.100	42.400	53.500	41.300
VISIT 2.2	-0:05	20 May 2015	20:34	37.500	32.300	33.600	13.300	1.000
VISIT 2.2	0:20	20 May 2015	21:15	35.400	31.800	31.000	11.500	1.000
VISIT 2.2	1:00	20 May 2015	21:50	35.100	32.000	30.700	11.200	1.000
VISIT 2.2	2:00	20 May 2015	22:55	34.200	32.300	31.300	11.000	1.000
VISIT 2.2	4:00	21 May 2015	0:20	34.200	31.700	30.400	11.500	1.000
VISIT 2.2	12:00	21 May 2015	9:35	33.300	31.100	30.000	10.800	1.000
VISIT 3	24:00	21 May 2015	19:00	36.400	31.800	31.900	11.900	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
リピトール(アトルバスタチンカルシウム水和物)(2015年5月26日～), ノルバスク(アムロジピンベシル酸塩)(2015年6月29日～), DULCOLAX（ビサコジル）/00064401/（2015年6月16日～2015年6月19日), DULCOLAX（ビサコジル）/00064401/（2015年8月6日～), PIRITON（クロルフェニラミンマレイン酸塩）(2015年6月18日～), ランソプラゾール（2015年6月16日～), ラクツロース（2015年6月16日～)。

2015年6月10日，エノキサパリンによる抗凝固療法が再開された。2015年6月16日，ダビガトランによる抗凝固療法が再開された。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
20 May 2015	21:00	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
20 May 2015	22:00	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
21 May 2015	0:00	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
21 May 2015	2:00	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
21 May 2015	9:30	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
21 May 2015	18:45	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
26 May 2015	10:50	Stopped,22 May 2015, 20:54	

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

以下の有害事象が発現した。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
PULMONARY EMBOLISM（肺塞栓症）	08 Jun 2015	20 Aug 2015	Mild	No	Yes	Unknown

エノキサパリン（2015 年 6 月 10 日～），ダビガトラン（2015 年 6 月 16 日～），PANADOL（パラセタモール）/00020001/（2015 年 5 月 30 日～），PHOLCODINE（2015 年 6 月 26 日～），プロメタジン（2015 年 6 月 18 日～）がいずれも肺塞栓症に対して投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS の叙述）からの情報（症例 ID 2015-BI-32543BI）：施設番号 85203 の患者番号 8520302 の 86 歳女性患者に関する情報を香港の治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められる又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ（BI 655075）5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。
治験薬は脳室内出血のため 2015 年 5 月 20 日 20 時 10 分～20 時 45 分に投与された。患者は入院した。治験薬の投与後，止血がみられた。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

患者は心房細動の適応でダビガトラン 220 mg の経口投与を 2014 年 8 月 14 日から 2015 年 5 月 19 日まで受けた。

2015 年 6 月 8 日，肺塞栓症（PE）が発現した。肺塞栓症は偶発的かつ無症候性であったが，常に重篤な有害事象と考えられた。患者は脳出血のリハビリテーション及び肺塞栓症のため治験実施医療機関に搬送された。心血管の精査のため，2015 年 6 月 8 日に脳コンピュータ断層撮影（CT）検査及び血管造影 CT 検査が実施された。偶発的所見として，両側の肺動脈に肺塞栓症が認められた。エノキサパリンが 2015 年 6 月 10 日から 2015 年 6 月 15 日まで投与された。2015 年 6 月 11 日，下肢超音波検査の結果，深部静脈血栓症は認められなかった。2015 年 6 月 16 日，ダビガトラン 110 mg 1 日 2 回の投与が再開された。2015 年 7 月 2 日，経過観察のための胸部 CT 検査にて両側の肺動脈に肺塞栓症の所見が依然として認められた。院内で様々なリハビリテーションを受けた後，2015 年 8 月 6 日に患者は退院し，帰宅した。2016 年 1 月に病態評価のための CT 検査を実施する予定であった。本事象の転帰は不明であった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，心血管保護の予防投与としてリピトール（アトルバスタチンカルシウム水和物），高血圧（本治験開始前に発現）に対するゼス

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

トリル（リシノプリル水和物）及びノルバスク（アムロジピンベシル酸塩），予防投与として PANADOL（パラセタモール），心房細動に対するダビガトランが投与された。他の合併症は，心房細動，高血圧，痛風性関節炎，変形性膝関節症，腰痛，空腹時血中ブドウ糖不良，右足底筋膜炎，老人性白内障（いずれも治験開始前に発現），脳内出血（2015 年 5 月 20 日～）であった。薬歴には心血管保護の予防投与としてのアスピリンが含まれた。また，既往歴には全身性塞栓症，失神，支離滅裂な会話が含まれた。

治験責任医師は，治験薬と肺塞栓症との因果関係はないと判断した。因果関係の根拠は，肺塞栓症は偶発的所見であることと報告された。新たな肺塞栓症の臨床的徴候や症状はみられず，無症候性であった。高齢，不動，複数の合併症が要因であった。治験薬が寄与した可能性は低いと考えられた。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，肺塞栓症が治験薬と関連している合理的可能性はないと判定した。

本症例と関連する症例：2015-BI-27419HK（ベーリンガーインゲルハイム社症例 ID）

変更履歴：
2015 年 9 月 24 日：追加情報を受領。薬剤，事象，疾患，臨床検査値，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2 個別症例の詳細（死亡）

1.2.1 患者 ID　6400206

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X Surgery （手術） ☐

本症例は 66 歳白人男性患者であり，出血（持続的失血［未確定］・血行動態安定）により，2014 年 12 月 13 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64002）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は深部脳内・頭蓋内出血であった。
治験責任医師のその他のコメント：頭蓋内出血，出血の程度を観察できず

中止理由：2015 年 1 月 20 日のその他（2015 年 3 月 28 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 127.5 kg，身長 189 cm，血圧 154/96 mmHg，脈拍数 58 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 111 g/L，ヘマトクリット 35，赤血球数 4.03×10^{12}/L であった。aPTT は 44 秒（基準範囲：25〜37 秒）であった。
患者は 2015 年 3 月 28 日に肺炎により死亡した。投与開始日からの日数は 105 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は激越，貧血，失語症，脳転移，脳正中線偏位，心筋症，慢性閉塞性肺疾患，錯乱，うつ病，表出性不全失語症，疲労，半盲，不全片麻痺（右），水頭症，脂肪腫，黒色腫，受容不全失語症，痙攣発作，トロポニン増加，血管原性脳浮腫，嘔吐であり，既往歴は肝機能検査異常，脂肪腫，腋窩リンパ節症，黒色腫，右側鼠径ヘルニア，小腸閉塞であった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	Yes

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

試験組入れ時の併用薬は，イプラトロピウム臭化物（継続），METOPROLOL SUCCINATE（継続），CITALOPRAM HYDROBROMIDE（継続），シラザプリル（継続），フロセミド（継続），ニトログリセリン（継続）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 1 月 24 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日は 2014 年 12 月 13 日であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 21 時間であった。

持続的失血（未確定）・血行動態安定（深部脳内・頭蓋内出血）が認められた。出血の開始日時は不明であった（出血開始時間評価不能）。（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2014 年 12 月 13 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 13，modified Rankin Scale スコアは中等度・重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2014 年 12 月 13 日 21 時 06 分～21 時 11 分，2 回目の投与は 2014 年 12 月 13 日 21 時 20 分～21 時 24 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（21 時 18 分）までに測定された aPTT は 34 秒，2 回目の投与直後（21 時 47 分）の aPTT は 34 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 32 秒であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与日時は 2014 年 12 月 13 日 21 時 06 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

"-" = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
13 Dec 2014	21:02	Baseline	111	35	4.03	44
13 Dec 2014	21:18	Between vials	-	-	-	34
13 Dec 2014	21:47	10-30 min after	-	-	-	34
14 Dec 2014	9:55	12 hours after	-	-	-	32

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者は 6 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2014 年 12 月 19 日に退院した。さらに，患者は 2014 年 12 月 23 日（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。さらに，患者は 2015 年 1 月 15 日（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	13 Dec 2014	21:02	52.800	31.300	48.900	18.400	35.400
VISIT 2.2	-0:05	13 Dec 2014	21:18	28.500	28.700	38.300	9.500	1.000
VISIT 2.2	0:20	13 Dec 2014	21:47	28.700	28.200	37.700	10.300	1.000
VISIT 2.2	1:00	13 Dec 2014	22:24	29.700	27.900	37.400	11.000	2.000
VISIT 2.2	2:00	13 Dec 2014	23:29	27.700	26.700	36.000	9.800	1.000
VISIT 2.2	4:00	14 Dec 2014	1:15	27.100	27.400	38.200	9.400	1.000
VISIT 2.2	12:00	14 Dec 2014	9:15	30.200	28.500	37.500	10.600	1.000
VISIT 3	24:00	14 Dec 2014	22:27	33.200	29.400	33.600	10.500	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。レベチラセタム（2014 年 12 月 13 日～），オメプラゾール（2014 年 12 月 13 日～），パラセタモール（2014 年 12 月 24 日～），オンダンセトロン（2014 年 12 月 13 日～2014 年 12 月 24 日），ロラゼパム（2014 年 12 月 16 日～2014 年 12 月 16 日）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

追加の出血評価は実施しなかった。

Date	Time	Bleeding status	Severity

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
RAPID PROGRESSION METASTATIC MELANOMA	21 Dec 2014	28 Mar 2015	Severe	No	Yes	Unknown

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（遠隔転移を伴う黒色腫の急速な進行）						
ASPIRATION PNEUMONIA（誤嚥性肺炎）	21 Dec 2014	05 Jan 2015	Moderate	No	No	Recovered
PNEUMONIA（肺炎）	27 Mar 2015	28 Mar 2015	Severe	No	Yes	Fatal

遠隔転移を伴う黒色腫の急速な進行に対してデキサメタゾン（2014 年 12 月 13 日～），誤嚥性肺炎に対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2014 年 12 月 22 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-21200BI：1321.3 試験に参加した施設番号 64002 の患者番号 6400206（66 歳男性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2014 年 12 月 13 日 21 時 07 分～21 時 24 分に治験薬を投与した。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2014 年 12 月 21 日，遠隔転移を伴う黒色腫の急速な進行（重度）が認められた。本事象は永続的又は顕著な障害に至ったため重篤と判断された。基礎疾患である右側頭葉への遠隔転移を伴う黒色腫に関連する健康状態の急速な悪化がみられた。報告によると，遠隔転移を伴う黒色腫の右側頭葉病変に関連する症状により初めに入院した際に，患者は医学的な助言に従わずに自ら退院した。患者は神経学的介入を受けるよう助言されていた。錯乱の増強及び言葉のサラダ・不全失語症が認められ，患者は 2014 年 12 月 21 日に再入院した。患者は適格性の精神医学的評価を受ける前に，再び自ら退院した。患者は卒倒したため再度来院した。検査にて顕著な言葉のサラダ・不全失語症がみられた。患者が前回退院した後に症状コントロールのために処方されたデキサメタゾンとレベチラセタムを服用していたか否かは不明であることが医療記録から示唆された。2015 年 1 月 5 日，頭部 CT の再検査の結果，転移の増大と，その周辺に顕著な浮腫が認められた。本事象に対する治療が行われた。

2015 年 3 月 27 日，誤嚥性肺炎が発現した。本事象は死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。遠隔転移を伴う黒色腫の左側頭葉病変に関連する症状により初めに入院した後，基礎疾患の経過に関連する健康状態の急速な低下がみられた。予測されたとおり，患者は呼吸機能を維持できず，呼吸障害が持続した結果，状態が悪化し，その後，誤嚥性肺炎により死亡した。本事象に対して治療（詳細不明）が行われた。

遠隔転移を伴う黒色腫の急速な進行の転帰は不明であった。2015 年 3 月 28 日，死亡証明書の記載によると，患者は誤嚥性肺炎により死亡した。死亡は黒色腫を根本原因として，遠隔転移（左側頭葉病変）を伴う黒色腫の結果として生じた。 剖検は実施されなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

併用薬として，心房細動に対するダビガトラン（2013 年 8 月 7 日～），悪心に対するオンダンセトロン，誤嚥性肺炎に対するオーグメンチン（アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム），症状緩和のための DOCUSATE SODIUM，クロナゼパム及びラクツロース，慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対するイプラトロピウム臭化物（2014 年 12 月～），心拍数調節のための METOPROLOL SUCCINATE，うつ病に対する CITALOPRAM HYDROBROMIDE，高血圧に対するシラザプリル，うっ血性心不全に対するフロセミド（2013 年 7 月～），脳浮腫に対するデキサメタゾン，痙攣発作及び遠隔転移を伴う黒色腫（左側頭葉病変）に対するレベチラセタム（2014 年 12 月 13 日～），症状コントロールのためのオメプラゾール，頭痛に対するパラセタモール，適応症不明のニトログリセリンがあった。他の合併症として心筋症，小腸閉塞による右鼡径部・陰嚢ヘルニア緊急修復（2013 年 12 月），錯乱（2014 年 12 月 13 日～），胸部感染（2014 年 11 月～），脳内出血（2014 年 12 月 13 日～）があった。

薬剤使用歴として胸部感染に対するアモキシシリン水和物，プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩），適応症不明のロラゼパムがあった。他の既往歴として左鼡径部ヘルニア修復（2004 年）があった。

治験責任医師は，治験薬と遠隔転移を伴う黒色腫の急速な進行との因果関係を「関連なし」と判断した。関連する他の原因として，基礎疾患が考えられた。報告によると，治験薬との因果関係があるとは示されておらず，基礎疾患の攻撃性及び症状の進行が再入院及び自己管理不能の原因となっていた。積極的な内科療法から緩和療法に切り替えられ，患者はケア施設に入所した。

治験責任医師は，治験薬と誤嚥性肺炎との因果関係を「関連なし」と判断した。治験薬との因果関係があるとは示されておらず，基礎疾患の攻撃性及び症状の進行が再入院及び自己管理不能の原因となっていた。積極的な内科療法から緩和療法に切り替えられ，患者はケア施設に入所した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と遠隔転移を伴う黒色腫の急速な進行及び誤嚥性肺炎が関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2014-BI-60455AU。

変更履歴：
2015 年 4 月 30 日：追加情報を受領。治験薬，薬剤，疾患，叙述を更新。
2015 年 5 月 25 日：追加情報を受領。叙述を更新。
2015 年 6 月 18 日：社内での更新（Version 3.0），照合確認により事象コードを修正。
2015 年 7 月 8 日：追加情報を受領。事象，薬剤，薬剤，疾患，叙述を更新。
2015 年 8 月 6 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。
2015 年 8 月 10 日：追加情報を受領。叙述を更新。
2015 年 9 月 7 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.2 患者 ID 6400311

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed（出血） X　Surgery（手術） ☐

本症例は 77 歳白人男性患者であり，出血（持続的失血［未確定］・血行動態安定）により，2015 年 6 月 22 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64003）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は消化管出血，下部不明及び上部不明であった。

中止理由：2015 年 8 月 1 日の有害事象その他（2015 年 8 月 1 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 67.0 kg，身長 169 cm，血圧 122/46 mmHg，脈拍数 72 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 70 g/L，ヘマトクリット 22，赤血球数 2.34×10^{12}/L であった。aPTT は 78 秒（基準範囲：25～38 秒）であった。
患者は 2015 年 8 月 1 日に肺炎により死亡した。投与開始日からの日数は 40 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は心房細動，慢性腎不全，転倒，頭部損傷，高血圧，扁平上皮癌，硬膜下出血，上部消化管出血であり，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，ドキサゾシン（～2015 年 8 月 1 日），フェロジピン（～2015 年 8 月 1 日），FRUSEMIDE（フロセミド）/00032601/（～2015 年 8 月 1 日），ロサルタン（～2015 年 8 月 1 日）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2015 年 6 月 17 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 6 月 21 日 21 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 13 時間であった。

持続的失血（未確定）・血行動態安定（消化管出血，下部不明及び上部不明）（／出血開始時間評価不能）が認められた（発現日不明）。（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：軽微な出血，GUSTO 基準：中等度）。
2015 年 6 月 22 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 6 月 22 日 10 時 10 分～10 時 15 分，2 回目の投与は 2015 年 6 月 22 日 10 時 22 分～10 時 27 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（10 時 18 分）までに測定された aPTT は 42 秒，2 回目の投与直後（10 時 40 分）の aPTT は 43 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 37 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 6 月 22 日 10 時 10 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1	241	mL	22 Jun 2015	13:55	
赤血球濃厚液	1	256	mL	22 Jun 2015	16:10	
赤血球濃厚液	1		mL	23 Jun 2015	15:39	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
22 Jun 2015	9:58	Baseline	70	22	2.34	78
22 Jun 2015	10:18	Between vials	-	-	-	42
22 Jun 2015	10:40	10-30 min after	-	-	-	43
22 Jun 2015	21:30	12 hours after	-	-	-	37
23 Jun 2015	11:45	24 hours after	91	28	3.13	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 29 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 7 月 21 日に退院した。さらに，患者は 2015 年 8 月 1 日（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	22 Jun 2015	9:58	191.000	61.400	103.000	124.000	187.000
VISIT 2.2	-0:05	22 Jun 2015	10:18	43.000	31.900	40.500	11.500	1.000
VISIT 2.2	0:20	22 Jun 2015	10:40	48.200	32.100	45.900	12.000	1.000
VISIT 2.2	1:00	22 Jun 2015	11:35	42.100	33.000	43.500	11.500	1.000
VISIT 2.2	2:00	22 Jun 2015	12:35	42.700	32.500	44.100	11.300	1.000
VISIT 2.2	4:00	22 Jun 2015	14:40	43.200	32.200	39.600	11.500	1.000
VISIT 2.2	12:00	22 Jun 2015	21:30	41.600	32.500	39.000	11.200	1.000
VISIT 3	24:00	23 Jun 2015	11:55	40.600	31.900	40.200	10.600	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。オメプラゾール（2015 年 6 月 22 日～2015 年 7 月 22 日），利尿薬（2015 年 7 月 23 日～2015 年 8 月 1 日）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
22 Jun 2015	11:30	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
22 Jun 2015	12:30	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
22 Jun 2015	14:30	Reduced	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
22 Jun 2015	21:30	Reduced	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
PNEUMONIA（肺炎）	23 Jul 2015	01 Aug 2015	Severe	No	Yes	Fatal

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

肺炎に対してセファクロル（2015 年 7 月 23 日～），肺炎に対してメトロニダゾール（2015 年 7 月 24 日～），肺炎に対してセフロキシム（2015 年 7 月 24 日～）が投与され，肺炎に対して胸部理学療法（2015 年 7 月 23 日～）が実施された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-43663BI：1321.3 試験に参加した施設番号 64003 の患者番号 6400311（78 歳男性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬の投与は 2015 年 6 月 22 日 10 時 10 分に開始され，2015 年 6 月 22 日 10 時 27 分に中止された。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

患者は前回の入院時に肺炎を発症したが，十分に回復したと考えられたため，退院し，療養所へ入所した。咳嗽及び発熱を伴う息切れの悪化が認められたため，抗生物質の経口投与が行われた。しかし，状態が悪化したため，患者は入院した。

2015 年 7 月 23 日 14 時 40 分，肺炎が発現した。肺炎は入院及び死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。咳嗽，息切れ，発熱が 2 日間認められていた。治療として，抗生物質の静脈内投与及び理学療法が行われた。胸部 X 線検査では左下葉に持続性かつ進行性の硬化がみられた。慢性心不全及び水分過負荷が原因と考えられる呼吸数増加と酸素飽和度低下を伴う持続的な息切れが認められた。肺炎に対する抗生物質及び慢性心不全に対する利尿薬の投与が継続された。患者は反応を示しているようにみえたが，2015 年 8 月 1 日 03 時 00 分，無反応であることが明らかとなった。医師が呼び出され，03 時 25 分に患者の死亡が宣告された。患者は肺炎により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬と合併症は報告されなかった。薬剤使用歴としてドキサゾシン（剤形，投与経路，1 回あたりの用量，1 日投与量は不明），フェロジピン，オメプラゾール，フロセミド，ロサルタン（いずれも適応症不明），心房細動に対するダビガトランがあった。

治験責任医師は，治験薬と肺炎との因果関係を「関連なし」と判断した。患者は治験薬と関連のない肺炎のため治験実施医療機関に入院した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と肺炎が関連している合理的可能性はないと判断した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-35062AU。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.3　患者 ID　8520301

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） X	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術）

本症例は 86 歳アジア人女性患者であり，出血（血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血）により，2014 年 7 月 9 日に香港の治験実施施設（施設番号 85203）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は部脳内・頭蓋内出血であった。
治験責任医師のその他のコメント：右大脳基底核出血

中止理由：2014 年 10 月 11 日の有害事象その他（2014 年 10 月 11 日死亡）。

組入れ時点で，体重 56.2 kg，身長 147 cm，血圧 150/90 mmHg，脈拍数 88 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 120 g/L，ヘマトクリット 36，赤血球数 4.02 × 10^{12}/L であった。aPTT は 41.5 秒（基準範囲：27～39 秒）であった。
患者は 2014 年 10 月 11 日に肺炎により死亡した。投与開始日からの日数は 94 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は心房細動，認知症，高脂血症，骨粗鬆症であり，既往歴は骨盤血腫及び詳細不明の骨盤閉鎖骨折であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，アレンドロン酸ナトリウム（～2014 年 7 月 17 日），アテノロール（～2014 年 7 月 22 日），炭酸カルシウム（～2014 年 10 月 11 日），コレカルシフェロール（～2014 年 10 月 11 日），ZOCOR（シンバスタチン）（～2014 年 7 月 20 日），ファモチジン（～2014 年 9 月 24 日）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2011 年 7 月 28 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2014 年 7 月 8 日 19 時 30 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 23 時間であった。

2014 年 7 月 9 日（08 時 56 分／出血開始時間評価不能）から，血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血（深部脳内・頭蓋内出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2014 年 7 月 9 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 15，modified Rankin Scale スコアは重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2014 年 7 月 9 日 18 時 31 分～18 時 41 分，2 回目の投与は 2014 年 7 月 9 日 18 時 52 分～19 時 02 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（18 時 50 分）までに測定された aPTT は 30.3 秒，2 回目の投与直後（19 時 30 分）の aPTT は 29.9 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 29.7 秒であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与日時は 2014 年 7 月 9 日 18 時 31 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
09 Jul 2014	18:30	Baseline	120	36	4.02	41.5
09 Jul 2014	18:50	Between vials	-	-	-	30.3
09 Jul 2014	19:30	10-30 min after	-	-	-	29.9
10 Jul 2014	8:00	12 hours after	-	-	-	29.7
10 Jul 2014	20:00	24 hours after	116	34.1	3.83	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者は 22 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2014 年 7 月 31 日に退院した。さらに，患者は 2014 年 9 月 1 日（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。さらに，患者は 2014 年 9 月 15 日（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。さらに，患者は 2014 年 10 月 11 日（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	09 Jul 2014	18:30	56.400	38.100	48.300	55.300	46.700
VISIT 2.2	-0:05	09 Jul 2014	18:50	34.300	29.700	34.400	10.700	1.000
VISIT 2.2	0:20	09 Jul 2014	19:30	34.900	29.600	34.100	10.600	1.000
VISIT 2.2	1:00	09 Jul 2014	19:50	34.900	30.200	33.600	10.800	1.000
VISIT 2.2	2:00	09 Jul 2014	21:00	34.800	29.300	33.500	10.800	1.000
VISIT 2.2	4:00	09 Jul 2014	22:45	34.100	29.700	30.500	10.600	1.000
VISIT 2.2	12:00	10 Jul 2014	8:00	34.300	29.200	35.100	10.800	1.000
VISIT 3	24:00	10 Jul 2014	20:00	32.700	29.200	33.900	10.300	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。ジゴキシン（2014 年 7 月 18 日～2014 年 10 月 11 日），ゼストリル（リシノプリル）（2014 年 7 月 11 日～2014 年 7 月 22 日），ノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）（2014 年 7 月 13 日～2014 年 7 月 22 日），ヒドララジン（2014 年 7 月 20 日～2014 年 7 月 22 日），DULCOLAX（ビサコジル）/00064401/（2014 年 7 月 16 日～2014 年 7 月 16 日），ノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）（2014 年 9 月 11 日～2014 年 10 月 11 日），ラベタロール（2014 年 7 月 9 日～2014 年 7 月 11 日），アテノロール（2014 年 7 月 25 日～2014 年 10 月 11 日），アスピリン/00002701/（2014 年 9 月 25 日～2014 年 10 月 11 日），ランソプラゾール（2014 年 9 月 25 日～2014 年 10 月 11 日），PANTOPRAZOLE（2014 年 9 月 25 日～2014 年 9 月 27 日），エソメプラゾール（2014 年 10 月 11 日～2014 年 10 月 11 日）。

患者は 2014 年 9 月 25 日，アスピリンによる抗凝固療法を再開した。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
09 Jul 2014	20:00	Not assessable	Not assessable
10 Jul 2014	13:35	Stopped,10 Jul 2014, 12:59	

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
LOW GRADE FEVER（低グレードの発熱）	14 Jul 2014	21 Jul 2014	Mild	No	No	Recovered
HYPOKALEMIA（低カリウム血症）	15 Jul 2014	22 Jul 2014	Mild	No	No	Recovered
FAST ATRIAL FIBRILLATION（心拍数増加を伴う心房細動）	15 Jul 2014	28 Jul 2014	Mild	No	No	Recovered
NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION（非 ST 上昇型心筋梗塞）	22 Jul 2014	31 Jul 2014	Moderate	No	Yes	Recovered
CLOSED DISLOCATION OF JAW（顎の閉鎖性脱臼）	31 Aug 2014	01 Sep 2014	Mild	No	Yes	Recovered
RECURRENT TEMPORO-MANDIBULAR JOINT DISLOCATION（顎関節脱臼再発）	07 Sep 2014	15 Sep 2014	Moderate	No	Yes	Recovered
HAEMATURIA（血尿）	10 Sep 2014	15 Sep 2014	Mild	No	No	Recovered
PNEUMONIA（肺炎）	11 Oct 2014	11 Oct 2014	Moderate	No	Yes	Fatal

顎の閉鎖性脱臼に対してパラセタモール（2014 年 8 月 31 日～），低グレードの発熱に対してパラセタモール（2014 年 7 月 14 日～），低グレードの発熱に対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2014 年 7 月 14 日～），心拍数増加を伴う心房細動に対してアミオダロン（2014 年 7 月 23 日～），心拍数増加を伴う心房細動に対してアミオダロン（2014 年 7 月 25 日～），低カリウム血症に対して塩化カリウム（2014 年 7 月 15 日～），心拍数増加を伴う心房細動に対してジゴキシン（2014 年 7 月 15 日～），低カリウム血症に対して塩化カリウム（2014 年 7 月 17 日～），血尿に対してセフロキシム（2014 年 9 月 10 日～），血尿に対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2014 年 9 月 14 日～），肺炎に対して GELOFUSINE（SUCCINYLATED GELATINE）/00523001/（2014 年 10 月 11 日～），肺炎に対してアミオダロン（2014 年 10 月 11 日～），肺炎に対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2014 年 10 月 11 日～），肺炎に対してジルチアゼム（2014 年 10 月 11 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2014-BI-33838BI：コントロール不良の又は生命を脅かす出血が認められた，1321.3 試験に参加した施設番号 85203 の患者番号 8520301（87 歳女性患者）について，香港の治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。

頭蓋内出血による入院中に測定された心臓機能マーカーのトロポニン I 及び血清クレアチンキナーゼ（CK）はいずれも高値で，トロポニン I が 0.26 ng/mL（基準範囲：<0.03），CK が 253 IU/L（基準範囲：37～137）であった。

有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。2014 年 7 月 9 日 18 時 31 分～19 時 02 分に治験薬を投与した。

2014 年 7 月 9 日に治験薬を投与後，2014 年 7 月 10 日に実施された脳 CT 検査で頭蓋内出血の停止が確認された。
2014 年 7 月 22 日，非 ST 上昇型心筋梗塞が発現し，入院期間の延長に至った。全身状態の低下を伴う一過性の低血圧が認められ，心拍数増加を伴う心房細動によりグラスゴー昏睡尺度スコアの低下がみられた。脳出血が最近発現したことを考慮し，ヘパリン又は抗血小板薬の追加投与は行われなかった。2014 年 7 月 22 日に再度実施された脳 CT 検査にて，前回の検査結果と比較して変化のない右大脳基底核の脳内出血がみられた。2014 年 7 月 27 日，心機能マーカーは，トロポニン I が 0.06，CK が 62 に低下した。2014 年 7 月 31 日，患者の状態は回復し，患者はリハビリテーション病院へ転院した。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，骨粗鬆症に対するアレンドロン酸ナトリウム，炭酸カルシウム，コレカルシフェロール（治験開始前に投与開始），高血圧に対するアテノロール（治験開始前に投与開始），高脂血症に対する ZOCOR（シンバスタチン）（治験開始前に投与開始）があった。他の合併症として，脳血管発作再発（治験開始前に発現）及び右大脳基底核脳内出血（2014 年 7 月 9 日～）があった。薬剤使用歴として心房細動に対するダビガトラン（治験開始前に投与開始）があった。また，既往歴として骨盤閉鎖性骨折及び骨盤血腫があった。

治験責任医師は，治験薬と非 ST 上昇型心筋梗塞との因果関係を「関連なし」と判断した。高齢，高脂血症，高血圧が要因となった可能性が高い。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と非 ST 上昇型心筋梗塞が関連している合理的可能性はないと判断した。

変更履歴：
2014 年 8 月 1 日：追加情報を受領。患者，事象，臨床検査値，叙述を更新。

症例 ID：2014-BI-42128BI：1321.3 試験に参加した施設番号 85203 の患者番号 8520301（87 歳女性患者）について，香港の治験責任医師から情報

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2014 年 7 月 9 日 18 時 31 分～19 時 02 分に治験薬を投与した。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2014 年 8 月 31 日，患者は軽度の顎の閉鎖性脱臼を負った。本事象は入院に至ったため重篤と判断された。患者はろれつが回らないと訴え，救急治療室を受診した。患者は口を閉じることができず，その後，入院した。バイタルサイン測定及びその他の検査の結果，主な所見は両側の顎関節脱臼であった。本事象の治療として，関節の整復が行われた。2014 年 9 月 1 日，患者は顎の閉鎖性脱臼から回復し，同日退院した。

2014 年 9 月 7 日，顎関節脱臼が再発した。本事象は入院に至ったため重篤と判断された。同日，患者は 3 日間にわたる全身状態の低下と咳を訴え，救急治療部を受診後に他院に入院した。脳 CT 検査の結果，萎縮及び脳室周囲の低吸収域が認められた。言語療法士は栄養補給用の経鼻胃管の挿入を提案した。顎関節脱臼の再発は整復及び包帯法によって生じたと考えられた。顎関節脱臼の再発に対する治療は行われなかった。

2014 年 9 月 10 日，入院中に血尿が認められた。血尿は非重篤と判断された。本事象に対してオーグメンチン（アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム）及びセフロキシムが投与された。

2014 年 9 月 15 日，患者は顎関節脱臼の再発及び血尿から回復し，同日リハビリテーション病院へ転院した。
治験薬の投与状況は「該当せず」であった。報告によると，検査と治療が継続された。

併用薬として，骨粗鬆症に対する炭酸カルシウム及びコレカルシフェロール（治験開始前に投与開始），高血圧に対するアテノロール及びノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）（治験開始前に投与開始），心房細動に対するジゴキシン（治験開始前に投与開始），胃保護のための予防投与としてファモチジンがあった。他の合併症として脳血管発作再発（治験開始前に発現），高脂血症（治験開始前に発現），右大脳基底核脳内出血（2014 年 7 月 9 日）があった。

薬剤使用歴として心房細動に対するダビガトラン（治験開始前に投与開始）及び骨粗鬆症に対するアレンドロン酸ナトリウム（治験開始前に投与開始）があった。また，既往歴として非 ST 上昇型心筋梗塞，骨盤閉鎖性骨折，骨盤血腫があった。

治験責任医師は，治験薬と顎関節脱臼再発，顎の閉鎖性脱臼，血尿との因果関係を「関連なし」と判断した。報告されたこれらの事象のその他の要因として，退行性変化を伴う老衰及び高齢が考えられた。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と顎関節脱臼再発，顎の閉鎖性脱臼，血尿が関連している合理的可能性はないと判断した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2014-BI-33838BI，2014-BI-49019HK，及び 2014-BI-33131HK（自発報告）。

変更履歴：
2014 年 9 月 15 日：追加情報を受領。患者，事象，臨床検査値，叙述を更新。
2014 年 11 月 6 日：追加情報を受領。薬剤，事象，因果関係，叙述を更新。
2014 年 11 月 27 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。
2015 年 1 月 16 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。

症例 ID 2014-BI-49019HK : コントロール不良又は生命を脅かす出血が認められた，1321.3 試験に参加した施設番号 85203 の患者番号 8520301（87 歳女性患者）について，香港の治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。

2014 年 7 月 9 日 18 時 31 分～19 時 02 分に治験薬を投与した。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2014 年 10 月 11 日，肺炎が発現した。肺炎は入院及び死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。2014 年 10 月 11 日に患者は発熱と痰を吐き出す際の大きな音を訴え，救急治療部を受診後に他院に入院した。入院後，心拍数増加を伴う心房細動が発現した。血液培養の結果，酸素飽和度低下と肺炎桿菌（陽性）及びウェルシュ菌の増殖が認められた。オーグメンチン（アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム），アミオダロン，ジルチアゼム，GELOFUSINE（SUCCINYLATED GELATINE）を投与するも患者の病態は急速に悪化した。胸部 X 線検査の予備的なデータから，右中葉の硬化，酸素飽和度低下，発熱，白血球増加症を伴う肺炎が示された。2014 年 10 月 11 日 16 時 30 分，患者は肺炎のため死亡した。剖検は実施されなかった。治験実施医療機関は 2014 年 10 月 13 日に本事象を認識した。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，骨粗鬆症に対する炭酸カルシウム及びコレカルシフェロール（治験開始前に投与開始），高血圧に対するアテノロール及びノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）（治験開始前に投与開始），心房細動に対するジゴキシン（治験開始前に投与開始），心血管保護のための予防投与としてアスピリン，胃保護のための予防投与としてランソプラゾールがあった。薬剤使用歴として骨粗鬆症に対するアレンドロン酸ナトリウム（治験開始前に投与開始），心房細動に対するダビガトラン（治験開始前に投与開始），胃保護のための予防投与としてのファモチジンがあった。
他の合併症として高脂血症及び脳血管発作再発（いずれも治験開始前に発現），並びに右大脳基底核脳内出血（2014 年 7 月 9 日～）があった。
他の既往歴として骨盤閉鎖性骨折，骨盤血腫，非 ST 上昇型心筋梗塞があった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

治験責任医師は，治験薬と肺炎との因果関係を「関連なし」と判断した。因果関係の根拠は，治験薬と死因に因果関係がないことと報告された。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と肺炎が関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2014-BI-33838BI 及び 2014-BI-42128BI。

変更履歴：
2014 年 10 月 20 日：追加情報を受領。患者，事象，叙述を更新。
2014 年 11 月 6 日：追加情報を受領。薬剤，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.4　患者 ID　3200118

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed（出血） X Surgery（手術） ☐

本症例は 88 歳白人女性患者であり，出血（血行動態不安定を伴う持続的失血）により，2015 年 5 月 5 日にベルギーの治験実施施設（施設番号 32001）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は上部消化管出血であった。

中止理由：2015 年 5 月 10 日の有害事象その他（2015 年 5 月 10 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 47.7 kg，身長 147 cm，血圧 90/86 mmHg，脈拍数 140 bpm であった。
また，ベースライン時点でのヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数は不明であった。aPTT は不明であった。
患者は 2015 年 5 月 10 日に呼吸器感染により死亡した。投与開始日からの日数は 5 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は徐脈頻脈症候群，うつ病，心房細動，肺炎であり，既往歴はアカラシア及び乳癌であった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	Yes

試験組入れ時の併用薬は，アリミデックス（アナストロゾール）（～2015 年 5 月 5 日），アトロベント（イプラトロピウム）（～2015 年 5 月 5 日），EMCONCOR（ビソプロロール）（～2015 年 5 月 4 日），メドロール（メチルプレドニゾロン）/00049601/（～2015 年 5 月 5 日），ピペラシリン／タゾバクタム/01606301/（2015 年 4 月 28 日～2015 年 5 月 9 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2012 年 5 月 7 日に投与を開始し，最終投与（75 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 5 月 4 日 19 時 34 分であった。ダ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 13 時間であった。

2015 年 5 月 5 日（08 時 00 分／出血開始時間評価不能）から血行動態不安定を伴う持続的失血（上部消化管出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 5 月 5 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術は不要であったが，強心薬の投与が必要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 5 月 5 日 09 時 03 分～09 時 09 分，2 回目の投与は 2015 年 5 月 5 日 09 時 10 分～09 時 16 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（09 時 09 分）までに測定された aPTT は 25.8 秒，2 回目の投与直後（09 時 20 分）の aPTT は 25.6 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 27.9 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 5 月 5 日 09 時 03 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
新鮮凍結血漿	1	245	mL	05 May 2015	8:55	
赤血球濃厚液	1	269	mL	05 May 2015	8:55	
トラネキサム酸	1	1000	mg	05 May 2015	10:16	
赤血球濃厚液	1	249	mL	05 May 2015	10:31	
新鮮凍結血漿	1	232	mL	05 May 2015	12:46	
トラネキサム酸	6	1000	mg	07 May 2015	17:45	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
05 May 2015	8:23	Additional	106	34.5	3.41	-
05 May 2015	9:00	Additional	-	-	-	27.5
05 May 2015	9:09	Additional	-	-	-	25.8
05 May 2015	9:09	Between vials	-	-	-	25.8
05 May 2015	9:20	10-30 min after	-	-	-	25.6
05 May 2015	9:20	Additional	-	-	-	25.6

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

05 May 2015	10:43	Additional	-	-	-	27.4
05 May 2015	11:21	Additional	-	-	-	27.2
05 May 2015	13:08	Additional	-	-	-	26.1
05 May 2015	21:00	12 hours after	-	-	-	27.9
05 May 2015	21:00	Additional	-	-	-	27.9
06 May 2015	4:50	Additional	111	34.7	3.67	-
06 May 2015	8:15	24 hours after	115	35.3	3.73	-
06 May 2015	8:15	Additional	115	35.3	3.73	26.2
07 May 2015	8:00	Additional	106	33.4	3.5	-
07 May 2015	9:12	Additional	113	34.3	3.79	-
08 May 2015	8:00	Additional	96	30.8	3.15	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 5 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 5 月 10 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	05 May 2015	9:00	50.100	31.900	35.100	23.100	28.800
VISIT 2.2	-0:05	05 May 2015	9:09	36.100	27.600	30.000	9.900	1.000
VISIT 2.2	0:20	05 May 2015	9:20	40.800	29.400	32.200	11.000	1.000
VISIT 2.2	1:00	05 May 2015	10:43	43.000	28.400	33.200	12.100	1.000
VISIT 2.2	2:00	05 May 2015	11:21	43.200	27.900	35.300	11.900	1.000
VISIT 2.2	4:00	05 May 2015	13:08	46.000	28.100	36.000	13.300	1.000
VISIT 2.2	12:00	05 May 2015	21:00	38.700	31.100	31.900	12.400	1.000
VISIT 3	24:00	06 May 2015	8:15	40.400	27.700	30.700	12.200	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。アリミデックス（アナストロゾール）（2015 年 5 月 7 日～2015 年 5 月 8 日），CALCICLO（CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATED）（2015 年 5 月 5 日～2015 年 5 月 5 日），スキサメトニウム塩化物（2015 年 5 月 5 日～2015 年 5 月 5 日），

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

EMCONCOR（ビソプロロール）（2015 年 5 月 8 日～2015 年 5 月 8 日），塩化カリウム（2015 年 5 月 5 日～2015 年 5 月 5 日），PLASMALYTE A（複合電解質注射液）（2015 年 5 月 5 日～2015 年 5 月 8 日），LOSEC（オメプラゾール）/00661201/（2015 年 5 月 5 日～），メドロール（メチルプレドニゾロン）/00049601/（2015 年 5 月 7 日～2015 年 5 月 8 日），NIMBEX（CISATRACURIUM BESYLATE）/01302502/（2015 年 5 月 5 日～2015 年 5 月 5 日），ノルアドレナリン/00127501/（2015 年 5 月 5 日～2015 年 5 月 6 日），ソル・メドロール（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）（2015 年 5 月 6 日～2015 年 5 月 6 日），TRAZOLAN（トラゾドン）（2015 年 5 月 6 日～2015 年 5 月 7 日）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
05 May 2015	10:15	Not assessable	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically unstable
05 May 2015	11:15	Stopped,05 May 2015, 10:28	

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
EPISTAXIS（鼻出血）	07 May 2015	10 May 2015	Mild	No	No	Unknown
RESPIRATORY INFECTION（呼吸器感染）	08 May 2015	10 May 2015	Severe	No	Yes	Fatal

呼吸器感染に対して MORFIN（モルヒネ）/00036301/（2015 年 5 月 8 日～），鼻出血に対してその他すべての治療製品が 2015 年 5 月 7 日から使用された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-25411BI：1321.3 試験に参加し，ダビガトランの抗凝固作用の中和が認められた，施設番号 32001 の患者番号 3200118（89 歳女性患者）について，ベルギーの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 5 月 5 日 09 時 03 分～09 時 16 分に治験薬を投与した。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。追加報告の際に，治験薬投与

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（ダビガトランの抗凝固作用の中和）の理由は吐血と報告された。吐血はおそらく食道の潰瘍及びコルチコステロイドの服用が原因であった。

2015 年 5 月 8 日，呼吸器感染が発現した。本事象は死亡の転帰に至った。呼吸機能の低下は感染により発現し，酸素投与が必要であった。C-反応性蛋白（CRP）の上昇が認められ，胸部 X 線検査では左肺に白い陰影がみられた。2015 年 5 月 8 日にモルヒネ 5 mg が皮下投与され，2015 年 5 月 9 日にモルヒネ 17.5 mg が皮下投与された。2015 年 5 月 10 日，患者は呼吸器感染により死亡した。剖検は実施されなかった。

併用薬として，乳癌に対するアリミデックス（アナストロゾール），血管系リスク因子（VRF）及び心房細動に対する EMCONCOR（ビソプロロール）及びプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩），食道潰瘍に対する LOSEC（オメプラゾール），肺炎に対するメドロール（メチルプレドニゾロン）及びピペラシリン・タゾバクタム，鼻出血に対する MEROCEL（医療用スポンジ）（2015 年 5 月 5 日～）及び EXACYL（トラネキサム酸），PLASMALYTE（複合電解質注射液）があった。他に合併症は報告されなかった。
薬剤使用歴として肺炎に対するアトロベント（イプラトロピウム）及びソル・メドロール（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム），うつ病に対する TRAZOLAN（トラゾドン），カルシウム補充のための CALCICLO（CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATED），予防及び筋弛緩のための CELOCURINE（スキサメトニウム塩化物）及び NIMBEX（cisatracurium besylate），カリウム補充のための塩化カリウム，出血による低血圧の治療薬としてのノルアドレナリンがあった。その他の既往歴は報告されなかった。

追加報告の際に，プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）及び EMCONCOR（ビソプロロール）の適応症は VRF 及び心房細動（AF）と確認された。

治験責任医師は，治験薬と呼吸器感染との因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と呼吸器感染が関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-24087BL。

変更履歴：
2015 年 6 月 2 日：追加情報を受領。患者，薬剤，事象，疾患，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 7 月 17 日：追加情報を受領。被疑薬を更新。
2015 年 8 月 20 日：追加情報を受領。薬剤及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.5　患者 ID　3900102

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X Surgery （手術） ☐

本症例は 89 歳白人女性患者であり，出血（血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血：出血の種類：くも膜下・頭蓋内出血）のため，2015 年 7 月 27 日にイタリアの治験実施施設（施設番号 39001）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 7 月 28 日の有害事象その他（2015 年 7 月 28 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 78.0 kg，身長 160 cm，血圧 120/65 mmHg，脈拍数 130 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 134 g/L，ヘマトクリット 39.9，赤血球数 4.26×10^{12}/L であった。aPTT は 18.2 秒（基準範囲：20～36 秒）であった。
患者は敗血症性ショック及び心停止により 2015 年 7 月 28 日に死亡した。投与開始日からの日数は 1 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は脳出血，慢性心房細動，慢性腎不全，パーキンソン病，脂質異常症，上腕骨骨折，甲状腺機能低下症，不眠症，閉経，尿路感染であった。また，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，SINEMET（レボドパ／カルビドパ）（継続），パリエット（ラベプラゾールナトリウム）（継続），EUTIROX（レボチロキシン）（継続），LIMBITRYL（アミトリプチリン）/00164901/（継続），セロケン（メトプロロール酒石酸塩）/00376902/（継続），ラシックス（フロセミド）/00032601/（継続），LUVION（カンレノン）/00252501/（継続），LORTAAN（ロサルタン）（継続），ガバペンチン（継続），STILNOX

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（ゾルピデム酒石酸塩）（継続）であった。

2013 年 9 月 12 日に心房細動の適応でダビガトランの投与を開始し，2015 年 7 月 27 日 8 時 00 分に 110 mg 1 日 2 回の最終投与を行った。ダビガトランの最終投与からイダルシズマブの初回投与までの時間は 14 時間であった。

血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血（くも膜下・頭蓋内出血）が認められた。出血は 2015 年 7 月 27 日に発現した（13 時 27 分／発現時間評価不能）（出血の分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
患者は本試験の A 群の基準を満たしたため，2015 年 7 月 27 日に試験に組み入れられた。関連する外傷の報告があり，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 14，modified Rankin Scale スコアは中等度・重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2015 年 7 月 27 日 22 時 15 分～22 時 19 分，2 回目の投与は 2015 年 7 月 27 日 22 時 37 分～22 時 51 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（時刻不明）までに測定された aPTT 及び 2 回目の投与直後（23 時 06 分）の aPTT は不明で，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 32.5 秒であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与は 2015 年 7 月 27 日 22 時 15 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

"-" = value not examinated or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
27 Jul 2015	12:06	Additional	-	-	-	66.2
27 Jul 2015	22:14	Baseline	134	39.9	4.26	18.2
28 Jul 2015	10:12	12 hours after	-	-	-	32.5
28 Jul 2015	10:33	Additional	-	-	-	32.5
28 Jul 2015	13:48	Additional	114	34.8	3.63	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

入院（集中治療室 1 日及び高度治療室 0 日）から 1 日後の 2015 年 7 月 28 日に患者は退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	27 Jul 2015	22:14	64.000	103.000	41.100	170.000	575.000
VISIT 2.2	-0:05	27 Jul 2015	22:33	42.100	31.200	31.200	11.000	1.240
VISIT 2.2	0:20	27 Jul 2015	23:06	36.100	31.600	31.400	10.800	1.040
VISIT 2.2	1:00	27 Jul 2015	23:57	35.200	31.700	31.800	11.600	1.000
VISIT 2.2	2:00	28 Jul 2015	1:03	34.100	31.100	32.300	11.000	1.000
VISIT 2.2	4:00	28 Jul 2015	3:16	34.000	33.500	29.500	11.600	1.240
VISIT 2.2	12:00	28 Jul 2015	10:12	34.300	47.200	28.700	53.800	112.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。KONAKION（フィトナジオン）（2015 年 7 月 27 日～2015 年 7 月 27 日）

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
27 Jul 2015	23:00	Not assessable	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
HYPERGLYCEMIA（高血糖）	27 Jul 2015	28 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
CRUSH SYNDROME（圧挫症候群）	27 Jul 2015	28 Jul 2015	Mild	No	No	Unknown
TACHY-ARRHYTHMICAL HEART FAILURE（頻脈性不整脈による心不全）	27 Jul 2015	28 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
SEPTIC SHOCK	28 Jul 2015	28 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（敗血症性ショック）						
CARDIAC ARREST（心停止）	28 Jul 2015	28 Jul 2015	Severe	No	Yes	Recovered
CARDIAC ARREST（心停止）	28 Jul 2015	28 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal
INCREASED LIPASE（リパーゼ増加）	28 Jul 2015	28 Jul 2015	Mild	No	No	Unknown

敗血症性ショックに対して TAZOCIN（ピペラシリン・タゾバクタム）（2015 年 7 月 28 日～）が投与され，心停止に対して蘇生法が行われ（2015 年 7 月 28 日～），高血糖に対して ACTRAPID（インスリン）/00646001/（2015 年 7 月 28 日～）が投与され，頻脈性不整脈による心不全に対してセロケン（メトプロロール酒石酸塩）/00376902/（2015 年 7 月 27 日～），ラベタロール（2015 年 7 月 28 日～），及び LANOXIN（ジゴキシン）（2015 年 7 月 28 日～）が投与され，敗血症性ショックに対して電解質溶液（2015 年 7 月 28 日～）及び塩化ナトリウム（2015 年 7 月 28 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報（症例 ID 2015-BI-41069BI）：施設番号 39001 の患者番号 3900102 の 89 歳女性患者に関する情報をイタリアの治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められた又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ［BI 655075］5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和作用を評価する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 7 月 27 日に治験薬を投与し，同日中止した。敗血症性ショック及び心停止の有害事象（両エピソード）は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

本報告の数日前，患者は転倒し，上腕骨骨折を発現したが，その時点でプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）による療法は中断されなかった。2015 年 7 月 27 日の朝，患者は救急治療室（ER）で精神錯乱，構語障害及び発熱に対する評価を受けた。同日，頭部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施し，少量の前頭部出血が判明した。同日の夜，患者の神経学的状態が悪化した。発熱はなく，眠気状態が発現した。プロカルシトニンは 0.69，ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）は 94 であった。感染症専門医による診察が行われた。TAZOCIN（ピペラシリン・タゾバクタム）が投与された。

2015 年 7 月 27 日 22 時 00 分，患者は中等度の急性心不全を発現し，一貫して重篤と判断された。頻繁な心房細動（慢性）によって心不全が持続したとの報告であった。2015 年 7 月 27 日，心不全に対してセロケン（メトプロロール酒石酸塩）50 mg が静脈内投与された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

脳出血に対して KONAKION（フィトナジオン）10 mg が静脈内投与された。投与日は 2015 年 7 月 27 日であった。

2015 年 7 月 28 日 11 時 45 分，敗血症性ショックを発現し，生命を脅かす事象に該当し，死亡の転帰をとったため重篤と判断された。2015 年 7 月 28 日の朝，患者は最高体温 40°C に達する発熱を発現し，その後昏睡状態となった。同時に，血圧が 80/40 mmHg に低下した。2015 年 7 月 28 日 15 時 45 分，心停止をきたし（初回エピソード），生命を脅かす事象に該当したため重篤と判断された。冷却輸液が投与されたが，反応はなく，15 時 45 分に徐脈を伴う心停止を発現した。心拍が再開するまで約 30 分間，蘇生法が行われ，アドレナリンが投与された。自発循環再開（ROSC）が得られ，IOT（定義不明）が施行された。動脈圧モニタリングが行われ，中心静脈アクセスが確保された。2 回目の心停止まで，ノルエピネフリンの投与が開始された。17 時 45 分，心停止をきたし（2 回目のエピソード），死亡の転帰をとったため重篤と判断された。心房細動に対して LANOXIN（ジゴキシン）250 mg が経口投与され，尿路感染に対して TAZOCIN（ピペラシリン・タゾバクタム）9 g が静脈内（IV）投与され，高尿酸血症に対して ACTRAPID（インスリン）が 7 国際単位（IU）皮下投与され，頻脈に対してラベタロールが静脈内投与され，低血圧に対して乳酸リンゲル液 2000 u，塩化ナトリウム溶液 4000 u が静脈内投与された。いずれの薬剤も 2015 年 7 月 28 日に投与が開始された。心停止（2 回目のエピソード）に対する治療は行われなかった。死亡の時点で，患者は急性心不全から未回復であった。2015 年 7 月 28 日 18 時 00 分，患者は最終的に心停止（2 回目のエピソード）及び敗血症性ショックにより死亡した。剖検は実施されなかった。死亡の主な原因は敗血症性ショックであった。

治験薬は急性心不全の発現後も継続されていた。敗血症性ショック及び心停止の事象（両エピソード）に対してとられた措置は「該当せず」であった。

併用薬は，高血圧に対するラシックス（フロセミド）であった。その他の合併症としてパーキンソン病，閉経，慢性心房細動，脂質異常症，上腕骨骨折（2015 年 7 月），尿路感染（2015 年 7 月 27 日～），甲状腺機能低下症，不眠症，慢性腎不全（2015 年 7 月 24 日～）があった。薬剤使用歴として，パーキンソン病に対する SINEMET（レボドパ／カルビドパ）及びガバペンチン，胃粘膜保護のためのパリエット（ラベプラゾールナトリウム），甲状腺機能低下症に対する EUTIROX（レボチロキシン），高血圧に対する LIMBATRIL（アミトリプチリン），LOORTAN（ロサルタン）及び LUVION（カンレノン）の 3 剤，心房細動に対するプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）及びセロケン（メトプロロール酒石酸塩），不眠症に対する STILNOX（ゾルピデム）があった。

治験責任医師は，治験薬と敗血症性ショックとの因果関係を「関連なし」と判断した。本事象について考えられるその他の原因は，尿路感染であった。治験責任医師の意見では，治験薬投与前に感染が認められたとのことであった。

治験責任医師は，治験薬と心停止（両エピソード）との因果関係を「関連なし」と判断した。両エピソードの考えられるその他の原因は，敗血症性ショックであった。

治験責任医師は，治験薬と急性心不全との因果関係を「関連なし」と判断した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，敗血症性ショック，心停止（初回及び 2 回目のエピソード）及び急性心不全の事象が治験薬と関連している合理的可能性はないと判断した。

本患者のベーリンガーインゲルハイム社症例 ID：2015-BI-41119IT。

変更履歴：
2015 年 8 月 8 日：追加情報を受領。治験，薬剤，事象，因果関係，疾患，叙述を更新。
2015 年 8 月 28 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。
2015 年 9 月 3 日：追加情報を受領。患者，被疑薬，事象，因果関係，疾患，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.6 患者 ID 4900102

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術）

本症例は 72 歳白人女性患者であり，出血（血行動態不安定を伴う持続的失血）により，2015 年 7 月 3 日にドイツの治験実施施設（施設番号 49001）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は鼻出血であった。

中止理由：2015 年 7 月 15 日の有害事象その他（2015 年 7 月 15 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 65.0 kg，身長 167 cm，血圧 153/71 mmHg，脈拍数 65 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 92 g/L，ヘマトクリット 26，赤血球数 3.1×10^{12}/L であった。aPTT は 72.7 秒（基準範囲：26～40 秒）であった。
患者は 2015 年 7 月 15 日に敗血症性ショックにより死亡した。投与開始日からの日数は 12 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は急性腎不全，貧血，心房細動，心機能不全，小脳萎縮，慢性アルコール症，慢性腎臓病第 3 期，乾性咳嗽，嚥下障害，労作性呼吸困難，鼻出血，食道狭窄，胃炎，血腫，裂孔ヘルニア，高血糖，高血圧，感染性皮膚潰瘍，肝硬変，リンパ浮腫，真菌性乳腺炎，頚部痛，膵機能不全，多発ニューロパチー，逆流性食道炎，側弯症，うっ滞性皮膚炎，下腿潰瘍，不安定歩行，尿路感染であり，既往歴は急性腎不全，肋骨骨折，腰椎骨折，第 5 腰椎骨折，頻脈性不整脈，胸椎骨折，第 7 胸椎骨折であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，ビソプロロール（～2015 年 7 月 2 日），パンクレアチン（～2015 年 7 月 2 日），RAMIPRIL（～2015 年 7 月 2 日），フ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ロセミド（～2015 年 7 月 2 日），ヒドロクロロチアジド（～2015 年 7 月 3 日），ピペラシリン（2015 年 7 月 2 日～2015 年 7 月 8 日），タゾバクタム（2015 年 7 月 2 日～2015 年 7 月 8 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2013 年 9 月 9 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 7 月 2 日 11 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 28 時間であった。

2015 年 7 月 2 日（13 時 42 分／出血開始時間評価不能）から，血行動態不安定を伴う持続的失血（鼻出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 7 月 3 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術は不要であったが，強心薬の投与が必要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 7 月 3 日 15 時 12 分～15 時 15 分，2 回目の投与は 2015 年 7 月 3 日 15 時 24 分～15 時 27 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（15 時 22 分）までに測定された aPTT は 62.7 秒，2 回目の投与直後（15 時 50 分）の aPTT は 44 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 35.6 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 7 月 3 日 15 時 12 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	5	300	mL	03 Jul 2015	9:00	
新鮮凍結血漿	6	230	mL	03 Jul 2015	9:00	
その他	8	440	mL	03 Jul 2015	9:30	プロテイン S
その他	8	440	mL	03 Jul 2015	9:30	プロテイン C
その他	8	480	mL	03 Jul 2015	9:30	第 X 因子
その他	8	500	mL	03 Jul 2015	9:30	第 IX 因子
その他	8	340	mL	03 Jul 2015	9:30	第 VII 因子
その他	8	420	mL	03 Jul 2015	9:30	第 II 因子
トラネキサム酸	1	1000	mg	03 Jul 2015	13:00	
新鮮凍結血漿	4	230	mL	03 Jul 2015	14:00	
血小板	2	230	mL	03 Jul 2015	16:15	

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

赤血球濃厚液	2	400	mL	06 Jul 2015	4:00	

"-" = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
03 Jul 2015	15:00	Additional	92	26	3.1	72.7
03 Jul 2015	15:00	Baseline	92	26	3.1	72.7
03 Jul 2015	15:22	Between vials	-	-	-	62.7
03 Jul 2015	15:50	10-30 min after	-	-	-	44
04 Jul 2015	3:51	12 hours after	-	-	-	35.6
04 Jul 2015	3:51	Additional	85	23	2.8	35.6
04 Jul 2015	15:15	24 hours after	80	22	2.6	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 12 日間の入院（集中治療室での 13 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 7 月 15 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	03 Jul 2015	15:10	91.500	61.900	77.100	104.000	167.000
VISIT 2.2	-0:05	03 Jul 2015	15:22	32.200	31.600	38.100	11.800	1.000
VISIT 2.2	0:20	03 Jul 2015	15:50	34.000	32.000	43.300	12.400	1.000
VISIT 2.2	1:00	03 Jul 2015	16:30	34.400	31.900	43.100	12.300	1.000
VISIT 2.2	2:00	03 Jul 2015	17:30	33.800	32.300	40.800	13.000	1.000
VISIT 2.2	4:00	03 Jul 2015	19:00	33.800	32.300	40.200	12.700	1.000
VISIT 2.2	12:00	04 Jul 2015	4:30	31.800	32.100	37.600	11.300	1.000
VISIT 3	24:00	04 Jul 2015	15:15	36.200	33.200	42.400	15.400	7.990

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。PHYTOMENADIONE（2015 年 7 月 3 日～2015 年 7 月 3 日），PANTOPRAZOL（2015 年 7

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

月 3 日～2015 年 7 月 14 日），ビタミン剤（詳細不明）（2015 年 7 月 7 日～2015 年 7 月 8 日），XYLOMETAZOLINE（2015 年 7 月 8 日～2015 年 7 月 14 日），ビソプロロール（2015 年 7 月 9 日～2015 年 7 月 11 日），フロセミド（2015 年 7 月 9 日～2015 年 7 月 12 日），PHYTOMENADIONE（2015 年 7 月 13 日～2015 年 7 月 13 日），トラセミド（2015 年 7 月 6 日～2015 年 7 月 6 日），トラセミド（2015 年 7 月 13 日～2015 年 7 月 14 日），ラニチジン（2015 年 7 月 3 日～2015 年 7 月 3 日），プレドニゾロン/00016201/（2015 年 7 月 3 日～2015 年 7 月 3 日）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
03 Jul 2015	16:30	Reduced	Ongoing blood loss, hemodynamically stable

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
MYOCARDIAL DEPRESSION（心筋抑制）	03 Jul 2015	03 Jul 2015	Severe	No	Yes	Recovered
ASPIRATION（誤嚥）	03 Jul 2015	03 Jul 2015	Severe	No	No	Recovered
MYOCARDIAL DEPRESSON（心筋抑制）	03 Jul 2015	03 Jul 2015	Severe	No	Yes	Recovered
ALLERGIC REACTION（アレルギー反応）	03 Jul 2015	03 Jul 2015	Moderate	No	No	Recovered
RESPIRATORY INSUFFICIENCY（呼吸不全）	03 Jul 2015	11 Jul 2015	Severe	No	Yes	Recovered
EXANTHEMA（発疹）	03 Jul 2015	15 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
HAEMATOMA-BREAST（血腫 - 乳房）	03 Jul 2015	15 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
HYPERGLYCEMIA（高血糖）	03 Jul 2015	05 Jul 2015	Moderate	No	No	Recovered
POTASSIUM DEFICIENCY（カリウム欠乏）	03 Jul 2015	06 Jul 2015	Moderate	No	No	Recovered
RIB FRACTURE（肋骨骨折）	03 Jul 2015	15 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
HYPOGLYCEMIA（低血糖）	05 Jul 2015	06 Jul 2015	Moderate	No	No	Recovered

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

BRADYCARDIA（徐脈）	05 Jul 2015	05 Jul 2015	Moderate	No	No	Recovered
BRONCHO SPASM（気管支痙攣）	06 Jul 2015	06 Jul 2015	Moderate	No	No	Recovered
DELIRIUM TREMENS（振戦譫妄）	06 Jul 2015	06 Jul 2015	Moderate	No	No	Recovered
ASCITES（腹水）	07 Jul 2015	15 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
BRADYCARDIA（徐脈）	07 Jul 2015	07 Jul 2015	Moderate	No	No	Recovered
HYPOTHERMIA（低体温）	07 Jul 2015	07 Jul 2015	Moderate	No	No	Recovered
ACID-BASE-BALANCE DISORDER, INTERMITTENT（断続的な酸塩基平衡障害）	07 Jul 2015	14 Jul 2015	Moderate	No	No	Recovered
HYPOTHYROIDISM（甲状腺機能低下症）	08 Jul 2015	15 Jul 2015	Mild	No	No	Unknown
OBSTIPATION（便秘）	08 Jul 2015	15 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
SEVERE PAIN（高度の疼痛）	11 Jul 2015	15 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
RESPIRATORY FAILLURE（呼吸不全）	13 Jul 2015	15 Jul 2015	Severe	No	Yes	Unknown
BRONCHO SPASM（気管支痙攣）	13 Jul 2015	13 Jul 2015	Moderate	No	No	Recovered
HYPERGLYCEMIA（高血糖）	13 Jul 2015	14 Jul 2015	Moderate	No	No	Recovered
PNEUMONIA（肺炎）	14 Jul 2015	15 Jul 2015	Moderate	No	Yes	Unknown
ANASARCA（重症全身浮腫）	14 Jul 2015	15 Jul 2015	Severe	No	No	Unknown
PLEURA EFFUSION（胸水）	14 Jul 2015	15 Jul 2015	Moderate	No	Yes	Unknown
LOWER LOB INFILTRATE, LUNG ON BOTH SIDES（下葉浸潤，両肺）	14 Jul 2015	15 Jul 2015	Moderate	No	Yes	Unknown
HYPOGLYCEMIA（低血糖）	14 Jul 2015	15 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
TACHYARRHYTHMIA（頻脈性不整脈）	14 Jul 2015	15 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
SEPTIC SHOCK（敗血症性ショック）	14 Jul 2015	15 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal

心筋抑制に対してミダゾラム（2015 年 7 月 3 日～），心筋抑制に対して ETOMIDATE（2015 年 7 月 3 日～），心筋抑制及び呼吸不全に対してプロポフォール（2015 年 7 月 3 日～），心筋抑制に対してノルアドレナリン/00127501/（2015 年 7 月 3 日～），心筋抑制に対してドブタミン（2015 年

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7 月 3 日～），心筋抑制に対して SUFENTANIL（2015 年 7 月 3 日～），カリウム欠乏に対して塩化カリウム（2015 年 7 月 3 日～），便秘に対してラクツロース（2015 年 7 月 8 日～），徐脈に対してアトロピン/00002802/（2015 年 7 月 7 日～），断続的な酸塩基平衡障害に対して水酸化ナトリウム（2015 年 7 月 7 日～），便秘に対してマグネシウム（2015 年 7 月 9 日～），気管支痙攣に対してコルチコステロイド（2015 年 7 月 10 日～），低体温に対して METAMIZOLE/06276702/（2015 年 7 月 11 日～），呼吸不全に対してサルブタモール（2015 年 7 月 5 日～），呼吸不全に対してイプラトロピウム臭化物が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-39225BI : 1321.3 試験に参加した施設番号 49001 の患者番号 4900102（72 歳女性患者）について，ドイツの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 7 月 3 日 15 時 12 分から 2015 年 7 月 3 日 15 時 27 分に治験薬を投与した。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2015 年 7 月 11 日 10 時 30 分に抜管が行われた後，慢性呼吸不全による肺炎が発現した。

2015 年 7 月 13 日 12 時 05 分，高度の再挿管が行われた。本事象は入院期間の延長に至ったため重篤と判断された。本事象は肺炎による再挿管と報告された。プロポフォール（頓用）が静脈内に投与された。報告時点で，患者は再挿管の事象から回復していなかった。

2015 年 7 月 14 日 05 時 14 分，敗血症性ショックが認められた。同日 21 時 00 分，高度の肺炎，中等度の下葉浸潤，中等度の胸水が認められた。肺炎，下葉浸潤，胸水は入院期間の延長に至ったため重篤と判断された。敗血症性ショックは死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。2015 年 7 月 14 日早朝に，多臓器不全（腎，循環系，代謝系）を伴う急性敗血症性ショックが認められた。肺炎は血液の誤嚥（指標となる事象）が原因であった。胸部 X 線検査の結果，下葉浸潤及び胸水が両側に認められた。肺炎の治療として，セファゾリン 2 g 静脈内投与，ピペラシリン 16 g 静脈内投与，タゾバクタム 1.5 g 静脈内投与が 2015 年 7 月 14 日に開始された。敗血症性ショックに対して治療（詳細不明）が行われた。下葉浸潤及び胸水の治療は行われなかった。

高用量のカテコールアミンが投与されたが，安定化を図ることができず，患者は難治性ショックの状態で 2015 年 7 月 15 日 12 時 58 分に死亡した。剖検は実施されなかった。報告時点で，患者は肺炎，下葉浸潤，胸水から回復していなかった。

さらに，死因は敗血症性ショックであると報告された。罹患から死亡までの時間は約 48 時間であった。死因及び合併症のほかの記載には血液の誤嚥，低酸素症，心血管停止を伴う低酸素症，心肺蘇生後の状態，肋骨骨折，アルコール乱用，腎機能不全が含まれた。死因の分類に関する

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

他の記載にはダビガトラン中毒（偶発的である可能性が最も高い）が含まれた。死亡の確かな徴候：死斑

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，呼吸不全に対するイプラトロピウム臭化物及びサルブタモール（2015 年 7 月 3 日～），胃の予防薬としての PANTOZOL（PANTOPRAZOLE），慢性腎機能不全第 3 期に対するトラセミド（2012 年～），便秘に対するアミドトリゾ酸（2015 年 7 月 7 日～），低血糖に対するブドウ糖（2015 年 7 月 5 日～），頻脈性不整脈に対するアミオダロン（2015 年 7 月 14 日～），鎮静薬としての SUFENTANIL，心肺蘇生による低血圧に対するノルアドレナリンがあった。他の合併症として嚥下障害及び食道狭窄（いずれも 2011 年 8 月 27 日～），貧血（2010 年 9 月～），第 7 胸椎骨折及び第 1・2 腰椎骨折（いずれも 2014 年 12 月～），慢性リンパ浮腫，不安定歩行，小脳の萎縮，多発ニューロパチー，裂孔ヘルニア，第 9・10 胸椎骨折，第 5 腰椎骨折，胸椎側弯症（8 つの疾患はすべて 2014 年 11 月～），肝硬変ステージ A（2012 年 7 月～），静脈瘤皮膚炎（2015 年 2 月 2 日～），急性腎不全（2015 年 2 月 2 日 14 時 41 分～2015 年 2 月 3 日），頻脈性不整脈（2015 年 2 月 10 日～），頚部痛，軽度労作時呼吸困難，乾性咳嗽，体重減少（4 つの疾患はいずれも 2015 年 7 月 2 日～），両下肢下腿潰瘍（2014 年 11 月～），逆流性食道炎第 3 期，胃炎，十二指腸脂肪腫（3 つの疾患はいずれも 2014 年 12 月 2 日～），誤嚥（2015 年 7 月 3 日～），プロトロンビンによるアレルギー反応（2015 年 7 月 2 日～），発疹（2015 年 7 月 3 日～），真菌感染（両胸）（2015 年 7 月 2 日～），胸部血腫（半径 15 cm）（2015 年 7 月 3 日～），腹水及び重症全身浮腫（いずれも 2015 年 7 月 14 日～），クレブシエラ・オキシトカ感染・左下腿潰瘍（2015 年 7 月 3 日～），黄色ブドウ球菌性左下腿潰瘍（2015 年 7 月 3 日～），甲状腺機能低下症（2015 年 7 月 10 日～），低血糖（2015 年 7 月 14 日～）があった。既往歴として左肺炎，強制換気，誤嚥の可能性があった。他の関連する疾患はダビガトラン中毒，鼻及び咽頭部からの出血であった。

薬剤使用歴として膵機能不全に対する KREON（パンクレアチン）（2015 年 2 月 10 日～），慢性アルコール症に対する CERVINIT（1994 年～），高血圧（2012 年～）及び心機能不全（2015 年 2 月 2 日～）に対するビソプロロール，心房細動に対するダビガトラン（2009 年～），高血圧に対する RAMIPRIL（2012 年～），慢性腎機能不全に対するフロセミド及びヒドロクロロチアジド（2012 年～），心肺蘇生のためのミダゾラム及び ETOMIDATE（2015 年 7 月 3 日～），尿路感染に対するピペラシリン及びタゾバクタム（2015 年 7 月 2 日～），鼻出血に対する PHYTOMENADIONE（2015 年 7 月 1 日～），鼻出血に対する予防投与としてのトラネキサム酸及びプロトロンビン（2015 年 7 月 1 日～），心機能不全に対するドブタミン（2015 年 2 月 2 日～），断続的なカリウム欠乏に対する塩化カリウム，便秘に対するラクツロース及びマグネシウム（2015 年 7 月 7 日～），徐脈に対するアトロピン（2015 年 7 月 7 日～），酸塩基平衡（障害）のための水酸化ナトリウム（2015 年 7 月 7 日～），タンポン除去後の予防投与としての XYLOMETAZOLINE，高熱に対する METAMIZOLE，鎮痛薬としてのモルヒネ，鎮静薬としてのジアゼパム，気管支痙攣に対するテルブタリン硫酸塩（2015 年 7 月 6 日～），ロクロニウム（2015 年 7 月 6 日～），DEHYDROCORTISOL（2015 年 7 月 6 日～），高血糖に対するインスリン（2015 年 7 月 3 日～），振戦譫妄に対するハロペリドール及びロラゼパム（2015 年 7 月 6 日～），鎮静薬としてのプロポフォールがあった。既往歴として左第 3～6 肋骨及び右第 4～10 肋骨の連続骨折（2014 年 12 月～），低体温（2015 年 7 月 7 日 07 時 00 分～18 時 00 分）があった。

治験責任医師は，治験薬と敗血症性ショック，肺炎，再挿管，下葉浸潤，胸水との因果関係を「関連なし」と判断した。ダビガトランの服用中に鼻出血が認められたため，患者は本治験で無作為に割り付けられたと報告された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と敗血症性ショック，肺炎，再挿管，下葉浸潤，胸水が関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-39231BI。

変更履歴：
2015 年 7 月 21 日：追加情報を受領。薬剤，事象，因果関係，疾患，叙述を更新。
2015 年 7 月 31 日：薬剤及び叙述を更新。
2015 年 9 月 11 日：追加情報を受領。疾患及び叙述を更新。

症例 ID：2015-BI-39231BI：1321.3 試験に参加した施設番号 49001 の患者番号 4900102（72 歳女性患者）について，ドイツの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬は投与されておらず，有害事象は治験薬の投与前の期間に発現した。

2015 年 7 月 3 日 07 時 46 分，高度な心肺蘇生（初回）が行われた。本事象は生命を脅かし，入院期間の延長に至ったため重篤と判断された。血液の誤嚥が低酸素症及び心肺蘇生に至ったと報告された。同日，本事象に対してミダゾラム 15 mg 静脈内投与及び ETOMIDATE 65 mg 静脈内投与が行われた。2015 年 7 月 3 日 07 時 53 分，患者は心肺蘇生（初回）から回復した。
2015 年 7 月 3 日 08 時 03 分，重度の呼吸不全が発現した。本事象は入院期間の延長に至ったため，重篤と判断された。本事象に対して治療（詳細不明）が行われた。心肺蘇生（初回）が行われたことから，患者は呼吸不全から回復していなかった。

2015 年 7 月 3 日 11 時 30 分，高度な心肺蘇生（2 回目）が行われた。本事象は生命を脅かす事象であったため重篤と判断された。患者は CT による診断検査に回され，集中治療室に搬送されている間に状態が不安定になったと報告された。本事象に対して治療（詳細不明）が行われた。
2015 年 7 月 3 日 11 時 45 分，患者は心肺蘇生（2 回目）から回復した。

鼻出血に対する PHYTOMENADIONE 5 mg 経口投与，トラネキサム酸 1000 µg 静脈内投与，プロトロンビン 4000 IE 静脈内投与，胃の予防薬としての PANTOZOL（PANTOPRAZOLE）20 mg 静脈内投与，断続的なカリウム欠乏に対する塩化カリウム静脈内投与（頓用）（2015 年 7 月 3 日～）が行われたと報告された。心機能不全に対してドブタミンが静脈内に投与（頓用）された（2015 年 7 月 3 日～2015 年 7 月 4 日）。鎮静薬としてプロポフォール 2%が静脈内に投与（頓用）された（2015 年 7 月 3 日～2015 年 7 月 9 日）。心肺蘇生による低血圧に対してノルアドレナリンが静脈内に投与（頓用）された（2015 年 7 月 3 日～2015 年 7 月 10 日）。鎮静薬として SUFENTANIL が静脈内に投与（頓用）された（2015 年

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7 月 3 日～2015 年 7 月 11 日）。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。2015 年 7 月 3 日 15 時 12 分～15 時 27 分に治験薬を投与した。呼吸不全の対応として，治験薬の投与が継続された。

併用薬として尿路感染に対するピペラシリン及びタゾバクタム（2015 年 7 月 2 日～）があった。
他の合併症として高血圧（2012 年～），膵機能不全（2015 年 2 月 10 日～），心房細動（2009 年～），慢性アルコール症（1994 年～），貧血（2010 年 9 月～），嚥下障害及び食道狭窄（いずれも 2011 年 8 月 27 日～），慢性腎機能不全第 3 期（2012 年～），肝硬変ステージ A（2012 年 7 月～），慢性リンパ浮腫，不安定歩行，小脳の萎縮，多発ニューロパチー，裂孔ヘルニア，第 9・10 胸椎骨折，第 5 腰椎骨折，胸椎側弯症，両下肢下腿潰瘍（いずれも 2014 年 11 月～），第 7 胸椎骨折及び第 1・2 腰椎骨折（いずれも 2014 年 12 月～），逆流性食道炎第 3 期及び胃炎（いずれも 2014 年 12 月 2 日～），心機能不全及び静脈瘤皮膚炎（いずれも 2015 年 2 月 2 日～），急性腎不全（2015 年 2 月 2 日 14 時 41 分～2015 年 2 月 3 日），頻脈性不整脈（2015 年 2 月 10 日～），断続的な鼻出血（2015 年 7 月 1 日 00 時 01 分～），頚部痛（2015 年 7 月 2 日 00 時 01 分～），軽度労作時呼吸困難，乾性咳嗽，体重減少，プロトロンビンによるアレルギー反応，真菌感染（両胸）（いずれも 2015 年 7 月 2 日～），誤嚥（2015 年 7 月 3 日 07 時 30 分～），十二指腸脂肪腫，呼吸不全，発疹，胸部血腫（半径 15 cm），高血糖，クレブシエラ・オキシトカ感染・左下腿潰瘍，黄色ブドウ球菌性左下腿潰瘍（いずれも 2015 年 7 月 3 日～），低血糖（2015 年 7 月 5 日 19 時 30 分～2015 年 7 月 6 日 02 時 00 分），気管支痙攣及び振戦譫妄（いずれも 2015 年 7 月 6 日～），徐脈（2015 年 7 月 7 日 05 時 15 分～07 時 15 分），低体温（2015 年 7 月 7 日 07 時 00 分～18 時 00 分），便秘及び酸塩基平衡障害（いずれも 2015 年 7 月 7 日～），甲状腺機能低下症（2015 年 7 月 10 日～），再挿管（2015 年 7 月 13 日～），敗血症性ショック（2015 年 7 月 14 日 05 時 14 分～），肺炎，腹水，重症全身浮腫，両側胸水，下葉浸潤，頻脈性不整脈，低血糖（いずれも 2015 年 7 月 14 日～）があった。

薬剤使用歴として高血圧に対するビソプロロール及び RAMIPRI（いずれも 2012 年～），膵機能不全に対する KREON（パンクレアチン）（2015 年 2 月 10 日～），心房細動に対するダビガトラン（2009 年～），慢性腎機能不全に対するフロセミド及びヒドロクロロチアジド（2012 年～）があった。他の既往歴は左第 3～6 肋骨及び右第 4～10 肋骨の連続骨折（2014 年 12 月）であった。

治験責任医師は，治験薬と心肺蘇生（初回及び 2 回目）及び呼吸不全との因果関係を「関連なし」と判断した。
当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬が心肺蘇生（初回及び 2 回目）及び呼吸不全と関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-39225BI。

変更履歴：
2015 年 7 月 20 日：追加情報を受領。試験，患者，事象，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 7 月 21 日：追加情報を受領。事象，因果関係，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.7 患者 ID 4700501

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術） ☐

本症例は 69 歳白人男性患者であり，出血（血行動態不安定を伴う持続的な失血）により，2014 年 10 月 31 日にノルウェーの治験実施施設（施設番号 47005）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は深部脳内・頭蓋内出血であった。
治験責任医師の追加コメント：右脳室

中止理由：2014 年 11 月 4 日の有害事象その他（2014 年 11 月 4 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 85.3 kg，身長 180 cm，血圧 250/100 mmHg，脈拍数 82 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 161 g/L，ヘマトクリット，赤血球数は不明であった。aPTT は不明であった。
患者は 2014 年 11 月 4 日に脳損傷により死亡した。投与開始日からの日数は 4 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は糖尿病，高血圧，虚血，ラクトース不耐性であり，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	Yes
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，シンバスタチン（～2014 年 11 月 4 日），メトホルミン（～2014 年 11 月 4 日），ビタミン D（特定不能）（～2014 年 11 月 4 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 10 月 27 日に投与を開始し，最終投与（150 mg 1 日 2 回）日時は 2014 年 10 月 30 日 21 時 00 分であっ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

た。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 14 時間であった。

2014 年 10 月 31 日（9 時 48 分／出血開始時間評価不能）から，血行動態不安定（深部脳内・頭蓋内出血）を伴う持続的な失血が認められた（出血分類：ISTH 基準：大出血，生命を脅かす出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2014 年 10 月 31 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 3，modified Rankin Scale スコアは重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2014 年 10 月 31 日 10 時 48 分～10 時 53 分，2 回目の投与は 2014 年 10 月 31 日 10 時 55 分～11 時 01 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（10 時 54 分）までに測定された aPTT 及び 2 回目の投与直後（11 時 28 分）の aPTT は不明で，治験薬投与 12 時間後の aPTT は不明であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与日時は 2014 年 10 月 31 日 10 時 48 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.			

“-“ = value not examinated or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
31 Oct 2014	10:08	Baseline	161	-	-	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 4 日間の入院（集中治療室での 5 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2014 年 11 月 4 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

VISIT 1	-999	31 Oct 2014	10:46	125.000	65.600	75.300	133.000	218.000
VISIT 2.2	-0:05	31 Oct 2014	10:54	33.700	28.600	33.300	11.000	1.000
VISIT 2.2	0:20	31 Oct 2014	11:28	35.100	28.200	34.200	11.000	1.000
VISIT 2.2	1:00	31 Oct 2014	12:00	36.000	27.900	34.800	11.200	1.000
VISIT 2.2	2:00	31 Oct 2014	13:20	35.900	28.200	34.100	11.300	1.000
VISIT 2.2	4:00	31 Oct 2014	15:30	35.000	28.800	33.000	10.800	1.000
VISIT 2.2	12:00	31 Oct 2014	23:00	44.400	31.800	38.300	14.100	9.110
VISIT 3	24:00	01 Nov 2014	11:00	86.000	46.500	56.200	84.700	97.200

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
31 Oct 2014	10:48	Not assessable	Not assessable
31 Oct 2014	11:01	Not assessable	Not assessable
01 Nov 2014	11:00	Not assessable	Not assessable
03 Nov 2014	10:31	Stopped,03 Nov 2014, 10:31	

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
BRAIN DAMAGE（脳損傷）	31 Oct 2014	04 Nov 2014	Severe	No	Yes	Fatal
ASPIRATION PNEUMONIA（誤嚥性肺炎）	03 Nov 2014	04 Nov 2014	Severe	No	No	Unknown
RENAL DISORDER（腎障害）	04 Nov 2014	04 Nov 2014	Severe	No	No	Unknown

誤嚥性肺炎に対して MERONEM（メロペネム）（2014 年 11 月 2 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2014-BI-53072BI：1321.3 試験に参加した施設番号 47005 の患者番号 4700501（69 歳男性患者）について，ノルウェーの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。

脳内出血（初回診断）の抑制剤として院内で 2014 年 10 月 31 日 10 時 48 分～11 時 01 分に治験薬を投与した。

2014 年 10 月 31 日 17 時 28 分，患者は重度の左脳損傷を発現し，死亡の転帰をとったため重篤と判断された。患者の入院日は 2014 年 10 月 31 日であった。患者は傾眠，semiparece，高血圧などの症状を呈し，血圧（BLPr）250/100 で，嘔吐を認めたため，吸引も行われた。患者は昏睡状態で，グラスゴー昏睡尺度スコア（GCS）は 3 であった。コンピュータ断層撮影（CT）が実施され，脳内（IC）出血（5x8 cm）が確認された。臨床検査値は，C 反応性蛋白（CRP）7，白血球 15.5，ブドウ糖 10.5，ヘモグロビン 16.1，血小板 295，クレアチニン（Kreat）86，推定糸球体濾過率（e-GFR）60 超であった。患者の意識は回復しなかった。その他の治療は，フェンタニルクエン酸塩，ミダゾラム，塩化ナトリウム，PANTOPRAZOLE SODIUM，セスキ水和物であり，集中治療室で人工呼吸器が使用された。患者は介護施設に移送され，2014 年 11 月 4 日 19 時 00 分，施設内で左脳損傷により死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡の時点で，治験薬の投与は継続されていた。

併用薬は以下のとおりであった。糖尿病に対する塩酸メトホルミン，高血圧に対するニフェジピン，カルベジロール，RAMIPRIL，高コレステロール血症に対するシンバスタチン。その他の合併症としてラクトース不耐性及び動脈障害があった。薬剤使用歴として動脈障害に対するワーファリン（ワルファリンカリウム），ダビガトラン及びクロピドグレル（クロピドグレル硫酸塩）があった。

治験責任医師は，治験薬と左脳損傷との因果関係を「関連なし」と判断した。死亡原因は明らかにプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）によって惹起された出血に関連しており，治験薬とは「関連なし」と判断された。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，左脳損傷が治験薬と関連している合理的可能性はないと判断した。

本症例は，自発症例 2014-BI-52471NO に関連している。2014-BI-52471NO には，当該患者を本試験に組み入れるに至った事象に関してあらゆる関連情報が記載されている。

変更履歴：
2014 年 11 月 6 日：追加情報を受領。患者，薬剤，事象，因果関係，疾患，臨床検査値，叙述を更新。
2014 年 11 月 12 日：追加情報を受領。被疑薬及び叙述を更新。
2014 年 11 月 17 日：症例情報，被疑薬，事象，叙述を更新。
2015 年 8 月 24 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。
2015 年 10 月 7 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 10 月 7 日：社内での更新。事象及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.8　患者 ID　1003501

Death（死亡）	Ischemic Stroke（虚血性脳卒中）	Myocardial Infarction（心筋梗塞）	Pulmonary Embolism（肺塞栓症）
X			X
Deep Vein Thrombosis（深部静脈血栓症）	Systemic Embolism（全身性塞栓症）	Serious Adverse Events（SAE）（重篤な有害事象）	Bleed（出血） / Surgery（手術）
X		X	X /

本症例は黒人／アフリカ系アメリカ人の 83 歳女性患者であり，出血（血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血，出血の種類：脳葉・脳内・頭蓋内出血）のため，2015 年 3 月 18 日に米国の治験実施施設（施設番号 10035）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 6 月 15 日の有害事象その他（2015 年 6 月 15 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 87.5 kg，身長 191 cm，血圧 120/54 mmHg，脈拍数 90 bpm であった。
ベースライン時点で，ヘモグロビン 126 g/L，ヘマトクリット 38.7，赤血球数 4.46×10^{12}/L であった。aPTT は不明であった。
患者は頭蓋内出血により 2015 年 6 月 15 日に死亡した。投与開始日からの日数は 89 日であった。患者は脳腫瘤により 2015 年 6 月 15 日に死亡した。投与開始日からの日数は 89 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は関節炎及び脳出血であった。また，既往歴は心房細動，白内障，坐骨神経痛であった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension（高血圧）	Yes	Coronary artery disease（冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism（全身性塞栓症の既往）	No
CHF（うっ血性心不全）	No	Prior stroke（脳卒中の既往）	No	Prior major bleed（大出血の既往）	No
Diabetes（糖尿病）	No	Prior TIA（一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer（活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は WELCHOL（COLESEVELAM HYDROCHLORIDE）（継続）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 4 月 5 日に投与を開始し，最終投与（150 mg 1 日 1 回）日は 2015 年 3 月 17 日であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 42 時間であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血（脳葉・脳内・頭蓋内出血）が認められた。出血は 2015 年 3 月 18 日に発現した（13 時 50 分／発現時間評価不能）（出血の分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 3 月 18 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 14，modified Rankin Scale スコアは重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2015 年 3 月 18 日 17 時 52 分～18 時 00 分，2 回目の投与は 2015 年 3 月 18 日 18 時 03 分～18 時 10 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（18 時 02 分）までに測定された aPTT は未報告で，2 回目の投与直後（18 時 20 分）の aPTT は 27.7 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は未報告であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 3 月 18 日 17 時 52 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
新鮮凍結血漿	2	250	mL	18 Mar 2015	15:03	
血小板	1	196	mL	19 Mar 2015	3:35	

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
18 Mar 2015	13:33	Additional	-	-	-	43.4
18 Mar 2015	15:46	Baseline	126	38.7	4.46	-
18 Mar 2015	18:20	10-30 min after	-	-	-	27.7
19 Mar 2015	3:17	24 hours after	115	35.7	4.08	-

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 4 日及び高度治療室 4 日）から 7 日後の 2015 年 3 月 25 日に患者は退院した。

ダビガトラン濃度及びバイオマーカー検査（中央検査施設）の結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	time							dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	18 Mar 2015	17:50	57.900	38.600	45.200	47.800	43.400
VISIT 2.2	-0:05	18 Mar 2015	18:02	35.000	29.300	31.700	11.300	1.000
VISIT 2.2	0:20	18 Mar 2015	18:20	35.800	29.300	32.400	11.500	1.000
VISIT 2.2	1:00	18 Mar 2015	19:30	36.100	28.800	30.200	11.600	1.000
VISIT 2.2	2:00	18 Mar 2015	20:35	34.200	29.000	29.900	11.400	1.000
VISIT 2.2	4:00	18 Mar 2015	22:30	34.600	28.800	30.200	11.600	1.000
VISIT 2.2	12:00	19 Mar 2015	5:00	35.400	28.300	30.200	11.600	1.000
VISIT 3	24:00	19 Mar 2015	16:30	36.600	30.200	78.800	40.000	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
ゲンタマイシン（2015 年 4 月 7 日～2015 年 4 月 7 日），アセトアミノフェン（2015 年 3 月 18 日～2015 年 3 月 19 日），ビサコジル（2015 年 3 月 18 日～），DOCUSATE/センナ（2015 年 3 月 18 日～），フェンタニル（2015 年 3 月 18 日～2015 年 3 月 25 日），オンダンセトロン（2015 年 3 月 18 日～2015 年 3 月 25 日），PANTOPRAZOLE（2015 年 3 月 18 日～2015 年 3 月 25 日），マンニットール（D-マンニトール）（2015 年 3 月 19 日～2015 年 3 月 19 日），ヘパリン（2015 年 3 月 19 日～2015 年 3 月 19 日），ロラゼパム（2015 年 4 月 20 日～2015 年 4 月 20 日），インスリンリスプロ（2015 年 4 月 9 日～2015 年 4 月 12 日），SIMETHICONE（2015 年 4 月 18 日～2015 年 4 月 22 日），レクサプロ（エスシタロプラムシュウ酸塩）(2015 年 4 月 9 日～)，MIRALAX（ポリエチレングリコール 3350）/00754501/（2015 年 4 月 9 日～2015 年 4 月 29 日），METOPROLOL SUCCINATE（2015 年 4 月 9 日～2015 年 4 月 18 日），リドカイン（2015 年 4 月 19 日～2015 年 4 月 19 日），マンニットール（D-マンニトール）（2015 年 3 月 18 日～2015 年 3 月 18 日），クエン酸マグネシウム（2015 年 3 月 22 日～2015 年 3 月 22 日），メトプロロール（2015 年 3 月 27 日～），硫酸マグネシウム（2015 年 3 月 19 日～2015 年 3 月 21 日），ヒドララジン（2015 年 3 月 18 日～2015 年 3 月 20 日），クエン酸マグネシウム（2015 年 3 月 22 日～2015 年 3 月 22 日），HYDROMORPHONE（2015 年 3 月 20 日～2015 年 3 月 20 日），ハロペリドール（2015 年 4 月 18 日～2015 年 4 月 18 日），ロサルタン（2015 年 4 月 9 日～），ALBUTEROl /00139501/（2015 年 4 月 18 日～ 2015 年 4 月 22 日），モルヒネ（2015 年 6 月 9 日～），フェンタニル（2015 年 6 月 6 日～ 2015 年 6 月 9 日）。

2015 年 3 月 19 日，インターベンショナルラジオロジーのため，ヘパリンによる抗凝固療法が開始された。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
18 Mar 2015	18:10	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
18 Mar 2015	18:10	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
18 Mar 2015	18:10	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
18 Mar 2015	19:10	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

18 Mar 2015	20:10	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
18 Mar 2015	22:30	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
19 Mar 2015	0:15	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
19 Mar 2015	5:30	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
19 Mar 2015	16:30	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
24 Mar 2015	15:10	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence

以下の複数の有害事象が発現した。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
ACUTE ENCEPHALOPATHY（急性脳症）	09 Apr 2015	14 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
URINARY TRACT INFECTION - E-COLI（尿路感染 - 大腸菌）	09 Apr 2015	14 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
SEIZURE（痙攣発作）	09 Apr 2015	14 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
BACTERIAL PNEUMONIA（細菌性肺炎）	18 Apr 2015	20 Apr 2015	Moderate	No	Yes	Recovered
LOWER EXTREMITY DVT（下肢深部静脈血栓症）	18 Apr 2015	22 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
LEFT TEMPORAL INTRACRANIAL HEMORRHAGIC [MASS]（左側頭部頭蓋内出血性［腫瘤］）	18 Apr 2015	15 Jun 2015	Severe	No	Yes	Fatal
ACUTE ENCEPHALOPATHY（急性脳症）	18 Apr 2015	22 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
ACUTE BILATERAL PULMONARY EMBOLI（急性両側肺塞栓症）	18 Apr 2015	22 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
LEFT TEMPORAL	18 Apr 2015	15 Jun 2015	Severe	No	Yes	Fatal

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

INTRACRANIAL [HEMORRHAGIC] MASS（左側頭部頭蓋内［出血性］腫瘤）						
ACUTE ENCEPHALOPATHY [SECONDARY TO UTI]（急性脳症［尿路感染に続発］）	26 Apr 2015	29 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
[ACUTE ENCEPHALOPATHY SECONDARY TO] UTI（急性脳症［尿路感染に続発］）	26 Apr 2015	29 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
ALTERED MENTAL STATUS（精神状態変化）	03 Jun 2015	09 Jun 2015	Severe	No	Yes	Sequelae

急性脳症，痙攣発作，急性脳症，急性脳症（尿路感染に続発），左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤に対してデカドロン（デキサメタゾン）/00016001/（2015 年 4 月 9 日～），尿路感染 - 大腸菌に対してゲンタマイシン（2015 年 4 月 9 日～），痙攣発作，急性脳症，急性脳症（尿路感染に続発），左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤に対してフェニトイン（2015 年 4 月 9 日～）が投与され，左側頭部頭蓋内出血性（腫瘤），左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤に対して頭部コンピュータ断層撮影（2015 年 4 月 21 日～），急性両側肺塞栓症に対して大静脈フィルター挿入（2015 年 4 月 21 日～）が実施され，左側頭部頭蓋内出血性（腫瘤），左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤に対してレベチラセタム（2015 年 3 月 18 日～），細菌性肺炎に対して CEFTIN（セフロキシム）/00454603/（2015 年 4 月 29 日～），細菌性肺炎に対してグアイフェネシン（2015 年 4 月 19 日～），急性脳症（尿路感染に続発）に対してロセフィン（セフトリアキソンナトリウム水和物）（2015 年 4 月 26 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS の叙述）からの情報（症例 ID 2015-BI-21762BI）：本症例の重篤性の基準は「死に至るもの」に変更された。

施設番号 10035 の患者番号 1003501 の 83 歳女性患者に関する情報を米国の治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められる又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ（BI 655075）5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬は 2015 年 3 月 18 日 17 時 52 分～18 時 10 分に投与された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 3 月 17 日，左脳出血を伴う脳血管発作が発現した。

2015 年 3 月 30 日，尿路感染（白血球 1+，白血球 10～25，多数の細菌）が認められた。患者は進行性黄斑メラニン減少症（progressive macular hypomelanosis）の既往歴及び左側頭部頭蓋内出血による入院歴があった。患者に薬物アレルギーの既往歴はなかった。

2015 年 4 月 9 日 11 時 29 分，急性脳症，痙攣発作，尿路感染 - 大腸菌が発現し（1 回目），これらの事象は入院に至ったため重篤と判断された。急性脳症の 1 回目の事象に対して，治療（詳細不明）が行われた。痙攣発作の治療として，ステロイド薬，ホスフェニトイン，フェニトイン 300 mg が経口投与された（2015 年 4 月 9 日～継続）。また，痙攣発作に対してデカドロン（デキサメタゾン）18 mg 経口投与，感染に対してセフトリアキソン 1 g 静脈内投与が行われた（2015 年 4 月 9 日～2015 年 4 月 29 日）。出血のため，LOVENOX（エノキサパリン）の投与は引き続き中断された。同日に実施された頭部 CT スキャンの結果，左側頭部の出血部位は縮小したものの引き続き認められ，左脳に広範な血管原性浮腫が認められた。血管原性浮腫の重症度及び持続性から，腫瘍が原因となっている可能性が示された。CT 検査では，左鉤による中脳の軽度圧迫（安定）もみられた。同日（2015 年 4 月 9 日），大腸菌による尿路感染に対して，ゲンタマイシン 80 mg が皮下投与された。患者の家族は外科的処置を希望せず，内科的管理の実施に同意した。脳波検査（EEG）の結果，左半球における背景活動の徐波化による異常が認められ，周期性一側性てんかん性活動がみられた。脳波検査で左側頭葉部に痙攣発作の所見が認められた。11 時 50 分，血糖値は 114 mg/dL（基準範囲：65～140）であった。同日 21 時 14 分，血糖値は 165 mg/dL と高値であった。血液学的検査の結果は基準範囲内であった。

同日（2015 年 4 月 9 日），精神状態の変化，錯乱，嚥下困難，喚語困難を伴う会話の変化，よだれ，脱力の進行及び悪化，機能的活動の悪化，並びに尿路感染のため，患者は亜急性期治療施設から救急治療部（ED）に移された。同日 05 時 03 分の体温は 96.8°F，呼吸数は 20.0 回/分であった。10 時 31 分の脈拍数は 72 bpm，血圧は 128/64 mmHg であった。21 時 30 分の酸素飽和度（室内気）は 96%であった。糸球体濾過率（GFR）は 72 mL/min/1.73 m^2（基準範囲：>60 mL/min/1.73 m^2）であった（測定日不明）。

脳核磁気共鳴画像（MRI）検査では，出血はみられたが，腫瘤はみられなかった。脳血管造影検査の結果，出血の原因として，血管性／動脈瘤性原因は除外された。患者は質問を理解しているようであったが，自分の考えを述べるのが困難であり，会話は不明瞭で，右眼は頻繁に痙攣していた。神経学的所見の要約は，表出性失語症の悪化を伴う錯乱の増加であり，本所見は尿路感染に続発した可能性があるが，脳卒中の新規発症の可能性も否定できなかった。心房細動は安定していた。プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）投与の詳細は不明であるが（退院時要約より），プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の投与は少なくとも再 MRI 検査のための追跡調査まで中断された。

2015 年 4 月 10 日 16 時 52 分，自己測定器により測定した血糖値は 188 mg/dL と高値であった。20 時 55 分，血糖値は 163 mg/dL と高値であった。2015 年 4 月 10 日にゲンタマイシンを投与する予定であった。

2015 年 4 月 11 日 05 時 58 分，臨床検査の結果，白血球数 13.39 × 1000/uL，高値（基準範囲：4.8～20.8），赤血球数 4.53 × 1000000/uL（基準範囲：4.2～5.4），ヘモグロビン 13.2 g/dL（基準範囲：12～16），ヘマトクリット 39.4%（基準範囲：37～47），平均赤血球容積（MCV）87.0 fL（基準範

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

囲：81～99），平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）29.1 pg（基準範囲：27～31），平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）33.5 g/dL（基準範囲：32～36），赤血球分布幅（RDW）14.8%，高値（基準範囲：11.5～14.5），血小板数 223 × 1000/uL（基準範囲：130～400）であった。同日に自己測定器により測定した血糖値は，08 時 02 分に 132 mg/dL，11 時 29 分に 122 mg/dL，17 時 44 分に 124 mg/dL，21 時 28 分に 130 mg/dL であった。

2015 年 4 月 12 日，頭部 CT 検査の結果，左側頭部・頭頂部に出血の進展がみられ，左側頭部・頭頂部の新生物が引き続き懸念された。顕著な血管原性浮腫及び圧排効果もみられた。06 時 54 分，臨床検査が実施された。07 時 30 分，血糖値は 166 mg/dL と高値であった。2015 年 4 月 14 日 16 時 00 分，患者は急性脳症，痙攣発作，尿路感染 - 大腸菌の 1 回目の事象から回復し，同日に退院した後，リハビリセンターへ移った。報告された診断名は，部分発作，左側頭部出血，高血圧に続発したと考えられる脳症であった。患者は退院し，デカドロン（デキサメタゾン）の漸減投与を受け，外来で神経学的検査による経過観察を受けた。入院中に痙攣発作はみられなかった。収縮期血圧は 120～130 mmHg であった。血圧降下薬は，メトプロロール 100 mg 1 日 1 回及びロサルタン 25 mg の投与が継続された。

2015 年 4 月 18 日，重度の左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤が発現した。本事象は医学的重要性と，死亡の転帰に至ったことから，重篤と判断された。左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤の治療（詳細不明）が行われた。同日，頭部 CT 及び MRI の実施が提案された。同日 21 時 59 分，脳 CT 検査の結果，頭蓋内に，癌の脳転移によると考えられる増強効果がみられた（原発巣の報告なし）。同日，細菌性肺炎，2 回目の急性脳症，急性両側肺塞栓症，下肢深部静脈血栓症（DVT）が発現した。細菌性肺炎は入院に至ったため，重篤と判断された。急性両側肺塞栓症及び下肢深部静脈血栓症は入院期間の延長に至ったため，重篤と判断された。2 回目の急性脳症は入院に至ったことと，医学的重要性から重篤と判断された。細菌性肺炎，2 回目の急性脳症，急性両側肺塞栓症に対して，治療（詳細不明）が行われた。下肢深部静脈血栓症（DVT）に対する治療は行われなかった。

2014 年 4 月 20 日，脳 MRI 検査の結果，原因として脳腫瘍が疑われた。同日（2014 年 4 月 20 日），細菌性肺炎は回復した。

患者は精神状態変化の悪化により，救急医療サービスによって搬送されたと報告された。両側の胸部 X 線検査及びドップラー試験が実施された。両側肺塞栓症のほか，膝窩静脈から腓腹静脈の右下肢閉塞性血栓が認められた。頭蓋内出血，下大静脈フィルター挿入（2015 年 4 月 22 日実施），細菌性肺炎，左側頭葉腫瘤のため，抗凝固療法は実施できなかった。

2015 年 4 月 22 日，下肢深部静脈血栓症（DVT），2 回目の急性脳症，急性両側肺塞栓症は回復した。

2015 年 4 月 26 日，尿路感染が発現し，入院に至ったことから重篤と判断された。18 時 06 分，尿路感染に続発して 3 回目の急性脳症が発現した。患者は浮動性めまいのため，治験実施医療機関へ搬送された。尿路感染に対して，抗生物質の静脈内投与が行われた。3 回目の急性脳症に対して，治療が行われた。2015 年 4 月 29 日，尿路感染は回復した。14 時 58 分，3 回目の急性脳症は回復した。

2015 年 6 月 2 日，リハビリ・介護施設で正常な状態にある患者が最後に確認された。2015 年 6 月 3 日，重度の精神状態変化により，同日入院した。CT 検査にて，左側頭葉部腫瘤及び浮腫が認められた。MRI 検査の結果，高グレードの多発性神経膠腫に関連する病変が認められた。精

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

神状態変化に対して治療は行われなかった。蘇生措置・挿管を希望しない旨が確認された。2015 年 6 月 9 日，患者は後遺症があるも精神状態変化から回復し，退院の上，ホスピスへ移った。

2015 年 6 月 15 日，患者は左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，心房細動に対する METOPROLOL SUCCINATE，コントロール不良の高血圧（158/89 mmHg，血圧のコントロール不良による浮動性めまいの発現あり）に対するロサルタンカリウム，TOPROL（METOPROLOL SUCCINATE）徐放剤，クロニジン塩酸塩，2015 年 3 月 27 日に発現したうつ病に対するレクサプロ（エスシタロプラムシュウ酸塩），緩下薬として MIRALAX（ポリエチレングリコール 3350），痙攣発作予防としてレベチラセタム，2015 年 3 月 27 日に発現した高脂血症及び高コレステロール（高コレステロール血症）に対して WELCHOL PACKET（COLESEVELAM HYDROCHLORIDE），痙攣発作に対する KEPPRA（レベチラセタム）が投与された。他の合併症は，左側頭部頭蓋内出血，失語症，嚥下障害，錯乱（いずれも 2015 年 3 月 17 日に発現），尿路感染（2015 年 3 月 30 日に発現），左側頭部腫瘤（2015 年 4 月 18 日に発現），坐骨神経痛，左膝関節置換術，白内障，関節炎であった。

薬歴には尿路感染に対する nitrofurantoin（2015 年 3 月 30 日投与開始）が含まれた。また，既往歴には進行性黄斑メラニン減少症（progressive macular hypomelanosis）及び脳血管発作が含まれた。

治験責任医師は，治験薬と左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤，細菌性肺炎，3 回の急性脳症，尿路感染 - 大腸菌，痙攣発作，下肢深部静脈血栓症，急性両側肺塞栓症，尿路感染，精神状態変化との因果関係はないと判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，左側頭部頭蓋内（出血性）腫瘤，細菌性肺炎，3 回の急性脳症，尿路感染 - 大腸菌，痙攣発作，下肢深部静脈血栓症，急性両側肺塞栓症，尿路感染，精神状態変化が治験薬と関連している合理的可能性はないと判定した。

本症例と関連する症例：2015-BI-15013BP（ベーリンガーインゲルハイム社症例 ID）

変更履歴：
2015 年 4 月 28 日：追加情報を受領。患者，事象，薬剤，因果関係，疾患，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 5 月 5 日：追加情報を受領。被疑薬及び叙述を更新。
2015 年 5 月 26 日：追加情報を受領。患者，被疑薬，薬剤，事象，因果関係，疾患，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 6 月 22 日：追加情報を受領。事象，被疑薬，因果関係，臨床検査値，患者，疾患，叙述を更新。
2015 年 6 月 27 日：追加情報を受領。事象，因果関係，叙述を更新。
2015 年 7 月 8 日：追加情報を受領。患者，事象，因果関係，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 8 月 5 日：追加情報を受領。被疑薬，事象，薬剤，叙述を更新。
2015 年 9 月 1 日：社内での更新（Version 8.0），照合確認により事象コードを修正。
2015 年 10 月 6 日：追加情報を受領。患者，事象，叙述を更新。
2015 年 10 月 21 日：患者，事象，臨床検査値，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.9 患者 ID 3530101

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術）

本症例は 69 歳白人男性患者であり，出血（持続的な失血［未確定］，血行動態安定，出血の種類：頭蓋内くも膜下出血）により，2015 年 2 月 7 日にアイルランドの治験実施施設（施設番号 35301）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 2 月 8 日の有害事象その他（2015 年 2 月 8 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 80.0 kg，身長不明，血圧 216/117 mmHg，脈拍数 101 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 166 g/L，ヘマトクリット 48，赤血球数 5.07 × 10^{12}/L であった。aPTT は 38 秒（基準範囲：25～35.5 秒）であった。
患者は 2015 年 2 月 8 日に脳浮腫により死亡した。投与開始日からの日数は 1 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は高脂血症であり，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，アロプリノール（継続），ドキサゾシン（継続），ビソプロロール（継続），ヒドロクロロチアジド（継続），スタチン系薬/00084401/（継続），マンニットール（D-マンニトール）（2015 年 2 月 6 日～），オルメサルタン（継続）であった。

心房細動の適応でダビガトランの投与を開始し（投与開始日は不明），2015 年 2 月 6 日 22 時 00 分に 110 mg 1 日 2 回の最終投与を行った。ダ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ビガトランの最終投与からイダルシズマブの初回投与までの時間は 4 時間であった。

2015 年 2 月 6 日（22 時 00 分／出血開始時間評価不能）から，持続的な失血（未確定）・血行動態安定（頭蓋内くも膜下出血）が認められた（出血分類：ISTH 基準：大出血，生命を脅かす出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
患者は本試験の A 群の基準を満たしたため，2015 年 2 月 7 日に試験に組み入れられた。関連する外傷の報告はなく，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 4，modified Rankin Scale スコアは重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2015 年 2 月 7 日 1 時 36 分～1 時 43 分，2 回目の投与は 2015 年 2 月 7 日 1 時 54 分～1 時 59 分に実施された。

初回投与から 2 回目の投与（時刻不明）までに測定された aPTT の値は不明であり，2 回目の投与直後（3 時 00 分）は 27.3 秒であった。投与 12 時間後の aPTT は 29.6 秒であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与は 2015 年 2 月 7 日 1 時 36 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

“-“ = value not examinated or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
06 Feb 2015	23:16	Additional	-	-	-	38
06 Feb 2015	23:16	Baseline	166	48	5.07	38
07 Feb 2015	3:00	10-30 min after	-	-	-	27.3
07 Feb 2015	15:10	12 hours after	-	-	-	29.6

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 1 日及び高度治療室 0 日）から 1 日後の 2015 年 2 月 8 日に患者は退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	07 Feb 2015	1:35	51.600	35.700	35.900	47.900	27.200
VISIT 2.2	-0:05	07 Feb 2015	1:52	35.600	29.500	27.000	11.400	1.000
VISIT 2.2	0:20	07 Feb 2015	2:09	36.400	28.600	24.700	12.000	1.000
VISIT 2.2	1:00	07 Feb 2015	3:09	35.600	28.700	27.700	11.800	1.000
VISIT 2.2	2:00	07 Feb 2015	3:59	35.700	31.600	27.800	11.700	1.000
VISIT 2.2	4:00	07 Feb 2015	5:59	34.800	29.600	30.400	12.100	1.000
VISIT 2.2	12:00	07 Feb 2015	13:59	34.300	29.800	29.700	11.600	1.000
VISIT 3	24:00	08 Feb 2015	1:59	36.000	29.500	30.300	10.900	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
07 Feb 2015	2:59	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
08 Feb 2015	1:59	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
08 Feb 2015	15:21	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
PROGRESS.BRAIN OEDEMA+RAISED INTRACRAN.PRESSURE（進行性脳浮腫 + 頭蓋内圧上昇）	07 Feb 2015	08 Feb 2015	Severe	No	Yes	Fatal

進行性脳浮腫及び頭蓋内圧上昇に対してマンニットール（D-マンニトール）（2015 年 2 月 6 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報（症例 ID 2015-BI-06889BI）：施設番号 35301 の患者番号 3530101 の 70 歳男性患者に関する情報をアイルランドの治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められた又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ［BI 655075］5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和作用を評価する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬は 2015 年 2 月 7 日 01 時 36 分～01 時 59 分に投与された。併用被疑薬と考えられるダビガトランの投与開始日は不明である。

2015 年 2 月 6 日 22 時 00 分～23 時 00 分に，患者は重度の頭痛及び虚脱を訴えた。患者は虚脱を呈して受診し，2015 年 2 月 6 日 23 時 16 分に入院となった。来院時，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は 38 秒（正常範囲：25～35.5 秒）と延長していた。

2015 年 2 月 7 日に進行性脳浮腫及び頭蓋内圧上昇が認められ，死亡に至る事象に該当したため重篤と判断された。本患者は大量出血群の患者であった。2015 年 2 月 7 日 00 時 40 分に脳コンピューター断層撮影（CT）を実施したところ，左側頭頭頂部に実質内出血（8 cm）がみられ，出血は脳室内及びくも膜下まで拡大し，浮腫腫瘤効果及び正中偏位（17 mm）もみられたほか，大脳鎌下ヘルニアが認められた（小脳扁桃ヘルニアはなし）との報告であった。

aPTT は治験薬投与後に 27.3 秒に短縮し，同日 15 時 10 分には正常範囲内であった。

同日 15 時 22 分に脳のフォローアップ CT を実施したところ，左側頭頭頂部の出血に変化はなかったが，脳室内出血が進行していたほか，右脳の水頭症の新規発現，新たなくも膜下出血部位の拡大及び 15 mm の正中偏位が確認された。この側頭頭頂部の出血の拡大が，水頭症，脳浮腫及び頭蓋内圧上昇を誘発した。これらの影響は，当初の頭蓋内出血の大きさに起因すると考えられた。

同日 16 時 13 分の aPTT は正常範囲内であった。このことから，ダビガトランの抗凝固作用は中和されたが，当初の出血が持続したことにより脳浮腫及び腫瘤効果が生じたことが示された。頭蓋内圧上昇の亢進によって低血圧となり，2015 年 2 月 7 日及び 2015 年 2 月 8 日に救命措置が必要となった。患者の家族に回復の見込みがないことが伝えられた。2015 年 2 月 8 日，家族は本事象に対する治療として行われていた生命維持措置（人工呼吸，血圧維持療法，ノルアドレナリン投与）を中止することを決定した。

2015 年 2 月 8 日 15 時 21 分，患者は進行性脳浮腫及び頭蓋内圧上昇により死亡した。集中治療室（ICU）のコンサルタントが市の検察医と本症例について協議した結果，死因が判明しているため剖検は不要との判断に至ったため，剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」と報告された。ダビガトランに対する措置は不明であったが，最終投与日は，投与に立ち会った患者の娘によると 2015 年 2 月 6 日 22 時 00 分であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

併用薬は報告されなかった。合併症は，コレステロール高値であった。治療歴は，痛風予防目的のアロプリノール，高血圧に対するドキサゾシン，ビソプロロール，ヒドロクロロチアジド及びオルメサルタン，並びにコレステロール高値に対するスタチン系薬（薬剤名は不明）であった。既往歴は，心房細動，高血圧，高脂血症及び虚血性心疾患であった。

治験責任医師は，進行性脳浮腫及び頭蓋内圧上昇と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。その他の原因として，広範囲にわたる左側頭頭頂部の出血が疑われた。

治験責任医師は，進行性脳浮腫及び頭蓋内圧上昇とダビガトランとの因果関係を「関連あり」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，進行性脳浮腫及び頭蓋内圧上昇が治験薬と関連している合理的な可能性はないと判断した。

また，当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，進行性脳浮腫及び頭蓋内圧上昇がダビガトランと関連している合理的な可能性があると判断した。

本患者のベーリンガーインゲルハイム社症例 ID：2015-BI-06888UK。

変更履歴：
2015 年 2 月 18 日：追加情報を受領。薬剤，疾患，被疑薬及び叙述を更新。
2015 年 6 月 17 日：社内での更新（Version 2.0），照合確認により事象を分割せず。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.10　患者 ID　6400515

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術）

本症例は 80 歳白人女性患者であり，重要臓器への出血あるも血行動態への影響なしの出血により，2015 年 7 月 1 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64005）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は深部脳内・頭蓋内出血であった。

中止理由：2015 年 7 月 4 日の有害事象その他（2015 年 7 月 4 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 64.0 kg，身長の報告なし，血圧 96/63 mmHg，脈拍数 64 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 137 g/L，ヘマトクリット 42，赤血球数 4.68×10^{12}/L であった。aPTT は 31 秒（基準範囲：25〜37 秒）であった。
患者は 2015 年 7 月 4 日に脳出血により死亡した。投与開始日からの日数は 3 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は脳出血，脂質異常症であった。また，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，フロセミド（フロセミド）/00032601/（継続），シラザプリル（シラザプリル水和物）（継続），PLENDIL（フェロジピン）（継続），ソタロール（継続），マグネシウム（継続）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2012 年 12 月 20 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 1 回）日時は 2015 年 6 月 30 日 19 時 30 分であっ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

た。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 17 時間であった。

血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血（深部脳内・頭蓋内出血）が認められた。出血は 2015 年 7 月 1 日に発現した（／発現時間評価不能）（出血の分類：ISTH 基準：大出血，生命を脅かす出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 7 月 1 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術は不要であった。強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 5，modified Rankin Scale スコアは重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2015 年 7 月 1 日 12 時 28 分～12 時 32 分，2 回目の投与は 2015 年 7 月 1 日 12 時 44 分～12 時 48 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（12 時 42 分）までに測定された aPTT は 25 秒，2 回目の投与直後（13 時 10 分）の aPTT は 28 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 28 秒であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 7 月 1 日 12 時 28 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
01 Jul 2015	12:20	Baseline	137	42	4.68	31
01 Jul 2015	12:42	Between vials	-	-	-	25
01 Jul 2015	13:10	10-30 min after	-	-	-	28
01 Jul 2015	23:10	12 hours after	-	-	-	28
02 Jul 2015	12:45	24 hours after	140	42	4.72	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 2 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 7 月 3 日に退院した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	01 Jul 2015	12:20	54.900	40.100	38.200	42.600	35.600
VISIT 2.2	-0:05	01 Jul 2015	12:42	35.500	32.700	27.000	11.900	1.000
VISIT 2.2	0:20	01 Jul 2015	13:10	34.500	32.600	30.000	11.700	1.000
VISIT 2.2	1:00	01 Jul 2015	13:55	34.300	33.300	30.000	11.700	1.000
VISIT 2.2	2:00	01 Jul 2015	15:10	34.000	33.200	30.100	11.600	1.000
VISIT 2.2	4:00	01 Jul 2015	16:30	39.200	32.100	34.500	12.800	1.000
VISIT 2.2	12:00	01 Jul 2015	22:52	33.700	32.900	30.900	11.600	1.000
VISIT 3	24:00	02 Jul 2015	12:45	33.800	31.300	32.000	10.900	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。モルヒネ（2015 年 7 月 1 日～2015 年 7 月 3 日），ミダゾラム（ミダゾラム）（2015 年 7 月 2 日～2015 年 7 月 2 日），ブスコパン（ブチルスコポラミン臭化物）（2015 年 7 月 3 日～2015 年 7 月 3 日）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
01 Jul 2015	13:55	Not assessable	
01 Jul 2015	15:10	Not assessable	
01 Jul 2015	16:30	Not assessable	
01 Jul 2015	22:52	Not assessable	Not assessable

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
EXASERBATION OF CEREBRAL BLEED WITH MIDLINE SHIFT（正中線偏位を伴う脳出血の増悪）	04 Jul 2015	04 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-36503BI：1321.3 試験に参加した施設番号 64005 の患者番号 6400515（80 歳女性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 7 月 1 日 12 時 28 分～2015 年 7 月 1 日 12 時 48 分に治験薬を投与した。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2015 年 7 月 4 日，患者は正中線偏位を伴う重度の脳出血増悪（増悪）を発現し，死の転帰をとったため重篤と判断された。患者は大規模な急性脳内出血及び意識レベルの低下で入院したとの報告であった。来院時に挿管が行われ，プロポフォール（プロポフォール）が静脈内投与された。抜管時，リバプール・パスウェイ（末期患者のためのリバプール・ケア・パスウェイ）が用いられた。リバプール療法として，モルヒネ 1～2 mg が必要時投与（PRN）され，ミダゾラム（ミダゾラム）（PRN）及びブスコパン（ブチルスコポラミン臭化物）（PRN）が静脈ルートにより投与された。出血を抑制できる可能性を期待して治験薬も投与されたが，患者は回復しなかった。同日，8 時 30 分，患者は正中線偏位を伴う脳出血の増悪の事象により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬は報告されなかった。随伴疾患として正中線偏位を伴う脳出血（2015 年 7 月 1 日～），心房細動（2012 年 12 月 19 日～），高血圧及び脂質異常症があった。薬剤使用歴として心房細動（AF）に対するダビガトランがあった。

治験責任医師は，治験薬と正中線偏位を伴う脳出血の増悪の事象との因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，正中線偏位を伴う脳出血の増悪の事象と治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-35543AU。

変更履歴：
2015 年 7 月 7 日：社内での更新，関連症例の修正，叙述の更新
2015 年 8 月 14 日：追跡情報を受領。事象を発現した患者，事象，投薬及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.11 患者 ID 6400215

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed Surgery （出血） 手術） X

本症例は 68 歳ハワイ人／太平洋諸島人男性患者であり，出血（血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血）により，2015 年 5 月 12 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64002）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は脳葉内・頭蓋内出血であった。
治験責任医師のその他のコメント：右側頭骨鱗部及び頭頂骨の頭蓋骨骨折の CT 所見あり

中止理由：2015 年 5 月 20 日の有害事象その他（2015 年 5 月 20 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 113.0 kg，身長 180 cm，血圧 145/75 mmHg，脈拍数 70 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 149 g/L，ヘマトクリット 44，赤血球数 4.77×10^{12}/L であった。aPTT は 45 秒（基準範囲：25～37 秒）であった。
患者は 2015 年 5 月 20 日に意識低下により死亡した。投与開始日からの日数は 8 日であった。患者は肺臓炎により 2015 年 5 月 20 日に死亡した。投与開始日からの日数は 8 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は心房細動，慢性閉塞性肺疾患，脳出血，閉塞性睡眠時無呼吸症候群，肺高血圧症，呼吸系ガス交換障害，頭蓋骨骨折であり，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，チオトロピウム臭化物（～2015 年 5 月 16 日），SERETIDE（サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

エステル）（～2015 年 5 月 12 日），アスピリン/00002701/（～2015 年 5 月 11 日），サルブタモール硫酸塩（～2015 年 5 月 16 日），シラザプリル（～2015 年 5 月 19 日），アロプリノール（～2015 年 5 月 16 日），ジルチアゼム（～2015 年 5 月 12 日），アトルバスタチン（～2015 年 5 月 15 日），及びフロセミド（～2015 年 5 月 17 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 12 月 15 日に投与を開始し，最終投与（150 mg 1 日 2 回）日は 2015 年 5 月 12 日であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 16 時間であった。

2015 年 5 月 12 日（12 時 00 分／出血開始時間評価不能）から，血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血（脳葉内・頭蓋内出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 5 月 12 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷が報告され，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 9，modified Rankin Scale スコアは重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2015 年 5 月 12 日 16 時 16 分～16 時 17 分，2 回目の投与は 2015 年 5 月 12 日 16 時 23 分～16 時 26 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（16 時 18 分）までに測定された aPTT は 34 秒，2 回目の投与直後（16 時 35 分）の aPTT は 33 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 35 秒であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 5 月 12 日 16 時 16 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
12 May 2015	15:58	Baseline	149	44	4.77	45
12 May 2015	16:18	Between vials	-	-	-	34
12 May 2015	16:35	10-30 min after	-	-	-	33
13 May 2015	4:18	12 hours after	-	-	-	35
13 May 2015	16:26	24 hours after	150	46	4.88	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 8 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 6 日間を含む）の末，2015 年 5 月 20 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	12 May 2015	15:58	65.200	39.200	45.200	55.200	34.100
VISIT 2.2	-0:05	12 May 2015	16:18	39.200	32.400	27.900	11.400	1.000
VISIT 2.2	0:20	12 May 2015	16:35	39.000	32.600	28.000	11.500	1.000
VISIT 2.2	1:00	12 May 2015	17:26	40.000	32.900	29.100	12.100	1.000
VISIT 2.2	2:00	12 May 2015	18:33	38.700	32.200	28.300	11.400	1.000
VISIT 2.2	4:00	12 May 2015	20:33	39.100	32.600	29.000	11.500	1.000
VISIT 2.2	12:00	13 May 2015	4:18	38.900	32.500	28.900	11.400	1.000
VISIT 3	24:00	13 May 2015	16:26	40.200	31.700	30.200	12.500	2.480

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
セフロキシム（2015 年 5 月 12 日～2015 年 5 月 15 日），ミダゾラム（2015 年 5 月 12 日～2015 年 5 月 14 日），モルヒネ（2015 年 5 月 12 日～2015 年 5 月 20 日），ロラゼパム（2015 年 5 月 12 日～2015 年 5 月 12 日），オンダンセトロン（2015 年 5 月 12 日～2015 年 5 月 12 日），ビタミン K（詳細不明）（2015 年 5 月 12 日～2015 年 5 月 12 日），SEVREDOL（モルヒネ硫酸塩）（2015 年 5 月 15 日～2015 年 5 月 15 日），イプラトロピウム臭化物（2015 年 5 月 14 日～2015 年 5 月 19 日）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
12 May 2015	17:26	Not assessable	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
12 May 2015	20:33	Not assessable	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
13 May 2015	16:15	Not assessable	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
14 May 2015	9:22	Not assessable	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
15 May 2015	12:39	Worsened	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
DETERIORATION IN LEVEL OF CONSCIOUSNESS（意識レベルの低下）	14 May 2015	20 May 2015	Severe	No	Yes	Fatal
PNEUMONITIS（肺臓炎）	14 May 2015	20 May 2015	Severe	No	Yes	Fatal
INTERMITTANT EXACERBATION OF ATRIAL FIBRILLATION（心房細動の断続的な悪化）	14 May 2015	20 May 2015	Moderate	No	No	Unknown
FLUID OVERLOAD（水分過負荷）	15 May 2015	20 May 2015	Moderate	No	No	Unknown
HAEMATURIA（血尿）	18 May 2015	18 May 2015	Mild	No	No	Recovered
DEHYDRATION（脱水）	18 May 2015	20 May 2015	Moderate	No	No	Unknown

水分過負荷に対してフロセミド，肺臓炎に対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2015 年 5 月 14 日～）及びゲンタマイシン（2015 年 5 月 15 日～），心房細動の断続的な悪化に対してジゴキシン（2015 年 5 月 15 日～），肺臓炎に対してメトロニダゾール（2015 年 5 月 19 日～），NILSTAT（ナイスタチン）/00036501/（2015 年 5 月 19 日～），及びスコポラミン（2015 年 5 月 20 日～），脱水に対して一般栄養剤（2015 年 5 月 18 日～）及びブドウ糖（2015 年 5 月 18 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-26050BI：1321.3 試験に参加した施設番号 64002 の患者番号 6400215（69 歳男性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 5 月 12 日 16 時 16 分～16 時 26 分に治験薬を投与した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 5 月 12 日，患者は痙攣発作により，舌を噛んだ状態で（若干の出血あり）倒れこんでいるところをレストランで発見され，入院した。同日，入院時のグラスゴー昏睡尺度（GCS）スコアは 9 と低かったため，頭部 CT 検査が実施された。右側頭部に広範囲の脳実質内急性出血，並びに右側頭部及び頭頂部頭蓋骨骨折が認められた。これらは治験薬投与開始前に発現したと報告された。脳出血は外傷性であり，その上部に骨折がみられた。損傷が発生した経緯は不明であり，患者は状況を説明できなかった。出血は悪化していると報告された。入院中，GCS スコアは 8～14 の範囲内を変動した。患者は暴行されたことを思い出すことができた。暴行が頭蓋骨骨折と左手骨折の原因と疑われた。

2015 年 5 月 12 日，移動式胸部 X 線検査にて心拡大及び 2004 年 2 月 3 日の CT 検査で確認された慢性閉塞性肺疾患に関連する肺動脈性肺高血圧症（可能性）が認められた。

2015 年 5 月 14 日，意識レベルの重度の低下が認められた。本事象は入院期間の延長，顕著な障害に続いて，死亡の転帰に至ったことから重篤と判断された。同日，肺臓炎が発現した。本事象は障害及び死亡の転帰に至ったことから重篤と判断された。肺臓炎は意識レベル低下の合併症として発現したと報告された。肺臓炎はベースライン時点で悪化していた。入院時に呼吸障害がみられ，おそらく誤嚥と意識レベルの低下がみられた。入院から 2 日後，呼吸窮迫がみられるようになり，誤嚥性肺炎が疑われた。抗生物質の投与が開始され，培養検査が行われた。2015 年 5 月 14 日，移動式胸部 X 線検査にて新たに両側肺底部に胸水が認められた。2015 年 5 月 15 日，呼吸器ウイルス検査の結果，サイトメガロウイルス陽性であった。同日，喀痰のグラム染色にて，グラム陽性球菌の中等度増殖，中等度の数のグラム陰性桿菌，散在したグラム陰性球菌がみられ，培養検査では，大腸菌の大量増殖及びインフルエンザ菌の中等度増殖がみられた。患者の状態は安定しており，自宅に近い病院に転院可能と考えられた。転院後，肺炎と頭蓋内出血の臨床的管理が継続された。2015 年 5 月 14 日から 2015 年 5 月 15 日にかけての夜間に，GCS スコアが 2 点悪化した。2015 年 5 月 15 日，頭部 CT 検査が再度実施され，右側頭葉実質内出血の増大とともに，周辺浮腫の顕著な増大及び 14 mm の鉤ヘルニアを伴う正中線偏位のほか，初期水頭症を示すと考えられる右側頭角のサイズの増大が認められた。肺臓炎に対する治療が行われた。意識レベルの低下に対する治療は行われなかった。神経学的観点から，再度状態の悪化がみられ，顕著な呼吸窮迫を伴う誤嚥性肺炎が発現した。抗生物質の静脈内投与（IV）及び経鼻胃管（NG）栄養法が行われたが，悪化は持続し，酸素飽和度（室内気）は 60%に低下し，呼吸仕事量の増加及び譫妄の悪化が認められた。

2015 年 5 月 20 日 00 時 00 分，呼吸が停止し，モルヒネの皮下（S/C）投与及び皮下ラインからのスコポラミンの投与が行われた。スタッフにより経鼻胃管栄養法が中止された。患者は昏睡に陥り，同日 01 時 45 分に肺臓炎により死亡した。同日 01 時 45 分以降，生命の徴候はみられなかった。検査にて，瞳孔の固定及び散大がみられ，心音・呼吸音は聴取されず，頚動脈波は触知されなかった。死亡の性質が暴行によるものであったことを考慮すると，検死が行われるケースになると考えられた。死因は，第一にベースライン時に認められた脳出血に伴う意識レベル低下の進行であり，これは治験薬の有効性の欠如とは関連がないと考えられた。治験責任医師は，敗血症と誤嚥性肺炎も意識レベル低下の合併症であると報告した。剖検が実施された（日付不明）。

併用薬には心房細動に対するダビガトランが含まれた。合併症として右側頭葉実質内急性出血（2015 年 5 月 12 日～），右側頭部及び頭頂部頭蓋骨骨折，慢性閉塞性肺疾患（COPD）- 重度の拘束性疾患，閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）（持続的気道陽圧［CPAP］にて治療中），軽度右室機能

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

障害を伴う肺高血圧症，左手骨折があった。

治験責任医師は，肺臓炎及び意識レベルの低下と治験薬との因果関係はないと判断した。意識レベルの低下のほかの原因として，ベースライン時の病態の持続的悪化が考えられた。敗血症及び誤嚥性肺炎（肺臓炎として報告）も意識レベル低下の合併症であり，治験薬とは明らかに関連がなかった。誤嚥は，暴行による頭蓋内出血に続発した GCS スコアが低下し，嚥下機能が障害されたためであった。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，意識レベルの低下及び肺臓炎が治験薬と関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-25609AU。

変更履歴：
2015 年 5 月 21 日：追加情報を受領。患者，事象，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 5 月 27 日：追加情報を受領。叙述を更新。
2015 年 6 月 30 日：追加情報を受領。患者，事象，叙述を更新。
2015 年 7 月 10 日：追加情報を受領。患者，事象，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.12 患者 ID 3100201

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed（出血） X　Surgery（手術） ☐

本症例は 84 歳白人女性患者であり，出血（血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血）により，2015 年 2 月 13 日にオランダの治験実施施設（施設番号 31002）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は深部脳内・頭蓋内出血であった。

中止理由：2015 年 4 月 3 日の有害事象その他（2015 年 4 月 3 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 70.0 kg，身長 168 cm，血圧 135/85 mmHg，脈拍数 63 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 127.29617 g/L，ヘマトクリット 39 で，赤血球数は不明であった。aPTT は 34.5 秒（基準範囲：23.3～30.1 秒）であった。
患者は 2015 年 4 月 3 日に頭蓋内出血により死亡した。投与開始日からの日数は 49 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は心房細動及び甲状腺機能低下症であった。既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	Yes
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，EMCOR（ビソプロロール）（継続）及び THYRAX（レボチロキシン）/00068001/（継続）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2015 年 2 月 6 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 2 月 13 日 08 時 00 分であった。
ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 8 時間であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 2 月 13 日（出血開始時間評価不能）から，血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血（深部脳内・頭蓋内出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，生命を脅かす出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 2 月 13 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 13 で，modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 2 月 13 日 16 時 17 分～16 時 27 分，2 回目の投与は 2015 年 2 月 13 日 16 時 35 分～16 時 50 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（時間不明）までに測定された aPTT は不明で，2 回目の投与直後（17 時 05 分）の aPTT は 19.9 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 20.1 秒であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 2 月 13 日 16 時 17 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

"-" = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
13 Feb 2015	13:25	Baseline	127.	39	-	34.5
13 Feb 2015	17:05	10-30 min after	-	-	-	19.9
14 Feb 2015	5:45	12 hours after	-	-	-	20.1
14 Feb 2015	17:45	24 hours after	120.	37	4	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

VISIT 1	-999	13 Feb 2015	16:10	99.800	51.900	41.300	86.400	118.000
VISIT 2.2	-0:05	13 Feb 2015	16:30	36.400	29.400	26.200	12.100	1.000
VISIT 2.2	0:20	13 Feb 2015	16:55	36.800	29.900	26.600	12.100	1.000
VISIT 2.2	1:00	13 Feb 2015	17:45	36.900	29.100	26.800	11.800	1.000
VISIT 2.2	2:00	13 Feb 2015	19:45	35.700	29.500	25.900	11.700	1.000
VISIT 2.2	4:00	13 Feb 2015	21:45	35.800	29.500	22.500	11.800	1.000
VISIT 2.2	12:00	14 Feb 2015	5:45	35.400	28.900	25.900	11.700	1.000
VISIT 3	24:00	14 Feb 2015	17:45	35.500	30.700	26.000	12.300	2.090

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。FRAXIPARIN（NADROPARIN）/00889603/（2015 年 2 月 17 日～）。

2015 年 2 月 17 日，FRAXIPARIN（NADROPARIN）による抗凝固療法が再開された。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
13 Feb 2015	18:18	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
14 Feb 2015	15:00	Stopped,14 Feb 2015, 13:04	

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
WORSENING APHASIA（失語症悪化）	13 Feb 2015	03 Apr 2015	Moderate	No	No	Unknown
FEVER（発熱）	14 Feb 2015	15 Feb 2015	Mild	No	No	Recovered
ANISOCORIA（瞳孔不同症）	16 Feb 2015	17 Feb 2015	Moderate	No	No	Recovered
NECK PAIN（頚部痛）	16 Feb 2015	03 Apr 2015	Moderate	No	No	Unknown
HEADACHE（頭痛）	16 Feb 2015	03 Apr 2015	Mild	No	No	Unknown
URINARY TRACT INFECTION（尿路感染）	21 Feb 2015	03 Apr 2015	Mild	No	No	Unknown
DELIRIUM（譫妄）	21 Feb 2015	23 Feb 2015	Mild	No	No	Recovered

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

INTRACRANIAL BLEEDING（頭蓋内出血）	01 Mar 2015	03 Apr 2015	Severe	No	Yes	Fatal

尿路感染に対して NITROFURANTOIN（2015 年 2 月 21 日～），譫妄に対してハロペリドール（2015 年 2 月 21 日～），頭痛及び頚部痛に対してトラマドール（2015 年 2 月 17 日～），頚部痛及び頭痛に対してパラセタモール（2015 年 2 月 17 日～）頚部痛及び頭痛に対してジクロフェナク（2015 年 2 月 16 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-35914BI：1321.3 試験に参加した施設番号 31002 の患者番号 3100201（84 歳女性患者）について，オランダの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬の投与日は不明であった。有害事象は治験薬の投与終了後に発現した。

死亡の約 1.5 週間前の 2015 年 3 月末に，重度の頭蓋内出血が発現した。本事象は死亡の転帰に至り，本事象に対する治療は行われなかった。本事象は治験実施計画書に規定された重要な有害事象であった。2015 年 4 月 3 日，患者は頭蓋内出血により死亡した。剖検に関する情報は報告されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬と合併症は報告されなかった。

治験責任医師は，治験薬と頭蓋内出血との因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と頭蓋内出血が関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-08347NL。

変更履歴：
2015 年 7 月 2 日：追加情報を受領。患者，事象，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.13 患者 ID 6400207

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術）

本症例は 77 歳白人男性患者であり，出血（血行動態不安定を伴う持続的失血）により，2014 年 12 月 14 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64002）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は心膜内出血であった。
治験責任医師のその他のコメント：A 型大動脈解離の上縦隔への破裂

中止理由：2014 年 12 月 15 日の有害事象その他（2014 年 12 月 15 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 70.0 kg，身長 180 cm，血圧 111/70 mmHg，脈拍数 128 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 102 g/L，ヘマトクリット 31，赤血球数 3.6×10^{12}/L であった。aPTT は 70 秒（基準範囲：25～37 秒）であった。
患者は 2014 年 12 月 15 日に頭蓋内出血により死亡した。投与開始日からの日数は 1 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は大動脈拡張，大動脈解離，大動脈弁逆流症，食道逆流，心嚢液貯留，リウマチ性多発筋痛，傾眠であり，既往歴は胆嚢切除であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬はビソプロロール（～2014 年 12 月 14 日）及びオメプラゾール（～2014 年 12 月 15 日）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 9 月 30 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2014 年 12 月 14 日 08 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 13 時間であった。

2014 年 12 月 14 日（17 時 30 分／出血開始時間評価不能）から，血行動態不安定を伴う持続的失血（心膜内出血）が認められた。（出血分類 : ISTH 基準：大出血，生命を脅かす出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2014 年 12 月 14 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与が必要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2014 年 12 月 14 日 20 時 47 分～20 時 51 分，2 回目の投与は 2014 年 12 月 14 日 21 時 02 分～21 時 06 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（21 時 02 分）までに測定された aPTT は 46 秒，2 回目の投与直後（21 時 31 分）の aPTT は 42 秒，治験薬投与 12 間後の aPTT は 37 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2014 年 12 月 14 日 20 時 47 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
トラネキサム酸	1	2000	mg	14 Dec 2014	21:16	
循環血液増量剤	1	500	mL	14 Dec 2014	21:51	PLASMALYTE 148（複合電解質注射液）
トラネキサム酸	1	500	mg	14 Dec 2014	22:01	
赤血球濃厚液	1	267	mL	15 Dec 2014	0:49	
赤血球濃厚液	1	284	mL	15 Dec 2014	2:30	
新鮮凍結血漿	1	245	mL	15 Dec 2014	2:55	
新鮮凍結血漿	1	236	mL	15 Dec 2014	2:55	
赤血球濃厚液	1	235	mL	15 Dec 2014	3:14	
血小板	1	334	mL	15 Dec 2014	3:46	
新鮮凍結血漿	1	242	mL	15 Dec 2014	3:48	
新鮮凍結血漿	1	243	mL	15 Dec 2014	3:52	
血小板	1	324	mL	15 Dec 2014	3:57	
トラネキサム酸	1	1500	mg	15 Dec 2014	4:17	

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

クリオプレピシテート	1	97	mL	15 Dec 2014	4:21	
新鮮凍結血漿	1	242	mL	15 Dec 2014	4:21	
新鮮凍結血漿	1	242	mL	15 Dec 2014	4:24	
クリオプレピシテート	1	92	mL	15 Dec 2014	4:25	
血小板	1	326	mL	15 Dec 2014	4:28	
血小板	1	322	mL	15 Dec 2014	4:30	
赤血球濃厚液	1	266	mL	15 Dec 2014	4:44	
赤血球濃厚液	1	254	mL	15 Dec 2014	4:48	
クリオプレピシテート	1	100	mL	15 Dec 2014	5:32	
新鮮凍結血漿	1	241	mL	15 Dec 2014	5:36	
新鮮凍結血漿	1	250	mL	15 Dec 2014	5:37	
クリオプレピシテート	1	97	mL	15 Dec 2014	5:46	
新鮮凍結血漿	1	240	mL	15 Dec 2014	5:49	
新鮮凍結血漿	1	239	mL	15 Dec 2014	5:50	
全血	1	1112	mL	15 Dec 2014	6:12	回収式自己血

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
14 Dec 2014	20:35	Baseline	102	31	3.6	70
14 Dec 2014	21:02	Between vials	-	-	-	46
14 Dec 2014	21:31	10-30 min after	-	-	-	42
15 Dec 2014	9:45	12 hours after	-	-	-	37

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 1 日間の入院（集中治療室での 1 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2014 年 12 月 15 日に退院した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	14 Dec 2014	20:35	83.000	44.900	63.000	77.300	70.900
VISIT 2.2	-0:05	14 Dec 2014	21:02	38.100	29.100	41.500	11.500	1.000
VISIT 2.2	0:20	14 Dec 2014	21:32	36.400	28.900	43.000	11.600	1.000
VISIT 2.2	1:00	14 Dec 2014	21:58	38.800	29.700	42.500	11.600	1.000
VISIT 2.2	2:00	14 Dec 2014	22:56	47.600	.	.	.	1.000
VISIT 2.2	4:00	15 Dec 2014	1:05	45.600	.	.	.	1.000
VISIT 2.2	12:00	15 Dec 2014	9:45	40.500	30.000	37.900	13.200	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
アスピリン/00002701/（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 14 日），パラセタモール（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 14 日），モルヒネ（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 14 日），ニトログリセリン（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 15 日），ドパミン（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 15 日），ノルアドレナリン/00127501/（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 15 日），アドレナリン/00003901/（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 15 日），ミルリノン（2014 年 12 月 15 日～2014 年 12 月 15 日），生理食塩液/00075401/（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 15 日），プロポフォール（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 15 日），ACTRAPID/00646001/（インスリン/00646001/）（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 15 日），塩化カリウム（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 15 日），セファゾリン（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 15 日），硫酸マグネシウム（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 15 日），アミオダロン（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 15 日），ヘパリン（2014 年 12 月 14 日～2014 年 12 月 15 日）。

2014 年 12 月 14 日，患者はヘパリンによる抗凝固療法を再開した。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
15 Dec 2014	9:45	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
15 Dec 2014	14:30	Worsened	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

RIGHT INTRAPARENCHYMAL AND EXTRA AXIAL HAEMORRHAGE（右脳実質内及び脳実質外出血）	15 Dec 2014	15 Dec 2014	Severe	No	Yes	Fatal

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2014-BI-60790BI：1321.3 試験に参加した施設番号 64002 の患者番号 6400207（77 歳男性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2010 年 5 月 5 日に実施された心エコー像は，左房（LA）及び左室（LV）拡大，大動脈基部上行大動脈拡張（45 mm），中等度左室肥大，左室収縮機能は全体として妥当，乱流に加えて，拡張期心雑音の原因として軽度から中等度の大動脈弁逆流症がみられるが大動脈弁の 3 つの弁尖の肥厚はなかった。軽度の左室拡大（62 mm）がみられた。駆出率は 76%で，その他の検査結果に異常はみられなかった。同日，患者は軽度から中等度の大動脈弁逆流症及びコントロールされている高血圧と診断された。身体的診察では，拡張期心雑音が顕著で，大動脈部で最も大きかった。

2014 年 9 月，心房細動と診断された。被疑薬と考えられたプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）は心房細動に対して 2014 年 9 月 8 日～2014 年 12 月 14 日に投与された。また，高血圧に対してビソプロロールフマル酸塩（投与開始日不明）が投与された。ビソプロロールフマル酸塩も被疑薬と考えられた。

2014 年 12 月 14 日 20 時 47 分～21 時 06 分に治験薬を投与した。

2014 年 12 月 14 日，患者は胸痛と浮動性めまいが突然発現し，来院した。CT スキャンの結果，大動脈基部から右総大腿動脈及び右内腸骨動脈にかけて A 型解離が認められた。心嚢液も認められたため，患者は解離修復術（21 時 00 分～06 時 45 分）のため直ちに手術室に運ばれた。ベースライン時に実施された近赤外分光法（NIRS）では両側ともに 50 であった。左の計測値は最大で 31%に低下し，右の計測値は最大で 42%に低下した。バイパス後は，左が右より常に低く，二酸化炭素（CO2）に対して平均動脈圧を上昇させる，あるいは大腿部カニューレ挿入及び大動脈に逆行性血流を加える追加処置では改善しなかった。集中治療室への入室後，神経学的評価では改善はみられなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2014 年 12 月 15 日，右脳実質内及び脳実質外出血が認められ，死亡の転帰に至った。本事象に対する治療は行われなかった。解離の進展を評価するため，脳 CT（非造影）検査及び頚動脈血管造影が実施され，大量の右脳実質内及び脳実質外出血が認められた。広範囲に圧排効果がみられ，くも膜下に大量の急性出血がみられた。頭蓋内内頚動脈（ICA）及びウィリス動脈輪が造影されず，左脳及び小脳全体，並びにおそらく脳幹に広範囲の虚血性変化がみられた。頭蓋内椎骨動脈にはわずかな血流がみられるのみであった。

2014 年 12 月 15 日 19 時 05 分，患者は右脳実質内及び脳実質外出血により死亡した。剖検は実施されなかった。

右脳実質内及び脳実質外出血について，治験薬及びプラザキサの投与状況は「該当せず」であった。ビソプロロールフマル酸塩の投与状況は報告されなかった。

併用薬は，胃食道逆流性疾患に対するオメプラゾールがあった。合併症として大動脈基部拡張（2010 年 8 月 8 日～），軽度から中等度の大動脈弁逆流症（2010 年 8 月 8 日～）（原因不明，大動脈基部拡張が認められた CT スキャンにより確認），高血圧症があった。患者は助言された範囲内の量でアルコールを摂取しており，非喫煙者であった。薬剤使用歴としてリウマチ性多発筋痛（PMR）に対する PREDNISONE（2014 年 1 月～）があった。

治験責任医師は，治験薬と右脳実質内及び脳実質外出血との因果関係はないと判断した。患者はダビガトランによる抗凝固療法を実施中に，大規模な大動脈解離を発症したと報告された。本事象はこの病態の周知の合併症であり，翌日に実施された脳血管造影では広範囲の解離がみられた。大動脈解離は治験薬投与開始前に診断された。翌日に脳死と診断されたが，脳死は術中に発生した可能性が高かった。

治験責任医師は，プラザキサ及びビソプロロールフマル酸塩は右脳実質内及び脳実質外出血と因果関係があると判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，右脳実質内及び脳実質外出血が治験薬と関連している合理的可能性はないと判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，右脳実質内及び脳実質外出血がプラザキサと関連している合理的可能性があると判断した。

当局報告時で，ベーリンガーインゲルハイム社は，右脳実質内及び脳実質外出血がビソプロロールフマル酸塩と関連している合理的可能性があると判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2014-BI-60534AU。

変更履歴：
2015 年 4 月 29 日：追加情報を受領。治験薬，薬剤，因果関係，疾患，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 5 月 4 日：患者，事象，因果関係，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 8 月 11 日：社内での更新（Version 3.0），照合確認により治験実施計画書に準拠し，事象を修正。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.14　患者 ID　1005301

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術） ☐

本症例は 80 歳白人男性患者であり，出血（血行動態不安定を伴う持続的失血）により，2014 年 10 月 2 日に米国の治験実施施設（施設番号 10053）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は上部消化管出血であった。

中止理由：2014 年 11 月 14 日の有害事象その他（2014 年 11 月 14 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 66.0 kg，身長 160 cm，血圧 77/25 mmHg，脈拍数 91 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 72 g/L，ヘマトクリット 21.8，赤血球数 2.43 × 10^{12}/L であった。aPTT は 70.4 秒（基準範囲：21～33 秒）であった。
患者は 2014 年 11 月 14 日にパーキンソン病の増悪により死亡した。投与開始日からの日数は 43 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は良性前立腺肥大症，パーキンソン病，情動反応，胃炎，出血性貧血，高コレステロール血症，血液量減少性ショック，骨粗鬆症，腎不全，尿失禁，ビタミン B12 欠乏であり，既往歴は陳旧性心筋梗塞及び前立腺癌であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	Yes	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，アスピリン/00002701/（2014 年 9 月 18 日～2014 年 10 月 8 日），IMDUR（一硝酸イソソルビド）（2014 年 9 月 18 日～），メトプロロール酒石酸塩（2014 年 9 月 18 日～），リシノプリル／ヒドロクロロチアジド（～2014 年 10 月 8 日），プラバスタチン（継続），FLOMAX（タムスロシン）/00889901/（継続），フィナステリド（継続），オキシブチニン塩酸塩（継続），ビタミン B12（継続），ロラゼパム（継続），ニ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

トログリセリン（2014 年 9 月 17 日～）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 9 月 18 日に投与を開始し，最終投与（150 mg 1 日 2 回）日時は 2014 年 10 月 1 日 20 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 13 時間であった。

2014 年 10 月 2 日（05 時 00 分／出血開始時間評価不能）から血行動態不安定を伴う持続的失血（消化管出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：小出血，GUSTO 基準：中等度）。
2014 年 10 月 2 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2014 年 10 月 2 日 08 時 44 分～08 時 46 分，2 回目の投与は 2014 年 10 月 2 日 08 時 52 分～08 時 55 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（時間不明）までに測定された aPTT は不明で，2 回目の投与直後（09 時 06 分）の aPTT は 29.6 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 28.7 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2014 年 10 月 2 日 08 時 44 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1		-	02 Oct 2014	5:50	他の施設で投与，投与量不明
赤血球濃厚液	1	350	mL	02 Oct 2014	10:00	
新鮮凍結血漿	1	341	mL	02 Oct 2014	16:15	
新鮮凍結血漿	1	300	mL	02 Oct 2014	16:44	
新鮮凍結血漿	1	300	mL	02 Oct 2014	19:30	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
02 Oct 2014	8:37	Baseline	72	21.8	2.43	70.4
02 Oct 2014	9:06	10-30 min after	-	-	-	29.6
02 Oct 2014	20:28	12 hours after	-	-	-	28.7
03 Oct 2014	8:53	24 hours after	94	27.7	3.12	-

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 6 日間の入院（集中治療室での 4 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2014 年 10 月 8 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	02 Oct 2014	8:35	247.000	103.000	90.600	220.000	484.000
VISIT 2.2	-0:05	02 Oct 2014	8:48	40.300	29.800	33.600	12.400	1.000
VISIT 2.2	0:20	02 Oct 2014	9:06	41.000	29.600	30.200	11.800	1.000
VISIT 2.2	1:00	02 Oct 2014	9:40	41.500	29.800	26.400	11.600	1.000
VISIT 2.2	2:00	02 Oct 2014	10:54	38.900	29.500	29.600	11.900	1.000
VISIT 2.2	4:00	02 Oct 2014	13:10	49.300	29.500	29.400	13.600	1.000
VISIT 2.2	12:00	02 Oct 2014	20:28	40.500	28.900	32.100	12.700	1.020
VISIT 3	24:00	03 Oct 2014	8:53	55.100	35.400	42.300	40.000	34.900

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。ビタミン K（詳細不明）（2014 年 10 月 2 日～2014 年 10 月 2 日），PANTOPRAZOLE（2014 年 10 月 2 日～2014 年 10 月 8 日），塩化ナトリウム（2014 年 10 月 2 日～2014 年 10 月 8 日），PROTONIX（PANTOPRAZOLE）/01263204/（2014 年 10 月 8 日～），NORCO（HYDROCODONE BITARTRATE/アセトアミノフェン）（2014 年 10 月 3 日～2014 年 10 月 4 日），モルヒネ（2014 年 10 月 2 日～2014 年 10 月 2 日），塩化カリウム（2014 年 10 月 5 日～2014 年 10 月 5 日），ラシックス（フロセミド）/00032601/（2014 年 10 月 5 日～2014 年 10 月 5 日），イブプロフェン（2014 年 10 月 5 日～2014 年 10 月 5 日），アスピリン/00002701/（2014 年 10 月 2 日～2014 年 10 月 2 日），グルコン酸第一鉄（2014 年 10 月 31 日～），レメロン（ミルタザピン）（2014 年 10 月 31 日～）。

2014 年 10 月 2 日，アスピリンによる抗凝固療法が再開された。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
02 Oct 2014	9:30	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
02 Oct 2014	10:55	Not assessable	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically unstable

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

02 Oct 2014	13:12	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically unstable
02 Oct 2014	15:05	Not assessable	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically unstable
02 Oct 2014	20:30	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically unstable
03 Oct 2014	9:00	Stopped,02 Oct 2014, 0:00	

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
CHEST PAIN（胸痛）	02 Oct 2014	02 Oct 2014	Mild	No	No	Recovered
PNEUMONIA（肺炎）	03 Oct 2014	14 Oct 2014	Mild	No	No	Recovered
ABRASIONS/SHEARING INJURIES TO UPPER BACK（上背部の擦過傷・裂傷）	03 Oct 2014	14 Nov 2014	Mild	No	No	Unknown
HYPOMAGNESIA（低マグネシウム血症）	03 Oct 2014	14 Nov 2014	Mild	No	No	Unknown
ABRASIONS/SHEARING INJURY TO RIGHT KNEE（右膝の擦過傷・裂傷）	03 Oct 2014	14 Nov 2014	Mild	No	No	Unknown
RIGHT HIP PAIN（右股関節痛）	09 Oct 2014	14 Nov 2014	Mild	No	No	Unknown
INSOMNIA（不眠症）	09 Oct 2014	14 Nov 2014	Mild	No	No	Unknown
WORSENING OF PARKINSON'S DISEASE（パーキンソン病の悪化）	28 Oct 2014	14 Nov 2014	Mild	No	Yes	Fatal
PEDAL EDEMA（足部浮腫）	29 Oct 2014	14 Nov 2014	Mild	No	No	Unknown
CONSTIPATION（便秘）	31 Oct 2014	14 Nov 2014	Mild	No	No	Unknown
ELBOW PAIN（肘部痛）	31 Oct 2014	14 Nov 2014	Mild	No	No	Unknown
MUSCLE WEAKNESS（筋力低下）	31 Oct 2014	14 Nov 2014	Mild	No	No	Unknown

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

PANCYTOPENIA（汎血球減少症）	31 Oct 2014	14 Nov 2014	Mild	No	No	Unknown

肺炎に対して LEVAQUIN（レボフロキサシン）（2014 年 10 月 7 日～），肺炎に対してセフェピム（2014 年 10 月 4 日～），肺炎に対してレボフロキサシン（2014 年 10 月 4 日～），低マグネシウム血症に対して硫酸マグネシウム（2014 年 10 月 3 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2014-BI-56805BI：1321.3 試験に参加した施設番号 10053 の患者番号 1005301（81 歳男性患者）について，米国の治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2014 年 10 月 2 日 08 時 44 分～08 時 55 分に治験薬を投与した。

2014 年 10 月 28 日，パーキンソン病の増悪が認められた。本事象は死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。自宅で過ごした数週間のうちの最期の数日に患者は自宅でホスピスケアを受けた。パーキンソン病の増悪に対する治療は行われなかった。2014 年 11 月 14 日，患者はパーキンソン病の増悪及びその合併症により自宅で死亡した。2014 年 11 月 24 日 16 時 00 分，患者が死亡したと患者の息子は述べた。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬は，狭心症に対する IMDUR（一硝酸イソソルビド）及びニトログリセリン，高血圧に対するメトプロロール酒石酸塩，高コレステロール血症に対するプラバスタチン，良性前立腺肥大症に対する FLOMAX（タムスロシン）及びフィナステリド，尿失禁に対する DITROPAN（オキシブチニン）徐放製剤，ビタミン B12 欠乏に対するビタミン B12，急性情動反応に対するロラゼパム，胃食道逆流性疾患に対する PROTONIX（PANTOPRAZOLE）であった。他の合併症は，パーキンソン病，前立腺癌（11 年前の 2003 年～），心房細動（2014 年 9 月～），胃炎，腎不全病期 II，骨粗鬆症，急性失血性貧血（2014 年 10 月 7 日～），血液量減少性ショック（2014 年 10 月 7 日～），うっ血性心不全，冠動脈疾患であった。

薬剤使用歴として心臓の健康（心疾患）のためのアスピリン，高血圧に対するリシノプリル／ヒドロクロロチアジド，心房細動に対するプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）（2014 年 9 月～），消化管出血に対するビタミン K，肺炎の急性増悪に対する LEVAQUIN（レボフロキサシン），レボフロキサシン，セフェピム，胃食道逆流性疾患に対する PANTOPRAZOLE，適応症不明の塩化ナトリウム，NORCO

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（HYDROCODONE BITARTRATE/アセトアミノフェン），モルヒネ，硫酸マグネシウム，塩化カリウム，ラシックス（フロセミド），イブプロフェンが含まれた。他の既往歴には脳卒中及び陳旧性心筋梗塞が含まれた。

治験責任医師は，治験薬とパーキンソン病の増悪との因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬とパーキンソン病の増悪が関連している合理的可能性はないと判断した。

患者はプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の投与を受けており，顕性出血のため入院が必要となった。自発症例の2014-BI-48037BP 参照。

変更履歴：
2014 年 12 月 11 日：追加情報を受領。被疑薬，事象，疾患，叙述を更新。
2015 年 3 月 18 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.15 患者 ID 3200401

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術）

本症例は 60 歳白人男性患者であり，出血（血行動態不安定を伴う持続的失血）により，2015 年 5 月 5 日にベルギーの治験実施施設（施設番号 32004）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は上部消化管出血であった。

中止理由：2015 年 5 月 7 日のその他。

組入れ時点で，体重 70.0 kg，身長 165 cm，血圧 65/34 mmHg，脈拍数 64 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 56 g/L，ヘマトクリット 16.6，赤血球数 2×10^{12}/L であった。aPTT は 200.00001 秒（基準範囲：21.7～33.9 秒）であった。

ベースライン時に報告された合併症は慢性腎不全，慢性閉塞性肺疾患（COPD），虚血性心筋症，発作性心房細動であり，既往歴は潰瘍性大腸炎及び再発心室性頻脈であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	No	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，PANTOMED（PANTOPRAZOLE）/01263204/（2015 年 5 月 4 日～），CARDIOASPIRINE（アセチルサリチル酸）（～2015 年 5 月 5 日），レボチロキシンナトリウム（継続），SIPRALEXA（エスシタロプラムシュウ酸塩）（継続），XANAX（アルプラゾラム）（継続），ZOCOR（シンバスタチン）（～2015 年 5 月 5 日），スピリーバ（チオトロピウム）（継続）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で投与を開始し（投与開始日不明），最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 5 月 4 日 15 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 10 時間であった。

2015 年 5 月 4 日（19 時 00 分／出血開始時間評価不能）から血行動態不安定を伴う持続的失血（消化管出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，生命を脅かす出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 5 月 5 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術は不要であったが，強心薬の投与が必要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 5 月 5 日 01 時 11 分～01 時 20 分，2 回目の投与は 2015 年 5 月 5 日 01 時 31 分～01 時 36 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（01 時 30 分）までに測定された aPTT は 51.4 秒，2 回目の投与直後（01 時 56 分）の aPTT は 51.3 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 67 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 5 月 5 日 01 時 11 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	2	450	mL	05 May 2015	1:30	
新鮮凍結血漿	4	450	mL	05 May 2015	1:30	
その他	4	20	mL	06 May 2015	10:00	CONFIDEX（ヒトプロトロンビン複合体製剤）500 IU FLAC，第 II・VII・IX・X 因子及びプロテイン S・C
赤血球濃厚液	2	450	mL	06 May 2015	15:35	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
05 May 2015	1:05	Baseline	56	16.6	2	200.0
05 May 2015	1:30	Between vials	-	-	-	51.4
05 May 2015	1:56	10-30 min after	-	-	-	51.3
05 May 2015	5:57	Additional	71	20.2	2.5	-
05 May 2015	13:36	12 hours after	-	-	-	67
06 May 2015	2:03	24 hours after	69	20.2	2.4	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 15 日間の入院（集中治療室での 16 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 5 月 20 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	05 May 2015	1:05	.	133.000	283.000	251.000	955.000
VISIT 2.2	-0:05	05 May 2015	1:30	40.900	28.600	57.200	12.300	3.270
VISIT 2.2	0:20	05 May 2015	1:56	42.100	27.900	62.100	12.300	2.260
VISIT 2.2	1:00	05 May 2015	2:36	40.900	29.200	66.000	11.600	2.090
VISIT 2.2	2:00	05 May 2015	3:36	39.800	29.400	59.800	11.800	1.520
VISIT 2.2	4:00	05 May 2015	5:36	44.800	30.600	50.500	13.300	4.090
VISIT 2.2	12:00	05 May 2015	13:36	149.000	68.300	110.000	122.000	225.000
VISIT 3	24:00	06 May 2015	2:03	185.000	75.100	131.000	166.000	272.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。ドブタミン（2015 年 5 月 5 日～），ロルメタゼパム（2015 年 5 月 5 日～），ゼストリル（リシノプリル）（2015 年 5 月 5 日～2015 年 5 月 5 日），ラシックス（フロセミド）/00032601/（2015 年 5 月 6 日～），パラセタモール（2015 年 5 月 5 日～），モルヒネ（2015 年 5 月 6 日～）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
05 May 2015	2:36	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
05 May 2015	3:36	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
05 May 2015	5:36	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
05 May 2015	7:36	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
05 May 2015	13:36	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

06 May 2015	1:36	Stopped,05 May 2015, 14:00	

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
MELENA REBLEEDING（メレナ再出血）	06 May 2015	06 May 2015	Moderate	No	Yes	Recovered

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-25130BI：1321.3 試験に参加した施設番号 32004 の患者番号 3200401（60 歳男性患者）について，ベルギーの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 5 月 5 日 01 時 01 分～01 時 30 分に治験薬を投与した。プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）は 2014 年 10 月～2015 年 5 月 4 日に投与された。

2015 年 5 月 6 日 10 時 00 分（午前），メレナ及び中等度の再出血が認められた。本事象は入院期間の延長に至ったため重篤と判断された。再出血は治験実施計画書に規定された重要な有害事象であった。慢性腎不全が過去数カ月に悪化したと報告された。また，重度の心不全が認められており，腎不全悪化の原因となっていた。さらに，患者は完全に治療を遵守していたと報告された。これらの二つの要因によって，血中ダビガトラン濃度が高くなった。 治験薬の初回投与では，血中の全量のダビガトランを中和するには不十分であった。初回投与後の臨床検査の結果は，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が> 200 から 54～85 へ低下し，トロンビン時間が> 200 から変化がなく依然として> 200 であった。Hemoclot 検査は陽性> 400，ROTEM（rotational thromboelastometry）の結果，凝固因子欠乏はなかった。初回投与後，メレナは 24 時間以内に消失した。30 時間後，カテーテル部位に再出血がみられ，2015 年 5 月 6 日 10 時 00 分に，新鮮凍結血漿及び PPSB（Prothrombin-Proconvertin-Stuart Factor-Antihemophilic Factor B）が投与されたが，メレナを伴う消化管の再出血が認められた。メレナは 2015 年 5 月 6 日 12 時 00 分（午前）に回復した。再出血は 2015 年 5 月 7 日 18 時 00 分に回復した。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。治験薬の投与状況は報告されなかった。

併用薬は報告されなかった。合併症として慢性腎不全及び重度の心不全があった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

治験責任医師は，治験薬とメレナ及び再出血との因果関係を「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，治験デザインとメレナ及び再出血との因果関係を「関連あり」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬とメレナ及び再出血が関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-24071BL 及び 2015-BI-24964BL。

変更履歴：
2015 年 5 月 29 日：関連情報。患者は治験薬の投与を 2 回受け，2 つの患者 ID があるという情報を OPU は送信した。症例を相互に関連づけた。
2015 年 8 月 7 日：社内での更新（Version 2.0），事象コード分割せず。
2015 年 9 月 15 日：追加情報を受領。被疑薬，事象，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.16 患者 ID 3400601

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術）

本症例は 73 歳白人男性患者であり，出血（持続的失血・血行動態安定）により，2014 年 10 月 7 日にスペインの治験実施施設（施設番号 34006）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は消化管出血，下部不明及び上部不明であった。

中止理由：2014 年 11 月 6 日の有害事象その他（2014 年 11 月 6 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 70.0 kg，身長 170 cm，血圧 136/76 mmHg，脈拍数 85 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 92 g/L，ヘマトクリット 30.7，赤血球数 3.3×10^{12}/L であった。aPTT は 86.2 秒（基準範囲：27～39 秒）であった。
患者は 2014 年 11 月 6 日にうっ血性心不全により死亡した。投与開始日からの日数は 30 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は鉄欠乏性貧血，C 型肝炎，肥大型閉塞性心筋症，メレナ，腎疾患であり，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，アミトリプチリン（継続），シクロスポリン（継続），ジアゼパム（～2014 年 11 月 7 日），フェンタニル/00174601/（2014 年 10 月 3 日～），インスリン（継続），パントプラゾール（～2014 年 10 月 11 日），パラセタモール（継続），カンデサルタン（～2014 年 10 月 1 日），ニフェジピン（2014 年 10 月 6 日～），葉酸（2014 年 10 月 6 日～），鉄（2014 年 10 月 6 日～），モルヒネ（2014 年 10 月 2 日～2014 年 10 月 3 日），METAMIZOLE/06276702/（2014 年 10 月 1 日～2014 年 10 月 6 日），SEGURIL（フロセミド）（2014 年 10 月 3 日～2014 年 10 月 7 日），

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ALIPZA（ピタバスタチン）（～2014 年 10 月 1 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2013 年 4 月 30 日に投与を開始し，最終投与（150 mg 1 日 2 回）日時は 2014 年 10 月 7 日 12 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 3 時間であった。

持続的失血・血行動態安定（消化管出血，下部不明及び上部不明）（／出血開始時間評価不能）が認められた（発現日不明）。（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：中等度）。
2014 年 10 月 7 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは測定されておらず，modified Rankin Scale スコアは中等度・重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2014 年 10 月 7 日 15 時 14 分～15 時 20 分，2 回目の投与は 2014 年 10 月 7 日 15 時 24 分～15 時 30 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（15 時 22 分）までに測定された aPTT は 30.5 秒，2 回目の投与直後（15 時 50 分）の aPTT は不明で，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 60.5 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2014 年 10 月 7 日 15 時 14 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
新鮮凍結血漿	2	200	mL	10 Oct 2014	.	
赤血球濃厚液	2	250	mL	13 Oct 2014	.	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
07 Oct 2014	15:00	Baseline	92	30.7	3.3	86.2
07 Oct 2014	15:22	Between vials	-	-	-	30.5
08 Oct 2014	3:30	12 hours after	-	-	-	60.5
08 Oct 2014	14:25	24 hours after	85	28.4	3.09	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者は 10 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2014 年 10 月 17 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	07 Oct 2014	15:00	297.000	98.500	101.000	195.000	525.000
VISIT 2.2	-0:05	07 Oct 2014	15:22	37.300	29.100	34.100	10.900	1.880
VISIT 2.2	0:20	07 Oct 2014	15:50	38.000	27.600	33.200	11.200	1.390
VISIT 2.2	1:00	07 Oct 2014	16:30	39.000	28.800	31.800	10.600	1.000
VISIT 2.2	2:00	07 Oct 2014	17:30	38.000	29.300	34.200	10.500	1.000
VISIT 2.2	4:00	07 Oct 2014	19:30	41.100	29.100	33.600	10.400	1.000
VISIT 2.2	12:00	08 Oct 2014	3:30	154.000	63.100	68.600	106.000	226.000
VISIT 3	24:00	08 Oct 2014	14:25	217.000	82.300	71.300	200.000	348.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。オメプラゾール/00661201/（2014 年 10 月 11 日～2014 年 11 月 2 日），ビタミン K（詳細不明）（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 15 日），ドキサゾシン（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 16 日），カンデサルタン（2014 年 11 月 3 日～），ALIPZA（ピタバスタチン）（2014 年 10 月 17 日～），クレキサン（エノキサパリンナトリウム）（2014 年 10 月 15 日～）。

2014 年 10 月 15 日，クレキサン（エノキサパリンナトリウム）による抗凝固療法が再開された。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
07 Oct 2014	16:30	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically stable
07 Oct 2014	17:30	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
07 Oct 2014	19:30	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
07 Oct 2014	21:30	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
08 Oct 2014	3:30	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
08 Oct 2014	14:20	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
13 Oct 2014	12:00	Reduced	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
03 Nov 2014	12:00	Stopped	

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
PERIANAL PAIN（肛門周囲痛）	07 Oct 2014	07 Oct 2014	Severe	No	No	Recovered
SLEEPINESS（眠気）	07 Oct 2014	08 Oct 2014	Mild	No	No	Recovered
PEPTIC ESOPHAGITIS（消化性食道炎）	07 Oct 2014	03 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
PETECHIAL HEMORRHAGIC GASTRITIS（点状出血を伴う胃炎）	07 Oct 2014	03 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
RIGHT FOOT PAIN（右足痛）	08 Oct 2014	13 Oct 2014	Mild	No	No	Recovered
RIGHT FOOT INFECTION（右足感染）	11 Oct 2014	22 Oct 2014	Mild	No	No	Recovered
FEVER（発熱）	11 Oct 2014	14 Oct 2014	Mild	No	No	Recovered
TACHYCARDIA（頻脈）	13 Oct 2014	15 Oct 2014	Mild	No	No	Recovered
ANXIOUS（不安）	13 Oct 2014	15 Oct 2014	Mild	No	No	Recovered
ASTHENIA（無力症）	03 Nov 2014	03 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
ANXIOUS（不安）	03 Nov 2014	03 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
SLEEPINESS（眠気）	03 Nov 2014	03 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
CONGESTIVE HEART FAILURE（うっ血性心不全）	06 Nov 2014	06 Nov 2014	Severe	No	Yes	Fatal

肛門周囲痛に対して POLARAMINE（DEXCHLORPHENIRAMINE）（2014 年 10 月 7 日～），右足感染に対して AMOXICILLIN SODIUM（2014 年 10 月 11 日～），不安に対してハロペリドール（2014 年 10 月 11 日～），頻脈に対してジゴキシン（2014 年 10 月 13 日～），右足感染に対してリネゾリド（2014 年 10 月 13 日～），右足感染に対してピペラシリン・タゾバクタム（2014 年 10 月 14 日～），右足感染に対してセフジトレン（2014 年 10 月 15 日～），頻脈に対してアミオダロン/00133102/（2014 年 10 月 14 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2014-BI-53977BI：1321.3 試験に参加した施設番号 34006 の患者番号 3400601（74 歳男性患者）について，スペインの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

患者は 2014 年 10 月 7 日，本治験に組み入れられる前にダビガトランの投与を受けた。治験薬は消化管出血のため 2014 年 10 月 7 日 15 時 14 分～15 時 30 分まで投与された。患者は非常に良い反応を示した。

治験実施計画書に従って評価が行われ，患者は 2014 年 11 月 3 日に来院（第 5 回）した。

2014 年 11 月 6 日，うっ血性心不全が認められた。本事象は死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。同日，うっ血性心不全に対して，地域の病院で抗生物質（薬剤名不明）及び利尿薬（薬剤名不明）が投与された。

2014 年 11 月 10 日，患者が 2014 年 11 月 6 日 18 時 00 分に地域の病院でうっ血性心不全により死亡した旨を，患者の妻が電話で治験責任医師に報告した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，2 型糖尿病に対する NOVOMIX（インスリンアスパルト）及び ALIPZA（ピタバスタチン）（20 年前に投与開始），動脈性高血圧（HTA）に対するニフェジピン及びカンデサルタン，術後疼痛に対するフェンタニル及びパラセタモール，肝移植後の治療のための SANDIMMUN NEORAL（シクロスポリン），心房細動（FA）に対するクレキサン（エノキサパリンナトリウム），神経障害性疼痛に対するアミトリプチリン，貧血に対する葉酸及び FERRO SANOL（FERROUS GLYCINE SULFATE），並びに感染に対する抗生物質（2014 年 11 月 6 日）があった。他の合併症として，高血圧，心筋肥大，慢性 C 型肝炎，鉄欠乏性貧血，慢性腎疾患があった。

薬剤使用歴として抗血栓薬としてのダビガトラン，HTA に対する SEGURIL（フロセミド），ドキサゾシン及びバルサルタンの 3 剤，胃保護のためのパントプラゾール及びオメプラゾール，疼痛のためのモルヒネ及び METAMIZOLE，夜間の落ち着きのなさに対するハロペリドール，感染に対するアモキシシリン，ピペラシリン・タゾバクタム，セフジトレン及びリネゾリド，頻脈に対するジゴキシン及びアミオダロン，凝固障害回復のためのビタミン K があった。他の既往歴として第 5 趾及び第 3 趾切断（2007 年）及び第 5 趾切断（2011 年）があった。

治験責任医師は，治験薬とうっ血性心不全の因果関係を「関連なし」と判断した。本事象のほかの原因として，ベースライン時の病態が考えられた。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬とうっ血性心不全が関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2014-BI-48258ES。

変更履歴：
2014 年 11 月 27 日：追加情報を受領。症例情報，患者，薬剤，事象，疾患，叙述を更新。
2015 年 1 月 29 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.17 患者 ID 6400218

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed Surgery （出血） （手術） X ☐

本症例は 94 歳白人女性患者であり，出血（血行動態不安定を伴う持続的失血）により，2015 年 6 月 22 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64002）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は消化管出血（下部不明及び上部不明）であった。
治験責任医師のその他のコメント：下部消化管が疑われるが CT により確定できず

中止理由：2015 年 7 月 8 日の有害事象その他（2015 年 7 月 8 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 48.8 kg，身長不明，血圧 80/50 mmHg，脈拍数 115 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 46 g/L，ヘマトクリット 15，赤血球数 1.48×10^{12}/L であった。aPTT は 52 秒（基準範囲：25～37 秒）であった。
患者は 2015 年 7 月 8 日にうっ血性心不全増悪により死亡した。投与開始日からの日数は 16 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は甲状腺機能低下症，特発性血小板減少症，腎機能障害であり，既往歴は頚動脈内膜剥離術，胆嚢切除，結腸癌，人工股関節全置換であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension（高血圧）	Yes	Coronary artery disease（冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism（全身性塞栓症の既往）	No
CHF（うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke（脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed（大出血の既往）	No
Diabetes（糖尿病）	No	Prior TIA（一過性脳虚血発作の既往）	Yes	Active cancer（活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，センナ含有 COLOXYL（docusate sodium/センナ）（継続），PANTOPRAZOLE（継続），アセトアミノフェン（継続），トラマドール（継続），トリアゾラム（継続），カンデサルタン（～2015 年 6 月 22 日），フロセミド（継続），FLUOXETINE（継続）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2015 年 6 月 15 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 6 月 22 日 08 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 10 時間であった。

2015 年 6 月 19 日（出血開始時間評価不能）から，血行動態不安定を伴う持続的失血（消化管出血，下部不明及び上部不明）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，生命を脅かす出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 6 月 22 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 6 月 22 日 17 時 58 分～17 時 59 分，2 回目の投与は 2015 年 6 月 22 日 18 時 11 分～18 時 12 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（18 時 08 分）までに測定された aPTT は 35 秒，2 回目の投与直後（18 時 24 分）の aPTT は 33 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 33 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 6 月 22 日 17 時 58 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1	264	mL	22 Jun 2015	16:45	
赤血球濃厚液	1	290	mL	22 Jun 2015	17:40	
赤血球濃厚液	1	276	mL	22 Jun 2015	18:50	
赤血球濃厚液	1	275	mL	22 Jun 2015	20:30	

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
22 Jun 2015	16:45	Baseline	46	15	1.48	52
22 Jun 2015	18:08	Between vials	-	-	-	35
22 Jun 2015	18:24	10-30 min after	-	-	-	33
23 Jun 2015	7:45	12 hours after	-	-	-	33
23 Jun 2015	17:10	24 hours after	100	30	3.3	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 4 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 6 月 26 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	22 Jun 2015	17:40	123.000	50.600	53.300	67.700	139.000
VISIT 2.2	-0:05	22 Jun 2015	18:08	40.200	30.900	28.200	12.300	1.000
VISIT 2.2	0:20	22 Jun 2015	18:24	42.400	31.200	29.000	13.200	1.000
VISIT 2.2	2:00	22 Jun 2015	20:15	41.700	30.700	26.300	11.800	1.000
VISIT 2.2	4:00	22 Jun 2015	22:00	43.700	31.300	30.300	13.400	1.000
VISIT 2.2	12:00	23 Jun 2015	7:45	39.900	31.700	26.600	11.500	1.000
VISIT 3	24:00	23 Jun 2015	17:10	44.400	31.600	28.300	13.800	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
ジゴキシン（2015 年 6 月 23 日～），THYROXINE（レボチロキシンナトリウム）（2015 年 6 月 25 日～），アスピリン/00002701/（2015 年 6 月 26 日～），アミオダロン（2015 年 6 月 24 日～），シンバスタチン（2015 年 6 月 23 日～），塩化ナトリウム（2015 年 6 月 22 日～2015 年 6 月 22 日），フェンタニル（2015 年 6 月 22 日～2015 年 6 月 22 日），ビタミン K（詳細不明）（2015 年 6 月 22 日～2015 年 6 月 22 日），EL-4（2015 年 6 月 23 日～2015 年 6 月 23 日），メトクロプラミド（2015 年 7 月 3 日～2015 年 9 月 8 日），SEVREDOL（モルヒネ硫酸塩）（2015 年 6 月 22 日～2015 年 6 月 24 日）。

2015 年 6 月 26 日，患者はアスピリンによる抗凝固療法を再開した。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
22 Jun 2015	18:00		Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
22 Jun 2015	19:15	Not assessable	Not assessable
22 Jun 2015	20:15	Not assessable	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
UTI（尿路感染）	23 Jun 2015	08 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
LRTI（下気道感染）	24 Jun 2015	08 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
EXACERBATION OF CONGESTIVE HEART FAILURE（うっ血性心不全の増悪）	24 Jun 2015	08 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal

下気道感染及び尿路感染に対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2015 年 6 月 24 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-37107BI：1321.3 試験に参加した施設番号 64002 の患者番号 6400218（94 歳女性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 6 月 22 日 17 時 58 分～18 時 12 分に治験薬を投与した。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2015 年 6 月 24 日 09 時 19 分，うっ血性心不全の増悪が認められた。本事象は死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。患者にはうっ血性心不全の既往があると報告された。患者は 2015 年 6 月 22 日に rank PR 出血のため入院した。入院中の胸部 X 線検査で軽度心疾患の特徴がみられた。S 状結腸鏡検査及び CT（移動式血管造影検査）では出血源はみられなかった。ダビガトランは治験薬とともに管理された。抗凝固療法は再開されず，退院後に軽度うっ血性心不全が認められたため治療が行われた。開業医からの連絡文書には，さらなる出血があるが今回はさらなる出血の検査ではないと述べられていた。しかし，治療はベースライン時から変更されていなかった。退院後，開業医は，治療は変更されていないが，心不全が持続していると述べた。本事象に対する治療は行われなかった。

2015 年 7 月 8 日 13 時 00 分，患者は数週間持続したうっ血性心不全の増悪により死亡した。退院から 1 週間後の死亡の原因は心不全であった。治療は特に調節されなかったと記載されていた。死亡の一因となったが死亡や死亡を引き起こした病態とは関連のない他の重要な病態は血小板

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

血症であった。患者は血小板血症を長期間患っていたと報告された。患者の死亡に関する情報は報告日に患者の家族の一人から提供された。遺体は医師によって確認されたと報告された。剖検は実施されなかった。

併用薬は報告されなかった。合併症として高血圧，既知の冠動脈疾患，アミオダロンによる低体温があった。薬剤使用歴として心房細動に対するダビガトランがあった。他の既往歴には左頚動脈内膜剥離術，大腸癌のための結腸切除歴，胆嚢切除歴，両側股関節全置換が含まれた。

治験責任医師は，治験薬とうっ血性心不全の増悪との因果関係はないと判断した。したがって，本事象はベースライン時の合併症の進行であり，治験薬とは関連がないと報告された。推定される原因は長期間罹患していた冠動脈性心疾患と報告された。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，うっ血性心不全増悪が治験薬と関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-33762AU。

変更履歴：
2015 年 7 月 28 日：追加情報を受領。患者，事象，叙述を更新。
2015 年 10 月 19 日：追加情報を受領。患者，薬剤，事象，因果関係，疾患，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.18　患者 ID　3401506

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed　Surgery （出血）　（手術） X

本症例は 81 歳白人男性患者であり，出血（血行動態不安定を伴う持続的失血）により，2015 年 6 月 2 日にスペインの治験実施施設（施設番号 34015）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は下部消化管出血であった。

中止理由：2015 年 6 月 11 日の有害事象その他（2015 年 6 月 11 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 76.0 kg，身長 170 cm，血圧 115/37 mmHg，脈拍数 85 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 123 g/L，ヘマトクリット 36，赤血球数 3.91 × 10^{12}/L であった。aPTT は 28 秒（基準範囲：28〜40 秒）であった。
患者は 2015 年 6 月 11 日に心肺停止により死亡した。投与開始日からの日数は 9 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は大動脈瘤，大動脈狭窄，慢性閉塞性肺疾患（COPD），不全片麻痺（左），歯周感染，肺炎であり，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	Yes	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，スピロノラクトン（〜2015 年 5 月 29 日），フロセミド（〜2015 年 6 月 2 日），ニトログリセリン（〜2015 年 5 月 29 日），フルチカゾン・サルメテロール（〜2015 年 5 月 29 日），チオトロピウム（〜2015 年 5 月 29 日），オメプラゾール（〜2015 年 6 月 10 日），エナラプリル（〜2015 年 5 月 29 日），ジルチアゼム（〜2015 年 5 月 29 日），パラセタモール（〜2015 年 6 月 11 日），ジゴキシン（〜2015 年 6

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

月 2 日），PREDNISONE（2015 年 5 月 17 日～2015 年 6 月 10 日），ピペラシリン・タゾバクタム（2015 年 5 月 30 日～2015 年 6 月 10 日），インスリン（2015 年 5 月 17 日～2015 年 6 月 10 日），イプラトロピウム（2015 年 5 月 29 日～2015 年 6 月 10 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2012 年 11 月 15 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 6 月 1 日 22 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 14 時間であった。

2015 年 6 月 1 日（20 時 51 分／出血開始時間評価不能）から，血行動態不安定を伴う持続的失血（下部消化管出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：小出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 6 月 2 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 6 月 2 日 11 時 41 分～11 時 45 分，2 回目の投与は 2015 年 6 月 2 日 11 時 54 分～11 時 57 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（11 時 48 分）までに測定された aPTT は 32 秒，2 回目の投与直後（12 時 17 分）の aPTT は 27 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 31 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 6 月 2 日 11 時 41 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1	500	mL	02 Jun 2015	13:33	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
02 Jun 2015	11:33	Baseline	123	36	3.91	28
02 Jun 2015	11:48	Between vials	-	-	-	32
02 Jun 2015	12:17	10-30 min after	-	-	-	27
02 Jun 2015	18:01	Additional	105	31.1	3.41	-
02 Jun 2015	21:10	Additional	-	-	-	30
02 Jun 2015	23:30	12 hours after	-	-	-	31
03 Jun 2015	8:01	Additional	111	32.8	3.64	38
03 Jun 2015	10:46	24 hours after	105	32.3	3.48	-
03 Jun 2015	17:55	Additional	99	28.8	3.18	-

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

04 Jun 2015	8:06	Additional	91	27.1	3.02	39

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 9 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 1 日間を含む）の末，2015 年 6 月 11 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	02 Jun 2015	11:33	83.100	55.000	31.600	83.700	115.000
VISIT 2.2	-0:05	02 Jun 2015	11:48	32.700	30.100	26.000	11.200	1.000
VISIT 2.2	0:20	02 Jun 2015	12:17	34.500	29.800	26.000	11.700	1.000
VISIT 2.2	1:00	02 Jun 2015	13:05	34.800	29.900	25.900	11.700	1.000
VISIT 2.2	2:00	02 Jun 2015	14:04	39.500	29.600	19.500	14.900	1.000
VISIT 2.2	4:00	02 Jun 2015	16:15	32.500	30.500	24.300	11.400	1.000
VISIT 2.2	12:00	02 Jun 2015	23:30	41.600	31.600	27.400	13.600	12.100
VISIT 3	24:00	03 Jun 2015	10:46	51.300	37.300	36.400	20.800	42.200

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。ビタミン K（詳細不明）（2015 年 6 月 4 日～2015 年 6 月 10 日），ケトコナゾール（2015 年 6 月 5 日～2015 年 6 月 5 日）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
02 Jun 2015	13:00	Reduced	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
02 Jun 2015	14:04	Reduced	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
02 Jun 2015	16:15	Reduced	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
02 Jun 2015	23:30	Reduced	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
03 Jun 2015	10:46	Reduced	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

08 Jun 2015	11:00	Stopped,04 Jun 2015, 0:00	

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
ABDOMINAL PAIN（腹痛）	02 Jun 2015	02 Jun 2015	Mild	No	No	Recovered
SMALL RESPIRATORY STOP（軽度の呼吸停止）	04 Jun 2015	04 Jun 2015	Mild	No	No	Recovered
PNEUMONIA WORSENING（肺炎増悪）	05 Jun 2015	10 Jun 2015	Moderate	No	No	Not yet recov.
PNEUMONIA WORSENING（肺炎増悪）	10 Jun 2015	11 Jun 2015	Severe	No	Yes	Unknown
CARDIORESPIRATORY STOPPAGE（心肺停止）	11 Jun 2015	11 Jun 2015	Severe	No	Yes	Fatal

肺炎増悪に対してモルヒネ（2015 年 6 月 7 日～），肺炎増悪に対してヒドロコルチゾン（2015 年 6 月 5 日～），肺炎増悪に対してフロセミド（2015 年 6 月 8 日～），BUSCAPINE（ブチルスコポラミン臭化物）（2015 年 6 月 10 日～），肺炎増悪に対してミダゾラム（2015 年 6 月 10 日～），肺炎増悪に対してモルヒネ（2015 年 6 月 10 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-31473BI : 1321.3 試験に参加した施設番号 34015 の患者番号 3401506（81 歳男性患者）について，スペインの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 5 月 29 日，患者は肺炎の診断で入院した。ベースライン時の主な合併症として，心房細動（AF）が認められ，ダビガトランによる抗凝固療法が実施されていた。また，COPD 及び重度の大動脈狭窄が認められた。2015 年 6 月 2 日，組入れ基準を満たす直腸出血が認められ，治験薬が投与された。

2015 年 6 月 2 日 11 時 41 分～11 時 57 分に治験薬を投与した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

直腸出血は 2015 年 6 月 4 日まで散発的に認められたが，臨床状態は肺炎により悪化した。肺炎は呼吸困難，重症全身浮腫，蒼白の重度の事象とともに認められた。

患者の状態により，2015 年 6 月 10 日にモルヒネ，BUSCAPINE（ブチルスコポラミン臭化物），ミダゾラムとともに，放射性薬剤が投与された。

2015 年 6 月 10 日，重度の肺炎増悪が認められた。本事象は生命を脅かす事象であったため，重篤と判断された。2015 年 6 月 11 日 11 時 17 分，重度の心肺停止が認められた。重度の心肺停止は死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。肺炎増悪に対して治療（詳細不明）が行われた。心肺停止に対する治療は行われなかった。肺炎増悪の転帰は不明と報告された。2015 年 6 月 11 日 11 時 17 分，患者は心肺停止により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，高血圧に対するフロセミド，予防のためのオメプラゾール，直腸出血に対するビタミン K，糖尿病に対するインスリン，COPD に対するイプラトロピウム，肺炎に対する PREDNISONE，ピペラシリン・タゾバクタム，パラセタモール（2015 年 5 月 29 日～）があった。他の合併症としてはうっ血性心不全（2012 年～），重度の大動脈狭窄，心房細動（2012 年～）があった。薬剤使用歴として高血圧に対するスピロノラクトン及びエナラプリル，うっ血性心不全に対するニトログリセリン，ジルチアゼム，ジゴキシン（2012 年～），COPD に対するフルチカゾン・サルメテロール及びチオトロピウム，並びに糖尿病に対するメトホルミンがあった。他の既往歴として一過性脳虚血発作（2004 年）及び直腸出血があった。

治験責任医師は，治験薬と心肺停止との因果関係を「関連なし」と判断した。他の原因として肺炎が考えられた。

治験責任医師は，治験薬と肺炎増悪との因果関係を「関連なし」と判断した。他の原因としてベースライン時の病態が考えられた。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心肺停止及び肺炎増悪が関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-29679ES。

変更履歴：
2015 年 6 月 11 日：追加情報を受領。患者，事象，因果関係，叙述を更新。
2015 年 6 月 17 日：追加情報を受領。患者，事象，因果関係，叙述を更新。
2015 年 6 月 24 日：追加情報を受領。薬剤，事象，疾患，叙述を更新。
2015 年 7 月 7 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 8 月 5 日：追加情報を受領。患者，事象，叙述を更新。
2015 年 10 月 19 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.19 患者 ID 6400213

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術） ☐

本症例は 72 歳白人女性患者であり，出血（血行動態不安定を伴う持続的失血）により，2015 年 3 月 24 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64002）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は関節内出血であった。

中止理由：2015 年 3 月 25 日の有害事象その他（2015 年 3 月 25 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 74.0 kg，身長 170 cm，血圧 177/95 mmHg，脈拍数 86 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 144 g/L，ヘマトクリット 46，赤血球数 5.25×10^{12}/L であった。aPTT は 57 秒（基準範囲：25〜37 秒）であった。
患者は 2015 年 3 月 25 日に心原性ショックにより死亡した。投与開始日からの日数は 1 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は腹部大動脈瘤，大動脈拡張，大動脈障害，心筋症，慢性閉塞性肺疾患，高脂血症，過敏性腸症候群，骨髄増殖性疾患，真性多血症，一過性視力消失であり，既往歴は心房粗動，子宮摘出，卵巣嚢胞腺腫であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬はゾピクロン（継続），アスピリン/00002701/（〜2015 年 3 月 25 日），パラセタモール（継続），METOPROLOL SUCCINATE（継続），ジゴキシン（継続），シラザプリル（継続），アミトリプチリン塩酸塩（継続），フェロジピン（継続），QUININE SULFATE（継続），フロセミド/00032601/（継続）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2011 年 11 月 24 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 3 月 24 日 08 時 45 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 15 時間であった。

2015 年 3 月 24 日（21 時 09 分／出血開始時間評価不能）から，血行動態不安定を伴う持続的失血（関節内出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：軽微な出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 3 月 24 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術が必要であった。強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 3 月 24 日 23 時 48 分～23 時 50 分，2 回目の投与は 2015 年 3 月 24 日 23 時 57 分～23 時 58 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（23 時 55 分）までに測定された aPTT は 33 秒，2 回目の投与直後（00 時 14 分）の aPTT は 31 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は不明であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 3 月 24 日 23 時 48 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
トラネキサム酸	1	2000	mg	25 Mar 2015	1:12	
循環血液増量剤	1	1000	mL	25 Mar 2015	1:19	PLASMALYTE 148（複合電解質注射液）
赤血球濃厚液	1	300	mL	25 Mar 2015	8:03	

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
24 Mar 2015	23:45	Baseline	144	46	5.25	57
24 Mar 2015	23:55	Between vials	-	-	-	33
25 Mar 2015	0:14	10-30 min after	-	-	-	31

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者は 1 日間の入院（集中治療室での 1 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 3 月 25 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	24 Mar 2015	23:45	99.400	54.000	61.000	95.300	126.000
VISIT 2.2	-0:05	24 Mar 2015	23:55	37.300	29.200	34.800	12.400	1.000
VISIT 2.2	0:20	25 Mar 2015	0:14	36.800	29.400	32.900	11.300	1.000
VISIT 2.2	1:00	25 Mar 2015	1:12	40.800	29.800	36.600	12.200	1.000
VISIT 2.2	2:00	25 Mar 2015	2:13	52.600	.	.	.	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
セファゾリン（2015 年 3 月 25 日～2015 年 3 月 25 日），ラベタロール（2015 年 3 月 24 日～2015 年 3 月 25 日），モルヒネ（2015 年 3 月 25 日～），ヘパリン（2015 年 3 月 25 日～2015 年 3 月 25 日）。

2015 年 3 月 25 日，患者はヘパリンによる抗凝固療法を再開した。2015 年 3 月 25 日，患者はヘパリン（ボーラス投与）による抗凝固療法を再開した。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
25 Mar 2015	0:12	Not assessable	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
25 Mar 2015	2:00	Not assessable	Not assessable

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
CARDIOGENIC SHOCK（心原性ショック）	25 Mar 2015	25 Mar 2015	Severe	No	Yes	Fatal

心原性ショックに対して心肺バイパス（2015 年 3 月 25 日～）が行われ，ノルアドレナリン/00127501/（2015 年 3 月 25 日～），アドレナリン/00003901/（2015 年 3 月 25 日～），アミオダロン（2015 年 3 月 25 日～），ミルリノン（2015 年 3 月 25 日～），ピトレシン（バソプレシン）/01872201/（2015

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

年 3 月 25 日～），ドパミン（2015 年 3 月 25 日～），METARAMINOL（2015 年 3 月 25 日～），塩化カリウム（2015 年 3 月 25 日～），ACTRAPID /00646001/（インスリン/00646001/）（2015 年 3 月 25 日～），及びニトログリセリン（2015 年 3 月 25 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-15988BI：1321.3 試験に参加した施設番号 64002 の患者番号 6400213（72 歳女性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 3 月 24 日 22 時 45 分，希釈トロンビン時間（dTT）は 80 秒を上回り，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は 75 秒であった。

治験薬の投与は 2015 年 3 月 24 日に開始された。止血を促すために治験薬を投与したところ，aPTT は 57 秒（投与前）から 31 秒（投与後）に改善したが，依然として血行動態は不安定であった。

2015 年 3 月 25 日 04 時 00 分，心原性ショックが発現し，死亡の転帰に至った。患者は当初，背部痛，腹痛，脚の脱力のため救急部を受診した。これらは胸部大動脈解離の症状であった。来院時，患者は発汗しており，具合が悪そうであった。CT スキャンの結果，B 型大動脈解離が認められ，その後，患者は緊急外科的処置に回された。強心薬による血圧上昇が最大限試みられたが，重度の左室壁運動低下及び重度の低血圧が認められた。麻酔科医と外科チームにより，さらなる処置を行っても奏効しないと判断されたため，治療は中止された。

2015 年 3 月 25 日 08 時 41 分，患者は心原性ショックにより死亡した。剖検が実施された（日付不明）。死亡診断書によると，2015 年 3 月 26 日実施された死後の頭部 CT 検査（2D リフォーマット）では，頭蓋内出血又は頭蓋内のほかの死因は認められず，右頭頂・後頭部に頭皮の腫脹がみられた。頭蓋骨，下顎骨，頚椎に骨折はなく，右の 2 本の頚静脈ラインの位置は正常で，先端は上大静脈に通じていた。最終的に，頭部及び頚部の死因は特定されないと結論づけられた。心原性ショックは死亡に至った最終的な病態であったと報告された。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬は報告されなかった。合併症として心房細動，A 型大動脈解離（2015 年 3 月 24 日～），両側卵巣腫瘤，腎臓下大動脈瘤（40 mm）（2014 年 1 月～），赤血球増加症，及び高血圧があった。薬剤使用歴として心房細動に対するダビガトランがあった。患者は朝食時にダビガトランを服用したが，夕食時には服用しなかった。最終投与日時は 2015 年 3 月 24 日 08 時 45 分頃であった。

治験責任医師は，治験薬と心原性ショックとの因果関係はないと判断した。主な死因は，当初入院に至った胸部大動脈解離と考えられた。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，心原性ショックが治験薬と関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-16000AU。

変更履歴：
2015 年 4 月 2 日：追加情報を受領。患者，事象，因果関係，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 4 月 9 日：追加情報を受領。被疑薬及び叙述を更新。
2015 年 5 月 13 日：社内での更新。事象を更新。
2015 年 6 月 16 日：追加情報を受領。叙述を更新。
2015 年 6 月 20 日：事象及び叙述を更新。
2015 年 10 月 6 日：追加情報を受領。事象，因果関係，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.20 患者 ID 6400516

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） X	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術）

本症例は 83 歳白人男性患者であり，出血（持続的失血・血行動態安定）により，2015 年 7 月 6 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64005）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は下部消化管出血であった。

中止理由：2015 年 7 月 12 日の有害事象その他（2015 年 7 月 12 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 75.0 kg，身長 170 cm，血圧 101/55 mmHg，脈拍数 80 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 53 g/L，ヘマトクリット 17，赤血球数 1.53×10^{12}/L であった。aPTT は 35 秒（基準範囲：25～37 秒）であった。
患者は 2015 年 7 月 12 日に心筋梗塞により死亡した。投与開始日からの日数は 6 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は心筋症，高コレステロール血症，下部消化管出血，骨髄形成異常，腎機能障害（詳細不明）であり，既往歴は胃腸出血，大葉性肺炎，鎖骨下動脈狭窄であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，FRUSEMIDE（フロセミド）/00032601/（継続），カルベジロール（継続），ACCUPRIL（キナプリル塩酸塩）（継続），ドキサゾシン（～2015 年 7 月 6 日），アトルバスタチン（～2015 年 7 月 6 日），アスピリン/00002701/（～2015 年 7 月 6 日）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 8 月 28 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 7 月 6 日 08 時 30 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 9 時間であった。

2015 年 7 月 2 日（／出血開始時間評価不能）から，血行動態安定を伴う持続的失血（下部消化管出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，生命を脅かす出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 7 月 6 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 7 月 6 日 17 時 50 分～17 時 54 分，2 回目の投与は 2015 年 7 月 6 日 18 時 03 分～18 時 08 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（18 時 01 分）までに測定された aPTT は 34 秒，2 回目の投与直後（18 時 21 分）の aPTT は 32 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 33 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 7 月 6 日 17 時 50 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
循環血液増量剤	1	1000	mL	06 Jul 2015	6:50	
赤血球濃厚液	1		mL	06 Jul 2015	17:40	
赤血球濃厚液	1	281	mL	06 Jul 2015	21:05	
赤血球濃厚液	1	257	mL	07 Jul 2015	1:15	
赤血球濃厚液	1		-	07 Jul 2015	13:20	
赤血球濃厚液	1	249	mL	08 Jul 2015	18:05	
赤血球濃厚液	1	247	mL	08 Jul 2015	22:40	
循環血液増量剤	1	1000	mL	09 Jul 2015	12:30	
赤血球濃厚液	1	250	mL	09 Jul 2015	16:00	
循環血液増量剤	1	1000	mL	10 Jul 2015	5:00	
赤血球濃厚液	1	265	mL	11 Jul 2015	7:30	
赤血球濃厚液	1	276	mL	11 Jul 2015	11:45	
循環血液増量剤	1	1000	mL	12 Jul 2015	11:45	

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

循環血液増量剤	1	1000	mL	12 Jul 2015	14:45	
アルブミン	1	500	mL	12 Jul 2015	15:40	ALBUMINEX（ヒトアルブミン）
赤血球濃厚液	1		mL	12 Jul 2015	16:00	

"-" = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
06 Jul 2015	17:45	Baseline	53	17	1.53	35
06 Jul 2015	18:01	Between vials	-	-	-	34
06 Jul 2015	18:21	10-30 min after	-	-	-	32
07 Jul 2015	7:05	12 hours after	-	-	-	33
07 Jul 2015	17:18	24 hours after	87	27	2.69	-
11 Jul 2015	4:30	Additional	79	24	2.45	-
11 Jul 2015	19:30	Additional	109	33	3.5	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 6 日間の入院（集中治療室での 1 日間と高度治療室での 5 日間を含む）の末，2015 年 7 月 12 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	06 Jul 2015	17:45	123.000	48.600	36.100	54.400	1.000
VISIT 2.2	-0:05	06 Jul 2015	18:01	42.100	31.900	30.800	12.800	.
VISIT 2.2	0:20	06 Jul 2015	18:21	45.000	31.800	32.500	13.100	1.000
VISIT 2.2	1:00	06 Jul 2015	18:58	44.500	32.900	30.800	12.800	1.000
VISIT 2.2	2:00	06 Jul 2015	20:10	43.700	33.000	29.200	12.500	1.000
VISIT 2.2	4:00	06 Jul 2015	22:00	42.900	32.800	30.900	12.300	1.000
VISIT 2.2	12:00	07 Jul 2015	7:05	44.400	32.800	32.100	13.100	1.000
VISIT 3	24:00	07 Jul 2015	17:18	42.900	33.700	28.200	12.700	1.000

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。ビタミンK（詳細不明）（～2015年7月10日），オメプラゾール（2015年8月6日～），ゾピクロン（2015年7月10日），オンダンセトロン（2015年7月12日～），CYCLIZINE（2015年7月12日～），パラセタモール（2015年7月9日～），ノルアドレナリン/00127501/（2015年7月12日～2015年7月12日）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
06 Jul 2015	18:58	Not assessable	
06 Jul 2015	20:10	Not assessable	
06 Jul 2015	22:00	Not assessable	
07 Jul 2015	7:05	Not assessable	
07 Jul 2015	17:18	Not assessable	
08 Jul 2015	9:15	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically stable
09 Jul 2015	21:00	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically stable
11 Jul 2015	6:55	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically stable
12 Jul 2015	16:12	Stopped,12 Jul 2015, 16:12	

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
RESTLESS LEGS （下肢静止不能）	07 Jul 2015	07 Jul 2015	Mild	No	No	Recovered
ITCHY BACK AND ELBOWS （背部及び両肘のそう痒）	09 Jul 2015	09 Jul 2015	Mild	No	No	Recovered
EXTRAVASATION LEFT ARM (CT CONTRAST) （左上腕溢出［CT造影剤］）	10 Jul 2015	12 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
BRUISING RIGHT LOWER ARM （右前腕挫傷）	10 Jul 2015	12 Jul 2015	Mild	No	No	Unknown

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

BILATERAL PLEURAL EFFUSIONS（両側胸水）	10 Jul 2015	12 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown
HYPOKALEMIA（低カリウム血症）	11 Jul 2015	12 Jul 2015	Mild	No	No	Unknown
SEVERE MYOCARDIAL INFARCTION（重度心筋梗塞）	12 Jul 2015	12 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal

両側胸水に対して FRUSEMIDE（フロセミド）/00032601/，背部及び両肘のそう痒に対してカラミン（カラミン・酸化亜鉛）（2015 年 7 月 9 日～），低カリウム血症に対して CHLORVESCENT（塩化カリウム／POTASSIUM BICARBONATE／炭酸カリウム）（2015 年 7 月 11 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-37780BI：1321.3 試験に参加し，ダビガトランの抗凝固作用の中和が認められた，施設番号 64005 の患者番号 6400516（83 歳男性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 7 月 6 日 17 時 50 分～18 時 08 分に治験薬を投与した。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

患者は活動性直腸出血のため入院した（入院日未報告）。ヘモグロビンは 55 であった。報告によると，患者は切除術及び消化管出血の止血のため手術室に搬送された。心拍出量が急激に減少した後，モニター上で心臓の拍出がみられなくなった。手術中にこのような事態が生じた場合は蘇生不要である旨を患者は希望していた。患者は，心筋梗塞の手術を行うにはリスクがあった。2015 年 7 月 12 日，重度の心筋梗塞が発現した。本事象は死亡に至ったため重篤と判断された。本事象に対する治療は行われなかった。2015 年 7 月 12 日 19 時 05 分，患者は重度の心筋梗塞により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，うっ血性心不全に対する FRUSEMIDE（フロセミド），心房細動に対するダビガトラン，高血圧に対する ACCUPRIL（キナプリル）があった。他の合併症として，心筋症，虚血性心疾患，恒久的体内ペースメーカー，骨髄形成異常，良性前立腺肥大，直腸・消化管出血（2015 年 7 月 6 日～）があった。患者には広範な心臓疾患の既往歴があった。

治験責任医師は，治験薬と重度の心筋梗塞との因果関係を「関連なし」と判断した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と重度の心筋梗塞が関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-38570AU 及び 2015-BI-36592AU。

変更履歴：
2015 年 8 月 6 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。
2015 年 8 月 13 日：追加情報を受領。患者，被疑薬，薬剤，事象，疾患，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.21　患者 ID　6400211

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術） ☐

本症例は 81 歳白人男性患者であり，出血（持続的な失血，血行動態不安定，出血の種類：後腹膜出血）により，2015 年 2 月 21 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64002）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。
治験責任医師の追加コメント：破裂性腹部大動脈瘤

中止理由：2015 年 2 月 22 日の有害事象その他（2015 年 2 月 22 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 70.0 kg，身長 176 cm，血圧 125/80 mmHg，脈拍数 85 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 92 g/L，ヘマトクリット 28，赤血球数 3.16×10^{12}/L であった。aPTT は 106 秒（基準範囲：25～37 秒）であった。
患者は 2015 年 2 月 22 日に腹部大動脈瘤出血により死亡した。投与開始日からの日数は 0 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は，破裂性腹部大動脈瘤，アシドーシス，心房細動，認知症，脂質異常症，低カルシウム血症，虚血性心疾患，変形性関節症，パーキンソニズム，膝窩動脈瘤であり，既往歴は，腹部大動脈瘤，網膜中心静脈閉塞，脳卒中であった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，キナプリル塩酸塩（継続中），CALCIFEROL（エルゴカルシフェロール）/00107901/（継続中），アトルバスタチン（アトルバスタチンカルシウム水和物）（継続中），オンダンセトロン（オンダンセトロン塩酸塩水和物）（継続中），アレンドロン酸（アレンドロン

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

酸ナトリウム水和物）（継続中），プロクロルペラジン（継続中），フェンタニル（2015 年 2 月 21 日～2015 年 2 月 21 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2013 年 8 月 13 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日は 2015 年 2 月 21 日であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 24 時間であった。

2015 年 2 月 21 日（21 時 00 分確認／出血開始時間評価不能）から，持続的な失血を伴う血行動態不安定の出血（後腹膜出血）が認められた（出血分類：ISTH 基準：大出血，生命を脅かす出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 2 月 22 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷の報告はなく，外科手術は不要であった。強心薬の投与は不要であった。Glasgow 昏睡尺度及び modified Rankin Scale スコアは算出されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 2 月 22 日 0 時 11 分～0 時 13 分，2 回目の投与は 2015 年 2 月 22 日 0 時 24 分～0 時 26 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（0 時 24 分）までに測定された aPTT は 96 秒，2 回目の投与直後（0 時 38 分）の aPTT は 66 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は不明であった。

入院中の各時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 2 月 22 日 0 時 11 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1	255	mL	21 Feb 2015	23:00	
トラネキサム酸	1	1000	mg	21 Feb 2015	23:30	
第 III 因子複合体製剤	1	3500	mg	21 Feb 2015	23:40	PROTHROMBINEX
赤血球濃厚液	1	289	mL	21 Feb 2015	23:40	
血漿増量剤	1	1000	mL	22 Feb 2015	0:16	PLASMALYTE 148
赤血球濃厚液	1	300	mL	22 Feb 2015	0:16	
血漿増量剤	1	1000	mL	22 Feb 2015	0:26	PLASMALYTE
赤血球濃厚液	2	300	mL	22 Feb 2015	0:26	
血漿増量剤	1	1000	mL	22 Feb 2015	0:33	PLASMALYTE
赤血球濃厚液	1	300	mL	22 Feb 2015	0:34	
血漿増量剤	1	1000	mL	22 Feb 2015	0:36	PLASMALYTE 148
赤血球濃厚液	2	300	mL	22 Feb 2015	0:37	

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

赤血球濃厚液	1	300	mL	22 Feb 2015	0:40	
血漿増量剤	1	1000	mL	22 Feb 2015	0:40	PLASMALYTE 148
赤血球濃厚液	1	300	mL	22 Feb 2015	0:41	
新鮮凍結血漿	1	250	mL	22 Feb 2015	0:45	
赤血球濃厚液	3	300	mL	22 Feb 2015	0:49	
赤血球濃厚液	1	300	mL	22 Feb 2015	0:50	
血漿増量剤	1	1000	mL	22 Feb 2015	0:50	
新鮮凍結血漿	1	250	mL	22 Feb 2015	0:51	
全血	1	200	mL	22 Feb 2015	0:51	CELL SAVER BLOOD
赤血球濃厚液	3	300	mL	22 Feb 2015	0:51	
血漿増量剤	1	1000	mL	22 Feb 2015	0:53	PLASMALYTE
赤血球濃厚液	1	300	mL	22 Feb 2015	0:54	
赤血球濃厚液	1	300	mL	22 Feb 2015	0:57	
新鮮凍結血漿	2	250	mL	22 Feb 2015	0:57	
クリオプレシピテート	1	300	mL	22 Feb 2015	0:59	
赤血球濃厚液	2	300	mL	22 Feb 2015	1:00	
赤血球濃厚液	2	300	mL	22 Feb 2015	1:02	
赤血球濃厚液	1	300	mL	22 Feb 2015	1:07	
赤血球濃厚液	1	300	mL	22 Feb 2015	1:08	
血漿増量剤	1	1000	mL	22 Feb 2015	1:10	PLASMALYTE 148
全血	1	1000	mL	22 Feb 2015	1:13	CELL SAVER BLOOD
アルブミン	1	500	mL	22 Feb 2015	1:15	アルブミン 4%
新鮮凍結血漿	2	250	mL	22 Feb 2015	1:20	
赤血球濃厚液	3	300	mL	22 Feb 2015	1:20	
血漿増量剤	1	1000	mL	22 Feb 2015	1:20	PLASMALYTE 148
新鮮凍結血漿	1	250	mL	22 Feb 2015	1:21	
赤血球濃厚液	6	300	mL	22 Feb 2015	1:24	

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

新鮮凍結血漿	2	250	mL	22 Feb 2015	1:25	
血漿増量剤	1	1000	mL	22 Feb 2015	1:25	PLASMALYTE 148
全血	1	1000	mL	22 Feb 2015	1:26	CELL SAVER BLOOD
新鮮凍結血漿	1	250	mL	22 Feb 2015	1:26	
赤血球濃厚液	1	300	mL	22 Feb 2015	1:31	
新鮮凍結血漿	1	250	mL	22 Feb 2015	1:31	
アルブミン	1	500	mL	22 Feb 2015	1:32	アルブミン 4%
血小板製剤	1	226	mL	22 Feb 2015	1:36	
血漿増量剤	1	1000	mL	22 Feb 2015	1:36	PLASMALYTE 148
赤血球濃厚液	1	300	mL	22 Feb 2015	1:40	

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
22 Feb 2015	0:10	Baseline	92	28	3.16	106
22 Feb 2015	0:24	Between vials	-	-	-	96
22 Feb 2015	0:38	10-30 min after	-	-	-	66
22 Feb 2015	1:24	Additional	110	34	3.79	200

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 1 日，高度治療室 0 日）から 0 日後の 2015 年 2 月 22 日に患者は退院した。

ダビガトラン濃度及びバイオマーカー検査（中央検査施設）の結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	22 Feb 2015	0:10	69.400	51.600	111.000	.	95.300
VISIT 2.2	-0:05	22 Feb 2015	0:24	40.500	31.300	82.900	25.400	1.000
VISIT 2.2	0:20	22 Feb 2015	0:38	43.200	30.800	77.600	21.300	1.000

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

VISIT 2.2	1:00	22 Feb 2015	1:24	123.000	31.300	459.000	34.600	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与終了後に使用した併用薬は，トロメタミン（2015 年 2 月 22 日～），塩化カルシウム（2015 年 2 月 22 日～）であった。

抗凝固療法は再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
22 Feb 2015	1:24	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
22 Feb 2015	2:20	Worsened	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
EXSANGUINATION SEC. TO RUPT. ABDOM. AORTIC ANEURYSM（破裂性腹部大動脈瘤による失血）	22 Feb 2015	22 Feb 2015	Severe	No	Yes	Fatal

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-09402BI：1321.3 試験に参加した施設番号 64002 の患者番号 6400211（82 歳男性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められる患者又は緊急手術／処置が必要となった患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 2 月 22 日 00 時 11 分～00 時 26 分に治験薬の初回投与を行った。

2015 年 2 月 21 日 22 時 00 分頃，患者は背部痛及び低血圧により救急科に入院した。2015 年 2 月 21 日 23 時 43 分，ダビガトラン投与中に動脈瘤破裂の疑いと報告された。

2015 年 2 月 22 日 01 時 40 分に破裂性腹部大動脈瘤による失血が認められ，死亡に至る事象に該当したため重篤と判断された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

コンピューター断層撮影（CT）を実施したところ，右腹部を中心に後腹膜血腫が認められ，破裂性腹部大動脈瘤が指摘された。患者は手術室に緊急搬送され，2015 年 2 月 22 日 01 時 23 分に腹部大動脈瘤修復術が施行された。手術開始の約 2 時間後に 25 単位の輸血を行い，グラフトを留置したが，大動脈からの出血が持続して止血困難となり，閉腹も不可能であった。閉腹には vacuum packing closure 法を用いた。依然として出血が持続していたため，手術チームは，血液製剤をこれ以上投与しても生存の可能性は極めて低いと判断した。したがって，手術を中止し，患者は 2015 年 2 月 22 日 02 時 20 分に手術室で死亡した。剖検が実施され，死因として失血及び破裂性腹部大動脈瘤が報告された。背部痛及び低血圧は破裂性腹部大動脈瘤に起因するものであったため，追加の事象ではない。

死亡時の治験薬に対する措置は，「用量変更なし」と報告された。

併用薬は報告されなかった。その他の合併症は，心房細動，高血圧，脂質異常症，変形性関節症，心筋梗塞を伴う虚血性心疾患（1995 年～）及び破裂性腹部大動脈瘤による後腹膜血腫（2015 年 2 月 21 日～）であった。
治療歴として，心房細動に対するダビガトランの使用が報告された。既往歴は，脳卒中（2007 年）であった。

治験責任医師は，治験薬と破裂性腹部大動脈瘤による失血との因果関係を「関連なし」と判断した。因果関係評価の根拠として，患者の死亡と治験薬投との関連性を示すエビデンスがないことが挙げられた。死因は，基礎疾患の腹部大動脈瘤破裂であった。治験薬の投与によって患者の凝固能は正常範囲付近まで回復することができたが，破裂による病態悪化を止めることはできなかった。したがって，治験薬は本事象の原因ではないと判断された。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，破裂性腹部大動脈瘤による失血と治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判断した。

本患者のベーリンガーインゲルハイム社症例 ID：2015-BI-09398AU。

変更履歴：
2015 年 3 月 4 日：追跡情報を受領。投薬，事象，疾患及び叙述を更新。
2015 年 4 月 13 日：社内での更新（Version 2.0），照合確認により事象を分割して整備。DS

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.22　患者 ID　6400220

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術） ☐

本症例は 78 歳白人女性患者であり，出血（持続的な失血［未確定］，血行動態安定，出血の種類：肺内出血）により，2015 年 7 月 6 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64002）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 7 月 8 日の有害事象その他（2015 年 7 月 8 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 69.0 kg，身長 165 cm，血圧 105/56 mmHg，脈拍数 119 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 92 g/L，ヘマトクリット 28，赤血球数 3.49×10^{12}/L であった。aPTT は 53 秒（基準範囲：25～37 秒）であった。
患者は 2015 年 7 月 8 日に肺出血により死亡した。投与開始日からの日数は 2 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は，急性腎不全，心房細動，錯乱，嚥下障害，胸水，出血性血管炎，好中球増加症，肺出血，直腸出血，創離開であり，既往歴は，人工股関節全置換であった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	No	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，フェンタニル（2015 年 7 月 5 日～），オメプラゾール（継続中），メチルプレドニゾロン（2015 年 7 月 5 日～），ノルアドレナリン/00127501/（2015 年 7 月 4 日～），ジゴキシン（継続中）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2015 年 5 月 7 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 7 月 2 日 18 時 00 分であった。ダビガトランの最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 90 時間であった。

2015 年 7 月 4 日（確認時間不明／出血開始時間評価不能）から，持続的な失血（未確定）を伴う血行動態不安定の出血（肺内出血）が認められた（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：小出血，GUSTO 基準：中等度）。
2015 年 7 月 6 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷の報告はなく，手術は不要であった。強心薬の投与は不要であった。Glasgow 昏睡尺度及び modified Rankin Scale スコアは算出されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 7 月 6 日 12 時 25 分～12 時 26 分，2 回目の投与は 2015 年 7 月 6 日 12 時 34 分～12 時 35 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（12 時 33 分）までに測定された aPTT は 39 秒，2 回目の投与直後（12 時 52 分）の aPTT は 40 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 37 秒であった。

入院中の各時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの 1 本目のバイアルは 2015 年 7 月 6 日 12 時 25 分に投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
アルブミン	1	100	mL	06 Jul 2015	9:00	ALBUMEX 20
新鮮凍結血漿	30	115	mL	06 Jul 2015	11:00	APHERESIS TOTAL VOL 3488
赤血球濃厚液	2	250	mL	07 Jul 2015	18:08	
赤血球濃厚液	1	300	mL	07 Jul 2015	21:00	
新鮮凍結血漿	1	423	mL	08 Jul 2015	11:00	血漿交換

各医療機関の臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
06 Jul 2015	12:13	Baseline	92	28	3.49	53
06 Jul 2015	12:33	Between vials	-	-	-	39
06 Jul 2015	12:52	10-30 min after	-	-	-	40
07 Jul 2015	0:35	12 hours after	-	-	-	37
07 Jul 2015	12:25	24 hours after	79	25	3.01	-

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関の検査値）

患者は 2 日間の入院（集中治療室 4 日と高度治療室 0 日を含む）の末，2015 年 7 月 8 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	06 Jul 2015	12:13	64.500	38.400	55.700	74.100	26.900
VISIT 2.2	-0:05	06 Jul 2015	12:33	41.200	32.300	29.900	14.600	1.000
VISIT 2.2	0:20	06 Jul 2015	12:52	40.600	33.200	28.800	14.400	1.000
VISIT 2.2	1:00	06 Jul 2015	13:31	39.300	33.000	27.600	13.300	1.000
VISIT 2.2	2:00	06 Jul 2015	14:50	39.600	32.800	27.900	14.100	1.000
VISIT 2.2	4:00	06 Jul 2015	16:15	40.300	32.900	28.700	15.000	1.000
VISIT 2.2	12:00	07 Jul 2015	0:35	41.600	33.300	30.100	16.100	1.000
VISIT 3	24:00	07 Jul 2015	12:25	38.500	32.200	30.700	14.500	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与終了後に使用した併用薬は，VITAMIN K NOS（ビタミン K）（2015 年 7 月 6 日～2015 年 7 月 7 日），硫酸マグネシウム（2015 年 7 月 6 日～2015 年 7 月 6 日），アミオダロン（2015 年 7 月 7 日～2015 年 7 月 8 日），CO-TRIMOXAZOLE/00086101/（2015 年 7 月 7 日～2015 年 7 月 8 日），アシクロビル（2015 年 7 月 7 日～2015 年 7 月 8 日），DIFFLAM（塩酸ベンジダミン）（2015 年 7 月 6 日～），DIPROBASE（流動パラフィン）/01210201/（2015 年 7 月 8 日～）であった。

抗凝固療法は再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
06 Jul 2015	13:35	Not assessable	Not assessable

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
HYPERGLYCAEMIA	06 Jul 2015	08 Jul 2015	Moderate	No	No	Unknown

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（高血糖）						
HYPOCALCEMIA（低カルシウム血症）	06 Jul 2015	08 Jul 2015	Moderate	No	No	Recovered
DIARRHOEA（下痢）	07 Jul 2015	08 Jul 2015	Mild	No	No	Unknown
WORSENING PULMONARY HEMORRHAGE（肺出血の悪化）	08 Jul 2015	08 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal

処置として，肺出血の悪化に対し持続的気道陽圧（2015 年 7 月 8 日～）を施行し，低カルシウム血症に対し塩化カルシウム（2015 年 7 月 7 日～），高血糖に対し ACTRAPID（インスリン）/00646001/（2015 年 7 月 8 日～），肺出血の悪化に対しモルヒネ硫酸塩（2015 年 7 月 8 日～）を投与した。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-36929BI：1321.3 試験に参加した施設番号 64002 の患者番号 6400220（79 歳女性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置が必要となった患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。
2015 年 4 月 23 日に，最初に感染症が報告された。

2015 年 6 月 8 日に頻脈性心房細動（AF）により入院した。発疹は認められず，ジルチアゼムの投与を開始した。

患者は 2015 年 7 月 6 日に本試験に組み入れられ，肺出血のコントロールのために 12 時 25 分～12 時 35 分に治験薬の初回投与を受けた。投与 24 時間後，改善傾向がみられ，状態は安定し，家族と会話可能であり，活動性出血の明らかな徴候は認められなかったため，患者は一般病棟に移った。本事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2015 年 7 月 7 日に集中治療室（ICU）に搬送され，36 時間かけて 3 単位の輸血が行われた。救命救急科（Department of Critical Care Medicine, DCCM）に入院中，ダビガトラン濃度を下げるため持続的静脈血液透析（CVVHD）が施行されたほか，血漿交換，メチルプレドニゾロン，鎮痛剤及びアミオダロンによる治療が行われた。ダビガトランは治験薬によっても中和された。同日の 24 時間血液検査では，トロンビン凝固時間（TCT）は正常値であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

翌朝（2015 年 7 月 8 日），突然状態が悪化し，酸素飽和度 80%～85%で息切れ及び血液の混じった咳嗽が認められたため，院内の ICU に移送された。ICU 入室時，右肺出血，血管炎，急性腎不全，軽度の錯乱及び人工股関節全置換（今回の入院の 2 カ月前に実施）時の創離開が認められた。状態悪化の原因は，肺出血及び肺腎症候群であると報告された。ベースライン時の出血の増悪か，新たな出血であるかは不明であったが，ベースライン時の血管炎が原因の可能性が最も高かった。持続的気道陽圧（CPAP）療法が施行された。2015 年 7 月 8 日 06 時 00 分，右肺出血は死亡に至る事象に該当したため重篤と判断された。

診断検査として，2015 年 7 月 8 日に再度胸部 X 線検査（CXR）を実施したところ，広範囲にわたる右肺出血，右肺陰影の増強が認められた。右中肺野及び下肺野を中心とする陰影が著しく進展し，左肺野の陰影も前回の検査から進展していた。動脈血ガス（ABG）分析の結果，左肺に呼吸不全による代謝性及び呼吸性アシドーシスがみられた。所見は急性肺出血であった。

2015 年 7 月 8 日 07 時 55 分に測定した臨床検査値は，ヘモグロビン（Hb）106 g/L 低値（L）（基準範囲：115～155 g/L），赤血球数（RBC）3.93 E+12/L（基準範囲：3.60～5.60 E+12/L），ヘマトクリット（HCT）0.33 L（基準範囲：0.35～0.46），平均赤血球血色素量（MCH）27.0 pg（基準範囲：27.0～33.0 pg），赤血球分布幅（RDW）17.6% L（基準範囲：12.1～14.6），血小板数 196 E+9/L（基準範囲：150～400 E+9/L），白血球数（WBC）25.29 E+9/L 高値（H）（基準範囲：4.00～11.0 E+9/L），好中球数（桿状核球）2.53 E+9/L H（基準範囲：0～0.6 E+9/L），好中球数 20.48 E+9/L H（基準範囲：1.9～7.5 E+9/L）であり，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は正常値であったことから，ダビガトランの反跳現象の可能性は低いと考えられた。

2015 年 7 月 8 日 09 時 26 分の血液ガス分析では，pH 7.15 L（基準範囲：7.36～7.44），二酸化炭素分圧（pCO2）6.5 kPa H（基準範囲：4.6～6.0 kPa），酸素分圧（pO2）7.2 kPa L（基準範囲：10.6～13.3 kPa），酸素（O2）飽和度 0.78 L（基準範囲：0.95～1.00），肺胞気-動脈血（A-A）酸素分圧較差 60.6 kPa H（基準範囲：0～4.0 kPa），標準重炭酸塩 15 mmol/L L（基準範囲：21～27 mmol/L），過剰塩基-12 mmol/L L（基準範囲：-2～+2 mmol/L），%O2（空気呼吸下）80%であり，臨床検査値は乳酸（全血）7.6 mmol/L H（基準範囲：0.5～2.2 mmol/L），ヘモグロビン 100 g/L L（基準範囲：115～155 g/L），ヘマトクリット 0.31 L（基準範囲：0.35～0.46）及びアルブミン 27 g/L L（基準範囲：34～48 g/L）であった。また，aPTT 32 秒（基準範囲：25～37 秒），プロトロンビン比（PR）1.3（基準範囲：0.8～1.2）及びフィブリノーゲン 2.2 g/L（基準範囲：1.5～4.0 g/L）であった。

2015 年 7 月 8 日 10 時 10 分の時点で，血圧（BP）74/43 mmHg，呼吸数（P）68 bpm であった。同日 10 時 15 分には，血圧 37/26 mmHg，呼吸数 40 bpm であった。10 時 20 分，患者は血管炎に起因する肺出血で死亡した。

死亡の一因として報告されたその他の重大な症状は，心房細動であった。患者は呼吸，心音及び脈が 2 分間なかった。瞳孔の固定及び散大がみられ，痛みに無反応であった。薬剤による血管炎の可能性があったため，死亡記録は検察医にファックスで送付された。剖検は実施されなかった。

有害事象発現時，治験薬の投与は継続中であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

併用薬は報告されなかった。合併症は，心房細動（2015 年 5 月～），右肺出血（2015 年 7 月 4 日～），血管炎（2015 年 6 月～），急性腎不全（2015 年 7 月 4 日～）及び表在性創離開であった。既往歴は，人工股関節全置換（2015 年 4 月 23 日）であった。

治験責任医師は，治験薬と右肺出血との因果関係を「関連なし」と判断した。患者は肺出血の持続により呼吸不全をきたして死亡したと報告された。肺出血は血管炎の合併症であり，ダビガトランによって増悪した。血管炎の原因は不明であるが，薬剤性の血管炎である可能性が疑われた。肺出血はベースライン時に既に存在していたため，治験薬の関与は否定された。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と右肺出血との因果関係を「合理的な可能性がない」と判断した。

本患者のベーリンガーインゲルハイム社症例 ID：2015-BI-36238AU。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.23　患者 ID　4500301

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　Surgery （手術） ☐

本症例は 83 歳白人女性患者であり，出血（血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血）により，2014 年 12 月 21 日にデンマークの治験実施施設（施設番号 45003）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は脳葉・脳内・頭蓋内出血であった。

中止理由：2015 年 1 月 1 日の有害事象その他（2015 年 1 月 1 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 66.7 kg，身長 170 cm，血圧 195/100 mmHg，脈拍数 114 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 130.51885 g/L，ヘマトクリット 41 で，赤血球数は不明であった。aPTT は 57 秒（基準範囲：25～38 秒）であった。
患者は 2015 年 1 月 1 日に肺水腫により死亡した。投与開始日からの日数は 11 日であった。

ベースライン時に報告された合併症及び既往歴はなかった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	Yes
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	Yes	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，CENTYL MED KALIUMKLORID（BENDROFLUMETHIAZIDE／塩化カリウム）（～2014 年 12 月 21 日），SELO-ZOK（METOPROLOL SUCCINATE）（～2014 年 12 月 21 日），ANCOZAN（ロサルタン）（～2014 年 12 月 21 日），シンバスタチン（継続），リリカ（プレガバリン）（継続），ミルタザピン（継続）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2012 年 6 月 19 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2014 年 12 月 21 日 07 時 45 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 8 時間であった。

2014 年 12 月 21 日（10 時 00 分／出血開始時間評価不能）から，血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血（脳葉・脳内・頭蓋内出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，生命を脅かす出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2014 年 12 月 21 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 14，modified Rankin Scale スコアは中等度・重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2014 年 12 月 21 日 15 時 22 分～15 時 27 分，2 回目の投与は 2014 年 12 月 21 日 15 時 41 分～15 時 46 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（15 時 40 分）までに測定された aPTT は 31 秒，2 回目の投与直後（16 時 03 分）の aPTT は 29 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 30 秒であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与日時は 2014 年 12 月 21 日 15 時 22 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
21 Dec 2014	12:00	Baseline	130.	41	-	57
21 Dec 2014	15:40	Between vials	-	-	-	31
21 Dec 2014	16:03	10-30 min after	-	-	-	29
22 Dec 2014	4:00	12 hours after	-	-	-	30
22 Dec 2014	17:30	24 hours after	112.	35	3.7	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 5 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 6 日間を含む）の末，2014 年 12 月 26 日に退院した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	21 Dec 2014	15:05	120.000	62.600	53.000	107.000	150.000
VISIT 2.2	-0:05	21 Dec 2014	15:39	33.900	30.600	29.200	11.200	1.000
VISIT 2.2	0:20	21 Dec 2014	16:03	33.900	29.300	27.100	10.800	1.000
VISIT 2.2	2:00	21 Dec 2014	18:09	33.900	29.000	27.800	10.700	1.000
VISIT 2.2	12:00	22 Dec 2014	3:53	34.400	29.900	28.000	10.800	1.000
VISIT 3	24:00	22 Dec 2014	14:10	32.900	27.500	25.700	12.800	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。トランデート（ラベタロール）（2014 年 12 月 21 日～2014 年 12 月 21 日），NIMOTOP（NIMODIPINE）（2014 年 12 月 21 日～2014 年 12 月 21 日），フラグミン（ダルテパリンナトリウム）（2014 年 12 月 23 日～），SELO-ZOK（METOPROLOL SUCCINATE）（2014 年 12 月 26 日～）。

患者は 2014 年 12 月 23 日，フラグミン（ダルテパリンナトリウム）による抗凝固療法を再開した。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
21 Dec 2014	16:49	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
21 Dec 2014	18:00	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
21 Dec 2014	20:49	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
21 Dec 2014	22:20	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
22 Dec 2014	4:00	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
22 Dec 2014	16:10	Worsened	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence
25 Dec 2014	16:00	Stopped,25 Dec 2014, 16:00	

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

URINARY TRAGHT INFECTION（尿路感染）	21 Dec 2014	27 Dec 2014	Mild	No	No	Recovered
NECK PAIN（頚部痛）	21 Dec 2014	22 Dec 2014	Mild	No	No	Recovered
HYPOTENSION（低血圧）	21 Dec 2014	21 Dec 2014	Mild	Yes	No	Recovered
FEVER（発熱）	22 Dec 2014	25 Dec 2014	Mild	No	No	Recovered
INTRA CEREBRAL HAEMORRHAGE PROGRESSION（脳内出血進行）	22 Dec 2014	25 Dec 2014	Mild	No	No	Recovered
PAIN LEFT HIP（左股関節痛）	23 Dec 2014	01 Jan 2015	Mild	No	No	Unknown
DYSPNOEA（呼吸困難）	25 Dec 2014	26 Dec 2014	Mild	No	No	Recovered
PULMONARY OEDEMA（肺水腫）	01 Jan 2015	01 Jan 2015	Severe	No	Yes	Fatal

尿路感染に対して PENOMAX（ピブメシリナム塩酸塩）（2014 年 12 月 22 日～），頚部痛に対してパラセタモール（2014 年 12 月 21 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-01414BI：1321.3 試験に参加した施設番号 45003 の患者番号 4500301（84 歳女性患者）について，デンマークの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2014 年 12 月 21 日 15 時 22 分～15 時 46 分に治験薬を投与した。

患者は過去の脳卒中による障害があった。2014 年 12 月 21 日，脳内出血が発現した。2014 年 12 月 27 日，患者は治験実施医療機関から退院し，介護施設へ移る際，安定した状態であった。

2015 年 1 月 1 日，肺水腫が発現した。本事象は死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。肺水腫に対する治療は行われなかった。介護施設で

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者が死亡した夜に担当していた看護師から補足情報を入手した。患者は疲れていたが，死亡する前の数時間及び数日間は安定した状態であった。神経障害は改善しつつあった。2015 年 1 月 1 日夜間に，急性肺水腫が発現し，呼び出された医師が到着する前に患者は呼吸停止により死亡した。肺水腫による呼吸停止が認められた。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「用量変更なし」であった。

併用薬として，高コレステロール血症に対するシンバスタチン，疼痛に対するリリカ（プレガバリン），うつ病に対するミルタザピン，深部静脈血栓症予防のためのフラグミン（ダルテパリンナトリウム）があった。他の合併症として高血圧及び心房細動があった。薬剤使用歴として高血圧に対する CENTYL With Potassium Chloride（BENDROFLUMETHIAZIDE／塩化カリウム），ANCOZAN（ロサルタン），トランデート（ラベタロール），NIMOTOP（NIMODIPINE），心房細動に対する SELO-ZOK（METOPROLOL SUCCINATE）及びプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩），尿路感染に対する PENOMAX（ピブメシリナム塩酸塩）があった。他の既往歴として脳卒中，一過性脳虚血発作，脳内大出血があった。

治験責任医師は，治験薬と肺水腫との因果関係を「関連なし」と判断した。患者は介護施設で死亡した。患者は本治験での投与から 11 日後に死亡した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と肺水腫が関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2014-BI-61892DB。

変更履歴：
2015 年 1 月 19 日：追加情報を受領。被疑薬及び叙述を更新。
2015 年 1 月 19 日：被疑薬及び叙述を更新。
2015 年 2 月 17 日：追加情報を受領。患者，事象，叙述を更新。
2015 年 3 月 2 日：追加情報を受領。被疑薬，薬剤，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.24 患者 ID 6400101

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed（出血） X Surgery（手術） ☐

本症例は 60 歳ハワイ人・太平洋諸島人男性患者であり，出血（血行動態不安定を伴う持続的失血〔未確定〕）により，2014 年 8 月 14 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64001）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は消化管出血（下部不明及び上部不明）であった。

中止理由：2014 年 8 月 15 日の有害事象その他（2014 年 8 月 15 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 125.0 kg，身長 171 cm，血圧 55/38 mmHg，脈拍数 149 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 134 g/L，ヘマトクリット 42，赤血球数 4.4×10^{12}/L であった。aPTT は 40 秒（基準範囲：25～40 秒）であった。
患者は 2014 年 8 月 15 日に呼吸不全により死亡した。投与開始日からの日数は 1 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は心房細動，うっ血性心不全，慢性閉塞性肺疾患（COPD），糖尿病，肝硬変，高血圧，病的肥満，肺炎，直腸出血，慢性腎不全の急性増悪，続発性赤血球増加症であり，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke（脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，パラセタモール（継続），ブメタニド（継続），スピロノラクトン（継続），ジルチアゼム塩酸塩 CD（継続），ジゴキシン（継続），グリクラジド（継続），アカルボース（継続），シンバスタチン（継続），アロプリノール（継続），フルチカゾンプロピオン酸エ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ステル（継続），サルブタモール（継続），並びにインスリン及びインスリンアナログ（継続）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2012 年 10 月 18 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日は 2014 年 8 月 13 日であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 48 時間であった。

2014 年 8 月 14 日（／出血開始時間評価不能）から，血行動態不安定を伴う持続的失血（未確定）（消化管出血，下部不明及び上部不明）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，生命を脅かす出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2014 年 8 月 14 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2014 年 8 月 14 日 23 時 49 分～23 時 51 分，2 回目の投与は 2014 年 8 月 14 日 23 時 59 分～00 時 01 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与まで，2 回目の投与直後，治験薬投与 12 時間後に測定された aPTT は不明であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2014 年 8 月 14 日 23 時 49 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1	296	mL	14 Aug 2014	22:30	
トラネキサム酸	1	1000	mg	14 Aug 2014	22:39	

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
14 Aug 2014	23:31	Baseline	134	42	4.4	40

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 1 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2014 年 8 月 15 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	14 Aug 2014	23:37	79.300	35.600	55.300	30.900	38.200
VISIT 2.2	-0:05	14 Aug 2014	23:56	48.600	29.000	35.200	11.400	1.000
VISIT 2.2	0:20	15 Aug 2014	0:10	46.000	29.600	39.000	11.100	1.000
VISIT 2.2	1:00	15 Aug 2014	1:10	46.100	30.100	34.500	11.500	1.000
VISIT 2.2	2:00	15 Aug 2014	2:00	45.100	27.500	41.400	10.600	1.000
VISIT 2.2	4:00	15 Aug 2014	4:00	46.800	29.100	40.000	10.900	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
オメプラゾール（2014 年 8 月 14 日～），オンダンセトロン（2014 年 8 月 14 日～），フェンタニル（2014 年 8 月 15 日～），セフトリアキソン（2014 年 8 月 15 日～），ビタミン K（詳細不明）（2014 年 8 月 14 日～2014 年 8 月 14 日）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
15 Aug 2014	1:00	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically unstable
15 Aug 2014	2:00	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically unstable
15 Aug 2014	4:00	Not assessable	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically unstable

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
RESPIRATORY FAILURE（呼吸不全）	15 Aug 2014	15 Aug 2014	Severe	No	Yes	Fatal

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2014-BI-38258BI：1321.3 試験に参加した施設番号 64001 の患者番号 6400101（61 歳男性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。本患者は上部消化管の大出血が 2014 年 8 月 13 日又は 2014 年 8 月 14 日（医療記録に基づき発現日未確定と報告）認められた。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2014 年 8 月 14 日 23 時 49 分～24 時 00 分に治験薬を投与した。

2014 年 8 月 15 日 04 時 00 分，呼吸不全が発現した。本事象は死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。患者は急性又は慢性腎不全（来院時），肺敗血症（抗生物質投与中），肺水腫，うっ血性心不全，病的肥満，気管支痙攣（慢性），脱水，続発性赤血球増加症，II 型呼吸不全，心房細動，糖尿病，及び肝硬変を有すると報告された。呼吸不全に対する治療は行われなかった。

2014 年 8 月 15 日，患者は呼吸不全により死亡した。末期に生じたイベントは，さらなる出血，心筋梗塞，他の何らかのイベント又は複数の複合的要因であった可能性があると医師は報告した。ただし，呼吸不全が少なくとも一因となった可能性が高かった。出血が停止したかを評価するのは困難であるが，大量出血の所見はなかった。肺敗血症及び腎不全はいずれも有害事象ではなく，治験開始前から存在した病態であること及びベースライン時のすべての病態又は合併症が死亡の原因となったことを治験責任医師は確認した。

治験薬の投与状況は「該当せず」と報告された。

併用薬は報告されなかった。合併症として（慢性）気管支痙攣，可逆性の要素のある慢性閉塞性肺疾患（COPD），II 型呼吸不全，糖尿病，肺炎（2014 年 8 月 13 日～），肺水腫，うっ血性心不全，肺敗血症，慢性腎不全（急性増悪を伴う），病的肥満，心房細動，肝障害・肝硬変があった。薬剤使用歴として心房細動に対するダビガトランがあった。他の既往歴には続発性赤血球増加症及び高血圧が含まれた。

治験責任医師は，呼吸不全と治験薬との因果関係はないと判断した。他の考えられる原因は合併症と報告された。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，呼吸不全が治験薬と関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID はこの患者に関するものである：2014-BI-38135AU。

変更履歴：
2014 年 8 月 19 日：症例情報，患者，事象，報告者，叙述を更新。
2014 年 8 月 20 日：追加情報を受領。試験，患者，被疑薬，事象，因果関係，疾患，叙述を更新。
2014 年 10 月 7 日：追加情報を受領。事象及び叙述を更新。
2014 年 10 月 23 日：追加情報を受領。叙述を更新。
2014 年 11 月 27 日：追加情報を受領。患者，事象，因果関係，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2014 年 12 月 1 日：被疑薬であるダビガトランについて，事象の記載／未記載（listedness）を更新。
2014 年 12 月 17 日：追加情報を受領。患者，被疑薬，薬剤，事象，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.25 患者 ID 3400501

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X　　Surgery （手術）

本症例は 77 歳白人男性患者であり，持続性失血による出血により，2015 年 2 月 3 日にスペインの治験実施施設（施設番号 34005）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。血行動態は安定していた。

中止理由：2015 年 4 月 1 日の有害事象その他（2015 年 4 月 1 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 50.5 kg，身長 158 cm，血圧 148 / 69 mmHg，脈拍数 75 bpm であった。
ベースライン時点で，ヘモグロビン 103 g/L，ヘマトクリット 31，赤血球数 3.61×10^{12}/L であった。aPTT は 180.00001 秒（基準範囲：23〜32 秒）であった。
患者は 2015 年 4 月 1 日に消化管出血により死亡した。投与開始から死亡までの日数は 57 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は急性腎不全，貧血，慢性虚血性心疾患，詳細不明，慢性閉塞性肺疾患，クレアチニン増加，不眠症，脂質代謝障害，腎疾患で，既往歴は貧血，心臓ペースメーカー挿入，冠動脈バイパス手術，鼡径部ヘルニア修復，肺炎であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，イプラトロピウム（2015 年 3 月 3 日まで），アトルバスタチン（アトルバスタチンカルシウム水和物）（2015 年 2 月 2 日まで），カプトプリル（カプトプリル）（2015 年 2 月 2 日まで），CORDARONE（アミオダロン塩酸塩）（2015 年 2 月 2 日まで），ジルチアゼム（ジルチアゼム塩酸塩）（2015 年 2 月 2 日まで），ロラゼパム（ロラゼパム）（2015 年 2 月 2 日まで），アスピリン（アスピリン）/00002701/（2015

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

年 2 月 2 日まで），ニトログリセリン（ニトログリセリン）（2015 年 2 月 2 日～2015 年 2 月 2 日），フロセミド（フロセミド）（2015 年 2 月 2 日～2015 年 2 月 17 日），ブデソニド（2015 年 2 月 2 日～2015 年 2 月 2 日），オメプラゾール（オメプラゾール）（2015 年 2 月 2 日～2015 年 3 月 3 日）であった。

ダビガトランはその他の適応で 2014 年 11 月 25 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 2 月 2 日 9 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 29 時間であった。

持続性失血，血行動態の安定が認められた。出血は 2015 年 2 月 2 日に発現した（／発現時間評価不能）（出血の分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：中等度）。
2015 年 2 月 3 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術は不要であった。強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは未測定，modified Rankin Scale スコアは症状なしであった。

治験薬の初回投与は 2015 年 2 月 3 日 14 時 11 分～14 時 18 分，2 回目の投与は 2015 年 2 月 3 日 14 時 24 分～14 時 32 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（14 時 20 分）までに測定された aPTT は 134 秒，2 回目の投与直後（14 時 53 分）の aPTT は 89.8 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 27.7 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 2 月 3 日 14 時 11 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1	300	mL	02 Feb 2015	21:35	
赤血球濃厚液	1	300	mL	02 Feb 2015	22:40	
第 VIIa 因子	3		-	03 Feb 2015	.	
赤血球濃厚液	1	300	mL	03 Feb 2015	0:55	
赤血球濃厚液	1	300	mL	03 Feb 2015	10:10	
赤血球濃厚液	1	300	mL	03 Feb 2015	11:05	

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
03 Feb 2015	13:31	Baseline	103	31	3.61	180.0

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

03 Feb 2015	14:20	Between vials	-	-	-	134
03 Feb 2015	14:53	10-30 min after	-	-	-	89.8
03 Feb 2015	21:00	Additional	95	29	3.3	30.7
04 Feb 2015	2:35	12 hours after	-	-	-	27.7
04 Feb 2015	14:46	24 hours after	88	27	3.01	-
05 Feb 2015		Additional	88	28	3.09	61.9
06 Feb 2015		Additional	82	23	2.76	57.2
08 Feb 2015		Additional	87	26	3	-

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 17 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 2 月 20 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	**Planned time**	**Date**	**Time**	**ECT (s)**	**dTT (s)**	**aPTT (s)**	**TT(s)**	**Unbound sum dabigatran (ng/mL)**
VISIT 1	-999	03 Feb 2015	13:31	208.000	109.000	.	.	436.000
VISIT 2.2	-0:05	03 Feb 2015	14:20	36.300	32.100	142.000	.	1.120
VISIT 2.2	0:20	03 Feb 2015	14:53	36.400	31.800	101.000	.	1.000
VISIT 2.2	1:00	03 Feb 2015	15:32	36.900	31.000	97.900	102.000	1.000
VISIT 2.2	2:00	03 Feb 2015	16:32	33.700	29.800	40.600	20.500	1.000
VISIT 2.2	4:00	03 Feb 2015	18:39	37.300	29.900	34.200	13.200	1.000
VISIT 2.2	12:00	04 Feb 2015	2:35	38.600	30.300	35.000	12.100	1.000
VISIT 3	24:00	04 Feb 2015	14:46	90.800	51.200	53.500	105.000	125.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。サルブタモール（サルブタモール硫酸塩）（2015 年 2 月 3 日～2015 年 2 月 20 日），アトルバスタチン（アトルバスタチンカルシウム水和物）（2015 年 2 月 20 日～2015 年 3 月 15 日），CORDARONE（アミオダロン塩酸塩）（2015 年 2 月 4 日～2015 年 2 月 17 日），ジルチアゼム（ジルチアゼム塩酸塩）（2015 年 2 月 16 日～），ロラゼパム（ロラゼパム）（2015 年 2 月 20 日～2015 年 3 月 15 日），ロラゼパム（ロラゼパム）（2015 年 3 月 20 日～），クロピドグレル（クロピドグレル硫酸塩）（2015 年 2 月 16 日～），クレキサン（エノキサパリンナトリウム）（2015 年 2 月 9 日～2015 年 2 月 9 日），エノキサパリン（2015 年 2 月 15 日～2015 年 2 月 20 日），トラセミド

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（2015 年 2 月 17 日～2015 年 3 月 3 日），鉄スクロース（2015 年 2 月 17 日～2015 年 2 月 20 日），シプロフロキサシン（シプロフロキサシン）（2015 年 3 月 15 日～2015 年 3 月 17 日），HIBOR（BEMIPARIN SODIUM）（2015 年 3 月 16 日～2015 年 3 月 27 日），エノキサパリン（2015 年 3 月 28 日～），ブデソニド（2015 年 3 月 20 日～），その他すべての治療用製品（2015 年 3 月 31 日～2015 年 3 月 31 日），ミダゾラム（ミダゾラム）（2015 年 2 月 4 日～2015 年 2 月 4 日）。

2015 年 2 月 9 日にクレキサン（エノキサパリンナトリウム）による抗凝固療法を再開した。2015 年 2 月 15 日にエノキサパリンによる抗凝固療法を再開した。2015 年 2 月 16 日にクロピドグレル（クロピドグレル硫酸塩）による抗凝固療法を再開した。2015 年 3 月 16 日に HIBOR（BEMIPARIN SODIUM）による抗凝固療法を再開した。2015 年 3 月 28 日にエノキサパリンによる抗凝固療法を再開した。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
03 Feb 2015	14:53	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically stable
03 Feb 2015	15:32	Reduced	Ongoing blood loss, hemodynamically stable
03 Feb 2015	16:32	No change	Ongoing blood loss, hemodynamically stable
03 Feb 2015	18:39	Reduced	Not assessable
03 Feb 2015	20:55	Worsened	Ongoing blood loss, hemodynamically stable
04 Feb 2015	2:35	Reduced	Not assessable
04 Feb 2015	14:45	Stopped, 04 Feb 2015 ,0:55	

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
ANEMIA (GRADE: 2)（貧血［グレード：2］）	03 Feb 2015	12 Mar 2015	Moderate	No	No	Recovered
CREATININE INCREASED (GRADE: 3)（クレアチニン増加［グレード：3］）	05 Feb 2015	05 Feb 2015	Severe	No	No	Recovered
CREATININE INCREASED (GRADE: 2)（クレアチニン増加［グレード：2］）	06 Feb 2015	11 Feb 2015	Moderate	No	No	Recovered

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

HYPOKALEMIA(GRADE:2)（低カリウム血症［グレード：2］）	06 Feb 2015	13 Feb 2015	Moderate	No	No	Recovered
CREATININE INCREASED (GRADE:3)（クレアチニン増加［グレード：3］）	12 Feb 2015	13 Feb 2015	Severe	No	No	Recovered
CREATININE INCREASED (GRADE: 2)（クレアチニン増加［グレード：2］）	14 Feb 2015	22 Mar 2015	Moderate	No	No	Recovered
RESPIRATORY INFECTION（呼吸器感染）	01 Mar 2015	12 Mar 2015	Moderate	No	No	Recovered
INFECTIOUS COLITIS (DUE TO CLOSTRIDIUM DIFFICILE)（感染性大腸炎［クロストリジウム・ディフィシレに起因する］）	08 Mar 2015	01 Apr 2015	Severe	No	Yes	Unknown
HYPOKALEMIA(DUE TO INFECTIOUS COLLITIS)(GRADE:2)（低カリウム血症［感染性大腸炎に起因する］［グレード：2］）	10 Mar 2015	14 Mar 2015	Moderate	No	No	Recovered
ANEMIA (GRADE: 1)（貧血［グレード：1］）	13 Mar 2015	14 Mar 2015	Mild	No	No	Recovered
ANEMIA (GRADE: 2)（貧血［グレード：2］）	15 Mar 2015	01 Apr 2015	Moderate	No	No	Unknown

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

HYPOKALEMIA (DUE TO INFECTIOUS COLLITIS) (GRADE:3) （低カリウム血症［感染性大腸炎に起因する］［グレード：3］）	15 Mar 2015	15 Mar 2015	Severe	No	No	Recovered
HYPOKALEMIA(DUE TO INFECTIOUS COLLITIS)(GRADE:2) （低カリウム血症［感染性大腸炎に起因する］［グレード：2］）	16 Mar 2015	17 Mar 2015	Moderate	No	No	Recovered
EDEMA IN LEGS （下肢の浮腫）	20 Mar 2015	01 Apr 2015	Moderate	No	No	Unknown
RESPIRATORY INFECTION (IN COPD CONTEXT) （呼吸器感染［COPD を背景とする］）	21 Mar 2015	01 Apr 2015	Moderate	No	No	Unknown
CREATININE INCREASED (GRADE:1) （クレアチニン増加［グレード：1］）	23 Mar 2015	29 Mar 2015	Mild	No	No	Recovered
EDEMA IN SCROTUM （陰嚢の浮腫）	25 Mar 2015	01 Apr 2015	Moderate	No	No	Unknown
NAUSEA（悪心）	28 Mar 2015	01 Apr 2015	Mild	No	No	Unknown
CREATININE INCREASED (GRADE:2) （クレアチニン増加［グレード：2］）	30 Mar 2015	01 Apr 2015	Moderate	No	No	Unknown

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

DIGESTIVE HAEMORRHAGE（消化管出血）	01 Apr 2015	01 Apr 2015	Severe	No	Yes	Fatal

呼吸器感染，呼吸器感染（COPD を背景とする）に対してイプラトロピウム（2015 年 3 月 4 日～）が投与され，呼吸器感染，呼吸器感染（COPD を背景とする）に対してサルブタモール（サルブタモール硫酸塩）（2015 年 3 月 4 日～）が投与され，呼吸器感染に対してオメプラゾール（オメプラゾール）（2015 年 3 月 4 日～）が投与され，感染性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシレに起因する）に対してオメプラゾール（オメプラゾール）（2015 年 3 月 15 日～）が投与され，低カリウム血症（グレード：2）に対してカリウム（2015 年 2 月 5 日～）が投与され，呼吸器感染に対してトラセミド（2015 年 3 月 4 日～）が投与され，呼吸器感染に対してセフジトレン（2015 年 3 月 2 日～）が投与され，呼吸器感染に対してパラセタモール（2015 年 3 月 1 日～）が投与され，呼吸器感染に対してプレドニゾン（2015 年 3 月 4 日～）が投与され，呼吸器感染に対してメチルプレドニゾロン（2015 年 3 月 4 日～）が投与され，呼吸器感染に対してフロセミド（フロセミド）（2015 年 3 月 4 日～）が投与され，呼吸器感染に対してブデソニド（2015 年 3 月 4 日～）が投与され，呼吸器感染（COPD を背景とする）に対してシプロフロキサシン（シプロフロキサシン）（2015 年 3 月 27 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-16610BI：1321.3 試験に参加した施設番号 005 の患者番号 3400501（77 歳男性患者）について，スペインの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 2 月 3 日 14 時 11 分～14 時 32 分に治験薬を投与した。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2015 年 3 月 1 日，患者は呼吸器感染を発現した。救急治療室に搬送され，セフジトレン 400 mg，12 時間ごとの経口（PO）投与が処方された。

2015 年 3 月 8 日，患者は重度の感染性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシレに起因する）を発現し，入院したため重篤と判断された。2015 年 3 月 8 日にセフジトレンを中止した後，下痢（1 日 4～5 回，1 週間持続）を発現した。2015 年 3 月 15 日，患者は救急治療室から再度病棟に入院した。複数の血縁者が下痢及び嘔吐を発現していたとの報告であった。腹部超音波検査の結果，大腸炎が判明し，クロストリジウム・ディフィシレ抗原が陽性であった。クロストリジウム・ディフィシレ感染に対する治療が開始された。また，呼吸困難のため肺炎も疑われたが，確認されなかった。患者の全身状態は悪化した。感染性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシレに起因する）の事象の転帰は不明であった。

2015 年 4 月 1 日，患者は重度の消化管出血を発現し，死の転帰をとったため重篤と判断された。同日，患者は突然，誤嚥及び心肺停止を伴う血

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

性吐物の重大エピソードを 1 回発現した。心肺停止は消化管出血によるものであった。この事象に対する治療は施行されなかった。蘇生法を実施したにもかかわらず，患者は 2015 年 4 月 1 日 13 時 00 分に死亡した。死亡の主な原因として消化管出血が記載された。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬は，いずれも高血圧に対するジルチアゼム（ジルチアゼム塩酸塩）及びトラセミド，脂質異常症に対するアトルバスタチン（アトルバスタチンカルシウム水和物），慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対するアトロベント（イプラトロピウム臭化物水和物），不眠症に対するロラゼパム（ロラゼパム），慢性虚血性心疾患に対するクロピドグレル（クロピドグレル硫酸塩），いずれも呼吸器感染に対する SPECTRACEF（セフジトレンピボキシル）及びプレドニゾンであった。その他の随伴疾患として慢性腎疾患及び心房粗動があった。また，腎不全が悪化したとの報告もあった。

薬剤使用歴として，心房粗動に対するダビガトランがあった（最終投与日は 2015 年 2 月 2 日）。既往歴として呼吸器感染（グレード 2），急性心筋梗塞，鼠径ヘルニア手術，冠動脈バイパス手術及び外科手術によるペースメーカー挿入があった。

治験責任医師は，治験薬と感染性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシレに起因する），消化管出血の事象との因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，感染性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシレに起因する）及び消化管出血の事象と治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-06205ES。

変更履歴：
2015 年 4 月 20 日：追跡情報を受領。事象，臨床検査値及び叙述を更新。
2015 年 5 月 7 日：追跡情報を受領。投薬，事象及び叙述を更新。
2015 年 5 月 15 日：追跡情報を受領。投薬，疾患及び叙述を更新。
2015 年 7 月 1 日：追跡情報を受領：事象，疾患及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.26 患者 ID 3200101

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed（出血） X　Surgery（手術） ☐

本症例は 83 歳白人男性患者であり，出血（血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血）により，2014 年 6 月 1 日にベルギーの治験実施施設（施設番号 32001）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は深部脳内・頭蓋内出血であった。

中止理由：2014 年 7 月 13 日の有害事象その他（2014 年 7 月 13 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 65.0 kg，身長 175 cm，血圧 160/90 mmHg，脈拍数 70 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 139 g/L，ヘマトクリット 44.6，赤血球数 5.87 × 10^{12}/L であった。aPTT は 47.9 秒（基準範囲：25.1～36.5 秒）であった。
患者は 2014 年 7 月 13 日に全身健康状態低下により死亡した。投与開始日からの日数は 42 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は二段脈，喘息性気管支炎，心拡大，潰瘍性大腸炎，結腸憩室炎，心電図 QTc 間隔延長，顔面不全麻痺，低カルシウム血症，左腕不全麻痺，神経学的無視症候群，幽門狭窄，逆流性食道炎であり，既往歴は食道癌であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	Yes
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，COVERSYL（ペリンドプリルエルブミン）/00790702/（～2014 年 7 月 6 日），EMCORETIC（ビソプロロールフマル酸塩／ヒドロクロロチアジド）（～2014 年 6 月 2 日），ドンペリドン（～2014 年 6 月 1 日），MOXON（MOXONIDINE）（～2014 年 7 月 8 日），オメプラゾール（～2014 年 7 月 7 日），OMIC（タムロスシン）（～2014 年 7 月 8 日），SIPRALEXA（エスシタロプラム）（～2014 年 6 月 1 日），ZOCOR

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（シンバスタチン）（～2014 年 7 月 6 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2013 年 3 月 7 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2014 年 6 月 1 日 08 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 9 時間であった。

2014 年 6 月 1 日（出血開始時間評価不能）から，血行動態への影響を伴わない重要臓器への出血（深部脳内・頭蓋内出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2014 年 6 月 1 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコアは 14，modified Rankin Scale スコアは重度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2014 年 6 月 1 日 16 時 30 分～16 時 34 分，2 回目の投与は 2014 年 6 月 1 日 16 時 41 分～16 時 46 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（16 時 40 分）までに測定された aPTT は 32.8 秒，2 回目の投与直後（17 時 10 分）の aPTT は 35.1 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 33.6 秒であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与日時は 2014 年 6 月 1 日 16 時 30 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

"-" = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
01 Jun 2014	13:56	Baseline	139	44.6	5.87	47.9
01 Jun 2014	16:20	Additional	-	-	-	43
01 Jun 2014	16:40	Between vials	-	-	-	32.8
01 Jun 2014	17:10	10-30 min after	-	-	-	35.1
02 Jun 2014	4:00	12 hours after	-	-	-	33.6
02 Jun 2014	17:00	24 hours after	118	36.6	5.04	-
02 Jun 2014	17:00	Additional	-	-	-	36.1

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 42 日間の入院（集中治療室での 3 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2014 年 7 月 13 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	01 Jun 2014	16:20	60.900	41.200	43.100	58.100	50.000
VISIT 2.2	-0:05	01 Jun 2014	16:40	34.900	30.100	31.500	11.900	1.000
VISIT 2.2	0:20	01 Jun 2014	17:10	36.000	30.300	29.400	12.200	1.000
VISIT 2.2	1:00	01 Jun 2014	18:00	36.900	30.400	33.300	11.900	1.000
VISIT 2.2	2:00	01 Jun 2014	19:00	36.700	30.500	33.200	12.000	1.000
VISIT 2.2	4:00	01 Jun 2014	21:00	36.100	30.600	33.800	11.700	1.000
VISIT 2.2	12:00	02 Jun 2014	4:00	35.400	30.800	34.300	11.700	1.000
VISIT 3	24:00	02 Jun 2014	17:00	38.000	30.900	34.800	12.100	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。RYDENE（ニカルジピン塩酸塩）（2014 年 6 月 1 日～2014 年 6 月 6 日），PANTOMED（PANTOPRAZOLE）/01263204/（2014 年 6 月 2 日～2014 年 6 月 2 日），LITICAN（ALIZAPRIDE）/00690801/（2014 年 6 月 1 日～2014 年 6 月 2 日），パラセタモール（2014 年 6 月 2 日～2014 年 7 月 8 日），AMLOR（アムロジピン）（2014 年 6 月 3 日～2014 年 6 月 3 日），ULTRA K（塩化カリウム）（2014 年 6 月 3 日～2014 年 6 月 3 日），DUOVENT（イプラトロピウム臭化物/フェノテロール臭化水素酸塩）（2014 年 6 月 4 日～2014 年 6 月 4 日），HARTMANN'S SOLUTION（塩化カルシウム・乳酸・塩化カリウム・塩化ナトリウム・水酸化ナトリウム・乳酸ナトリウム）（2014 年 6 月 1 日～2014 年 6 月 3 日），EMCORETIC（ヒドロクロロチアジド／ビソプロロール）（2014 年 6 月 7 日～2014 年 7 月 8 日），PLASMALYTE A（複合電解質注射液）（2014 年 6 月 1 日～2014 年 7 月 7 日），ブドウ糖・塩化カリウム（2014 年 6 月 3 日～2014 年 6 月 6 日），電解質（詳細不明）・ブドウ糖（2014 年 6 月 7 日～2014 年 6 月 8 日），クレキサン（エノキサパリンナトリウム）（2014 年 6 月 11 日～）。

2014 年 6 月 11 日，クレキサン（エノキサパリンナトリウム）40 mg による抗凝固療法が再開された。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
01 Jun 2014	17:00	Not assessable	Not assessable
01 Jun 2014	18:00	Not assessable	Not assessable

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

01 Jun 2014	20:00	Not assessable	Not assessable
01 Jun 2014	22:00	Not assessable	Not assessable
02 Jun 2014	4:00	Not assessable	Not assessable
02 Jun 2014	16:00	Not assessable	Not assessable
03 Jun 2014	6:32	No change	Bleeding into critical organ without hemodynamic consequence

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
BRADYCARDIA（徐脈）	02 Jun 2014	06 Jun 2014	Mild	No	No	Recovered
HEADACHE（頭痛）	03 Jun 2014	03 Jun 2014	Mild	No	No	Recovered
INTERMITTENT CONSTIPATION（断続的便秘）	03 Jun 2014	13 Jul 2014	Mild	No	No	Unknown
RESTLESS（落ち着きのなさ）	04 Jun 2014	13 Jul 2014	Mild	No	No	Unknown
PAIN ON BOTH LEGS（両下肢疼痛）	04 Jun 2014	13 Jul 2014	Mild	No	No	Unknown
PAIN LEFT HIP（左股関節痛）	06 Jun 2014	13 Jul 2014	Mild	No	No	Unknown
FEVER（発熱）	07 Jun 2014	08 Jun 2014	Moderate	No	No	Recovered
DIFFICULTIES SWALLOWING（嚥下困難）	10 Jun 2014	13 Jul 2014	Mild	No	No	Unknown
URINARY TRACT INFECTION（尿路感染）	20 Jun 2014	04 Jul 2014	Mild	No	No	Recovered
HEMATURIA（血尿）	20 Jun 2014	13 Jul 2014	Mild	No	No	Unknown
ANAL BLEEDING（肛門出血）	03 Jul 2014	08 Jul 2014	Moderate	No	No	Recovered
GENERAL DETERIORATION（全身状態低下）	08 Jul 2014	13 Jul 2014	Moderate	No	Yes	Fatal

落ち着きのなさに対して TEMESTA（ロラゼパム）/00273201/（2014 年 6 月 6 日～），発熱に対して TAVANIC（レボフロキサシン）（2014 年 6 月 8 日～），落ち着きのなさに対してハロペリドール（2014 年 7 月 10 日～），頭痛，両下肢疼痛，左股関節痛に対して DAFALGAN（アセトアミノフェン）（2014 年 6 月 6 日～），落ち着きのなさに対して TRAZOLAN（トラゾドン）（2014 年 6 月 12 日～），尿路感染に対して TAVANIC（レボ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

フロキサシン）（2014 年 6 月 27 日～），尿路感染に対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2014 年 6 月 29 日～），全身状態低下に対して MORFIN（モルヒネ）/00036301/（2014 年 7 月 8 日～），全身状態低下に対してハロペリドール（2014 年 7 月 10 日～），全身状態低下に対してドルミカム（ミダゾラム） /00036201/（2014 年 7 月 12 日～），全身状態低下に対してパラセタモール（2014 年 7 月 13 日～），断続的便秘に対して MEROKEN NEW（ポリエチレングリコール・塩化カリウム・炭酸水素ナトリウム・塩化ナトリウム）（2014 年 6 月 7 日～），落ち着きのなさに対してセロクエル（クエチアピンフマル酸塩）（2014 年 6 月 24 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2014-BI-32748BI : 1321.3 試験に参加し，ダビガトランの投与中に頭蓋内出血が認められた，施設番号 32001 の患者番号 3200101（84 歳男性患者）について，ベルギーの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。

2014 年 6 月 1 日 16 時 30 分から 2014 年 6 月 1 日 16 時 46 分に治験薬を投与した。

2014 年 7 月 8 日，全身状態の低下が認められた。本事象は死亡の転帰に至った。2014 年 7 月 8 日以降は苦痛緩和療法が行われた（緩和ケアのみ）。2014 年 7 月 9 日にモルヒネ，2014 年 7 月 10 日に HALDOL（ハロペリドール），2014 年 7 月 12 日にドルミカム（ミダゾラム），2014 年 7 月 13 日にパラセタモールが投与された。2014 年 7 月 13 日 08 時 29 分，患者は全身状態の低下により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬は報告されなかった。合併症として二段脈，低カルシウム血症，QTc 間隔延長，潰瘍性大腸炎，喘息性気管支炎，中枢性左顔面不全麻痺，心拡大，左半側空間無視，結腸憩室炎，左腕麻痺があった。既往歴にはバレット食道癌及び幽門狭窄が含まれた。

治験責任医師は，治験薬と全身状態低下との因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と全身状態低下が関連している合理的可能性はないと判断した。

変更履歴：
2014 年 8 月 25 日：統合した追加情報を受領。事象及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.27 患者 ID 3303201

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed Surgery （出血） （手術） X

本症例は 87 歳男性患者であり，出血（血行動態不安定を伴う持続的失血）により，2015 年 6 月 8 日にフランスの治験実施施設（施設番号 33032）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は持続的失血及び血行動態不安定を伴う活動性鼻出血であった。

中止理由：2015 年 8 月 7 日の有害事象その他（2015 年 8 月 7 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 59.0 kg，身長 165 cm，血圧 155/83 mmHg，脈拍数 137 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 83 g/L，ヘマトクリット 24.9，赤血球数 2.97×10^{12}/L であった。aPTT は 102 秒（基準範囲：不明）であった。
患者は 2015 年 8 月 7 日に全身健康状態低下により死亡した。投与開始日からの日数は 60 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は関節リウマチであり，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	No	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	Yes

試験組入れ時の併用薬は不明であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2010 年 10 月 19 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 1 回）日時は 2015 年 6 月 7 日 08 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 27 時間であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 6 月 6 日（09 時 00 分／出血開始時間評価不能）から血行動態不安定を伴う持続的失血（持続的失血及び血行動態不安定を伴う活動性鼻出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：大出血，生命を脅かす出血，TIMI 基準：大出血，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。2015 年 6 月 8 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術が必要であった。強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 6 月 8 日 11 時 06 分～11 時 16 分，2 回目の投与は 2015 年 6 月 8 日 11 時 25 分～11 時 36 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（11 時 20 分）までに測定された aPTT は 50 秒，2 回目の投与直後（11 時 50 分）の aPTT は 46 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 45 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 6 月 8 日 11 時 06 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
新鮮凍結血漿	1	420	mL	08 Jun 2015	12:04	
赤血球濃厚液	1	350	mL	08 Jun 2015	13:20	
赤血球濃厚液	1	351	mL	08 Jun 2015	19:12	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
08 Jun 2015	10:30	Baseline	83	24.9	2.97	102
08 Jun 2015	11:20	Between vials	-	-	-	50
08 Jun 2015	11:50	10-30 min after	-	-	-	46
08 Jun 2015	23:30	12 hours after	-	-	-	45
09 Jun 2015	11:30	24 hours after	92	27.3	3.3	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者は 9 日間の入院（集中治療室での 7 日間と高度治療室での 1 日間を含む）の末，2015 年 6 月 17 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	08 Jun 2015	10:25	296.000	81.100	112.000	161.000	310.000
VISIT 2.2	-0:05	08 Jun 2015	11:20	302.000	80.800	118.000	171.000	267.000
VISIT 2.2	0:20	08 Jun 2015	11:50	47.100	31.300	42.500	12.800	1.100
VISIT 2.2	1:00	08 Jun 2015	12:30	53.800	31.800	51.500	13.700	1.000
VISIT 2.2	2:00	08 Jun 2015	13:30	47.300	31.000	44.700	12.500	1.000
VISIT 2.2	4:00	08 Jun 2015	15:30	46.200	30.600	41.100	12.600	1.000
VISIT 2.2	12:00	08 Jun 2015	23:30	60.900	32.900	38.900	16.400	14.400

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。フロセミド（2015 年 6 月 8 日～），アミオダロン（2015 年 6 月 9 日～2015 年 6 月 17 日），アモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2015 年 6 月 9 日～2015 年 6 月 27 日），CARDENSIEL（ビソプロロール）（2015 年 6 月 17 日～），LASILIX（フロセミド）/00032601/（2015 年 6 月 8 日～），CORDARONE（アミオダロン）（2015 年 6 月 9 日～2015 年 6 月 17 日），INEXIUM（エソメプラゾール）/01479302/（2015 年 6 月 10 日～），ATARAX（ヒドロキシジン）/00058402/（2015 年 6 月 11 日～2015 年 6 月 12 日），BURINEX（ブメタニド）（2015 年 6 月 10 日～2015 年 6 月 10 日），VALIUM（ジアゼパム）（2015 年 6 月 9 日～2015 年 6 月 9 日）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
08 Jun 2015	12:30	Stopped,08 Jun 2015, 12:30	

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
GENERAL HEALTH DETERIORATION（全身健康状態低下）	07 Aug 2015	07 Aug 2015	Severe	No	Yes	Fatal

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-49911BI：1321.3 試験に参加した施設番号 33032 の患者番号 3303201（88 歳男性患者）について，フランスの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 6 月 8 日 11 時 16 分～11 時 36 分に治験薬を投与した。

2015 年 8 月 7 日，全身健康状態低下が認められた。本事象は死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。患者は，鼻出血と因果関係のない全身健康状態低下により 2015 年 8 月 7 日に死亡した。本事象に対する治療は行われなかった。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用療法は報告されなかった。合併症として関節リウマチがあった。

治験責任医師は，治験薬と全身健康状態低下との因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と全身健康状態低下が関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-31389FF。

変更履歴：
2015 年 9 月 29 日：追加情報を受領。患者，事象，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.28 患者 ID 3100101

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） X Surgery （手術） ☐

本症例は 79 歳白人男性患者であり，出血（血行動態に影響のない重要臓器への出血，出血の種類：頭蓋内硬膜下出血）により，2015 年 6 月 12 日にオランダの治験実施施設（施設番号 31001）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 6 月 25 日の有害事象その他（2015 年 6 月 25 日に死亡）。

組入れ時点で，体重及び身長の報告なし，血圧 145/87 mmHg，脈拍数 75 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数の報告はなかった。aPTT は 24 秒（基準範囲：22～30 秒）であった。
患者は 2015 年 6 月 25 日に硬膜下血腫により死亡した。投与開始日からの日数は 13 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は，腹部大動脈瘤，人工心臓ペースメーカー使用者であった。既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	No	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke（脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	Yes
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，アトルバスタチン（アトルバスタチンカルシウム水和物）（継続中）であった。

ダガビトランは心房細動の適応で 2015 年 5 月 27 日に投与を開始し，最終投与（150 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 6 月 11 日 19 時 00 分であった。
ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 8 時間であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 6 月 11 日（15 時 00 分確認／出血開始時間評価不能）から，血行動態に影響のない重要臓器への出血（頭蓋内硬膜下出血）が認められた（出血分類：ISTH 基準：不明，TIMI 基準：不明，GUSTO 基準：不明）。
患者は本試験の A 群の基準を満たしたため，2015 年 6 月 12 日に試験に組み入れられた。関連する外傷の報告はなく，手術は不要であった。強心薬の投与は不要であった。Glasgow 昏睡尺度スコアは 14 点，modified Rankin Scale スコアは中程度の障害であった。

治験薬の初回投与は 2015 年 6 月 12 日 2 時 35 分～2 時 45 分，2 回目の投与は 2015 年 6 月 12 日 2 時 55 分～3 時 05 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（2 時 50 分）までに測定された aPTT は 24 秒であり，2 本目の投与直後（3 時 50 分）の aPPT は 19.99999 秒であった。治験薬投与 12 時間後の aPTT は 21 秒であった。

入院中，血液製剤は投与されなかった。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 6 月 12 日 2 時 35 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
12 Jun 2015	2:27	Baseline	-	-	-	24
12 Jun 2015	2:50	Between vials	-	-	-	24
12 Jun 2015	3:50	10-30 min after	-	-	-	19.99
12 Jun 2015	15:30	12 hours after	-	-	-	21
13 Jun 2015	3:00	24 hours after	130.	-	-	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 6 日間の入院（集中治療室 0 日，高度治療室 0 日）の末，2015 年 6 月 18 日に退院した。また，患者は 2015 年 6 月 25 日に退院した（集中治療室 0 日，高度治療室 0 日）。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	12 Jun 2015	2:27	63.200	41.200	41.500	43.200	63.400
VISIT 2.2	-0:05	12 Jun 2015	2:50	30.700	29.300	26.200	9.700	1.000
VISIT 2.2	0:20	12 Jun 2015	3:50	31.600	29.200	26.600	9.800	1.000
VISIT 2.2	1:00	12 Jun 2015	4:20	33.100	28.500	27.000	9.700	1.000
VISIT 2.2	2:00	12 Jun 2015	5:25	33.200	29.500	24.800	9.700	1.000
VISIT 2.2	4:00	12 Jun 2015	6:55	32.300	28.200	25.800	9.400	1.000
VISIT 2.2	12:00	12 Jun 2015	15:30	32.100	29.900	25.800	9.400	1.000
VISIT 3	24:00	13 Jun 2015	3:00	34.000	29.800	27.800	10.500	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与終了後に使用した併用薬は，MOVICOLON（マクロゴール）（2015 年 6 月 17 日～2015 年 6 月 25 日），FRAXIPARIN（ヘパリン）/00889603/（2015 年 6 月 14 日～2015 年 6 月 25 日）であった。

抗凝固療法は再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
12 Jun 2015	3:00	Stopped,12 Jun 2015, 2:50	

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
CLINICAL WORSENING OF SUBDURAL HEMATOMA（硬膜下血腫の臨床的悪化）	12 Jun 2015	13 Jun 2015	Severe	No	Yes	Recovered
SUBDURAL HEMATOMA（硬膜下血腫）	22 Jun 2015	25 Jun 2015	Severe	No	Yes	Fatal

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

処置として，硬膜下血腫の臨床的悪化に対しデキサメタゾン/00016002/（2015 年 6 月 12 日～）を投与し，硬膜下血腫の臨床的悪化に対し穿頭術（2015 年 6 月 13 日～）を施行した。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報（症例 ID 2015-BI-32047BI）：本症例の重篤性の基準は「死に至るもの」に変更された。
1321.3 試験に参加した施設番号 31001 の患者番号 3100101（79 歳男性患者）について，オランダの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置が必要となった患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

患者は，2015 年 6 月 12 日の夜に硬膜下血腫により本試験に組み入れられた。治験薬の投与開始日は不明である。

2015 年 6 月 13 日に硬膜下血腫の臨床的悪化が認められ，医学的に重大な状態に該当したため重篤と判断された。 2015 年 6 月 13 日の夜，硬膜下血腫の臨床的悪化に対する治療を行った。担当の脳神経外科医の判断で，本事象の治療のために患者の頭部 2 カ所に穿頭孔を開け，頭蓋内圧の低下を図った。脳神経外科医によると，本処置は小手術であった。コンピューター断層撮影（CT スキャン）では，硬膜下血腫の臨床的悪化を示す視認可能な血腫の悪化は確認できなかったとの報告であった。硬膜下血腫の臨床的悪化の転帰は報告されなかった。

2015 年 6 月 12 日 22 時 00 分に重度の意識消失の再発が認められ，入院期間の延長が必要な事象に該当したため重篤と判断された。本事象に対して治療が行われたが，その詳細は不明である。2015 年 6 月 13 日 14 時 00 分に，患者は意識消失の再発から回復した。

2015 年 6 月 22 日 08 時 43 分には，重度の硬膜下血腫が認められ，死亡に至る事象に該当したため重篤と判断された。本事象に対する治療は報告されなかった。患者は 2015 年 6 月 25 日に硬膜下血腫により死亡した。剖検に関する情報は報告されなかった。

意識消失の再発及び硬膜下血腫の発現後も治験薬の投与を継続したが，硬膜下血腫の臨床的悪化が認められた後の治験薬の投与状況は不明である。

併用薬及び合併症の報告はなかった。

硬膜下血腫の臨床的悪化と治験薬との関連性について，治験責任医師による因果関係評価は報告されていない。

治験責任医師は，治験薬と意識消失の再発及び硬膜下血腫との因果関係を「関連なし」と判断した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，硬膜下血腫，硬膜下血腫の臨床的悪化及び意識消失の再発と治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判断した。

本患者のベーリンガーインゲルハイム社症例 ID：2015-BI-32053NL。

変更履歴：
2015 年 7 月 6 日：追跡情報を受領。症例情報，試験，患者，被疑薬，事象，因果関係及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.29　患者 ID　4800901

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed　Surgery （出血）　（手術） X

本症例は 93 歳白人女性患者であり，出血（持続的失血・血行動態安定）により，2015 年 4 月 3 日にポーランドの治験実施施設（施設番号 48009）で 1321.3 試験の A 群に組み入れられた。出血の種類は下部消化管出血であった。

中止理由：2015 年 5 月 7 日の有害事象その他（2015 年 5 月 7 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 60.0 kg，身長 160 cm，血圧 100/55 mmHg，脈拍数 90 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 95 g/L，ヘマトクリット 28.5，赤血球数 3.6×10^{12}/L であった。aPTT は 66.5 秒（基準範囲：24〜35 秒）であった。
患者は 2015 年 5 月 7 日に死亡した（突然死）。投与開始日からの日数は 34 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は咳嗽，呼吸困難，低アルブミン血症，低蛋白血症，正球性貧血，発作性心房細動，右脚ブロックであり，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	No	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，CONCOR COR（ビソプロロール）（継続），アトロベント（イプラトロピウム）（2015 年 3 月 19 日〜），シプロフロキサシン（2015 年 3 月 19 日〜2015 年 4 月 2 日）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは静脈血栓塞栓症（VTE）の適応で 2015 年 3 月 30 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 4 月 3 日 08 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 6 時間であった。

2015 年 4 月 3 日（09 時 00 分／出血開始時間評価不能）から，持続的失血・血行動態安定（下部消化管出血）が認められた。（出血分類：ISTH 基準：不明，TIMI 基準：不明，GUSTO 基準：重度又は生命を脅かす出血）。
2015 年 4 月 3 日，患者は A 群の基準を満たしたため，本治験に組み入れられた。関連する外傷は報告されておらず，外科手術及び強心薬の投与は不要であった。グラスゴー昏睡尺度スコア及び modified Rankin Scale スコアは測定されなかった。

治験薬の初回投与は 2015 年 4 月 3 日 14 時 25 分～14 時 37 分，2 回目の投与は 2015 年 4 月 3 日 14 時 48 分～14 時 59 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（14 時 45 分）までに測定された aPTT は 31.5 秒，2 回目の投与直後（15 時 15 分）の aPTT は 28.3 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 50.7 秒であった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。イダルシズマブの初回投与日時は 2015 年 4 月 3 日 14 時 25 分であった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1	270	mL	04 Apr 2015	0:05	終了時刻 00 時 55 分
赤血球濃厚液	1	270	mL	04 Apr 2015	1:40	終了時刻 02 時 30 分
赤血球濃厚液	1	270	mL	04 Apr 2015	9:35	終了時刻 10 時 40 分
トラネキサム酸	3	500	mg	04 Apr 2015	10:00	1 アンプル（500 mg/5 mL）× 3/日
トラネキサム酸	3	500	mg	05 Apr 2015	6:00	1 アンプル（500 mg/5 mL）× 3/日
トラネキサム酸	3	500	mg	06 Apr 2015	6:00	1 アンプル（500 mg/5 mL）× 3/日
アルブミン	1	50	mL	06 Apr 2015	15:00	20%アルブミン（10 g）
トラネキサム酸	3	500	mg	07 Apr 2015	6:00	1 アンプル（500 mg/5 mL）× 3/日
アルブミン	1	50	mL	07 Apr 2015	15:00	20%アルブミン（10 g）
トラネキサム酸	3	500	mg	08 Apr 2015	6:00	1 アンプル（500 mg/5 mL）× 3/日
アルブミン	1	50	mL	08 Apr 2015	15:00	20%アルブミン（10 g）
トラネキサム酸	3	500	mg	09 Apr 2015	6:00	1 アンプル（500 mg/5 mL）× 3/日

“-“ = value not examined or data not available at that time point

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
03 Apr 2015	13:15	Baseline	95	28.5	3.6	66.5
03 Apr 2015	14:45	Between vials	-	-	-	31.5
03 Apr 2015	15:15	10-30 min after	-	-	-	28.3
03 Apr 2015	21:00	Additional	71	22.2	2.8	-
04 Apr 2015	4:00	12 hours after	-	-	-	50.7
04 Apr 2015	4:00	Additional	113	32.6	4	-
04 Apr 2015	15:00	24 hours after	119	36.2	4.3	-
06 Apr 2015	7:30	Additional	115	34	4.1	-
09 Apr 2015	8:30	Additional	105	30.9	3.8	-

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 6 日間の入院（集中治療室での 3 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 4 月 9 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT(s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	03 Apr 2015	14:15	147.000	55.000	81.600	96.300	215.000
VISIT 2.2	-0:05	03 Apr 2015	14:45	38.500	28.700	34.400	11.300	1.400
VISIT 2.2	0:20	03 Apr 2015	15:15	42.400	28.900	36.100	12.100	1.190
VISIT 2.2	1:00	03 Apr 2015	16:10	41.000	24.700	31.000	11.100	1.240
VISIT 2.2	2:00	03 Apr 2015	17:30	38.400	28.300	32.900	11.400	1.020
VISIT 2.2	4:00	03 Apr 2015	19:30	40.800	27.200	33.400	11.900	1.100
VISIT 2.2	12:00	04 Apr 2015	4:00	69.100	33.900	47.500	35.100	67.600
VISIT 3	24:00	04 Apr 2015	15:00	78.800	37.300	49.200	40.800	94.600

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。DOBUTREX（ドブタミン）（2015 年 4 月 3 日～2015 年 4 月 4 日），ドパミン（2015 年 4 月 3 日～2015 年 4 月 5 日），塩化ナトリウム（2015 年 4 月 3 日～2015 年 4 月 9 日），CYCLONAMINE（ETAMSYLATE）（2015 年 4 月 4 日～2015

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

年 4 月 9 日），PLASMALYTE（複合電解質注射液）（2015 年 4 月 4 日～2015 年 4 月 5 日），凍結乾燥アシドフィルス菌（2015 年 4 月 3 日～2015 年 4 月 9 日），PROTIFAR（高蛋白サプリメント）（2015 年 4 月 5 日～2015 年 4 月 9 日），カルシウム（2015 年 4 月 5 日～2015 年 4 月 9 日），塩化カリウム（2015 年 4 月 5 日～），トラセミド（2015 年 4 月 6 日～）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

治験薬の投与後，以下のとおり追加の出血評価を実施した。

Date	Time	Bleeding status	Severity
03 Apr 2015	15:30	Reduced	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
03 Apr 2015	16:00	Reduced	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
03 Apr 2015	17:00	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
03 Apr 2015	19:00	No change	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically stable
03 Apr 2015	21:00	Worsened	Ongoing blood loss, hemodynamically unstable
04 Apr 2015	4:00	Reduced	Ongoing blood loss undetermined, hemodynamically unstable
04 Apr 2015	14:00	Stopped,04 Apr 2015, 11:00	

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
SUDDEN DEATH (CODE NUMBER: 10042434)（突然死［コード番号 : 10042434］）	07 May 2015	07 May 2015	Severe	No	Yes	Fatal

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-25180BI : 1321.3 試験に参加した施設番号 48009 の患者番号 4800901（93 歳女性患者）について，ポーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

高度の下部消化管出血の過程でダビガトランの抗凝固作用を中和するために 2015 年 4 月 3 日 14 時 25 分～14 時 59 分に治験薬を投与した。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 5 月 7 日，患者は突然死した。本事象に対して治療は行われなかった。患者は朝に死亡しているところを家族によって発見された。前夜からの睡眠中に患者は死亡した。家族の報告によると，過去数日に突然死を予測させる関連事象や徴候はみられなかった。剖検は実施されなかった。記録や情報の詳細は得られなかった。

併用薬として，発作性心房細動に対する CONCOR COR（ビソプロロール），肺炎に対するアトロベント（イプラトロピウム）（2015 年 3 月～），低カリウム血症に対する塩化カリウム（KCL），低蛋白血症に対するトラセミド（2015 年 4 月 3 日～）があった。他の合併症として右脚ブロック，肺塞栓症（2015 年 3 月～），低アルブミン血症（2015 年 4 月 3 日～），慢性正球性貧血があった。

薬剤使用歴として肺炎に対する CIPRINOL（シプロフロキサシン塩酸塩）（2015 年 3 月～），低ナトリウム血症に対するドブタミン，ドパミン，塩化ナトリウム（NACL）0.9%及び PLASMALYTE（複合電解質注射液），出血に対する EXACYL（トラネキサム酸）及び CYCLONAMINE（ETAMSYLATE），抗生物質療法としての LAKCID（ラクトバチルス・ラムノサス），低蛋白血症に対する PROTIFAR（高蛋白サプリメント）（2015 年 4 月 3 日～），低アルブミン血症に対するアルブミン（2015 年 4 月 3 日～），カルシウム（適応症不明），肺塞栓症及び心房細動に対するプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）（2015 年 3 月～）があった。他の既往歴として高度の下部消化管出血（2015 年 4 月 3 日）があった。

治験責任医師は，治験薬と突然死との因果関係を「関連なし」と判断した。本事象のほかの原因として高齢が考えられた。以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-18264PN。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と突然死が関連している合理的可能性はないと判断した。

参照：2015-BI-25169BI

変更履歴：
2015 年 5 月 20 日：追加情報を受領。患者，被疑薬，薬剤，疾患，叙述を更新。
2015 年 5 月 29 日：追加情報を受領。薬剤及び叙述を更新。
2015 年 6 月 11 日：追加情報を受領。被疑薬及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.30 患者 ID 1006901

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） Surgery （手術） X

本症例は 82 歳の白人女性患者であり，患者不安定のため施行されたものではない外科手術による胃穿孔修復を目的とした入院により，2015 年 2 月 18 日に米国の治験実施施設（施設番号 10069）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 2 月 19 日の有害事象その他（2015 年 2 月 19 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 84.2 kg，身長 173 cm，血圧 121/58 mmHg，脈拍数 92 bpm であった。
ベースライン時点で，ヘモグロビン 126 g/L，ヘマトクリット 41.4，赤血球数 4.31 × 10^{12}/L であった。aPTT は 140 秒であった（参照範囲 21.1～26.5 秒）。
患者は 2015 年 2 月 19 日に腹膜炎，急性出血後貧血により死亡した。投与開始から死亡までの日数は 1 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は COPD，胃穿孔，心房細動，高脂血症，腹膜炎，敗血症，腹痛，便秘，慢性背部痛，白血球増加症，急性腎不全，低血圧，胃穿孔であった。また，活動性の癌はなく，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，ノルバスク（アムロジピンベシル酸塩）（2015 年 2 月 18 日まで），オキシコドン（オキシコドン塩酸塩水和物）（2015 年 2 月 18 日まで），COLACE（DOCUSATE SODIUM）（2015 年 2 月 18 日まで），MIRALAX（ポリエチレングリコール 3350）/00754501/（2015 年 2 月 18 日まで）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2011 年 3 月 31 日に投与を開始し，最終投与（150 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 2 月 18 日 8 時 52 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 10 時間であった。

患者は患者不安定のため施行されたものではない外科手術を受け，緊急胃穿孔修復術が必要となり，2015 年 2 月 17 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 2 月 18 日 18 時 25 分～18 時 34 分，2 回目の投与は 2015 年 2 月 18 日 18 時 48 分～18 時 54 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（18 時 44 分）までに測定された aPTT は 0 秒，2 回目の投与直後（19 時 10 分）の aPTT は 61.6 秒であった。治験薬投与 12 時間後の aPTT は不明であった。

この患者の外科手術のデータはなかった。

入院中，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
新鮮凍結血漿	12	240	mL	18 Feb 2015	17:14	
赤血球濃厚液	6	410	mL	18 Feb 2015	23:25	
活性型プロトロンビン複合体濃縮製剤	1	80	mL	19 Feb 2015	3:30	
クリオプレシピテート	20	10	mL	19 Feb 2015	5:00	
血小板	1	300	mL	19 Feb 2015	11:27	

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
18 Feb 2015	13:56	Baseline	126	41.4	4.31	140
18 Feb 2015	18:44	Between vials	-	-	-	0
18 Feb 2015	19:10	10-30 min after	-	-	-	61.6
19 Feb 2015	6:50	Additional	-	-	-	66.2

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 1 日及び高度治療室 0 日）から 1 日後の 2015 年 2 月 19 日に患者は退院した。

ダビガトラン濃度及びバイオマーカー検査（中央検査施設）の結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	18 Feb 2015	18:15	.	227.000	.	.	1820.000
VISIT 2.2	-0:05	18 Feb 2015	18:44	116.000	42.500	51.600	48.500	39.400
VISIT 2.2	0:20	18 Feb 2015	19:10	68.100	30.600	137.000	22.800	9.590
VISIT 2.2	1:00	18 Feb 2015	19:51	239.000	62.300	119.000	144.000	229.000
VISIT 2.2	2:00	18 Feb 2015	20:35	327.000	94.900	171.000	232.000	381.000
VISIT 2.2	4:00	18 Feb 2015	22:30	431.000	118.000	175.000	296.000	671.000
VISIT 2.2	12:00	19 Feb 2015	7:05	298.000	116.000	233.000	330.000	681.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
PROTONIX（PANTOPRAZOLE）/01263204/（2015 年 2 月 18 日～2015 年 2 月 19 日），DILAUDID（HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE）（2015 年 2 月 18 日～2015 年 2 月 19 日），ゾフラン（オンダンセトロン）/00955302/（2015 年 2 月 18 日～2015 年 2 月 19 日），フェンタニル（フェンタニル）（2015 年 2 月 18 日～2015 年 2 月 19 日），プロポフォール（プロポフォール）（2015 年 2 月 18 日～2015 年 2 月 19 日），VERSED（ミダゾラム）（2015 年 2 月 18 日～2015 年 2 月 18 日），クエン酸マグネシウム（2015 年 2 月 18 日～2015 年 2 月 18 日），GLYCOPYRROLATE/00196202/（2015 年 2 月 19 日～2015 年 2 月 19 日）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
WORSENING OF PERITONITS（腹膜炎の悪化）	18 Feb 2015	19 Feb 2015	Severe	No	Yes	Fatal
HEMORRHAGIC SHOCK（出血性ショック）	18 Feb 2015	19 Feb 2015	Severe	No	Yes	Unknown

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

HYPOCOAGUL.(EVENT)D/T DABIGATR.DIS.INTRAVAS.COAGU.（凝固能低下［事象］D/T, ダビガトラン中止，血管内凝固）	18 Feb 2015	19 Feb 2015	Severe	No	Yes	Unknown
SHOCK LIVER(THIS IS A CORRECT DIAGNOSIS)（ショック肝［正確な診断］）	18 Feb 2015	19 Feb 2015	Severe	No	Yes	Unknown
ANEMIA OF ACUTE BLOOD LOSS（急性失血による貧血）	18 Feb 2015	19 Feb 2015	Severe	No	Yes	Fatal

腹膜炎の悪化に対してバンコマイシン（バンコマイシン塩酸塩）（2015 年 2 月 18 日～），腹膜炎の悪化に対してピペラシリン（ピペラシリンナトリウム）（2015 年 2 月 18 日～）が投与され，出血性ショックに対してバソプレシン（2015 年 2 月 18 日～）が投与され，出血性ショックに対してノルエピネフリン（2015 年 2 月 18 日～）が投与され，出血性ショックに対してエピネフリン（2015 年 2 月 18 日～）が投与され，凝固能低下（事象）（D/T）（2015 年 2 月 18 日～）が認められ，ダビガトランを中止し，血管内凝固，ショック肝（正確な診断）を発現し，透析を行った。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-09260BI : 1321.3 試験に参加した施設番号 10069 の患者番号 1006901（82 歳女性患者）について，米国の治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 2 月 18 日 18 時 25 分～18 時 54 分に治験薬を投与した。

2015 年 2 月 17 日，来院。当初の腹部コンピュータ断層撮影（CT）で便秘が認められた。さらに，重度の腹痛を発現し，嗜眠を伴う精神状態の変化を認め，白血球増加症を発現した。

2015 年 2 月 18 日，20 時 51 分，患者は出血性ショックを発現し，21 時 43 分，ダビガトランによる凝固能低下，播種性血管内凝固（DIC），ショック肝及び急性失血による貧血も発現した。これらの事象はすべて生命を脅かし，入院期間の延長を要し，障害に至り，死の転帰をとった。同時に，患者は腹膜炎の悪化も発現し，このため死の転帰をとった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者は集中治療室（ICU）に移送され，ショックと徐脈を発現して換気及び血管収縮剤によるサポートが必要となった。中央委員会承認の経口胃管が留置され，画像再検査で胃穿孔が判明した。患者は緊急手術を受けた。治験実施計画書に従い，患者は 2015 年 2 月 18 日に手術室（OR）に移送されたが，中央部位からの滲出及び状態不安定により外科手術は施行されなかった。新鮮凍結血漿（FFP）12 単位，赤血球濃厚液（PRBC）6 パック，クリオプレシピテート 20，血小板（plts）2，ビタミン K を投与したが，処置を講じたにもかかわらず，ショック肝，出血性ショック，DIC による出血が持続した。2015 年 2 月 18 日，患者のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 1827 u/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 839 u/L であった。2015 年 2 月 19 日，04 時 50 分，患者の AST 及び ALT は 1868 及び 965 にそれぞれ上昇し，ヘモグロビン（Hgb）は 6.0 g/dL，ヘマトクリット（Hct）は 19.1%であった。10 時 53 分，患者のフィブリノゲン値は<100 mg/dL であり，引き続き凝血異常の悪化，腎及び肝ショックが認められた。鎮痛治療が行われた。

2015 年 2 月 19 日，14 時 50 分，患者は腹膜炎の悪化により死亡した。患者の家族が拒否したため，剖検は実施されなかった。

治験薬は事象発現後も継続されていた。

併用薬は以下のとおりであった。心房細動（Afib）に対するアミオダロン（アミオダロン塩酸塩）（2011 年 3 月～），高脂血症に対するリピトール（アトルバスタチンカルシウム水和物），心拍数のコントロール／心房細動のためのメトプロロール（メトプロロール酒石酸塩），抗凝固及び心房細動に対するプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩），いずれも高血圧（HTN）に対するフロセミド（フロセミド）及びニフェジピン（ニフェジピン），慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対するスピリーバ（チオトロピウム臭化物水和物）。その他の随伴疾患として敗血症及び胃穿孔による腹膜炎があった（いずれも 2015 年 2 月 17 日～）。

治験責任医師は，治験薬と出血性ショック，ダビガトランによる凝固能低下，DIC，ショック肝，急性失血による貧血，腹膜炎の悪化の事象との因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，腹膜炎の悪化，出血性ショック，ダビガトランによる凝固能低下，DIC，ショック肝，急性失血による貧血の事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-09540BI。

変更履歴：
2015 年 2 月 24 日：追跡情報を受領。患者，事象，疾患及び叙述を更新。
2015 年 4 月 15 日：追跡情報を受領。事象及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.31 患者 ID 4300401

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） X	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） Surgery （手術） X

本症例は 94 歳白人男性患者であり，右大腿骨骨折に対するセメント固定人工股関節形成を目的とした入院により，2015 年 4 月 21 日にオーストリアの治験実施施設（施設番号 43004）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 7 月 5 日の有害事象その他（2015 年 7 月 5 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 75.0 kg，身長 170 cm，血圧 120/70 mmHg，脈拍数 78 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 113 g/L，ヘマトクリット 32.1，赤血球数 3.49×10^{12}/L であった。aPTT は 49.5 秒（基準範囲：23～33.2 秒）であった。
患者は 2015 年 7 月 5 日に肺炎により死亡した。投与終了から死亡までの日数は 75 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は，心房細動，良性前立腺肥大症，慢性腎機能不全，血管性認知症，激越，便秘で，活動性の癌はなく，既往歴は側頭骨骨折であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，ラシックス（フロセミド）/00032601/（継続中），ベタヒスチン（継続中），PASSEDAN（トケイソウ／レモンバーム／オレンジ／シナモンの抽出成分）（～2015 年 5 月 5 日），ビソプロロール（継続中），リスパダール（リスペリドン）（2015 年 4 月 20 日～），DOMINAL（ドンペリドン）/00018902/（2015 年 4 月 20 日～2015 年 4 月 20 日），セフロキシム（2015 年 4 月 19 日～2015 年 4 月 30 日），PERFALGAN

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（アセトアミノフェン）（2015 年 4 月 19 日～2015 年 5 月 8 日），DULCOLAX（ビサコジル）/00064401/（2015 年 4 月 20 日～2015 年 4 月 20 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2013 年 4 月 24 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 4 月 19 日 18 時 00 分であった。ダビガトランの最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 40 時間であった。

患者は，緊急のセメント固定人工股関節形成を要する右大腿骨骨折をきたし，2015 年 4 月 19 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 4 月 21 日 10 時 26 分～10 時 38 分，2 回目の投与は 2015 年 4 月 21 日 10 時 50 分～10 時 55 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（10 時 45 分）までに測定された aPTT は 27.6 秒，2 回目の投与直後（11 時 15 分）の aPTT は 28.1 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 30.7 秒であった。

2015 年 4 月 21 日にセメント固定人工股関節形成が施行され（13 時 56 分開始），術中の出血については，「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	2	300	mL	24 Apr 2015	11:14	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
21 Apr 2015	9:55	Baseline	113	32.1	3.49	49.5
21 Apr 2015	10:45	Between vials	-	-	-	27.6
21 Apr 2015	11:15	10-30 min after	-	-	-	28.1
21 Apr 2015	22:55	12 hours after	-	-	-	30.7
22 Apr 2015	11:15	24 hours after	82	23.8	2.54	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者は 17 日間の入院（集中治療室での 2 日間と高度治療室での 2 日間を含む）の末，2015 年 5 月 8 日に退院した。
<htext2>
中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	21 Apr 2015	9:55	101.000	46.900	54.800	78.300	105.000
VISIT 2.2	-0:05	21 Apr 2015	10:45	38.400	29.400	32.000	10.800	1.000
VISIT 2.2	0:20	21 Apr 2015	11:15	37.500	29.200	31.600	10.600	1.000
VISIT 2.2	2:00	21 Apr 2015	13:10	37.100	29.100	31.100	10.800	1.000
VISIT 2.2	4:00	21 Apr 2015	14:55	38.000	28.900	33.700	10.300	1.000
VISIT 2.2	12:00	21 Apr 2015	22:55	42.600	29.600	34.900	11.600	1.000
VISIT 3	24:00	22 Apr 2015	11:15	42.400	30.500	38.800	11.200	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。PANTOPRAZOLE SODIUM（2015 年 4 月 24 日～），LOVENOX（エノキサパリンナトリウム）（2015 年 4 月 21 日～2015 年 5 月 6 日），DOMINAL（ドンペリドン）/00018902/（2015 年 4 月 25 日～2015 年 4 月 25 日），LAXBENE（ビサコジル）/00064401/（2015 年 4 月 24 日～2015 年 4 月 25 日），DULCOLAX（ビサコジル）/00064401/（2015 年 4 月 29 日～2015 年 4 月 29 日），プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）/01633203/（2015 年 5 月 7 日～），CATAPRESAN（クロニジン塩酸塩）/00171101/（2015 年 4 月 24 日～2015 年 4 月 24 日），ILOMEDIN（ILOPROST TROMETAMOL）/00944801/（2015 年 4 月 24 日～2015 年 4 月 24 日），NOVALGIN（METAMIZOLE）/06276704/（2015 年 4 月 24 日～2015 年 4 月 24 日），アルチバ（レミフェンタニル）（2015 年 4 月 24 日～2015 年 4 月 24 日），MOLAXOLE（マクロゴール）（2015 年 6 月 1 日～），TRANSTEC（ブプレノルフィン）（2015 年 5 月 12 日～）。

患者は 2015 年 4 月 21 日に LOVENOX（エノキサパリン）による抗凝固療法を再開した。また，2015 年 5 月 7 日にダビガトランによる抗凝固療法を再開した。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
CARDIOGENIC SHOCK（心原性ショック）	21 Apr 2015	24 Apr 2015	Severe	No	Yes	Recovered
LACUNAR ISCHEMIC STROKE IN ACM TERRITORY RIGHT	24 Apr 2015	24 Apr 2015	Mild	No	Yes	Sequelae

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（右前交通動脈領域の虚血性脳卒中［ラクナ脳卒中］）						
DECREASE OF HEMOGLOBIN [AND HEMATOCRIT]（ヘモグロビン［及びヘマトクリット］減少）	24 Apr 2015	25 Apr 2015	Moderate	No	No	Recovered
DECREASE OF [HEMOGLOBIN AND] HEMATOCRIT（［ヘモグロビン及び］ヘマトクリット減少）	24 Apr 2015	25 Apr 2015	Moderate	No	No	Recovered
WORSENING OF DEMENTIA（認知症の悪化）	01 Jun 2015	05 Jul 2015	Severe	No	No	Unknown
PNEUMONIA（肺炎）	30 Jun 2015	05 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal

心原性ショックに対する処置として，2015 年 4 月 21 日からカテコールアミン製剤を投与した。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-24112BI：1321.3 試験に参加した施設番号 43004 の患者番号 4300401（94 歳男性患者）について，オーストリアの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置が必要となった患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 4 月 21 日 10 時 26 分～10 時 55 分に治験薬を投与した。治験薬は単回投与製剤である。

2015 年 4 月 21 日 15 時 15 分に，PALACOS（骨セメント）に対するアレルギー反応として心原性ショックが認められ，生命を脅かす事象に該当したため重篤と判断された。治験薬の投与期間中又は手術時に合併症はなかったとの報告であった。術後から血行動態が不安定になり，高用量のカテコールアミン製剤及び集中治療室（ICU）での治療が必要になった。大量輸液を行ったところヘマトクリットが相対的に低下したため，輸血 2 単位を投与した。2015 年 4 月 24 日 11 時 34 分（発現 72 時間後）に患者は回復した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

併用薬は報告されなかった。合併症は，心房細動，慢性腎機能不全，前立腺肥大症及び血管性認知症であった。既往歴は，右乳突部骨折であった。

治験責任医師は，治験薬と PALACOS（骨セメント）に対するアレルギー反応の心原性ショックとの因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と PALACOS（骨セメント）に対するアレルギー反応の心原性ショックとの因果関係を「合理的な可能性がない」と判断した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.32 患者 ID 8860202

Death （死亡） [X]	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） [ ]	Myocardial Infarction （心筋梗塞） [ ]	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） [ ]
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） [ ]	Systemic Embolism （全身性塞栓症） [ ]	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） [X]	Bleed （出血） [ ] Surgery （手術） [X]

本症例は 73 歳アジア人女性患者であり，4 mg/dL 超のヘモグロビン減少を伴う活動性消化管出血及び持続性タール便によるパンエンドスコピーのための入院により，2015 年 2 月 11 日に台湾の治験実施施設（施設番号 88602）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 3 月 17 日の有害事象その他（2015 年 3 月 17 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 47.0 kg，身長 149 cm，血圧 81/60 mmHg，脈拍数 80 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 79 g/L，ヘマトクリット 22，赤血球数 2.35×10^{12}/L であった。aPTT は 47.7 秒（基準範囲：25.6～32.6 秒）であった。
患者は 2015 年 3 月 17 日に肺炎及び敗血症性ショックにより死亡した。投与開始日からの日数は 34 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は進行性全身性硬化症，多発性筋炎，慢性肝炎，肺結核，尿路感染，腰椎症，タール便，血尿，神経因性膀胱，鉄欠乏性貧血で，活動性の癌はなかった。既往歴は心窩部圧痛であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	No	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，ヒドロキシクロロキン硫酸塩（継続），セレコキシブ（継続），アセトアミノフェン（継続），METHOTREXATE SODIUM（継続），フロセミド（継続），スピロノラクトン（継続），ビソプロロールフマル酸塩（継続），ロサルタンカリウム（継続），アミオダロン塩酸塩（継続），一硝酸イソソルビド（継続），クエン酸第一鉄（継続），葉酸（継続），FOSAMAX PLUS（アレンドロン酸ナトリウム／コレカル

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

シフェロール）（継続），酸化マグネシウム（継続），ピロカルピン塩酸塩（継続），プレドニゾロン（継続）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 9 月 9 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 2 月 10 日 19 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 17 時間であった。

パンエンドスコピーを直ちに要する，4 mg/dL 超のヘモグロビン減少を伴う活動性消化管出血及び持続性タール便が認められ，患者は 2015 年 2 月 10 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 2 月 11 日 11 時 45 分～11 時 52 分，2 回目の投与は 2015 年 2 月 11 日 11 時 54 分～12 時 05 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（11 時 53 分）までに測定された aPTT は 29.3 秒，2 回目の投与直後（12 時 15 分）の aPTT は 28.6 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 26.8 秒であった。

2015 年 2 月 11 日，パンエンドスコピーが実施され（13 時 30 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
新鮮凍結血漿	6	100	mL	11 Feb 2015	12:40	
赤血球濃厚液	2	250	mL	11 Feb 2015	16:54	
赤血球濃厚液	1	250	mL	15 Mar 2015	14:20	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
11 Feb 2015	11:38	Baseline	79	22	2.35	47.7
11 Feb 2015	11:53	Between vials	-	-	-	29.3
11 Feb 2015	12:15	10-30 min after	-	-	-	28.6
11 Feb 2015	15:29	Additional	-	-	-	26.6
11 Feb 2015	23:15	12 hours after	-	-	-	26.8
11 Feb 2015	23:15	Additional	-	-	-	26.8
12 Feb 2015	5:40	Additional	101	29.4	3.18	-

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

12 Feb 2015	12:30	24 hours after	93	27.2	2.9	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 7 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 2 月 18 日に退院した。さらに，患者は 2015 年 3 月 17 日（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	11 Feb 2015	11:38	173.000	54.700	112.000	208.000	221.000
VISIT 2.2	-0:05	11 Feb 2015	11:53	43.000	29.300	41.400	14.800	1.140
VISIT 2.2	0:20	11 Feb 2015	12:15	42.300	28.600	39.200	15.600	1.000
VISIT 2.2	1:00	11 Feb 2015	13:15	39.900	28.700	34.200	15.300	1.000
VISIT 2.2	2:00	11 Feb 2015	14:10	42.600	28.900	37.300	16.000	1.000
VISIT 2.2	4:00	11 Feb 2015	16:15	39.100	28.400	33.100	14.700	1.000
VISIT 2.2	12:00	11 Feb 2015	23:30	38.600	28.900	32.300	13.900	1.000
VISIT 3	24:00	12 Feb 2015	12:30	38.600	28.800	32.400	14.400	2.320

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。アピキサバン（2015 年 2 月 16 日～），セフロキシムナトリウム（2015 年 2 月 11 日～2015 年 2 月 18 日），セフィキシム（2015 年 2 月 18 日～2015 年 2 月 23 日），ULTRACET（トラマドール／アセトアミノフェン）（2015 年 2 月 13 日～2015 年 3 月 10 日），グルコン酸カルシウム（2015 年 3 月 7 日～2015 年 3 月 7 日），ビサコジル（2015 年 2 月 16 日～2015 年 2 月 16 日），SOLAXIN（クロルゾキサゾン）/00041601/（2015 年 3 月 7 日～2015 年 3 月 10 日），インスリン（2015 年 2 月 11 日～2015 年 3 月 12 日），インドメタシン/00003801/（2015 年 2 月 12 日～2015 年 2 月 18 日），ブスコパン（ブチルスコポラミン臭化物）（2015 年 2 月 11 日～2015 年 2 月 12 日）。

患者は 2015 年 2 月 16 日，アピキサバンによる抗凝固療法を再開した。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
GASTRIC ULCER（胃潰瘍）	11 Feb 2015	11 Feb 2015	Moderate	No	No	Recovered

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

LOW BACK PAIN（腰痛）	07 Mar 2015	09 Mar 2015	Mild	No	No	Not yet recov.
T4-L1 COMPRESSION FRACTURE [PARAPLEGIA]（第 4 胸椎～第 1 腰椎圧迫骨折［対麻痺］）	09 Mar 2015	17 Mar 2015	Moderate	No	Yes	Unknown
[T4-L1 COMPRESSION FRACTURE] PARAPLEGIA（［第 4 胸椎～第 1 腰椎圧迫骨折］対麻痺）	09 Mar 2015	17 Mar 2015	Moderate	No	Yes	Unknown
PNEUMONIA（肺炎）	15 Mar 2015	17 Mar 2015	Severe	No	Yes	Fatal
SEPTIC SHOCK（敗血症性ショック）	15 Mar 2015	17 Mar 2015	Severe	No	Yes	Fatal

胃潰瘍に対してエピネフリン（2015 年 2 月 11 日～），胃潰瘍に対してその他のすべての非治療製品（2015 年 2 月 11 日～），第 4 胸椎～第 1 腰椎圧迫骨折（対麻痺），腰痛，（第 4 胸椎～第 1 腰椎圧迫骨折）対麻痺に対してトラマドール塩酸塩（2015 年 3 月 7 日～），敗血症性ショック及び肺炎に対して ERTAPENEM SODIUM（2015 年 3 月 15 日～），肺炎及び敗血症性ショックに対してメロペネム水和物（2015 年 3 月 16 日～），肺炎及び敗血症性ショックに対してテイコプラニン（2015 年 3 月 16 日～），敗血症性ショックに対してドパミン（2015 年 3 月 15 日～），敗血症性ショックに対して LEVOPHED（ノルアドレナリン）（2015 年 3 月 16 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-07705RF：台湾で 1321.3 試験に組み入れられた 73 歳女性患者について，他の医療従事者から情報を入手した。非弁膜症性心房細動を有する患者は脳卒中及び全身性塞栓症の予防のため，プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）カプセル 110 mg 1 日 2 回を投与していた。投与経路，ロット番号，使用期限は報告されなかった。投与開始日は 2014 年 9 月 9 日であった。

2015 年 2 月 11 日，悪臭のある黒色のタール便を伴う消化管出血が認められた。本事象は入院を要したため，重篤と判断された。

本事象の治療として，パンエンドスコピー，輸血，イダルシズマブの投与が行われた。

報告時点で，本事象は未回復であった。

プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の投与状況は報告されなかったが，最終投与日は 2015 年 2 月 11 日と報告された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

併用薬は報告されなかった。合併症として尿路感染があった。

報告者の意見では，消化管出血はプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の投与と関連していた。

症例 ID：2015-BI-13998BI：本症例の重篤性の基準は「死に至るもの」に変更された。

1321.3 試験に参加し，上部消化管出血が認められた，施設番号 88602 の患者番号 8860202（73 歳女性患者）について，台湾の治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 2 月 11 日 11 時 45 分～11 時 54 分に治験薬を投与した。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2015 年 3 月 9 日，第 4 胸椎及び第 1 腰椎の圧迫骨折・対麻痺が認められ，患者は入院した。バイタルサインは血圧 95/60 mmHg，脈拍数 93 bpm，酸素飽和度（SpO2）99%，呼吸数 20 回/分，体温 36.3°C であった。下肢脱力を伴う腰痛が認められた。主訴は数日間の全身痛であった。下肢脱力を伴う腰痛のため，画像検査を実施したところ，第 4 胸椎～第 1 腰椎の圧迫骨折・対麻痺がみられた。患者は疼痛管理及び原因の精査のため入院した。

2015 年 3 月 12 日，関連する臨床検査の結果は，プロトロンビン時間（PT）13.3 秒，プロトロンビン時間国際標準比（INR）1.24，部分トロンボプラスチン時間（PTT）33.6 秒，赤血球数 $2.86 \times 10^6/\mu L$，ヘモグロビン 9.6 g/dL，ヘマトクリット 27.5%であった。同日に実施された胸部，腹部，骨盤部の CT 検査（非造影及び造影）では，左鎖骨下からのペースメーカー挿入，胆嚢切除，フォーリーカテーテルの留置，心拡大，両肺の複数の軽度無気肺，脾臓の嚢胞性病変（試験前の 2013 年と比較して変化なし），第 4・6・9 胸椎の陳旧性圧迫骨折，内部の液貯留を伴う第 12 胸椎の皮質骨折が認められた。後方突進も認められ，検査の印象として，経過の良好な良性圧迫骨折，第 12 胸椎の骨壊死，肺実質の軽度の変化が挙げられた。同日，胸部前後像（仰臥位）も撮影したところ，心臓ペースメーカー，両側の顕著な肺紋理，心拡大，大動脈壁石灰化を伴うアテローム性動脈硬化症，脊椎の軽度の退行性変化が認められた。さらに，胸部前後像（仰臥位），側面像も撮影したところ，観察可能な骨組織の骨減少症，胸腰椎の後側弯症，胸腰椎の脊椎症（複数位置の辺縁に骨棘形成あり），椎体内のガス像を伴う第 4・6・9・12 胸椎の圧迫骨折及び楔状椎変形又は高さ減少，骨壊死（鑑別要），胆嚢切除術後状態（右上腹部に手術用クリップの遺残あり）が認められた。本事象に対して，2015 年 3 月 12 日にトラマール（トラマドール）100 mg/2 mL/アンプル即時投与及び 6 時間ごと投与，並びに生理食塩液 0.9% 500 mL/バッグ即時投与が行われた。また，静脈内カテーテルが留置された。報告時点で，第 4 胸椎及び第 1 腰椎の圧迫骨折・対麻痺は未回復であった。

2015 年 3 月 15 日，肺炎及び敗血症性ショックが発現した。これらの事象は死亡の転帰に至った。2015 年 3 月 17 日，臨床検査及び胸部 X 線検査の所見は，右上葉の新たな肺炎像，C-反応性蛋白 22.81 mg/dL，頻呼吸を伴う血圧低下であった。感染症（ID）専門医に相談の上，INVANZE（ERTAPENEM SODIUM）1000 mg/バイアル 1 日 1 回，メロペネム水和物 1000 mg 8 時間ごと静脈内投与，テイコプラニン 400 mg 12 時間ごと静

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

脈内投与が処方される予定であった。頻呼吸を伴う血圧低下に対して強心薬，抗生物質，ドパミン塩酸塩 400 mg/250 mL/バッグ，ノルエピネフリン 16 mg（5%ブドウ糖液 250 mL で溶解，5 mL/hr で維持投与）が投与された。

2015 年 3 月 17 日，ベッドサイドの心電図上に心静止とともに，小さなペースメーカースパイクがみられた。瞳孔は散大し，対光反射及び頚動脈の拍動は認められなかった。蘇生措置を希望しない旨が確認された後，患者は 2015 年 3 月 17 日 09 時 26 分に死亡した。剖検は実施されず，死因は肺炎及び敗血症性ショックであった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬には上部消化管出血に対するネキシウム（エソメプラゾール）及び不整脈に対するアピキサバンがあった。他の合併症として多発性筋炎，進行性全身性硬化症，高脂血症，慢性肝炎，K.p.感染を伴う尿路感染（マキシピーム［セフェピム塩酸塩］耐性株），腰椎症，心窩部圧痛，神経因性膀胱，鉄欠乏性貧血，冠動脈疾患，骨粗鬆症があった。

薬剤使用歴として心房細動に対するプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）があった。既往歴として肺結核，浸潤型，タール便，血尿，上部消化管出血があった。

治験責任医師は，治験薬と第 4 胸椎及び第 1 腰椎の圧迫骨折・対麻痺，肺炎，敗血症性ショックとの因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と肺炎，敗血症性ショック，第 4 胸椎及び第 1 腰椎の圧迫骨折・対麻痺が関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-07705RF。

変更履歴：
2015 年 3 月 17 日：追加情報を受領。患者，事象，因果関係，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 3 月 27 日：追加情報を受領。被疑薬，薬剤，疾患，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.33　患者 ID　6400517

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed　Surgery （出血）　（手術） ☐　X

本症例は 72 歳白人男性患者であり，外科的急性腹症（腸管虚血の疑い）による試験開腹のための入院により，2015 年 7 月 18 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64005）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 7 月 18 日の有害事象その他（2015 年 7 月 18 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 98.0 kg，身長 176 cm，血圧 85/56 mmHg，脈拍数 64 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 157 g/L，ヘマトクリット 49，赤血球数 4.77×10^{12}/L であった。aPTT は 94 秒（基準範囲：25〜37 秒）であった。
患者は 2015 年 7 月 18 日に腸壊死及び敗血症により死亡した。投与開始日からの日数は 0 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は憩室症，腸壊死，敗血症，痛風，便秘，喘息であり，活動性の癌はなかった。既往歴は裂孔ヘルニアであった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，アロプリノール（継続），オメプラゾール（継続），シムビコート（ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物）（継続），KONSYL /00091301/（psyllium hydrophilic mucilloid /00091301/（継続），ジルチアゼム（継続），イプラトロピウム（継続）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2015 年 4 月 8 日に投与を開始し，最終投与（150 mg 1 日 2 回）日は 2015 年 7 月 17 日であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 41 時間であった。

試験開腹を直ちに要する外科的急性腹症（腸管虚血の疑い）が発現し，患者は 2015 年 7 月 18 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 7 月 18 日 16 時 44 分～16 時 47 分，2 回目の投与は 2015 年 7 月 18 日 16 時 59 分～17 時 03 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（16 時 58 分）までに測定された aPTT は 73 秒，2 回目の投与直後（17 時 17 分）の aPTT は 77 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は不明であった。

2015 年 7 月 18 日，試験開腹が実施され（16 時 54 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中，血液製剤は投与されなかった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
18 Jul 2015	16:43	Baseline	157	49	4.77	94
18 Jul 2015	16:58	Between vials	-	-	-	73
18 Jul 2015	17:17	10-30 min after	-	-	-	77

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 0 日間の入院（集中治療室での 1 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 7 月 18 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	18 Jul 2015	16:43	282.000	65.700	104.000	113.000	297.000
VISIT 2.2	-0:05	18 Jul 2015	16:58	58.200	31.200	58.800	17.300	1.170
VISIT 2.2	0:20	18 Jul 2015	17:17	61.500	31.200	60.900	17.600	1.150
VISIT 2.2	1:00	18 Jul 2015	18:15	65.700	31.000	63.900	20.600	1.120

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
フェンタニル（2015 年 7 月 18 日～2015 年 7 月 18 日），ノルアドレナリン/00127501/（2015 年 7 月 18 日～2015 年 7 月 18 日）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
WORSENING NECROTIC SMALL AND LARGE BOWEL（小腸及び大腸壊死悪化）	18 Jul 2015	18 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal
WORSENING SEPTICEMIA（敗血症悪化）	18 Jul 2015	18 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.34　患者 ID　3401701

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） Surgery （手術） X

本症例は 87 歳白人女性患者であり，腹膜炎による腹腔鏡下腹部手術を目的とした入院により，2014 年 10 月 13 日にスペインの治験実施施設（施設番号 34017）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2014 年 10 月 14 日の有害事象その他（2014 年 10 月 14 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 65.0 kg，身長 158 cm，血圧 102/63 mmHg，脈拍数 77 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 170 g/L，ヘマトクリット 51.6，赤血球数 5.83 × 10^{12}/L であった。aPTT は 142 秒（基準範囲：23～38 秒）であった。
患者は 2014 年 10 月 14 日に敗血症性ショックにより死亡した。投与開始日からの日数は 1 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は，腹痛，代謝性アシドーシス，敗血症性ショックであり，活動性の癌はなく，既往歴もなかった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，METFORMINA（メトホルミン）/00082701/（継続），ヒドロクロロチアジド/ロサルタン（継続），MASDIL（ジルチアゼム）（継続），アカルボース（継続），GLICLAZIDA（グリクラジド）（継続）であった。

2012 年 5 月 18 日に心房細動の適応でダビガトランの投与を開始し，2014 年 10 月 13 日 9 時 00 分に 110 mg 1 日 2 回の最終投与を行った。ダビ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ガトランの最終投与からイダルシズマブの初回投与までの時間は 10 時間であった。

患者は，緊急の腹腔鏡下腹部手術を要する腹膜炎をきたし，2014 年 10 月 13 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2014 年 10 月 13 日 18 時 42 分～18 時 47 分，2 回目の投与は 2014 年 10 月 13 日 19 時 02 分～19 時 06 分に実施された。

初回投与から 2 回目の投与（18 時 55 分）までに測定した aPTT は 50.5 秒であり，2 回目の投与直後（19 時 30 分）は 33.7 秒であった。投与 12 時間後の aPTT は 168.2 秒であった。

2014 年 10 月 13 日に腹腔鏡下腹部手術が施行され（20 時 15 分開始），術中の出血については，「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
新鮮凍結血漿	1	247	mL	14 Oct 2014	0:30	
活性型プロトロンビン複合体製剤	2	500	mg	14 Oct 2014	1:00	
新鮮凍結血漿	1	230	mL	14 Oct 2014	2:15	

"-" = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
13 Oct 2014	15:06	Baseline	170	51.6	5.83	142
13 Oct 2014	18:55	Between vials	-	-	-	50.5
13 Oct 2014	19:30	10-30 min after	-	-	-	33.7
13 Oct 2014	20:06	Additional	-	-	-	44.7
14 Oct 2014	7:06	12 hours after	-	-	-	168.2

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

入院（集中治療室 1 日及び高度治療室 0 日）から 1 日後の 2014 年 10 月 14 日に患者は退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	13 Oct 2014	18:35	.	123.000	155.000	206.000	1400.000
VISIT 2.2	-0:05	13 Oct 2014	18:55	56.500	29.100	43.900	11.900	12.600
VISIT 2.2	0:20	13 Oct 2014	19:30	51.100	28.600	32.500	11.100	9.860
VISIT 2.2	1:00	13 Oct 2014	20:06	87.800	31.800	96.300	16.500	10.400
VISIT 2.2	2:00	13 Oct 2014	21:06	309.000	64.200	110.000	90.300	244.000
VISIT 2.2	4:00	13 Oct 2014	23:06	.	97.400	206.000	146.000	848.000
VISIT 2.2	12:00	14 Oct 2014	7:06	.	167.000	162.000	265.000	1340.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。ミダゾラム（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 14 日），重炭酸塩（2014 年 10 月 13 日～2014 年 10 月 14 日），ヒドロコルチゾン（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 14 日），オメプラゾール（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 14 日）であった。

抗凝固療法は再開しなかった。

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
WORSENING SEPTIC SHOCK（敗血症性ショックの悪化）	13 Oct 2014	14 Oct 2014	Severe	No	Yes	Fatal

敗血症性ショックの悪化に対してメロペネム（2014 年 10 月 13 日～），フルコナゾール（2014 年 10 月 14 日～），及びノルアドレナリン/00127501/（2014 年 10 月 13 日～）を投与した。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報（症例 ID 2014-BI-50123BI）：施設番号 34017 の患者番号 3401701 の 87 歳女性患者に関する情報をスペインの治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

められた又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ［BI 655075］5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和作用を評価する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。

心房細動による不整脈の治療薬として，2012 年の初めからプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）110 mg/12 時間を投与していた。

治験薬は 2014 年 10 月 13 日 18 時 42 分～19 時 06 分に投与された。

2014 年 10 月 13 日に敗血症性ショックの悪化が認められ，死亡に至る事象に該当したため重篤と判断された。2014 年 10 月 13 日に来院した際，敗血症性ショック及び代謝性アシドーシスの臨床像がみられた。胃穿孔及び腹膜炎が発現したため，胃食道手術（GES）が緊急に施行された。本事象に対して，抗生物質の投与，手術及び血管作動薬の投与が行われた。術後合併症として敗血症性ショック（shock septico）が認められた。2014 年 10 月 14 日，患者は敗血症性ショックの悪化により死亡（exitus）した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬は報告されなかった。合併症は，腹痛，動脈性高血圧（HTA），糖尿病（DM），心房細動による不整脈（ACFA），敗血症性ショック及び代謝性アシドーシスであった。薬剤使用歴として，動脈性高血圧に対するロサルタン/ヒドロクロロチアジド（HCT）及び糖尿病に対する ACARBOSA（アカルボース），METFORMINA（メトホルミン）及び GLICLAZIDA（グリクラジド）であった。その他の既往歴は報告されなかった。

治験責任医師は，敗血症性ショックの悪化と治験薬投与との因果関係を「関連なし」と判断した。敗血症性ショックの悪化の原因として，患者の基礎疾患が疑われた。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，敗血症性ショックの悪化が治験薬と関連している合理的な可能性はないと判断した。

変更履歴：
2014 年 10 月 22 日：追加情報を受領。被疑薬及び叙述を更新。
2014 年 11 月 3 日：追加情報を受領。叙述を更新。
2014 年 11 月 19 日：追加情報を受領。患者，疾患及び叙述を更新。
2014 年 11 月 28 日：追加情報を受領。患者，薬剤，事象，疾患及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.35 患者 ID 4200501

Death（死亡） [X]	Ischemic Stroke（虚血性脳卒中） [ ]	Myocardial Infarction（心筋梗塞） [ ]	Pulmonary Embolism（肺塞栓症） [ ]
Deep Vein Thrombosis（深部静脈血栓症） [ ]	Systemic Embolism（全身性塞栓症） [ ]	Serious Adverse Events（SAE）（重篤な有害事象） [X]	Bleed（出血） [ ] Surgery（手術） [X]

本症例は 67 歳白人男性患者であり，硬膜外膿瘍（C2～5）による神経系外科手術のための入院により，2015 年 7 月 4 日にチェコの治験実施施設（施設番号 42005）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 7 月 20 日の有害事象その他（2015 年 7 月 20 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 100.0 kg，身長 180 cm，血圧 112/68 mmHg，脈拍数 85 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 121 g/L，ヘマトクリット 36.3，赤血球数 4.35×10^{12}/L であった。aPTT は不明であった。
患者は 2015 年 7 月 20 日に敗血症性ショックにより死亡した。投与開始日からの日数は 16 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は硬膜外膿瘍，脊椎椎間板炎，高リポ蛋白血症，高尿酸血症，脂肪肝で，活動性の癌はなかった。また，既往歴は血小板減少症及び丹毒であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension（高血圧）	No	Coronary artery disease（冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism（全身性塞栓症の既往）	No
CHF（うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke（脳卒中の既往）	No	Prior major bleed（大出血の既往）	No
Diabetes（糖尿病）	Yes	Prior TIA（一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer（活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，NOLPAZA（PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE）（2015 年 7 月 3 日～2015 年 7 月 17 日），FRAXIPARINE（NADROPARIN）（2015 年 7 月 3 日～2015 年 7 月 17 日），METOPROLOL SUCCINATE（2015 年 7 月 3 日～2015 年 7 月 17 日），METOPROLOL SUCCINATE（～2015 年 7 月 3 日），APO-ALLOPURINOL（アロプリノール）（継続），ROSUCARD（ロスバスタチンカルシウム）（継続），ノボラピッド（インスリンアスパルト）（～2015 年 7 月 3 日），ZYVOXID（リネゾリド）（2015 年 7 月 3 日～2015 年 7 月 7 日），メロペネム（2015

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

年 7 月 3 日～2015 年 7 月 7 日），フロセミド/00032601/（2015 年 7 月 3 日～2015 年 7 月 17 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2013 年 4 月 30 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 7 月 3 日 07 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 27 時間であった。

神経系外科手術を直ちに要する硬膜外膿瘍（C2～5）が認められ，患者は 2015 年 7 月 3 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 7 月 4 日 10 時 20 分～10 時 28 分，2 回目の投与は 2015 年 7 月 4 日 10 時 42 分～10 時 52 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（10 時 30 分）まで，2 回目の投与直後（11 時 02 分），治験薬投与 12 時間後に測定された aPTT は不明であった。

2015 年 7 月 4 日，神経系外科手術が実施され（12 時 15 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中，血液製剤は投与されなかった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

"-" = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
04 Jul 2015	6:09	Baseline	121	36.3	4.35	57.7
04 Jul 2015	10:30	Between vials	-	-	-	40.4
04 Jul 2015	11:02	10-30 min after	-	-	-	42.2
05 Jul 2015	12:00	24 hours after	131	38.9	4.62	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 16 日間の入院（集中治療室での 15 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 7 月 20 日に退院した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	04 Jul 2015	10:10	71.200	39.100	48.500	51.600	49.600
VISIT 2.2	-0:05	04 Jul 2015	10:32	39.500	30.800	31.700	10.700	1.000
VISIT 2.2	0:20	04 Jul 2015	11:02	39.500	31.100	32.200	10.900	1.000
VISIT 2.2	1:00	04 Jul 2015	11:52	47.300	31.200	43.600	12.000	1.000
VISIT 2.2	2:00	04 Jul 2015	12:52	40.400	31.400	32.100	10.800	1.000
VISIT 2.2	4:00	04 Jul 2015	14:52	42.200	30.700	32.800	10.500	1.000
VISIT 2.2	12:00	04 Jul 2015	22:52	48.300	30.200	34.400	10.700	1.350
VISIT 3	24:00	05 Jul 2015	12:00	48.400	32.300	37.300	13.700	11.300

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。OXACILLIN SODIUM（2015 年 7 月 7 日～2015 年 7 月 17 日），ENTIZOL（メトロニダゾール）(2015 年 7 月 9 日～2015 年 7 月 17 日)，VEROSPIRON（スピロノラクトン）(2015 年 7 月 10 日～2015 年 7 月 17 日)，CITALON（CITALOPRAM HYDROBROMIDE）（2015 年 7 月 9 日～2015 年 7 月 17 日），KALNORMIN（塩化カリウム）（2015 年 7 月 9 日～2015 年 7 月 17 日），アンブロキソール（2015 年 7 月 12 日～2015 年 7 月 17 日）。

2015 年 7 月 3 日，FRAXIPARINE（NADROPARIN）0.4 mL 皮下投与による抗凝固療法が再開された。

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
SEPTIC SHOCK（敗血症性ショック）	18 Jul 2015	20 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal

敗血症性ショックに対して抗生物質（2015 年 7 月 17 日～）が投与された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.36 患者 ID 6400219

Death （死亡） [X]	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） [ ]	Myocardial Infarction （心筋梗塞） [ ]	Pulmonary embolism （肺塞栓症） [ ]
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） [ ]	Systemic Embolism （全身性塞栓症） [ ]	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） [X]	Bleed（出血）[ ] Surgery（手術）[X]

本症例は 64 歳アジア人男性患者であり，術後胸腔内出血の止血に要する胸骨再切開のための入院及びペーシングシステム感染によるバイオプロテーゼを用いた三尖弁置換のための入院により，2015 年 6 月 22 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64002）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 6 月 24 日の有害事象その他（2015 年 6 月 24 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 74.0 kg，身長 175 cm，血圧 120/80 mmHg，脈拍数 85 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 97 g/L，ヘマトクリット 30，赤血球数 3.23×10^{12}/L であった。aPTT は 51 秒（基準範囲：25～37 秒）であった。
患者は 2015 年 6 月 24 日に心原性ショック及び敗血症性ショックにより死亡した。投与開始日からの日数は 1 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は感染性心内膜炎，三尖弁逆流，心筋症，心房細動，高脂血症，心ブロック，肝腫大，インスリン非依存性糖尿病，慢性咳嗽，気管支拡張症，肺小結節，腸管ポリープ，腹痛，悪心，労作性呼吸困難，トロポニン増加，下気道感染，呼吸窮迫，アシドーシスであり，活動性の癌及び既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，塩化カリウム（継続），ロラゼパム（～2015 年 6 月 22 日），メトプロロール（～2015 年 6 月 22 日），カンデサルタン

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（～2015 年 6 月 18 日），オメプラゾール（継続），アトルバスタチン（～2015 年 6 月 22 日），フルチカゾンプロピオン酸エステル（～2015 年 6 月 22 日），レボチロキシン（継続），フロセミド（～2015 年 6 月 18 日），セフロキシム（2015 年 6 月 22 日～），ビタミン K（詳細不明）（2015 年 6 月 22 日～2015 年 6 月 22 日），バンコマイシン（2015 年 6 月 20 日～）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2013 年 9 月 2 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日は 2015 年 6 月 22 日であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 32 時間であった。

術後胸腔内出血の止血に胸骨再切開，及びペーシングシステム感染によりバイオプロテーゼを用いた三尖弁置換が直ちに必要となり，患者は 2015 年 6 月 20 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 6 月 23 日 07 時 45 分～07 時 49 分，2 回目の投与は 2015 年 6 月 23 日 08 時 04 分～08 時 11 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（08 時 02 分）までに測定された aPTT は 44 秒，2 回目の投与直後（08 時 38 分）の aPTT は 43 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 40 秒であった。

2015 年 6 月 24 日，胸骨再切開が実施され（08 時 20 分に開始），本処置での出血は「軽度異常を伴う止血」と報告された。
2015 年 6 月 23 日，バイオプロテーゼを用いた三尖弁置換が実施され（14 時 07 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
循環血液増量剤	1	1000	mL	23 Jun 2015	12:30	PLASMALYTE（複合電解質注射液）
トラネキサム酸	1	2000	mg	23 Jun 2015	13:48	
クリオプレピシテート	1	100	mL	23 Jun 2015	17:59	
血小板	1	219	mL	23 Jun 2015	17:59	
新鮮凍結血漿	1	242	mL	23 Jun 2015	18:00	
新鮮凍結血漿	1	240	mL	23 Jun 2015	18:00	
クリオプレピシテート	1	99	mL	23 Jun 2015	18:00	
血小板	1	340	mL	23 Jun 2015	18:26	
血小板	1	270	mL	23 Jun 2015	18:26	

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

血小板	1	220	mL	23 Jun 2015	18:43	
全血	1	656	mL	23 Jun 2015	18:49	回収式自己血
クリオプレピシテート	1	102	mL	23 Jun 2015	18:52	
クリオプレピシテート	1	107	mL	23 Jun 2015	18:59	
循環血液増量剤	1	500	mL	23 Jun 2015	23:40	PLASMALYTE（複合電解質注射液）
赤血球濃厚液	2	300	mL	23 Jun 2015	23:45	
循環血液増量剤	2	500	mL	24 Jun 2015	1:00	PLASMALYTE（複合電解質注射液）
循環血液増量剤	2	500	mL	24 Jun 2015	2:30	PLASMALYTE（複合電解質注射液）
アルブミン	2	250	mL	24 Jun 2015	3:30	4%アルブミン
アルブミン	2	250	mL	24 Jun 2015	4:50	4%アルブミン
新鮮凍結血漿	2	250	mL	24 Jun 2015	7:30	
アルブミン	1	250	mL	24 Jun 2015	7:30	4%アルブミン
アルブミン	2	250	mL	24 Jun 2015	12:50	4%アルブミン

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
23 Jun 2015	7:32	Baseline	97	30	3.23	51
23 Jun 2015	8:02	Between vials	-	-	-	44
23 Jun 2015	8:38	10-30 min after	-	-	-	43
23 Jun 2015	21:49	12 hours after	-	-	-	40
24 Jun 2015	13:02	24 hours after	88	27	2.94	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 1 日間の入院（集中治療室での 3 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 6 月 24 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	23 Jun 2015	7:32	51.300	34.500	44.500	25.800	9.740
VISIT 2.2	-0:05	23 Jun 2015	8:02	43.200	32.600	33.600	13.500	1.000
VISIT 2.2	0:20	23 Jun 2015	8:38	42.600	32.700	32.600	13.300	1.000
VISIT 2.2	1:00	23 Jun 2015	9:20	42.500	33.000	32.000	13.400	1.000
VISIT 2.2	2:00	23 Jun 2015	10:50	43.300	32.800	32.500	13.600	1.000
VISIT 2.2	4:00	23 Jun 2015	13:30	43.700	32.500	31.600	13.200	1.000
VISIT 2.2	12:00	23 Jun 2015	21:49	40.800	33.200	30.400	13.700	1.000
VISIT 3	24:00	24 Jun 2015	13:02	53.300	32.800	37.700	14.900	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
ロクロニウム（2015 年 6 月 23 日～），ヒドロコルチゾン（2015 年 6 月 24 日～2015 年 6 月 24 日），硫酸マグネシウム（2015 年 6 月 23 日～2015 年 6 月 23 日），ヘパリン（2015 年 6 月 23 日～2015 年 6 月 23 日）。

2015 年 6 月 23 日，患者はヘパリンによる抗凝固療法を再開した。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
CARDIOGENIC SHOCK [AND SEPTIC SHOCK]（心原性ショック（及び敗血症性ショック））	24 Jun 2015	24 Jun 2015	Severe	No	Yes	Fatal
[CARDIOGENIC SHOCK AND] SEPTIC SHOCK（（心原性ショック及び）敗血症性ショック）	24 Jun 2015	24 Jun 2015	Severe	No	Yes	Fatal

（心原性ショック及び）敗血症性ショックに対してバンコマイシン（2015 年 6 月 20 日～）が投与された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.37 患者 ID 8860501

Death （死亡） [X]	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） [ ]	Myocardial Infarction （心筋梗塞） [ ]	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） [ ]
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） [ ]	Systemic Embolism （全身性塞栓症） [ ]	Serious Adverse Events （SAE） （重篤な有害事象） [X]	Bleed Surgery （出血） （手術） [ ] [X]

本症例は 72 歳アジア人女性患者であり，急性腎不全による血液透析用カテーテル挿入のための入院により，2015 年 6 月 22 日に台湾の治験実施施設（施設番号 88605）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 9 月 9 日の有害事象その他（2015 年 9 月 9 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 57.0 kg，身長 163 cm，血圧 140/96 mmHg，脈拍数 132 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 91 g/L，ヘマトクリット 26.4，赤血球数 2.93×10^{12}/L であった。aPTT は 120.00001 秒（基準範囲：24～36.8 秒）であった。
患者は 2015 年 9 月 9 日に敗血症性ショックにより死亡した。投与開始日からの日数は 79 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は胃炎，関節障害，高脂血症，逆流性食道炎，便秘，尿路感染，敗血症，胸膜炎，肺炎，貧血，慢性腎臓病，上部消化管出血，血小板減少症，胸水，心房細動，活動性の癌であり，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	Yes

試験組入れ時の併用薬は，ULTRACET（トラマドール／アセトアミノフェン）（～2015 年 9 月 9 日），フルスルチアミン（～2015 年 6 月 27 日），セレコキシブ（継続），ボルテゾミブ（継続），デキサメタゾン（2015 年 6 月 8 日～），シクロホスファミド（2015 年 6 月 8 日～），ロスバスタチン（～2015 年 7 月 12 日），フロセミド（～2015 年 6 月 20 日），ラニチジン（2015 年 5 月 28 日～2015 年 6 月 26 日），SIMETHICONE（～2015

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

年 6 月 21 日），ERTAPENEM SODIUM（2015 年 6 月 19 日～2015 年 6 月 19 日），イミペネム（2015 年 6 月 21 日～），シラスタチン（2015 年 6 月 21 日～），エソメプラゾール（2015 年 6 月 21 日～2015 年 6 月 27 日），フロセミド（2015 年 6 月 21 日～2015 年 6 月 23 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 11 月 20 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日は 2015 年 6 月 20 日であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 67 時間であった。

血液透析用カテーテル挿入を直ちに要する急性腎不全が認められ，患者は 2015 年 6 月 19 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 6 月 22 日 19 時 25 分～19 時 35 分，2 回目の投与は 2015 年 6 月 22 日 19 時 45 分～19 時 52 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（19 時 43 分）までに測定された aPTT は 52.1 秒，2 回目の投与直後（20 時 05 分）の aPTT は 40.6 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 52.1 秒であった。

2015 年 6 月 23 日，血液透析用カテーテル挿入が実施され（00 時 46 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1	250	mL	06 Aug 2015	7:50	
赤血球濃厚液	2	250	mL	06 Jul 2015	12:25	
赤血球濃厚液	1	250	mL	07 Aug 2015	5:35	
赤血球濃厚液	2	250	mL	09 Aug 2015	1:35	
新鮮凍結血漿	2	250	mL	09 Aug 2015	1:35	
赤血球濃厚液	2	250	mL	13 Jul 2015	12:10	
赤血球濃厚液	2	250	mL	14 Aug 2015	14:14	
赤血球濃厚液	2	250	mL	20 Aug 2015	14:00	
赤血球濃厚液	2	250	mL	22 Aug 2015	1:30	
新鮮凍結血漿	2	250	mL	22 Aug 2015	18:15	
赤血球濃厚液	2	250	mL	22 Aug 2015	19:30	
新鮮凍結血漿	2	250	mL	23 Aug 2015	8:50	

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

新鮮凍結血漿	3	250	mL	24 Jun 2015	12:50	
赤血球濃厚液	2	250	mL	25 Aug 2015	15:55	
新鮮凍結血漿	3	250	mL	25 Jun 2015	7:30	
アルブミン	1	50	mL	26 Aug 2015	9:00	
新鮮凍結血漿	2	250	mL	26 Jun 2015	7:45	
赤血球濃厚液	2	250	mL	27 Aug 2015	9:00	
血小板	2	250	mL	31 Aug 2015	12:35	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
22 Jun 2015	19:20	Baseline	91	26.4	2.93	120.0
22 Jun 2015	19:43	Between vials	-	-	-	52.1
22 Jun 2015	20:05	10-30 min after	-	-	-	40.6
23 Jun 2015	7:49	12 hours after	-	-	-	52.1

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 32 日間の入院（集中治療室での 6 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 7 月 24 日に退院した。さらに，患者は 2015 年 9 月 9 日（集中治療室での 6 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	22 Jun 2015	19:00	477.000	99.600	146.000	197.000	847.000
VISIT 2.2	-0:05	22 Jun 2015	19:43	43.000	31.100	35.000	11.000	8.030
VISIT 2.2	0:20	22 Jun 2015	20:05	43.600	30.200	37.800	10.800	8.280
VISIT 2.2	1:00	22 Jun 2015	20:52	46.800	31.500	44.200	12.900	7.460
VISIT 2.2	2:00	22 Jun 2015	21:52	45.100	29.100	38.100	11.100	7.590
VISIT 2.2	4:00	22 Jun 2015	23:52	45.600	30.500	39.200	11.300	8.430

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

VISIT 2.2	12:00	23 Jun 2015	7:52	78.600	31.900	49.500	25.200	26.900
VISIT 3	24:00	23 Jun 2015	18:58	139.000	43.500	125.000	124.000	137.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。ISOMOL（2015 年 8 月 5 日～2015 年 8 月 5 日），アセチルシステイン（2015 年 6 月 22 日～2015 年 6 月 22 日），ジルチアゼム（2015 年 6 月 22 日～2015 年 6 月 27 日），炭酸水素ナトリウム（2015 年 8 月 8 日～2015 年 8 月 13 日），グルコン酸カリウム（2015 年 6 月 27～2015 年 6 月 29 日），プレドニゾロン（2015 年 6 月 28 日～2015 年 7 月 1 日），モサプリド（2015 年 7 月 2 日～2015 年 7 月 2 日），リスペリドン（2015 年 7 月 3 日～2015 年 7 月 5 日），アミオダロン塩酸塩（2015 年 7 月 15 日～2015 年 7 月 24 日），ラクツロース（2015 年 7 月 9 日～2015 年 7 月 10 日），リスペリドン（2015 年 7 月 7 日～2015 年 7 月 12 日），便秘薬（2015 年 7 月 8 日～2015 年 7 月 24 日），ビサコジル（2015 年 7 月 24 日～2015 年 8 月 9 日），サリドマイド（2015 年 7 月 16 日～2015 年 7 月 24 日），アセトアミノフェン（2015 年 7 月 16 日～2015 年 7 月 23 日），ポリスチレンスルホン酸カルシウム（2015 年 7 月 22 日～2015 年 8 月 13 日），フルスルチアミン（2015 年 8 月 9 日～2015 年 8 月 13 日），SIMETHICONE（2015 年 6 月 27 日～2015 年 7 月 1 日），SIMETHICONE（2015 年 7 月 13 日～2015 年 7 月 24 日），SIMETHICONE（2015 年 8 月 8 日～2015 年 8 月 8 日），SIMETHICONE（2015 年 8 月 13 日～2015 年 8 月 22 日），SIMETHICONE（2015 年 8 月 24 日～2015 年 8 月 25 日），エソメプラゾール（2015 年 8 月 21 日～2015 年 9 月 9 日），ジルチアゼム（2015 年 8 月 3 日～2015 年 8 月 9 日），グルコン酸カリウム（2015 年 8 月 9 日～2015 年 8 月 9 日），リスペリドン（2015 年 7 月 18 日～2015 年 7 月 23 日），リスペリドン（2015 年 8 月 3 日～2015 年 8 月 9 日），MEGESTROL（2015 年 8 月 3 日～2015 年 8 月 9 日），アミオダロン塩酸塩（2015 年 8 月 3 日～2015 年 8 月 9 日），フロセミド（2015 年 8 月 8 日～2015 年 8 月 21 日），フロセミド（2015 年 8 月 24 日～2015 年 8 月 31 日），フロセミド（2015 年 9 月 8 日～2015 年 9 月 8 日），ラクツロース（2015 年 7 月 17 日～2015 年 7 月 24 日），ラクツロース（2015 年 8 月 3 日～2015 年 8 月 9 日）。

患者は 2015 年 8 月 9 日，ワルファリンによる抗凝固療法を再開した。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
POOR APPETITE（食欲不振）	14 Jul 2015	09 Sep 2015	Mild	No	No	Unknown
HYPERKALEMIA（高カリウム血症）	03 Aug 2015	09 Sep 2015	Severe	No	Yes	Unknown
WORSENING CHRONIC RENAL FAILURE（慢性腎不全増悪）	03 Aug 2015	09 Sep 2015	Severe	No	Yes	Unknown
SEPTIC SHOCK（敗血症性ショック）	03 Aug 2015	09 Sep 2015	Severe	No	Yes	Fatal

食欲不振に対して MEGESTROL（2015 年 7 月 14 日～），高カリウム血症に対して塩化カルシウム（2015 年 8 月 3 日～），高カリウム血症に対して炭酸水素ナトリウム（2015 年 8 月 3 日～），慢性腎不全増悪に対してフロセミド（2015 年 8 月 3 日～），敗血症性ショックに対して TAZOCIN

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（ピペラシリン・タゾバクタム）（2015 年 8 月 3 日～），敗血症性ショックに対してテイコプラニン（2015 年 8 月 25 日～）が投与された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.38　患者 ID　3400104

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） Surgery （手術） X

本症例は 71 歳白人女性患者であり，経静脈治療（血行動態不安定）のための中心静脈カテーテル留置及び敗血症性ショック（尿路性）による腎瘻造設を目的とした入院のため，2015 年 7 月 23 日にスペインの治験実施施設（施設番号 34001）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 7 月 24 日の有害事象その他（2015 年 7 月 24 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 57.5 kg，身長 157 cm，血圧 86/53 mmHg，脈拍数 85 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 76 g/L，ヘマトクリット 24.5，赤血球数 2.7×10^{12}/L であった。aPTT は 74.4 秒（基準範囲：24～39 秒）であった。
患者は 2015 年 7 月 24 日に尿路性敗血症により死亡した。投与開始日からの日数は 1 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は，脂質異常症，骨粗鬆症，うつ病，腎不全，代謝性アシドーシス，高カリウム血症，低血圧，薬剤過量投与，骨痛，貧血，血小板減少症であり，活動性の癌及び既往歴はなかった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	Yes

試験組入れ時の併用薬は，モルヒネ硫酸塩（2015 年 7 月 16 日～2015 年 7 月 22 日），PANTOPRAZOLE（2015 年 7 月 22 日～2015 年 7 月 23 日），リシノプリル（リシノプリル水和物）（継続），シンバスタチン（継続），デュロキセチン（継続），アレンドロン酸（アレンドロン酸ナトリウム水和物）（継続），スルファメトキサゾール/トリメトプリム（2015 年 7 月 22 日～2015 年 7 月 23 日），ガバペンチン（2015 年 7 月 22 日～2015 年

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7 月 23 日）であった。

2010 年 1 月 1 日に心房細動の適応でダビガトランの投与を開始し，2015 年 7 月 23 日 9 時 00 分に 150 mg 1 日 2 回の最終投与を行った。ダビガトランの最終投与からイダルシズマブの初回投与までの時間は 4 時間であった。

患者は，経静脈治療（血行動態不安定）のために中心静脈カテーテル留置，及び敗血症性ショック（尿路性）により腎瘻造設が緊急に必要となり，2015 年 7 月 22 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 7 月 23 日 13 時 03 分～13 時 09 分，2 回目の投与は 2015 年 7 月 23 日 13 時 24 分～13 時 28 分に実施された。

初回投与から 2 回目の投与（13 時 19 分）までに測定した aPTT は 39.5 秒であり，2 回目の投与直後（13 時 50 分）は 35 秒であった。投与 12 時間後の aPTT は 61.3 秒であった。

2015 年 7 月 23 日に中心静脈カテーテル留置術が施行され（14 時 17 分開始），術中の出血については，「正常に止血」と報告された。
2015 年 7 月 24 日に腎瘻造設が施行され（0 時 30 分開始），術中の出血については，「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
血小板	2	100	mL	23 Jul 2015	14:05	
全血	2	450	mL	23 Jul 2015	16:00	

"-" = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
23 Jul 2015	12:58	Baseline	76	24.5	2.7	74.4
23 Jul 2015	13:19	Between vials	-	-	-	39.5
23 Jul 2015	13:50	10-30 min after	-	-	-	35
23 Jul 2015	16:32	Additional	74	24.7	2.62	36.4
24 Jul 2015	1:49	12 hours after	-	-	-	61.3

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	23 Jul 2015	12:58	255.000	71.900	81.800	.	284.000
VISIT 2.2	-0:05	23 Jul 2015	13:19	45.100	31.400	41.300	9.900	5.400
VISIT 2.2	0:20	23 Jul 2015	13:50	51.700	30.600	46.800	11.200	4.820
VISIT 2.2	1:00	23 Jul 2015	14:30	43.800	30.800	38.600	10.500	5.130
VISIT 2.2	2:00	23 Jul 2015	15:55	44.100	31.300	38.000	10.400	5.030
VISIT 2.2	4:00	23 Jul 2015	17:30	44.800	31.100	40.600	11.600	5.400
VISIT 2.2	12:00	24 Jul 2015	1:49	180.000	51.100	72.700	92.600	152.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。フロセミド（2015 年 7 月 23 日～2015 年 7 月 23 日），サルブタモール（2015 年 7 月 23 日～2015 年 7 月 23 日），イプラトロピウム臭化物（2015 年 7 月 23 日～2015 年 7 月 23 日），インスリン（2015 年 7 月 23 日～2015 年 7 月 23 日）であった。

抗凝固療法は再開しなかった。

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
URINARY SEPSIS（尿路性敗血症）	23 Jul 2015	24 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal

尿路性敗血症に対してピペラシリン/タゾバクタム/01606301/（2015 年 7 月 23 日～），炭酸水素ナトリウム（2015 年 7 月 23 日～），ノルエピネフリン（2015 年 7 月 23 日～），ナロキソン（2015 年 7 月 23 日～），フィトナジオン（2015 年 7 月 23 日～），メチルプレドニゾロン（2015 年 7 月 23 日～），PANTOPRAZOLE（2015 年 7 月 22 日～），及び塩化ナトリウム（2015 年 7 月 23 日～）を投与した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.39 患者 ID 3200103

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events （SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed Surgery （出血） （手術） X

本症例は 80 歳白人男性患者であり，陰嚢膿瘍による膿瘍の外科的デブリードマンのための入院により，2014 年 7 月 19 日にベルギーの治験実施施設（施設番号 32001）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2014 年 10 月 16 日のその他（2014 年 10 月 28 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 70.0 kg，身長 175 cm，血圧 138/77 mmHg，脈拍数 88 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 104 g/L，ヘマトクリット 32.4，赤血球数 3.9×10^{12}/L であった。aPTT は 30.5 秒（基準範囲：25.1〜36.5 秒）であった。
患者は 2014 年 10 月 28 日に悪性新生物進行により死亡した。投与開始日からの日数は 101 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は転移性結腸癌，右脚ブロック，活動性の癌であり，既往歴は膀胱移行上皮癌であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	Yes

試験組入れ時の併用薬は，LANOXIN（ジゴキシン）（継続），EMCONCOR（ビソプロロール）（継続），METFORMAX（メトホルミン塩酸塩）（継続）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で投与を開始し（投与開始日不明），最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2014 年 7 月 19 日 08 時 00 分であった

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 9 時間であった。

膿瘍の外科的デブリードマンを直ちに要する陰嚢膿瘍が認められ，患者は 2014 年 7 月 19 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2014 年 7 月 19 日 16 時 30 分～16 時 45 分，2 回目の投与は 2014 年 7 月 19 日 16 時 50 分～17 時 00 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（16 時 47 分）までに測定された aPTT は 24.6 秒，2 回目の投与直後（17 時 12 分）の aPTT は 21.1 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 25.7 秒であった。

2014 年 7 月 19 日，膿瘍の外科的デブリードマンが実施され（19 時 03 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中，血液製剤は投与されなかった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
19 Jul 2014	11:28	Baseline	104	32.4	3.9	30.5
19 Jul 2014	16:23	Additional	-	-	-	29.4
19 Jul 2014	16:47	Between vials	-	-	-	24.6
19 Jul 2014	17:12	10-30 min after	-	-	-	21.1
19 Jul 2014	20:07	Additional	-	-	-	23.3
19 Jul 2014	22:07	Additional	-	-	-	31.9
20 Jul 2014	4:00	12 hours after	-	-	-	25.7
20 Jul 2014	4:00	24 hours after	88	27.6	3.3	-
21 Jul 2014	4:00	Additional	83	26.5	3.16	30.5
22 Jul 2014	4:00	Additional	86	26.8	3.26	34.2

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者は 60 日間の入院（集中治療室での 4 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2014 年 9 月 17 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	19 Jul 2014	16:23	59.400	32.400	32.000	30.700	53.300
VISIT 2.2	-0:05	19 Jul 2014	16:47	36.300	28.100	23.200	10.700	1.000
VISIT 2.2	0:20	19 Jul 2014	17:12	36.000	27.100	19.800	11.100	1.000
VISIT 2.2	2:00	19 Jul 2014	20:05	35.800	26.000	24.100	10.300	1.000
VISIT 2.2	4:00	19 Jul 2014	22:06	35.300	26.000	23.700	11.000	1.000
VISIT 2.2	12:00	20 Jul 2014	4:00	36.200	27.300	25.600	10.400	1.840
VISIT 3	24:00	20 Jul 2014	19:17	42.100	30.400	28.800	15.600	14.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。CONTRAMAL（トラマドール塩酸塩）（2014 年 7 月 19 日～2014 年 7 月 21 日），インスリン（2014 年 7 月 19 日～2014 年 7 月 22 日），ノルアドレナリン/00127501/（2014 年 7 月 19 日～2014 年 7 月 20 日），チアミン（2014 年 7 月 20 日～2014 年 7 月 22 日），CLAFORAN（セフォタキシム）/00497602/（2014 年 7 月 20 日～2014 年 7 月 24 日），PANTOMED（PANTOPRAZOLE）/01263204/（2014 年 7 月 20 日～2014 年 7 月 21 日），硫酸マグネシウム（2014 年 7 月 20 日～2014 年 7 月 21 日），塩化カリウム（2014 年 7 月 19 日～2014 年 7 月 22 日），パラセタモール（2014 年 7 月 20 日～2014 年 7 月 21 日），TIBERAL（ORNIDAZOLE）（2014 年 7 月 20 日～2014 年 7 月 28 日），葉酸（2014 年 7 月 21 日～2014 年 7 月 21 日），クレキサン（エノキサパリンナトリウム）（2014 年 7 月 20 日～），CONTRAMAL（トラマドール塩酸塩）（2014 年 7 月 31 日～2014 年 7 月 31 日），CONTRAMAL（トラマドール塩酸塩）（2014 年 8 月 4 日～2014 年 8 月 6 日），PLASMALYTE（複合電解質注射液）（2014 年 7 月 19 日～2014 年 7 月 19 日），創傷及び潰瘍治療薬（2014 年 7 月 28 日～2014 年 9 月 2 日），ISOBETADINE（ポビドンヨード）（2014 年 7 月 28 日～2014 年 8 月 18 日），AMOXICLAV（アモキシシリン・クラブラン酸）/01245101/（2014 年 7 月 19 日～2014 年 7 月 19 日），パラセタモール（2014 年 8 月 4 日～2014 年 8 月 4 日），DAFALGAN（アセトアミノフェン）（2014 年 8 月 11 日～2014 年 8 月 16 日），塩化カリウム（2014 年 7 月 25 日～2014 年 7 月 27 日），塩化カリウム（2014 年 7 月 30 日～2014 年 8 月 5 日），塩化カリウム（2014 年 8 月 8 日～2014 年 8 月 11 日），FLAMINAL FORTE（ALGINATE/マクロゴール/ENZYME SYSTEM/ソルビン酸カリウム/ヨウ化カリウム）（2014 年 7 月 29 日～2014 年 7 月 29 日），PRONTOSAN（POLIHEXANIDE）/01610101/（2014 年 7 月 29 日～2014 年 9 月 9 日），AQUACEL（創傷被覆材）（2014 年 8 月 7 日～2014 年 9 月 2 日），オメプラゾール（2014 年 7 月 23 日～2014 年 9 月 5 日），バンコマイシン（2014 年 7 月 24 日～2014 年 8 月 4 日），OLIMEL N9（ブドウ糖溶液／アミノ酸溶液／脂乳化剤／窒素）（2014 年 7 月 31 日～），VOLULYTE（HETASTARCH）（2014 年 8 月 6 日～2014 年 8 月 6 日），ULTRA K（塩化カリウム）（2014 年 8 月 1 日～2014 年 8 月 11 日），TAZOCIN（ピペラシリン・タゾバクタム）（2014 年 8 月 5 日～2014 年 8 月 7 日），DIPIDOLOR（PIRITRAMIDE）（2014 年 8 月 6 日～），KONAKION（フィトナジオン）（2014 年 8 月 11 日～2014 年 8 月 11 日）。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2014 年 7 月 20 日，クレキサン（エノキサパリンナトリウム）による抗凝固療法が再開された。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
ANEMIA（貧血）	20 Jul 2014	28 Oct 2014	Mild	No	No	Unknown
DIARRHEA（下痢）	26 Jul 2014	07 Aug 2014	Mild	No	No	Recovered
PNEUMONIA（肺炎）	28 Jul 2014	28 Oct 2014	Mild	No	No	Unknown
CANDIDIASIS（カンジダ症）	06 Aug 2014	28 Oct 2014	Mild	No	No	Unknown
PSEUDOMONAS INFECTION（シュードモナス感染）	06 Aug 2014	28 Oct 2014	Mild	No	No	Unknown
GOUT（痛風）	07 Aug 2014	28 Oct 2014	Mild	No	No	Unknown
WORSENING METASTATIC COLON ADENOCARCINOMA（転移性結腸腺癌の悪化）	16 Oct 2014	28 Oct 2014	Moderate	No	Yes	Fatal

シュードモナス感染に対して創傷及び潰瘍治療薬（2014 年 8 月 6 日～），カンジダ症に対して NYSTATINE（ナイスタチン）（2014 年 8 月 6 日～），カンジダ症に対して NYSTATINE（ナイスタチン）（2014 年 8 月 7 日～），痛風に対して VOLTAREN（ジクロフェナクナトリウム）/00372304/（2014 年 8 月 7 日～），下痢に対して IMODIUM（ロペラミド）（2014 年 7 月 27 日～），下痢に対して ENTEROL（FURAZOLIDONE）/00838001/（2014 年 7 月 26 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2014-BI-56072BI：1321.3 試験に参加した施設番号 32001 の患者番号 3200103（80 歳男性患者）について，ベルギーの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2014 年 7 月 19 日 16 時 30 分～17 時 00 分に治験薬を投与した。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2014 年 10 月 16 日，転移性結腸腺癌の悪化が認められた。本事象は死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。2014 年 10 月 16 日以降は苦痛

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

緩和療法が行われた。最期の数日には全身状態低下とともに，食欲不振及び咳嗽の増加が認められた。転移性直腸腺癌の悪化に対する治療は行われなかった。2014 年 10 月 28 日，患者は死亡した。死因は転移性結腸腺癌の悪化と報告された。剖検は実施されなかったと報告された。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩），ビソプロロール，LANOXIN（ジゴキシン）（3 剤はいずれも心房細動に対して 2010 年～），糖尿病に対して METFORMAX（メトホルミン塩酸塩），D-CURE（コレカルシフェロール），PRESERVISION（眼用ビタミン・ミネラルサプリメント）（2 剤は適応症不明）が投与された。他の合併症として高血圧及び転移性結腸腺癌（2012 年 9 月 26 日～）があった。
既往歴として移行上皮癌があった。

治験責任医師は，治験薬と転移性結腸腺癌の悪化の因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と転移性結腸腺癌の悪化が関連している合理的可能性はないと判断した。

変更履歴：
2014 年 11 月 28 日：追加情報を受領。患者，被疑薬，叙述を更新。
2015 年 1 月 29 日：患者及び事象を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.40 患者 ID 4201001

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed（出血）☐ Surgery（手術）X

本症例は 76 歳白人男性患者であり，急性閉塞性黄疸による乳頭括約筋切開及びドレーン挿入を伴う内視鏡的逆行性胆道膵管撮影のための入院により，2015 年 3 月 13 日にチェコの治験実施施設（施設番号 42010）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 4 月 13 日の有害事象その他（2015 年 4 月 13 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 55.0 kg，身長 175 cm，血圧 132/84 mmHg，脈拍数 80 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 133 g/L，ヘマトクリット 38，赤血球数 4.1×10^{12}/L であった。aPTT は 40.1 秒（基準範囲：26〜40 秒）であった。
患者は 2015 年 4 月 13 日に膵癌により死亡した。投与開始日からの日数は 31 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は膵癌，閉塞性黄疸，心房細動，活動性の癌であり，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	Yes

試験組入れ時の併用薬は，BETALOC（メトプロロール酒石酸塩）/00376902/（〜2015 年 4 月 6 日），FURON（フロセミド）/00032601/（〜2015 年 4 月 10 日），VEROSPIRON（スピロノラクトン）（〜2015 年 4 月 10 日），トリメタジジン塩酸塩（〜2015 年 4 月 10 日），ジゴキシン（〜2015 年 4 月 10 日），ZOFRAN（オンダンセトロン塩酸塩）/00955302/（〜2015 年 2 月 27 日），LEUKOVORIN（〜2015 年 2 月 27 日），フルオロウラシル（〜2015 年 2 月 27 日），トラマール（トラマドール）（〜2015 年 3 月 30 日），NOVALGIN（METAMIZOLE）/06276704/（〜2015 年 3 月 25

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日），ZALDIAR（アセトアミノフェン／トラマドール）（～2015 年 3 月 30 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で投与を開始し（投与開始日不明），最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 3 月 13 日 09 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 8 時間であった。

乳頭括約筋切開及びドレーン挿入を伴う内視鏡的逆行性胆道膵管撮影を直ちに要する急性閉塞性黄疸が認められ，患者は 2015 年 3 月 13 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 3 月 13 日 17 時 08 分～17 時 15 分，2 回目の投与は 2015 年 3 月 13 日 17 時 21 分～17 時 30 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（17 時 17 分）までに測定された aPTT は 31 秒，2 回目の投与直後（17 時 42 分）の aPTT は 33 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 31 秒であった。

2015 年 3 月 13 日，乳頭括約筋切開及びドレーン挿入を伴う内視鏡的逆行性胆道膵管撮影が実施され（18 時 10 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中，血液製剤は投与されなかった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
13 Mar 2015	17:00	Baseline	133	38	4.1	40.1
13 Mar 2015	17:17	Between vials	-	-	-	31
13 Mar 2015	17:42	10-30 min after	-	-	-	33
13 Mar 2015	21:30	Additional	124	37	3.81	-
14 Mar 2015	5:45	12 hours after	-	-	-	31
14 Mar 2015	6:00	Additional	126	38	3.81	-
14 Mar 2015	17:50	24 hours after	129	39	3.96	-
16 Mar 2015	6:00	Additional	121	34	3.72	-
19 Mar 2015	15:15	Additional	130	37	3.97	44.7

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

25 Mar 2015	13:57	Additional	132	37	4.07	53
06 Apr 2015	9:49	Additional	140	42	4.31	68.8
07 Apr 2015	5:30	Additional	125	37	3.85	74.8
08 Apr 2015	6:00	Additional	128	36	4.03	60.7
10 Apr 2015	6:00	Additional	126	35	3.91	70.4

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 4 日間の入院（集中治療室での 1 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 3 月 17 日に退院した。さらに，患者は 2015 年 4 月 13 日（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	13 Mar 2015	17:00	73.700	37.600	39.000	39.500	63.100
VISIT 2.2	-0:05	13 Mar 2015	17:17	40.900	29.100	30.400	12.600	1.000
VISIT 2.2	0:20	13 Mar 2015	17:42	38.900	28.900	28.500	11.200	1.000
VISIT 2.2	2:00	13 Mar 2015	19:35	140.000	30.600	.	57.200	1.000
VISIT 2.2	4:00	13 Mar 2015	21:35	38.800	30.300	29.500	12.800	1.000
VISIT 2.2	12:00	14 Mar 2015	5:45	40.300	30.500	27.400	12.500	1.000
VISIT 3	24:00	14 Mar 2015	17:50	37.400	29.900	24.200	12.000	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。NADROPARIN（2015 年 3 月 14 日～2015 年 3 月 17 日），ミダゾラム（2015 年 3 月 13 日～2015 年 3 月 13 日），ブスコパン（ブチルスコポラミン臭化物）（2015 年 3 月 13 日～2015 年 3 月 25 日），フェンタニル（2015 年 3 月 13 日～2015 年 3 月 13 日），リドカイン（2015 年 3 月 13 日～2015 年 3 月 13 日），KALNORMIN（塩化カリウム）（2015 年 3 月 15 日～2015 年 3 月 15 日），KREON（パンクレアチン）/00014701/（2015 年 3 月 16 日～2015 年 4 月 10 日），ESPUMISAN（SIMETICONE）/00159501/（2015 年 3 月 16 日～2015 年 4 月 10 日），ALGIFEN（METAMIZOLE/PITOFENONE）/06430701/（2015 年 3 月 17 日～2015 年 3 月 17 日），プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）/01633203/（2015 年 3 月 18 日～2015 年 4 月 6 日），DOLFORIN（フェンタニル）（2015 年 3 月 31 日～2015 年 4 月 6 日），EGILOC（メトプロロール酒石酸塩）（2015 年 4 月 7 日～2015 年 4 月 10 日），KANAVIT（PHYTOMENADIONE）/00032401/（2015 年 4 月 7 日～2015 年 4 月 7 日）。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 3 月 14 日，患者は FRAXIPARINE（NADROPARIN）による抗凝固療法を再開した。2015 年 3 月 18 日，患者はダビガトランによる抗凝固療法を再開した。2015 年 4 月 8 日，患者は FRAXIPARINE（NADROPARIN）による抗凝固療法を再開した。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
HYPERTENSION DECOMPENSATION（高血圧・代償不全）	13 Mar 2015	14 Mar 2015	Moderate	No	No	Recovered
CREATININE INCREASE（クレアチニン増加）	19 Mar 2015	13 Apr 2015	Mild	No	No	Unknown
URIC ACID INCREASE（尿酸増加）	19 Mar 2015	13 Apr 2015	Mild	No	No	Unknown
UREA INCREASE（尿素増加）	19 Mar 2015	13 Apr 2015	Mild	No	No	Unknown
RENAL FAILURE（腎不全）	19 Mar 2015	13 Apr 2015	Severe	No	Yes	Unknown
CLOSTRIDIUM COLITIS（クロストリジウム性大腸炎）	10 Apr 2015	13 Apr 2015	Moderate	No	No	Unknown
PROGRESSION OF PANCREATIC CANCER（膵癌の進行）	10 Apr 2015	13 Apr 2015	Severe	No	Yes	Fatal

膵癌の進行に対して DORMICUM（ミダゾラム）/00036201/（2015 年 4 月 13 日～），高血圧・代償不全に対して TENSIOMIN（カプトプリル）（2015 年 3 月 13 日～），腎不全に対して HEMOFILTRACION E4（塩化カルシウム・塩化マグネシウム・塩化カリウム・塩化ナトリウム・乳酸ナトリウム）（2015 年 4 月 7 日～），腎不全に対して MILURIT（アロプリノール）（2015 年 4 月 6 日～），腎不全に対してナロキソン（2015 年 4 月 6 日～），腎不全に対してフロセミド/00032601/（2015 年 4 月 6 日～），腎不全に対して FRAXIPARINE（NADROPARIN）（2015 年 4 月 8 日～），腎不全及び膵癌の進行に対してブドウ糖（2015 年 4 月 6 日～），腎不全及び膵癌の進行に対して塩化カリウム（2015 年 4 月 6 日～），腎不全及び膵癌の進行に対してヒューマリン R（インスリン）（2015 年 4 月 6 日～），クロストリジウム性大腸炎に対してアルミニウム及びカルシウムの配合剤・複合剤（2015 年 4 月 8 日～），膵癌の進行に対して MORFIN（モルヒネ）/00036301/（2015 年 4 月 10 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-18920BI：1321.3 試験に参加した施設番号 42010 の患者番号 4201001（76 歳男性患者）について，チェコの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 3 月 13 日 17 時 08 分～17 時 30 分に治験薬を投与した。他の被疑薬は，疼痛に対するトラマール（トラマドール），NOVALGIN（METAMIZOLE）及び ZALDIAR（アセトアミノフェン／トラマドール）（治験組入れの> 4 週間前に投与開始），化学療法としてのジェムザール（ゲムシタビン塩酸塩）（2013 年 8 月 15 日～2014 年 12 月 18 日），心房細動に対するプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）（2015 年 1 月～），化学療法としての LEUKOVORIN 及びフルオロウラシル（2015 年 1 月 2 日～2015 年 2 月 27 日），悪心（化学療法後）に対する ZOFRAN（オンダンセトロン塩酸塩）（治験組入れの> 4 週間前～2015 年 2 月 27 日），鎮痛剤としてのブスコパン（ブチルスコポラミン臭化物）（内視鏡的逆行性胆道膵管撮影時の 2015 年 3 月 13 日～），ミダゾラム，フェンタニル，リドカイン（内視鏡的逆行性胆道膵管撮影時の 2015 年 3 月 13 日のみ），高血圧に対する TENSIOMIN（カプトプリル）（2015 年 3 月 13 日のみ），心房細動に対する FRAXIPARINE（NADROPARIN）（2015 年 3 月 14 日～2015 年 3 月 17 日），低カリウム血症に対する KALNORMIN（塩化カリウム）（2015 年 3 月 15 日のみ），2013 年 8 月に診断された膵癌に対する KREON（パンクレアチン）（2015 年 3 月 16 日～，化学療法の最終投与日は 2015 年 2 月 27 日，その後は対症療法のみ），腹痛に対する ESPUMISAN（SIMETICONE）（2015 年 3 月 16 日～），疼痛に対する ALGIFEN（METAMIZOLE/PITOFENONE）（2015 年 3 月 17 日のみ），（腹）痛に対する DOLFORIN（フェンタニル）（2015 年 3 月 31 日～），高血圧に対する BETALOC（メトプロロール）（～2015 年 4 月 6 日），高血圧及び慢性心不全に対する FURON（フロセミド）及び VEROSPIRON（スピロノラクトン）（～2015 年 4 月 10 日），高血圧に対する PRESTARIUM NEO FORTE（インダパミド／ペリンドプリル）（～2015 年 4 月 10 日），慢性心不全に対するジゴキシン（～2015 年 4 月 10 日）であった。

2015 年 3 月 13 日，急性閉塞性黄疸に対する緊急内視鏡的逆行性胆道膵管造影，乳頭括約筋切開，ドレーン挿入が実施された（プラザキサ［ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩］による長期抗凝固療法中であったため，治験薬が本処置の前に投与された）。糸球体濾過量は不明であったが，Cockroft Gault 式による推定クレアチニンクリアランス（CrCL）は報告された。クレアチニンの結果は，2015 年 3 月 13 日が 74 umol/L（CrCL 1.09 mL/s），2015 年 3 月 14 日が 78 umol/L（CrCL 1.03 mL/s），2015 年 3 月 15 日が 93 umol/L（CrCL 0.86 mL/s），2015 年 3 月 16 日が 95 umol/L（CrCL 0.85 mL/s），2015 年 3 月 19 日が 115 umol/L（CrCL 0.7 mL/s），2015 年 3 月 25 日が 114 umol/L（CrCL 0.7 mL/s），2015 年 4 月 6 日が 178 umol/L（CrCL 0.45 mL/s），2015 年 4 月 7 日が 149 umol/L（CrCL 0.54 mL/s），2015 年 4 月 8 日が 146 umol/L（CrCL 0.55 mL/s），2015 年 4 月 10 日が 278 umol/L（CrCL 0.29 mL/s）であった。

2015 年 3 月 19 日，腎不全が発現した。腎不全は入院，並びにオピオイドの蓄積及び中毒に至った（腹痛に対して DOLFORIN［フェンタニル］貼付剤を使用していたため）。同日，クレアチニン，尿素，尿酸の軽度増加が初めて認められた（患者に腎疾患の既往歴はなかった）。2015 年 4 月 6 日 21 時 02 分，治験責任医師は本事象の通知を受けた。同日，ナロキソンの投与後に患者の意識状態は改善した。同日に測定された臨床検査値は尿素 23 mmol/L，尿酸 734 umol/L であった。本事象の治療として，静脈内大量補液としての ARDEAELYTOSOL EL 1/1（magnesium chloride

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

hexahydrate/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate/calcium chloride hexahydrate），ブドウ糖 + 塩化カリウム + ヒューマリン R（インスリン），利尿薬，アロプリノールが投与された。2015 年 4 月 7 日，尿路超音波検査及び腹部超音波検査では尿路閉塞や他の腎・尿路の疾患は認められなかった。入院以降に実際に投与された薬剤は，ナロキソン（腎不全によるオピオイド蓄積に対して）（2015 年 4 月 6 日のみ），FRAXIPARINE（NADROPARIN）0.3 mL（2015 年 4 月 8 日）及び 0.6 mL（2015 年 4 月 9 日）（腎不全のためプラザキサ［ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩］から切替え）皮下投与，高尿酸血症に対する BETALOC（メトプロロール酒石酸塩），FURON（フロセミド），VEROSPIRON（スピロノラクトン），PRESTARIUM NEO FORTE（インダパミド／ペリンドプリル），ジゴキシン，KREON（パンクレアチン），ESPUMISAN（SIMETICONE），MILURIT（アロプリノール）200 mg 経口投与（2015 年 4 月 6 日～2015 年 4 月 9 日），利尿療法としてのフロセミド 20 mg 静脈内投与（2015 年 4 月 6 日～2015 年 4 月 8 日），高血圧に対する EGILOC（メトプロロール酒石酸塩）50 mg 経口投与（2015 年 4 月 7 日～2015 年 4 月 10 日），凝血異常に対する KANAVIT（PHYTOMENADIONE）5 mg 皮下投与（2015 年 4 月 7 日），クリスタロイド静脈内投与，ブドウ糖 + 塩化カリウム + ヒューマリン R（インスリン）静脈内投与であった。腎不全の転帰は不明であった。検査及び治療に関する詳細は追加報告される予定であった。

2015 年 4 月 10 日，ベースライン時の合併症 - 膵癌の進行が認められた。本事象は死亡の転帰に至った。2015 年 4 月 10 日以降，患者の病態は著しく悪化し，意識レベルの悪化により昏迷に至った。また，クロストリジウム･ディフィシレ毒素陽性の下痢が認められ，SMECTA（SMECTITES DIOSMECTITE）が 2015 年 4 月 10 日から 2015 年 4 月 13 日まで経口投与された。それ以来，患者の意識状態は悪化し続け，酸素飽和度低下を伴う昏睡に至った。本事象に対する治療として，MORFIN（モルヒネ）及びドルミカム（ミダゾラム）の投与，点滴療法（ブドウ糖 + 塩化カリウム + ヒューマリン R［インスリン］）が行われた。2015 年 4 月 13 日 01 時 05 分，患者はベースライン時の合併症 - 膵癌の進行により死亡した。剖検は実施されなかった。

2015 年 4 月 13 日 09 時 00 分，ベースライン時の合併症（膵癌）の進行による患者の死亡が治験責任医師に通知された。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。他の被疑薬である TENSIOMIN（カプトプリル），FRAXIPARINE（NADROPARIN），ミダゾラム，フェンタニル，リドカイン，KALNORMIN（塩化カリウム），ALGIFEN（METAMIZOLE/PITOFENONE），ZOFRAN（オンダンセトロン塩酸塩），LEUKOVORIN，フルオロウラシル，ジェムザール（ゲムシタビン塩酸塩）の投与状況は「該当せず」であった。NOVALGIN（METAMIZOLE）及びブスコパン（ブチルスコポラミン臭化物）の投与は 2015 年 3 月 25 日に中止された。トラマール（トラマドール）及び ZALDIAR（アセトアミノフェン／トラマドール）の投与は 2015 年 3 月 30 日に中止された。BETALOC（メトプロロール），DOLFORIN（フェンタニル），プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の投与は 2015 年 4 月 6 日に中止された。FURON（フロセミド），VEROSPIRON（スピロノラクトン），PRESTARIUM NEO FORTE（インダパミド／ペリンドプリル），ジゴキシン，KREON（パンクレアチン），ESPUMISAN（SIMETICONE）の投与は 2015 年 4 月 10 日に中止された。

併用薬は報告されなかった。他の合併症としてクロストリジウム性大腸炎（2015 年 4 月 10 日～）があった。薬剤使用歴は報告されず，既往歴として閉塞性黄疸があった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

治験責任医師は，治験薬と腎不全の因果関係を「関連なし」と判断した。考えられる他の原因は，膵癌による重篤な全身状態である脱水であった。

治験責任医師は，治験薬とベースライン時の合併症 - 膵癌の進行との因果関係を「関連なし」と判断した。ベースライン時の合併症 - 膵癌の進行が根拠として報告された。

治験責任医師は，腎不全と TENSIOMIN（カプトプリル），FRAXIPARINE（NADROPARIN），ミダゾラム，フェンタニル，リドカイン，KALNORMIN（塩化カリウム），ALGIFEN（METAMIZOLE/PITOFENONE），ZOFRAN（オンダンセトロン塩酸塩水和物），LEUKOVORIN，フルオロウラシル，ジェムザール（ゲムシタビン塩酸塩），NOVALGIN（METAMIZOLE），ブスコパン（ブチルスコポラミン臭化物），トラマール（トラマドール），ZALDIAR（アセトアミノフェン／トラマドール），BETALOC（メトプロロール），DOLFORIN（フェンタニル），プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩），FURON（フロセミド），VEROSPIRON（スピロノラクトン），PRESTARIUM NEO FORTE（インダパミド），ジゴキシン，KREON（パンクレアチン），ESPUMISAN（SIMETICONE）との因果関係を「関連あり」と判断した。
追加報告の際に，腎不全と上記の薬剤は関連している可能性がある旨が治験責任医師に確認された。

ベースライン時の合併症 - 膵癌の進行と TENSIOMIN（カプトプリル），FRAXIPARINE（NADROPARIN），ミダゾラム，フェンタニル，リドカイン，KALNORMIN（塩化カリウム），ALGIFEN（METAMIZOLE/PITOFENONE），ZOFRAN（オンダンセトロン塩酸塩），LEUKOVORIN，フルオロウラシル，ジェムザール（ゲムシタビン塩酸塩），NOVALGIN（METAMIZOLE），ブスコパン（ブチルスコポラミン臭化物），トラマール（トラマドール），ZALDIAR（アセトアミノフェン／トラマドール），BETALOC（メトプロロール），DOLFORIN（フェンタニル），プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩），FURON（フロセミド），VEROSPIRON（スピロノラクトン），PRESTARIUM NEO FORTE（インダパミド／ペリンドプリル），ジゴキシン，KREON（パンクレアチン），ESPUMISAN（SIMETICONE）との因果関係は治験責任医師によって報告されなかった。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，腎不全及びベースライン時の合併症 - 膵癌の進行と治験薬が関連している合理的可能性はないと判断した。

変更履歴：
2015 年 4 月 15 日：追加情報を受領。被疑薬，薬剤，事象，因果関係，疾患，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 4 月 20 日：追加情報を受領。事象，因果関係，叙述を更新。
2015 年 4 月 22 日：追加情報を受領。叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.41　患者 ID　4401101

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） ☐　Surgery （手術） X

本症例は 72 歳白人女性患者であり，咽喉感染，敗血症及び急性腎不全，自発呼吸困難の治療のためのフレキシブルファイバースコープによる気管支挿管，並びに中心静脈カテーテル（vascath）（左）及び中心静脈圧（CVP）測定用ライン（右）の挿入を目的とした入院により，2015 年 5 月 10 日に英国の治験実施施設（施設番号 44011）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 5 月 10 日の有害事象その他（2015 年 5 月 10 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 59.0 kg，身長 169 cm，血圧 90/35 mmHg，脈拍数 120 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 119 g/L，ヘマトクリット 37，赤血球数 3.69×10^{12}/L であった。aPTT は 180.00001 秒（基準範囲：24.5～37.1 秒）であった。
患者は 2015 年 5 月 10 日に腸出血，甲状腺出血，腎出血により死亡した。投与終了から死亡までの日数は 0 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は，心不全，心房細動，高血圧，咽喉感染，敗血症，腸出血，腎出血，甲状腺出血，呼吸困難，脱力，精神集中困難，肺ラ音であり，活動性の癌はなく，既往歴もなかった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，エナラプリル（継続中），ビソプロロール（継続中），フロセミド（継続中），ジゴキシン（継続中），スピロノラクトン（継続中），CO-CODAMOL（コデイン／アセトアミノフェン）（継続中），エリスロマイシンであった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2013 年 3 月 24 日に投与を開始し，最終投与日（150 mg 1 日 2 回）は 2015 年 5 月 9 日であった。ダビガトランの最終投与からイダルシズマブ初回投与するまでの時間は 33 時間であった。

咽喉感染，敗血症及び急性腎不全，自発呼吸困難により，フレキシブルファイバースコープを用いた気管支挿管，並びに中心静脈カテーテル（左）及び CVP 測定用ライン（右）の挿入が緊急に必要となった。

治験薬の初回投与は 2015 年 5 月 10 日 9 時 13 分～9 時 18 分，2 回目の投与は 2015 年 5 月 10 日 9 時 23 分～9 時 28 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（時刻不明）までに測定された aPTT は不明，2 回目の投与直後（9 時 46 分）の aPTT は 35.9 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は不明であった。

2015 年 5 月 10 日にフレキシブルファイバースコープによる気管支挿管及び中心静脈カテーテル（左）及び CVP 測定用ライン（右）の挿入が施行され（10 時 18 分開始），術中の出血については，「正常に止血」と報告された。

入院中，血液製剤は投与されなかった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

"-" = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
10 May 2015	8:22	Baseline	119	37	3.69	180.0
10 May 2015	9:46	10-30 min after	-	-	-	35.9

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 0 日間の入院（集中治療室 1 日，高度治療室 0 日）の末，2015 年 5 月 10 日に退院した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	10 May 2015	9:05	.	158.000	136.000	273.000	1430.000
VISIT 2.2	-0:05	10 May 2015	9:20	40.600	30.700	27.900	10.600	9.400
VISIT 2.2	0:20	10 May 2015	9:42	42.000	30.900	29.500	10.500	6.530
VISIT 2.2	1:00	10 May 2015	10:42	43.700	31.300	31.000	10.100	5.760
VISIT 2.2	2:00	10 May 2015	11:50	48.700	32.600	34.700	11.900	5.400
VISIT 2.2	4:00	10 May 2015	13:38	71.500	36.900	40.500	16.400	9.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与終了後に使用した併用薬は，デキサメタゾン（2015 年 5 月 10 日～），ゲンタマイシン（2015 年 5 月 10 日～），TAZOCIN（ピペラシリン／タゾバクタム）（2015 年 5 月 10 日～），VITAMIN K NOS（ビタミン K）（2015 年 5 月 10 日～），ヒドロコルチゾン（2015 年 5 月 10 日～），アミオダロン（2015 年 5 月 10 日～）であった。

抗凝固療法は再開しなかった。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
CARDIAC PERI-ARREST（心停止前後）	10 May 2015	10 May 2015	Severe	No	Yes	Recovered
WORSENING OF RENAL FAILURE（腎不全の悪化）	10 May 2015	10 May 2015	Severe	No	Yes	Unknown
WORSENING INTESTINAL[THYROID AND RENAL]HAEMORRHAGE（腸［甲状腺及び腎］出血の悪化）	10 May 2015	10 May 2015	Severe	No	Yes	Fatal
WORSENING[INTESTINAL]THYROID[AND RENAL]HAEMORRHAGE（［腸］甲状腺［及び腎］出血の悪化）	10 May 2015	10 May 2015	Severe	No	Yes	Fatal
WORSENING[INTESTINAL THYROID AND]RENAL HAEMORRHAGE（［腸，甲状腺及び］腎出血の悪化）	10 May 2015	10 May 2015	Severe	No	Yes	Fatal

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

処置として，心停止前後に対しアドレナリン/00003901/（2015 年 5 月 10 日～），腎不全の悪化に対し血液濾過（2015 年 5 月 10 日～），腎不全の悪化に対しグルコン酸カルシウム（2015 年 5 月 10 日～），腎不全の悪化に対し炭酸水素ナトリウム（2015 年 5 月 10 日～）による治療を行った。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.42 患者 ID 6400104

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） X	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） Surgery （手術） X

本症例は 72 歳白人女性患者であり，入院（左膝関節感染による左膝関節の洗浄及びライナー交換，並びに上部消化管出血の可能性を除外する目的での上部消化管内視鏡検査のための入院）により，2015 年 1 月 27 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64001）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 2 月 22 日の有害事象その他（2015 年 2 月 22 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 85.0 kg，身長 164 cm，血圧 92/60 mmHg，脈拍数 91 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 109 g/L，ヘマトクリット 33，赤血球数 3.98×10^{12}/L であった。aPTT は 69 秒（基準範囲：25～40 秒）であった。
患者は 2015 年 2 月 22 日に中大脳動脈梗塞により死亡した。投与開始日からの日数は 26 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は変形性関節症，胃食道逆流性疾患，脊椎椎弓切除，静脈瘤，肺高血圧症，緑内障，リンパ浮腫，蜂巣炎，敗血症，変形性膝関節症，低ナトリウム血症，関節の感染，クレアチニン増加で，活動性の癌はなかった。また，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	Yes	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，FRUSEMIDE（フロセミド）/00032601/（継続），METOPROLOL SUCCINATE（継続），ジルチアゼム（継続），シンバスタチン（継続），オメプラゾール（継続），ブリモニジン酒石酸塩／チモロール（継続），ブリンゾラミド（継続），HYSITE（ラタノプロスト）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（継続），FLUCLOXACILLIN（2015 年 1 月 24 日～2015 年 2 月 21 日），ドンペリドン（2015 年 1 月 25 日～2015 年 1 月 27 日），MYLANTA（水酸化マグネシウム／水酸化アルミニウム）/00036701/（2015 年 1 月 25 日～2015 年 1 月 27 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 3 月 21 日に投与を開始し，最終投与（150 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 1 月 27 日 06 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 15 時間であった。

左膝関節感染により，左膝関節の洗浄及びライナー交換が直ちに必要となり，患者は 2015 年 1 月 27 日に入院した。
上部消化管出血の可能性を除外するために上部消化管内視鏡検査が直ちに必要となり，患者は 2015 年 1 月 27 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 1 月 27 日 20 時 30 分～20 時 35 分，2 回目の投与は 2015 年 1 月 27 日 20 時 37 分～20 時 39 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（20 時 35 分）までに測定された aPTT は 48 秒，2 回目の投与直後（20 時 55 分）の aPTT は 43 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 49 秒であった。

2015 年 1 月 27 日，左膝関節の洗浄及びライナー交換が実施され（22 時 47 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。
2015 年 2 月 9 日，上部消化管内視鏡検査が実施され（16 時 35 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1	268	mL	08 Feb 2015	12:15	
赤血球濃厚液	1	300	mL	09 Feb 2015	12:45	
赤血球濃厚液	1		mL	09 Feb 2015	22:15	
トラネキサム酸	1	1000	mg	28 Jan 2015	12:15	
新鮮凍結血漿	1	243	mL	29 Jan 2015	12:13	
新鮮凍結血漿	1	242	mL	29 Jan 2015	12:24	
新鮮凍結血漿	1	246	mL	29 Jan 2015	12:24	
トラネキサム酸	1	1000	mg	29 Jan 2015	12:50	
赤血球濃厚液	1	289	mL	29 Jan 2015	15:45	
赤血球濃厚液	1	285	mL	29 Jan 2015	16:10	

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

"-" = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
27 Jan 2015	20:20	Baseline	109	33	3.98	69
27 Jan 2015	20:35	Between vials	-	-	-	48
27 Jan 2015	20:55	10-30 min after	-	-	-	43
28 Jan 2015	9:00	12 hours after	-	-	-	49
28 Jan 2015	18:50	24 hours after	95	29	3.54	-
20 Feb 2015	15:40	Additional	113	37	4.01	37

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 26 日間の入院（集中治療室での 3 日間と高度治療室での 1 日間を含む）の末，2015 年 2 月 22 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	27 Jan 2015	20:20	114.000	52.600	34.700	45.700	186.000
VISIT 2.2	-0:05	27 Jan 2015	20:35	37.300	29.500	35.800	10.300	5.280
VISIT 2.2	0:20	27 Jan 2015	20:55	38.900	29.500	39.100	10.400	3.480
VISIT 2.2	1:00	27 Jan 2015	21:32	37.700	29.800	36.500	10.200	3.570
VISIT 2.2	2:00	27 Jan 2015	22:30	35.800	28.800	34.200	9.600	3.410
VISIT 2.2	4:00	28 Jan 2015	0:37	38.200	29.200	38.300	9.600	2.990
VISIT 2.2	12:00	28 Jan 2015	8:37	49.400	32.600	42.200	12.500	19.400
VISIT 3	24:00	28 Jan 2015	18:50	68.400	37.100	53.800	34.400	48.400

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。エノキサパリン（2015 年 2 月 2 日～），ベンジルペニシリン（2015 年 1 月 27 日～2015 年 1 月 30 日），TAZOCIN（ピペラシリン・タゾバクタム）（2015 年 2 月 6 日～2015 年 2 月 11 日），コデイン（～2015 年 2 月 14 日）。

患者は 2015 年 2 月 2 日，エノキサパリンによる抗凝固療法を再開した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
HYPOTENSION（低血圧）	28 Jan 2015	29 Jan 2015	Moderate	No	No	Recovered
RECTAL BLEED（直腸出血）	07 Feb 2015	10 Feb 2015	Moderate	No	Yes	Recovered
RIGHT MIDDLE CEREBRAL ARTERY INFARCT（右中大脳動脈梗塞）	20 Feb 2015	22 Feb 2015	Severe	No	Yes	Fatal

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-05685AU：心房細動の治療のためプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）150 mg 1 日 2 回を投与中の 73 歳女性患者について，ニュージーランドの医師から情報を入手した。剤形，投与経路，ロット番号，使用期限は報告されなかった。投与開始日は不明であった。

膝関節感染置換部の感染に関連する敗血症が発現した（発現日不明）。本事象は入院を要したため，重篤と判断された。

本事象の治療として，関節の洗浄が直ちに行われた。

本事象は未回復であった。

プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の投与状況は報告されなかった。

併用薬としてパラセタモール，トラマドール，ベラパミル，オメプラゾール，メトプロロール，フロセミド，ジルチアゼムがあった。これらの併用薬はいずれも入院前 3 カ月以内に処方されていた。その他の合併症として高血圧及び変形性関節症があった。

関節洗浄を直ちに行うために必要な外科手術を行えるよう，患者は 1321.3 試験に組み入れられたと報告された。

関連する臨床検査の所見は，腎機能障害（クレアチニン最高値 166，通常約 130），低ナトリウム血症（ナトリウム 126），アルブミン 13 であった。患者は心房細動のためダビガトラン 150 mg 1 日 2 回を投与中であった。イダルシズマブによる中和は適切に行われ，外科手術は問題なく実施された。外科医によると，止血は極めて良好であった。12 時間後，希釈トロンビン凝固時間は再び上昇し，ダビガトラン濃度は 0.01 µg/mL で，測定可能であった。2 日後，再度処置が行われ，洗浄とライナーの除去が行われた。金属部品の除去は行われなかった。このときのダビガ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

トラン濃度は 0.04 μg/mL であった。初回の処置時と比較して，出血が多かったが，許容範囲内であった。手術後のドレーン排液量は非常に少なかった。ダビガトラン濃度は術前が 0.2 μg/mL，0 時間が 0 μg/mL，22 時間が 0.04 μg/mL，36 時間が 0.04 μg/mL，41 時間が 0.04 μg/mL，48 時間が 0.03 μg/mL，57 時間が 0.03 μg/mL，96 時間が 0.02 μg/mL であった。

報告者によると，敗血症に至るその他のリスク因子があった。

変更履歴：
2015 年 2 月 13 日：追加情報を受領。叙述を更新。

症例 ID：2015-BI-08318BI：本症例の重篤性の基準は「死に至るもの」に変更された。

1321.3 試験に参加した施設番号 64001 の患者番号 6400104（73 歳女性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 1 月 27 日 20 時 30 分～20 時 39 分に治験薬を投与した。また，2015 年 2 月 26 日に，感染した左膝関節を洗浄するための緊急手術に治験薬の投与が必要となった。患者はクレキサン（エノキサパリンナトリウム）（他の被疑薬）の投与中であった（2015 年 1 月 24 日～2015 年 1 月 26 日，適応症不明）。クレキサン（エノキサパリンナトリウム）の投与は 2015 年 2 月 2 日に再開された。

2015 年 1 月 27 日 22 時 15 分，左膝関節置換部の感染が認められ，左膝の洗浄とライナー交換が実施された。本事象は入院期間の延長に至ったため重篤と判断された。患者は引き続き入院し，本事象に対する治療は行われなかった。報告時点で，左膝関節置換部感染後の左膝の洗浄及びライナー交換は未回復であった。しかし，回復日は 2015 年 1 月 28 日 00 時 15 分と報告された。

2015 年 2 月 8 日 04 時 40 分，直腸出血が認められた。本事象は入院期間の延長に至ったため重篤と判断された。胃腸出血に対して 3 単位の輸血，胃内視鏡検査，結腸内視鏡検査（2 回）が実施された。正確な出血部位は特定されなかった。当時，エノキサパリンが投与されていたため，エノキサパリンの投与は中止された。その後，出血はみられなかった。2015 年 2 月 10 日 10 時 40 分，直腸出血は回復した。

2015 年 2 月 20 日 15 時 30 分，右中大脳動脈梗塞が発現した。本事象は死亡に至ったため重篤と判断された。報告によると，脳血管発作が認められた 2 日後に患者は死亡した。脳血管発作に対して対症療法が行われた。本事象に対して対症療法以外の治療は行われなかった。2015 年 2 月 22 日 14 時 32 分，患者は右中大脳動脈梗塞により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。クレキサン（エノキサパリンナトリウム）の投与は 2015 年 2 月 8 日に中止された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

併用薬は報告されなかった。薬剤使用歴として心房細動に対するダビガトランがあった。合併症として高血圧，心房細動，心不全，変形性関節症，胃食道逆流性疾患，脊椎固定 - 椎弓切除，静脈瘤，成熟右白内障，先天性視力喪失，緑内障，リンパ浮腫，蜂巣炎，敗血症，左膝関節置換，低ナトリウム血症があった。

治験責任医師は，治験薬と直腸出血及び右中大脳動脈梗塞との因果関係を「関連なし」と判断した。治験薬と脳卒中の因果関係を示す根拠はないと報告された。脳卒中の要因として，ベースライン時点で認められた心房細動，高血圧及び心不全（いずれもベースライン時点で認められた合併症），敗血症，ダビガトランの投与中止が考えられた。

治験責任医師は，クレキサン（エノキサパリンナトリウム）と直腸出血との因果関係を「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，クレキサン（エノキサパリンナトリウム）と右中大脳動脈梗塞との因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と直腸出血及び右中大脳動脈梗塞が関連している合理的可能性はないと判断した。

患者はプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の投与中で，左膝関節置換部感染に関連する敗血症のため入院に至った（自発症例 2015-BI-05685AU 参照）。

変更履歴：
2015 年 2 月 23 日：追加情報を受領。患者，事象，臨床検査値，叙述を更新。
2015 年 3 月 18 日：追加情報を受領。被疑薬，事象，薬剤，薬剤使用歴，疾患，叙述を更新。
2015 年 5 月 7 日：社内での更新（Version 3.0），左膝人工関節置換は有害事象ではなく，治療であるため削除した。DS

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.43 患者 ID 3200109

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） Surgery （手術） X

本症例は 78 歳白人女性患者であり，急性腎機能不全及び敗血症による深部静脈カテーテル，動脈ライン，透析カテーテルの留置のための入院により，2014 年 11 月 11 日にベルギーの治験実施施設（施設番号 32001）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2014 年 12 月 2 日の有害事象その他（2014 年 12 月 2 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 49.5 kg，身長 156 cm，血圧 119/46 mmHg，脈拍数 69 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 92 g/L，ヘマトクリット 28，赤血球数 3.58×10^{12}/L であった。aPTT は 78.7 秒（基準範囲：25.1～36.5 秒）であった。
患者は 2014 年 12 月 2 日に心停止により死亡した。投与開始日からの日数は 21 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は逆流性食道炎，強皮症，黄色ブドウ球菌性菌血症，甲状腺機能低下症，人工弁心内膜炎，敗血症性ショックで，活動性の癌はなかった。既往歴は大動脈弁狭窄であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，ブドウ糖（2014 年 11 月 10 日～），バンコマイシン（2014 年 11 月 10 日～2014 年 11 月 12 日），BURINEX（ブメタニド）（2014 年 11 月 4 日～2014 年 11 月 10 日），オメプラゾール（2014 年 11 月 9 日～2014 年 11 月 11 日），ALDACTONE（スピロノラクトン）/00006201/（2014 年 11 月 5 日～2014 年 11 月 10 日），オルメテック（オルメサルタンメドキソミル）（2014 年 11 月 5 日～2014 年 11 月 10 日），レボチロキ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

シンナトリウム（継続），アダラート（ニフェジピン）（2014 年 11 月 6 日～2014 年 11 月 10 日），GLUCOPHAGE（メトホルミン塩酸塩）（～2014 年 11 月 11 日），NOBITEN（NEBIVOLOL HYDROCHLORIDE）/01339101/（～2014 年 11 月 10 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で投与を開始し（投与開始日不明），最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2014 年 11 月 11 日 07 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 9 時間であった。

深部静脈カテーテル，動脈ライン，透析カテーテルの留置を直ちに要する急性腎機能不全及び敗血症が発現し，患者は 2014 年 11 月 3 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2014 年 11 月 11 日 16 時 21 分～16 時 29 分，2 回目の投与は 2014 年 11 月 11 日 16 時 32 分～16 時 37 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（16 時 30 分）までに測定された aPTT は 28 秒，2 回目の投与直後（16 時 45 分）の aPTT は 30.9 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 59.4 秒であった。

2014 年 11 月 11 日，深部静脈カテーテル，動脈ライン，透析カテーテルの留置が実施され（18 時 13 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
循環血液増量薬	2	400	mL	12 Nov 2014	7:00	
アルブミン	25	100	mL	14 Nov 2014	14:00	2014 年 11 月 29 日に中止
循環血液増量薬	1	400	mL	14 Nov 2014	16:00	
赤血球濃厚液	1	256	mL	17 Nov 2014	0:00	
循環血液増量薬	1	400	mL	18 Nov 2014	13:30	
赤血球濃厚液	1	280	mL	22 Nov 2014	18:00	
第 IV 因子プロトロンビン複合体製剤	1	40	mL	24 Nov 2014	0:30	COFACT（AE 7）
赤血球濃厚液	1	281	mL	24 Nov 2014	21:45	
アルブミン	1	100	mL	25 Nov 2014	18:00	FLEXBUMINE（ヒトアルブミン）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

赤血球濃厚液	1	250	mL	29 Nov 2014	16:00	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
11 Nov 2014	12:17	Baseline	92	28	3.58	78.7
11 Nov 2014	16:20	Additional	-	-	-	78.1
11 Nov 2014	16:30	Between vials	-	-	-	28
11 Nov 2014	16:45	10-30 min after	-	-	-	30.9
11 Nov 2014	18:01	Additional	-	-	-	33.1
11 Nov 2014	20:45	Additional	-	-	-	35.3
12 Nov 2014	4:00	12 hours after	-	-	-	59.4
12 Nov 2014	4:00	Additional	80	22.7	3.04	-
12 Nov 2014	4:45	Additional	-	-	-	59.5
12 Nov 2014	18:45	24 hours after	67	18.8	2.58	-
12 Nov 2014	18:45	Additional	-	-	-	71.1
13 Nov 2014	4:00	Additional	77	21.8	2.96	55.3

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 21 日間の入院（集中治療室での 22 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2014 年 12 月 2 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	11 Nov 2014	16:20	324.000	102.000	113.000	138.000	590.000
VISIT 2.2	-0:05	11 Nov 2014	16:30	44.100	30.100	35.000	12.400	2.940
VISIT 2.2	0:20	11 Nov 2014	16:45	40.600	28.700	31.100	11.400	2.530
VISIT 2.2	1:00	11 Nov 2014	18:01	40.100	28.300	40.500	11.900	2.330
VISIT 2.2	4:00	11 Nov 2014	20:45	40.300	29.500	45.200	11.800	2.740
VISIT 2.2	12:00	12 Nov 2014	4:00	134.000	55.400	81.400	123.000	143.000
VISIT 3	24:00	12 Nov 2014	18:45	160.000	61.600	85.300	130.000	171.000

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。PLASMALYTE A（複合電解質注射液）（2014 年 11 月 11 日～2014 年 11 月 17 日），PLASMALYTE A（複合電解質注射液）（2014 年 11 月 25 日～2014 年 11 月 25 日），炭酸水素ナトリウム（2014 年 11 月 11 日～2014 年 11 月 13 日），HEPARIN FLUSH（ヘパリン）（2014 年 11 月 11 日～），インスリン（2014 年 11 月 11 日～），グルコン酸カルシウム（2014 年 11 月 11 日～2014 年 11 月 14 日），グルコン酸カルシウム（2014 年 11 月 24 日～2014 年 11 月 26 日），TAZOCIN（ピペラシリン・タゾバクタム）（2014 年 11 月 12 日～2014 年 11 月 12 日），TAZOCIN（ピペラシリン・タゾバクタム）（2014 年 11 月 23 日～），PANTOMED（PANTOPRAZOLE）/01263204/（2014 年 11 月 12 日～），塩化カリウム（2014 年 11 月 12 日～），アルチバ（レミフェンタニル）（2014 年 11 月 12 日～2014 年 11 月 12 日），ディプリバン（プロポフォール）（2014 年 11 月 12 日～2014 年 11 月 18 日），ディプリバン（プロポフォール）（2014 年 11 月 24 日～2014 年 11 月 30 日），ノルアドレナリン/00127501/（2014 年 11 月 12 日～2014 年 11 月 15 日），ノルアドレナリン/00127501/（2014 年 11 月 19 日～2014 年 11 月 20 日），ビタミン剤（詳細不明）（2014 年 11 月 12 日～），ADDAMEL（CHROMIC CHLORIDE）（2014 年 11 月 12 日～），FLOXAPEN（FLUCLOXACILLIN）/00239102/（2014 年 11 月 12 日～），TIBERAL（ORNIDAZOLE）（2014 年 11 月 12 日～2014 年 11 月 12 日），HYPNOMIDATE（ETOMIDATE）/00466802/（2014 年 11 月 12 日～2014 年 11 月 12 日），フェンタニル（2014 年 11 月 12 日～2014 年 11 月 12 日），フェンタニル（2014 年 11 月 29 日～），DUOVENT（イプラトロピウム臭化物/フェノテロール臭化水素酸塩）（2014 年 11 月 12 日～），NEUTRA-PHOS-K（リン酸カリウム）/00599901/（2014 年 11 月 13 日～2014 年 11 月 13 日），NEUTRA-PHOS-K（リン酸カリウム）/00599901/（2014 年 11 月 17 日～2014 年 11 月 21 日），NEUTRA-PHOS-K（リン酸カリウム）/00599901/（2014 年 11 月 25 日～2014 年 11 月 25 日），NEUTRA-PHOS-K（リン酸カリウム）/00599901/（2014 年 11 月 29 日～2014 年 11 月 29 日），NEUTRA-PHOS-K（リン酸カリウム）/00599901/（2014 年 12 月 1 日～2014 年 12 月 1 日），硫酸マグネシウム（2014 年 11 月 13 日～2014 年 11 月 13 日），硫酸マグネシウム（2014 年 11 月 21 日～2014 年 11 月 22 日），硫酸マグネシウム（2014 年 11 月 26 日～2014 年 11 月 26 日），ソル・コーテフ（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）（2014 年 11 月 13 日～2014 年 11 月 21 日），ソル・コーテフ（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）（2014 年 11 月 27 日～），ラシックス（フロセミド）/00032601/（2014 年 11 月 15 日～2014 年 11 月 15 日），ラシックス（フロセミド）/00032601/（2014 年 11 月 17 日）。

2014 年 11 月 11 日，ヘパリン（FLUSH）による抗凝固療法が再開された。2014 年 11 月 14 日，クレキサン（エノキサパリンナトリウム）による抗凝固療法が再開された。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
DIARRHEA（下痢）	11 Nov 2014	12 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
HYPERVENTILATION（過換気）	12 Nov 2014	14 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
PNEUMONIA（肺炎）	17 Nov 2014	30 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
VITREOUS HEMORRHAGE	18 Nov 2014	30 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（硝子体出血）						
APNEA（無呼吸）	18 Nov 2014	18 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
ASPERGILLUS INFECTION（アスペルギルス感染）	18 Nov 2014	02 Dec 2014	Mild	No	No	Unknown
SACRAL PITTING EDEMA（仙骨部圧痕浮腫）	21 Nov 2014	23 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
EPISTAXIS（鼻出血）	22 Nov 2014	22 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
LUNG EDEMA（肺水腫）	23 Nov 2014	24 Nov 2014	Mild	No	No	Recovered
EPISTAXIS（鼻出血）	24 Nov 2014	24 Nov 2014	Moderate	No	No	Recovered
HYPERBILIRUBINEMIA（高ビリルビン血症）	26 Nov 2014	02 Dec 2014	Mild	No	No	Unknown
ACUTE CARDIAC ARREST（急性心停止）	02 Dec 2014	02 Dec 2014	Severe	No	Yes	Fatal

急性心停止に対して塩化カルシウム（2014 年 12 月 2 日～），急性心停止に対してアドレナリン/00003901/（2014 年 12 月 2 日～），肺水腫に対して BURINEX（ブメタニド）（2014 年 11 月 23 日～），仙骨部圧痕浮腫に対してラシックス（フロセミド）/00032601/（2014 年 11 月 21 日～），仙骨部圧痕浮腫に対してソルダクトン（カンレノ酸カリウム）（2014 年 11 月 21 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2014-BI-58993BI：1321.3 試験に参加した施設番号 32001 の患者番号 3200109（79 歳女性患者）について，ベルギーの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

患者は深部静脈カテーテル，動脈ライン，透析カテーテルの留置を受ける必要があった。治験薬は 2014 年 11 月 11 日 16 時 21 分から 2014 年 11 月 11 日 16 時 37 分まで投与された。

2014 年 12 月 2 日 07 時 47 分，急性心停止が発現した。本事象は死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。心肺蘇生法が 1 時間実施された。また，08 時 30 分にアドレナリン 10 mg が静脈内投与され，08 時 23 分及び 08 時 34 分に塩化カルシウム 1 g が静脈内投与された。同日 08 時 47

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

分に患者は死亡した。主な死因は急性心停止であった。剖検は実施されなかった。治験責任医師は心停止の発生時にその場に居合わせた。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬として，糖尿病（2 型）に対するインスリン，黄色ブドウ球菌性菌血症に対するバンコマイシン及び FLOXAPEN（FLUCLOXACILLIN）（2014 年 11 月 9 日～），甲状腺機能低下症に対する L-THYROXINE（レボチロキシンナトリウム）があった。他の合併症として高血圧，うっ血性心不全，逆流性食道炎病期 IV（1998 年～），強皮症，血行動態障害（2014 年 11 月 11 日～），心房細動（2011 年～）があった。

薬剤使用歴として心房細動に対するクレキサン（エノキサパリンナトリウム）及びプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）があった。他の既往歴として大動脈弁狭窄があった。

治験責任医師は，治験薬と急性心停止の因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と急性心停止が関連している合理的可能性はないと判断した。

変更履歴：
2014 年 12 月 12 日：追加情報を受領。薬剤及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.44 患者 ID 4700401

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed（出血） ☐ Surgery（手術） X

本症例は 73 歳白人女性患者であり，左大腿骨骨幹部骨折による非観血的整復及び髄内釘による骨接合のための入院により，2015 年 5 月 20 日にノルウェーの治験実施施設（施設番号 47004）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 6 月 4 日の有害事象その他（2015 年 6 月 4 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 54.0 kg，身長 168 cm，血圧 98/53 mmHg，脈拍数 67 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数は不明であった。aPTT は 57 秒（基準範囲：25～32 秒）であった。
患者は 2015 年 6 月 4 日に心停止により死亡した。投与開始日からの日数は 15 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は高血圧，心房細動，不安であり，活動性の癌及び既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，ビソプロロール（継続），エナラプリル（～2015 年 5 月 20 日），ゾルピデム（継続），ジアゼパム（継続）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2013 年 5 月 5 日に投与を開始し，最終投与（150 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 5 月 18 日 20 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 40 時間であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

非観血的整復及び髄内釘による骨接合を直ちに要する左大腿骨骨幹部骨折が認められ，患者は 2015 年 5 月 19 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 5 月 20 日 12 時 07 分～12 時 14 分，2 回目の投与は 2015 年 5 月 20 日 12 時 23 分～12 時 33 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（12 時 21 分）までに測定された aPTT は 55 秒，2 回目の投与直後（12 時 48 分）の aPTT は 37 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 46 秒であった。

2015 年 5 月 20 日，非観血的整復及び髄内釘による骨接合が実施され（18 時 30 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1	250	mL	19 May 2015	16:50	
新鮮凍結血漿	1	200	mL	19 May 2015	16:50	
赤血球濃厚液	1	250	mL	19 May 2015	18:35	
新鮮凍結血漿	1	200	mL	19 May 2015	18:35	
赤血球濃厚液	1	250	mL	19 May 2015	22:30	
赤血球濃厚液	1	250	mL	20 May 2015	0:30	
赤血球濃厚液	1	250	mL	20 May 2015	4:30	

"-" = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
20 May 2015	12:05	Baseline	-	-	-	57
20 May 2015	12:21	Between vials	-	-	-	55
20 May 2015	12:48	10-30 min after	-	-	-	37
21 May 2015	0:45	12 hours after	-	-	-	46
21 May 2015	13:12	24 hours after	126	35	3.8	-
21 May 2015	22:00	Additional	113	-	-	-
23 May 2015	8:00	Additional	103	-	-	-
24 May 2015	8:00	Additional	105	-	-	-
26 May 2015	8:00	Additional	100	-	-	-

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

28 May 2015	8:00	Additional	97	-	-	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 15 日間の入院（集中治療室での 1 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 6 月 4 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	20 May 2015	12:05	133.000	49.700	72.700	107.000	129.000
VISIT 2.2	-0:05	20 May 2015	12:21	122.000	47.500	68.700	103.000	109.000
VISIT 2.2	0:20	20 May 2015	12:48	44.300	32.000	34.600	13.000	1.000
VISIT 2.2	1:00	20 May 2015	13:32	43.400	32.300	34.600	12.000	1.000
VISIT 2.2	2:00	20 May 2015	14:32	44.300	31.800	36.900	12.400	1.000
VISIT 2.2	4:00	20 May 2015	16:15	45.400	31.600	35.900	12.400	1.000
VISIT 2.2	12:00	21 May 2015	0:45	45.300	31.700	40.800	12.800	1.000
VISIT 3	24:00	21 May 2015	13:12	41.500	31.900	32.900	12.000	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。パラセタモール（2015 年 5 月 21 日～2015 年 6 月 1 日），オキシコンチン（オキシコドン）（2015 年 5 月 21 日～2015 年 5 月 22 日），SELEXID（MECILLINAM）/00445302/（2015 年 5 月 22 日～2015 年 5 月 24 日），PARALGIN FORTE（CODEINE PHOSPHATE HEMIHYDRATE）/00221201/（2015 年 5 月 22 日～），リバーロキサバン（2015 年 5 月 23 日～），塩化カリウム（2015 年 6 月 4 日～2015 年 6 月 4 日），エナラプリル（2015 年 5 月 23 日～），CALCIGRAN FORTE（炭酸カルシウム）（2015 年 5 月 28 日～），ダビガトラン（2015 年 5 月 21 日～2015 年 5 月 22 日）。

患者は 2015 年 5 月 21 日，ダビガトランによる抗凝固療法を再開した。患者は 2015 年 5 月 23 日，リバーロキサバンよる抗凝固療法を再開した。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
EXTRAVASATION（溢出）	20 May 2015	20 May 2015	Mild	Yes	No	Recovered

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

EDEMA BOTH LEGS（両下肢浮腫）	22 May 2015	04 Jun 2015	Moderate	No	Yes	Unknown
CONSTIPATION（便秘）	23 May 2015	04 Jun 2015	Moderate	No	No	Unknown
HAEMATOMA LEFT THIGH（左大腿部血腫）	26 May 2015	04 Jun 2015	Mild	No	No	Unknown
CARDIAC ARREST（心停止）	04 Jun 2015	04 Jun 2015	Severe	No	Yes	Fatal

便秘に対してラクツロース（2015 年 5 月 22 日～），心停止に対してアドレナリン/00003901/（2015 年 6 月 4 日～），心停止に対してアドレナリン/00003901/（2015 年 6 月 4 日～），両下肢浮腫に対して FURIX（フロセミド）（2015 年 5 月 29 日～）が投与された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.45 患者 ID 6100401

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） Surgery （手術） X

本症例は 82 歳白人女性患者であり，悪性心膜タンポナーデによる心膜穿刺のための入院により，2014 年 12 月 18 日にオーストラリアの治験実施施設（施設番号 61004）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2014 年 12 月 18 日の有害事象その他（2014 年 12 月 18 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 61.5 kg，身長 168 cm，血圧 105/55 mmHg，脈拍数 155 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 102 g/L，ヘマトクリット 34.5，赤血球数 4.51 × 10^{12}/L であった。aPTT は 49 秒（基準範囲：25～37 秒）であった。
患者は 2014 年 12 月 18 日に心停止により死亡した。投与開始日からの日数は 0 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は急性腎不全，心膜タンポナーデ，肺カルチノイド腫瘍，胸水，慢性閉塞性肺疾患，関節リウマチ，下肢静止不能，嘔吐，肺高血圧症，三尖弁逆流，心膜炎，活動性の癌であり，既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	No	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	Yes

試験組入れ時の併用薬は FRUSEMIDE（フロセミド）/00032601/（～2014 年 12 月 18 日），メトトレキサート（～2014 年 12 月 18 日），SERC（ベタヒスチン）/00141802/（～2014 年 12 月 17 日），SERETIDE（サルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステル）（～2014 年 12 月 17 日），SERTRALINE GENERIC HEALTH（塩酸セルトラリン）（～2014 年 12 月 17 日），チオトロピウム臭化物（～2014 年 12 月 17 日），

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

SIFROL（プラミペキソール塩酸塩）（継続），セフトリアキソン（2014 年 12 月 17 日～2014 年 12 月 17 日），ルリッド（ロキシスロマイシン）（2014 年 12 月 17 日～2014 年 12 月 17 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で投与され（投与開始日不明），最終投与（110 mg 1 日 2 回）日は 2014 年 12 月 17 日であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 27 時間であった。

心膜穿刺を直ちに要する悪性心膜タンポナーデが発現し，患者は 2014 年 12 月 17 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2014 年 12 月 18 日 03 時 14 分～03 時 18 分，2 回目の投与は 2014 年 12 月 18 日 03 時 24 分～03 時 28 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（03 時 20 分）までに測定された aPTT は 37.3 秒，2 回目の投与直後（03 時 40 分）の aPTT は 37 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 36.7 秒であった。

2014 年 12 月 18 日，心膜穿刺が行われ（03 時 00 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
血漿増量剤	3	1000	mL	17 Dec 2014	19:00	
活性型プロトロンビン複合体製剤	7	20	mL	18 Dec 2014	3:06	合計 3500 IU

“-“ = value not examinated or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
18 Dec 2014	2:57	Baseline	102	34.5	4.51	49
18 Dec 2014	3:20	Between vials	-	-	-	37.3
18 Dec 2014	3:40	10-30 min after	-	-	-	37
18 Dec 2014	15:50	12 hours after	-	-	-	36.7

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 0 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 1 日間を含む）の末，2014 年 12 月 18 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	18 Dec 2014	3:08	69.000	35.900	63.000	65.100	65.500
VISIT 2.2	-0:05	18 Dec 2014	3:20	36.300	30.100	40.000	13.700	1.000
VISIT 2.2	0:20	18 Dec 2014	3:40	31.700	29.300	42.900	12.200	1.000
VISIT 2.2	1:00	18 Dec 2014	4:32	32.000	29.200	38.900	13.400	1.000
VISIT 2.2	2:00	18 Dec 2014	5:29	32.700	28.900	38.600	12.800	1.000
VISIT 2.2	4:00	18 Dec 2014	7:37	30.300	28.500	40.600	12.300	1.000
VISIT 2.2	12:00	18 Dec 2014	15:25	34.400	29.600	32.100	15.900	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
オンダンセトロン（2014 年 12 月 18 日～2014 年 12 月 18 日），メトクロプラミド（2014 年 12 月 18 日～2014 年 12 月 18 日），アトロベント（イプラトロピウム臭化物水和物）（2014 年 12 月 18 日～2014 年 12 月 18 日），ジゴキシン（2014 年 12 月 18 日～2014 年 12 月 18 日），アミオダロン（2014 年 12 月 18 日～2014 年 12 月 18 日），サルブタモール（2014 年 12 月 18 日～2014 年 12 月 18 日）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
CARDIAC ARREST（心停止）	18 Dec 2014	18 Dec 2014	Severe	Yes	Yes	Fatal

心停止に対してアトロピン（2014 年 12 月 18 日～）及びアドレナリン/00003901/（2014 年 12 月 18 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2014-BI-61560BI：1321.3 試験に参加した施設番号 61004 の患者番号 6100401（82 歳女性患者）について，オーストラリアの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2014 年 12 月 18 日 03 時 14 分～03 時 28 分に治験薬を投与した。プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の投与開始日は不明であった。

2014 年 12 月 18 日，患者は心停止に至り，死亡した。患者は生涯にわたり治療を受けていた心嚢液貯留及びタンポナーデの心疾患のため，救急部を受診後に入院した。患者の状態が悪化し，再度超音波検査を実施したところ，直ちにドレナージを要するタンポナーデが認められ，その時点で，本治験への組入れが決定された。両レベル設定陽圧呼吸（BiPAP）機能付きの非侵襲的補助換気装置が装着された。出血で圧迫されていたため，心嚢ドレーンが挿入された。本処置では問題は生じなかった。処置後に低酸素症及び低血圧が認められたが，患者の経過は極めて良好であった。プラザキサの投与中（投与期間不明）に，大量の心嚢液貯留及び心タンポナーデが発現した。

2014 年 12 月 18 日 03 時 00 分，心膜穿刺及びダビガトランの中和（B 群の患者 - 処置・外科手術のための中和）が実施された。10 時 35 分，心臓専門医によって顕著な改善なしと評価された。低血圧がみられ，心嚢ドレーンからの排液量及び尿量はわずかであった。13 時 00 分，心エコー像にて軽度の左室（LV）圧迫がみられ，右室（RV）の血液量低下と右室拡大が認められた。16 時 29 分，動脈血の血圧が 72/38 mmHg に低下した。16 時 30 分，BiPAP 装置が停止した。患者は意識を消失していたため，リザーバーマスクが装着された。

報告によると，ドレナージを実施後，患者の血行動態は安定しており，処置後は BiPAP 装置が装着されていた。心静止時の徐脈は，当初モニター上で 35 であった。悪化及び心停止の原因は不明であった。本事象に対する治療は報告されなかった。

2014 年 12 月 18 日 18 時 56 分，患者は心停止により死亡した。死因を特定するために剖検が実施された。

死因が不明のため，治験薬と死因との因果関係は否定できないと医師は報告した。タンポナーデの新たな発現，脳内出血，心筋梗塞などの心イベント，広範囲肺塞栓症などの塞栓イベントにより患者は死亡した可能性があった。

剖検により今後死因に関する追加情報が提供される可能性があるが，現時点では，治験薬と関連している可能性は低いものの，その可能性を完全に否定することはできないと治験責任医師は判断した。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。プラザキサの投与状況は報告されなかったが，最終投与日は 2014 年 12 月 18 日と報告された。

併用薬には心房細動に対するフロセミドが含まれた。
患者には肺の右下葉カルチノイド腫瘍（経過観察中），慢性右胸水（2012 年～），うっ血性心不全（CCF），慢性閉塞性肺疾患の病歴があり，複

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

数の合併症があった。その他の合併症には関節リウマチが含まれた。

治験責任医師は，治験薬及びプラザキサは心停止との因果関係があると判断した。
当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，心停止が治験薬及びプラザキサと関連している合理的可能性があると判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2014-BI-61578AU。

変更履歴：
2014 年 12 月 23 日：追加情報を受領。被疑薬，因果関係，臨床検査値，叙述を更新。

症例 ID：2014-BI-61578AU：オーストラリアの 82 歳女性患者に関する情報を医師より受領した。患者は 1321.3 試験に組み入れられ，心房細動のためプラザキサ 110 mg 1 日 2 回の経口投与を受けていた。剤形，ロット番号，使用期限は報告されなかった。投与開始日は不明であった。

2014 年 12 月 18 日，心嚢液貯留が認められた。本事象は入院に至り，生命を脅かし，死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。本事象の治療には，緊急ドレーン挿入が含まれた。報告時点で，今後 8 時間以内の緊急外科手術又は処置が必要であったと報告された。

患者の状態が悪化し，再度超音波検査を実施したところ，直ちにドレナージを要するタンポナーデが認められ，その時点で，本治験への組入れが決定された。処置後に低酸素症及び低血圧が認められた。BiPAP 機能付きの非侵襲的補助換気装置が装着された。出血で圧迫されていたため，心嚢ドレーンが挿入された。ダビガトランの中和が実施された（B 群の患者 - 処置・外科手術のための中和）。心臓専門医によって顕著な改善なしと評価された。低血圧がみられ，心嚢ドレーンからの排液量及び尿量はわずかであった。13 時 00 分，心エコー像にて軽度の左室（LV）圧迫がみられ，右室（RV）の血液量低下と右室拡大が認められた。16 時 29 分，動脈血の血圧が 72/38 mmHg に低下した。16 時 30 分，BiPAP 装置が停止した。患者は意識を消失していたため，リザーバーマスクが装着された。

報告によると，ドレナージを実施後，患者の血行動態は安定しており，処置後は BiPAP 装置が装着されていた。徐脈は，当初モニター上で 35 であった。悪化及び心停止の原因は不明であった。

2014 年 12 月 18 日，患者は心膜タンポナーデ及び心嚢液貯留により死亡した。死因は剖検によって特定される予定である。

プラザキサの投与は 2014 年 12 月 18 日に中止された。

併用薬には心房細動に対するフロセミドが含まれた。合併症として右下葉カルチノイド腫瘍（2012 年～），慢性右胸水（2012 年～），うっ血性心不全，慢性閉塞性肺疾患，及び関節リウマチがあった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

医師の報告によると，死因が不明のため，ダビガトランと死因との因果関係は否定できず，患者はタンポナーデの新たな発現，脳内出血，心筋梗塞などの心イベント，広範囲肺塞栓症などの塞栓イベントにより死亡した可能性があった。

剖検により今後死因に関する追加情報が提供される可能性があるが，現時点では，心膜タンポナーデと心嚢液貯留がダビガトランと関連している可能性は低いものの，その可能性を完全に否定することはできないと治験責任医師は判断した。

追加報告の際に，治験実施施設の別の医師（担当医でない）は，心嚢液貯留はプラザキサと関連がないと報告した。

削除済みの症例 2014-BI-61609AU の関連するすべての情報は，データベースに残す本報告に入力されている。

変更履歴：
2014 年 12 月 23 日：追加情報を受領。叙述及び臨床検査値を更新。
2015 年 1 月 9 日：事象及び叙述を更新。
2015 年 3 月 6 日：初回受領日及び OPU 症例 ID を更新。
2015 年 3 月 5 日：追加情報を受領。叙述を修正。二次報告者は主治医ではないため，症例の因果関係に変更なし。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.46　患者 ID　3200505

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed　Surgery （出血）　（手術） ☐　X

本症例は 87 歳白人女性患者であり，右大腿骨転子貫通骨折に対する右股関節のガンマネイル術を目的とした入院により，2015 年 3 月 15 日にベルギーの治験実施施設（施設番号 32005）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 3 月 28 日の有害事象その他（2015 年 3 月 28 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 53.5 kg，身長 148 cm，血圧 151/78 mmHg，脈拍数 95 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 128 g/L，ヘマトクリット 38.3，赤血球数 4.25×10^{12}/L であった。aPTT は 29.7 秒（基準範囲：24～32.2 秒）であった。
患者は 2015 年 3 月 28 日に急性心不全により死亡した。投与開始日からの日数は 13 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は，慢性閉塞性肺疾患，心房細動，甲状腺機能亢進症，慢性腎不全，関節症，肺高血圧症であり，活動性の癌はなく，既往歴は，脳内出血，心筋梗塞であった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	Yes
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke（脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，EMCORETIC（ビソプロロールフマル酸塩/ヒドロクロロチアジト）（継続），レボチロキシンナトリウム（継続），シンバスタチン（継続），TRITACE（RAMIPRIL）（継続）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2013 年 1 月 7 日に心房細動の適応でダビガトランの投与を開始し，2015 年 3 月 14 日 8 時 00 分に 110 mg 1 日 2 回の最終投与を行った。ダビガトランの最終投与からイダルシズマブの初回投与までの時間は 39 時間であった。

患者は，緊急の右股関節のガンマネイル術を要する右大腿骨転子貫通骨折をきたし，2015 年 3 月 15 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 3 月 15 日 22 時 53 分～22 時 55 分，2 回目の投与は 2015 年 3 月 15 日 22 時 58 分～23 時 00 分に実施された。

初回投与から 2 回目の投与（22 時 56 分）までに測定された aPTT は 31.2 秒であり，2 回目の投与直後（23 時 16 分）は 30.9 秒であった。投与 12 時間後の aPTT は不明であった。

2015 年 3 月 15 日に右股関節のガンマネイル術が施行され（23 時 00 分開始），術中の出血については，「正常に止血」と報告された。

入院中，血液製剤は投与されなかった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

"-" = value not examinated or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
15 Mar 2015	22:51	Baseline	128	38.3	4.25	29.7
15 Mar 2015	22:56	Between vials	-	-	-	31.2
15 Mar 2015	23:16	10-30 min after	-	-	-	30.9

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	15 Mar 2015	22:51	48.400	34.300	37.800	32.900	20.700

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

VISIT 2.2	-0:05	15 Mar 2015	22:56	36.100	29.400	30.900	11.400	1.000
VISIT 2.2	0:20	15 Mar 2015	23:16	38.300	29.400	30.800	11.800	1.000
VISIT 2.2	1:00	16 Mar 2015	0:05	38.200	30.400	31.700	11.800	1.000
VISIT 2.2	2:00	16 Mar 2015	1:00	38.800	29.400	30.100	11.600	1.000
VISIT 2.2	4:00	16 Mar 2015	2:35	38.400	29.800	31.000	11.500	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。クレキサン（エノキサパリンナトリウム）（2015 年 3 月 16 日～），CONTRAMAL（トラマドール）（2015 年 3 月 15 日～2015 年 3 月 16 日），PERFUSALGAN（アセトアミノフェン）（2015 年 3 月 15 日～2015 年 3 月 17 日），DAFALGAN（アセトアミノフェン）（2015 年 3 月 17 日～），ALIZAPRIDE（2015 年 3 月 15 日～2015 年 3 月 16 日），ロラメット（ロルメタゼパム）（2015 年 3 月 22 日～2015 年 3 月 25 日）であった。

2015 年 3 月 16 日にクレキサン（エノキサパリンナトリウム）による抗凝固療法が再開された。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
DELIRIUM（譫妄）	16 Mar 2015	18 Mar 2015	Mild	No	No	Recovered
HYPERTENSTION（高血圧）	16 Mar 2015	28 Mar 2015	Mild	No	No	Unknown
NEED FOR OXYGEN BECAUSE OF LOW SATURATION（低飽和度による酸素欠乏）	17 Mar 2015	28 Mar 2015	Moderate	No	No	Unknown
ACUTE HEART FAILURE（急性心不全）	17 Mar 2015	28 Mar 2015	Severe	No	Yes	Fatal
DIAHRREA（下痢）	20 Mar 2015	28 Mar 2015	Mild	No	No	Unknown
DYSPNEA（呼吸困難）	21 Mar 2015	28 Mar 2015	Moderate	No	No	Unknown

譫妄に対しハロペリドール（2015 年 3 月 17 日～），呼吸困難に対し DUOVENT（イプラトロピウム臭化物/フェノテロール臭化水素酸塩）（2015 年 3 月 21 日～），呼吸困難に対しラシックス（フロセミド）/00032601/（2015 年 3 月 23 日～），急性心不全に対しラシックス（フロセミド）/00032601/（2015 年 3 月 24 日～），急性心不全に対しモルヒネ（2015 年 3 月 24 日～），急性心不全に対しセフトリアキソン（2015 年 3 月 24 日～），急性心不全に対しソル・メドロール（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）（2015 年 3 月 24 日～）が投与された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報（症例 ID 2015-BI-19570BI）：施設番号 32005 の患者番号 3200505 の 88 歳女性患者に関する情報をベルギーの治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められた又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ［BI 655075］5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和作用を評価する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬の投与開始日は不明である。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2015 年 3 月 17 日 08 時 00 分に酸素欠乏が認められ，2015 年 3 月 21 日に呼吸困難が認められた。両事象とも非重篤と判断された。酸素欠乏に対する処置はなく，呼吸困難に対して DUOVENT（イプラトロピウム臭化物/フェノテロール臭化水素酸塩）4 mL の吸入投与（2015 年 3 月 21 日～2015 年 3 月 26 日）及びラシックス（フロセミド）20 mg の経口投与（2015 年 3 月 23 日～2015 年 3 月 24 日）が行われた。

2015 年 3 月 24 日に急性心不全が認められ，死亡に至った。術後合併症として譫妄，呼吸困難及び急性心不全が認められ，これらに対してラシックス（フロセミド）40 mg の静脈内投与及びセフトリアキソン 2 g の静脈内投与（両剤とも 2015 年 3 月 24 日～2015 年 3 月 26 日），モルヒネ 10 mg の皮下注射及びソル・メドロール（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）40 mg の静脈内投与（両剤とも 2015 年 3 月 24 日～2015 年 3 月 27 日）が行われた。患者の年齢を考え，蘇生不用（DNR）の指示が出された。
酸素欠乏及び呼吸困難の転帰は不明であるが，最終日は 2015 年 3 月 28 日と報告された。患者は 2015 年 3 月 28 日に急性心不全により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬は報告されなかった。合併症は，慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び股関節部骨折であった。治療歴は，プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）（適応症不明）であった。既往歴は心筋梗塞であった。

治験責任医師は，治験薬と酸素欠乏，急性心不全及び呼吸困難との因果関係を「関連なし」と判断した。本事象は患者の状態（年齢及び股関節部骨折）に起因するものであった。
当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，酸素欠乏，急性心不全及び呼吸困難が治験薬と関連している「合理的な可能性はないと判定した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.47　患者 ID　9720201

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） ☐　Surgery （手術） X

本症例は 87 歳白人女性患者であり，胸水による胸膜穿刺のための入院により，2015 年 5 月 4 日にイスラエルの治験実施施設（施設番号 97202）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 6 月 25 日の有害事象その他（2015 年 6 月 25 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 81.0 kg，身長 158 cm，血圧 112/57 mmHg，脈拍数 86 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 86 g/L，ヘマトクリット 25.4，赤血球数 2.95 × 10^{12}/L であった。aPTT は 43.6 秒（基準範囲：22～32 秒）であった。
患者は 2015 年 6 月 25 日にうっ血性心不全により死亡した。投与開始日からの日数は 52 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は第 7 肋骨閉鎖性骨折，外傷性血胸，ヨウ素アレルギー，心房細動，三尖弁逆流，二次性肺高血圧症，急性腎不全，貧血，血液量減少性ショック，尿路感染であり，活動性の癌及び既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，フロセミド（継続），ALDACTONE（スピロノラクトン）/00006201/（～2015 年 5 月 5 日），LOSEC（オメプラゾール）/00661201/（継続），CONCOR（ビソプロロール）（継続），サインバルタ（デュロキセチン）（継続），TRITACE（RAMIPRIL）（～2015 年 5 月 4 日），ビタミン D（詳細不明）（継続），OPTALGIN（METAMIZOLE）（2015 年 5 月 3 日～），BONDORMIN（ブロチゾラム）（継続）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2012 年 8 月 1 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 5 月 2 日 08 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 56 時間であった。

胸膜穿刺を直ちに要する胸水が発現し，患者は 2015 年 5 月 2 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 5 月 4 日 16 時 16 分～16 時 29 分，2 回目の投与は 2015 年 5 月 4 日 16 時 41 分～16 時 51 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（16 時 35 分）までに測定された aPTT は不明で，2 回目の投与直後（17 時 03 分）の aPTT は 24.4 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 26.1 秒であった。

2015 年 5 月 4 日，胸膜穿刺が実施され（17 時 43 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	2	400	mL	06 May 2015	12:00	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
04 May 2015	10:30	Baseline	86	25.4	2.95	43.6
04 May 2015	17:03	10-30 min after	-	-	-	24.4
05 May 2015	5:00	12 hours after	-	-	-	26.1
05 May 2015	15:26	24 hours after	78	23.3	2.66	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 16 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 5 月 20 日に退院した。さらに，患者は 2015 年 6 月 25 日（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	04 May 2015	16:12	142.000	51.400	48.800	55.100	202.000
VISIT 2.2	-0:05	04 May 2015	16:35	37.700	28.300	25.000	10.300	1.000
VISIT 2.2	0:20	04 May 2015	17:03	38.600	27.200	23.600	10.500	1.000
VISIT 2.2	1:00	04 May 2015	17:54	37.500	27.700	24.900	9.900	1.000
VISIT 2.2	2:00	04 May 2015	18:56	37.300	27.300	23.800	10.500	1.000
VISIT 2.2	4:00	04 May 2015	21:15	38.600	27.100	25.200	9.700	1.000
VISIT 2.2	12:00	05 May 2015	5:00	39.900	31.300	28.100	10.500	1.000
VISIT 3	24:00	05 May 2015	15:26	38.900	27.700	26.600	10.600	4.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。ACAMOL（ジフェンヒドラミン塩酸塩）（2015 年 5 月 4 日～2015 年 5 月 4 日），CIPROXIN（シプロフロキサシン）/00697201/（2015 年 5 月 4 日～2015 年 5 月 6 日），LEVOPHED（ノルアドレナリン）（2015 年 5 月 4 日～2015 年 5 月 8 日），アモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2015 年 5 月 4 日～2015 年 5 月 6 日），OXYCOD（オキシコドン塩酸塩）/00045603/（2015 年 5 月 4 日～2015 年 5 月 4 日），ヘパリン（2015 年 5 月 5 日～2015 年 5 月 19 日），CIPRALEX（エスシタロプラム）/01588502/（2015 年 5 月 6 日～2015 年 5 月 12 日），クレキサン（エノキサパリンナトリウム）（2015 年 5 月 20 日～），CIPROGIS（シプロフロキサシン）/00697201/（2015 年 5 月 6 日～2015 年 5 月 13 日），VABEN（OXAZEPAM）（2015 年 5 月 9 日～2015 年 5 月 13 日），CIPROXIN（シプロフロキサシン）/00697201/（2015 年 5 月 13 日～2015 年 5 月 14 日），VENTOLIN（サルブタモール）/00139501/（2015 年 5 月 13 日～2015 年 5 月 19 日），AEROVENT（イプラトロピウム臭化物）/00391402/（2015 年 5 月 13 日～2015 年 5 月 20 日），ナンドロロン（2015 年 5 月 19 日～2015 年 5 月 19 日）。

患者は 2015 年 5 月 5 日，ヘパリンによる抗凝固療法を再開した。2015 年 5 月 20 日，クレキサン（エノキサパリンナトリウム）による抗凝固療法を再開した。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
DIARRHEA（下痢）	05 May 2015	05 May 2015	Mild	Yes	No	Recovered
NAUSEA（悪心）	06 May 2015	06 May 2015	Moderate	No	No	Recovered
COGNITIVE DETERIORATION（認知衰退）	11 May 2015	25 Jun 2015	Moderate	No	No	Unknown

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

CONGESTIVE HEART FAILURE（うっ血性心不全）	12 Jun 2015	25 Jun 2015	Severe	No	Yes	Fatal
INFECTION（感染）	17 Jun 2015	20 Jun 2015	Moderate	No	No	Recovered

認知衰退に対してセロクエル（クエチアピン）（2015 年 5 月 12 日～），悪心に対して ZOFRAN（オンダンセトロン塩酸塩）/00955302/（2015 年 5 月 6 日～），感染に対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2015 年 5 月 17 日～）が投与された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.48 患者 ID 6400303

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） Surgery （手術） X

本症例は 77 歳白人男性患者であり，透析用頚部中心静脈ライン挿入を要する緊急透析及び胸水ドレナージを要する胸水のための入院により，2015 年 3 月 20 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64003）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 5 月 16 日の有害事象その他（2015 年 5 月 16 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 103.4 kg，身長 172 cm，血圧 105/50 mmHg，脈拍数 88 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 112 g/L，ヘマトクリット 34，赤血球数 3.9×10^{12}/L であった。aPTT は 89 秒（基準範囲：25～38 秒）であった。
患者は 2015 年 5 月 16 日に心嚢液貯留により死亡した。投与開始日からの日数は 57 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は心房細動，心嚢液貯留，急性腎不全，変形性関節症であり，活動性の癌及び既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は不明であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2013 年 7 月 26 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 3 月 19 日 11 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 29 時間であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

透析用頚部中心静脈ライン挿入を直ちに要する緊急透析が実施され，患者は 2015 年 3 月 19 日に入院した。
胸水ドレナージを直ちに要する胸水が発現し，患者は 2015 年 3 月 19 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 3 月 20 日 15 時 45 分～15 時 50 分，2 回目の投与は 2015 年 3 月 20 日 16 時 00 分～16 時 04 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（15 時 55 分）までに測定された aPTT は 45 秒，2 回目の投与直後（16 時 30 分）の aPTT は 45 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 44 秒であった。

2015 年 3 月 20 日，透析用頚部中心静脈ライン挿入が実施され（開始時間不明），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。
2015 年 4 月 7 日，胸水ドレナージが実施され（開始時間不明），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
アルブミン	1	500	mL	09 May 2015	17:00	分画製剤 - ALBUMEX 4（4%ヒトアルブミン溶液）
アルブミン	1	100	mL	10 Apr 2015	16:00	分画製剤 - ALBUMEX 20（20%ヒトアルブミン溶液）
赤血球濃厚液	1	250	mL	10 May 2015	11:40	
赤血球濃厚液	1	250	mL	11 Apr 2015	14:00	
赤血球濃厚液	1	250	mL	11 Apr 2015	18:00	
アルブミン	1	100	mL	15 May 2015	14:00	分画製剤 - ALBUMEX 20（20%ヒトアルブミン溶液）
赤血球濃厚液	1	250	mL	25 Apr 2015	16:30	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
20 Mar 2015	15:40	Baseline	112	34	3.9	89
20 Mar 2015	15:55	Between vials	-	-	-	45
20 Mar 2015	16:30	10-30 min after	-	-	-	45
21 Mar 2015	4:25	12 hours after	-	-	-	44
21 Mar 2015	14:08	24 hours after	107	31	3.64	-

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 6 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 3 月 26 日に退院した。さらに，患者は 2015 年 5 月 15 日（集中治療室での 5 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	20 Mar 2015	15:40	136.000	59.900	79.300	123.000	184.000
VISIT 2.2	-0:05	20 Mar 2015	15:55	39.300	28.600	39.900	11.200	1.000
VISIT 2.2	0:20	20 Mar 2015	16:25	40.700	28.900	41.300	11.700	1.000
VISIT 2.2	1:00	20 Mar 2015	17:10	40.900	29.500	40.400	11.700	1.000
VISIT 2.2	2:00	20 Mar 2015	18:10	40.000	29.400	39.600	11.200	1.000
VISIT 2.2	4:00	20 Mar 2015	19:50	40.100	28.800	43.000	11.500	1.000
VISIT 2.2	12:00	21 Mar 2015	4:25	40.700	29.500	42.800	12.000	1.000
VISIT 3	24:00	21 Mar 2015	14:08	39.800	28.600	41.000	11.400	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬はアスピリン/00002701/（2015 年 5 月 3 日～）であった。

患者は 2015 年 5 月 3 日，アスピリンによる抗凝固療法を再開した。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
HYPOTENSION（低血圧）	20 Mar 2015	16 May 2015	Mild	No	No	Unknown
HYPERKALAEMIA（高カリウム血症）	20 Mar 2015	20 Mar 2015	Moderate	No	No	Recovered
INSOMNIA（不眠症）	21 Mar 2015	16 May 2015	Moderate	No	No	Unknown
CONSTIPATION（便秘）	25 Mar 2015	16 May 2015	Moderate	No	No	Unknown
SWOLLEN FORESKIN AND SCROTUM	26 Mar 2015	16 May 2015	Moderate	No	No	Unknown

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（陰茎包皮及び陰嚢腫脹）						
PERICARDIAL EFFUSION WORSENING（心嚢液貯留の悪化）	31 Mar 2015	16 May 2015	Severe	No	Yes	Fatal
URINARY INCONTINENCE（尿失禁）	09 Apr 2015	16 May 2015	Mild	No	No	Unknown
FAECAL INCONTINENCE（便失禁）	09 Apr 2015	16 May 2015	Mild	No	No	Unknown
AGITATION (MULTIFACTORIAL REASONS)（激越［複数の原因による］）	10 Apr 2015	16 May 2015	Moderate	No	No	Unknown
EXCORIATED SKIN IN GROIN AREA（鼡径部擦過傷）	10 Apr 2015	16 May 2015	Moderate	No	No	Unknown
ORAL THRUSH（鵞口瘡）	14 Apr 2015	16 May 2015	Moderate	No	No	Unknown
DELIRIUM（譫妄）	16 Apr 2015	16 May 2015	Moderate	No	No	Unknown
CITROBACTER IN CSU（カテーテル尿中シトロバクター）	26 Apr 2015	05 May 2015	Moderate	No	No	Recovered
LOW POTASSIUM（カリウム低値）	29 Apr 2015	05 May 2015	Moderate	No	No	Recovered
LEG WOUND. CELLULITS. SWAB（下肢創傷・蜂巣炎・拭取検査）	30 Apr 2015	16 May 2015	Mild	No	No	Unknown

不眠症に対してゾピクロン（2015 年 3 月 22 日～），便秘に対して LAXOL（DOCUSATE SODIUM／センナ）/00163401/（2015 年 3 月 25 日～），高カリウム血症に対して CALCIUM RESONIUM（ポリスチレンスルホン酸カルシウム）（2015 年 3 月 20 日～），カリウム低値に対して SPAN K（塩化カリウム）（2015 年 4 月 29 日～），激越（複数の原因による）に対してブスコパン（ブチルスコポラミン臭化物）（2015 年 4 月 16 日～），鼡径部擦過傷に対して MICREME（ミコナゾール硝酸塩）（2015 年 4 月 10 日～），鵞口瘡に対して NILSTAT（ナイスタチン）/00036501/（2015 年 4 月 14 日～），カテーテル尿中シトロバクターに対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2015 年 4 月 28 日～），激越（複数の原因による）に対してミダゾラム（2015 年 4 月 15 日～），激越（複数の原因による）に対して NOZINAN（レボメプロマジンマレイン酸塩）/00038601/（2015 年 5 月 3 日～），激越（複数の原因による）に対してレボメプロマジン（2015 年 4 月 16 日～），譫妄に対してハロペリドール（2015 年 4 月 16 日～），激越（複数の原因による）に対してクエチアピン（2015 年 4 月 14 日～），激越（複数の原因による）に対して CITALOPRAM（2015 年 5 月 12 日～），激越（複数の原因による）に対して TEMAZEPAM（2015 年 5 月 4 日～），カリウム低値に対して CHLORVESCENT（塩化カリウム／POTASSIUM BICARBONATE／炭酸カリウム）（2015 年 4 月 29 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-15744AU：心房細動の治療のためプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）を投与中のニュージーランドの 77 歳男性患者について，医師から情報を入手した。

患者は 1321.3 試験に組み入れられ，患者番号は 6400303，施設番号は 64003 であった。

心嚢液貯留及び急性腎不全が発現した（発現日不明）。心嚢液貯留は入院を要したため重篤と判断され，急性腎不全は重篤性の基準が示唆されたため重篤と判断された。心嚢液貯留に対して外科手術（詳細不明）が実施され，イダルシズマブが投与された。急性腎不全に対しては透析が行われた。

関連する臨床検査値（検査日不明）は，クレアチニンが約 700 で，この結果から透析用中央静脈ライン挿入が必要となった。ダビガトラン濃度は 0.25 であった。

提供された情報が限られていたため，本患者や有害事象に関する詳細は報告時点で得られなかった。

症例 ID：2015-BI-20422BI：1321.3 試験に参加した施設番号 64003 の患者番号 6400303（78 歳男性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬は 2015 年 3 月 19 日に 1 回投与された。

2015 年 3 月 20 日，ベースライン時の心エコーにて心嚢液貯留が認められた。2015 年 3 月 31 日 14 時 25 分，心嚢液貯留の悪化が認められた。本事象は入院を要したため，重篤と判断された。血行動態の悪化を伴う大量の心嚢液貯留のため，患者は緊急入院した。二次的な診断名は水分過負荷，顕著な低血圧，大量の心嚢液貯留に続発する心血管不安定，重度の急性腎機能障害，心疾患（原因不明），ダビガトランの作用持続による抗凝固作用であった。心嚢液及び胸水の剣状突起下侵襲的ドレナージを実施するため，患者は手術室に運ばれた。急性の息切れ及び足首腫脹の増大が認められた。過去 1 週間に血液透析が行われたが，低血圧が主な原因で水分は除去されなかった。検査にて血圧は 96/59 であった。心音は静かで，雑音は聴取されなかった。腹部は，腹部中央部周囲の浮腫が顕著であった。腎機能が回復していないため，血液透析が継続された。体外限外濾過 nc1 が 1 回実施された。約 2 L の水分が除去され，血圧が改善した。しかしながら，収縮期血圧は 90～100 の間であった。入院時に実施された緊急心エコー検査ではタンポナーデの所見は認められなかった。低血圧が持続したため，心エコーを見直したところ，滲出液の大部分は血性で，以前より多くなっているように思われた。したがって，滲出液は除去されず，心臓の障害をきたしていた。心臓専門医は，心嚢液貯留を除去する唯一の方法は，心臓専門医に相談した上で，外科的心膜穿刺を行うことであると助言していた。本事象に対して治療（詳細不明）が行われた。治験スタッフには 2015 年 4 月 9 日に通知されたと報告された。心嚢液貯留の悪化は未回復であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

凝固スクリーニング検査では，過去に投与したダビガトランの作用の持続が認められた。この結果を血液専門医に相談したところ，血液専門医は，ダビガトランの中和薬が 1 回のみ投与されたが，血液検査の結果からダビガトランの作用は持続していたと考えた。ダビガトランの作用持続は，ダビガトランがサードスペースに漏出し，その後，循環系へ徐々に再流入したことによると考えられた。透析によってダビガトランを体外に出すことはできなかったと報告された。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬は報告されなかった。合併症として重度の急性腎損傷（2015 年 3 月～），慢性心不全，心房細動があった。重度の急性腎損傷の根本原因は現時点（報告時点）で特定されておらず，今回の緊急透析は内頚静脈からの中心静脈ライン（ダブルルーメンカテーテル）を用いて 2015 年 3 月 20 日に開始されたと報告された。3 月の来院時には乏尿がみられ，2015 年 1 月には腎機能は正常であった。心房細動はダビガトラン投与時に既に認められていた。2015 年 3 月 19 日の来院時に，治験実施計画書に従って，ダビガトランの中和が直ちに行われた。中和に対する反応が当初はみられたが，リバウンドがみられ，凝血異常が持続した。

既往歴として脳卒中（2013 年），足底筋膜炎に対するステロイド薬注射後の左足底部膿瘍（2010 年 3 月～）があった。足底筋膜炎に対するステロイド薬注射後の左足底部膿瘍に対して，I&D が 2010 年 3 月に実施されたと報告された。
患者は元喫煙者であった。アレルギー及び医薬品副作用（ADR）の既往歴はなかった。

治験責任医師は，治験薬と心嚢液貯留の悪化との因果関係を「関連なし」と判断した。心嚢液貯留はベースライン時に認められており，ほとんど変化がなかった。しかしながら，状態が悪化し，介入が必要となった時点では，心臓の障害は起きていなかった。12 日間のタイムラグがあった。したがって，治験責任医師は，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と心嚢液貯留の悪化が関連している合理的可能性はないと判断した。

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-15744AU。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.49 患者 ID 3200107

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed（出血）☐ Surgery（手術）X

本症例は 93 歳白人男性患者であり，急性腸間膜虚血による探索的腹腔鏡検査を目的とした入院により，2014 年 10 月 24 日にベルギーの治験実施施設（施設番号 32001）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2014 年 10 月 24 日の有害事象その他（2014 年 10 月 24 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 63.2 kg，身長 180 cm，血圧 87/51 mmHg，脈拍数 130 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 111 g/L，ヘマトクリット 33.9，赤血球数 3.57×10^{12}/L であった。aPTT は不明であった。
患者は 2014 年 10 月 24 日に循環不全により死亡した。投与開始からの日数は 0 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は，巨細胞性動脈炎，ニューモシスティス肺炎，腸管虚血，便秘であり，活動性の癌はなく，既往歴は，前立腺摘除，帯状疱疹であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA（一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，PANTOMED（PANTOPRAZOLE）/01263204/（～2014 年 10 月 23 日），MEROKEN NEW（2014 年 10 月 8 日～2014 年 10 月 23 日），STEOVIT D3（炭酸カルシウム）（～2014 年 10 月 23 日），AMLOR（アムロジピン）（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 22 日），TRITACE（RAMIPRIL）（～2014 年 10 月 23 日），メドロール（メチルプレドニゾロン）/00049601/（～2014 年 10 月 23 日），EUSAPRIM（トリメトプリム）/00086101/（2014 年 10 月 21 日～2014 年 10 月 23 日）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

心房細動の適応でダビガトランの投与を開始し（投与開始日は不明），2014 年 10 月 23 日 20 時 00 分に 110 mg 1 日 2 回の最終投与を行った。ダビガトランの最終投与からイダルシズマブの初回投与までの時間は 11 時間であった。

急性腸間膜虚血により探索的腹腔鏡検査が緊急に必要となり，2014 年 10 月 7 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2014 年 10 月 24 日 7 時 03 分～7 時 09 分，2 回目の投与は 2014 年 10 月 24 日 7 時 17 分～7 時 22 分に実施された。

初回投与から 2 回目の投与（7 時 17 分）までに測定された aPTT は 132 秒であり，2 回目の投与直後（7 時 35 分）は 144.4 秒であった。投与 12 時間後の aPTT は不明であった。

2014 年 10 月 24 日に探索的腹腔鏡検査が施行され（13 時 26 分に開始），処置中の出血については，「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
第 IV 因子複合体製剤	2	20	mL	24 Oct 2014	0:00	COFACT
血漿増量剤	2	400	mg	24 Oct 2014	8:00	

“-“ = value not examinated or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
24 Oct 2014	5:53	Additional	-	-	-	171
24 Oct 2014	6:00	Baseline	111	33.9	3.57	-
24 Oct 2014	7:17	Additional	-	-	-	132
24 Oct 2014	7:17	Between vials	-	-	-	132
24 Oct 2014	7:35	10-30 min after	-	-	-	144.4
24 Oct 2014	10:21	Additional	-	-	-	178
24 Oct 2014	11:56	Additional	-	-	-	158

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

入院（集中治療室 0 日及び高度治療室 0 日）から 0 日後の 2014 年 10 月 24 日に患者は退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	24 Oct 2014	6:00	314.000	248.000	241.000	.	2880.000
VISIT 2.2	-0:05	24 Oct 2014	7:17	311.000	159.000	228.000	.	1290.000
VISIT 2.2	0:20	24 Oct 2014	7:35	308.000	105.000	220.000	.	669.000
VISIT 2.2	1:00	24 Oct 2014	8:21	306.000	149.000	231.000	.	1260.000
VISIT 2.2	2:00	24 Oct 2014	9:17	.	178.000	224.000	353.000	1420.000
VISIT 2.2	4:00	24 Oct 2014	11:56	303.000	167.000	212.000	384.000	1510.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。ソルコーテフ（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）（2014 年 10 月 24 日～2014 年 10 月 24 日），塩化ナトリウム（2014 年 10 月 24 日～），硫酸マグネシウム（2014 年 10 月 24 日～），VOLULYTE（HETASTARCH）（2014 年 10 月 24 日～），PLASMALYTE A（複合電解質製剤）（2014 年 10 月 24 日～），LITICAN（ALIZAPRIDE）/00690801/（2014 年 10 月 24 日～），KONAKION（フィトナジオン）（2014 年 10 月 24 日～2014 年 10 月 24 日），TAZOCIN（ピペラシリン・タゾバクタム）（2014 年 10 月 24 日～），MORFIN/00036301/（2014 年 10 月 24 日～），CONTRAMAL（トラマドール）（2014 年 10 月 24 日～）であった。

抗凝固療法は再開しなかった。

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
HAEMODYNAMIC FAILURE（血行動態不全）	24 Oct 2014	24 Oct 2014	Severe	No	Yes	Fatal

血行動態不全に対してノルアドレナリン/00127501/（2014 年 10 月 24 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報（症例 ID 2014-BI-51704BL）：93 歳男性患者に関する情報をベルギーの医師より受領した。患

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

者は心房細動の適応でプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）220 mg/日の投与を受けた。剤形，1 回当たりの投与量，投与回数，ロット番号，使用期限及び投与開始日は報告されなかった。

2014 年 10 月 23 日 22 時 30 分，腹痛，嘔吐及び下痢を訴えて入院した。2014 年 10 月 24 日，ベーリンガーインゲルハイム社の 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ［BI 655075］5.0 g（2.5 g バイアル 2 本）を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和作用を評価する第 III 相症例集積試験）に組み入れられ，2014 年 10 月 24 日，緊急開腹術の前処置として，イダルシズマブ 2.5 g/バイアル（5 g/日）を静脈内注射された。2014 年 10 月 24 日 12 時 00 分に開腹術が施行され，広範な腹部虚血が認められた。そのため，これ以降の精密検査をすべて中止した（緩和的処置）。本事象に対する処置として，2014 年 10 月 24 日に KONAKION（フィトナジオン）10 mg を静脈内投与し，止血目的でプロトロンビン複合体製剤（Prothrombin-Proconvertin-Stuart Factor-Antihemophilic Factor B，PPSB）を投与した。2014 年 10 月 24 日 18 時 00 分，患者は結腸虚血により死亡した。死亡に至った本事象とイダルシズマブに関連はないと報告された。剖検は実施されなかった。

プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）の投与状況は報告されなかった。

併用薬は，仮診断名の巨細胞性動脈炎に対するメチルプレドニゾロン（2014 年 8 月～），ニューモシスティス肺炎に対するトリメトプリム/スルファメトキサゾール，便秘に対する MOVICOL（ポリエチレングリコール），高血圧に対する RAMIPRIL 及び胃粘膜保護目的の PANTOPRAZOLE であった。薬歴には高血圧に対するアムロジピンが含まれた。その他の合併症の報告はなかった。既往歴は，前立腺摘除（1989 年）及び zona thoracalis（2005 年）であった。

変更履歴：
2014 年 11 月 14 日：叙述を更新。

症例 ID：2014-BI-54025BI：施設番号 32001 の患者番号 3200107 の 93 歳男性患者に関する情報をベルギーの治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ［BI 655075］5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和作用を評価する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2014 年 10 月 23 日 22 時 30 分，腹痛に続いて嘔吐及び下痢が認められた。

治験薬は 2014 年 10 月 24 日 07 時 03 分～07 時 22 分に投与された。

2014 年 10 月 24 日に血行動態不全が認められ，入院が必要な事象及び死亡に至った事象に該当したため重篤と判断された。2014 年 10 月 24 日 12 時 00 分に開腹術が施行され，広範な腹部虚血が認められた。そのため，これ以降の精密検査を中止し，緩和的処置に移行した。止血目的で

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

KONAKION（フィトナジオン）及び COFACT が投与された。術前及び術中にショック症状を伴う循環不全が認められたが，敗血症がその一因であり，全身に及ぶ進行性の心血管系障害とも一部関連していたことが報告された。
2014 年 10 月 24 日 18 時 00 分，患者は血行動態不全により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」と報告された。

併用薬は報告されなかった。合併症は，心房細動，仮診断の巨細胞性動脈炎（2014 年 8 月），高血圧，結腸虚血及びニューモシスティス肺炎（両合併症とも 2014 年 10 月～）及び便秘であった。治療歴は，心房細動に対するプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩），胃粘膜保護目的の PANTOPRAZOLE，高血圧に対するアムロジピン及び RAMIPRIL，仮診断の巨細胞性動脈炎（2014 年 8 月）に対するメチルプレドニゾロン，便秘に対する MOVICOL（ポリエチレングリコール），ニューモシスティス肺炎（2014 年 10 月～）に対するトリメトプリム/スルファメトキサゾールであった。その他の既往歴は，zona thoracalis（2005 年）及び前立腺摘除（1989 年）であった。

治験責任医師は，治験薬と血行動態不全との因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，血行動態不全が治験薬と関連している合理的な可能性はないと判定した。

本患者のベーリンガーインゲルハイム社症例 ID：2014-BI-51704BL。

変更履歴：
2014 年 11 月 12 日：追加情報を受領。患者，被疑薬，薬剤，事象，疾患及び叙述を更新。
2014 年 12 月 2 日：追加情報を受領。患者，事象，疾患及び叙述を更新。
2015 年 1 月 29 日：患者，事象及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.50　患者 ID　3200115

Death （死亡） [X]	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） [ ]	Myocardial Infarction （心筋梗塞） [ ]	Pulmonary embolism （肺塞栓症） [ ]
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） [ ]	Systemic Embolism （全身性塞栓症） [ ]	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） [X]	Bleed （出血） [ ]　Surgery （手術） [X]

本症例は 88 歳白人女性患者であり，予定された外科手術（急性腸間膜虚血による探索的腹腔鏡検査［未施行］）を目的とした入院により，2015 年 2 月 5 日にベルギーの治験実施施設（施設番号 32001）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 2 月 6 日の有害事象その他（2015 年 2 月 6 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 85.0 kg，身長 150 cm，血圧 130/86 mmHg，脈拍数 62 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 167 g/L，ヘマトクリット 49.1，赤血球数 5.05 × 10^{12}/L であった。aPTT は 65.7 秒（基準範囲：25.1～36.5 秒）であった。
患者は 2015 年 2 月 6 日に循環性ショックにより死亡した。投与開始日からの日数は 1 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は，甲状腺機能低下症，慢性腎不全，認知症であり，活動性の癌はなく，既往歴もなかった。

Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes	Other Risk Factors	No/Yes
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，DAFALGAN（アセトアミノフェン）（継続），フロセミド（継続），レボチロキシンナトリウム（継続），フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩（継続），DUROGESIC（フェンタニル）（継続）であった。

心房細動の適応でダビガトランの投与を開始し（投与開始日は不明），2015 年 2 月 5 日 8 時 00 分に 110 mg 1 日 2 回の最終投与を行った。ダビ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ガトランの最終投与からイダルシズマブの初回投与までの時間は 15 時間であった。

急性腸間膜虚血により予定された外科手術（探索的腹腔鏡検査［未施行］）が緊急に必要となり，2015 年 2 月 5 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 2 月 5 日 22 時 50 分～23 時 00 分，2 回目の投与は 2015 年 2 月 5 日 23 時 03 分～23 時 08 分に実施された。

初回投与から 2 回目の投与（23 時 02 分）までに測定された aPTT は 30.1 秒であり，2 回目の投与直後（23 時 15 分）は 30.8 秒であった。投与 12 時間後の aPTT は不明であった。

この患者の外科手術のデータはなかった。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
血漿増量剤	9	125	mL	05 Feb 2015	19:40	
血漿増量剤	1	1000	mL	05 Feb 2015	23:00	

“-“ = value not examinated or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
05 Feb 2015	20:35	Baseline	167	49.1	5.05	65.7
05 Feb 2015	22:31	Additional	-	-	-	58.6
05 Feb 2015	23:02	Additional	-	-	-	30.1
05 Feb 2015	23:02	Between vials	-	-	-	30.1
05 Feb 2015	23:15	10-30 min after	-	-	-	30.8
05 Feb 2015	23:48	Additional	-	-	-	31.3
06 Feb 2015	1:34	Additional	-	-	-	29.6
06 Feb 2015	3:15	Additional	-	-	-	28.9

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	05 Feb 2015	22:31	175.000	50.700	63.300	92.800	238.000
VISIT 2.2	-0:05	05 Feb 2015	23:02	37.700	24.900	29.300	11.400	1.000
VISIT 2.2	0:20	05 Feb 2015	23:15	38.500	25.100	29.300	11.300	1.000
VISIT 2.2	1:00	05 Feb 2015	23:48	45.700	26.400	32.600	12.100	1.000
VISIT 2.2	2:00	06 Feb 2015	1:34	41.400	27.600	33.400	12.100	1.000
VISIT 2.2	4:00	06 Feb 2015	3:15	42.100	27.700	31.200	12.200	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。MORFIN/00036301/（2015 年 2 月 5 日～2015 年 2 月 6 日），ドルミカム（ミダゾラム）/00036201/（2015 年 2 月 6 日～2015 年 2 月 6 日）であった。

抗凝固療法は再開しなかった。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
HAEMODYNAMIC FAILURE (SHOCK)（血行動態不全［ショック］）	05 Feb 2015	06 Feb 2015	Severe	No	Yes	Not yet recov.
WORSTENING HAEMODYNAMIC FAILURE (SHOCK)（血行動態不全の悪化［ショック］）	06 Feb 2015	06 Feb 2015	Severe	No	Yes	Fatal

血行動態不全（ショック）に対して，炭酸水素ナトリウム（2015 年 2 月 5 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報（症例 ID 2015-BI-06460BI）：施設番号 32001 の患者番号 3200115 の 89 歳女性患者に関する情

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

報をベルギーの治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められた又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ［BI 655075］5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和作用を評価する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

治験薬は 2015 年 2 月 5 日 22 時 58 分～23 時 13 分に投与された。

2015 年 2 月 5 日に血行動態不全（ショック）が認められ，入院が必要な事象及び死亡に至った事象に該当したため重篤と判断された。同日 23 時 26 分に腹部コンピューター断層撮影（CT）を実施したところ，結腸虚血が認められた。集学的検討を行った結果，腹部虚血の範囲や，血行動態不全及び循環性ショックが進行性であることを考慮して手術は行わない方針となり，患者は最終的に死亡した。本事象に対して治療が行われた（詳細不明）。2015 年 2 月 6 日 04 時 50 分，患者は血行動態不全（ショック）により死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬は，血漿増量剤としての PLASMALYTE（電解質製剤）及び炭酸水素ナトリウム，モルヒネ，DAFALGAN（アセトアミノフェン），SERETIDE（サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル）及び DUROGESIC（フェンタニル）（適応症不明），鎮静目的のドルミカム（ミダゾラム），高血圧に対するフロセミド及び甲状腺機能低下症に対する L-サイロキシンであった。その他の合併症は，心房細動（AF），2 型糖尿病，慢性腎不全及び結腸虚血であった。治療歴は，心房細動に対するプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）であった。

治験責任医師は，治験薬と血行動態不全（ショック）との因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，血行動態不全（ショック）が治験薬と関連している合理的な可能性はないと判断した。

変更履歴：
2015 年 2 月 10 日：追加情報を受領。患者，薬剤，事象，疾患及び叙述を更新。
2015 年 2 月 23 日：追加情報を受領。叙述を更新。
2015 年 3 月 18 日：追加情報を受領。患者，事象及び叙述を更新。
2015 年 4 月 8 日：追加情報を受領。治療，疾患及び叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.51 患者 ID 6400209

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed Surgery （出血） （手術） X

本症例は 60 歳白人男性患者であり，直ちに透析を要する急性腎不全による緊急血液透析用バスキャス挿入のための入院により，2015 年 1 月 17 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64002）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 1 月 18 日の有害事象その他（2015 年 1 月 18 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 76.5 kg，身長 188 cm，血圧 102/70 mmHg，脈拍数 134 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 80 g/L，ヘマトクリット 26，赤血球数 3.06×10^{12}/L であった。aPTT は 65 秒（基準範囲：25～37 秒）であった。
患者は 2015 年 1 月 18 日にショックにより死亡した。投与開始日からの日数は 1 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は心房細動，短期記憶障害，尿路感染，肝障害，無尿性腎不全，消化管出血，ビタミン K 欠乏，失見当識，肝機能検査異常，血小板減少症増悪で，活動性の癌はなかった。また，既往歴はアルコール摂取及び骨盤骨折であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	No	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬はイブプロフェン（2015 年 1 月 5 日～2015 年 1 月 16 日），メトプロロール（継続），ジゴキシン（継続），チアミン塩酸塩（～2015 年 1 月 16 日），バクロフェン（2015 年 1 月 5 日～2015 年 1 月 16 日）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で2014年6月5日に投与を開始し，最終投与（150 mg 1日2回）日は2015年1月14日であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は94時間であった。

2015年1月16日，緊急血液透析のためのバスキャス挿入を直ちに必要とする，緊急血液透析を要する急性腎不全が発現し，患者は入院した。

治験薬の初回投与は2015年1月17日21時47分～21時49分，2回目の投与は2015年1月17日21時56分～21時58分に実施された。

治験薬の初回投与から2回目の投与（21時56分）までに測定されたaPTTは40秒，2回目の投与直後（22時22分）のaPTTは38秒，治験薬投与12時間後のaPTTは43秒であった。

2015年1月17日，緊急血液透析のためのバスキャス挿入が実施され（22時40分に開始），本処置での出血については「軽度異常を伴う止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1	280	mL	16 Jan 2015	19:30	
赤血球濃厚液	1	260	mL	16 Jan 2015	23:00	
赤血球濃厚液	1	247	mL	17 Jan 2015	1:35	
赤血球濃厚液	1	240	mL	17 Jan 2015	20:50	
循環血液増量剤	1	500	mL	18 Jan 2015	1:30	PLASMALYTE（複合電解質注射液）
循環血液増量剤	1	500	mL	18 Jan 2015	8:30	
新鮮凍結血漿	1	243	mL	18 Jan 2015	12:30	
新鮮凍結血漿	1	263	mL	18 Jan 2015	12:55	
アルブミン	1	20	mL	18 Jan 2015	20:00	20%アルブミン

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
17 Jan 2015	14:03	Additional	84	26.2	-	-
17 Jan 2015	19:30	Additional	99	31	-	-

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

17 Jan 2015	21:38	Baseline	80	26	3.06	65
17 Jan 2015	21:42	Additional	78	24	-	-
17 Jan 2015	21:56	Additional	-	-	-	40
17 Jan 2015	21:56	Between vials	-	-	-	40
17 Jan 2015	22:22	10-30 min after	-	-	-	38
17 Jan 2015	22:22	Additional	-	-	-	38
17 Jan 2015	23:11	Additional	74	24	2.89	38
18 Jan 2015	10:45	12 hours after	-	-	-	43
18 Jan 2015	10:52	Additional	80	25	-	-
18 Jan 2015	13:45	Additional	89	28	-	-
18 Jan 2015	19:41	Additional	80	25	-	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 1 日間の入院（集中治療室での 1 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 1 月 18 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	17 Jan 2015	21:38	155.000	61.800	81.600	107.000	174.000
VISIT 2.2	-0:05	17 Jan 2015	21:56	46.000	30.700	37.300	13.100	1.000
VISIT 2.2	0:20	17 Jan 2015	22:22	40.900	29.900	37.200	10.400	1.000
VISIT 2.2	1:00	17 Jan 2015	23:11	43.700	30.500	39.300	11.800	1.000
VISIT 2.2	2:00	17 Jan 2015	23:48	42.800	29.400	41.900	11.800	1.000
VISIT 2.2	4:00	18 Jan 2015	2:49	42.800	29.700	45.800	12.000	1.000
VISIT 2.2	12:00	18 Jan 2015	10:48	45.100	30.200	52.000	13.400	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
オメプラゾール（2015 年 1 月 17 日～），ビタミン K（詳細不明）（2015 年 1 月 17 日～），葉酸（2015 年 1 月 18 日～）。

患者は抗凝固療法を再開しなかった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
FLUID OVERLOAD（水分過負荷）	17 Jan 2015	18 Jan 2015	Mild	No	No	Unknown
WORSENING OF GASTRIC BLEEDING（胃出血の悪化）	18 Jan 2015	18 Jan 2015	Severe	No	Yes	Sequelae
SHOCK (PRIMARY CAUSE OF DEATH)（ショック（主な死因））	18 Jan 2015	18 Jan 2015	Severe	No	Yes	Fatal
ENTEROCOCCUS FAECALIS SEPSIS（エンテロコッカス・フェカーリス性敗血症）	18 Jan 2015	18 Jan 2015	Severe	No	Yes	Unknown

ショック（主な死因）に対してノルアドレナリン/00127501/（2015 年 1 月 18 日～），胃出血の悪化に対してアドレナリン/00003901/（2015 年 1 月 18 日～），エンテロコッカス・フェカーリス性敗血症に対してアモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2015 年 1 月 18 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-02756AU：心房細動の治療のためプラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）300 mg/日を投与中の 61 歳男性患者に関する情報をニュージーランドの医師より受領した。患者は背部痛のためイブプロフェン 1600 mg/日を服用していた。イブプロフェンは被疑薬と判断された。

1321.3 試験の情報をクリニカルモニターローカルより受領した。2015 年 1 月 17 日，透析用カテーテルの挿入が必要となったため，患者は 1321.3 試験（施設番号 64002，患者番号 6400209）の B 群へ組み入れられた。

胃の病変による上部消化管（GI）出血が認められた（日付不明）。本事象は死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。胃の病変は内視鏡によって確認された。

急性腎不全が発現した（日付不明）。本事象は重篤の旨が示唆されたため重篤と判断された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

急性腎不全の治療には透析が含まれた。

2015 年 1 月 18 日 19 時 50 分頃，患者は胃の病変による上部消化管（GI）出血のため死亡した。剖検は実施されなかった。

併用薬として，背部痛に対するバクロフェン，心拍数コントロールに対するメトプロロール徐放錠及びジゴキシン，サプリメントとしてのチアミンが投与された。既往歴には骨盤多発骨折及び多量のアルコール摂取が含まれた。患者は元喫煙者で，28 日超にわたって禁煙していた。

2015 年 1 月 16 日 16 時 40 分，ナトリウム 139，カリウム 5.2，クロール 98，ブドウ糖 5.0，クレアチニン 887 であった。

2015 年 1 月 17 日，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）76，aPTT 補正（1+1）57，プロトロンビン比 2.7，PR（1+1）1.6，フィブリノゲン 3.8 であった。

2015 年 1 月 17 日 21 時 38 分，ヘモグロビン 80，赤血球数 3.06，ヘマトクリット 0.26，血小板数 115 であった。2015 年 1 月 17 日 23 時 11 分，ヘモグロビン 74，赤血球数 2.89，ヘマトクリット 0.24，血小板数 108 であった。

報告者は，急性腎不全はイブプロフェンと関連があると判断した。

変更履歴：
2015 年 1 月 22 日：関連症例 2015-BI-02758BI より追加情報を追記。

症例 ID：2015-BI-02758BI：1321.3 試験に参加した施設番号 64002 の患者番号 6400209（61 歳男性患者）について，ニュージーランドの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。
2015 年 1 月 17 日 21 時 47 分～21 時 58 分に治験薬を投与した。

組入れ前の 2015 年 1 月 16 日，患者は重度の貧血及び急性腎不全のため来院した。腎不全は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID），肝臓の基礎疾患又は悪性腫瘍 - 重度悪液質の可能性，アルブミン低値が原因であった。2015 年 1 月 16 日 16 時 40 分，ナトリウム 139，カリウム 5.2，クロール 98，ブドウ糖 5.0，クレアチニン 887 であった。

2015 年 1 月 17 日，活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）76，aPTT 補正（1+1）57，プロトロンビン比 2.7，PR（1+1）1.6，フィブリノゲン 3.8 であった。2015 年 1 月 17 日 14 時 03 分，血液ガス分析の結果は pH 7.16，炭酸ガス分圧（PCO2）4.1，酸素分圧（PO2）4.5，酸素飽和度（O2）0.46 で，全血中乳酸濃度 1.7（ED による分析）であった。2015 年 1 月 17 日 21 時 38 分，ヘモグロビン 80，赤血球数 3.06，ヘマトクリ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ット 0.26，血小板数 115 であった。2015 年 1 月 17 日 23 時 11 分，ヘモグロビン 74，赤血球数 2.89，ヘマトクリット 0.24，血小板数 108 であった。

2015 年 1 月 18 日，胃出血の悪化が認められた。同日の 10 時 00 分，エンテロコッカス・フェカーリス性敗血症が発現し，00 時 30 分，ショックが発現した。いずれの事象も死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。患者は 2015 年 1 月 18 日 20 時 25 分に死亡した。3 件の事象はいずれも死因として報告された。剖検は実施されなかった。

2015 年 1 月 18 日の早い時間に，持続的な低血圧が発現し，続けて乳酸増加が認められた。さらに，胃内視鏡検査で病変による消化管出血が認められ，治療が行われた。軽度大血管障害の所見，播種性血管内凝固の可能性又は肝不全の一因であるエンテロコッカス性敗血症が認められた。20 時 25 分，持続的失血を伴うショックの進行・乳酸増加により，無脈性電気活動を伴う心停止が発生した。主治医は，失血に関連するショックが死因であると認定した。死亡後，血液培養の結果が陽性となり，治験責任医師は，振り返るとショックには複合的要因がある可能性が高いと述べた。

主治医は，失血に関連するショックが死因であると認定した。死亡後，血液培養の結果が陽性となり，治験責任医師は，振り返るとショックには複合的要因がある可能性が高いと述べた。

治験薬の投与状況は「該当せず」と報告された。

併用薬は報告されなかった。他の合併症として上部消化管出血，無尿性腎不全，尿路感染（2015 年 1 月 17 日 01 時 00 分～），肝障害（2015 年 1 月 17 日 15 時 44 分～），貧血があった。薬剤使用歴として心房細動に対するダビガトラン（2014 年 6 月～），背部痛に対するイブプロフェン及びバクロフェン，心拍数コントロールのためのジゴキシン及びメトプロロール徐放錠，サプリメントとしてのチアミンがあった。他の既往歴には骨盤多発骨折及び多量のアルコール摂取が含まれた。患者は元喫煙者で，28 日超にわたって禁煙していた。

治験責任医師は，治験薬と胃出血の悪化，エンテロコッカス・フェカーリス性敗血症，及びショックとの因果関係はないと判断した。報告された根拠：無尿性腎不全（ベースライン時点での病態）によりダビガトランが蓄積した。来院時，重度の貧血がみられた。患者の状態は当初安定していたが，上部消化管出血が存在していた可能性が高かった。バスキャスは 2015 年 1 月 17 日のイダルシズマブ投与後に挿入された。その後，透析が必要となった。さらに，活動性消化管失血及びエンテロコッカス性敗血症が生じたことにより長時間にわたって低血圧が継続し，乳酸増加及び心停止に至った。出血が持続し，イダルシズマブ投与後に胃内視鏡検査で出血性胃病変が特定された。したがって，器質的原因があったことを考慮すると，治験薬と出血との因果関係はなかった。低血圧及び敗血症は，ベースライン時点で認められたエンテロコッカスによる尿路感染の合併症であるため，いずれの事象も治験薬とは関連がなかった。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，胃出血の悪化，エンテロコッカス・フェカーリス性敗血症，及びショックが治験薬と関連している合理的可能性はないと判断した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

以下の BI 症例 ID は，この患者に関するものである：2015-BI-02756AU

変更履歴：
2015 年 1 月 27 日：追加情報を受領。薬剤，叙述を更新。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.52 患者 ID 6400221

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） Surgery （手術） X

本症例は 66 歳白人女性患者であり，腸管虚血及び慢性腸間膜血管閉塞による開腹 - 大動脈肝動脈パイパス，上腸間膜動脈パイパス，腸管切除（25 cm），初回外科手術後の乳酸アシドーシスによる開腹 - 緊急再確認，ongoing glucose，末梢性四肢虚血のための入院により，2015 年 7 月 11 日にニュージーランドの治験実施施設（施設番号 64002）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 7 月 12 日の有害事象その他（2015 年 7 月 12 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 57.0 kg，身長 160 cm，血圧 135/75 mmHg，脈拍数 95 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 98 g/L，ヘマトクリット 31，赤血球数 3.35×10^{12}/L であった。aPTT は 86 秒（基準範囲：25～37 秒）であった。
患者は 2015 年 7 月 12 日に腸管虚血及び外科手術不成功により死亡した。投与開始日からの日数は 1 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は発作性心房細動，大腸炎，僧帽弁逆流，脂質異常症，耐糖能障害，心電図 QTc 間隔延長，アルコール性心筋症，急性膵炎，うつ病，大酒家，腹痛，動脈石灰化，腸間膜動脈血栓症，不安，腹腔動脈血栓症，乳酸アシドーシス，腸管虚血，凝血異常，アルコール離脱症候群，低アルブミン血症，激越であり，活動性の癌及び既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，メトプロロール（～2015 年 7 月 11 日），ジゴキシン（～2015 年 7 月 11 日），モルヒネ（2015 年 7 月 6 日～），パロキ

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

セチン（～2015 年 7 月 11 日），チアミン（～2015 年 7 月 10 日），ペンタサ（メサラジン）（2015 年 7 月 9 日～2015 年 7 月 10 日），MYLANTA（水酸化マグネシウム／水酸化アルミニウム／SIMETHICONE）/00036701/（～2015 年 7 月 11 日），オメプラゾール（～2015 年 7 月 12 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で 2014 年 4 月 6 日に投与を開始し，最終投与（110 mg 1 日 2 回）日は 2015 年 7 月 8 日であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 87 時間であった。

開腹 - 大動脈肝動脈パイパス，上腸間膜動脈パイパス，腸管切除（25 cm）を直ちに要する腸管虚血及び慢性腸間膜血管閉塞，並びに初回外科手術後の乳酸アシドーシス，ongoing glucose，開腹 - 緊急再確認を直ちに要する末梢性四肢虚血が発現し，患者は 2015 年 7 月 6 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 7 月 11 日 14 時 37 分～14 時 39 分，2 回目の投与は 2015 年 7 月 11 日 14 時 50 分～14 時 52 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（14 時 50 分）までに測定された aPTT は 55 秒，2 回目の投与直後（15 時 05 分）の aPTT は 46 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 48 秒であった。

2015 年 7 月 11 日，開腹 - 大動脈肝動脈パイパス，上腸間膜動脈パイパス，腸管切除（25 cm）が実施され（15 時 57 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。
2015 年 7 月 12 日，開腹 - 緊急再確認が実施され（12 時 44 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
3 因子含有プロトロンビン複合体製剤	5	500	mg	11 Jul 2015	14:25	PROTHROMBINEX VF（第 II・IX・X 因子プロトロンビン複合体製剤）
循環血液増量剤	1	1000	mL	11 Jul 2015	15:20	PLASMALYTE（複合電解質注射液）
赤血球濃厚液	1	290	mL	11 Jul 2015	18:02	
アルブミン	2	500	mL	11 Jul 2015	18:41	4%アルブミン
循環血液増量剤	2	250	mL	12 Jul 2015	1:00	PLASMALYTE（複合電解質注射液）
循環血液増量剤	1	500	mL	12 Jul 2015	3:00	PLASMALYTE（複合電解質注射液）
循環血液増量剤	1	750	mL	12 Jul 2015	7:00	PLASMALYTE（複合電解質注射液）

“-“ = value not examinated or data not avaliable at that time point

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
11 Jul 2015	14:30	Baseline	98	31	3.35	86
11 Jul 2015	14:50	Between vials	-	-	-	55
11 Jul 2015	15:05	10-30 min after	-	-	-	46
12 Jul 2015	3:25	12 hours after	-	-	-	48
12 Jul 2015	14:30	24 hours after	89	27	2.9	-

「-」 ＝ 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 1 日間の入院（集中治療室での 2 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 7 月 12 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	11 Jul 2015	14:30	51.300	40.200	103.000	126.000	49.100
VISIT 2.2	-0:05	11 Jul 2015	14:50	34.400	31.000	57.200	20.000	1.000
VISIT 2.2	0:20	11 Jul 2015	15:05	34.500	31.200	52.000	17.000	1.000
VISIT 2.2	1:00	11 Jul 2015	15:55	35.900	31.700	39.500	12.700	1.000
VISIT 2.2	2:00	11 Jul 2015	16:59	35.000	32.300	128.000	164.000	1.000
VISIT 2.2	4:00	11 Jul 2015	18:45	36.800	31.800	58.500	18.900	1.000
VISIT 2.2	12:00	12 Jul 2015	3:25	43.500	32.000	52.900	14.500	1.000
VISIT 3	24:00	12 Jul 2015	14:30	70.000	34.300	122.000	28.200	7.530

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
ヘパリン（2015 年 7 月 11 日～2015 年 7 月 11 日），セフロキシム（2015 年 7 月 11 日～2015 年 7 月 12 日），メトロニダゾール（2015 年 7 月 11 日～2015 年 7 月 12 日），フェンタニル（2015 年 7 月 11 日～），PABRINEX /00636301/（vitamines B and C /00636301/）（2015 年 7 月 11 日～2015 年 7 月 12 日），ドパミン（2015 年 7 月 11 日～2015 年 7 月 12 日），ノルアドレナリン/00127501/（2015 年 7 月 11 日～2015 年 7 月 12 日），プロポフォール（2015 年 7 月 11 日～）。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2015 年 7 月 11 日，患者はヘパリン（2000 IU ボーラス投与）による抗凝固療法を再開した。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
WORS.ISCHAEMIC BOWEL POSTOPER.[SURGICAL FAILURE] （術後腸管虚血悪化 （外科手術不成功））	11 Jul 2015	12 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal
[WORS.ISCHAEMIC BOWEL POSTOPER.]SURGICAL FAILURE （（術後腸管虚血悪化） 外科手術不成功）	11 Jul 2015	12 Jul 2015	Severe	No	Yes	Fatal

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.53 患者 ID 1007001

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed（出血） ☐ Surgery（手術） X

本症例は 96 歳白人男性患者であり，嵌頓傍胸骨ヘルニアによる胆嚢切除を伴うヘルニア一次修復のための入院により，2015 年 6 月 7 日に米国の治験実施施設（施設番号 10070）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 9 月 17 日の有害事象その他（2015 年 9 月 17 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 52.0 kg，身長 180 cm，血圧 172/84 mmHg，脈拍数 73 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 138 g/L，ヘマトクリット 41.4，赤血球数 4.28 × 10^{12}/L であった。aPTT は 35.5 秒（基準範囲：24.6～37.4 秒）であった。
患者は 2015 年 9 月 17 日に腸管穿孔により死亡した。投与開始日からの日数は 102 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は回腸導管，小腸閉塞，甲状腺機能低下症，胃食道逆流性疾患，良性前立腺肥大症，難聴，内出血傾向，心房細動，三叉神経痛，変性関節疾患，蛋白・熱量不足栄養障害，薬物アレルギー，胸水，喘息で，活動性の癌はなかった。また，既往歴は膀胱癌，尿路感染，鼡径ヘルニア，瘢痕ヘルニア嵌頓であった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	Yes	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，レボチロキシン（継続），オメプラゾール（継続），DOCUSATE SODIUM（継続），イプラトロピウム（継続），リシノプリル（継続）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダビガトランは心房細動の適応で 2012 年 5 月 13 日に投与を開始し，最終投与（75 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 6 月 6 日 23 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 15 時間であった。

胆嚢切除を伴うヘルニア一次修復を直ちに要する嵌頓傍胸骨ヘルニアが発現し，患者は 2015 年 6 月 7 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 6 月 7 日 13 時 52 分～13 時 53 分，2 回目の投与は 2015 年 6 月 7 日 13 時 54 分～13 時 56 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与まで，2 回目の投与直後，治験薬投与 12 時間後に測定された aPTT は不明であった。

2015 年 6 月 7 日，胆嚢切除を伴うヘルニア一次修復が実施され（14 時 05 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中，血液製剤は投与されなかった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

"-" = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
07 Jun 2015	10:35	Baseline	138	41.4	4.28	35.5

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 3 日間の入院（集中治療室での 1 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 6 月 10 日に退院した。さらに，患者は 2015 年 7 月 8 日（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 9 日間を含む）に退院した。さらに，患者は 2015 年 8 月 5 日（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。さらに，患者は 2015 年 9 月 17 日（集中治療室での 1 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	time							dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	07 Jun 2015	13:39	46.000	32.600	22.300	16.600	10.100
VISIT 2.2	-0:05	07 Jun 2015	13:53	39.400	30.800	19.800	11.300	1.000
VISIT 2.2	0:20	07 Jun 2015	14:02	40.000	30.200	19.500	11.200	1.000
VISIT 2.2	1:00	07 Jun 2015	15:04	41.200	30.500	20.200	11.200	1.000
VISIT 2.2	2:00	07 Jun 2015	16:02	42.600	30.700	20.900	11.500	1.000
VISIT 2.2	4:00	07 Jun 2015	18:02	40.500	30.300	20.000	10.900	1.000
VISIT 2.2	12:00	08 Jun 2015	2:07	41.400	31.100	20.400	11.300	1.000
VISIT 3	24:00	08 Jun 2015	14:40	60.700	30.800	26.600	16.100	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。FLAGYL（メトロニダゾール）/00012501/（2015 年 6 月 7 日～2015 年 6 月 7 日），ヘパリン（2015 年 6 月 7 日～2015 年 6 月 9 日），ヒドララジン（2015 年 6 月 7 日～2015 年 6 月 7 日），LOVENOX（エノキサパリン）（2015 年 6 月 9 日～2015 年 6 月 10 日），LOVENOX（エノキサパリン）（2015 年 6 月 18 日～2015 年 7 月 2 日），コレカルシフェロール（2015 年 6 月 29 日～2015 年 6 月 29 日），ガストログラフイン（アミドトリゾ酸）（2015 年 6 月 18 日～2015 年 6 月 19 日），フロセミド（2015 年 6 月 27 日～2015 年 6 月 27 日），ZOFRAN（オンダンセトロン）/00955301/（2015 年 6 月 17 日～2015 年 6 月 17 日），オンダンセトロン（2015 年 7 月 31 日～2015 年 7 月 31 日），オンダンセトロン（2015 年 9 月 16 日～2015 年 9 月 16 日），PANTOPRAZOLE（2015 年 6 月 18 日～2015 年 6 月 29 日），PANTOPRAZOLE（2015 年 8 月 1 日～2015 年 8 月 4 日），DULCOLAX（ビサコジル）/00064401/（2015 年 6 月 9 日～2015 年 6 月 9 日），ヘパリン（2015 年 7 月 31 日～2015 年 8 月 3 日），ダビガトランエテキシラート（2015 年 7 月 2 日～2015 年 7 月 31 日），ダビガトランエテキシラート（2015 年 8 月 4 日～）。

2015 年 6 月 7 日，ヘパリンによる抗凝固療法が再開された。2015 年 6 月 9 日，LOVENOX（エノキサパリン）による抗凝固療法が再開された。2015 年 7 月 2 日，ダビガトランによる抗凝固療法が再開された。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
ABDOMINAL PAIN 3/10（腹痛 3/10）	07 Jun 2015	08 Jun 2015	Mild	No	No	Recovered
BOWEL BLOCKAGE（腸閉塞）	17 Jun 2015	08 Jul 2015	Moderate	No	Yes	Recovered
URINARY TRACT INFECTION（尿路感染）	29 Jun 2015	07 Jul 2015	Mild	No	No	Recovered

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

BOWEL BLOCKAGE（腸閉塞）	31 Jul 2015	10 Aug 2015	Moderate	No	Yes	Recovered
BOWEL BLOCKAGE（腸閉塞）	16 Sep 2015	17 Sep 2015	Severe	No	Yes	Unknown
PERFORATED BOWEL（腸管穿孔）	17 Sep 2015	17 Sep 2015	Severe	No	Yes	Fatal

尿路感染に対してシプロフロキサシン（2015 年 6 月 29 日～），腸閉塞に対して DILAUDID（HYDROMORPHONE）（2015 年 6 月 17 日～），DILAUDID（HYDROMORPHONE）（2015 年 7 月 31 日～），DILAUDID（HYDROMORPHONE）（2015 年 9 月 16 日～），ZOFRAN（オンダンセトロン）/00955302/（2015 年 9 月 16 日～），ピペラシリン／タゾバクタム/01606301/（2015 年 9 月 17 日～），バソプレシン（2015 年 9 月 17 日～），フェニレフリン（2015 年 9 月 17 日～），ノルエピネフリン（2015 年 9 月 17 日～），フェンタニル（2015 年 9 月 17 日～），ロラゼパム（2015 年 9 月 17 日～），ドパミン（2015 年 9 月 17 日～），バンコマイシン（2015 年 9 月 17 日～），ヒドロコルチゾン（2015 年 9 月 17 日～），及びアミカシン（2015 年 9 月 17 日～）が投与された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.54　患者 ID　3302202

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） 	Myocardial Infarction （心筋梗塞） 	Pulmonary Embolism （肺塞栓症）
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） 	Systemic Embolism （全身性塞栓症） 	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） Surgery （手術） X

本症例は 70 歳女性患者であり，腸間膜虚血による回腸切除及び胃出血による胃内視鏡検査のための入院により，2015 年 4 月 5 日にフランスの治験実施施設（施設番号 33022）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 4 月 13 日の有害事象その他（2015 年 4 月 13 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 96.0 kg，身長 165 cm，血圧 171/71 mmHg，脈拍数 79 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 119 g/L，ヘマトクリット 38，赤血球数 3.98×10^{12}/L であった。aPTT は 45.3 秒（基準範囲：25.4～35.2 秒）であった。
患者は 2015 年 4 月 13 日に全身健康状態低下により死亡した。投与開始日からの日数は 8 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は不安性うつ病，虚血性心疾患，不整脈，肺塞栓症，オーバーラップ症候群であった。活動性の癌及び既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，LAROXYL（アミトリプチリン）（～2015 年 4 月 9 日），アルプラゾラム（～2015 年 4 月 5 日），DONORMYL（DOXYLAMINE SUCCINATE）/00886901/（～2015 年 4 月 5 日），スピリーバ（チオトロピウム）（～2015 年 4 月 12 日），シムビコート（ブデソニド・ホルモテロール）（～2015 年 4 月 12 日），LASILIX（フロセミド）/00032601/（～2015 年 4 月 11 日），パラセタモール（～2015 年 4 月 13 日），DIPROSONE

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（ベタメタゾン）/00008504/（～2015 年 4 月 5 日），ATACAND（カンデサルタンシレキセチル）（～2015 年 4 月 11 日）であった。

ダビガトランは静脈血栓塞栓症（VTE）の適応で投与を開始し（開始日不明），最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 4 月 5 日 08 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 13 時間であった。

回腸切除を直ちに要する腸間膜虚血が発現し，患者は 2015 年 4 月 5 日に入院した。
胃内視鏡検査を直ちに要する胃出血が発現し，患者は 2015 年 4 月 5 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 4 月 5 日 20 時 35 分～20 時 40 分，2 回目の投与は 2015 年 4 月 5 日 20 時 55 分～21 時 02 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（20 時 50 分）までに測定された aPTT は 25 秒，2 回目の投与直後（21 時 10 分）の aPTT は 26 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 26 秒であった。

2015 年 4 月 5 日，回腸切除が実施され（22 時 23 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。
2015 年 4 月 12 日，胃内視鏡検査が実施され（開始時間不明），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中の以下の時点で，以下の血液製剤が投与された。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
赤血球濃厚液	1	286	mL	12 Apr 2015	5:00	
赤血球濃厚液	1	301	mL	12 Apr 2015	6:00	

“-“ = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
05 Apr 2015	15:09	Baseline	119	38	3.98	45.3
05 Apr 2015	20:50	Between vials	-	-	-	25
05 Apr 2015	21:10	10-30 min after	-	-	-	26
06 Apr 2015	9:00	12 hours after	-	-	-	26
06 Apr 2015	19:30	24 hours after	114	36	3.8	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

患者は 8 日間の入院（集中治療室での 8 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 4 月 13 日に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	05 Apr 2015	20:20	88.900	51.000	47.300	84.200	116.000
VISIT 2.2	-0:05	05 Apr 2015	20:50	35.400	29.300	27.000	12.100	1.000
VISIT 2.2	0:20	05 Apr 2015	21:10	36.700	29.300	27.700	12.400	1.000
VISIT 2.2	1:00	05 Apr 2015	22:15	35.800	29.000	27.900	11.800	1.000
VISIT 2.2	2:00	05 Apr 2015	23:15	36.400	29.400	27.500	12.000	1.000
VISIT 2.2	4:00	06 Apr 2015	0:15	37.400	29.000	28.500	11.800	1.000
VISIT 2.2	12:00	06 Apr 2015	9:10	36.500	29.000	28.900	12.000	1.000
VISIT 3	24:00	06 Apr 2015	19:28	43.400	31.500	39.900	24.300	15.300

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。
ヘパリン（2015 年 4 月 6 日～2015 年 4 月 12 日），モルヒネ（2015 年 4 月 6 日～2015 年 4 月 10 日），ACUPAN（NEFOPAM HYDROCHLORIDE）（2015 年 4 月 6 日～2015 年 4 月 8 日），トラマドール（2015 年 4 月 6 日～2015 年 4 月 7 日），STILNOX（ゾルピデム）（2015 年 4 月 9 日～2015 年 4 月 9 日），ZOPHREN（オンダンセトロン）/00955302/（2015 年 4 月 5 日～2015 年 4 月 5 日），SPASFON（PHLOROGLUCINOL DIHYDRATE）/00765801/（2015 年 4 月 7 日～2015 年 4 月 12 日），アトロベント（イプラトロピウム）（2015 年 4 月 5 日～2015 年 4 月 7 日），ブリカニール（テルブタリン）（2015 年 4 月 5 日～2015 年 4 月 12 日），SOLUDACTONE（カンレノ酸カリウム）（2015 年 4 月 10 日～2015 年 4 月 11 日），インスリン（2015 年 4 月 6 日～2015 年 4 月 13 日），シメチジン（2015 年 4 月 5 日～2015 年 4 月 5 日），モルヒネ塩酸塩（2015 年 4 月 9 日～2015 年 4 月 9 日），IMODIUM（塩酸ロペラミド）（2015 年 4 月 12 日～2015 年 4 月 12 日）。

2015 年 4 月 6 日，ヘパリンによる抗凝固療法が再開された。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
SMALL BOWEL OBSTRUCTION（小腸閉塞）	08 Apr 2015	12 Apr 2015	Severe	No	No	Recovered

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

GASTRIC BLEEDING WITH HEPARIN （ヘパリンによる胃出血）	12 Apr 2015	12 Apr 2015	Severe	No	Yes	Sequelae
GENERAL HEALTH DETERIORATION （全身健康状態低下）	12 Apr 2015	13 Apr 2015	Severe	No	Yes	Fatal

ヘパリンによる胃出血に対して RANIPLEX（ラニチジン塩酸塩）/00550801/（2015 年 4 月 7 日～），小腸閉塞に対して DEBRIDAT（トリメブチン）/00465202/（2015 年 4 月 8 日～），ヘパリンによる胃出血に対してノルエピネフリン（2015 年 4 月 5 日～），ヘパリンによる胃出血に対して INIPOMP（PANTOPRAZOLE）（2015 年 4 月 12 日～），ヘパリンによる胃出血に対して EUPANTOL（PANTOPRAZOLE）（2015 年 4 月 12 日～），ヘパリンによる胃出血に対してフェニレフリン塩酸塩（2015 年 4 月 12 日～），ヘパリンによる胃出血に対してノルエピネフリン（2015 年 4 月 12 日～），全身健康状態低下に対して TAZOCILLINE（ピペラシリン・タゾバクタム）（2015 年 4 月 12 日～），全身健康状態低下に対して AMIKACINE（アミカシン）/00391001/（2015 年 4 月 12 日～），全身健康状態低下に対してバンコマイシン（2015 年 4 月 13 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報，症例 ID 2015-BI-19860BI：1321.3 試験に参加したダビガトランの抗凝固作用の中和が認められた，施設番号 33022 の患者番号 3302202（70 歳女性患者）について，フランスの治験責任医師から情報を入手した。1321.3 試験は，ダビガトランエテキシラート使用中にコントロール不良の出血が認められた患者又は緊急手術／処置を要する患者を対象に，ダビガトランの抗凝固作用に対するイダルシズマブ（BI 655075）5.0 g 静脈内投与の中和作用を評価する第 III 相症例集積試験であった。RE-VERSE-AD 試験（活性型ダビガトランに対するイダルシズマブの中和作用に関する試験）。

2015 年 4 月 5 日 20 時 35 分～21 時 02 分に治験薬を投与した。他の被疑薬であるヘパリンは 2015 年 4 月 6 日に投与が開始された。

治験薬投与開始から 7 日後の経過は良好であったと報告された。トリクロロ酢酸（TCA）比が 2～3 であったため，ヘパリンの投与（持続投与）が必要となった。

2015 年 4 月 12 日 02 時 00 分～06 時 00 分，胃出血が発現した。本事象は死亡の転帰に至ったため重篤と判断された。同日，ショック及び血流低下の原因となったヘパリン投与下（TCA 比 = 2，4）での胃出血，急性呼吸窮迫を伴う胃液の吸入が認められた。治験責任医師は，合併症，乳酸濃度及び難治性ショックによる腸間膜虚血を疑った。止血のために胃内視鏡検査（06 時 00 分に止血）が実施された。全身麻酔，侵襲的換気療法，補液，血球輸血，抗生物質の投与，持続透析が必要となったが，本事象に対する治療は行われなかったと報告された。止血は直ちに行われたが，ショックの結果，腸間膜の血流が低下し，多臓器不全に至った。出血はヘパリン投与に続発した。腸間膜虚血は血管系合併症に続発

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

した。

患者は 2015 年 4 月 13 日に胃出血により死亡した。患者は有害事象発現から 31 時間後に死亡した。剖検は実施されなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。ヘパリンの投与は 2015 年 4 月 12 日に中止された。

併用薬として，ブドウ糖不耐性に対するインスリン，腸閉塞（小腸閉塞）に対する DEBRIDAT（トリメブチン）（2015 年 4 月 9 日～）が投与された。

合併症として腸間膜虚血（2015 年 4 月 5 日～），動脈性高血圧，虚血性心疾患（1995 年～），心調律疾患（ペースメーカー留置）（1999 年～），肺塞栓症（2005 年～），静脈血栓症（2011 年～），閉塞性肺疾患，オーバーラップ症候群，夜間酸素療法があった。

薬剤使用歴として高血圧に対するカンデサルタン，水分過負荷に対するフロセミド，鎮痛のためのモルヒネ，閉塞性肺疾患に対するスピリーバ（チオトロピウム），プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩）があった。

治験責任医師は，治験薬と胃出血との因果関係を「関連なし」と判断した。本事象の考えられるその他の原因は，ヘパリン併用投与と報告された。

治験責任医師は，ヘパリンと胃出血との因果関係を「関連あり」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，治験薬と胃出血が関連している合理的可能性はないと判断した。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.55 患者 ID 9720202

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary Embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events（SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed（出血）☐ Surgery（手術）X

本症例は 90 歳白人女性患者であり，胸水による胸膜穿刺のための入院により，2015 年 5 月 8 日にイスラエルの治験実施施設（施設番号 97202）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2015 年 6 月 24 日の有害事象その他（2015 年 6 月 24 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 56.0 kg，身長 165 cm，血圧 106/93 mmHg，脈拍数 72 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 110 g/L，ヘマトクリット 32.7，赤血球数 3.65×10^{12}/L であった。aPTT は 31.8 秒（基準範囲：22～32 秒）であった。
患者は 2015 年 6 月 24 日に全身健康状態低下により死亡した。投与開始日からの日数は 47 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は胸水，急性腎不全，骨髄異形成症候群，発作性心房細動，膠原病，骨髄異形成症候群，高脂血症，エリテマトーデス，胃食道逆流性疾患であり，活動性の癌及び既往歴はなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	Yes	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	Yes	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	No	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	No
Diabetes （糖尿病）	Yes	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，LOSEC（オメプラゾール）/00661201/（継続），ATACAND（カンデサルタンシレキセチル）（継続），MICROPIRIN（アセチルサリチル酸）（～2015 年 5 月 6 日），SIMOVIL（シンバスタチン）（継続），プレドニゾン（継続），EVITOL（トコフェロール酢酸エステル）（継続），カルシウム／ビタミン D/01233101/（継続），LERCAPRESS（LERCANIDIPINE HYDROCHLORIDE）（～2015 年 5 月 6 日），PLAQUENIL

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（ヒドロキシクロロキン硫酸塩）/00072603/（継続），BONDORMIN（ブロチゾラム）（継続），CARDILOC（ビソプロロール）（継続），CIPRALEX（エスシタロプラム）/01588502/（～2015 年 5 月 21 日）であった。

ダビガトランは心房細動の適応で投与を開始し（投与開始日不明），最終投与（110 mg 1 日 2 回）日時は 2015 年 5 月 7 日 09 時 00 分であった。ダビガトラン最終投与からイダルシズマブ初回投与までの時間は 35 時間であった。

胸膜穿刺を直ちに要する胸水が発現し，患者は 2015 年 5 月 7 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2015 年 5 月 8 日 20 時 23 分～20 時 33 分，2 回目の投与は 2015 年 5 月 8 日 20 時 51 分～20 時 58 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（20 時 47 分）までに測定された aPTT は 21.1 秒，2 回目の投与直後（21 時 28 分）の aPTT は 20.8 秒，治験薬投与 12 時間後の aPTT は 21.6 秒であった。

2015 年 5 月 8 日，胸膜穿刺が実施され（22 時 10 分に開始），本処置での出血は「正常に止血」と報告された。

入院中，血液製剤は投与されなかった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

"-" = value not examined or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
08 May 2015	20:16	Baseline	110	32.7	3.65	31.8
08 May 2015	20:47	Between vials	-	-	-	21.1
08 May 2015	21:28	10-30 min after	-	-	-	20.8
09 May 2015	9:34	12 hours after	-	-	-	21.6
09 May 2015	20:45	24 hours after	101	30.4	3.31	-

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関での検査値）

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

患者は 6 日間の入院（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）の末，2015 年 5 月 14 日に退院した。さらに，患者は 2015 年 6 月 21 日（集中治療室での 0 日間と高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。さらに，患者は 2015 年 6 月 24 日（集中治療室での 0 日及び高度治療室での 0 日間を含む）に退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	08 May 2015	20:16	89.600	35.100	46.300	34.100	111.000
VISIT 2.2	-0:05	08 May 2015	20:47	37.400	24.200	22.300	9.800	1.000
VISIT 2.2	0:20	08 May 2015	21:28	39.400	27.100	25.800	9.900	1.000
VISIT 2.2	1:00	08 May 2015	22:05	38.200	25.500	22.600	9.800	1.000
VISIT 2.2	2:00	08 May 2015	23:05	40.100	27.900	26.800	10.100	1.000
VISIT 2.2	4:00	09 May 2015	0:45	42.000	25.900	25.100	9.800	1.000
VISIT 2.2	12:00	09 May 2015	9:34	38.000	25.300	23.300	9.800	1.000
VISIT 3	24:00	09 May 2015	20:45	43.700	27.500	29.700	11.200	2.390

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。クレキサン（エノキサパリンナトリウム）（2015 年 5 月 9 日～），FUSID（フロセミド）/00032601/（2015 年 5 月 8 日～2015 年 5 月 8 日），ジゴキシン（2015 年 5 月 8 日～2015 年 5 月 9 日），TAVANIC（レボフロキサシン）（2015 年 5 月 9 日～2015 年 5 月 12 日）。

患者は 2015 年 5 月 9 日，クレキサン（エノキサパリンナトリウム）による抗凝固療法を再開した。

以下に示すとおり，本患者には複数の有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
FUNGUS ON THE TONGUE（舌の真菌）	11 May 2015	11 May 2015	Mild	No	No	Recovered
ADENOCARCINOMA SUS FEMALE GENITAL TRACT ORIGIN（女性生殖器由来の腺癌疑い）	21 May 2015	24 Jun 2015	Moderate	No	Yes	Unknown

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

GENERAL HEALTH DETERIORATION（全身健康状態低下）	19 Jun 2015	24 Jun 2015	Severe	No	Yes	Fatal

舌の真菌に対してナイスタチン（2015 年 5 月 11 日～），全身健康状態低下に対して OPTALGIN（METAMIZOLE）（2015 年 6 月 21 日～），全身健康状態低下に対してモルヒネ（2015 年 6 月 23 日～），全身健康状態低下に対して IKACOR（ベラパミル塩酸塩）（2015 年 6 月 23 日～），全身健康状態低下に対して PRAMIN（メトクロプラミド）/00041902/（2015 年 6 月 23 日～），全身健康状態低下に対してパパベリン（2015 年 6 月 23 日～），全身健康状態低下に対してフェンタニル（2015 年 6 月 24 日～），全身健康状態低下に対して脂肪族側鎖を有するフェノチアジン（2015 年 6 月 24 日～）が投与された。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.2.56　患者 ID　3200106

Death （死亡） X	Ischemic Stroke （虚血性脳卒中） ☐	Myocardial Infarction （心筋梗塞） ☐	Pulmonary embolism （肺塞栓症） ☐
Deep Vein Thrombosis （深部静脈血栓症） ☐	Systemic Embolism （全身性塞栓症） ☐	Serious Adverse Events （SAE） （重篤な有害事象） X	Bleed （出血） ☐　Surgery （手術） X

本症例は 87 歳白人男性患者であり，急性腎不全による透析カテーテル留置を目的とした入院により，2014 年 10 月 13 日にベルギーの治験実施施設（施設番号 32001）で 1321.3 試験の B 群に組み入れられた。

中止理由：2014 年 10 月 15 日の有害事象その他（2014 年 10 月 15 日に死亡）。

組入れ時点で，体重 80.0 kg，身長 175 cm，血圧 95/23 mmHg，脈拍数 50 bpm であった。
また，ベースライン時点で，ヘモグロビン 120 g/L，ヘマトクリット 39.2，赤血球数 4×10^{12}/L であった。aPTT は 61.1 秒（基準範囲：25.1～36.5 秒）であった。
患者は 2014 年 10 月 15 日に多臓器不全により死亡した。投与終了から死亡までの日数は 2 日であった。

ベースライン時に報告された合併症は，心原性ショック，代謝性アシドーシス，徐脈，慢性腎不全，肺高血圧症，肝不全，胃腸炎，低血糖，化学物質中毒，低カルシウム血症，血液培養陽性であり，活動性の癌はなく，既往歴もなかった。

Other Risk Factors	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**	**Other Risk Factors**	**No/Yes**
Hypertension （高血圧）	No	Coronary artery disease （冠動脈疾患）	No	Prior systemic embolism （全身性塞栓症の既往）	No
CHF （うっ血性心不全）	Yes	Prior stroke （脳卒中の既往）	No	Prior major bleed （大出血の既往）	Yes
Diabetes （糖尿病）	No	Prior TIA （一過性脳虚血発作の既往）	No	Active cancer （活動性の癌）	No

試験組入れ時の併用薬は，BURINEX（ブメタニド）（～2014 年 10 月 13 日），EMCONCOR（ビソプロロール）（～2014 年 10 月 13 日），LANOXIN（ジゴキシン）（～2014 年 10 月 13 日），PANTOMED（PANTOPRAZOLE）/01263204/（～2014 年 10 月 13 日），ザイロリック（アロプリノール）（～2014 年 10 月 13 日）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

心房細動の適応でダビガトランの投与を開始し（投与開始日は不明），2014 年 10 月 13 日に 110 mg 1 日 2 回の最終投与を行った。ダビガトランの最終投与からイダルシズマブの初回投与までの時間は 24 時間であった。

患者は，緊急の透析カテーテル留置を要する急性腎不全をきたし，2014 年 10 月 13 日に入院した。

治験薬の初回投与は 2014 年 10 月 13 日 23 時 50 分～23 時 55 分，2 回目の投与は 2014 年 10 月 14 日 0 時 05 分～0 時 10 分に実施された。

治験薬の初回投与から 2 回目の投与（23 時 58 分）までに測定された aPTT は 44.3 秒であり，2 回目の投与直後（0 時 16 分）は 43.8 秒であった。治験薬投与 12 時間後の aPTT は 46.9 秒であった。

2014 年 10 月 14 日に透析カテーテル留置術が施行され（3 時 32 分開始），術中の出血については，「正常に止血」と報告された。

入院中，血液製剤は投与されなかった。

Blood Product	Number of unit	Amount per unit	Unit	Administration date	Time	Comment
-		-	.	.		

“-“ = value not examinated or data not available at that time point

各医療機関での臨床検査値：

Date	Time	Planned time	HGB (g/L)	HCT (ratio)	RBC (10^12/L)	aPTT (sec)
13 Oct 2014	17:21	Baseline	120	39.2	4	61.1
13 Oct 2014	23:49	Additional	-	-	-	67.2
13 Oct 2014	23:58	Between vials	-	-	-	44.3
14 Oct 2014	0:16	10-30 min after	-	-	-	43.8
14 Oct 2014	1:29	Additional	-	-	-	40.6
14 Oct 2014	2:00	Additional	-	-	-	39.2
14 Oct 2014	4:00	Additional	111	36.9	3.77	38.6
14 Oct 2014	4:06	Additional	-	-	-	39.3
14 Oct 2014	12:00	12 hours after	-	-	-	46.9
14 Oct 2014	22:01	24 hours after	105	32.5	3.59	-
14 Oct 2014	22:01	Additional	-	-	-	54.7
15 Oct 2014	2:00	Additional	105	32.7	3.6	54.2

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

15 Oct 2014	4:00	Additional	100	30.3	3.34	180.1

「-」 = 当該時点で検査未実施又はデータ入手不可
HGB = ヘモグロビン
HCT = ヘマトクリット
RBC = 赤血球数
aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間（各医療機関の検査値）

入院（集中治療室 2 日及び高度治療室 0 日）から 2 日後の 2014 年 10 月 15 日に患者は退院した。

中央検査室で測定したダビガトラン濃度及びバイオマーカーの結果は以下のとおりであった。

Visit	Planned time	Date	Time	ECT (s)	dTT (s)	aPTT (s)	TT (s)	Unbound sum dabigatran (ng/mL)
VISIT 1	-999	13 Oct 2014	23:49	146.000	40.900	72.300	54.300	113.000
VISIT 2.2	-0:05	13 Oct 2014	23:58	47.800	27.200	41.300	11.500	1.000
VISIT 2.2	0:20	14 Oct 2014	0:16	48.900	27.500	52.900	11.700	1.000
VISIT 2.2	1:00	14 Oct 2014	1:29	49.200	27.200	42.000	11.300	1.000
VISIT 2.2	2:00	14 Oct 2014	2:00	49.800	30.300	43.700	12.200	1.000
VISIT 2.2	4:00	14 Oct 2014	4:00	53.400	29.200	48.500	13.700	1.000
VISIT 2.2	12:00	14 Oct 2014	12:00	51.800	30.600	53.800	13.100	1.000
VISIT 3	24:00	14 Oct 2014	22:00	60.900	31.700	54.600	15.000	1.000

*-999=baseline; **-0:05=between vial 1 and 2; ***0:20=10 to 30 minutes

治験薬投与開始後の併用薬は以下のとおりであった。PLASMALYTE（電解質製剤）（2014 年 10 月 13 日～2014 年 10 月 13 日），ISUPREL（ISOPROTERENOL HYDROCHLORIDE）（2014 年 10 月 13 日～2014 年 10 月 15 日），アトロピン硫酸塩（2014 年 10 月 13 日～2014 年 10 月 13 日），ビタミン B1（2014 年 10 月 13 日～2014 年 10 月 13 日），CALCICLO（塩化カルシウム水和物）（2014 年 10 月 13 日～2014 年 10 月 13 日），ブタインスリン（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 14 日），DIPIDOLOR（PIRITRAMIDE）（2014 年 10 月 14 日～），チアミン（2014 年 10 月 15 日～2014 年 10 月 15 日），アモキシシリン・クラブラン酸カリウム（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 15 日），カルシウム/01725101/（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 14 日），KONAKION（フィトナジオン）（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 14 日），チアミン（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 14 日），PANTOMED（PANTOPRAZOLE）/01263204/（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 15 日），CERNEVIT（マルチビタミン）/06027301/（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 14 日），ビタミン C（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 14 日），ドルミカム（ミダゾラム）/00036201/（2014 年 10 月 14 日～），フェンタニル（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 14 日），ESMERON（臭化ロクロニウム）（2014 年 10 月 14 日～2014 年 10 月 14 日），葉酸（2014 年 10 月 15 日～2014 年 10 月 15 日），ADDAMEL（CHROMIC CHLORIDE）（2014 年 10 月 15 日～2014 年 10 月 15 日），炭酸水素ナトリウム（2014 年 10 月 13 日～2014 年 10 月 15 日），ブドウ糖（2014 年 10 月 14 日～），ヘパリン（フラッシュ）（2014 年 10 月 14 日～）であった。

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2014 年 10 月 14 日，ヘパリン（フラッシュ）による抗凝固療法を再開した。

以下に示すとおり，本患者には有害事象が認められた。

AE	Onset date	End date	Intensity	Causal relationship	SAE	Outcome
MULTI ORGAN FAILURE（多臓器不全）	15 Oct 2014	15 Oct 2014	Severe	No	Yes	Fatal

多臓器不全に対してアドレナリン/00003901/（2014 年 10 月 14 日～）及びノルエピネフリン（2014 年 10 月 14 日～）が投与された。

重篤な有害事象の叙述（CIOMS フォーム）

重篤な有害事象報告書（CIOMS 様式）からの情報（症例 ID 2014-BI-49984BI）：施設番号 32001 の患者番号 3200106 の透析用カテーテル留置の 87 歳男性患者に関する情報をベルギーの治験責任医師より受領した。患者は 1321.3 試験（ダビガトランエテキシラートによる治療を受け，コントロール不良の出血が認められた又は緊急手術若しくは処置を要する患者を対象に，イダルシズマブ［BI 655075］5.0 g を静脈内投与し，ダビガトランの抗凝固作用に対する中和作用を評価する第 III 相症例集積試験）に組み入れられた。

治験薬は 2014 年 10 月 13 日 23 時 50 分及び 2014 年 10 月 14 日 00 時 10 分に投与された。有害事象は治験薬の投与終了後の期間に発現した。

2014 年 10 月 15 日，多臓器不全が発現し，死亡に至る事象に該当したため重篤と判断された。本事象は，注目すべき有害事象である薬物性肝障害（DILI）としても報告された。多臓器不全及び合併症により，緩和ケアが施行された。支持療法として，機械的換気のほか，アドレナリン，ISUPRENALINE，ノルアドレナリン，透析による循環補助が行われた。仮診断はエチレングリコール中毒であり，不審死と報告された。2014 年 10 月 15 日 15 時 30 分，延命治療が中止された。緩和ケアとしてドルミカム（ミダゾラム）の投与を開始した。2014 年 10 月 15 日，患者は多臓器不全により死亡した。剖検が行われたが（実施日不明），調査中のため剖検結果は得られなかった。

治験薬の投与状況は「該当せず」であった。

併用薬は，鎮静目的の ESMERON（臭化ロクロニウム），analgonectation に対する DIPIDOLOR（PIRITRAMIDE），代謝性アシドーシス（重度）に対するビタミン B1（2014 年 10 月 13 日～），続発性菌血症に対するオーグメンチン（アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム），予防的投与の PANTOMED（PANTOPRAZOLE），徐脈に対する ISUPREL（ISOPROTERENOL HYDROCHLORIDE），循環補助目的のアドレナリン及びノルアドレナリン，ビタミン補給目的の LANIVIT 及びビタミン C，鎮静目的のドルミカム（ミダゾラム），栄養補給目的の葉酸及び ADDAREL，体液調節目的の炭酸水素ナトリウム，低血糖に対するブドウ糖（2014 年 10 月 13 日～）であった。その他の合併症は，心原性ショック，極度の

Proprietary confidential information © 2016 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

徐脈，肺高血圧症，肝不全，血液培養陽性（いずれも 2014 年 10 月 13 日～），心房細動（2013 年 6 月～），慢性腎不全，心不全，胃腸炎，エチレングリコール中毒及び低カルシウム血症であった。無作為割付け前に，患者のベースラインの合併症は把握していたと報告された。

治療歴は，低カルシウム血症に対するカルチコール（グルコン酸カルシウム水和物），CALCIUM SANDOZ（炭酸カルシウム），凝固障害に対する HEMABION，低血糖コントロール目的のインスリン，血管危険因子（VRF）に対する EMCONCOR（ビソプロロール），LANOXIN（ジゴキシン），プラザキサ（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩），心不全に対する BURINEX（ブメタニド），痛風に対するザイロリック（アロプリノール），体液調節目的の PLASMALYTE（電解質製剤），徐脈に対するアトロピン硫酸塩及び鎮静目的のフェンタニルであった。その他の既往歴は報告されなかった。

治験責任医師は，治験薬と多臓器不全との因果関係を「関連なし」と判断した。

当局報告時，ベーリンガーインゲルハイム社は，多臓器不全が治験薬と関連している合理的可能性はないと判定した。

変更履歴：
2014 年 12 月 2 日：追加情報を受領。薬剤，疾患及び叙述を更新。