#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。#同年 12 月 10 日の急性筋骨格出血発現時の PT-INR は 3.2 であった。

#同年 12 月 10 日に実施された胸部 CT 検査で新生物（気管支原性小細胞癌など）の可能性が示された。#同年 12 月 22 日、陽電子放出断層撮影による腫瘍代謝評価で両側肺門及び縦隔に顕著かつ異常な活性増加がみられ、悪性腫瘍を示すと考えられた。#同年 12 月 14 日に重篤な有害事象 1（WAVES number : 20[redacted]14466）の呼吸不全が発現しており、重篤な有害事象 2 が発現した時点で回復していた。#同年 12 月 30 日（Day 21［投与終了から発現まで 21 日間、初日を含む］）、肺腫瘤の針穿刺吸引を含む気管支鏡検査の結果、悪性腫瘍が認められた。肺癌第 4 期と診断され、同日重篤と判断された（#翌 1 月 12 日に死亡したため）。有害事象が発現した際に抗凝固療法を受けていたかは不明であった。被験者の家族は緩和ケアのみの実施を選択したため、治療は行われなかった。#翌 年 1 月 2 日、リハビリテーションセンターに移る予定であったが、肋骨痛及び呼吸困難のため移ることができなかった。その後、鎮痛ケアのみの実施が決定され、ホスピスケアが行われた。被験者の状態は悪化し続け、呼吸困難が増加した。#翌 年1 月 11 日、モルヒネの投与が開始され、意識レベルは低下した。#翌 年 1 月 12 日、植込み型自動除細動器の電源が切られ、被験者は 20:00 に死亡した。死亡診断書に記載された死因は基礎疾患のうっ血性心不全及び肺炎を伴う転移性肺癌と報告された。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、本事象は治験薬及び治験手順と「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癌第 IV 期（本疾患は被験者が同意文書に署名する前から存在し、後に症状の頻度及び強度が増加した）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:肺癌第 4 期
Primary review: Dr. [redacted]

[redacted] 年 12 月 10 日、7[redacted] 歳女性被験者は筋骨格系の出血のため試験に組み入れられた。

被験者は、PT-INR3.2 であり、#治験同年 11 月から心房細動に対し抗凝固薬が投与されていた。既往歴は、慢性閉塞性疾患、うっ血性心不全、心拡大、心筋症、冠動脈疾患、肺高血圧症、大動脈狭窄、及び発作性心房細動であった。

#治験同年 12 月 10 日、被験者は、複雑肋骨骨折、心破裂、圧迫骨折、胸水、胸痛、及び低血圧の再発と診断された。19:15、被験者は治験薬及びビタミン K2 mg を静脈内投与された。胸部

CT スキャンにおいて、右気管支沿い及び右肺門沿いに右中葉症候群の軟部組織の腫瘤が認められ、悪性腫瘍と疑われるリンパ節肥大が認められた。#同年 12 月22 日、陽電子放出断層撮影（PET）スキャンで、両側肺門及び縦隔に悪性腫瘍を疑う活動性病変が認められた。#同年 12 月 30 日、気管支鏡及び穿刺により、肺癌第 4 期と診断された悪性腫瘍が認められた。家族は緩和ケアのみを選択した。#翌年 1 月 11 日、被験者病態は悪化し続け、緩和ケア及びモルヒネによる治療を受けた。#翌年1 月 12 日、植え込み型自動除細動器の電源が切られ、被験者は死亡した。死亡診断書において、死因はうっ血性心不全及び肺炎を伴う転移性肺癌と判断された。

安全性検討委員会（SAB）の見解：

7[redacted]歳女性被験者が、凝固障害の速やかな是正のための試験に組み入れられた。本症例は、死亡の評価のために SAB に報告された。死亡は、治験担当医師の記録及び死亡診断書において確認された。死亡診断書において、死因は、基礎疾患のうっ血性心不全及び肺炎を伴う転移性肺癌であると報告された。

SAB は、死因は転移性肺癌に続発するものであったと評価した。血栓塞栓症に先行する兆候は認められなかった。死亡は治験薬投与 33 日後であり、治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.11.1.15 被験者 030004

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]020346）：重度の下痢（PT：下痢）

8[redacted]歳男性（体重 66.4 kg、身長 172.7 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 10 日）。

既往歴は、EF が 20～25%のうっ血性心不全（[redacted]年）、冠動脈疾患（[redacted]年）、心筋虚血による植え込み型除細動器の挿入（[redacted]年 12 月）、心カテーテル（[redacted]年）、脳卒中（[redacted]年 3 月）、心房細動（[redacted]年）、高血圧、良性前立腺肥大（[redacted]年 3 月）、甲状腺機能低下症、関節炎（[redacted]年）、腎機能不全、白内障による水晶体摘出（[redacted]年）、末梢性浮腫、徐脈、心房粗動であった。最近の既往歴として、[redacted]年 1 月 30 日の内視鏡的逆行性胆道膵管造影施行後にシプロフロキサシン 1 コースの投与を受けた。併用薬は、スピロノラクトン、フロセミド、レボチロキシン、オメプラゾール、センナ濃縮物、アスコルビン酸、炭酸カルシウム、urosodial、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、カルベジロール、硫酸鉄であった。抗凝固療法として、心房細動に対するワルファリン4 mg/日の投与を受け、#治験同年1 月20 日に投与を中止した。#治験同年 1 月20 日、消化管出血のため BE1116（ロット番号 [redacted]）1660 IU の IV 投与を受けた。最終投与は 15:00～15:10 であった。登録時の PT-INR は未報告であった。

#同年 1 月27 日、重篤な有害事象としてうっ血性の肝障害（WAVES number：20[redacted]14613）が発現し、#同年 2 月 3 日、肝障害は回復した。#同年 2 月 22 日（Day 34）、重度の下痢が発現した。#同年 2 月 25 日（Day 37［投与終了から発現まで 37 日間、初日を含む］）、入院した

ため、下痢は重篤と判断された。本事象発現時、抗凝固療法を受けていた。大量の下痢便が #同年 2 月 22 日に認められ、#同年 2 月 25 日に入院した。#同年 2 月 25 日に実施された臨床検査の結果は、ヘマトクリット 39、ヘモグロビン 12.6（低値）、PT-INR 2.7（高値）、PLT 数 121（低値）、WBC 4.4（低値）、総ビリルビン 2.7、クレアチニン 1.5、BUN 50 であった。治療としてメトロニダゾールの投与と生理食塩液の持続静注を受けた。ワルファリンの投与は#同年 2 月 27 日に中止し、#同年 3 月 2 日に再開した。PT-INR 上昇のため #同年 2 月 27 日にビタミン K（5 mg 経口）の投与を受けた。また、クロストリジウム・ディフィシレの治療を受けたが、4 検体（1 つ目は #同年 2 月 26 日に採取）の結果はクロストリジウム・ディフィシレ毒素 A 及び B 陰性であった。治験実施医療機関によると、重度の下痢は抗生物質の副作用である可能性があった。治験責任医師は入院中の嚥下性肺炎の可能性を報告した。下痢の精密検査の際に、中葉の浸潤影が確認された。#同年 2 月 25 日の胸部 X 線検査では、両側肺門周囲に硬化がみられ、肺炎が最も疑われた。肺炎は比較的無症候性で、抗生物質（モキシフロキサシン等）の投与と酸素投与による治療を受けた。嚥下機能の評価で軽度の口腔咽頭嚥下障害が認められた。#同年 3 月2 日、完全に回復し、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クロストリジウム・ディフィシレ（大腸炎）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。

重篤な有害事象 2（WAVES number：20[redacted]14613）：うっ血性肝障害（PT：肝障害）

8[redacted] 歳男性（体重 66.4 kg、身長 172.7 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 1 月 28 日）。

既往歴は、EF が 20～25%のうっ血性心不全（[redacted] 年）、冠動脈疾患（[redacted] 年）、心筋虚血による植込み型除細動器挿入（[redacted] 年 12 月）、心カテーテル（[redacted] 年）、脳卒中（[redacted] 年 3 月）、心房細動（[redacted] 年）、高血圧、良性前立腺肥大（[redacted] 年 3 月）、甲状腺機能低下症、関節炎（[redacted] 年）、腎機能不全、白内障による水晶体摘出（[redacted] 年）、末梢性浮腫、徐脈、心房粗動であった。肝疾患の既往歴はなかったが、過去（[redacted] 年 3 月 28 日）の臨床検査で AST が 65 U/L（基準値：0～34 U/L）と高値であった。直近（[redacted] 年 1 月 8 日）の AST は 57 U/L であった。併用薬は、スピロノラクトン、フロセミド、レボチロキシン、オメプラゾール、センナ濃縮物、アスコルビン酸、炭酸カルシウム、urosodial、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、カルベジロー

ル、硫酸鉄であった。抗凝固療法として、心房細動に対するワルファリン 4 mg/日の投与を受け、#治験同年1 月 20 日に投与を中止した。

#治験同年 1 月20 日、消化管出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）1660 IU の IV 投与を受けた。最終投与は 15:00～15:10 であった。登録時の PT-INR は未報告であった。#同年 1 月 24 日、十二指腸潰瘍と診断され、退院し、帰宅した。

#同年 1 月27 日（Day 8［投与終了から発現まで 8 日間、初日を含む］）、うっ血性の肝障害が発現し、同日入院のため重篤と評価された。本事象発現時、抗凝固療法は実施していなかった。同日、黄疸及び疲労のため入院した。嘔吐を伴わない軽度の悪心を訴えたが、腹痛はなかった。また、6 ポンド（2.7 kg）の体重増加（2 日間で）及び便秘が認められた。さらに、疼痛を伴わない黄疸と共に抱合型ビリルビン血症が認められた。黄疸は心拍出量低下及び感染症（可能性）に続発した肝臓うっ血によるものと判明した。#同年 1 月 27 日に実施された腹部超音波検査でうっ血性心不全の既往歴と整合した肝静脈拡張、胆石及び胆泥、並びに軽度の胆嚢壁肥厚がみられ、急性胆嚢炎の超音波検査所見は認められなかった。#同年 1 月 27 日のクレアチニンは 2.2 mg/dL であった。#同年 1 月 28 日、臨床検査の結果、ヘモグロビン 10.6 g/dL、PT-INR 1.9、AST 122 U/L、ALT 105 U/L、総ビリルビン 9.0 mg/dL、BUN 70 mg/dL であった。#同年 1 月 28 日に実施された腹部及び骨盤部 CT 検査では明らかな膵腫瘤の所見は認められず、胆管及び膵管の拡張はみられなかった。#同年 1 月 29 日、ビタミン K（5 mg 経口）の投与を受けた。#同年 1 月 30 日、血漿 2 単位の投与を受けた。同日に実施された内視鏡検査の報告書から黄疸の原因は多因性（感染症［尿路感染］によるうっ血性の肝障害及び胆汁うっ滞を含む）である可能性が高かった。治療としてシプロフロキサシン及びフロセミドの投与を受けた。尿路感染に対する抗生物質の投与に加えて、入院中に pantoprazole、ゲンタマイシン、酸素の投与を受けた。#同年 2 月 1 日、ワルファリン 2.5 mg/日の投与を再開した。#同年 2 月 2 日、ワルファリンを 4 mg へ増量した。ビリルビン値は低下し、黄疸は消失した。#同年 2 月 3 日、状態が安定したため退院し、高度看護施設に移った。退院日の肝機能検査値は、総ビリルビン 5.1 mg/dL、AST 36 U/L、ALT 38 U/L、ALP 206 U/L と低下傾向がみられた。#同年 3 月 3 日の臨床検査の結果では、総ビリルビン 2.2 mg/dL、AST 33 U/L、ALT 16 U/L、ALP 119 U/L であった。転帰は #同年 2 月 3 日に完全回復と報告された。その後、#同年 2 月 22 日に重度の下痢（WAVES number : 20[redacted]020346）が発現し、#同年 2 月 25 日に重篤と判断された。

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基礎疾患の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。

2.7.6.11.1.16 被験者 030013

有害事象（WAVES number：20[redacted]020060）：胃食道逆流性疾患増悪（PT：胃食道逆流性疾患）

8[redacted]歳女性（体重 67.2 kg、身長 168 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 8 日）。

既往歴は、日光性角化症、冠動脈疾患（[redacted]年）、ステント挿入後状態（[redacted]年）、第 4 腰椎圧迫骨折、うっ血性心不全、緑内障、GERD、食道狭窄、高脂血症、肺塞栓症及び深部静脈血栓症（[redacted]年 10 月、慢性）、軽度の僧帽弁逆流、リウマチ性多発筋痛（[redacted]年）、間質性肺疾患、直腸瘤、高血圧、裂孔ヘルニア、血尿、持続的な咳嗽、白血球増加症、A 型肝炎、パルボウイルス B19 感染、慢性貧血、乳癌（[redacted]年）、頚動脈狭窄であった。併用薬は、ブリンゾラミド、ヒドロクロロチアジド、lovastatin、オメプラゾール、ニトログリセリン、メチルセルロース、クエン酸カルシウム・ビタミン D、グルコン酸第一鉄、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、サルブタモール硫酸塩、アセチルシステイン、アジスロマイシン、ゾルピデム、pantoprazole、フェノール、ヒドロコルチゾン、tussionex、prednisone、アセトアミノフェン、ビタミン D、硫酸鉄であった。抗凝固療法として、深部静脈血栓症及び肺塞栓症に対するワルファリン（投与量不明）の投与を #治験前年 10 月に開始し、#治験同年 3 月 30 日に中止したほか、アスピリンの投与を受けていた。

#治験同年3 月30 日20:30、目視できない出血（右胸壁血腫）のためBE1116（ロット番号[redacted]）1680 IU の投与を受けた。投与は 20:40 に終了した。登録時の PT-INR は未報告であった。

#同年 4 月7 日（Day 9［投与終了から発現まで 9 日間、初日を含む］）、胃食道逆流性疾患が発現し、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、抗凝固療法は実施しておらず、PT-INR は 1.2 であった。#同年 4 月 7 日、胸痛及び咽喉絞扼感で目を覚ました。疼痛は胸部中央部の持続的な絞るような圧痛で放散痛はなかった。被験者は救急車を呼び、救急部門へ搬送され、入院した。#同年 4 月 7 日に実施された臨床検査では、ヘマトクリット 30%（基準値：35～47%）、トロポニン I 0.04 ng/mL 未満（基準値：0.0～0.78 ng/mL）であった。換気・血流スキャンを実施した結果、肺塞栓症の可能性は低かった。#同年 4 月 7 日 6:38 に実施された ECG 検査では、洞調律であり、軽微な ST 下降がみられた以外は正常であった。#同年4 月7 日6:58 及び#同年4 月8 日に実施されたECG の追跡検査では、「左室肥大を検討要」と報告された。#同年4 月 8 日、トイレ行くために歩いているときに失神寸前の状態となり、転倒した（起立性）（入院時の血圧 136/65）。IV 輸液を受けた。#同年4 月 8 日に実施されたドブタミンを用いた負荷心エコーの結果、心筋虚血は認められず、安静時左室 EF は正常で、顕著な局所壁運動異常は認められなかった。心筋梗塞は除外され、症状は心臓と関連がないと心臓専門医は考えた。治験責任医師は本事象を胃食道逆流性疾患増悪と診断した。被験者は pantoprazole の投与を受け、胃腸内科医に追跡検査が推奨された。被験者は #同年 4 月 7 日に本事象から完全に回復したと判断されたが、#同年 4 月 11 日まで退院しなかった。治験責任

医師の報告によると、入院期間の延長中に有害事象は発現しておらず、退院の遅れは経過観察及び診断検査と介護施設への移動待機のためであった。

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 GERD 及び冠動脈疾患を報告した。

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。

2.7.6.11.1.17 被験者 030030

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]021801）：両側脳室頭蓋内出血（PT：頭蓋内出血）

8[redacted]歳男性（体重 59.1 kg、身長未報告）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 22 日）。

既往歴は、左前頭部脳卒中（発症日不明）、一過性脳虚血発作 2 回（発症日不明）、心房細動、高血圧、冠動脈疾患、虚血性心筋症（[redacted]年）、冠動脈バイパス移植 5 回（[redacted]年）、高コレステロール血症、3 枝冠動脈狭窄、心筋梗塞（[redacted]年及び[redacted]年）、植込み型除細動器（植込み型自動除細動器及び心房除細動器と報告）（[redacted]年～#4年後12 月）、心臓ペースメーカー（[redacted]年、EF10%（[redacted]年）、うっ血性心不全、基底細胞癌（[redacted]年）、手及び肩の関節炎、タバコ乱用（発症日不明～[redacted]年）、疲労、体重減少、食欲減退、徐脈、高脂血症、両下肢浮腫であった。最近の既往歴として、COPD（[redacted]年 8 月）、重度の背部痛（[redacted]年 8 月）、骨盤・肋骨（[redacted]年 9 月）及び椎骨（[redacted]年10 月）への転移を伴う転移性前立腺癌、低血圧が認められた。併用薬は、カルベジロール（[redacted]年 12 月21 日に中止）、ジゴキシン、フロセミド（[redacted]年 12 月 18 日に中止）、メサドン（[redacted]年 12 月 17 日に中止）、一硝酸イソソルビド（[redacted]年 12 月 17 日に中止）、シンバスタチン（[redacted]年 12 月 17 日に中止）、フェンタニル貼付剤（[redacted]年 12 月 17 日に中止）、hydrocodone（[redacted]年 12 月 17 日に中止）、生理食塩液（2009 年 12 月 17 日）、ビカルタミド（[redacted]年 12 月に中止）、リュープロレリン（[redacted]年12 月に中止）、ゾレドロン酸（[redacted]年 12 月に中止）であった。心房細動に対するワルファリン 2 mg/日の経口投与（投与開始日不明～#治験同年12 月17 日）及びアスピリン81 mg/日の経口投与（投与開始日不明～#治験同年 12 月 17 日）を受けていた。

#治験同年 12 月 17 日、失神エピソードにより顎及び口唇を直接打ちつけた後、救急部門を受診した。転倒により意識喪失、閉鎖性頭部外傷、口周囲の重度の裂傷を負った。胸痛、息切れ、失神の既往歴、頭痛又は嘔吐はなかった。心原性失神が疑われた。血圧は120/66、脈拍数 59、呼吸数 16、室内気吸入下での SpO_2 99%であった。救急部門の診断は失神及び顔面外傷であっ

た。頭部出血の可能性を除外するため、主治医は直ちに頭部 CT 検査の実施を指示した。しかし、大量出血のためワルファリンが是正されるまで検査に回すことができなかった。裂傷の縫合が完了した。#治験同年 12 月 17 日 14:09、肉眼的出血のため BE1116（ロット番号 [redacted]）、2955 IU の IV 投与を受けた。投与は 14:31 に完了した。ビタミン K 5 mg 経口投与及び 5 mg IV 投与を #同年 12 月 17 日に受けた。登録時の PT-INR は 10.6（#同年 12 月 17 日 13:30）であった。治験薬投与後の 14:54 の PT-INR は 1.2 であった。

#同年 12 月 17 日 17:04（Day 1［投与終了から発現まで 2 時間 33 分］）、頭蓋内出血と診断され、同日重篤と判断された（生命を脅かすもの）。本事象発現時、抗凝固療法を受けており、#同年 12 月 17 日に中止した。治験薬投与中又は投与後に出血を示唆する徴候や症状はみられなかった。17:04 に実施された頭部 CT 検査の結果、大脳鎌硬膜下出血と共に、隣接するくも膜下出血及び少量の右側脳室後角出血が認められた。顕著な正中線偏位や実質圧迫はみられなかった。その他の所見として左前大脳動脈・中大脳動脈の分水嶺領域の脳軟化から陳旧性梗塞が示唆され、被験者の年齢を考慮すると小血管疾患と整合する非特異的白質変化に加え、全体的な中等度の萎縮がみられた。#同年 12 月 17 日の心臓科の受診記録によると、被験者と家族は蘇生拒否の方針を選択した。同日に実施された臨床検査の結果では、WBC 数 6.0、ヘモグロビン 9.4（低値）、PLT 数 163、PTT 38.6（高値）、ALP 730（高値）、高感度トロポニン I 0.04 未満、クレアチニン 1.71（高値）、BUN 30（高値）であった。#同年 12 月 18 日、脳波記録の結果、眠気が原因の可能性のある背景活動の徐波化により異常が報告され、てんかん様異常は特定されなかった。胸部 CT 検査は実施されなかった。治験責任医師は、ICH は治験薬の初回投与前からおそらく存在していたが、確認されていないと報告した。#同年 12 月 18 日 9:00 に実施された神経学的検査の報告書によると、被験者は前日に閉鎖性頭部損傷を負った後、精神状態が次第に悪化した。1 回目の神経学的検査では、起立時の中等度の不安定及び軽度の後方突進がみられた以外は正常であった。#同年 12 月18 日の朝の検査では、重度の傾眠及び数分超の注意維持不能が認められ、心拍数低下と SpO_2 低下を伴っており、酸素補給が必要となった。また、検査でチェーン・ストークス呼吸が認められ、中枢神経系機能の低下（出血の悪化又は脳振盪）又は 2:00 に投与された hydromorphone hydrochloride 2 mg 経口剤及びメサドンによる医薬品副作用が懸念された。神経学的検査（#同年 12 月 18 日）では、精神状態の所見として、睡眠中で呼びかけや接触に対し短時間覚醒するがすぐに睡眠状態に戻り、覚醒状態維持不能と報告された。質問に対し「はい」又は「いいえ」で反応するが、それ以上の発語はなく、指示に従えるほど注意を維持できず、このような精神状態のため記憶の評価は実施できなかった。さらに #同年 12 月 18 日 0:32 に頭部 CT 検査を実施した結果、大脳鎌硬膜下出血は安定しており、隣接するくも膜下出血及び少量の右側脳室後角出血は前回の結果から変化がなく、顕著な正中線偏位や圧迫はみられなかった。#同年 12 月 18 日 11:31 に再度頭部 CT 検査を実施した結果、大脳鎌に血液を示す高吸収域がみられ、硬膜下出血及び前頭葉に隣接する少量の左くも膜下出血は安定していた。右側脳室後角沿いの脳室内出血のわずかな増加と、左側脳室後角の少量の新たな出血が認められた。その他に顕著な正中線偏位や実質圧迫はみられなかった。

退院要約によると、被験者は回復し、意識清明であった。ICH は PT-INR が上昇した状態で転倒したことにより発現したと考えられると報告された。本事象に対して薬物療法は実施されなかった。被験者はその後の採血を拒否し、本試験の同意を撤回した。#同年 12 月 18 日、被験者はホスピス階へ移った。退院し、院外のホスピスケア施設へ移った #同年 12 月29 日まではホスピス階に滞在した。本事象は継続中であり（回復日不明、転帰は不明と報告）、被験者は追跡不能となった。

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その他の原因の転倒に続発を報告した。

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。本事象は頭部損傷及び PT-INR の顕著な増加（10.6）が原因の既存の状態である可能性が高かった。

2.7.6.11.1.18 被験者 030031

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]021914）：消化管出血再発（PT：胃腸出血）

6[redacted] 歳女性（体重 53.6 kg、身長 160 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 1 月 12 日）。

既往歴は、タバコ使用、2 型糖尿病、骨関節炎、関節リウマチ、血管浮腫、慢性貧血、喘息、高血圧、心房細動、僧帽弁置換（[redacted] 年）、凝塊した僧帽弁の置換（[redacted] 年）、リウマチ熱（[redacted] 年）、リウマチ性心疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患、COPD、前緑内障、動静脈奇形、うつ病、脂質異常症、上部消化管出血（[redacted] 年）、動脈管開存症、心原性ショック、呼吸不全、心筋梗塞 2 回、糖尿病性ニューロパチー、不眠症、不安、慢性便秘、右手根管症候群、結腸ポリープ、急性・慢性高カリウム血症、ビリルビン上昇、トランスアミナーゼ上昇、膜型肺による体外酸素加法（大腿 - 大腿）、胆嚢摘出、子宮摘出、脳卒中、頻脈、呼吸困難、乳酸脱水素酵素上昇であった。最近の既往歴として、大動脈狭窄、徐脈、全身脱力、湿性咳嗽、悪心、便潜血、機械弁による溶血、EF50%、血尿が認められた。併用薬は、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、カルシウム・ビタミン D、ジゴキシン、ジルチアゼム、doxepin、硫酸鉄、葉酸、フロセミド、リシノプリル、glipizide、lovastatin、メトプロロール、複合ビタミン剤、プレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、塩化カリウムであった。抗凝固療法として、心房細動（診断日不明）のためワルファリン 5 mg/日の経口投与を受け、#治験同年 12 月 17 日に中止し、#治験同年 12 月 21 日に再開した。

#治験同年 12 月 18 日 0:55、消化管出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）1876 IU の投与を受けた。投与は 1:15 に完了した。治験薬の投与を開始する前の #同年 12 月 18 日 0:30、ビタミン K 5 mg の IV 投与を受けた。登録時の PT-INR は 5.0（#同年 12 月 18 日 0:15）であった。

#翌年 1 月12 日（Day 26［投与終了から発現まで 26 日間、初日を含む］）、消化管出血再発が発現し、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、抗凝固療法を受けていた。#翌年 1 月 12 日の PT-INR は 2.7、PTT は 37.4（高値）、プロトロンビン時間 29.6（高値）であった。#翌年1 月 12 日に消化管出血再発のため入院した。救急部門の報告書によると、被験者はかかりつけ医の外来でのヘマトクリット値が 19 であったため、かかりつけ医から救急部門へ搬送された。主訴はヘマトクリット低値と報告された。被験者は数日間にわたる労作時の息切れ及び呼吸困難を訴えた。それらに伴って胸痛はみられなかったが、暗色便と全身の倦怠感が認められた。全身の器官系を再検査したところ、全身脱力及び慢性疾患の貧血がみられた。#翌年 1 月 12 日に実施された臨床検査の結果では、ヘモグロビン 6.0（低値）、ヘマトクリット 18（低値）、RBC 数 2.2（低値）であった。#翌年 1 月 12 日に実施された胸部 X 線検査では、心拡大に変化はなく、僧帽弁と肺動脈拡張、肺底部の慢性繊維性・無気肺の変化がみられた。直腸検査では便潜血は認めらなかった。救急部門の評価では、2 回の便潜血が確認されたことから消化管出血に続発した貧血と判断された。PRBC 3 単位（1 単位 400 mL）の投与を受け、薬物療法は変更することなく継続した。本事象発現時、ワルファリンの投与は中断しなかった。#翌年 1 月 13 日の臨床検査の結果では、ヘモグロビン 8.8（低値）、ヘマトクリット 26（低値）、RBC 数 3.1（低値）であった。本事象の転帰は回復と報告され、回復日は #翌年 1 月 13 日であった。同日、経過観察は終了した。その後、#翌年 2 月 14 日に重篤な有害事象 2 のうっ血性心不全の増悪（WAVES number : 20[redacted]022141）が認められた。

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動静脈奇形及び併用薬のワルファリンの投与を報告した。

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]022141）：うっ血性心不全の増悪（PT : うっ血性心不全）

6[redacted] 歳女性（体重 53.6 kg、身長 160 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 1 月 12 日）。

既往歴は、タバコ使用、2 型糖尿病、骨関節炎、関節リウマチ、血管浮腫、慢性貧血、喘息、高血圧、心房細動、僧帽弁置換（[redacted]年）、凝塊した僧帽弁の置換（[redacted]年）、リウマチ熱（[redacted]年）、リウマチ性心疾患、うっ血性心不全、冠動脈疾患、COPD、前緑内障、動静脈奇形、うつ病、脂質異常症、上部消化管出血（[redacted]年）、動脈管開存症、心原性ショック、呼吸不全、心筋梗塞 2 回、糖尿病性ニューロパチー、不眠症、不安、慢性便秘、右手根管症候群、結腸ポリープ、急性・慢性高カリウム血症、ビリルビン上昇、トランスアミナーゼ上昇、膜型肺による体外酸素加法（大腿 - 大腿）、胆嚢摘出、子宮摘出、脳卒中、頻脈、呼吸困難、乳酸脱水素酵素上昇であった。また、最近の既往歴として、大動脈狭窄、徐脈、全身脱力、湿性咳嗽、悪心、便潜血、機械弁による溶血、EF50%、血尿が認められた。併用薬は、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、カルシウム・ビタミン D、ジゴキシン、ジルチアゼム、doxepin、硫酸鉄、葉酸、フロセミド、リシノプリル、glipizide、lovastatin、メトプロロール、複合ビタミン剤、プレドニゾロン、ヒドロキシクロロキン、塩化カリウムであった。抗凝固療法として、心房細動（診断日不明）のためワルファリン 5 mg/日の経口投与を受け、#治験同年 12 月17 日に中止し、#治験同年 12 月 21 日に再開した。

#治験同年 12 月 18 日 0:55、消化管出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）1876 IU の投与を受けた。投与は 1:15 に完了した。治験薬の投与を開始する前の #同年 12 月 18 日 0:30、ビタミン K 5 mg の IV 投与を受けた。登録時の PT-INR は 5.0（#同年 12 月 18 日 0:15）であった。

#翌年 1 月12 日、重篤な有害事象 1 の消化管出血再発（WAVES number : 20[redacted]021914）が発現し、重篤な有害事象 2 の発現時点で回復していた。#翌年 2 月 1 日（Day 46）、うっ血性心不全の増悪が発現し、#翌年 2 月 14 日 Day 59［投与終了から発現まで 59 日間、初日を含む］）に入院のため重篤と判断された。本事象発現時、抗凝固療法を受けていたが、抗凝固薬の投与を遵守していたかは不明であった。#翌年 2 月 15 日、PT-INR は 2.4 であった。#翌年 2 月 14 日、被験者は処方された薬剤の治療不遵守に続発したうっ血性心不全の増悪により入院した。薬剤の投与を中止した後、足首の腫脹及び労作性呼吸困難（2 週間持続）のため来院した。入院時のバイタルサインは血圧 124/63、脈拍数 66、呼吸数 16 であった。#翌年 2 月 15 日に実施された臨床検査の結果では、WBC 数 9.3、ヘモグロビン 7.1、PLT 数 318、トロポニン 0.05 であった。#翌年 2 月 15 日に実施された ECG 検査で異常が認められ、心房細動、心室レート 82～130、二次性再分極異常を伴う左室肥大（可能性大）、発症時期不明の下壁梗塞が認められた。#翌年2 月 15 日に実施された胸部 X 線検査では、軽度の肺水腫が認められた。フロセミド 80 mg の IV 投与を #翌年 2 月 15 日及び #翌年 2 月 16 日に受けた。また、塩化カリウムの IV 投与及びサルブタモール硫酸塩 2.5 mg 吸入薬の投与を受けた。さらに、慢性貧血のため PRBC 800 mL の投与を受けた。本事象の転帰は #翌年 2 月 17 日に回復と報告された。被験者は同日退院した。退院時診断は詳細不明のうっ血性心不全であった。

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うっ血性心不全及びその他の原因の治療不遵守を報告した。

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。

2.7.6.11.1.19 被験者 030034

有害事象（WAVES number：20[redacted]022070）：敗血症（原因不明のブドウ球菌感染）（PT：ブドウ球菌性敗血症）

6[redacted]歳女性（体重 75 kg、身長 157.5 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 10 日）。

既往歴は、透析依存末期腎疾患（[redacted]年）、右上腕瘻、非アルコール性脂肪性肝炎（発症日不明～[redacted]年 5 月）、特発性肝硬変（発症日不明～[redacted]年 5 月）、B 型肝炎抗体陽性（[redacted]年）、食道静脈瘤（[redacted]年）、右総腸骨静脈血栓症（[redacted]年）、上部消化管出血（[redacted]年）、経頚静脈的肝内門脈体循環シャント（[redacted]年及び[redacted]年）、同所性肝移植（[redacted]年）であった。その他の既往歴は、急性血小板減少症、両足浮腫（[redacted]年）、慢性間質性肺疾患、高血圧、2 型糖尿病、虫垂切除、高カリウム血症、冠動脈疾患、関節炎、腹腔内膿瘍（[redacted]年）、両側聴覚障害、肥満、両側手根管手術、扁桃摘出、うつ病、痔核（[redacted]年）、胃食道逆流（[redacted]年）、不安、便秘、全身脱力、高リン酸塩血症、低カルシウム血症（[redacted]年）、白内障手術 、洞性頻脈、息切れ、慢性低酸素性高炭酸ガス血性呼吸不全、急性・慢性呼吸不全、貧血、右鼡径部旧ライン部位からの滲出液（持続）であった。最近の既往歴として、肝機能検査値上昇及び黄疸（[redacted]年 2 月 4 日）、高ビリルビン血症（[redacted]年 2 月 4 日）、両側胸水（[redacted]年 2 月 4 日）、血液透析非遵守（[redacted]年 1 月 31 日）、転倒（[redacted]年 1 月 31 日）、右股関節痛（[redacted]年 1 月 31 日）、右臀部、左大腿部、広範囲左腓腹部挫傷（[redacted]年 1 月 31 日）、低血圧（[redacted]年 2 月 4 日）、蒼白（[redacted]年 2 月 4 日）、精神状態変化（[redacted]年 2 月 4 日）、高カリウム血症（[redacted]年 2 月 4 日）、クレアチニン上昇（[redacted]年 2 月 4 日）、漠然とした胸痛（[redacted]年 2 月 4 日）が認められた。血液培養（[redacted]年 2 月 4 日）にて嫌気性グラム陰性 Bacillus fastidious が同定された。併用薬は、prednisone、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、レボチロキシンナトリウム、カスポファンギン、シラスタチンナトリウム・イミペネム、リネゾリド、フェンタニル、pantoprazole、ミダゾラム、ノルエピネフリン、硫酸マグネシウムであった。抗凝固療法として、門脈血栓症のためワルファリン 3 mg の投与を #治験前2年 8 月に開始し、#治験同年 2 月 4 日に中止した。

#治験同年 2 月4 日 21:45、肉眼的出血（右上腕瘻部位からの出血及び左下肢への出血）のためBE1116（ロット番号[redacted]）3750 IU の IV 投与を受けた。投与は 22:15 に完了した。同日、ビタミン K 10 mg の IV 投与（投与開始時間 19:20、終了時間不明）及び PRBC 800 mL の投与

を受けた。さらに、PRBC 700 mL の投与を #同年 2 月 5 日に受けた。登録時の PT-INR は 12.7、治験薬投与開始後 24 時間の PT-INR は 2.8 であった。

#同年 2 月7 日（Day 4［投与終了から発現まで 4 日間、初日を含む］）、敗血症（原因不明のブドウ球菌感染）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その後の死亡のため）。同日、主治医は敗血症を疑った。血液培養（#同年 2 月 7 日）にてブドウ球菌様のグラム陽性球菌が同定され、その後ペプトストレプトコッカス属の増殖がみられた。喀痰培養（#同年2 月 7 日）では、カンジダ・アルビカンス（3+）が同定された。#同年 2 月 7 日にイミペネム・シラスタチン 250～500 mg 6 時間ごとの IV 投与を開始した。入院中、カスポファンギン、アズトレオナム、メトロニダゾール、リネゾリド、バンコマイシン、ピペラシリン・タゾバクタムの投与も受けた。入院中にさらに、IV 投与用ヘパリン及びアルテプラーゼの投与を受けた。入院中の診察記録（#同年 2 月 15 日）によると、原因不明の重度の敗血症のため広域スペクトルの抗生物質の投与を受けた。入院中の経過で、挿管及び換気補助を要する急性高炭酸ガス血性呼吸不全を合併し、昇圧薬の投与を要する敗血症が発現した。経過記録（#同年 3 月 1 日）によると、家族は主治医に生命維持の中止と鎮痛ケアの検討を依頼した。積極的な治療が行われたが、被験者は #同年 3 月 1 日に報告によると敗血症により死亡した。死亡診断書には直接的な死因として敗血症、二次的な死因として菌血症（肝硬変の結果として）が記載されていた。本事象発現時及び発現中に出血の所見が認められたかは不明であった。本事象の経過で播種性血管内凝固は診断されなかった。また、剖検は実施されなかった。依頼した退院要約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免疫抑制を報告した。

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。
被験者は血液透析に依存しており、肝移植（[redacted] 年）の既往歴があり、複数の併発症があった。

SAB
重篤な有害事象: 敗血症（病因不明のブドウ球菌感染性）
Primary review: Dr. [redacted]

[redacted] 年 2 月 4 日、6[redacted] 歳女性被験者が肉眼的出血を発現し試験に組み入れられた。被験者は、#治験前2年 8 月に門脈血栓症と診断され抗凝固薬が投与された。

既往歴は、[redacted]年の原因不明の肝硬変に対する肝移植、糖尿病、高血圧、右総腸骨静脈血栓、上部消化管出血（[redacted]年）、及び透析を必要とする末期腎疾患、間質性肺疾患、及び急性血小板減少症であった。

#治験同年2月4日、被験者は透析部位のシャント（瘻）に出血が認められ、入院した。21:45、治験薬が投与された。ビタミンK10 mg及び赤血球濃厚液パック800 mLも投与された。また、被験者は、入院時に肝機能値の上昇、黄疸、胸水、精神状態の変化、クレアチニン上昇、及び胸痛と診断された。同日の血液培養において嫌気性グラム陰性桿菌が検出された。#同年2月7日、敗血症が疑われ、ペプトストレプト球菌種及びブドウ球菌様のグラム陽性球菌が検出された。ヘパリン静脈内投与及びアルテプラーゼによる治療に加え、広域抗菌薬の追加を開始した。入院中に、挿管及び換気補助を必要とする高炭酸ガス血症性呼吸不全の併発症が認められた。最終的に敗血症性ショックと診断され、昇圧薬が必要となった。#同年3月1日、被験者は死亡した。死亡診断書では、直接の死因は敗血症であり、結果的に肝硬変を導く菌血症が2次的死因であると診断された。剖検は行われなかった。

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。本被験者は、心、腎、及び肝疾患、及び肝移植による免疫抑制を呈し、透析部位から出血したため入院した。入院中に原因不明の敗血症が発症した。治験薬投与25日後、被験者は死亡した。

死亡診断書において死亡が確認された。死亡診断書では、死因は基礎疾患の菌血症及び肝硬変を伴う敗血症あると診断された。SABも、死因は敗血症の疑いがあると判断した。

免疫抑制状態の本被験者は、腹水を伴う肝硬変及び心内膜炎を含む複数の感染源を有していた。死亡は、感染症及び複数の併発症における複数の危険因子によるものである可能性があり、治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.11.1.20 被験者033001

有害事象（WAVES number：20[redacted]022490）：胸水増悪（PT：胸水）

8[redacted]歳女性（体重57.7 kg、身長170.2 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16日）。

既往歴は、脳血管発作（[redacted]年12月7日）、心房細動（[redacted]年12月7日）、異常歩行（[redacted]年12月7日）、高血圧（発症日不明）、うっ血性心不全（発症日不明）、軽度の認知症（[redacted]年）、閉経期、治癒した左肋骨骨折（発症日不明）、下肢浮腫（発症日不明）、尿失禁、心拡大、不安であった。最近の既往歴として、転倒後の急性右肋骨骨折（[redacted]年12月8日）、複数の擦過傷（[redacted]年12月8日）、血胸・少量両側胸水（[redacted]年12月8日）、胸壁痛（[redacted]年12月8日）であった。併用薬は、chlorohydrate [redacted]9年12月10日～#同年12月11日）、ジルチアゼム、ドネペジル、フェンタニル（[redacted]年12月8日～[redacted]年12月19日）、リドカイン（[redacted]年12

月 8 日～継続)、リシノプリル、メトプロロール、トラマドール（[redacted]年 12 月 10 日～継続)、センナ([redacted]年 12 月 10 日～継続)、ブドウ糖 5%・塩化ナトリウム 0.45%・塩化カリウム 20 mEq ([redacted]年 12 月 8 日～[redacted]年 12 月 11 日）であった。抗凝固療法として、心房細動のためワルファリン 2.5 mg の経口投与を #治験前2年 12 月 7 日に開始し、#治験同年 12 月 7 日に中止した。#治験同年 12 月 8 日、被験者は肋骨多発骨折、血胸、ワルファリンに関連する凝血異常のため入院した。入院時の胸部 CT 検査で少量の胸水（両側、右側が左側より多い）が認められた。治験責任医師の報告によると、少量の胸水及び血胸は一体であった。

#治験同年12 月8 日14:31、その他の非肉眼的出血（転倒後の血胸を伴う肋骨骨折）のためBE1116（ロット番号[redacted]) 1450 IU の投与を受けた。投与は 14:41 に完了した。ビタミン K 10 mg の皮下投与を#同年 12 月 8 日に受け、ビタミン K 10 mg の経口投与を #同年 12 月 9 日に受けた。転倒後かつ登録前の PT-INR は 3.5 であった。

#同年 12 月 9 日に再度胸部 CT 検査を実施したところ、少量から中程度の量の両側胸水が認められた。入院期間をとおして、胸水の量は増加した（右側)。フロセミド（40 mg 経口）の投与を#同年12月10日に再開した（過去に#同年12月8日までフロセミドを投与していた）。#同年 12 月 11 日（Day 4［投与終了から発現まで 4 日間、初日を含む])、胸水増悪が認められ、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。#同年 12 月 11 日に実施された胸部 X 線検査では、右肺底部に中程度の量の右側胸水がみられ、気胸はみられなかった。皮下チューブと共に口径の小さいドレナージ用カテーテルを留置した。#同年 12 月 11 日に胸部 X 線検査を再度実施した結果、胸水は安定しているか、若干量が減少していた。排液に血液が含まれなかったため、ドレナージ用カテーテルを #同年 12 月 13 日 9:45 に抜去した。増加した胸水は漏出液であり、増加した血液ではないと考えられた。血胸からの血液の排出は期待されなかった。胸水の原因は血胸と報告された。臨床検査の結果は入手できなかった。本事象に対して他に投与された薬剤はなかった。#同年 12 月 14 日に実施された胸部 X 線の追跡検査では、胸水が引き続き認められ、臨床的に重要ではないと判断された。有害事象の転帰は #同年 12 月 14 日に回復（後遺症なし）と報告された。被験者は退院し、同日リハビリテーション施設に移った。ワルファリンの投与を数週間中断することが決定され、かかりつけ医が再開を判断する予定であったため、退院時点でワルファリンは投与していなかった。

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肋骨骨折を報告した。

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。

2.7.6.11.1.21 被験者 035001

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]020543）：虚血性脳卒中

8[redacted] 歳女性（体重 54 kg、身長 155 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 7 月 28 日）。

既往歴は、貧血、血小板増加症、深部静脈血栓症、肺塞栓、尿路感染、右人工股関節置換、徐脈、憩室炎、鉄欠乏性貧血、基底細胞癌、うつ病、胃食道逆流、肺炎、脾腫、左上腕静脈炎、高血圧、骨髄異形成症候群であった。最近報告された既往歴（[redacted] 年 7 月 5 日及び [redacted] 年 7 月 9 日）は、発熱、下痢、皮膚裂傷、右顔面挫傷、嗜眠、息切れ、左上腕脱力、嚥下障害、右上腕引っかき傷であった。併用薬は、エソメプラゾール、アセトアミノフェン、オキシコドン、hydroxyurea、ジルチアゼム、ジゴキシン、リシノプリル、エスシタロプラム、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、docusate・senna、aluminum・magnesium・simethicone、複合ビタミン剤、ブドウ糖 5%、塩化ナトリウム 0.9%、レベチラセタム、sodium biphosphate・sodium phosphate、カリウムであった。抗凝固療法として、心房細動（#治験前年 8 月に診断）に対するワルファリン 7 mg/日の投与を開始し（日付不明）、#治験同年 7 月 9 日に中止した。

#治験同年7月9日21:07、両側硬膜下血腫（転倒後に発現）のためBE1116（ロット番号 [redacted]）1360 IU の IV 投与を受けた。投与は 21:17 に完了した。ビタミン K 10 mg の IV 投与を #同年 7 月 9 日に、ビタミン K 10 mg の経口投与を #同年 7 月 10 日に、ビタミン K 10 mg の IV 投与を #同年 7 月 12 日に受けた。#同年 7 月 9 日 19:32 の登録時の PT-INR は 3.78、治験薬投与後 1 時間（22:08）の PT-INR は 1.51 であった。

#同年 7 月18 日（Day 10）、入院中に（顔面下垂悪化の兆候を伴う）虚血性脳卒中が発現し、本事象により入院期間が延長したため #同年 7 月 19 日（Day 11［投与終了から発現まで 11 日間、初日を含む］）に重篤と判断された。本事象発現時点でヘパリン 2500 単位 BID （#同年 7 月 10 日に投与開始）の皮下投与を受けていた。#同年 7 月 19 日、PT-INR は 1.20、プロトロンビン時間は 15.3 秒（基準値：未報告）であった。#同年 7 月 19 日の朝、疲労及び頭痛が認められ、検査で右上肢の下垂が新たに認められた。また、刺激に対する反応がみられなくなった。同日（#同年 7 月 19 日）に実施された非造影頭部 CT 検査では、右側頭葉上部に（新規の）低吸収域がみられ、梗塞の発現が懸念された。臨床検査の結果では、トロポニン I 0.07 mg/mL 未満（#同年 7 月 19 日及び #同年 7 月 22 日）、ヘモグロビン 10.9 g/dL（#同年 7 月 19 日）及び 9.4 g/dL（#同年 7 月 21 日）、ヘマトクリット 31.5%（#同年 7 月 19 日）及び 27.3%（#同年 7 月 21 日）（基準値：未報告）であった。#同年 7 月 21 日、MRI 検査で右側頭葉の急性梗塞が確認され、両側硬膜下血腫は安定していた。#同年7 月 22 日、PT-INR 1.28、プロトロンビン時間 16.4 秒であった。構語障害のため、栄養管を留置した。アスピリン 81 mg/日の投与を #同年 7 月23 日に開始した。#同年 7 月 29 日、被験者は退院し、有害事象の転帰は #同年

7 月 29 日に回復（後遺症なし）と報告された。#同年 8 月 14 日、重篤な有害事象 2 の洞性徐脈の悪化（WAVES number : 20[redacted]022115）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。
被験者には硬膜下血腫を伴う頭部外傷により不動の状態であったこと、うっ血性心不全、心房細動、深部静脈血栓症、肺塞栓症など、血栓塞栓症の複数のリスク因子があった。これらの複数のリスク因子と抗凝固療法の欠如が急性虚血性脳卒中の事象に起因した可能性が最も高かった。

重篤な有害事象 2（WAVES number：20[redacted]022115）：洞性徐脈の悪化（PT：洞性徐脈）
8[redacted] 歳女性（体重 54 kg、身長 155 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 18 日）。
既往歴は、貧血、血小板増加症、深部静脈血栓症、肺塞栓、尿路感染、右人工股関節置換、徐脈、憩室炎、鉄欠乏性貧血、基底細胞癌、うつ病、胃食道逆流、肺炎、脾腫、左上腕静脈炎、高血圧、骨髄異形成症候群であった。最近報告された既往歴（[redacted] 年 7 月 5 日及び [redacted] 年 7 月 9 日）は、発熱、下痢、皮膚裂傷、右顔面挫傷、嗜眠、息切れ、左上腕脱力、嚥下障害、右上腕引っかき傷であった。併用薬は、hydroxyurea、リシノプリル、ジルチアゼム、エソメプラゾール、ジゴキシン、エスシタロプラム、docusate calcium、複合ビタミン剤、アセトアミノフェンであった。抗凝固療法として、心房細動（#治験前年 8 月に診断）に対するワルファリン 7 mg/日の投与を開始し（日付不明）、[redacted] 年 7 月 9 日に中止した。
#治験同年7月9日21:07、両側硬膜下血腫（転倒後に発現）のためBE1116（ロット番号 [redacted]）1360 IU の IV 投与を受けた。投与は 21:17 に完了した。ビタミン K 10 mg の IV 投与を #同年 7 月 9 日に、ビタミン K 10 mg の経口投与を #同年 7 月 10 日に、ビタミン K 10 mg の IV 投与を #同年 7 月 12 日に受けた。#同年 7 月 9 日 19:32 の登録時の PT-INR は 3.78、治験薬投与後 1 時間（22:08）の PT-INR は 1.51 であった。
#同年7月18日、重篤な有害事象1の虚血性脳卒中（#同年7月19日に重篤と判断）（WAVES number : 20[redacted]020543）が発現し、#同年 7 月 29 日（重篤な有害事象 2 の発現前）に回復したと報告された。#同年 8 月 14 日（Day 37［投与終了から発現まで 37 日間、初日を含む］）、洞性徐脈の悪化が発現し、同日重篤と判断された（入院が必要となるもの）。本事象発現時点でワ

ルファリンによる抗凝固療法は受けていなかったがアスピリン 81 mg/日の経口投与を受けていた。入院中に PT-INR は測定されなかった。#同年 8 月 14 日、洞性徐脈の悪化が認められた。在宅医療提供者はやや不明瞭な発語と左側顔面麻痺に気づき、救急医療を要請した。被験者は一晩入院した。新たな一過性脳虚血発作の症状や何らかの神経学的症状はみられなかった。入院時の血圧は 130/74、心拍数は 50 であった。虚血性変化や神経学的症状はみられなかった。ECG 検査（#同年 8 月 14 日）では、顕著な洞性徐脈（40 bpm）と不完全右脚ブロックが認められた。#同年 8 月 14 日に実施された臨床検査の結果では、トロポニン 0.07 未満（陰性）、WBC 数 11.7（高値）、RBC 数 2.99（低値）、ヘモグロビン 10.0（低値）、PLT 563（高値）であった。入院中、その他の心筋酵素の検査は実施されなかった。本事象の治療のためジルチアゼムの投与量は 180 mg/日から 120 mg/日の経口投与へ減量した。減量が徐脈の回復に寄与し、心拍数は 50～60 bpm まで増加した。ジルチアゼムの減量は心臓科に受診した上で実施した。本事象の転帰は #同年 8 月 15 日に回復（後遺症なし）と報告された。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の徐脈の既往歴を報告した。

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: 虚血性脳卒中
Primary review: Dr. [redacted]

[redacted] 年 7 月9 日、8[redacted] 歳女性が頭蓋内出血のための試験に組み入れられた。被験者は、#治験前年 8 月に診断された心房細動に対して抗凝固薬（ワルファリン）が投与された。既往歴は、貧血、血小板増加症（[redacted] 年）、深部静脈血栓症（[redacted] 年）、肺塞栓症（[redacted] 年）、骨髄異形成症候群（被験者がヒドロキシウレアによる治療中であったため、骨髄増殖性疾患 ）、脾腫、発作性心房細動、及びうっ血性心不全であった。

#治験同年 7 月9 日 21:07、被験者は転倒後の頭部外傷により両側性硬膜下血腫を呈し集中治療室（ICU）に入院した。被験者は治験薬を投与され、ビタミン K10 mg を静脈内投与された。ワルファリンを中止した。#同年 7 月10 日、被験者はビタミン K10 mg を経口投与された。#同年 7 月 12 日、被験者はビタミン K10 mg を静脈内投与された。#同年7 月 12 日、被験者は顔面麻痺が悪化し、有害事象である虚血性脳卒中と診断された。#同年 7 月 19 日、疲労、頭痛、及び応答低下が認められた。虚血性脳卒中は重篤な有害事象であると判断された。頭部 CT により、梗塞形成の疑いのある新規低吸収域が右上側頭葉に認められた。核磁気共鳴画像（MRI）により、右側頭葉梗塞及び安定した両側性硬膜血腫が認められた。この時点で被験者はヘパリ

ン 2500 単位 1 日 2 回皮下投与されていた。#同年 7 月 23 日、被験者は、従来の治療にアスピリン 81 mg の投与を開始した。被験者は緩徐に改善した。#同年 7 月 29 日、被験者は後遺症なしで回復し退院した。

安全性検討委員会（SAB）の見解：

8[redacted] 歳女性被験者が、転倒後の硬膜血腫を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、血栓塞栓症の評価のため SAB に報告された。本症例は、CT スキャン及び MRI スキャンにより症状が記録された、虚血性の脳血管発作に特徴づけられる血栓塞栓症であると認められた。

血栓塞栓症は、治験薬投与 9 日後に発現した。被験者は、硬膜血腫及び結果的な運動停止を伴う頭部外傷、過去の深部静脈血栓、及び肺塞栓症（被験者はワルファリン抗凝固療法を中止した）を含む CVA の複数の危険因子（Kyrl 論文、2005 年）を有していた。被験者は骨髄増殖性疾患を呈しており、本疾患は脳血管障害の危険因子でもあった。時間的経過及び被験者が他の危険因子を有したことから、虚血性脳血管発作の血栓塞栓症は治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.11.1.22 被験者 038004

有害事象（WAVES number：20[redacted]024359）：大脳鎌硬膜下血腫（PT：硬膜下血腫）

8[redacted] 歳男性（体重 96.4 kg、身長 182.9 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 3 日）。

既往歴は、冠動脈バイパス移植（[redacted] 年）後冠動脈疾患、複数の冠動脈ステント装着（[redacted] 年～#5年後）、冠動脈カテーテル挿入失敗（[redacted] 年）、腹部大動脈瘤修復（[redacted] 年）、脳卒中（[redacted] 年 1 月）、甲状腺機能低下症、高脂血症、腎結石、うつ病、良性前立腺肥大症、血圧高値、GERD、認知症（[redacted] 年）、心房細動（[redacted] 年）、安定狭心症（[redacted] 年）、うっ血性心不全（[redacted] 年）、第一度ＡＶブロック（[redacted] 年 5 月）、慢性頭痛（[redacted] 年）、大動脈弁置換（[redacted] 年に診断）、貧血（発症日不明）であった。最近の既往歴として、右前頭葉頭蓋内出血、皮質下白質（[redacted] 年 5 月 25 日～[redacted] 年 5 月 30 日）が認められた。併用薬は、アミオダロン塩酸塩、レボチロキシンナトリウム、複合ビタミン剤であった。さらに、[redacted] 年 5 月 27 日にリシノプリル、イソソルビド、カルベジロール、[redacted] 年 5 月 28 日にセルトラリン、フロセミド、ロスバスタチン、[redacted] 年 6 月 1 日にカルシウム、[redacted] 年 6 月 2 日に硫酸鉄、葉酸、ナイアシン、オメガ 3 脂肪酸の投与を開始した。抗凝固療法として、大動脈弁置換（[redacted] 年に診断）のためワルファリンの経口投与を受けた。ワルファリンは 3 mg 週 5 日及び 2 mg 週 2 日の用量で投与を受けていた（投与開始日不明）。それぞれの投与量での投与は #治験同年 5 月 23 日及び #治験同年 5 月 25 日に中止した。アスピリン 81 mg/日の経口投与は #治験同年 6 月 2 日に開始した（継続中）。

#治験同年 5 月26 日 3:31、ICH（右前頭葉の皮質下白質）のため BE1116（ロット番号 [redacted]）2055 IU の IV 投与を受けた。投与は 3:58 に完了した。ビタミン K 10 mg の IV（急速）投与を #同年 5 月25 日 22:30 に受けた。登録時の PT-INR は未報告であった。治験の登録の対象となる事象のため入院した。治験薬の投与後、PT-INR は速やかに是正された。ヘパリン 5000 単位 TID 皮下投与を #同年 5 月 27 日に開始し（#同年 5 月 31 日に中止）、ワルファリン 5 mg の投与を再開し、#同年5 月 30 日及び #同年 5 月 31 日に投与を受けた。#同年 6 月 1 日、退院し、介護施設へ移った。退院時診断は右前頭部脳内出血であった。退院時処方は、それまでの処方薬（魚油を除く）のほか、ダルテパリン 15000 単位頓用の皮下投与を #同年 6 月 1 日から PT-INR が治療域まで是正されるまで継続した。

#同年 6 月2 日（Day 8［投与終了から発現まで 8 日間、初日を含む］）、硬膜下血腫が発現し、同日重篤と判断された（重篤基準の生命を脅かすもの、入院が必要となるもの、持続的又は重大な障害・機能不全に陥るものに該当したため）。本事象発現時点で抗凝固療法を受けていたかは報告されなかった。本事象発現前の直近の投与は、ワルファリンが 2 日前（#同年 5 月 31 日）、ダルテパリンが前日（#同年 6 月 1 日）と報告された。#同年 6 月 2 日 19:36、PT-INR は 1.4（高値）、ヘモグロビン 9.1 g/dL（低値、基準値：14.0～18.0 g/dL）、PLT 204 ×10^3/μL （基準値：150～450 ×103/μL）であった。#同年 6 月 2 日、歩行中に転倒し、頭部に損傷を負った 頭部損傷には、顕著な出血を伴う頭皮後部の裂傷及び少量の大脳鎌硬膜下血腫が含まれた。#同年 6 月 2 日に実施された頭部 CT 検査では、右前頭葉血腫に進行性の変化、圧排効果を伴わない新規の薄い大脳鎌周囲硬膜下血腫の徴候、背後にある容積減少及び小血管の虚血性変化（安定）がみられた。#同年 6 月 3 日 0:55、神経外科部門に入院し、暫定的に硬膜下血腫と診断された。神経学的検査で不適切な用語の使用が認められ、瞳孔は反応を示すが緩慢であった。PT-INR は #同年 6 月 3 日 11:15 に 1.3（高値）、#同年 6 月 4 日 22:15 に 1.2、#同年 6 月 6 日～#同年6 月 8 日に 1.1 であった。治療薬として、プロタミン（ヘパリン中和のため）及びアセトアミノフェン（疼痛のため）が投与された。本事象の治療として Dobhoff 管が留置された。#同年 6 月 4 日、精神状態変化が認められた。退院要約によると、神経学的変化を考慮し、脳卒中発生の緊急コールが行われた。

#同年 6 月4 日に再度頭部 CT 検査が実施され、硬膜下血腫変化の臨床的に重要な所見が認められ、大脳鎌及び小脳テントの左半分に沿った硬膜下血腫と左大脳半球側方の硬膜下血腫の量が前回検査から増加しており、脳溝の軽度消失（正中線偏位の所見なし）が認められた。また、新たな孤立散在性のくも膜下出血が認められ、右シルビウス溝後面で最も顕著であった。右前頭部実質内血腫は進行と報告され、両側基底核陳旧性梗塞の所見を伴う脳萎縮に変化はなかった。ダルテパリン（投与量及び頻度不明）の投与を延期し、被験者は集中治療室に戻り、数日間経過観察を受けた。PRBC 335 mL の投与を #同年 6 月 4 日（23:50～1:25）に受け、さらに 330 mL の投与を #同年 6 月 5 日（2:20～4:10）に受けた。#同年 6 月 5 日、会話に構音障害が認められた。同日に実施された頭部 CT の再検査では、硬膜下血腫の量に前回検査からの顕著な変化はみられず、くも膜下出血に変化はなく、右前頭部実質内血腫は進行がみられ、

脳萎縮には変化がなかった。#同年 6 月 9 日、精神状態の悪化と傾眠が再び認められた。同日実施された頭部 CT の再検査では、#同年 6 月 5 日の前回の検査結果からの顕著な変化はなかった。被験者は血行動態学的及び神経学的に安定していると判断された。ヘモグロビンは依然として基準値未満で、#同年 6 月 4 日（22:15）に7.6 g/dL まで低下し、#同年 6 月8 日（6:40）に最大値の 9.9 g/dL となり、#同年6 月 9 日（7:10）に 9.2 g/dL であった。入院期間中、PLT は基準値の 150～450 $\times 10^3/\mu L$ の範囲内で推移し、#同年 6 月 5 日（6:15）に 163 $\times 10^3/\mu L$ に低下し、#同年 6 月 8 日（6:40）に最大（244 $\times 10^3/\mu L$）となった。ワルファリン 5 mg の投与を #同年 6 月 10 日から #同年 6 月12 日まで受け、10 mg の投与を #同年 6 月 13 日に受けた。#同年6 月 14 日、退院した。退院時の mRS は 4～5 で、退院時診断は硬膜下血腫・転倒後状態であった。現時点では、本事象は回復・後遺症（あらゆる自己管理の支援を要する mRS の悪化及び会話能力の低下）ありと判断された。後遺症があるが、血腫の持続・増加の所見は認められなかった。退院時点でダルテパリン頓用の投与を継続中であった。

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その他の転倒・事故を報告した。

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。

2.7.6.11.1.23 被験者 043002

有害事象（WAVES number：20[redacted]022734）：医療関連肺炎（PT：肺炎）

8[redacted] 歳女性（体重 95 kg、身長 163 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 26 日）。

既往歴は、心房細動（[redacted] 年）、COPD（[redacted] 年）、うっ血性心不全（[redacted] 年）、動脈硬化性心疾患（[redacted] 年）、狭心症（[redacted] 年）、軽度の僧帽弁逆流及び軽度の三尖弁逆流（[redacted] 年）、心拡大（[redacted] 年）、経食道心臓除細動（[redacted] 年）、高血圧（[redacted] 年）、乳癌（[redacted] 年）、左乳房切除（[redacted] 年）であった。その他の既往歴は、胆嚢切除（[redacted] 年）、虫垂切除（[redacted] 年）、憩室症（[redacted] 年）、両側白内障及び両側白内障手術（[redacted] 年）、痔核切除（[redacted] 年）、子宮摘出（[redacted] 年）、貧血（[redacted] 年）、腎機能不全（[redacted] 年）、肥満、変性関節疾患（[redacted] 年）、衰弱、関節炎（[redacted] 年）、滑液包炎（[redacted] 年）、慢性背部痛（[redacted] 年）、骨粗鬆症、痛風（[redacted] 年）、甲状腺機能低下症、慢性不安、慢性うつ病であった。最近の既往歴として、急性呼吸不全及び慢性低酸素血症の急性増悪（[redacted] 年 3 月 5 日）、両側胸水（[redacted] 年 3 月 5 日）、両下肢浮腫（[redacted] 年 3 月 5 日）、うっ血性心不全増悪（[redacted] 年 3 月 5 日～[redacted] 年 3 月 25 日）、低マグネシウム血症（[redacted]

年3月5日)、錯乱（[redacted]年3月5日)、白血球増加症（[redacted]年3月5日)、中等度の大動脈逆流（[redacted]年3月5日)、高血糖（[redacted]年3月5日)、便秘（[redacted]年3月7日)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎（[redacted]年3月8日～#同年3月25日）、直腸出血（[redacted]年3月）、消化管出血（[redacted]年3月10日）であった。併用薬は、フロセミド、バルサルタン、アミオダロン、ロペラミド（投与開始日：[redacted]年3月23日)、レボチロキシン 、メトプロロール（投与開始日：[redacted]年3月7日)、pantoprazole（投与開始日：[redacted]年3月29日)、ロラゼパム（投与開始日：[redacted]年3月11日)、クロトリマゾール（投与開始日：[redacted]年3月19日)、vicodin（投与開始日：[redacted]年3月15日)、ナイスタチン散剤（投与開始日：[redacted]年3月20日)、エリスロポエチン（投与開始日：[redacted]年3月)、ニトログリセリン、ipratropium bromide・albuterol（投与開始日：[redacted]年3月29日)、硫酸亜鉛（投与開始日：[redacted]年3月29日)、サルブタモール（投与開始日：[redacted]年3月29日）であった。抗凝固療法として、心房細動（#治験前2年6月に診断）に対するワルファリン4.5 mg週1日及び3 mg週6日の経口投与を受け（投与開始日不明)、それぞれの投与量の投与は#治験同年3月7日及び[redacted]年3月9日に中止した。

[redacted]年3月10日16:25、消化管出血のためBE1116（ロット番号[redacted]）2525 IUのIV投与を受けた。投与は16:55に完了した。ビタミンK 5 mgのIV投与及びPRBC 380 mLの投与を#治験同年3月10日に受けた。登録時のPT-INRは2.8であった。

#同年4月23日（Day 45［投与終了から発現まで45日間、初日を含む］)、医療関連肺炎が発現し、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、抗凝固療法は実施していなかった。PT-INRは未報告であった。#同年4月23日、「息苦しさ」の訴えを含む全身状態悪化のため被験者は介護施設から治験実施医療機関に搬送された。被験者は咳嗽及び息切れを訴え、SpO_2は87%であった。医療関連肺炎と診断された。ベンチマスクを介した酸素(40%)の投与を受け、精査及び抗生物質のIV投与のため入院した。#同年4月23日に実施された胸部X線検査では、#同年4月23日の前回検査と比較して肺うっ血が増加していた。同日に実施された臨床検査の結果では、ヘモグロビン 9.2 gm/dL（低値、基準値：12.0～16.0 gm/dL)、好中球78%（高値、基準値：42.0～75.0%)、リンパ球6.0%（低値、基準値：20.5～51.1%）であった。治療薬として、#同年4月23日から#同年4月29日までピペラシリン・タゾバクタムを投与し、#同年4月23日からバンコマイシンを投与した。呼吸状態は#同年4月26日に改善し、呼気性ラ音がわずかに聴取されたのみであった。黄色がかった粘液性分泌物の両側の洗浄と共に気管支鏡検査（実施日不明）が実施され、気管支樹の両側に血液が認められた。ヘモグロビンは10.8 gm/dLと安定していた（日付不明）。臨床状態は改善し続け、被験者は#同年4月29日に退院し、#同年5月19日に本事象から回復したと判断された。最終診断には右下葉肺炎が含まれた。

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医療関連肺炎を報告した。

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。

2.7.6.11.1.24 被験者 043004
有害事象（WAVES number：20[redacted]025563）：心筋梗塞

8[redacted]歳女性（体重 64.1 kg、身長 157.5 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 7 月 21 日）。

既往歴は、脳血管発作（発症日不明）、非典型的胸痛（発症日不明）、心筋症（発症日不明）、3/6 収縮期駆出性雑音（発症日不明）、低カリウム血症（発症日不明）、両下肢浮腫（[redacted]年）、2 型糖尿病、高血圧、認知症、低血圧（治験登録前）であった。最近の既往歴として、出血性ショック（[redacted]年 6 月 6 日～[redacted]年 6 月 7 日）、出血性ショック（[redacted]年 6 月 6 日～[redacted]年 6 月 7 日）と直接関連のある低血圧（[redacted]年 6 月 5 日～#同年 6 月 12 日）、大動脈狭窄（[redacted]年 6 月）、重度の運動低下（[redacted]年 6 月）、重度の貧血（[redacted]年 6 月 5 日）、低マグネシウム血症（[redacted]年6 月 5 日）、急性腎不全（[redacted]年 6 月 5 日）、低血糖症（[redacted]年 6 月～#同年 6 月 5 日）、肺門腫瘤（[redacted]年 6 月 5 日）、汎血球減少症（[redacted]年 6 月 5 日）、血便排泄（[redacted]年 5 月～#同年6 月）、消化管出血（[redacted]年 6 月 6 日）であった。併用薬は、塩化カリウム、アロプリノール、ジアゼパム、magnesium lactate、インスリングラルギン、インスリン R、acetaminophen・hydrocodone、フロセミドであった。抗凝固療法として、心房細動のためワルファリン 5 mg/日の投与を[redacted]年に開始し、[redacted]年 6 月 5 日に中止した。

[redacted]年 6 月 6 日 16:49、消化管出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）1605 IU の IV 投与を受けた。投与は 17:20 に完了した。ビタミン K 5 mg の IV 投与を #同年 6 月 6 日に 2 回受け、PRBC 430 mL の投与も #同年 6 月 6 日に受けた。登録時の PT-INR は未報告であった。

#同年 6 月6 日の入院時、鎮痛ケアを受けていなかったが、退院時（#同年 6 月 15 日）にはホスピスを通じて鎮痛ケアを受けていた。#同年 7 月 13 日（Day 38［投与終了から発現まで 38 日間、初日を含む］）、心筋梗塞が発現し、被験者は同日自宅で死亡したため重篤と判断された。検視官は死因を突然の心筋梗塞と判断した。剖検は実施されなかった。死因を心筋梗塞であると確認する臨床情報は得られなかった。今後の情報入手の見込みはなかった。

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大動脈狭窄を報告した。

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。

被験者は有害事象の心筋梗塞を BE1116 の投与後 38 日目に発症した。BE1116 の投与が本事象に寄与した可能性は低かった。本事象は基礎疾患の心房細動及び重度の大動脈狭窄の結果として発現した可能性が高い。

SAB

重篤な有害事象: 心筋梗塞

Primary review: Dr. [redacted]

[redacted]年 6 月 6 日、8[redacted]歳女性被験者が消化管出血を発現し試験に組み入れられた。被験者は#3年前から心房細動のため抗凝固薬を投与されていた。既往歴は、脳血管発作、心筋症、糖尿病、及び高血圧であった。

[redacted]年 6 月 6 日、被験者は低血圧を伴う出血性ショック、低血糖症、大動脈狭窄、重度の運動低下、急性腎機能不全、消化管出血、及び肺門腫瘤を発現した。臨床検査の異常値は、汎血球減少[白血球数（WBC）1.6、ヘモグロビン 10.9、血小板数 88,000]であり、腹部 CT スキャンにより 4.6 cm の大動脈瘤が認められた。被験者は 16:49、治験薬を投与された。

ビタミン K5 mg1 日 2 回の静脈内投与、及び赤血球濃厚液パック 2 単位（430 mL）が投与された。ワルファリンを中止した。#同年 6 月 15 日、被験者はホスピスケア及び緩和ケアを受け自宅に退院した。#同年 7 月 13 日、被験者は自宅で死亡した死亡診断書において、死因は心筋梗塞であると判断された。剖検は実施されなかった。

安全性検討委員会（SAB）の見解：

8[redacted]歳女性被験者が消化器管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、血栓塞栓症及び死亡の評価のため SAB に報告された。本症例は既往歴にも記録にも合致しなかったため、血栓塞栓症ではないと判断された。死亡診断書において、死亡は心筋梗塞に起因すると判断された。

剖検は実施されなかった。

被験者は自宅で死亡が確認されたが、退院後に追跡調査が行われなかったため、死因は不明である。死因については、消化器管出血再発、大動脈瘤、心突然死、低血糖症再発、及び脳血管発作がなど多数の可能性が存在する。SAB は、死因は不明であると判断した。死亡は治験薬投与 37 日後であったが、血栓塞栓症の臨床的エビデンスは認められず、死因は不明であり、死亡は治験薬投与と関連なしと判断された。

2.7.6.11.1.25 被験者 046002

有害事象（WAVES number：20[redacted]022815）：心肺停止

5[redacted]歳女性（体重 61.8 kg、身長 154.9 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 30 日）。

既往歴は、COPD、喘息（発症日不明）、心房細動（発症日不明）、統合失調症（[redacted] 年以降）、嚥下障害（[redacted] 年以降）、舌癌（[redacted] 年以降）、舌切除・再建（[redacted] 年）、低カリウム血症、うつ病、コレステロール高値（[redacted] 年以降）、貧血（発症日不明）、甲状腺機能低下症、過活動性膀胱であった。最近の既往歴として、ワルファリン毒性による出血（舌癌）、舌焼灼（[redacted] 年 3 月 2 日及び #同年 3 月 9 日）、凝血異常（[redacted] 年 3 月～#同年 3 月 9 日）、体温上昇（[redacted] 年 3 月 9 日）が認められた。併用薬は、チオトロピウム臭化物、リスペリドン、レボチロキシン、オランザピン、pantoprazole、サルブタモール、硫酸鉄、darifenacin 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 5 mg/日の経口投与を開始し（日付不明）、[redacted] 年 3 月 7 日に中止した。

[redacted] 年 3 月 9 日 17:10、「肉眼的出血」（口腔出血）のため BE1116（ロット番号 [redacted]）3090 IU の IV 投与を受けた。投与は 17:27 に完了した。ビタミン K 10 mg の皮下投与を #同年 3 月 9 日に、10 mg の経口投与を #同年 3 月 10 日に受けた。合計 2 単位の PRBC の輸血を #同年 3 月9 日に、2 単位（500 mL）の PRBC 及び血漿 450 mL の輸血を #同年 3 月 10 日に受けた。入院時にワルファリン毒性が認められ、PT-INR は 15 超であった（11:45）。

#同年 3 月9 日、舌の扁平上皮癌の術後評価及び治療のため入院した（初回入院）。嚥下障害が認められ、必要な栄養を摂取できていなかった。口腔及び口からの出血の所見が認められた。凝血異常は是正され、ヘモグロビン値は安定していた。耳鼻咽喉科専門医を受診したところ、気道に異常はなかった。頚部 CT 検査を受けた。血液科・腫瘍科は生検の実施を勧めた。生検に問題なく耐えることができ、#同年 3 月 29 日に被験者は退院し、介護施設に移った。介護施設では、日常生活動作における中程度の支援が必要であった。入院中に併発症は認められず、退院時にワルファリンは投与されていなかった。継続中の治療は、胃瘻栄養法及び理学療法・作業療法であった。入院中に実施された検査には、胸部 CT 検査（#同年3 月 29 日：左下葉浸潤影の疑い、#同年 3 月 27 日：肺浸潤影なし、#同年 3 月 26 日：左下肺野のかすかな陰影に変化はなし、左下葉肺炎の発現と整合、#同年3 月 25 日：左下葉肺炎の進行、#同年 3 月 12 日：肺浸潤影なし、#同年 3 月 9 日：活動性肺疾患の所見なし）が含まれた。#同年 3 月 22 日に実施された腹部及び骨盤 CT 検査では、腹腔内に急性疾患なし。左肺下葉に散在する一連の結節は感染症によるものと考えられ、臨床症状との関連付けが推奨される。#同年 3 月 21 日に実施された頚部軟組織の CT 検査では、9.8 × 5.1 cm 大の不均一な造影効果を示す腫瘍が顎下部まで伸展していた。喉頭蓋及び声帯の不均一な拡張あり。頚静脈二腹筋リンパ節の拡張なし。#同年 3 月 12 日に実施された TTE では、左室の収縮機能は正常で、EF は 55～65%の範囲と推定された。#同年 4 月 8 日（Day 31［投与終了から発現まで 31 日間、初日を含む］）、心肺停止となり、同日重篤と判断された（その後死亡したため）。本事象発現時、抗凝固療法は実施していなかった。COPD が悪化し（介護施設に滞在中）、心肺停止に至った。治験実施医療機関は介護施設に連絡した際に被験者の死亡を認識した。#同年 4 月 8 日 9:00、被験者

は意識清明で、快適に療養していた。10:40、チアノーゼが認められ、呼吸や脈がなかった。心肺蘇生法が開始され、救急医療が要請された。救急医療が対応し、心肺蘇生法を継続したが、蘇生は奏効しなかった。#同年 4 月 8 日 11:29、死亡が宣告された。死亡診断書に記載されていた死因は COPD による心肺停止であった。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 COPD の悪化を報告した。

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。
医学評価担当者は、以下の理由から本事象は BE1116 と「関連なし」と判断した。(1) 本事象は BE1116 の最終投与後約 1 ヵ月に発現したため、BE1116 と本事象の時間的関連性は低い、(2) 死亡診断書に死因として基礎疾患の COPD による心肺停止と記載されていた。

SAB
重篤な有害事象: 心肺停止
Primary review: Dr. [redacted]

[redacted] 年 3 月 9 日、5[redacted] 歳女性被験者は肉眼的出血を発現し試験に組み入れられた。
被験者は心房細動に対し抗凝固薬が投与されていたが、#同年 3 月 7 日投与を中止した。
既往歴は、[redacted] 年からの舌癌（切除済み）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、統合失調症、及び貧血であった。
[redacted] 年 3 月 9 日、被験者は口腔内出血のため入院し、PT-INR は 15 であった。17:10、被験者は治験薬の投与、ビタミン K10 mg の皮下投与、及び赤血球濃厚液パック 2 単位を投与された。CT スキャンを実施したところ巨大な潰瘍性舌腫瘤が認められ、舌根部及び扁桃弓まで浸潤が認められた。声門上及び喉頭への浸潤も疑われた。耳、鼻、及び喉の評価においては腫瘤の肉眼的急性再増殖は認められなかった。しかし、栄養及び摂取の障害が認められた。バリウム食道造影により、喉頭部位に穿通及び薄液膜の誤嚥が認められた。栄養補給チューブを装着し放射 線治療を行った。栄養補給チューブを装着し放射 線治療を行った。入院時の心電図 (ECG) では、洞性頻脈、左脚前枝ブロック、及び経年を判定できない下壁心筋梗塞を否定できないような所見が観察された。 #同年 3 月 2 日、赤血球濃厚液パック 2 単位、新鮮冷血漿 450 mL、及びビタミン K（経口）が追加投与された。#同年 3 月 12 日、心エコーにより、左心室の収縮機能は正常で、駆出率 55～65%、及び局所壁運動異常が認められた。三尖弁逆流は 1＋（スケール（0～4））であった。#同年3 月 22 日、腹部 CT で感染性と推定される左肺下葉にまだらの小結節が認められたが、それ以外に急性病原菌は認められなかった。#同年 3 月 26 日、胸部 X 線（入院時には正常であった）で、左肺下部に肺炎の発症と合致する陰影の増加が認め

られた。#同年 3 月 29 日、ポータブル X 線で「疑義のある」下肺葉浸潤と判断された。#同年 3 月 29 日、被験者は、理学療法、作業療法、及び栄養補給チューブを受ける予定で、介護施設に退院した。退院要約によると、被験者は抗生物質又は抗凝固薬の治療は受けなかった。#同年 4 月 8 日 9:00、被験者は介護施設で安らかに眠っているのが確認された。10:40、チアノーゼが認められ、呼吸や脈がなかった。心肺蘇生法は奏効せず、被験者は 11:29 死亡が確認された。死亡診断書において、死因は　COPD　による心肺停止であると判断された。剖検は実施されなかった。

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。5[redacted]歳女性被験者は、舌癌の既往歴を有し、抗凝固薬治療中に最近出血し、治験薬投与 30 日後に死亡した。死亡診断書により死亡が確認された。

死亡診断書では、既往歴に基づき COPD による心肺停止が死因と判断されたが、被験者の死に際し重度な増悪は認められないと考えられた。他の可能性のある原因は、退院時に未治療であった肺炎、又は急性誤嚥（口腔又は喉頭部の出血源からを含む）による心肺停止であると考えられた。肺塞栓症、不整脈、心筋梗塞、又は中枢神経系疾患もすべて本突然死の考えられる病因である。時間的因果関係から、SAB は正確な死因は不明ではあるが治験薬と関連なしと判断した。

2.7.6.11.1.26 被験者 046005

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]026503）：膵癌

8[redacted]歳女性（体重 45.4 kg、身長 160 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 9 月 16 日）。

既往歴は、高血圧（[redacted]年）、胸部大動脈瘤（[redacted]年）、心房細動（[redacted]年 4 月 1 日）、関節炎（発症日不明）、ヘモグロビン及びヘマトクリット低値（発症日不明）であった。最近の既往歴として、肝酵素上昇及び黄疸（[redacted]年 7 月 22 日）、消化管出血（[redacted]年 7 月 22 日）が認められた。併用薬は、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（[redacted]年 7 月 24 日に投与開始）、ゾルピデム（[redacted]年 7 月 23 日に投与開始）、pantoprazole（[redacted]年 7 月 23 日～#同年 7 月 28 日）、アセトアミノフェン（[redacted]年 7 月 23 日に投与開始）、ジルチアゼム、フロセミドであった。抗凝固療法として、心房細動（[redacted]年 4 月 1 日に診断）に対するワルファリン 2 mg/日の経口投与を[redacted]年 4 月 1 日に開始し、#2年後 7 月 22 日に中止し、アスピリン 81 mg/日の経口投与を #同年 7 月 29 日（本試験への登録後）に開始し継続中であった。

[redacted]年 7 月22 日 16:45、消化管出血のため BE1116（ロット番号 0[redacted] 2250 IU の IV投与を受けた。投与は 17:02 に完了した。ビタミン K 10 mg の IV 投与を #同年 7月22 日に受けた。登録時の PT-INR は 15 超、16:56（BE1116 の投与開始後）時の PT-INR は 1.2 であった。

#同年 7 月24 日（Day 3）、膵癌と診断され、#同年 8 月 20 日（Day 30［投与終了から発現まで 30 日間、初日を含む］）、重篤基準の死亡により重篤と判断された。本事象発現時、抗凝固療法は実施していなかった。本事象発現時の PT-INR は未報告であった。#同年 7 月24 日に実施された腹部及び骨盤部 CT 検査で膵新生物と診断された。その後、#同年 7 月 28 日に退院した。退院時、被験者の状態は安定していた。ホスピスケアの開始日は不明であった。#同年 8 月 19 日、呼吸の問題（詳細不明）のため酸素投与が開始された。ホスピスケアとして、酸素、hydrocodone・acetaminophen、ジアゼパム、モルヒネ、アセトアミノフェン、ヒドロキシジン（頓用）が投与された。介護施設によると、被験者は呼吸停止・膵癌により #同年 8 月 20 日に死亡した。死亡診断書は入手できなかった。剖検は実施されず、死亡時の他の臨床検査の結果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膵癌及び呼吸停止を報告した。

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。

医学評価担当者は、以下の理由から本事象は BE1116 と「関連なし」と判断した。(1) 膵癌は BE1116 の投与後 2 日目に診断されたため、病態生理学的観点から BE1116 が本事象に寄与した可能性はなかった。[redacted] 年 7 月 22 日の消化管出血発現時に診断されていなかった膵癌及びその他の因子が治療域を上回る PT-INR とその後の消化管出血に起因した可能性の方が高い、(2) 被験者は膵癌の臨床経過又は併発症により死亡した。

SAB

重篤な有害事象: 膵癌

Primary review: Dr. [redacted]

[redacted] 年 7 月 22 日、8[redacted] 歳女性被験者は消化管出血を呈し、試験に組み入れられた。被験者は心房細動に対して抗血液凝固薬を投与されたが、#同年 07 月 22 日中止した。既往歴は、高血圧及び胸部大動脈瘤があった。

[redacted] 年 7 月 22 日、被験者は肝酵素上昇、黄疸、及び胃腸出血を呈し、PT-INR は 15 超であった。16:45、治験薬は投与された。

#同年 7 月23 日、腹部超音波により、肝内及び肝外の胆管拡張、胆道及び膵臓の管拡張が認められ、膵腫瘤の可能性を除外できなかった。#同年7 月 24 日、有害事象である膵癌と診断された。被験者はホスピスに移り、#同年8 月 20 日、呼吸停止／膵癌で死亡した。死亡診断書は入手できず、剖検は実施されなかった。

安全性検討委員会（SAB）の見解：

本件は、死亡の評価のため SAB に報告された。8[redacted]歳女性被験者は消化管出血及び膵頭癌のため治験薬投与 1 箇月後に死亡した。治験担当医師の記録により死亡が確認された。SAB は、死亡は治験薬投与 1～2 日後に診断された膵癌によるものであるが、膵癌の発現は明らかに治験手順開始前であった。時間的関連性の欠如及び他に関連を有すと考えられる死因が認められることから、死亡は治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.11.1.27 被験者 051001

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]022117）：うっ血性心不全の増悪（PT：うっ血性心不全）

7[redacted]歳男性（体重 70.76 kg、身長 170.2 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 19 日）。

既往歴は、うっ血性心不全、拡張期心不全、左室肥大、軽度の僧帽弁逆流、軽度の三尖弁逆流、軽度の肺高血圧症、肺水腫、両側間質浸潤、発作性心房細動、不定の房室ブロックを伴う心房粗動、冠動脈疾患、大動脈狭窄、薬剤溶出性ステントによる左冠動脈前下行枝の経皮的インターベンション、両下肢浮腫、高血圧、脂質異常症であった。他の既往歴には、一過性脳虚血発作、末梢血管障害、両側血管形成・腸骨動脈ステント装着、左下肢深部静脈血栓症、COPD、肺気腫、タバコ乱用、少量の胸水、非アニオンギャップ性代謝性アシドーシス、管状腺腫、慢性腎臓病ステージ 4、裂孔ヘルニア、GERD、憩室症、上行結腸及び横行結腸ポリープ、直腸過形成性ポリープ、帯状疱疹、慢性貧血、良性前立腺肥大、血尿、起坐呼吸、閉塞性睡眠時無呼吸であった。併用薬は、ヒドララジン、アトルバスタチン、クロニジン、ジルチアゼム、iron polysaccharide、フルチカゾン・サルメテロール、pantoprazole、エポエチンアルファ、硫酸鉄、乳酸菌、levalbuterol、サルブタモール、炭酸水素ナトリウム、タムスロシン塩酸塩、チオトロピウム臭化物、アセトアミノフェン、塩化ナトリウム点鼻薬であった。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 1 mg/日の経口投与（[redacted]年 1 月 17 日に中止）、アスピリン、プラスグレルの投与を受けた。登録の前月に鼻出血、メレナ、吐血、急性失血性貧血、低ナトリウム血症が発現していた。PT-INR が治療域を超過した状態で重度のびらん性食道炎に続発した消化管出血のため[redacted]年 1 月 18 日に入院した（初回入院）。入院・登録時のベースラインの PT-INR は 6.55 と報告された。ベースラインのクレアチニンは 5.9 mg/dL（高値）で、#同年1 月 19 日、腎臓科の判断で慢性腎臓病ステージ 4 及び急性腎不全（消化管出血による急性尿細管壊死に続発した可能性が高い）と確定された。

[redacted]年 1 月 19 日 16:29、（上部）消化管出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）3538 IU の投与を受けた。投与は 16:48 に完了した。ビタミン K 10 mg の IV 投与は #同年 1 月 19 日に受けた。治験薬投与終了後 30 分の PT-INR は 1.01 と報告された。薬剤溶出性ステントの使用を

考慮してアスピリン及びプラスグレルの長期投与を受けていたため、ワルファリンの投与は推奨されなかった。

#同年 1 月30 日 12:04（Day 12［投与終了から発現まで 12 日間、初日を含む］）、うっ血性心不全が認められ、同日重篤と判断された（生命を脅かすもの及び入院が必要となるもの）。本事象発現時点でワルファリンは投与していなかったが、アスピリン及びプラスグレルを投与していた。呼吸困難の増加、重度の起坐呼吸、息切れ、動悸がみられた後、#同年 1 月 30 日に再入院した。胸痛、咳嗽、喘鳴はなかった。頚静脈が 6 cm に拡張していた。下肢に浮腫 2+がみられたが、ばち状指やチアノーゼはみられなかった。#同年 1 月 30 日に実施された臨床検査の結果では、ヘモグロビン 9.9（低値）、BNP 1063（高値）、クレアチニン 4.0（高値）、BUN 60（高値）、PT-INR 1.01、WBC 数 7.9、PLT 数 278000 であった。胸部 X 線検査では、右側胸水及び肺うっ血像がみられた。心臓科の診察では、全体の印象は拡張期心不全再発、NYHA 分類 III 度と記録された。フロセミド 80 mg 24 時間ごとの投与を受けた。今回が当月に認められた 2 回目の拡張期心不全であったことから、正常洞調律に回復させる予定であった（ヘパリン及びワルファリンによる抗凝固療法の必要性あり）。しかしながら、心房細動は自然に正常洞調律に回復したため、直流除細動は不要であった（抗凝固療法は開始せず）。正常洞調を維持するためアミオダロンの投与を開始した（退院時点で継続中）。#同年 2 月 1 日の PT-INR は 1.21 であった。#同年 2 月 3 日 11:15、うっ血性心不全は #同年 2 月 3 日に適切に代償されたことが記録された。転帰は #同年 2 月 3 日に回復（後遺症なし）と報告された。被験者は同日退院した。退院時診断は、慢性拡張期うっ血性心不全の急性増悪に続発した呼吸困難であった。退院要約では、心房細動に続発した可能性の高い慢性腎不全の状態でおそらくうっ血性心不全の増悪が再発したと報告された。その後、#同年 2 月 13 日に重篤な有害事象 2 の心室応答がコントロールされた心房粗動（WAVES number : 20[redacted]022118）が発現し、#同年 2 月 21 日にさらに重篤な有害事象 3 の尿路感染（WAVES number : 20[redacted]026650）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うっ血性心不全・拡張期心不全、心房細動、慢性腎機能不全の既往歴を報告した。

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]022118）：心室応答がコントロールされた心房粗動（PT：心房粗動）

7[redacted]歳男性（体重 70.76 kg、身長 170.2 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 19 日）。

既往歴は、不定の房室ブロックを伴う断続的な慢性心房粗動（断続的に正常洞調律に回復）、うっ血性心不全、拡張期心不全、左室肥大、軽度の僧帽弁逆流、軽度の三尖弁逆流、軽度の肺高血圧症、肺水腫、両側間質浸潤、発作性心房細動、冠動脈疾患、大動脈狭窄、薬剤溶出性ステントによる左冠動脈前下行枝の経皮的インターベンション、両下肢浮腫、高血圧、脂質異常症であった。他の既往歴には、一過性脳虚血発作、末梢血管障害、両側血管形成・腸骨動脈ステント装着、左下肢深部静脈血栓症、COPD、肺気腫、タバコ乱用、少量の胸水、非アニオンギャップ性代謝性アシドーシス、管状腺腫、慢性腎臓病ステージ 4、裂孔ヘルニア、GERD、憩室症、上行結腸及び横行結腸ポリープ、直腸過形成性ポリープ、帯状疱疹、慢性貧血、良性前立腺肥大、血尿、起坐呼吸、閉塞性睡眠時無呼吸であった。併用薬は、サルブタモール、フルチカゾン・サルメテロール、フロセミド、アミオダロン、アトルバスタチン、クロニジン、ジルチアゼム、硫酸鉄、ヒドララジン、levosalbutamol、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、pantoprazole、タムスロシン塩酸塩、チオトロピウム臭化物、アセトアミノフェン、塩化ナトリウム点鼻薬、プロメタジンであった。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 1 mg/日の経口投与（[redacted] 年 1 月 17 日に中止）、アスピリン、プラスグレルの投与を受けた。登録の前月に鼻出血、メレナ、吐血、急性失血性貧血、低ナトリウム血症が発現していた。PT-INR が治療域を超過した状態で重度のびらん性食道炎に続発した消化管出血のため [redacted] 年 1 月 18 日に入院した（初回入院）。入院・登録時のベースラインの PT-INR は 6.55 と報告された。ベースラインのクレアチニンは 5.9 mg/dL（高値）で、#同年 1 月 19 日、腎臓科の判断で慢性腎臓病ステージ 4 及び急性腎不全（消化管出血による急性尿細管壊死に続発した可能性が高い）と確定された。

[redacted] 年 1 月 19 日 16:29、（上部）消化管出血のため BE1116（ロット番号 [redacted]）3538 IU の投与を受けた。投与は 16:48 に完了した。ビタミン K 10 mg の IV 投与は #同年 1 月 19 日に受けた。治験薬投与終了後 30 分の PT-INR は 1.01 と報告された。薬剤溶出性ステントの使用を考慮してアスピリン及びプラスグレルの長期投与を受けていたため、ワルファリンの投与は推奨されなかった。

#同年1 月30 日、重篤な有害事象1 のうっ血性心不全の増悪（WAVES number : 20[redacted]022117）が発現し、重篤な有害事象 2 の発現時点で #同年 2 月 3 日に回復したと判断された。#同年 2 月 13 日 17:56（Day 26［投与終了から発現まで 26 日間、初日を含む］）、心室応答がコントロールされた心房粗動の再発が発現し、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、ワルファリンは投与していなかったが、アスピリン及びプラスグレルを投与していた。#同年2 月13 日、前日の夕方に動悸の発現と心臓発作のような感覚がみられたため入院した。その後、アスピリンを 3 回（325 mg × 3）服用した。#同年 2 月 13 日の朝に悪心及び血液を含む嘔吐（吐物は透明で、ティースプーン 1～2 杯の吐血あり）が認められた。胸痛はなかったが、軽度の息切れが認められた。#同年 2 月 13 日の入院時の記録によると、心拍数はコント

ロールされていたが、頻回心室応答を伴う心房細動の再発が疑われた。臨床検査の結果では、トロポニン 0.01、ヘモグロビン 9.3（低値）、PT-INR 1.05、BNP 1728（高値）、ヘマトクリット 29.4 であった。胸部 X 線検査では心拡大及び肺うっ血の増加がみられた。バイタルサインは血圧 160/91、脈拍数 95、呼吸数 18、体温 98.4°F（36.9°C）であった。評価及び胃腸科・心臓科受診のため入院した。胃腸科の診察に続けて #同年 2 月 15 日に実施された食道胃十二指腸内視鏡検査では、抗凝固療法実施下でマロリー・ワイス裂傷様病変に続発した又はレッチングによる可能性の高い最近の吐血が明らかとなった。バレット食道及びグレード 1 のびらん性食道炎が確認された。吐血の調査と経食道心エコーのための粘膜構造評価のため食道胃十二指腸内視鏡検査が実施された。専門医はプロトンポンプ阻害薬の投与継続を推奨した。治験責任医師は、消化管出血の再発は個別の重篤な有害事象の基準に該当しないことを確認した。#同年 2 月 13 日の心臓科の診察では、入院時に心房細動（心拍数 78 bpm）がみられ、肺水腫の X 線所見が認められたことを確認した。心臓専門医は、心房心室結節アブレーション及びペースメーカー、電気生理学的診察、アスピリンの投与の継続、フロセミド（40 mg BID、IV）の投与開始を推奨した。同日に実施された心臓のモニタリングでは、洞調律及び多形性心室性期外収縮が認められた。#同年 2 月 14 日、さらに心臓科を受診（別の専門医）した。前回の入院中の #同年 1 月 30 日に洞調律への回復（心房細動から）がみられ、アミオダロンの投与が開始されたと報告された。前回の心調律の解釈は不正確で、実際には心房粗動であったと報告された。また、前回入院時の ECG 検査では心室応答がコントロールされた心房粗動が認められた。ECG では、主な心調律障害は右室が発生源であることがほぼ確実であった。最善の治療選択肢は心房粗動のアブレーションであると考えられた。#同年 2 月 14 日に実施された胸部X 線検査では、心陰影の軽度拡大（安定）及び微量の両側胸水がみられた。#同年 2 月 14 日の臨床検査の結果では、CK は 32（低値）であった。#同年 2 月 15 日に実施された経食道心エコーでは、左室の異常や血栓症の徴候はなく、EF は 55%で、軽度の逆流を伴う軽度の僧帽弁前尖の逸脱がみられた。アミオダロン及びジルチアゼムの投与を #同年 2 月 15 日に中止し、心房のアブレーションを受けた。アブレーションの実施後、洞調律が認められ、心拍数は 50 台～60 台であった。本事象の転帰は #同年 2 月 16 日（13:40:40）に回復と判断された。ワルファリン 7.5 mg/日経口投与を #同年 2 月 16 日に開始し、ベラパミル 120 mg TID の経口投与を #同年 2 月18 日に開始し、プラスグレルの投与を継続した。#同年 2 月 20 日、臨床検査の結果では、トロポニン 0.06（高値）（アブレーション実施後）、ヘモグロビン 9.8（低値）、BNP 998（高値）、PT-INR 4.03 であった。ワルファリンの投与量は 5 mg/日経口投与へ #同年 2 月 20 日に減量し、被験者は同日退院した。退院時診断は、マロリー・ワイス裂傷による消化管出血、グレード 1 のびらん性食道炎、バレット食道炎、心房粗動・アブレーション及び経食道心エコー後状態であった。退院時の PT-INR は 3.3 であった。その後、#同年 2 月 21 日に重篤な有害事象 3 の尿路感染（WAVES number : 20[redacted]026650）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断続的な慢性心房粗動を報告した。

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、記載不要とした。

重篤な有害事象 3（WAVES number：20[redacted]026650）：尿路感染

7[redacted]歳男性（体重 70.76 kg、身長 170.2 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 10 月 6 日）。

既往歴は、良性前立腺肥大、血尿、発作性心房細動、不定の房室ブロックを伴う断続的な慢性心房粗動（断続的に正常洞調律に回復）、うっ血性心不全、拡張期心不全、左室肥大、軽度の僧帽弁逆流、軽度の三尖弁逆流、軽度の肺高血圧症、肺水腫、両側間質浸潤、冠動脈疾患、大動脈狭窄、薬剤溶出性ステントによる左冠動脈前下行枝の経皮的インターベンション、両下肢浮腫、高血圧、脂質異常症であった。他の既往歴には、一過性脳虚血発作、末梢血管障害、両側血管形成・腸骨動脈ステント装着、左下肢深部静脈血栓症、COPD、肺気腫、タバコ乱用、少量の胸水、非アニオンギャップ性代謝性アシドーシス、管状腺腫、腎臓病ステージ 4、裂孔ヘルニア、GERD、憩室症、上行結腸及び横行結腸ポリープ、直腸過形成性ポリープ、帯状疱疹、慢性貧血、起坐呼吸、閉塞性睡眠時無呼吸であった。併用薬は、pantoprazole、サルブタモール、ヒドララジン、levalbuterol、タムスロシン、チオトロピウム臭化物、フルチカゾン・サルメテロール、硫酸鉄、フロセミド、ベラパミル、炭酸水素ナトリウム、アセトアミノフェン、プラバスタチン、塩化ナトリウム点鼻薬、プロメタジン、ポリエチレングリコールであった。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 1 mg/日の経口投与を[redacted]年 2 月 6 日に再開し、プラスグレルの投与を受けていた。登録の前月に鼻出血、メレナ、吐血、急性失血性貧血、低ナトリウム血症が発現していた。PT-INR が治療域を超過した状態で重度のびらん性食道炎に続発した消化管出血のため[redacted]年 1 月 18 日に入院した（初回入院）。入院・登録時のベースラインの PT-INR は 6.55 と報告された。ベースラインのクレアチニンは 5.9 mg/dL（高値）で、#同年 1 月 19 日、腎臓科の判断で慢性腎臓病ステージ 4 及び急性腎障害（消化管出血による急性尿細管壊死に続発した可能性が高い）と確定された。

[redacted]年 1 月19 日 16:29、（上部）消化管出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）3538 IU の投与を受けた。投与は 16:48 に完了した。ビタミン K 10 mg の IV 投与は #同年 1 月 19 日に受けた。治験薬投与終了後 30 分の PT-INR は 1.01 と報告された。

#同年1 月30 日、重篤な有害事象1 のうっ血性心不全の増悪（WAVES number：20[redacted]022117）が発現し、#同年 2 月 13 日、重篤な有害事象 2 の心室応答がコントロールされた心房粗動の再発（個別の 3 つの心房粗動は施術治療済）（WAVES number：20[redacted]022118）が発現した。いず

れの事象も重篤な有害事象 3 の発現時点で回復していた（うっ血性心不全の回復日：#同年 2 月 3 日、心室応答がコントロールされた心房粗動の再発の回復日：#同年 2 月 16 日）。#同年 2 月 21 日（Day 34［投与終了から発現まで 34 日間、初日を含む］）、尿路感染が発現し、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、ワルファリン及びプラスグレルの投与を受けていた。入院時の PT-INR は未報告であった。#同年 2 月 21 日、発熱及び悪寒のため救急部門を受診した。体温は 98.9°F（37.2°C）であった。同日の臨床検査の結果では、血清中 WBC 数 16.7（同日の早い時間では 9.2 と報告された）。胸部 X 線検査では肺炎は認められなかった。このとき、尿検査で尿中に WBC（11～20）、RBC（51～100）、上皮細胞（散在性）が認められた。尿路感染が疑われたため、ピペラシリン及びバンコマイシンの抗生物質の投与を開始した。被験者は同日入院した。血液培養の結果は引き続き陰性であったが、尿培養検査の結果が判明し、肺炎桿菌（100000 コロニー形成単位［CFU/mL］）が検出された。ピペラシリン及びバンコマイシンの投与を中止し、セファレキシン経口剤の投与を開始し、#同年 2 月 28 日まで継続した。#同年 3 月 2 日に実施された感染症科の診察で、WBC 分画で桿状核球が 8%であったことから、院内肺炎の可能性は除外された。専門医によると、基礎疾患の肺炎に関連する炎症性浸潤ではなく、おそらく肺血管うっ血及び肺水腫が発現した。#同年3 月5 日17:35、尿検査の結果は正常であった。尿路感染の転帰は #同年 3 月 5 日 17:35 に回復と判断された。入院中、重篤基準に該当すると判断された医学的状態は他に認められなかった。#3年後 2 月 23 日、心房細動及び心房粗動が認められた。#同年 2 月 25 日、電気生理科の診察によると、心房粗動は比較的非定型的であり（前回入院時と比較して）、アブレーションを実施した粗動部位の一つが再発した可能性があった。抗不整脈薬の dronedarone の投与を開始した。また、PT-INR は治療域を超過していた（結果不明）。このとき被験者はワルファリンを投与していた。これに加えて、入院中にクレアチニンが 5（ベースライン値 : 約 4）に増加し、BUN は 54（日付不明）であった。24 時間採尿によるクレアチニンクリアランスは 3 と推定され、血液透析の実施が決定された。治験責任医師は、透析は被験者が自発的に申し出たことを考慮し、腎機能の悪化（慢性腎不全の急性増悪の発現）は重篤基準を満たさないと確認した。#同年 3 月 15 日の腎機能検査値は BUN 45 mg/dL、クレアチニン 3.9 mg/dL であった。退院時点で持続していた良性前立腺肥大に伴う尿閉のため留置カテーテルが挿入された。#同年 3 月 16 日、退院した。退院時の PT-INR は 2 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慢性良性前立腺肥大を報告した。

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。

2.7.6.11.1.28 被験者 052013

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]025415）：非公開の理由による入院（PT：入院）

7[redacted]歳女性（体重 81.6 kg、身長 160 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 3 日）。

既往歴（本試験登録時の入院の退院要約での報告）は、ペースメーカー機能障害・ペースメーカー交換後状態による重度の徐脈、グアヤック法による便潜血検査陽性を伴う貧血、多発ポリープ（組織学的検査は結果待ち）を含む食道胃十二指腸内視鏡検査及び結腸内視鏡検査後状態であった。併用薬は報告されなかった。抗凝固療法として、治験薬の投与開始前後にワルファリンの投与を受けていた（用法・用量、投与開始・終了日、適応症未報告）。

[redacted]年 3 月 25 日 3:15、消化管出血のため BE1116（ロット番号[redacted]及び[redacted]）2040 IU の IV 投与を受けた。投与は 3:24 に完了した。ビタミン K 10 mg の IV 投与は #同年 3 月 24 日 22:38 に受けた。登録時の PT-INR は 2.69、治験薬投与終了後 30 分の PT-INR は 1.31 であった。

#同年 5 月21 日（Day 58［投与終了から発現まで 58 日間、初日を含む］）、非公開の理由により入院し、同日重篤と判断された（入院が必要となるもの）。本事象発現時点での抗凝固療法の実施状況及び PT-INR は不明であった。追跡不能のため、追加情報は入手されなかった。追加情報を依頼する正式な文書が送付されたが、返信はなかった。このため、追加情報入手の見込みはなかった。

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を不明と報告した。

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。

2.7.6.11.1.29 被験者 052014

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]024036）：左下行結腸憩室出血再発（PT：出血性腸憩室）

7[redacted]歳男性（体重 99.09 kg、身長 157.5 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 19 日）。

既往歴は、虫垂切除（[redacted]年）であった。診察記録（[redacted]年5月13日）には甲状腺機能低下症、右肩手術、網膜剥離手術も記載されていた。最近の既往歴として、心房細動及び高血圧（[redacted]年4月12日）、抜歯（[redacted]年4月15日）、メレナ（[redacted]年5月9日）、軽度の腹部痙攣（[redacted]年5月9日～ #同年5月13日）、血便排泄（[redacted]年5月10日～ #同年5月19日）、失神エピソード（[redacted]年5月10日）、急性低血圧（[redacted]年5月10日～ #同年5月14日）、断続的な白血球増加症（[redacted]年5月10日～ #同年5月27日）が認められた。併用薬は、イブプロフェン、レボチロキシン、carisoprodol・acetyl salicylic acid・codeine、pantoprazole（[redacted]年5月10日～ #同年5月22日）、cefoxitin（[redacted]年5月13）であった。抗凝固療法として、心房細動のためワルファリン5 mg/日の経口投与を[redacted]年4月22日から #同年5月10日まで受けた。

[redacted]年5月10日17:13、消化管出血（下部）のためBE1116（ロット番号[redacted]）2477.5 IUのIV投与を受けた。投与は17:26に完了した。登録時のPT-INRは3.30、治験薬投与後1時間のPT-INRは1.14であった。

被験者は #同年5月10日に本試験に組み入れられ、入院した。診察記録（ #同年5月13日）によると、自宅で血便排泄及び失神が発現した #同年5月10日までは、ワルファリンの投与中の体調は良好であった。救急医療が要請され、被験者は治験実施医療機関に搬送された。低血圧（血圧80台）が認められたため、集中治療室に入院した。輸液蘇生及び輸血が開始された。 #同年5月11日（開始時間14:43）に結腸内視鏡検査が実施された。大量の血栓が依然として認められ、意識下鎮静にて十分な鎮静が行われていなかったため、結腸内視鏡検査は完了できなかった。 #同年5月12日（開始時間19:15）に結腸内視鏡検査が再度実施された。結腸全体に大量の出血がみられた。血液及び血液成分屑は除去された。結腸内視鏡検査終了時点で、止血が認められた。 #同年5月13日（Day 4［投与終了から発現まで4日間、初日を含む］）、左下行結腸憩室出血再発が発現し、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。結腸内視鏡検査で憩室が確認され、血液製剤の追加投与が必要になった後、消化管出血の再発が持続した。PRBC 7単位及び血漿（530 mL）2単位の輸血を #同年5月13日に受けた。その後は、血液製剤の追加投与は行われなかった。診察記録（ #同年5月13日）によると、汎発性憩室症のため入院して以来、難治性の下部消化管出血が認められた。^{99m}Tc標識RBCを用いた検査（ #同年5月13日）で異常が認められ、消化管出血の所見は初めに左下行結腸遠位部から直腸部全体にかけて出現し、残りの結腸部分で、特に盲腸で活性が高かった。この所見は、血液の逆流又は2ヵ所の活動性部位を伴う左結腸出血を示す可能性があった。出血の持続（及び汎発性憩室症）が懸念されたため、外科の診察を行った。試験的開腹、癒着部剥離（1時間）、結腸亜全摘が #同年5月13日に実施された。 #同年5月13日（0:15）に実施された臨床検査の結果では、WBC数9.8 ×10^3/mm^3（正常）、ヘモグロビン7.3 g/dL（低値）、PLT数96 ×10^3/mm^3（低値）、PT-INR 1.79（17:50）であった。手術終了時に、原因不明の徐脈及び低血圧が短時間認められたが、エピネフリン0.2 mLの投与で改善した。術後診断は憩室出血で、問題なく回復した。 #同

年 5 月 14 日（12:05）に実施された臨床検査の結果では、WBC 23.4 ×10^3/mm^3（高値）、ヘモグロビン 10.8 g/dL（低値）、PLT 81 × 10^3/mm^3（低値）、PT-INR 1.51（2:28）、総 CK 243（高値）（5:20）であった。胸部 X 線検査（ #同年 5 月 14 日）では、急性の変化はみられなかった。肺専門医の診察（ #同年 5 月 14 日）では、ECG 検査で頻回心室応答を伴う心房細動が認められた。術後の報告書には、大血栓や明らかな出血は記載されていなかったため、術後に PRBC の追加投与は不要であった。有害事象の転帰は #同年5 月14 日0:05 に回復と報告された。 #同年 5 月 31 日、被験者は退院した。退院時診断は、憩室出血及び試験的開腹・癒着部剥離・結腸亜全摘後状態（組織学的検査の結果、悪性腫瘍の所見なし）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汎発性憩室症を報告した。

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。

2.7.6.11.1.30 被験者 052016

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]025938）：急性腎不全

7[redacted] 歳男性（体重 89 kg、身長 147 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 11 日）。

既往歴は、心房細動、末期腎疾患、慢性腎機能不全、発作障害、肺炎、便秘、高血圧、高脂血症、嚥下障害、全身脱力、膀胱性尿失禁、冠動脈疾患、衰弱状態、結腸ポリープ、腹水、高カリウム血症、心筋症、糖尿病、慢性貧血、GERD、胃炎、管状腺腫、肝硬変、CABG、脳血管発作、機械的僧帽弁置換、認知症、ペースメーカー、両下肢浮腫（[redacted] 年 6 月 10 日）、高アンモニア血症（[redacted] 年 6 月 15 日）、肝性脳症（[redacted] 年 6 月 24 日）、全身性浮腫（[redacted] 年 7 月 2 日）、血便排泄（[redacted] 年 7 月 9 日）、下部消化管出血（[redacted] 年 7 月 10 日）、高ナトリウム血症（[redacted] 年 7 月 12 日）であった。併用薬は、glipizide、インスリン、アセトアミノフェン、ダルベポエチンアルファ、クロトリマゾール、フルチカゾン・サルメテロール、フロセミド、iron polysaccharide、オメプラゾール、metolazone であった。抗凝固療法として、僧帽弁置換のためワルファリン 5 mg/日を週 5 日及び 2.5 mg/日を週 2 日の経口投与を受けていた。ワルファリン 4 mg/日の投与量も報告された（投与開始日不明）。いずれの投与量も [redacted] 年 7 月 9 日に中止した。

[redacted]年7月10日、下部消化管出血のためBE1116（ロット番号[redacted]及び[redacted]）1432.5 IUのIV投与を受けた。また、 #同年7月10日にPRBC 2単位及びビタミンK（10 mg）のIV投与を受けた。登録時のベースラインのPT-INRは3.4であった。

#同年8月3日（Day 25［投与終了から発現まで25日間、初日を含む］）、急性腎不全が発現し、同日重篤と判断された（重篤基準の死に至るもの、生命を脅かすもの、入院が必要となるもの）。 #同年8月3日、介護施設で初めに低血圧が認められ、精査のため救急部門に搬送された。同日に実施された臨床検査の結果では、クレアチニン9 mg/dL、カリウム6 mmol/L、ヘモグロビン 8.6であった。 #同年7月9日に実施された臨床検査の結果では、クレアチニン1.6 mg/dL、カリウム5.2 mmol/Lであった。高カリウム血症の所見が認められ、臨床検査データから急性腎不全及び全身浮腫が認められた。胸部X線検査（実施日不明）では水分過負荷と整合する肺水腫が認められた。また、尿路感染（救急部門の記録によると治療実施されず）及び敗血症（可能性大）の所見が認められた。被験者は透析を拒否したため、その後の管理（おそらく緩和ケアの相談とホスピスの手配）のため入院した。臨床的判断によると、急性腎不全、高カリウム血症、重度の容量過負荷と考えられた。高カリウム血症の急性治療は行われなかった。腎臓の超音波検査（実施日不明）では閉塞の所見はみられなかった。ECG検査（実施日不明）ではQRS幅拡大がみられ、心拍数は94 bpmであった（前回の検査結果とは明らかに異なる）。評価結果には、慢性腎疾患における急性腎不全及び高カリウム血症が含まれた。 #同年8月5日、院内ホスピスケアに移行した。 #同年8月7日、被験者は死亡した。治験責任医師は、被験者は腎不全による尿毒症により死亡したと報告した。死亡診断書によると、直接死因は肝腎症候群、原死因は末期腎疾患であった。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急性腎症候群（主な原因）及び肝腎症候群（二次的原因）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。
医学評価担当者は、治験責任医師による因果関係の評価に同意した。

SAB
重篤な有害事象:急性腎不全
Primary review: Dr. [redacted]

[redacted]年7月10日、7[redacted]歳女性被験者が胃腸出血を呈し試験に組み入れられた。被験者は僧帽弁置換に対し抗凝固薬を投与されていた。既往歴は、心房細動、心筋症、冠動脈バイパス移植、高血圧、糖尿病、末期肝疾患、慢性腎機能不全、及び腹水であった。

[redacted]年 7 月 10 日、被験者は消化管出血を発現した。1:54、治験薬が投与され、さらにビタミン K10 mg の静脈内投与、及び赤血球濃厚液パック 2 単位が投与された。

#同年8 月3 日、被験者は低血圧のため救急医療室に搬送された。被験者は高カリウム血症、腎不全、肺水腫、及び重症全身浮腫と診断された。尿路感染及び敗血症の可能性が認められた。家族は透析を拒否した。 #同年 8 月 5 日、被験者はホスピス療法に移行した。

#同年 8 月7 日、被験者は死亡した。治験担当医師は、死因は腎不全による尿毒症であると判断した。死亡診断書において、直接の死因は肝腎症候群で、その基礎疾患は末期肝疾患であると判断された。剖検は行われなかった。

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]歳女性被験者は消化管出血を呈し、治験薬投与 28 日後に死亡した。

死亡は治験担当医師の記録及び死亡診断書において確認された。死亡診断書において、死因は基礎疾患の肝障害を伴う肝腎症候群であると判断された。SAB は、本死因は基礎疾患の肝障害に合併した慢性腎不全の急性増悪であると判断した。時間的関連性及び他に関連すると考えられる死因が認められないため、死因は治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.11.1.31 被験者 101007

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]021475）：突然死

5[redacted]歳男性（体重 65 kg、身長 184 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 18 日）。

既往歴は、急性副鼻腔炎（汎副鼻腔炎、化膿性、急性、左側）、左眼球後肉芽腫、左腸骨大腿静脈血栓症、右腸骨大腿静脈血栓症後状態、高血圧（動脈性高血圧）、腎結石症、前立腺の腺腫（前立腺腺腫）、慢性腎不全（第 1 度）、両側腸骨大腿静脈の深部静脈血栓症、組織病理学的検査で全身性の病態が確認され、免疫抑制療法を要したウェゲナー肉芽腫症であった。さらに、[redacted]年 11 月 10 日 17:30 に出血を伴う前庭部潰瘍及び急性びらんが認められていた。 #同年 11 月 9 日の入院時（本試験への登録の直前）、ヘモグロビンの極端な低値とともに、汎血球減少症及び重度の血小板減少症が認められ、治験責任医師はウェゲナー肉芽腫症及び細胞分裂阻害薬による併用療法が原因であると判断した。併用薬は、ファモチジン、オメプラゾール、エソメプラゾール、アセトアミノフェン、gefotaxime、メトトレキサート（本試験への登録前に投与を開始し入院時に中止［正確な投与期間は未報告］）。抗凝固療法として、両側腸骨大腿静脈の深部静脈血栓症の治療のため acenocoumarol 1 mg/日の経口投与を #前年 9 月に開始し、 #同年 11 月 11 日に中止した。

[redacted]年 11 月 11 日 12:50～13:00、消化管出血たのめ BE1116 1625 IU の IV 投与を受けた。ビタミン K 10 mg BID の IV 投与を #同年 11 月 11 日 14:00～22:00 に受け、PRBC の投与を #同

年11月11日14:30～15:30に1 単位（233 mL）、#同年11月11 日19:30～21:00に1 単位（313 mL）、#同年 11 月 12 日 12:30～20:00 に 1 単位（223 mL）の投与量で受けた。さらに、血小板濃縮液 70 mL 3 単位の投与を #同年 11 月 11 日 19:00～20:00 に受けた。入院時の #同年 11 月 11 日 12:20 の PT-INR は 3.38 であった。治験薬投与終了後 30 分の PT-INR は 1.48、投与後 24 時間の PT-INR は 1.32 であった。

#同年 11 月 13 日、被験者は救急治療室から退院した。改善が認められ、消化管出血の徴候はみられなかった。外来で経過観察を実施する予定であった。入院時の臨床検査の結果では、ヘモグロビン 4.2 g/dL（#同年 11 月 11 日 12:20）、4.2 g/dL（#同年 11 月 11 日 13:01）、3.6 g/dL（#同年 11 月 11 日 16:03）、5.5 g/dL（#同年 11 月 12 日 12:50）、8.7 g/dL（#同年 11 月 13 日 6:00）、ヘマトクリット 12%（#同年 11 月 11 日 12:20）、15.9%（#同年 11 月 12 日 12:50）、26.9%（#同年 11 月 13 日 6:00）、PLT 数 7 × 10^9/L（#同年 11 月 11 日 12:20）、14 × 10^9/L（#同年 11 月 12 日 12:50）、29 × 10^9/L（#同年 11 月 13 日 6:00）、WBC 数 0.7（#同年 11 月 12 日 12:50）、2.4（#同年 11 月 13 日 6:00）、クレアチニン 121 µmol/L（#同年 11 月 11 日）（基準値：53～115 µmol/L）、140 µmol/L（#同年 2 月 23 日）であった。#同年 11 月 17 日（Day 7［投与終了から発現まで 7 日間、初日を含む］）、被験者は睡眠時に死亡した。本事象は「突然死」として報告され、同日重篤と判断された（死に至るもの）。本事象発現時、抗凝固療法は実施していなかった。#同年 11 月 13 日に退院した後、「速やかに」特別介護病院に転院したため、追跡調査を受けていなかった。Day 7 に来院する予定であった（来院予定日は治験責任医師によって被験者の状態の追跡調査をする上で適切と判断されていた）。有害発現時点で被験者の状態に関する詳細情報は入手できなかった。剖検は家族が拒否し、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「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として重篤な併発症を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、入手した情報に基づき、本事象は記載不要とし、治験薬と「関連なし」と判断した。

本事象と BE1116 の因果関係を判定するために入手できた情報は、特に剖検報告書がないことから限られていた。死因が不明のため、本事象と BE1116 の因果関係を判定することはできなかった。別の死因は基礎疾患のウェゲナー肉芽腫症であった。ウェゲナー肉芽腫症における主な死因は基礎疾患（腎不全、肺不全と頻度は低いが心不全及び心筋梗塞）の併発症であることが知られている。

SAB

重篤な有害事象: 突然死

Primary review: Dr. [redacted]

[redacted]年 11 月 11 日、5[redacted]歳男性被験者が胃腸出血を呈し試験に組み入れられた。被験者は[redacted]年に両側腸骨深部静脈血栓の診断を受け、抗凝固薬を投与されていた。既往歴は、免疫抑制療法で治療下のウェゲナー肉芽腫症であった。

[redacted]年 11 月 10 日、被験者は胃前庭部潰瘍及び急性びらんの診断を受けた。#同年 11 月 11 日、被験者は消化管出血及び汎血球減少症を発現した。ウェゲナー肉芽腫症の治療に起因してヘモグロビンは 4.2 から 3.6 に低下し、血小板数は 7000 と減少していた。12:50、治験薬を投与された。被験者は、赤血球濃厚液パック 3 単位及び血小板濃縮液 3 単位投与された。#同年 11 月 13 日、被験者は、ヘモグロビン値 8.7、血小板数 29,000 と改善し、消化管出血の兆候なしで退院した。退院時の処方薬に抗凝固薬は含まれなかった。#同年 11 月 17 日、治験薬投与 6 日後、被験者は就寝中に死亡した。剖検は実施されなかった。

治験担当医師は、死亡は原疾患によるものであると判断した。

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。5[redacted]歳男性被験者はウェゲナー肉芽腫症を呈し、消化管出血及び重度貧血を発現した。輸血後、被験者は退院し、治験薬投与 6 日後就寝中に死亡した。治験担当医師の記録により死亡が確認された。

死因は不明である。肺塞栓症、脳血管発作、心筋梗塞、再出血、又は白血球数低下を伴う敗血症を含む、複数の病因となりうる疾患を有していた。腸骨深部静脈血栓の既往歴を有することから、血栓症のリスクは上昇する。死因は不明で、治験薬との時間的関連性は投与 6 日後であったため、治験薬と関連あるかもしれないと評価された。

2.7.6.11.1.32 被験者 316001

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]028295）：血腫の持続（PT：血腫）

5[redacted]歳男性（体重 73 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 9 日）。

既往歴は、nomination 狭窄を伴う僧帽弁の複雑な異常であった。本事象発現時点での併発症は、うっ血性心不全、動脈性高血圧、左大腿部血腫であった。併用薬は、プロカイン塩酸塩、アトルバスタチン、ケトプロフェン、アミオダロン、キナプリル、ヒドロクロロチアジド、リンコマイシン、metamizole sodium、ジフェンヒドラミンであった。抗凝固療法として、nomination 狭窄を伴う僧帽弁の複雑な異常のためワルファリン 5 mg/日の経口投与を[redacted]年 10 月に開始し、#翌年 9 月 30 日に中止した。#翌年 9 月 26 日に左大腿部の大量の進行性血腫のため治験