ڈ إ ﻙ ـ ـ fi ﻻ fi ى

500 ! ♪ fi ☿ ▬ ◔

1000 ! ♪ fi ☿ ▬ ◔

2.7.6 يخ 1 — —ﻉ ≤ ﻉ

2.7.6.11 ُ ﻟ ⌂ ڤ —

2.7.6.11.1 BE1116_3002

غ ◓ fi ⁱ ɔ ʒ CSL

2.7.6 ـــ ـــ ≤ ـا
ـف ﻫ ﻫ ﻫ

2.7.6.11.1.35 002011 85
2.7.6.11.1.36 003002 89
2.7.6.11.1.37 003003 90
2.7.6.11.1.38 009001 92
2.7.6.11.1.39 013016 94
2.7.6.11.1.40 029002 97
2.7.6.11.1.41 029004 99
2.7.6.11.1.42 030007 101
2.7.6.11.1.43 030008 104
2.7.6.11.1.44 030015 106
2.7.6.11.1.45 030018 108
2.7.6.11.1.46 030019 110
2.7.6.11.1.47 030029 112
2.7.6.11.1.48 030032 114
2.7.6.11.1.49 033002 116
2.7.6.11.1.50 038002 119
2.7.6.11.1.51 039002 123
2.7.6.11.1.52 046003 127
2.7.6.11.1.53 051007 130
2.7.6.11.1.54 051009 131
2.7.6.11.1.55 052006 132
2.7.6.11.1.56 052007 133
2.7.6.11.1.57 052012 135
2.7.6.11.1.58 304003 136
2.7.6.11.1.59 601003 137

2.7.6.11.1　BE1116_3002 試験

2.7.6.11.1.1　被験者 002003

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]14493）：急性虚血性脳卒中（PT：虚血性脳卒中）

9[redacted]歳男性（体重 87 kg、身長 175 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted]年 12 月 30 日）。

既往歴は、高血圧、高脂血症、脊柱管狭窄症、一過性全健忘、一過性脳虚血発作（[redacted]年に診断）、COPD、GERD、両側人工膝関節置換、両側人工股関節置換、筋骨格障害、不安、うつ病、変形性関節症、うっ血性心不全（[redacted]年 5 月に診断）、不整脈及び心房細動（[redacted]年 11 月 1 日に診断）などの心疾患であった。併用薬は、オメプラゾール、シンバスタチン、citalopram、センナ、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、メトクロプラミド、アセトアミノフェン、水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムであった。抗凝固療法として、心房細動（#治験前2年 11 月 1 日に診断）に対するワルファリン 4 mg/ 日（#治験前2 年 11 月 1 日～#治験同年 11 月 17 日）及びアスピリン 81 mg/日（投与開始日不明～#治験同年11 月 17 日）の経口投与を受けていた。

#治験同年 11 月 17 日、ICH（出血性右大脳基底核卒中）のため BE1116（ロット番号[redacted]）3045 IU の IV 投与を受けた。投与前（13:20）の PT-INR は 4.5 であった。14:17 にも測定されたが、投与開始までに結果は得られず 14:56 に 3.0 と判明した。治験薬の投与後、PT-INR は 1.1 まで低下した。

#同年 12 月 29 日（Day 43［投与終了から発現まで 43 日間、初日を含む］）、介護施設に入所中（#同年 11 月の ICH 後のリハビリテーション目的）、急性虚血性脳卒中が発現し、同日重篤と判断された（死に至るもの、生命を脅かすもの、入院が必要となるもの、持続的な障害の可能性のため）。本事象発現時、抗凝固療法は実施していなかった。理学療法を受けているときに右側の脱力が突如発現し、救急部門を受診し、その後入院した。1 回目の CT 検査で左中大脳動脈梗塞が確認され、入院時の ECG 検査で心拍数がコントロールされている心房細動が認められた。CT の追跡検査を実施したところ、左中大脳動脈の血栓に加えて、中程度の大きさの左頭頂側頭超皮質性急性梗塞が検査の間に新たに出現していた。神経科の診察で予後不良と評価された。救急部門に入院中、塩化ナトリウム及びロラゼパムの投与を受けた。#同 年 12 月 31 日、退院し、ホスピスケアを受けるため介護施設へ戻った。#翌年 1 月 1 日、死亡した。剖検は実施されず、死亡診断書は入手できなかった。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の心房細動を報告した。

治験依頼者のコメント：

医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、要記載とした。

被験者は高齢で（本事象発現時点で9[redacted]歳）慢性心房細動の既往歴があるが、PT-INR の治療域超過により発現した ICH の併発症のため抗凝固療法は実施していなかった。被験者には心房細動、うっ血性心不全、高血圧、年齢 75 歳超、一過性脳虚血発作の既往歴を含む脳卒中の複数のリスク因子があった。BE1116 は本事象発現前 42 日に投与されていた。したがって、死亡に至った虚血性脳卒中は、被験者の背景（心房細動、抗凝固療法未実施、脳卒中のリスク因子）によるものであった。

SAB

重篤な有害事象: 急性虚血性脳卒中

Primary review: Dr. [redacted]

#治験同年 11 月 17 日、頭蓋内出血（右大脳基底核卒中）を有する9[redacted]歳男性被験者が試験に組み入れられた。被験者は、#治験前2年に診断された心房細動に対して抗凝固薬の治療を受けていた。既往歴は、高血圧、高脂血症、一過性虚血性脳卒中、冠動脈疾患、うっ血性心不全、及び心房細動であった。

#治験同年 11 月 17 日、被験者は右大脳基底核に頭蓋内出血を発現したが、本件は治療域を超える量のワルファリンの使用に起因していた被験者は治験薬を筋肉内注射及びビタミン K10 mg を静脈内投与された。抗凝固薬（ワルファリン）及びアスピリンは中止した。初期治療後、被験者はリハビリテーションを受けるため介護施設へ退院した。

#同年 12 月 29 日、理学療法時に右側脱力が突如発現した。ECG において心拍数がコントロールされている心房細動が認められた。初回頭部コンピュータ断層撮影（CT）においては出血のエビデンスは認められなかった。神経内科専門医は、心房細動及び駆出率 30%のうっ血性心不全の患者に生じた急性心原性脳卒中と診断した。この時点では、梗塞巣サイズ及び直近の頭蓋内出血から医学的判断により、組織プラスミノーゲン活性化因子（TPA）による治療は実施されなかった。#同年12 月 30 日、追跡調査の CT において、左中大脳動脈（左 MCA）の血栓による左頭頂側頭超皮質性急性梗塞が認められた。#同年 12 月 31 日、被験者はホスピスケアを受けるため介護施設に退院した。抗凝固薬は投与されなかった。#翌年 1 月 1 日被験者は死亡した。剖検は実施されず、死亡診断書は入手できなかった。

<u>安全性検討委員会（SAB）の見解：</u>

9[redacted]歳男性被験者が、頭蓋内出血のための抗凝固薬により惹起された凝固障害を速やかに是正する試験に組み入れられた。本症例は、血栓塞栓事象の評価のため SAB に報告された。また、本症例は CT により左 MCA の血栓を伴う左頭頂側頭部超皮質性急性梗塞であると判断された。本症例は虚血性脳血管発作（CVA）に分類された。CVA は治験薬とは関連なしと評価された。本事象は治験薬投与 42 日後に発現しており、時間的に治験薬との因果関係が考えられるタイミングではなかった。本事象は、心房細動及び駆出率の低下を伴ううっ血性心不全の既往歴、並

びにおそらく運動量の制限された状態にある高齢男性への抗凝固薬無投与であるという被験者の他の複数のリスク因子により十分に説明がついた。

SAB は、剖検報告書又は死亡報告書が入手不可能なため、カルテ及び治験担当医師の記録の確認から、死亡を有害事象であると判断した。被験者は、治験薬投与 45 日後かつ CVA から 3 日後に死亡した。死亡は CVA に関連があるだろうと考えられたが、治験薬とは関連なしと判断された。

2.7.6.11.1.2　被験者 002005

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]14641）：虚血性脳卒中

8[redacted] 歳女性（体重 55 kg、身長 150 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 2 月 6 日）。

既往歴は、下壁心筋梗塞及び右冠動脈の経皮的冠動脈形成（[redacted] 年）、デュアルチャンバー型植込み型除細動器挿入（[redacted] 年）、アミオダロン投与下で左眼失明に至った症候性徐脈・塞栓性脳血管発作（[redacted] 年以降失明継続）、右膝手術（[redacted] 年）、膀胱鏡検査（[redacted] 年）、帝王切開、慢性気管支炎、子宮摘出（[redacted] 年）であった。本事象発現時の併発症は、冠動脈疾患（[redacted] 年～）、高血圧、心房細動（[redacted] 年～）、高コレステロール血症、甲状腺機能低下症・甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎（[redacted] 年代～）、GERD、変性関節疾患、脊柱管狭窄症、肩・肘・上腕痛であった。併用薬は、レボチロキシン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、センナ、ジゴキシン、フルチカゾン・サルメテロール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、ガバペンチン、モルヒネ、フルチカゾン、アスコルビン酸、アトルバスタチンであった。抗凝固療法として、心房細動に対するワルファリン 4 mg QD の経口投与を #治験前11年に開始し、#治験同年 1月 28 日に中止した。

#治験同年 1 月28 日、ヘマトクリット値の 17%の減少（40%から 23%へ）及び低血圧を伴う目視不能の大量の後腹膜血腫のため BE1116（ロット番号[redacted]）1909 IU の IV 投与を受けた。#同年 1 月28 日にビタミン K 10 mg の IV 投与を 2 回受けた。登録時の PT-INR は未報告であった。

#同年 2 月5 日（Day 9［投与終了から発現まで 9 日間、初日を含む］）、右中大脳動脈に虚血性脳卒中が認められ、同日重篤と判断された（入院が必要となるもの、生命を脅かすもの、持続的又は重大な障害・機能不全に陥るもの）。本事象発現時、抗凝固療法は実施していなかった。#同年2 月 5 日に実施された CT 検査では、「出血性変化」の所見は認められなかった。#同年2 月5 日に実施された臨床検査では、PLT 270 $\times 10^3/mm^3$（基準値：150～400 $\times 10^3/mm^3$）、プロトロンビン時間 13.8 秒（基準値：10.3～13.2 秒）、PT-INR 1.2、aPTT 24.7 秒（基準値：21.0～33.0 秒）であった。#同年 2 月 6 日、入院した。治療として、十分な経過観察に続けてリハビリテーションを実施した。#同年 2 月 16 日、退院し、本事象から回復した（左側脱力の後

遺症あり）と判断された。左側脱力の詳細は、左同名性半盲、左半側無視、左顔面麻痺、左上腕運動強度 0/5、左下肢運動強度 2/5 と報告された。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の心房細動を報告した。

治験依頼者のコメント：

医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、要記載とした。

被験者には、年齢、輸血、心房細動を含む血栓塞栓症発現の複数のリスク因子があった。腹部出血のため、抗凝固薬（ワルファリン）の投与は再開していなかった。本事象は BE1116 投与後 8 日目に発現したが、BE1116 の投与直前に血栓が形成されていた可能性は否定できない。結果として、虚血性脳卒中の有害事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と考えられる。

SAB

重篤な有害事象: 虚血性脳卒中

Primary review: Dr. [redacted]

#治験同年1 月28 日、8[redacted] 歳女性被験者は、腹直筋鞘血腫、後腹膜出血、ヘマトクリット値の 17 ポイント低下、及び低血圧をきたし、試験に組み入れられた。被験者は、[redacted] 年に診断された脳卒中に対して抗凝固薬を投与された。既往歴は、重症冠動脈疾患（[redacted] 年）、右冠動脈に経皮冠動脈形成術を要した下壁心筋梗塞（[redacted] 年）、脳血管発作（[redacted] 年）、高血圧、高脂血、セント・ジュード社の人工弁、及び心房細動（[redacted] 年）であった。

#治験同年 1 月28 日、被験者は治験薬及びビタミン K10 mg を 2 回静脈内投与された。被験者は抗凝固薬及びアスピリンを中止した。被験者は、初期に血液動態的に不安定で、赤血球濃厚液パック 3 単位を投与された。被験者は、血行動態的に及び神経学的に安定し、#治験同年 2 月 2 日退院した。

#治験同年 2 月5 日、被験者は左顔面麻痺、左側筋力低下、及び虚血性脳卒中の診断を受け再入院した。頭部 CT により、右中大脳動脈（MCA）の虚血性脳血管発作（CVA）が認められたが、出血の所見は認められなかった。CT 血管造影により、MCA 及び右中大脳動脈に血栓が認められた。入院記録を確認したところ、入院期間中に被験者はアスピリン 81 mg を投与された可能性はあるが、ワルファリンは投与されていなかった。#同年 2 月 6 日、被験者は神経内科病棟に入院したが、出血の危険性を有するため組織プラスミノーゲン活性因子（TPA）製剤による治療は行わなかった。被験者の症状は緩徐に改善した。#同年 2 月 13 日、被験者は左側脱力の後遺症を伴い退院した。

安全性検討委員会（SAB）の見解：

8[redacted]歳女性被験者は、腹直筋鞘血腫及び後腹膜出血をきたし、抗凝固薬による凝固障害を速やかに是正する試験に組み入れられた。8 日後、被験者は左顔面麻痺及び左側脱力を発現した。本症例は、血栓塞栓症の評価のため SAB に報告された。本症例は、CT における記録（右 MCA の虚血性 CVA）及び CT 血管造影（右内頸動脈及び右 MCA の血栓）により血栓塞栓症と判断された。本症例は虚血性 CVA に分類された。

被験者は、年齢、輸血、セント・ジュード社の人工弁、及び心房細動を含む複数の血栓塞栓症の危険因子を有していた。腹腔内出血を有したため、ワルファリンの投与は再開しなかった。虚血性 CVA は治験薬との関連の可能性ありと判断された。内頸動脈血栓発現との時間的関連性について、右中大動脈の虚血性脳卒中の臨床事象は、右内頸動脈に遺残血栓を伴う血栓血管原生梗塞又は心原性梗塞であると考えられた。右 MCA の虚血性脳卒中の臨床事象は、右内頸動脈に遺残血栓を伴う血管原性塞栓又は心原性塞栓による梗塞であると考えられた。

2.7.6.11.1.3　被験者 002013

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]021384）：呼吸窮迫（悪化）（PT：呼吸窮迫）

9[redacted]歳女性（体重 55 kg、身長 170.18 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted]年 11 月 9 日）。

既往歴は、うっ血性心不全、COPD、高血圧、心房細動、肺高血圧症、食道狭窄、下痢、慢性咳嗽、失明、骨関節炎、胆石、膵炎、GERD、食道潰瘍、食道炎、食道拡張 6 回、高コレステロール血症、少量の心嚢液貯留、胆嚢切除、うつ病であった。最近の既往歴として、右下肢蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、血便排泄、下痢、嘔吐、充血した右眼、中等度の僧帽弁逆流、発熱、腹痛、低血圧が認められた。併用薬は、セフェピム、バンコマイシン塩酸塩、硫酸マグネシウム、オキシコドン、アセトアミノフェン、メトロニダゾール、0.9%塩化ナトリウム溶液であった。抗凝固療法として、心房細動（診断日不明）に対するワルファリン 2.5 mg/日の経口投与を受けていた（投与開始日不明～#治験同年 10 月 30 日）。

#治験同年 10 月 30 日 22:28、消化管出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）1925 IU の投与を受けた。投与は 22:45 に完了した。#同年10 月 30 日にビタミン K 0.5 mg の IV 投与を受け、#同年10 月31 にPRBC 330 mL の投与を受けた。#同年10 月30 日の治験薬投与後、PT-INR は 1.3（5.6 から）まで低下した。

#同年 10 月 31 日 15:30（Day 2）、呼吸窮迫（悪化）が発現し、#同年 11 月 7 日 19:00（Day 9［投与終了から発現まで 9 日間、初日を含む］）に重篤と判断された（入院期間の延長が必要となるもの及び持続的又は重大な障害・機能不全に陥るもの）。本事象発現時、抗凝固療法は実施していなかった（ワルファリンの投与は #同年 10 月 30 日に中止）。被験者は消化管出血のため#同年 10 月 30 日に本試験に登録された。登録時に断続的な呼吸困難が認められたが、肺は正常で、呼吸は安定していると思われた。救急部門に滞在中、呼吸困難が悪化した。#同年

10 月 31 日、入院した。入院時記録によると、ECG 検査で心房細動が認められ、心拍数は 98 bpm、軸及び間隔は正常で ST 部分の急性変化はみられなかった。#同年 10 月 31 日に実施された入院時胸部 X 線検査では、「前回の検査結果とある程度類似した両側の間質性陰影及び肺胞性陰影が認められ、異型肺炎、出血、頻度の高い非定型的な浮腫又は薬物毒性の可能性を示すと考えられた」。同日に実施された腹部及び骨盤部 CT 検査では、新たな少量の右側胸水が認められた。BNP の上昇がみられ、容量過負荷やうっ血性心不全の増悪が懸念されたが、これらの症状が断続的に発現していることが持続的問題であると報告された。本試験に登録される前に、非代償性心不全、COPD 増悪、肺炎の合併が原因と考えられる重度の息切れの問題が断続的に認められていた。#同年 10 月 31 日に実施された臨床検査の結果では、CO_2 19.9（低値）、BUN31（高値）であった。脱水（下痢による）及び血液量減少症（消化管出血による）は初めに管理する必要がある活動性の高い臨床的問題であるとの臨床判断に基づき、当初は利尿を実施しなかった。消化管出血がコントロールされた後、心不全の管理のため利尿を開始した。また、喘鳴が発現したため、サルブタモール噴霧薬を投与した。治験薬投与開始後 24 時間に広汎性の喘鳴が認められた。#同年 11 月 1 日、胸部 X 線検査の所見は「両側上部の両側性網状かつ非対称性肺胞性陰影は安定～わずかに増加。鑑別診断は非定型的な浮腫、感染症、薬物毒性、肺出血と考えられる。右胸水、変化なし。」であった。#同年11 月 3 日、胸部 X 線の再検査で「左肺の若干の改善と右肺全体の悪化を伴う両側のびまん性陰影の持続あり。非対称性肺水腫又は肺炎を示すと考えられる。変化のない左肺底部陰影は、胸水と無気肺の合併と考えられるが、肺炎や誤嚥を否定できない。両側胸水あり。」と結論付けられた。#同年 11 月 6 日、ワルファリン 1 mg/日の経口投与を再開した。#同年 11 月 7 日、SpO_2は安定していたが、両肺に喘鳴と低音性連続性ラ音が認められた。治験責任医師の報告によると、呼吸状態は増悪と寛解を繰り返した。診断は完全には確定していなかったが、非代償性心不全と、新たに肺炎（可能性）を合併した COPD の併発の可能性が高かった。#同年 11 月 7 日の夕方に急性呼吸窮迫が発現した。顕著な努力性呼吸がみられ、呼吸数は 32 であった。喘鳴及びラ音の肺音が聴取された。SpO_2 は鼻カニューレによる酸素 2 L 投与下で 90%まで低下した。吸引及びサルブタモール、イプラトロピウム、フロセミド、モルヒネの投与を受けた。また、治療として酸素投与、BiPAP、理学療法を受けた。#同年 11 月 7 日に実施された胸部 X 線検査で認められた重要な所見は、本試験の開始前（#同年 11 月 3 日）から認められていた両側間質性肺水腫の軽度改善のみであった。放射線検査報告書には肺底部無気肺を伴う少量の胸水が記載されており、左肺底部硬化の可能性を否定できなかった。#同年 11 月 8 日、ワルファリンの投与量を 3 mg/日経口投与へ増量した。治験責任医師は、呼吸の代償不全及び増悪と寛解を繰り返す呼吸機能障害（respiratory compromise）の結果、入院期間が延長したと報告した。#同年 11 月 10 日、退院した（1 回目の入院終了）。退院要約によると、入院中に COPD 増悪及びうっ血性心不全増悪に続発したと考えられる呼吸状態の悪化に加えて、心房細動の併発症が認められた。翌朝の#同年 11 月 11 日、呼吸窮迫を主訴として再度救急部門を受診し、再入院した。治験責任医師の報告によると、2 回目の入院は呼吸窮迫の持続のためであり、1 回目の有害事象が再発したのでは

なく、基礎疾患の呼吸障害の増悪が何度も発現したためであった。退院要約（#同年 11 月 15 日）によると、来院時に呼吸窮迫の持続、息切れ、喘鳴、白色の喀痰を伴う咳嗽が認められた。呼吸数は 24、室内気吸入下での SpO_2 は 88%であった。#同年 11 月 11 日に実施された臨床検査の重要な結果は、HCO_3 37.1、静脈血ガス 7.36/65/33（10 L 酸素投与下）、N 末端 BNP 9801 であった。心筋マーカーの結果は陰性、トロポニン T は 0.01 未満であった。#同年11 月 11 日に実施された胸部 X 線検査では、肺水腫（前回の検査結果からの著変なし）が認められ、少量の両側胸水に変化はなかった。同日の ECG 検査では、頻回心室応答を伴う心房細動が認められた。サルブタモール噴霧薬及びイプラトロピウム噴霧薬、フロセミド、レボフロキサシン、prednisone、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン外用剤の投与を受けた。有害事象の呼吸窮迫の転帰は #同年 11 月 15 日に「回復（後遺症あり［肺予備能の低下］）」と報告され、被験者は同日退院し、リハビリテーション施設へ移った。#同年12 月 6 日、重篤な有害事象 2 の肺炎（WAVES number : 20[redacted]021692）が発現した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の COPD 及びうっ血性心不全を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

重篤な有害事象 2（WAVES number : 20[redacted]021692）：肺炎

9[redacted] 歳女性（体重 55 kg、身長 170.18 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 11 月 9 日）。

既往歴は、うっ血性心不全、COPD、高血圧、心房細動、肺高血圧症、食道狭窄、下痢、慢性咳嗽、失明、骨関節炎、胆石、膵炎、GERD、食道潰瘍、食道炎、食道拡張 6 回、高コレステロール血症、少量の心嚢液貯留、胆嚢切除、うつ病、便失禁及び膀胱性尿失禁、軽度の低酸素症、左人工股関節全置換であった。最近の既往歴として、右下肢蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、血便排泄、下痢、嘔吐、充血した右眼、中等度の僧帽弁逆流、発熱、腹痛、低血圧、断続的な頻脈、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症が認められた。併用薬は、アスピリン、メトロニダゾール、サルブタモール、イプラトロピウム、ビタミン D、citalopram、リシノプリル、フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロール、硝酸イソソルビド、バンコマイシン、ミルタザピン、ナイスタチン、オメプラゾール、プラミペキソール、ラロキシフェン、シンバスタチン、センナ錠、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ラベタロール塩酸塩、レボフロキサシン、levosalbutamol、ジルチアゼム、オランザピン、オキシコドン、チ

オトロピウム臭化物、アセトアミノフェンであった。また、抗凝固療法として、心房細動（診断日不明）に対するワルファリンの投与を連日受けていた（投与開始日不明）。ワルファリンの投与量は #治験同年 11 月 14 日に 2.5 mg/日から 3 mg/日へ増量した。

#治験同年 10 月 30 日 22:28、消化管出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）1925 IU の投与を受けた。投与は 22:45 に完了した。#同年10 月 30 日にビタミン K 0.5 mg の IV 投与を受け、#同年 10 月 31 日に PRBC 330 mL の投与を受けた。#同年 10 月 30 日の治験薬投与後、PT-INR は 1.3（5.6 から）まで低下した。

#同年 11 月 7 日（有害事象発現日：#同年10 月 31 日）、重篤な有害事象 1 の呼吸窮迫（悪化）（WAVES number : 20[redacted]021384）が発現し、重篤な有害事象 2 の発現時点で回復していた。#同年 12 月 6 日 13:21（Day 38［投与終了から発現まで 38 日間、初日を含む］）、「肺炎」が発現し、同日重篤と判断された（入院が必要となるもの）。本事象発現時点で抗凝固療法を受けていた（ワルファリンの投与は #同年 12 月 8 日に中止。#同年 12 月 6 日の PT-INR は 2.9 であった。同日、被験者は呼吸が苦しくなり目が覚めた。咳嗽を伴う息切れ増加のため救急部門を受診した。息切れに伴う胸痛、動悸、起坐呼吸、発作性夜間呼吸困難、末梢性浮腫はなかった。発熱や悪寒もなかった。体温 98.4°F（36.9°C）、血圧 122/74、呼吸数 24 で、SpO_2 は室内気吸入下で 89%、酸素 4 L/分投与下で 92%であった。身体検査の結果、呼気終末延長、広汎性の喘鳴、ラ音が認められた。#同年12 月 6 日の救急部門の記録によると、検査で右肺底にヤギ声が認められた。同日、入院した。同日に実施された胸部 X 線検査では、肺炎と整合する右肺の硬化がみられた。#同年 12 月 6 日に実施された臨床検査の結果では、CO_2 29.1、BUN 28（高値）、クレアチニン 0.95、WBC 数 6.6、RBC 数 3.89（低値）、ヘモグロビン 11.5（低値）、ヘマトクリット 35.0（低値）、N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド 27030（高値）、CK-MB 陰性、トロポニン I 陰性、プロトロンビン時間 29.3（高値）、PTT 31.3、pCO_2 34（低値）であった。#同年 12 月 7 日に実施された臨床検査の結果では、CK アイソザイム 2.7（基準値：0.0～6.9）、トロポニン T 0.01 未満（基準値：0.03 未満）、CK 18（基準値：40～150）であった。院内感染肺炎及び非定型菌が認められたため、バンコマイシン（1000 mg）及びセフェピム（1000 mg）の投与を開始した。また、メトロニダゾール 500 mg を投与した。レジオネラ抗原検査の結果は陰性で、血液培養で増殖はみられなかった。#同年 12 月 8 日、胸部 X 線検査の結果、「右肺底の硬化は、前回検査結果と比較して右肺中央部から底部の多発性硬化の陰影及び程度の減少が認められ、誤嚥又は肺炎の軽快が示され、少量の右側胸水及び右肺容積減少が引き続き認められ、左外側肺底部の網状陰影に変化はなく、気胸はなかった」と結論付けられた。#同年 12 月 12 日、ワルファリン 3 mg/日の投与を再開した。同日退院し、転帰は #同年 12 月20 日に回復（後遺症なし）と報告された。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の肺炎、うっ血性心不全、COPD を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

2.7.6.11.1.4　被験者 003001

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]020110）：慢性胆嚢炎の増悪（PT：慢性胆嚢炎）

4[redacted]歳男性（体重 84 kg、身長 175 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted]年 4 月 17 日）。

既往歴は、L 型大血管転位（[redacted]年）、重度の心室中隔欠損症（[redacted]年）、中等度の僧帽弁逆流（[redacted]年）、肺動脈弁狭窄（[redacted]年）、卵円孔開存（[redacted]年）、心房細動（[redacted]年）、高血圧（[redacted]年）、うっ血性心不全（[redacted]年）、発作性心室性頻脈（時期不明）、心室性期外収縮（時期不明）、痛風（[redacted]年）、末梢性ニューロパチー（[redacted]年）、喘息（[redacted]年）、左前腕静脈炎（[redacted]年）、肝酵素上昇（[redacted]年）、脂肪肝（[redacted]年）、肝腫大（[redacted]年）、トロポニン増加（[redacted]年）、裂孔ヘルニア（[redacted]年）、痔核（[redacted]年）、線状胃炎（[redacted]年）、食道逆流（[redacted]年）、ループレコーダー植込み（[redacted]年）であった。被験者にはプロプラノロール及び充血除去薬（詳細不明）に対するアレルギーがあった。併用薬は、レボセチリジン、ロピニロール、エソメプラゾール、ロサルタン、ジゴキシン、コルヒチン、アロプリノール、トラセミド、メトプロロール、ロラゼパム、塩化カリウム、オマリズマブであった。抗凝固療法（ワルファリン 5 mg/日）は #治験同年 3 月 26 日に中止した。

#治験同年 3 月26 日、消化管出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）2050 IU の IV 投与を受けた。投与は 20:55 に完了した。

#同年 4 月14 日（Day 20）、有害事象の慢性胆嚢炎の増悪が発現し、入院のため #同年 4 月 17 日（Day 23［投与終了から発現まで 23 日間、初日を含む］）に重篤と判断された。#同年 4 月 17 日、右上腹部痛の悪化が 3 日間と嘔吐が 2 日間認められたため救急部門を受診した。同日入院した。胆道シンチグラフィー（ヒドロキシエチルイミノ二酢酸スキャン）（#同年 4 月 17 日）の結果、急性胆嚢炎を示唆する胆嚢管閉塞の所見は認められず、胆嚢における分布の描出遅延がみられ、慢性胆嚢炎が示唆された。また、中等度の胃腸逆流が認められた。胆嚢炎（慢性）と診断された。本事象発現時、抗凝固療法（#同年 3 月 31 日にワルファリン 5 mg/日の投与を再開）を実施していた。#同年 4 月 17 日の臨床検査の結果では、WBC 数 5.6 × $10^3/mm^3$（基準値：4.5～11.0 ×$10^3/mm^3$）、好中球高値（75%）、リンパ球低値（16%）、総ビリルビン 1.7 mg/dL（基準値：0.2～1.3 mg/dL）、AST 42 U/L（基準値：7～40 U/L）、ALT 52 U/L（基準値：7～40 U/L）、ALP 77 U/L（基準値：30～136 U/L）であった。#同年4 月 17 日に測定された心筋マーカーの重要な結果は、CK 正常（7:45：157 U/L 及び 12:10：122 U/L、基準値：30～170 U/L）、CK-MB 正常（7:45：2.4 ng/mL 及び 12:10：2.2 ng/mL、基準値：5 ng/mL 未満）、ト

ロポニン 1（0.07 ng/mL、基準値：0.04 ng/mL 未満）及びトロポニン 2（0.07 ng/mL、基準値：0.04 ng/mL 未満）のわずかな上昇であった。#同年 4 月 21 日、腹腔鏡下胆嚢切除及び術中胆管造影を受けた。新たな病態として胆嚢炎が確認されたが、術中に実施した組織学検査の結果から「慢性」の特性と報告された。投与中の上記の併用薬に加えて、入院中（#同年 4 月 17 日～#同年4月24日）に投与した薬剤は、ダルテパリン、sennosides・docusate sodium、simethicone、フェンタニル、オンダンセトロン、ジフェンヒドラミン、アスピリン、belladonna alkaloids・phenobarbital、リドカイン、水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム、ブメタニド、モルヒネ硫酸塩、acetaminophen・oxycodone であった。#同年 4 月 24 日、退院した。#同年 5 月12 日、被験者は完全に回復したと判断された。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として既存の慢性胆嚢炎を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

2.7.6.11.1.5　被験者 009002

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]020635）：難治性頭痛（PT：頭痛）

6[redacted] 歳女性（体重 104 kg、身長 165 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 8 月 26 日）。

既往歴は、高血圧、喘息、腹部大動脈瘤修復であった。本事象発現時の併発症は、モルヒネアレルギー（[redacted] 年 7 月 7 日）、胸痛（[redacted] 年 7 月 7 日～[redacted] 年 8 月 12 日）、メレナ（[redacted] 年 7 月 7 日～[redacted] 年 7 月 9 日）、側腹部血腫（[redacted] 年 7 月 5 日～[redacted] 年 8 月 12 日）、喀血（[redacted] 年 7 月 6 日～[redacted] 年 8 月 12 日）、左肩斑状出血（[redacted] 年 7 月 5 日～[redacted] 年 8 月 12 日）、左大腿斑状出血（[redacted] 年 7 月 5 日～[redacted] 年 8 月 12 日）、右上腕斑状出血（[redacted] 年 7 月 5 日～[redacted] 年 8 月 12 日）、小結節（[redacted] 年 7 月 7 日）であった。併用薬は、リシノプリル、ニフェジピン、triamterene・hydrochlorothiazide　であった。肺塞栓症（#治験前年に診断）のため抗凝固療法を受けていた。

#治験同年 7 月7 日、筋骨格出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）5000 IU の IV 投与を受けた。

#同年 8 月2 日（Day 27）、難治性頭痛が発現し、入院した #同年 8 月 12 日（Day 37［投与終了から発現まで 37 日間、初日を含む］）に重篤と判断された。本事象発現時、抗凝固療法は実施していなかった。頭痛は後頭部に認められ左側が顕著で、悪心・嘔吐及び頭部ふらふら

感を伴っていた。視覚の変化、羞明及び頚部硬直はなかった。#同年 8 月 8 日、1 回目の頭部CT検査が実施された。#同年8 月12 日、WBC 数は4.1 ×10^3/UμL（基準値：4.0～11.0 × 10^3/UμL）であった。#同年 8 月 13 日、赤血球沈降速度は 88 mm/h（基準値：0～25 mm/h）であった。#同年 8 月14 日、巨細胞性動脈炎が懸念されたため、試験的に高用量のメチルプレドニゾロンの投与を開始した。#同年 8 月 13 日の C-反応性蛋白は 14.7 mg/L（基準値：7.4 mg/L 未満）であった。#同年 8 月 13 日に実施された脳 MRI の結果は正常で、急性 ICH や急性梗塞はみられず、硬膜静脈洞は開存していた。#同年 8 月 13 日に実施された腰椎穿刺では、RBC 3、WBC 1、ブドウ糖 67、タンパク 27 であった。細胞学的検査の結果は陰性、初圧は 20（単位及び基準値未報告）であった。培養検査の結果は陰性であった。#同年 8 月 14 日に実施された胸部 X 線検査では、両肺底部の無気肺が報告された以外は、肺は正常であった。#同年 8 月 17 日、右側頭動脈の生検が実施された。手術報告書の記載によると、右側の頭痛と共に、右側後頭部頭皮に圧痛が認められた。生検結果では筋性動脈に局所的な石灰化がみられ、炎症はみられなかったと報告された。#同年 8 月 17 日に実施された WBC 数の再検査の結果、11.6 ×10^3/μL であった。#同年 8 月 18 日、赤血球沈降速度は 47 mm/h（基準値：0～26 mm/h）であった。入院中に視覚の変化はみられなかった。頭痛に対する対症療法を実施し、ステロイド薬の投与により中程度の改善がみられた。治療薬として、hydromorphone、prednisone、オンダンセトロン、oxycodone・acetaminophen、プロクロルペラジン、temazepam、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、スマトリプタン、メトクロプラミド、イブプロフェンが報告された。本事象の転帰は、#同年 8 月 20 日に安定と報告され、被験者は同日退院した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患（頭痛の特定の原因は特定されず）を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

2.7.6.11.1.6　被験者 011002

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]020243）：循環血液量減少（PT：末梢血管障害）

7[redacted] 歳男性（体重 101 kg、身長 173 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 5 月 18 日）。

既往歴は、うっ血性心不全、高血圧、COPD、肥大型心筋症、大動脈狭窄、末梢血管疾患、慢性腎機能不全、糖尿病、シンバスタチン、テトラサイクリン、サルファ薬、ペニシリン、シプロフロキサシン、インフルエンザウイルスワクチン、ナイアシン、硝酸塩、ランソプラゾー

ルに対するアレルギーであった。また、心房細動が現在認められ、洞不全症候群に対するペースメーカーを使用していた。併用薬は、リシノプリル、酸化マグネシウム、metolazone、モルヒネ、ニトログリセリン、ガバペンチン、gemfibrozil、フロセミド、ジルチアゼム、メトプロロールであった。抗凝固療法として、心房細動及びペースメーカーに対するワルファリン 5 mg/日の経口投与を開始し（投与開始日不明）、#治験同年 5 月 12 日（治験薬投与開始前）に中止した。

#治験同年 5 月12 日、肉眼的出血（血尿）のため BE1116（ロット番号[redacted]）3500 IU の IV 投与を受けた。投与は 9:00 に完了した。被験者は 5 日間認められた尿道分泌物及び出血を訴え、救急部門を受診した。1 回目の PT-INR は 5.4、ヘモグロビンは 8.2、治験薬投与前の血圧は116/56 であった。PRBC 1 単位の投与を受け、2 単位目の投与前の臨床検査の結果では、PT-INR 1.5、ヘモグロビン 8.9、血圧 138/56 であった。

#同年 5 月16 日 12:00（Day 5［投与終了から発現まで 5 日間、初日を含む］）、入院中に重度の低血圧が持続し、末梢血管障害が発現し、同日重篤と判断された（入院期間の延長が必要となるもの）。本事象発現時、抗凝固療法は実施していなかった。20:30 の PT-INR は 1.6 であった。12:00 頃、血圧は 85/32 で、症状はみられなかった。生理食塩液 500 mL のボーラス投与を開始した。血圧関連の薬剤は全て投与を保留した。18:00 頃、嗜眠と錯乱が顕著となった。血糖値は 140、バイタルサインは血圧 63/32、心拍数 70、呼吸数 18、鼻カニューレによる酸素投与下（流量未報告）での SpO_2 96%であった。生理食塩液の 2 回目のボーラス投与を開始し、安定化と管理のために ICU に移動した。収縮期血圧（動脈ライン）は 80 台～120 台（60 台の計測値もあり）、拡張期血圧は 40 台～60 台（20 台の計測値もあり）であった。精神状態の変化は改善し、血圧は正常化した。#同年 5 月 16 日に実施された臨床検査の結果では、ヘモグロビン 8.2、WBC 8.5、クレアチニン 1.4（高値、最大値 1.7）、D-ダイマー5.2、AST 809（高値）、ALT 358（高値）、ALP 67、総ビリルビン 1.7、トロポニン I 0.16（高値、最大値 0.42［多義的な範囲に含まれる値］）、pCO_2 68（高値）であった。急性冠動脈症候群の症状はみられず、ECG に変化はなかった。下肢ドップラー検査で異常が認められなかったことから、深部静脈血栓症は否定された。ICU に入室中、初めに IV 輸液、norepinephrine bitartrate の点滴、PRBC 1 単位の輸血により安定化した。低血圧のためストレス用量（stress-dose）のステロイド薬の投与を開始した。この間、救命救急チームと心臓専門医の連携による管理が行われた。敗血症の評価を実施し、培養検査の結果がいずれも陰性化するまで抗生物質を 2 日間試験的に投与した。心臓専門医は、トロポニン値の一過性の上昇は心筋虚血によるものではないと考え、他の併発症を考慮し、入院負荷試験を実施しないこととした。#同年5 月 17 日、AST 1001、ALT 344 であった。錯乱は同日回復したため、#同年 5 月 18 日に norepinephrine bitartrate の投与を中止した。収縮期血圧は 99～122、拡張期血圧は 35～45 の範囲内で推移した。血尿やその他の出血の再発はみられなかったため、ICU で凝固製剤を追加投与する必要なかった。緩やかな水分補給を 2 日間実施後、被験者の状態は安定し、#同年 5 月 18 日に完全に回復し、医療遠隔測定（medical telemetry）病棟へ移った。血圧関連の薬剤を徐々に開始し、いくつか調整した（ジルチアゼム及び metolazone の投与を中止し、リシノプリルの投与を #治験前3年 5 月 16 日に中断し、#治験同年 5 月 20

日に再開、カルベジロールの投与を #同年 5 月 19 日に開始し、ワルファリンの投与を #同年 5 月 20 日に再開した）。低血圧及び錯乱の再発はみられなかったため、#同年5 月 22 日に退院し、高度看護施設へ移った。退院要約によると、肝機能検査値の上昇は低血圧に続発したと考えられた。#同年5 月 21 日の臨床検査報告書では、AST 159 及び ALT 224 であった。報告によると、低血圧は利尿薬投与による循環血液量減少に関連していると考えられた。#同年 6 月 8 日（Day 28）、重篤な有害事象 2 の「呼吸不全」（WAVES number : 20[redacted]020361）が発現した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患のうっ血性心不全、血液量減少症と併用薬のフロセミドを報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

重篤な有害事象 2（WAVES number : 20[redacted]020361）: 呼吸不全

7[redacted] 歳男性（体重 101 kg、身長 173 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 6 月 16 日）。

既往歴は、心房細動、ペースメーカー、うっ血性心不全、高血圧、COPD、肥大型心筋症、大動脈狭窄、末梢血管疾患、慢性腎機能不全、糖尿病、シンバスタチン、テトラサイクリン、サルファ薬、ペニシリン、シプロフロキサシン、インフルエンザウイルスワクチン、ナイアシン、硝酸塩、ランソプラゾールに対するアレルギーであった。また、心房細動が現在認められ、洞不全症候群に対するペースメーカーを使用していた。併用薬は、リシノプリル、酸化マグネシウム、ヒトインスリン、ニトログリセリン、ガバペンチン、gemfibrozil、ジゴキシン、シンバスタチン、フロセミド、カルベジロール、ビタミン C、魚油・オメガ 3・ビタミンであった。抗凝固療法として、心房細動及びペースメーカーに対するワルファリン 5 mg/日の経口投与を開始し（投与開始日不明）、#治験同年 5月12日（治験薬投与開始前）に中止し、#治験同年 5月20日に再開し、#治験同年 6月12日に中止した。

#治験同年 5 月12 日、肉眼的出血（血尿）のため BE1116（ロット番号[redacted]）3500 IU の IV 投与を受けた。投与は 9:00 に完了した。1 回目の PT-INR は 5.4、ヘモグロビンは 8.2、治験薬投与前の血圧は 116/56 であった。#同年 5 月23 日、PT-INR は 1.7 であった。

#同年 5 月16 日、重篤な有害事象 1 の循環血液量減少（利尿薬の投与に続発）（WAVES number : 20[redacted]020243）が発現し、重篤な有害事象 2 が発現する前に #同年 5 月 18 日に回復した。#同年6 月 8 日 19:00（Day 28［投与終了から発現まで 28 日間、初日を含む］）、呼吸不

全」が発現し、同日重篤と判断された（死に至るもの、入院が必要となるもの、生命を脅かすもの）。本事象発現時、抗凝固療法を受けていた。#同年 6 月 8 日 6:10 の PT-INR は 2.2 であった。被験者には肺及び心臓関連の幅広い既往歴があり、酸素吸入に依存していた。#同年 6 月 8 日、理学療法実施後に息切れがみられるようになった。その後、ipratropium・salbutamol 噴霧薬の投与及びフロセミドの追加投与（80 mg IV 投与）を受けた。約 3 時間後、SpO_2 は 50 パーセンタイルであった。この結果が数回認められたため、看護施設から病院に搬送された。しかし、被験者は治療を拒否したため、看護施設に戻された。3 時間後、同じ症状がみられるようになり、#同年 6 月 9 日に病院に搬送された。救急部門で評価が行われたときの主訴は呼吸窮迫であった。被験者は同日入院した。部分的非再呼吸マスクを装着した状態でアシドーシスが認められた。ipratropium・salbutamol 噴霧薬及び静注用メチルプレドニゾロン 125 mg の投与を受けたが、挿管を拒否した。被験者は挿管及び心肺蘇生を実施しない旨を希望し、蘇生拒否の方針が決定された。その後、BiPAP 装置を着用し、COPD 増悪（呼吸窮迫の原因である可能性が高かった）の治療を受けた。#同年 6 月 9 日、臨床検査の結果では、CO_2 37 mmol/L（基準値：22～32 mmol/L）、CK-MB 5.3 ng/mL（基準値：0.1～4.0 ng/mL）、トロポニン I（定量）0.08 ng/mL（基準値：0.00～0.05 ng/mL）、動脈血ガス分析の結果では、pCO_2 114 mmHg（基準値：35～45 mmHg）、pO_2 142 mmHg（基準値：80～100 mmHg）、HCO_3 40.6 mmol/L（基準値：22～26 mmol/L）であった。BNP は 702 pg/mL（基準値：0～100 pg/mL）(#同年 5 月の前回測定値：650 pg/mL）であった。#同年 6 月 9 日に実施された胸部 X 線検査では、肺水腫の持続的な変化と共に胸水の消失が認められた。#同年 6 月 9 日及び #同年 6 月 10 日に実施された ECG 検査で異常所見が認められ、両日に右脚ブロック及び T 波異常（下側壁虚血を考慮）が認められた。更に、#同年 6 月9 日に心房細動と共に変行伝導を伴う期外収縮が認められた。#同年6 月 10 日の PT-INR は 4.9 であった。心臓専門医の評価の結果、心臓の問題は比較的安定していると考えられた。#同年 6 月 10 日、心臓専門医の報告によると、被験者の心臓の状態は慢性的であり、著しく改善する可能性は低く、COPD が原因である可能性が高い両側の喘鳴及び呼吸困難が認められた。#同年 6 月 11 日、被験者は BiPAP の終了を希望し、予後が極めて不良であったため、最終的に被験者、配偶者、主治医はホスピスケアへの移行を決定した。#同年 6 月12 日、被験者は退院し、院内ホスピスケアに移った。退院要約（要旨）は、慢性閉塞性肺疾患増悪であった。症状として息切れ、脱力、浮腫がみられた。被験者の状態は急速に悪化し、#同年 6 月 13 日に死亡した。剖検は実施されなかった。死亡診断書に記載された死因は冠動脈疾患、心筋症、COPD に関連する呼吸不全であった。治験責任医師は、本事象は COPD 増悪に関連する「呼吸不全」であることを確認した。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の冠動脈疾患、心筋症、COPD を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

SAB

重篤な有害事象: COPD 増悪に関連する呼吸不全［重篤な有害事象（SAE）用語は呼吸不全を確認後に更新された］

Primary review: Dr. [redacted]

#治験同年 5 月 12 日、肉眼的出血（血尿）を呈する 7[redacted] 歳男性被験者が試験に組み入れられた。被験者は、心房細動に対して抗凝固薬が投与されていた。既往歴は、心房細動、うっ血性心不全（CHF）、ペースメーカー、高血圧、肥大型心筋症、大動脈狭窄、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、末梢血管障害、慢性腎不全、及び糖尿病であった。

#同年 5 月12 日、血尿に対して治験薬が投与された。本入院についての詳細は不明である。

#同年 6 月8 日、被験者は、理学的療法後に息切れを発現し、デュオネブ及びソル・メドロールによる治療を実施したにも関わらず酸素飽和度が 50%に低下した。被験者は病院に搬送（入院は拒否された）され、COPD に関連した呼吸不全は重篤な有害事象であると考えられた。被験者は、本事象が発現した時点から#同年6 月12日まで抗凝固薬による治療を受けていた。

#同年 6 月9 日、被験者は症状を再発し、入院した。胸部 X 線検査（CXR)により、肺浮腫及び治癒した胸水が認められた。心電図（ECG）により、右脚ブロック、T 波異常（下側壁虚血と考えられる）、及び早期伝導複合体異常を伴う心房細動が認められた。循環器専門医は、慢性心疾患は改善不可能だが、COPD 治療により喘鳴及び呼吸困難感は改善するかもしれないと判断した。被験者は、部分的非再呼吸マスクを装着した治療中にアシドーシスを発現した。被験者は気管内挿管を拒否し、ホスピスに移った。#同年 6 月 12 日、被験者はホスピスケアを受け退院した。#同年 6 月 13 日、被験者は死亡した。死亡診断書によると、死因は呼吸不全及び基礎疾患の冠動脈疾患／心筋症、及び COPD であった。

安全性検討委員会（SAB）の見解：

本症例は死亡の評価のため SAB に報告された。7[redacted] 歳男性被験者は、血尿のため治験薬を投与された。治験薬投与 22 日後、被験者はホスピスケアを受け死亡した。本死亡症例は死亡診断書により確認され、死因は呼吸不全及び基礎疾患の冠動脈疾患／心筋症、及び COPD であった。

本被験者は重篤な心疾患の既往歴、COPD、及びうっ血性心不全を呈し、ワルファリン治療継続中の治験薬投与 26～30 日後に呼吸困難と酸素飽和度低下を発現した。治療を行ったが症状が再発し、被験者は積極的治療を拒否した。被験者はワルファリン治療による治療中であり本症状に対する他のもっともらしい病因を有したことから、担当医師は肺塞栓症については疑わず、肺塞栓症又は他の血栓症が病因ではないと考えられた。本症状及び検査（CXR を含む）に基づくと、死因は COPD 及び心不全に続くものであり、治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.11.1.7　被験者 013003

有害事象（WAVES number：20[redacted]14253）：ICH 量の増加（PT：頭蓋内出血）

8[redacted] 歳女性（体重 54 kg、身長 175 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）（初回報告書受領日：[redacted] 年 10 月 27 日）に組み入れられた。

既往歴は、うっ血性心不全及び COPD であった。[redacted] 年 10 月 26 日、立位から転倒し、救急部門へ搬送された。到着時、被験者は意識清明と報告され、ICH と診断された。出血は #治験同年 10 月 26 日 11:00 に発現したと報告された。#治験同年 10 月26 日 14:10 に実施された 1 回目の頭部 CT 検査で最大厚 10～11 mm の右半球硬膜下血腫（両側くも膜下出血及び前頭部挫傷を伴う）が確認された。このため、右側から左側へ約 4 mm の正中線偏位が認められた。抗凝固療法は、ワルファリン 5 mg/日を実施していた。

#治験同年 10 月 26 日 15:25、ICH のため BE1116（ロット番号 [redacted]）2725 IU の IV 投与を受けた。登録時の PT-INR は 8.0、治験薬投与後 1 時間の PT-INR は 1.47 であった。

#同年 10 月 26 日 17:05（Day 1［投与終了から発現まで 100 分］）、ICH の拡大と診断され、同日重篤と判断された（死に至るもの、生命を脅かすもの、入院期間の延長が必要となるもの、持続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの）。診断は、2 回目の頭部 CT 検査に基づき行われた。2 回目の CT 検査（#同年 10 月 26 日 17:05 に実施）では、右側硬膜下血腫の悪化が認められた。実質内出血の変化なし、くも膜下出血の著変なしと報告された。また、左側頭葉下部の新たな血液貯留は実質性であるか、くも膜下出血の著明な悪化を示す可能性があった。著明な圧排効果と右側から左側への正中線偏位が認められた。その後、神経学的悪化により迅速気管挿管を行い、プロポフォールを IV 投与した。外科的介入に備えて #同年 10 月26 日に血漿（投与量不明）を IV 投与した。#同年 10 月 27 日、被験者の家族は外科的介入を実施しないことを決定し、治療を取り下げた。#同年 10 月 28 日、被験者は死亡した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

SAB

重篤な有害事象: 虚血のサイズ増大

Primary review: Dr. [redacted]

[redacted]年 10 月 26 日、8[redacted]歳女性被験者が転倒後に頭蓋内出血を呈し、試験に組み入れられた。被験者は抗凝固薬（ワルファリン）を投与されており、PT-INR は 8 であった。既往歴は、うっ血性心不全及び慢性閉塞性肺疾患であった。

#同年 10 月 26 日 14:10、初回頭部 CT スキャンにより、右半球硬膜下血腫、両側性くも膜下出血、及び左側頭葉下部の脳挫傷 が認められた。15:25、治験薬が投与された。ビタミン K10 mg を 12 時間ごとに静脈内投与し、10 mg を皮下注 1 回、10 mg を再度静脈内投与した。17:05（投与後）に CT スキャン再検査を実施したところ、左側頭葉に新規又は密度悪化を伴う圧迫所見を伴う右硬膜下血腫の増大が認められた。神経学的状態低下は増悪し、被験者は挿管を受けた。#同年 10 月 27 日、被験者はビタミン K を追加投与された。最終的に、家族は外科手術を選択せず治療は中止された。#同年 10 月 28 日、被験者は死亡した。

安全性検討委員会（SAB）の見解：

8[redacted]歳女性被験者が、転倒後の頭蓋内出血のための抗凝固薬により惹起された凝固障害を速やかに是正するための試験に組み入れられた。本症例は死亡の評価のため SAB に報告された。治験担当医師の記録により死亡が確認された。死亡診断書は入手できなかった。記録は限定的であるが、本死因は、治験薬投与前に発現した頭蓋内出血によると考えられ、治験薬及びビタミン K 投与後に進行したと考えられた。治験薬投与 2 日後の死亡は治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.11.1.8　被験者 013008

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]14786）：脱水

8[redacted]歳男性（体重 84.9 kg、身長 175 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）（初回報告書受領日：[redacted]年 3 月 12 日）に組み入れられた。

既往歴は、心筋梗塞、冠動脈疾患、経皮的冠動脈形成、心臓ステント留置、ネイティブ冠動脈の粥状動脈硬化症、高血圧、心房細動、第 4～第 5 腰椎椎弓切除、心臓除細動、腎機能不全、GERD、肩回旋筋腱板不全断裂、裂孔ヘルニア、虫垂切除、両眼のレンズ移植を伴う白内障、左肘腫瘍切除、皮膚癌切除、アルコール乱用、胆嚢切除、高脂血症、前立腺の肥大、貧血であった。併用薬は、メトプロロール、カルシウム・ビタミン D、塩化カリウム、フロセミド、ポリエチレングリコール、イオパミドール、複合ビタミン剤、エソメプラゾール、クエン酸カルシウム、タムスロシン、ロスバスタチン、キナプリル塩酸塩、pantoprazole、ビタミン B1、葉酸、アセトアミノフェン、hydrocodone・acetaminophen、ジフェンヒドラミン、インスリンアスパルト、バシトラシン、オンダンセトロン、ビサコジル、水酸化マグネシウムであった。抗凝

固療法として、心房細動（#治験前9年に診断）に対するワルファリン 5 mg 週 2 日の投与を受けていた（#治験同年 2 月 5 日に中止）。#治験同年 2 月 5 日、自動車事故に遭い、左鎖骨骨折、肋骨複雑骨折、寛骨臼骨折を伴う右大腿骨脱臼、肺挫傷、軽度の無気肺、胸椎中部変性変化、胸部大動脈及び大血管のアテローム硬化性石灰化、心拡大、左肝葉浸潤、高血糖、急性重篤出血を伴う頭部外傷が確認された。頭部損傷は右前頭葉の点状実質内出血を来した。#同年 2 月 5 日の血圧は 92/48（13:35）及び81/57（13:45）であった。#同年 2 月 10 日、右股関節部の内固定による観血的整復を受けた。#同年 2 月 12 日、リハビリテーション施設へ移った。

#治験同年 2 月5 日、急性重篤出血（外傷が右前頭葉の点状実質内出血を来した）のため BE1116（ロット番号 [redacted]）1875 IU の投与を受けた。投与は 14:45 に完了した。ワルファリンの投与は同日中止した。ビタミン K 10 mg（#同年 2 月 5 日）、PRBC（#同年 2 月 5 日、#同年 2 月 9 日、#同年 2 月 10 日）、PLT（#同年 2 月 9 日）の投与を受けた。#同年 3 月 7 日、頭部外傷は回復したと判断された。

#同年2 月17 日、重篤な有害事象2の深部静脈血栓症（右下肢）（WAVES number : 20[redacted]14779）が発現し、#同年 2 月 18 日に後遺症（左下肢浮腫）があるも回復したと判断された。#同年 2 月 19 日（Day 15［投与終了から発現まで 15 日間、初日を含む］）、手術（右下肢下大静脈フィルター留置のため）及び深部静脈血栓症（右下肢）のために退院した翌日、重篤な有害事象 1 の脱水が発現し、同日重篤と判断された（入院が必要となるもの及び医学的に重要なもの）。低血糖、低体温、脱力がみられ、血圧 91/63、脈拍数 69、体温 91.1°F（32.8°C）であった。#同年 2 月 19 日 14:10 に被験者はリハビリテーション病院から治験実施医療機関に再入院した。#同年 2 月19 日に実施された臨床検査の結果では、WBC 数 11.7、RBC 数 3.48、ヘモグロビン 11.0、ヘマトクリット 34.3、MCV 98.6、MCH 31.6、RDW 15.6、グルコース 203（高値）、BUN 45（高値）、クレアチニン 1.7（高値）、カリウム 5.8（高値）であった。治験責任医師によると、被験者がリハビリテーション病院から治験実施医療機関に到着するまでに血圧は正常化し、記録されたバイタルサイン測定値にはいずれも低血圧は認められなかった（収縮期 118）。治療として、入院、バンコマイシン 1 g 及びセフトリアキソン 1 g の継続による抗生物質投与（両薬剤は入院前に投与を開始）、IV 輸液、心房細動のコントロールが行われた。0.9%塩化ナトリウム（1 L）に続けて、夜間をとおして IV 輸液 100 mL/時間を受けた。また、#同年 2 月19 日にポリスチレンスルホン酸ナトリウム 15 mg、ジゴキシン 500 µg、グルコン酸カルシウム 1000 mg の投与を受けた。#同年 2 月 20 日、グルコン酸カルシウムの投与を中止した。被験者は輸液を継続するため ICU に移った。退院要約によると、IV 輸液により血圧が改善し、夜間に低血圧が再び発現することはなかった。また、治験責任医師によると、血液、尿、末梢挿入中心静脈カテーテル検体の培養検査では、病原菌の増殖はみられなかった。また、入院時に抑うつ気分を伴う適応障害（発現日：#同年 2 月 19 日）が認められた。治験責任医師は本事象を脱水として報告し、退院した #同年 2 月 19 日に被験者は完全に回復したと判断した。その後、#同年 3 月 6 日に重篤な有害事象 3 の広範囲深部静脈血栓症（左下肢）が発現し、#同年 3 月 7 日に回復したと判断された。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因としてその他の原因の脱水を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

重篤な有害事象 2（WAVES number：20[redacted]14779）：深部静脈血栓症（右下肢）（PT：深部静脈血栓症）

8[redacted]歳男性（体重 84.9 kg、身長 175 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）（初回報告書受領日：[redacted]年 3 月 12 日）に組み入れられた。

既往歴は、心筋梗塞、冠動脈疾患、経皮的冠動脈形成、心臓ステント留置、ネイティブ冠動脈の粥状動脈硬化症、高血圧、心房細動、第 4～第 5 腰椎椎弓切除、心臓除細動、腎機能不全、GERD、肩回旋筋腱板不全断裂、裂孔ヘルニア、虫垂切除、両眼のレンズ移植を伴う白内障、左肘腫瘍切除、皮膚癌切除、アルコール乱用、胆嚢切除、高脂血症、前立腺の肥大、貧血であった。併用薬は、メトプロロール、カルシウム・ビタミン D、塩化カリウム、フロセミド、ポリエチレングリコール、イオパミドール、複合ビタミン剤、エソメプラゾール、クエン酸カルシウム、タムスロシン、ロスバスタチン、キナプリル塩酸塩、pantoprazole、ビタミン B1、葉酸、アセトアミノフェン、hydrocodone・acetaminophen、ジフェンヒドラミン、インスリンアスパルト、バシトラシン、オンダンセトロン、ビサコジル、水酸化マグネシウムであった。抗凝固療法として、心房細動（#治験前9年に診断）に対するワルファリン 5 mg 週 2 日の投与を受けていた（#治験同年 2 月 5 日に中止）。#治験同年 2 月 5 日、自動車事故に遭い、左鎖骨骨折、肋骨複雑骨折、寛骨臼骨折を伴う右大腿骨脱臼、肺挫傷、軽度の無気肺、胸椎中部変性変化、胸部大動脈及び大血管のアテローム硬化性石灰化、心拡大、左肝葉浸潤、高血糖、急性重篤出血を伴う頭部外傷が確認された。頭部損傷は右前頭葉の点状実質内出血を来した。#治験同年 2 月 5 日の血圧は 92/48（13:35）及び 81/57（13:45）であった。#治験同年 2 月 10 日、右股関節部の内固定による観血的整復を受けた。#治験同年 2 月 12 日、リハビリテーション施設へ移った。

#治験同年 2 月 5 日、急性重篤出血（外傷が右前頭葉の点状実質内出血を来した）のため BE1116（ロット番号[redacted]）1875 IU の投与を受けた。投与は 14:45 に完了した。ワルファリンの投与は同日中止した。ビタミン K 10 mg（#同年 2 月 5 日）、PRBC（#同年 2 月 5 日、#同年 2 月 9 日、#同年 2 月 10 日）、PLT（#同年 2 月 9 日）の投与を受けた。#同年 3 月 7 日、頭部外傷は回復したと判断された。

#同年 2 月17 日（Day 13［投与終了から発現まで 13 日間、初日を含む］）、深部静脈血栓症（右下肢）が発現し、同日重篤と判断された（入院が必要となるもの及び医学的に重要なもの）。抗凝固療法は頭部外傷のため再開していなかったため、本事象発現時点で抗凝固療法は実施していなかった。#同年2 月 17 日にリハビリテーション病院で実施されたドップラー超音波検査で右下肢深部静脈血栓症が確認された。同日に実施された頭部 CT 検査では前回の #同年 2 月 10 日の結果からの著しい変化はみられなかった。報告書によると、右前頭葉皮質下白質部にいくつかの小さな出血性挫傷及び小さな両側側頭葉ヒグローマが認められた。#同年 2 月 17 日に実施された臨床検査の結果では、グルコース 118（高値）、BUN 33（高値）、クレアチニン 1.3（高値）であった。#同年 2 月 18 日、入院した。被験者は #同年 2 月 5 日の骨盤部外傷及び脱臼により深部静脈血栓症を発症するリスクが高まっていると主治医は判断した。#同年 2 月 18 日に実施された臨床検査の結果では、RBC 数 3.59、ヘモグロビン 11.4、ヘマトクリット 34.8、MCV 96.9、MCH 31.8、RDW 15.1、好中球（自動測定）82.4 であった。下大静脈フィルターは、右下肢に問題なく留置された。

#同年 2 月18 日、被験者は後遺症（左下肢浮腫）があるも本事象から回復し、退院した。同日、リハビリテーション病院に戻った。その後、#同年 2 月 19 日に重篤な有害事象 1 の脱水（WAVES number : 20[redacted]14786）が発現し、#同年 3 月 6 日に重篤な有害事象 3 の広範囲深部静脈血栓症（左下肢）（WAVES number : 20[redacted]14788）が発現し、それぞれ #同年 2 月 20 日及び #同年 3 月7 日に回復したと判断された。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断した。治験責任医師は別の原因としてその他の原因の不動及び深部静脈血栓症予防の欠如を報告した。

治験依頼者のコメント：

医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断し、要記載とした。

被験者は#治験同年 2 月 5 日に自動車事故で ICH を伴う頭部外傷を含む複数の損傷を負った。深部静脈血栓症の有害事象は Day 13（投与終了から発現まで 13 日間、初日を含む）に発現したが、血栓が事前に形成された後に臨床症状が出現した可能性がある。本事象は複数の損傷による不動と抗凝固療法の欠如が主な原因である可能性が最も高い。しかしながら、BE1116 の投与が本事象に寄与した可能性は否定できない。

重篤な有害事象 3（WAVES number：20[redacted]14788）：広範囲深部静脈血栓症（左下肢）（PT：深部静脈血栓症）

8[redacted] 歳男性（体重 84.9 kg、身長 175 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿

との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）（初回報告書受領日：[redacted]年 3 月 12 日）に組み入れられた。

既往歴は、心筋梗塞、冠動脈疾患、経皮的冠動脈形成、心臓ステント留置、ネイティブ冠動脈の粥状動脈硬化症、高血圧、心房細動、第 4～第 5 腰椎椎弓切除、心臓除細動、腎機能不全、GERD、肩回旋筋腱板不全断裂、裂孔ヘルニア、虫垂切除、両眼のレンズ移植を伴う白内障、左肘腫瘍切除、皮膚癌切除、アルコール乱用、胆嚢切除、高脂血症、前立腺の肥大、貧血であった。併用薬は、メトプロロール、カルシウム・ビタミン D、塩化カリウム、フロセミド、複合ビタミン剤、エソメプラゾール、クエン酸カルシウム、タムスロシン、ロスバスタチン、キナプリル塩酸塩、pantoprazole、ビタミン B1、葉酸、アセトアミノフェン、hydrocodone・acetaminophen、ジフェンヒドラミン、インスリンアスパルト、bacitracin、オンダンセトロン、ビサコジル、水酸化マグネシウムであった。抗凝固療法として、心房細動（#治験前9年に診断）に対するワルファリン 5 mg 週 2 日の経口投与を受けていた（#治験同年 2 月 5 日に中止）。#治験同年 2 月 5 日、自動車事故に遭い、左鎖骨骨折、肋骨複雑骨折、寛骨臼骨折を伴う右大腿骨脱臼、肺挫傷、軽度の無気肺、胸椎中部変性変化、胸部大動脈及び大血管のアテローム硬化性石灰化、心拡大、左肝葉浸潤、高血糖、急性重篤出血を伴う頭部外傷が確認された。頭部損傷は右前頭葉の点状実質内出血を来した。#治験同年 2 月 5 日の血圧は 92/48（13:35）及び 81/57（13:45）であった。#治験同年 2 月 10 日、右股関節部の内固定による観血的整復を受けた。#治験同年 2 月 12 日、リハビリテーション施設へ移った。

#治験同年 2 月5 日、急性重篤出血（外傷が右前頭葉の点状実質内出血を来した）のため BE1116（ロット番号[redacted]）1875 IU の投与を受けた。投与は 14:45 に完了した。ワルファリンの投与は同日中止した。ビタミン K 10 mg（#同年 2 月 5 日 12:15）、PRBC（#同年 2 月 5 日、#同年 2 月9 日、#同年 2 月 10 日）、PLT（#同年 2 月 5 日）の投与を受けた。#同年 2 月 7 日、頭部外傷は回復したと判断された。

#同年2 月17 日、重篤な有害事象2の深部静脈血栓症（右下肢）（WAVES number : 20[redacted]14779）が発現し、重篤と判断され、#同年 2 月 18 日に回復した（後遺症［左下肢浮腫］あり）。また、#同年 2 月19 日に重篤な有害事象 1 の脱水（WAVES number : 20[redacted]14786）が発現し、更なる回復のため病院からリハビリテーション施設へ移った。#同年 2 月 20 日に回復したと判断された。#同年 2 月 21 日、退院の翌日に左下肢深部静脈血栓症及び右下肢下大静脈フィルターの閉塞と診断された。治験責任医師の報告によると、#同年 3 月 6 日（Day 30［投与終了から発現まで 30 日間、初日を含む］）、広範囲深部静脈血栓症（左下肢）が発現し、入院が必要となったため同日に治験責任医師によって重篤と判断された（#同年 3 月 7 日に入院、その他の重篤基準の報告なし）。本事象発現時点で抗凝固療法は実施していなかった。下大静脈フィルターは右下肢深部静脈血栓症が発現した後、#同年 2 月 18 日に留置された。左下肢浮腫は悪化し続けた。被験者は下大静脈フィルターの真下にかけての広範囲左下肢深部静脈血栓症と診断された。広範囲にわたって腫脹及び疼痛がみられた。#同年 3 月 6 日に実施された臨床検査の結果では、RBC 数 2.96（低値）、ヘモグロビン 9.1（低値）、ヘマトクリット 28.5（低値）、MCV 96.3

（高値）、RDW 14.9（高値）であった。#同年3 月 6 日に実施された胸部・腹部・骨盤部 CT 検査では、腎臓下下大静脈の部分的な血栓症及び両側腸骨大腿骨静脈の血栓症に加えて、右骨盤側壁に少量の血腫を伴う骨折が認められた。#同年 3 月 7 日、被験者は入院した。治療として左下肢の機械的血栓除去及び下大静脈フィルターの洗浄のほか、抗凝固療法が実施された。同日に実施された臨床検査の結果では、RBC 数 3.45（低値）、ヘモグロビン 10.7（低値）、ヘマトクリット 33.4（低値）、MCV 96.8（高値）、RDW 15.1（高値）、好中球（自動測定）82.4、リンパ球（自動測定）9.0、アルブミン 2.3（低値）、血清総タンパク 6.0（低値）、ALP 188（高値）であった。治験実施医療機関によると、ヘパリン 1000 単位及び 3000 単位を #同年 3 月 7 日に IV 投与し、#同年 3 月 8 日にヘパリン 25000 単位の IV 投与（スライディングスケール）を開始した。ワルファリン4 mgの経口投与及びエノキサパリン80 mg 12時間ごとの皮下投与を#同年 3 月 9 日に開始した。エノキサパリンの投与は #同年 3 月 15 日に中止した。また、エスゾピクロン 3 mg 及び acetaminophen・propoxyphene 頓用を投与した。#同年3 月 7 日の静脈造影検査報告書によると、原因となっている狭窄や狭小を除去するため総腸骨静脈、外腸骨静脈、総大腿静脈の血管形成が実施された。被験者は #同年 3 月 7 日に完全に回復したと判断され、#同年 3 月16 日に退院した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として不動及び深部静脈血栓症予防の欠如を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断し、要記載とした。
被験者は #治験同年 2 月 5 日に自動車事故で ICH を伴う頭部外傷を含む複数の損傷を負った。深部静脈血栓症の有害事象は Day 17（投与終了から発現まで 13 日間、初日を含む）に発現したが、血栓が事前に形成された後に臨床症状が出現した可能性がある。本事象は複数の損傷による不動と抗凝固療法の欠如が主な原因である可能性が最も高い。しかしながら、BE1116 の投与が本事象に寄与した可能性は否定できない。

SAB
重篤な有害事象: 右足深部静脈血栓
Primary review: Dr. [redacted]
#治験同年 2 月5 日、8[redacted] 歳男性被験者は自動車事故による外傷による頭蓋内出血を呈し、試験に組み入れられた。被験者は #治験前9年に心房細動と診断され、抗凝固薬を投与されていた。
既往歴は、心筋梗塞（[redacted] 年）、高血圧、腎機能不全、冠動脈疾患（[redacted] 年）、及び貧血（[redacted] 年）であった。

#治験同年 2 月5 日、被験者は自動車事故により、左鎖骨骨折、肋骨複雑骨折、寛骨臼骨折を伴う右大腿骨脱臼､及び頭蓋内出血を伴う頭部外傷を含む外傷を呈した｡ワルファリンを中止し、ビタミン K10 mg、治験薬、及び赤血球濃厚液パックを投与された。#同年 2 月 9 日、被験者は赤血球濃厚液パック及び血小板が投与された。#同年2 月 10 日、被験者は赤血球濃厚液パックが投与された。#治験前2年 2 月 17 日、広範な右深部静脈血栓が認められた。ドップラー超音波により、左下肢深部静脈からふくらはぎの静脈にかけた長い血餅の断片が認められた。頭部 CT スキャンにおいて、頭蓋内出血の変化は認められなかった。#治験同年 2 月 18 日、下大静脈フィルターを設置した。下大静脈撮影は正常であった。被験者は同日、リハビリテーション施設に退院した。抗凝固薬は投与されなかった。

#同年 2 月19 日、被験者は低血圧及び脱水の治療を受けた。#同年 2 月 21 日、被験者は左足深部静脈血栓及び右足下大静脈フィルター閉塞と診断された。#同年 3 月 6 日、被験者は下大静脈に及ぶ広範な左下肢深部静脈血栓と診断された（脚の腫脹及び疼痛)。CT により、腎下下大動脈に部分的な血栓症及び両側腸骨大腿静脈の血栓症に加えて、右骨盤側壁に骨折が認められた。#同年 3 月 7 日、静脈撮影法において、左上ふくらはぎから下大静脈にかけた広範囲下肢深部静脈血栓症が認められた。左下肢の機械的血栓除去術及び下行静脈フィルターを設置し、血管形成術を実施した（総腸骨、外側腸骨、及び総大腿静脈)。抗凝固薬治療を開始した。#同年 3 月16 日、被験者は退院し回復した。

<u>安全性検討委員会（SAB）の見解：</u>

8[redacted]歳男性被験者は、自動車事故後に複雑骨折を呈し、頭蓋内出血のため抗凝固薬の速やかな是正をするための試験に組み入れられた。本症例は深部静脈血栓である 2 件の血栓塞栓症の評価のため SAB に報告された。

1 件目は、ドップラー超音波の記録により血栓塞栓症であることが確認された。本件は、近位管及び遠位管（大腿部及びふくらはぎ）の双方に血管に罹患した右足の深部静脈血栓に分類された。本被験者は、高齢、活動量低下、輸血、複雑骨折（股関節及び大腿部位)、及び頭部外傷等、静脈血栓塞栓症発現に寄与する複数の危険因子を有していた。

頭部外傷のため、試験期間中に抗凝固薬は投与されなかった。深部静脈血栓は治験薬投与 12 日後に診断されたが、血栓はより早期に発現した可能性がある。治験薬との時間的関連性は否定できず、右足の深部静脈血栓は治験薬と関連あるかもしれないと判断された。

2 件目の事象は、静脈造影により血栓塞栓症であると確認された。本件は、近位血管及び遠位血管（下大静脈からふくらはぎ静脈）に罹患した左足深部静脈血栓症に分類された。治験薬と 2 件目の事象との時間的関連性を示唆するには長期（16 日）であると考えられたが、1 件目の深部静脈血栓症（治験薬との関連の可能性ありと評価された）が 2 件目の深部静脈血栓症の危険の可能性を上昇させた可能性があるため、本件は治験薬と関連あるかもしれないと判断された。（本件は、1 件目の深部静脈血栓症の後続として判断され、独立した別の 2 件目の事象ではないと判断された。）被験者は、2 件目の深部静脈血栓症の診断直前に、深部静脈血栓症の起因の可能性がある脱水及び低血圧を呈していた。

New England Journal of Medicine に掲載された 716 名の患者が地域の外傷センターに入院した試験では、顔面、胸部、又は腹部に重度疾患をきたす患者の 50%、頭部重傷障害をきたす患者の 54%、下肢整形外科創傷をきたす患者の 69%が深部静脈血栓症であった。

多変量解析において、高齢、輸血、外科手術、大腿骨及び脛骨の骨折、及び骨髄損傷の 5 件の危険因子が同定され、これらの内いくつかが本被験者に認められた。

2.7.6.11.1.9　被験者 013013

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]021782）：食道胃接合部腺癌（PT：食道腺癌）

7[redacted] 歳男性（体重 134 kg、身長 175.3 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 12 月 17 日）。

既往歴は、糖尿病（[redacted] 年）、高血圧（[redacted] 年）、心雑音（発症日不明）、心房細動、慢性腎不全（[redacted] 年）、コレステロール高値（[redacted] 年）、腎癌（[redacted] 年）、うつ病（[redacted] 年）、慢性結腸ポリープ（発症日不明）、貧血（発症日不明）、両下肢圧痕浮腫 2+（発症日不明）、消化性潰瘍疾患（発症日不明）、右腎摘除（[redacted] 年）、右下肢斑状出血（発症日不明）、咽頭紅斑（発症日不明）、関節炎（発症日不明）であった。また、最近の既往歴として、急性消化管出血（[redacted] 年 9 月 8 日～[redacted] 年 9 月 20 日）、メレナ（[redacted] 年 9 月 8 日～[redacted] 年 9 月 19 日）、浮動性めまい（[redacted] 年 9 月 18 日）が認められた。併用薬は、リシノプリル、アミオダロン、インスリンであった。抗凝固療法として、心房細動に対するワルファリン（用法・用量不明）の投与を #治験同年 7 月に開始し、#治験同年 9 月 18 日に中止した。

#治験同年 9 月18 日 17:46、消化管出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）3500 IU の IV 投与を受けた。投与は 18:02 に完了した。登録時の PT-INR は 4.6 であった。

#同年 9 月23 日 13:41（Day 6［投与終了から発現まで 6 日間、初日を含む］）、食道胃接合部腺癌が確認され、同日重篤と判断された（入院が必要となるもの及び医学的に重要なもの）。本事象発現時点で抗凝固療法は実施していなかった。初回入院の退院要約（#同年 9 月 21 日）によると、食道胃十二指腸内視鏡検査及び結腸内視鏡検査を実施したところ、びらん性胃炎、盲腸ポリープ、憩室症、内痔核が確認された。退院時点で培養検査の結果待ちであった（初回入院）。治験実施医療機関は、内視鏡検査で食道胃接合部に腺癌が認められたと報告した。病理学的検査報告書（#同年 9 月 23 日）によると、低分化腺癌（食道胃接合部生検）であった。#同年 11 月 24 日、食道胃接合部腺癌の除去手術のため入院した。#同年 11 月 24 日の内科受診記録によると、胃全摘の待機的手術（胃癌のため）のため来院した。#同年11 月 24 日に横隔膜下腫瘤切除、大網切除、Roux-en-Y 法食道空腸吻合を含む根治的胃切除を受けた。本事象の治療薬は投与されなかった。入院中、非経口完全栄養が実施された。#同年11 月 25 日、被験者は本事象から回復した（後遺症あり［腺癌の診断］）と判断された。主治医はその後の腺癌の治療を決定していなかった。#同年 12 月 5 日、被験者は退院した。退院時診断は胃癌であ

った。その後、#同年12 月 10 日に重篤な有害事象 2 の血液量減少に続発した急性腎不全（WAVES number : 20[redacted]021783）が発現した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因を報告しなかった。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

重篤な有害事象 2（WAVES number : 20[redacted]021783）：血液量減少に続発した急性腎障害（PT：急性腎不全）

7[redacted] 歳男性（体重 134 kg、身長 175.3 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 12 月 17 日）。

既往歴は、糖尿病（[redacted] 年）、高血圧（[redacted] 年）、心雑音（発症日不明）、心房細動、慢性腎不全（[redacted] 年）、コレステロール高値（[redacted] 年）、腎癌（[redacted] 年）、うつ病（[redacted] 年）、慢性結腸ポリープ（発症日不明）、貧血（発症日不明）、両下肢圧痕浮腫 2+（発症日不明）、消化性潰瘍疾患（発症日不明）、右腎摘除（[redacted] 年）、右下肢斑状出血（発症日不明）、咽頭紅斑（発症日不明）、関節炎（発症日不明）であった。また、最近の既往歴として、急性消化管出血（[redacted] 年 9 月 8 日～#同年 9 月 20 日）、メレナ（[redacted] 年 9 月 8 日～#同年 9 月 19 日）、浮動性めまい [redacted] 年 9 月 18 日）が認められていた。併用薬は、リシノプリル、アミオダロン、hydrocodone • acetaminophen、インスリンであった。抗凝固療法として、心房細動に対するワルファリン（投与量不明）の投与を #治験同年 7 月に開始し、#治験同年 9 月 18 日に中止した。

#治験同年 9 月18 日 17:46、消化管出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）3500 IU の IV 投与を受けた。投与は 18:02 に完了した。登録時の PT-INR は 4.6 であった。

#同年 9 月23 日に重篤な有害事象 1 の食道胃接合部腺癌が認められ、重篤な有害事象 2（WAVES number : 20[redacted]021782）の発現時点で回復していた（後遺症あり）。被験者は食道胃十二指腸内視鏡検査を受け、胃腺癌と診断された。その後、根治的胃切除、大網切除、Roux-en-Y 法食道空腸吻合を #同年 11 月 24 日に受けた。#同年 12 月 5 日（Day 79）、血液量減少に続発した急性腎障害が発現し、入院が必要となったため #同年 12 月 10 日（Day 84［投与終了から発現まで 84 日間、初日を含む］）に重篤と判断された。本事象発現時点で抗凝固療法は実施していなかった。持続的な悪心と経口摂取量の減少がみられ、食欲がなく、#同年 12 月 5 日の退院以降、排便がなかった。その後、#同年 12 月 10 日に重度の悪心、食欲不振、全身脱力、便秘、嘔吐を訴え、入院した。入院時の血清クレアチニンは 2.1 mg/dL であった。腹部、腎臓、

尿管、膀胱のX線検査（#同年12月10日）では、腹部に異常は認められなかった。胸部X線検査（#同年12月10日）では、肺底部に板状無気肺が認められた以外は変化がなく、異常はなかった。胃切除後に実施された上部消化管及び小腸検査（#同年12月11日）では、異常はなかった。#同年12月10日に実施された臨床検査の結果では、クレアチニン2.1 mg/dL（基準値：0.5～1.2 mg/dL）、BUN 28 mg/dL（基準値：6～20 mg/dL）、アルブミン1.8 g/dL（基準値：3.2～5.5 g/dL）、ナトリウム130 mmol/L（基準値：136～145 mmol/L）、WBC数12.6 $\times 10^3/mm^3$（基準値：4.5～11 $\times 10^3/mm^3$）、ヘモグロビン9.8 g/dL（基準値：14～18 g/dL）であった。#同年12月15日の腎臓科受診記録によると、被験者には右腎摘除後の単腎状態の既往歴があり、血液量減少に続発した急性腎障害により入院した（#同年12月10日。本事象発現時に被験者がフロセミド経口剤を投与していたかは不明で、#同年12月10日（入院後）にフロセミド経口剤は投与されなかった。IV輸液、生理食塩液100 mL/時間のIV投与を受け、血清クレアチニンは1.7 mg/dLまで改善した。容量過負荷となったため、IV輸液を中止した。フロセミド40 mg BIDの経口投与を開始した。直近のクレアチニンは1.8 mg/dLであった。ヘパリン5000単位12時間ごと皮下投与を#同年12月10日（21:00）に開始した。転帰は回復・後遺症なしと報告された（回復日：#同年12月13日16:00）。#同年12月13日、クレアチニンは1.7、BUNは26であった。#同年12月21日、退院した。退院時診断は血液量減少に続発した急性腎障害であった。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の慢性腎疾患、単腎を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

2.7.6.11.1.10 被験者015002

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]023435）：椎間板変性疾患増悪（PT：椎間板変性症）

6[redacted]歳男性（体重55.3 kg、身長165.1 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対するBE1116の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する3002試験（非盲検、無作為化、多施設共同第III相試験）（初回報告書受領日：[redacted]年5月18日）に組み入れられた。

既往歴は、心房細動（[redacted]年）、人工心臓弁（[redacted]年11月）、椎間板変性疾患（発症日不明）、てんかん（[redacted]年）、うっ血性心不全（[redacted]年）、タバコ使用（[redacted]年）、COPD（[redacted]年）、高脂血症（[redacted]年）であった。最近の既往歴として、胃粘膜びらん（[redacted]年4月）、十二指腸動静脈奇形（[redacted]年4月）が認められていた。併用薬は、シンバスタチン、フロセミド、レベチラセタム、ベナゼプリル、カルベジロール、オメプラゾールであった。抗凝固療法として、

人工心臓弁（[redacted]年11月）に対するワルファリン2 mg週3日及び3 mg週4日の投与を[redacted]年11月に開始し、[redacted]年5月3日に中止した。また、アスピリン81 mg/日経口投与を[redacted]年10月に開始した。ワルファリン3 mg/日の経口投与は[redacted]年5月5日に再開した。

#治験同年5月3日16:05、消化管出血のためBE1116（ロット番号[redacted]）2772.5 IUのIV投与を受けた。投与は16:20に完了した。また、#同年5月3日にビタミンK（2.5 mg経口及び7.5 mg、IV）及びPRBC 1単位の投与を受けた。登録時のPT-INRは10、ヘモグロビンは8.4～9.5であった。

#同年5月12日（Day 10［投与終了から発現まで10日間、初日を含む］）、椎間板変性疾患増悪が認められ、同日重篤と判断された（医学的に重要なもの及び入院が必要となるもの）。本事象発現時、抗凝固療法（ワルファリン及びアスピリン）を受けていた。#同年5月12日から#同年5月28日まで、ダルテパリン10000単位を皮下投与した。#同年5月13日、発作の悪化が認められた直後に、救急部門を受診し、前日に発現した背部痛を訴えた。#同年5月13日に実施された臨床検査の結果では、WBC 8.7、ヘモグロビン 9.6（低値）、PLT数354（高値）、PT-INR 1.22（高値）、クレアチニン0.53であった。放射線検査が実施された。被験者は医学的助言に従わず#同年5月14日に救急部門から退出することを選択した。胸部X線検査（#同年5月14日）では、胸椎椎体中央部の圧迫変形がみられ、椎体高の50%超の減少がみられ、他の複数の胸椎椎体にも軽度（おそらく25%未満）の椎体高の減少がみられた。腰椎X線検査（#同年5月14日）では、第5腰椎椎体高の軽度減少がみられ、発症時期不明の圧迫骨折の可能性があった（後に否定された）。放射線科は詳細な診断検査を勧め、被験者に連絡を取った。#同年5月15日、被験者は救急部門を受診し、入院した。入院時診断は、胸椎閉鎖性骨折、並びに胸水及び機械的心臓弁使用のための治療域未満のPT-INRであった。#同年5月15日に実施された臨床検査の結果では、WBC数6.3、ヘモグロビン9.0、PLT 269、PT-INR 1.22（高値）、クレアチニン0.64であった。本事象の治療薬として、モルヒネ、hydrocodone・acetaminophen、トラマドール、カルシウム・ビタミンDが投与された。ワルファリンは#同年5月15日に5 mg/日へ増量された。腰椎CT検査（#同年5月16日）では、複数レベルの椎間板変性疾患及びびまん性骨減少症が認められ、骨折の所見はなかった。#同年5月16日に実施された臨床検査の結果では、WBC数5.6、ヘモグロビン9.1（低値）、PLT 274、PT-INR 1.20（高値）、クレアチニン0.64であった。#同年5月17日、被験者は退院し、本事象は#前年5月29日に回復した（後遺症なし）と判断された。退院要約は提供を依頼しなかったため、入手できなかった。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の椎間板変性疾患を報告した。

治験依頼者のコメント：

医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

2.7.6.11.1.11 被験者 015003

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]026281）：出血性ショックの悪化（PT：出血性ショック）

4[redacted]歳男性（体重 84 kg、身長 177.8 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted]年 8 月 31 日）。

既往歴は、高血圧、冠動脈疾患、冠動脈バイパス移植、うっ血性心不全、うっ血性心不全の増悪（[redacted]年 5 月 14 日～[redacted]年 5 月 19 日）、虚血性心筋症、心房細動、植込み型自動除細動器、高コレステロール血症、静脈うっ血疾患、両下肢点状出血、両大腿部斑状出血（発症日不明）であった。最近の既往歴として、慢性腎疾患（[redacted]年 4 月）、腎不全（[redacted]年 5 月に診断）、失神（[redacted]年 5 月）、右側胸腔チューブ（[redacted]年 5 月）、凝血異常、鼻出血（[redacted]年 5 月 23 日～[redacted]年 5 月 25 日）が認められた。併用薬は、カルベジロール、スピロノラクトン、フロセミド、ベナゼプリル、アトルバスタチンであった（いずれも[redacted]年 5 月 25 日に投与中止）。抗凝固療法として、心房細動（#治験前2年 10 月に診断）に対するワルファリン 2.5 mg 週 5 日及び 5 mg 週 2 日の経口投与を #治験同年 12 月に開始し、#治験同年 5 月 25 日に中止した。#治験同年5 月 25 日 11:45、悪心、嘔吐、下痢、コーヒー残渣様吐物、メレナ、浮動性めまいが 3 日間認められたため入院した。来院時に低血圧（詳細不明）、貧血、強膜黄疸も認められた。救命医の記録によると、出血性ショック、消化管出血、治療域超過の PT-INR、急性冠動脈症候群、うっ血性心不全、右側胸水、凝血異常、腎疾患の評価が確認された。12:37 及び 13:55 に PRBC 2 単位の投与を受けた。15:17、ヘモグロビンは 9.2 であった。

#治験同年 5 月25 日 15:47、消化管出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）2102 IU の IV 投与を受けた。以下に記載した有害事象のため治験薬の投与を 17:40 に中断し、20:10 に再開した（20:35 に終了）。#同年 5 月 25 日にビタミン K 5 mg の皮下投与を受けた。登録日の PT-INR は 4.12 であった（時刻不明）。

#同年 5 月25 日（Day 1、治験薬投与開始後 1 時間 53 分）、出血性ショックの悪化が認められ、同日重篤と判断された（生命を脅かすもの及び入院期間の延長が必要なもの）。被験者は連日抗凝固療法を受けており、#同年 5 月 25 日に中止した。治験薬の投与は 17:40 に中断し、中央ラインと動脈ラインを確保し、鎮静及び挿管を行った。18:00 のバイタルサインは、血圧 73/41、心拍数 89、呼吸数 28、体温 99.3°F（37.4°C）であった。18:23 のヘモグロビンは 11.9 で、19:30 に 7.8 まで減少し、22:57 に 9.5 であった。18:51、その他の臨床検査の結果から、腎不全の悪化が認められた。治験責任医師の判断では、腎不全の悪化は出血性ショックの悪化の徴候・症状であり、個別の重篤報告基準に該当しなかった。クレアチニン 2.11、BUN 180、カリウム 5.1 であった。ECG 検査では、心室頻拍を伴う心房細動が認められた。胸部 X 線検査では、右

側胸水を伴う心拡大がみられた。治療として、オンダンセトロン、フロセミド、アルブミン 5% 250 mL 及びヒトアルブミン 25% 50 mL（IV 単回投与）が投与された。PRBC の追加投与と血漿 1 単位の投与が 21:00 から 24:00 に行われた。腎不全悪化の治療のため血液透析を 23:50 に開始したところ、効果は良好であった。#同年 5 月 26 日に追加で血液透析を実施後、被験者の状態の再評価を行い、それ以上の血液透析は行わなかった。#同年 5 月 26 日に実施された食道胃十二指腸内視鏡検査では、胃噴門部及び胃体部に潰瘍が 4 ヵ所認められた。これらの潰瘍のうち最大のものは 2 cm で、十二指腸接合部にみられ、出血していなかった。治療薬として pantoprazole を投与した。#同年 5 月 26 日に PRBC 4 単位及び血漿 4 単位の投与を受け、#同年 5 月 27 日にヒトアルブミン 25%の投与と PRBC の追加投与を受けた。その他の薬剤は、バソプレシン2.4 単位IV 投与（#同年5 月26 日及び#同年5 月27 日）、phenylephidrine 12000 µg/日 IV 投与を #同年 5 月26 日に開始し、#同年5 月 29 日に4500 µg/日に減少した。#同年 5 月 27 日、臨床検査の結果では、クレアチニン 1.27、BUN 80、カリウム 4.3 であった。#同年 5 月 27 日に実施された 2 回目の ECG 検査では、十二指腸接合部の潰瘍に付着した大きな血栓が認められた。その後、血栓は焼却され、術後出血はみられなかった。#同年 5 月 28 日、PRBC 4 単位及び血漿 2 単位の投与を受けた。本事象は #同年 5 月 30 日（昇圧薬の投与が中止された日）に回復したと判断された。#同年 6 月 2 日、ワルファリン 2.5 mg 週 5 日経口投与を再開し、#同年 6 月 7 日に 1.5 mg の単回経口投与を受け、5 mg 週 2 日経口投与を再開した。#同年 6 月 8 日、退院した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の十二指腸球部潰瘍を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

2.7.6.11.1.12 被験者 018004

有害事象（WAVES number：20[redacted]020010）：頻回心室応答を伴う心房粗動再発（PT：心房粗動）

5[redacted] 歳男性（体重 95.0 kg、身長 175.3 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 3 月 24 日）。

既往歴は、うっ血性心不全（発症日不明）、高血圧（発症日不明）、心房粗動（発症日不明）、頻回心室応答を伴う心房細動（[redacted] 年 2 月に発症し回復）、胸痛（発症日不明）、左室肥大（[redacted] 年 3 月 11 日）、軽度の心拡大（[redacted] 年 3 月 11 日）、上室性頻脈（発症日不明）、僧帽弁閉鎖不

全（発症日不明）、両心房拡張（発症日不明）、下大静脈拡張（発症日不明）、右心房・右心室隆起（発症日不明）、心室中隔非同期性運動（発症日不明）、肺動脈弁閉鎖不全（発症日不明）、収縮早期雑音（発症日不明）、頻脈（発症日不明）、心臓除細動（[redacted]年1月）、強直性脊椎炎（発症日不明）、乾癬性関節炎（発症日不明）、病的肥満（発症日不明）、うつ病（発症日不明）、前額部裂傷（発症日不明）、C型肝炎、アルコール乱用・エタノール依存、急性腎不全、背部痛、下肢（足首）浮腫（発症日不明）、精神状態変化（[redacted]年1月）であった。最近の既往歴として、息切れ（[redacted]年1月4日）、左結節影（直径2.4 cm、[redacted]年1月5日）、頻回心室応答を伴う心房細動（[redacted]年1月5日に発症し回復）、歯感染（膿瘍の可能性大、[redacted]年1月22日）、多源性心房頻脈（[redacted]年1月22日）、冠動脈疾患（[redacted]年1月22日）、不完全左脚ブロック（[redacted]年1月22日）、右側疼痛・しびれ感（[redacted]年2月1日）、浮動性めまい（[redacted]年2月1日～[redacted]年2月4日）、悪心（[redacted]年2月1日）、蒼白（[redacted]年2月1日～[redacted]年2月4日）、右肩痛（[redacted]年2月1日）、右胸部・乳房痛（[redacted]年2月1日）、右手しびれ感（[redacted]年2月1日）、貧血（ヘモグロビン7.5、[redacted]年2月1日～#同年2月14日）、前胸部の小さな斑状出血（[redacted]年2月1日）、右側腹部の大きな血腫（[redacted]年2月1日）、右側腹部挫傷・腫脹（[redacted]年2月1日）、右胸部・側部・背部の前方・後方の腫脹・挫傷（[redacted]年2月1日）、脱力（[redacted]年2月1日）、重度の疼痛（[redacted]年2月1日）、右上外側肩甲骨偏位（[redacted]年2月1日）、大きな特発性血腫（[redacted]年2月1日）が認められた。併用薬は、メトプロロール、トラマドール、オキシコドンであった。抗凝固療法として、ワルファリン5 mgの投与を受け、#同年2月1日に投与を中止した。

#治験同年2月1日10:59、筋肉・骨格出血のためBE1116（ロット番号[redacted]）2375 IUのIV投与を受けた。ビタミンK 5 mg単回IV投与及びPRBC 2単位（#同年2月1日）及び3単位（#同年2月3日）の投与を受けた。

#同年3月9日（Day 37［投与終了から発現まで37日間、初日を含む］）、頻回心室応答を伴う心房粗動再発が認められ、同日重篤と判断された（入院が必要となるもの）。本事象発現時、抗凝固療法は実施していなかった。有害事象の治療として、メトプロロールを75 mg BID経口投与に増量したところ、ほとんど効果がなかったため、ジルチアゼム点滴を開始した（5～15 mg/時間IV投与）。急速に効果がみられ、心拍数は80台まで減少した。#同年3月9日に実施された生化学検査及び血液学的検査の主な結果では、ナトリウム137 mEq/L（基準値：135～148 mEq/L）、カリウム4.0 mEq/L（基準値：3.5～5.3 mEq/L）、BUN 23 mg/dL（基準値：8～22 mg/dL）、クレアチニン0.8 mg/dL（基準値：0.7～1.4 mg/dL）、グルコース139 mg/dL（基準値：70～100 mg/dL）、カルシウム9.0 mg/dL（基準値：8.5～10.5 mg/dL）、マグネシウム1.4 mEq/L（基準値：1.4～2.4 mEq/L）、ヘモグロビン13.0 g/dL（基準値：13.1～17.5 g/dL）、PLT 220 $\times 10^3/mm^3$（基準値：150～400 $\times 10^3/mm^3$）、WBC数12.8 $\times 10^3/mm^3$（基準値：4.0～10.0 $\times 10^3/mm^3$）であった。ジルチアゼム60 mg QID経口投与に切り替えた。抗凝固療法を実施せずに、経口投与継続による心拍数のコントロールが推奨された。アスピリン81 mgの投与を受けた。#同年3月11日に実施されたECG検査では、心房粗動（心拍数115）が報告された。#同年3月11日に実施された身体検査では、心調律は規則的で心雑音はなく、血圧126/82及び脈拍数78（単位及

び基準値未報告）であった。#同年 3 月 9 日に被験者の状態は安定したと判断され、#同年 3 月 11 日に被験者は退院した。入院期間延長の理由は報告されなかった。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の頻回心室応答を伴う心房粗動再発を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

2.7.6.11.1.13 被験者 021001

有害事象（WAVES number：20[redacted]14750）：心原性心不全の段階的悪化（PT：心不全）

7[redacted] 歳男性（体重 50 kg、身長 170 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 3 月 4 日）。

既往歴は、開腹、結腸癌（切除）、脳血管発作、冠動脈疾患、冠動脈バイパス移植（[redacted] 年）、高血圧（[redacted] 年）、虚血性心筋症（[redacted] 年に植込み型除細動器及びペースメーカーにより治療）、左上肢筋力低下（[redacted] 年 2 月 26 日）、軽度の肺水腫（[redacted] 年 2 月 26 日）、第一度房室ブロック（[redacted] 年 2 月 26 日）であった。併用薬は、アミオダロン、フェニトイン、ドパミン、ドブタミン、フロセミド、スピロノラクトン、塩化カリウム、アセトアミノフェン、citalopram、pantoprazole、ヒトインスリンであった。抗凝固療法として、心筋症（#治験前3年に診断）のためワルファリン 3 mg の経口投与を開始し（投与開始日不明）、#治験同3年 2 月 25 日に中止した。

#治験同年 2 月26 日、脳内出血（右前頭葉、21 cc）のため BE1116（ロット番号 [redacted]）2500 IU の IV 投与を受けた。ビタミン K 10 mg の投与は #同年 2 月26 日に受けた。登録時の PT-INR は 10 で、その後 1.1 まで低下した。

初回検査では、GCS のスコアは 15 で、被験者は覚醒し意識清明で、時間・場所・人物に対する見当識があり、会話をしていた。脳神経は、左顔面麻痺以外は肉眼的に正常であった。左不全片麻痺（下肢より上腕が重度）がみられ、感覚は正常とみられた。頭部 CT の追跡検査では脳内出血は増加していなかったが、その後の数日間で被験者の状態は悪化し始め、軽度の発作が数回認められた。脳波記録（#同年 2 月 27 日）から左大脳半球に持続的なてんかん型放電（特に中央頭頂部）及び右側頭／前頭部に不規則なてんかん型放電が認められた。フェニトインの投与を受けた。臨床検査の結果では、PT-INR は #同年 2 月 26 日 14:00 に 58.7、#同年 2 月 26 日 14:38 に 12.1、#同年 2 月 26 日 15:00 に 11.9、#同年 3 月 1 日 2:54 に 41.5、#同年 3 月 2 日 3:00 に 59.6 であった。トロポニンは #同年 2 月 27 日に 0.411、#同年 2 月 29 日に 0.295 であった。#同年 3 月 1 日（Day 4［投与終了から発現まで 4 日間、初日を含む］）、血

漿（300 mL）及び活性化第 VII 因子 A（2200 μg）の投与後に心原性心不全の段階的悪化が認められ、同日重篤と判断された（死亡に至るもの）。また、ビタミン K 10 mg の投与を #同年 3 月 1 日に受けた。本事象発現時、抗凝固療法は実施されていなかったと報告された。収縮期血圧低下及び尿量減少が認められ、ドブタミン、ドパミン、フロセミドの投与を受けた。輸液及び強心薬の投与で効果がみられず、意識レベルが徐々に低下した。EF は 10%（心エコー検査所見）であった。この結果を考慮し、家族は蘇生拒否の方針を希望し、体内式除細動器の電源が切られた。血圧は低下し続け、徐脈となり、心停止に至った。進行性悪化を伴うショックにより#同年3 月2日に死亡に至った。治験責任医師によると、死因は重度の末期心不全であった。死亡診断書では、主な死因は脳内出血及び凝血異常、二次的な死因は重度の心筋症と報告された。剖検は実施されなかった。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の重度の虚血性心筋症、併用薬の血漿、活性化第 VII 因子、ドブタミン、その他のドパミン、フロセミド、アミオダロン、フェニトインを報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、治験責任医師の判断に同意し、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

SAB
重篤な有害事象:心原性心不全の緩徐な増悪
Primary review: Dr. [redacted]

[redacted] 年 2 月 26 日、7[redacted] 歳の男性被験者が右前頭葉に頭蓋内出血を呈し、試験に組み入れられた。被験者は #治験前3年から虚血性心筋症に対する抗凝固薬による治療を受けており、PT-INR は 10 であった。既往歴は、脳血管発作（#治験前4年）、高血圧、冠動脈疾患、及び冠動脈バイパス手術、ペースメーカー、及び結腸癌（切除済で寛解状態）であった。

#治験同年 2 月26 日、被験者は起立不能又は左上肢不動のため入院した。頭部 CT により、右前頭頭長に 21 cc の出血が認められた。正中線偏位は認められなかったが、重篤な萎縮が認められた。治験薬及びビタミン K が投与された。#同年 2 月 27 日、脳波（EEG）により、左大脳半球に持続性なてんかん型放電及び右側頭／前頭部に不規則なてんかん型放電が認められた。心エコーにより、左心室駆出率が 10%と認められた。#同年 3 月 1 日、被験者の精神状態は悪化した。血漿（300 mL）、活性型第 VII 因子、及びビタミン K が投与されたが凝血異常は是正されず、心原性心不全が悪化した。ドブタミン、ドーパミン、及びラシックスで心不全は改善されなかった。内部心臓補助装置は停止され、被験者は蘇生措置拒否（DNR）となった。#同年 3 月 2 日、被験者は死亡した。治験担当医師は、死因は重度の末期心不全であると診断した。

死亡診断書には、頭蓋内出血及び凝血異常が死因であり、二次的な死因として重度心筋症を伴うものであったと判断されていた。

安全性検討委員会（SAB）の見解：

本症例は死亡の評価のため、SAB に報告された。重度心疾患の既往歴を有す 7[redacted] 歳男性被験者は、PT-INR 上昇状態における頭蓋内出血を呈し、その後痙攣発作を発症した。治験薬投与 4 日後に内部心臓補助装置が停止され死亡した。治験担当医師の記録によると、死因は末期心不全であった。死亡診断書には、死因は、頭蓋内の出血及び凝血異常並びに二次的死因である重度心筋症であると記録された。剖検は実施されなかった。

血栓塞栓症のエビデンスは認められず、被験者の凝血異常は是正されなかったため、このような事象が起こりうる可能性は低かった。SAB は、死因が頭蓋内出血及び心筋症であり、4 日前に投与した治験薬と関連なしと判断した。

2.7.6.11.1.14 被験者 029001

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]14466）：呼吸不全

7[redacted] 歳女性（体重 56 kg、身長 140 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 12 月 16 日）。

既往歴は、COPD、喘息、うっ血性心不全再発、間欠的な心房細動、高血圧、心拡大、心筋症、左室機能不全、冠動脈疾患、肺高血圧症、大動脈狭窄、僧帽弁逆流、頚動脈狭窄、静脈瘤、副鼻腔炎、貧血、帯状疱疹発疹、2 型糖尿病、深部静脈血栓症、両側白内障、慢性腎機能不全、硬膜下血腫、発作性夜間呼吸困難、肺炎、高脂血症、高カリウム血症再発、慢性腎臓病、うつ病、変性関節疾患、低マグネシウム血症再発であった。また、手術歴として、子宮摘出、左静脈瘤切除、左頚動脈内膜摘除、両側白内障手術、ステント留置を含む心カテーテル、植込み型自動除細動器挿入、複数の心カテーテルがあった。最近（[redacted] 年 12 月 10 日）報告された既往歴は、肺腫瘤、左肋骨多発骨折、頭皮裂傷、脳振盪、第 3 胸椎圧迫骨折、胸水、胸痛、左肋骨痛、低血圧再発であった。併用薬は、フルチカゾン・サルメテロール及びヒドララジンであった。在宅酸素療法及び [redacted] 年 11 月 11 日に診断された心房細動に対する抗凝固療法を受けていた。

#治験同年 12 月 10 日、急性筋骨格出血のためワルファリンによる抗凝固状態の是正を目的として BE1116（ロット番号 [redacted]）1400 IU の IV 投与を受けた。被験者は階段から後方に転倒し、頭部及び左側を打ち、意識を喪失したと報告された。#同年 12 月 10 日の急性筋骨格出血発現（救急部門到着）時の PT-INR は 3.2、ヘモグロビンは 11.7（#同年 11 月 2 日のヘモグロビンは 14.5）であった。入院時の胸部 CT 検査で肺門腫瘤が認められた。

#同年 12 月 14 日（Day 5［投与終了から発現まで 5 日間、初日を含む］）、呼吸不全が発現し、同日重篤と判断された（入院又は入院期間の延長が必要となるもの、持続的又は顕著な障

害・機能不全に陥るもの、医学的に重要なもの)。肺の聴診で喘鳴が確認された。息切れの訴えと共に努力性呼吸及び嗜眠が認められた。SpO_2は鼻カニューレによる酸素 4 L/分投与下で 87%であった。酸素投与量を鼻カニューレによる酸素 6 L/分へ増量したところ、SpO_2は 89%に改善した。BiPAP 50%、吸気気道陽圧 12、呼気終末陽圧 5 cm が行われた。また、治療薬としてサルブタモール、イプラトロピウム、フロセミド、メチルプレドニゾロンが投与された。本事象の経過において、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、エソメプラゾール、フルチカゾン・サルメテロール、インスリン、硫酸マグネシウム、モンテルカスト、prednisone、センナ、hydromorphone、ロピバカインが投与された。#同年 12 月 19 日に鼻カニューレによる酸素 5 L/分に問題なく移行するまで、BiPAP を継続した。ベースラインの自宅での被験者の状態は鼻カニューレによる酸素投与であったため、本事象は回復したと判断された。本報告時点で鼻カニューレによる酸素投与は継続中であった。その後、#同年 12 月 30 日に重篤な有害事象 2 の肺癌第 4 期（WAVES number : 20[redacted]020517）が発現した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の COPD、うっ血性心不全、喘息、心拡大を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

重篤な有害事象 2（WAVES number : 20[redacted]020517）：肺癌第 IV 期（PT：肺癌第 4 期、細胞タイプ不明）

7[redacted] 歳女性（体重 56 kg、身長 140 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 12 月 16 日）。

既往歴は、COPD、うっ血性心不全再発、心拡大、心筋症、冠動脈疾患、肺高血圧症、大動脈狭窄、頚動脈狭窄、静脈瘤、副鼻腔炎、貧血、帯状疱疹発疹、2 型糖尿病、間欠的な心房細動、深部静脈血栓症、高血圧、両側白内障、僧帽弁逆流、喘息、慢性腎機能不全、硬膜下血腫、発作性夜間呼吸困難、肺炎、高脂血症、左室機能不全、高カリウム血症再発、慢性腎臓病、うつ病、変性関節疾患、低マグネシウム血症再発であった。最近（[redacted] 年 12 月 10 日）報告された既往歴は、肺腫瘤、左肋骨多発骨折、頭皮裂傷、第 3 胸椎圧迫骨折、胸水、胸痛、左肋骨痛、低血圧再発であった。また、手術歴として、子宮摘出、左静脈瘤切除、左頚動脈内膜摘除、両側白内障手術、ステント留置を含む心カテーテル、植込み型自動除細動器挿入、複数の心カテーテルがあった。併用薬は、フルチカゾン、サルメテロール、ヒドララジンであった。[redacted] 年 11 月 11 日に診断された心房細動に対する抗凝固療法を受けていた。