実施医療機関の外傷部門に入院した。被験者は左臀部の広範囲筋肉内血腫及び左臀部軟組織の振盪症と診断された。ワルファリンの投与は#翌年 9 月 30 日に中止した。

[redacted]年 10 月 1 日 17:00、筋肉内出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）2555 IU の IV 投与を受けた。投与は 17:00 に完了した。他の血液製剤の輸血は受けなかった。登録時の PT-INR は 4.0、治験薬投与後の PT-INR は 1.88 であった。

#同年 10 月 5 日 12:00（Day 5［投与終了から発現まで 5 日間、初日を含む］）、血腫の持続が発現し、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。本事象発現時の PT-INR の結果は未報告であった。#同年 10 月 1 日の BE1116 の投与後、止血が認められた。血腫は登録時に認められた出血の結果として同じ部位に発現したと報告された。血腫の量は不明であった。その後の数日間で血腫の量に変化はなかった。ヘモグロビン値は#同年 10 月 1 日に 104 g/L（基準値：120～165 g/L）、#同年 10 月 2 日に 103 g/L と低値であった。#同年 10 月4 日 11:00、被験者の状態はやや重度と報告され、損傷部位に疼痛が認められた。血圧 140/90 mmHg、脈拍数 80 bpm、体温 36.8°C であった。#同年 10 月 5 日 10:00、被験者の状態は改善したと報告され、顕著な愁訴はなかった。血圧 130/80 mmHg、脈拍数 70 bpm、体温 36.6°C であった。血腫成分と、持続的出血の所見がみられないことを考慮し、継続してドレナージを実施するため血腫の切開及び排液の小手術の実施が推奨された。血腫の量が多く、悪化が疑われたため、一連の手術が実施された。手術を実施していなければ、炎症を生じる可能性があった。#同年 10 月 5 日、手術は無菌状態及び 0.5%プロカイン塩酸塩注射液（20 mL）による局所麻酔下で 12:00 から 13:30 まで実施された。血腫部位に約 0.5 cm の皮膚の直線切開を行い、ドレナージ管を切開部位に挿入した。溶血血液 40 mL を排液した。ドレーンは皮下に留置した状態で滅菌包帯を巻いた。手術は主要な手術室ではなく別の小手術用の無菌特別室で実施した。排液はドレーンが抜去された #同年 10 月 9 日まで継続した。今回のドレナージ時間の排液量は測定されなかった。術後期間に併発症は認められず、切開部位は一次癒合により閉鎖した。#同年10 月9 日のヘモグロビンは113 g/L であった。整形外科的治療、麻酔・鎮静薬投与、抗菌薬投与に加えて、理学療法、ビタミン薬投与、血管治療、包帯法が治療として実施した。本事象は #同年 10 月 9 日に回復したと報告され、被験者は #同年 10 月 15 日に退院した。被験者は良好な状態で退院し、治験実施医療機関の外傷専門医の外来治療を受けた。理学療法及びビタミン薬投与の継続が推奨された。#同年 10 月22 日に追跡調査のため来院する予定であった。退院前に抗凝固療法は再開されなかった。

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、血腫の消失には長時間を要するため、別の原因としてドレナージを要する大量の血腫を報告した。

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。

2.7.6.11.1.33 被験者 502001

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]022498）：全身痙攣発作（PT：痙攣）

2[redacted]歳女性（体重 68 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 13 日）。

既往歴は、冠動脈性心疾患、梗塞後心硬化症（[redacted]年 7 月以降）、心筋梗塞（[redacted]年 7 月）、リンパ肉芽腫症（化学療法及び放射線療法後の寛解状態、[redacted]年）、右冠動脈起始部の狭窄（発症日不明）、僧帽弁の閉鎖不全（[redacted]年 7 月以降）、三尖弁の閉鎖不全（[redacted]年 12 月以降）、先天性心疾患、大動脈二尖弁（機能障害なし、[redacted]年 12 月に診断）、心不全（NYHA 分類 II）（発症日不明）であった。最近の手術歴として、[redacted]年 1 月 13 日に右冠動脈への胸動脈 - 冠動脈バイパス術、僧帽弁置換、三尖弁修復（人工弁輪への三尖弁形成・再建術）が含まれた。術後の早い時期から、心代償不全（右室）及び心臓切開後症候群（両側胸膜炎）が認められた。#同年 1 月 22 日、左側の穿刺が実施された。併用薬は、ロペラミド（[redacted]年 1 月 27 日～継続）、ketorolac（[redacted]年 1 月 27 日～継続）、大腸菌（[redacted]年 1 月 27 日～継続）、レボフロキサシン（[redacted]年 2 月 26 日～#同年 3 月 10 日）、Invas（[redacted]年 2 月 26 日～#同年 3 月 10 日）、イブプロフェン（[redacted]年 2 月 19 日～#同年 3 月 6 日）、スピロノラクトン（[redacted]年 2 月 19 日～#同年 3 月 17 日）、アスピリン（[redacted]年 2 月 19 日～#同年 3 月 6 日）、オメプラゾール（[redacted]年 2 月 19 日～#同年 3 月 17 日）、ロラタジン（[redacted]年 2 月 19 日～#同年 3 月 17 日）、シルデナフィル（[redacted]年2 月 19 日～#同年 3 月 17 日）、トリメタジジン（[redacted]年 2 月 22 日～#同年 3 月 17 日）、幼牛除タンパク血液製剤（[redacted]年 2 月 23 日～#同年3 月 14 日）、フルコナゾール（[redacted]年 3 月 1 日～#同年 3 月 7 日）、アセチルシステイン（[redacted]年 3 月 2 日～#同年 3 月 17 日）、リシノプリル（[redacted]年 3 月 2 日～#同年 3 月 6 日）、フロセミド（[redacted]年 3 月 2 日～#同年 3 月 17 日）であった。抗凝固療法として、僧帽弁置換及び人工弁輪への三尖弁修復のためワルファリン 5 mg/日の経口投与を[redacted]年 1 月 16 日に開始し、#同年 1 月 25 日に中止した。#同年 2 月 23 日、ワルファリン 3.75 mg/日の経口投与を再開し、#同年 3 月 6 日に中止した。

[redacted]年 1 月 25 日 16:45、左側胸膜内出血のため BE1116（ロット番号[redacted]）3400 IU（250～270 mL/時間で総投与液量 136 mL）の IV 投与を受けた。投与は 17:15 に完了した。さらに、凝固活性の重度の低下に続発して出血性ショックが同時に発現した。登録時の PT-INR は 13 超であった。治験薬の投与開始後数時間に、RBC 輸血 3 回、血漿輸血 3 回、ビタミン K の投与 2 回を受けた。

保存的手法では止血に至らず、#同年 1 月 26 日 3:00（本試験の登録の翌日）、緊急手術を実施した。再開胸、止血、凝結した左側血胸の除去（約 800 mL）を実施した。出血源は胸膜穿刺側から胸腔内側に特定された。治験責任医師の判断では、左胸腔内出血は非重篤の有害事象で

あった。手術直後の経過観察期間は、比較的状態が安定していたため、#同年1 月 28 日に心臓外科へ移った。#同年 2 月 1 日、#同年 2 月 8 日、#同 年 2 月 11 日、#同年2 月 17 日、#同年 2 月19 日に胸膜穿刺を実施した。#同年 2 月 15 日、胸骨下部 3 分の 1 に漿液線維素性滲出液を伴うわずかな創し開（2 cm）が認められため、排液を 2 月 17 日に行い、続けて能動的な吸引を実施した。#同年 2 月 18 日、被験者の状態が悪化し、呼吸窮迫が認められた。胸部 X 線検査では、左肺 3 分の 1 の虚脱、胸腔内のいくつかの被包化、右胸腔の被包化胸水、右肺基底部及び中葉の肺臓炎が認められた。#同年2 月19日に再度実施された胸部X線検査では、左肺 3 分の 1 の虚脱、第 4 肋骨までの胸水及びいくつかの被包化と同じ高さにガスが認められた。右肺の第 1 肋骨内側に肺臓炎（おそらく胸水及び胸膜外からの肺の圧迫による）が認められた。右側には壁側に局所的な気胸が認められた。#同年 2 月 19 日に実施された胸部 CT 検査では、両側の水気胸及び両肺の虚脱（右肺は通常容量の 3 分の 1～2 分の 1、左肺は通常の容量の 4 分の 1）が認められた。顕著な間質性変化による肺陰影の変化が肺野全体にみられた（おそらく胸膜外からの圧迫による）。左側の変化はそれほど顕著ではなかった。ドレーンが心嚢底部境界の下側に描出された。胸腔ドレーンを挿入し、穿刺による左側気胸の除去及び右側胸腔のドレナージを実施した。観察期間中、治療開始以降の漿液線維素性分泌物の排液量は 1 日あたり 800 mL 認められ、その後減少傾向を示し、分泌物は少量となった。ドレーンは #同年 3 月 3 日に抜去した。胸骨正中切開創（上部及び中央部 3 分の 2）は治癒し、併発症はみられなかった。胸骨正中切開創の下部 3 分の 1 の治癒を促すため、補助的な縫合と中央部の局所的な縦隔炎に対して能動的なドレナージを実施した。胸腔ドレーンは#同年2 月24日に抜去した。その後、安定した状態が認められ、右室不全及び後方心不全は改善傾向を示した。下肢浮腫は消失した。治験責任医師は、被験者に認められた上記の医学的状態は治験実施計画書に定義された有害事象又は重篤な有害事象の報告基準に該当しないと報告した。#同年3 月5 日（Day 40［投与終了から発現まで 40 日間、初日を含む］）、入院中に全身痙攣発作が発現し、同日重篤と判断された（その他の医学的に重要な状態の基準による）。本事象発現時、抗凝固療法を受けていた（ワルファリン 3.75 mg/日の経口投与は #同年 2 月 23 日に再開）。#同年 3 月5 日 17:45 の PT-INR は 5.44 で、ワルファリンの投与は #同年 3 月 6 日に中止した。主治医の報告によると、全身痙攣が 2 回（おそらく低カルシウム血症に続発した中毒性・代謝性病因による）認められ、1 回目は #同年 3 月 5 日に、2 回目は #同年 3 月 6 日に発現した。発作が発現する前日に RBC の輸血を受け、腎機能の悪化が認められていた。アンビューバックを用いた人工呼吸を短時間受け（痙攣発現時）、emoxipinum・methylethylpiridinol の投与を #同年 3 月 5 日に開始した（#同年 3 月 14 日に中止）。#同年 3 月 5 日 17:45 に実施された臨床検査では、ヘモグロビン 11.4 g/dL、D-ダイマー5000 ng/mL 以下であった。#同年 3 月 6 日、頭部 CT 検査及び腰椎穿刺を実施した。CT 検査では ICH や脳梗塞の所見はみられなかった。腰椎穿刺の結果は、吸引量 3 mm、無色透明、総タンパク 0.036、グルコース 3.5 mmol/L、細胞増多（脳脊髄液中細胞数0.67 × 10^6/L）であった。#同年3月6日8:15に実施された臨床検査の結果では、PT-INR 3.74、D-ダイマー4670 ng/mL、ヘモグロビン 11.4 g/dL、クレアチニン 301.6 μmol/L、尿素 24.7 mmol/L、

カルシウム 1.12 mmol/L であった。17:30 に実施された臨床検査の結果では、クレアチニン 308.1 µmol/L、尿素 24.9 mmol/L、イオン化カルシウム 1.12 mmol/L、総カルシウム 2.35 mmol/L であった。#同年 3 月 6 日に実施された心膜腔及び胸膜腔の超音波検査では、液体の増加はみられず、胸水の合計量は 180 mL 以下で、右心の圧迫はみられなかった。#同年3 月 6 日に投与が開始された治療薬は、塩化カルシウム（#同年 3 月 10 日に中止）及びチョウセンアザミ（#同年 3 月 17 日に中止）であった。#同年3 月 9 日、神経科医による 2 回目の評価が実施され（1 回目の実施日未報告）、顕著な神経学的異常はないことが確認された。神経科医は軽度の協調運動障害及び 2 回の全身痙攣発作を伴う混合型（中毒性及び中毒性・代謝性）脳症と診断した。神経科医によると、#同年 3 月 6 日以降、被験者の状態は安定しており、改善傾向がみられた。その後の PT-INR の測定値は、3.39（#同年 3 月 9 日）、2.93（#同年 3 月 12 日）、2.16（#同年 3 月 14 日）、2.0（#同年 3 月 16 日）と報告された。#同年 3 月 16 日、ECG 検査の所見では、異所性心房調律で、EPH 正常、肥大あり、過負荷なし、虚血なし、ブロックなしであった。心膜部分の癒着性変化の症状がみられた。治験責任医師は、被験者は全身痙攣発作から #同年 3 月 6 日 8:15 に回復し（後遺症なし）、#同年 3 月 17 日に退院したと報告した。

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、併用薬、その他の原因の RBC 輸血、レボフロキサシン 1000 mg IV 投与、Invas 1.0 g IV 投与後の腎機能の悪化、低カルシウム血症を報告した。

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。

2.7.6.11.1.34 被験者 002010

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]020499）：菌血症

7[redacted] 歳女性（体重 90 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）（初回報告書受領日：[redacted] 年 7 月 21 日）に組み入れられた。既往歴は、うっ血性心不全（[redacted] 年 1 月）、冠動脈疾患（[redacted] 年 6 月）、冠動脈バイパス移植（[redacted] 年 6 月）、左前下行枝ステント（[redacted] 年 6 月）、頸動脈狭窄（[redacted] 年）、発作性心房細動（[redacted] 年 6 月）、前壁誘導 ST 上昇／心筋梗塞（[redacted] 年 6 月）、自動植込み型除細動器／ペースメーカー（[redacted] 年 7 月）、拡張型免疫性心筋症（[redacted] 年 8 月）、EF27%の心筋症（[redacted] 年）、甲状腺機能低下症、緑内障、痛風、肺炎、副腎腫瘤、高血圧、左腸骨閉塞／ステント挿入、末梢血管疾患、高脂血症、慢性腎臓病、アミオダロン誘発肺毒性の疑い、COPD、裂孔ヘルニア、軽度胃炎、盲腸及び直腸の動静脈奇形、貧血（[redacted] 年 5 月）、胃腸出血（[redacted] 年 5 月）、大腸血管異形成（[redacted] 年 5 月）及び下痢（[redacted] 年 7 月）であ

った。併用薬は、アロプリノール、エソメプラゾール、レボチロキシン、メトプロロール酒石酸塩、PEG-3350・sodium chloride・sodium bicarbonate・potassium chloride 及び酸素であった。被験者は頻回心室応答を伴う心房細動（[redacted]年 6 月に診断）の治療のため、#同年 7 月 27 日から #2年後 7 月 15 日までワルファリン 3 mg の経口抗凝固療法を受けていた。

[redacted]年7月15日12:20、被験者は胃腸出血のため、血漿（ロット番号[redacted]3及び[redacted]5）400 mL の IV 投与を受けた。投与は 17:30 に完了した。同日（#同年7 月 15 日）にビタミン K 10 mg のIV 投与とPRBC 330 mL の輸血を受けた。また、翌日（#同年7 月16 日）にPRBC 660 mL の輸血を受けた。登録時の PT-INR は 1.3 であった。

注記：[redacted]年 7 月 15 日、重篤な有害事象の心筋虚血（WAVES number : 20[redacted]020557）が発現した。本事象発現時に軽快しなかった。#同年 7 月 18 日（Day 4［投与終了から発現まで 4 日間、初日を含む］）、菌血症が発現し、同日に重篤な有害事象と判断された（入院延長のため）。被験者は本事象発現時点で抗凝固療法を受けていなかった。被験者は、最初の入院期間（#同年 7 月 15 日～#同年 7 月 23 日）中の #同年 7 月 18 日に発熱した（102°F［38.9°C］）。#同年 7 月 18 日と #同年 7 月 19 日の血液培養の結果、黄色ブドウ球菌に対し陽性で汎感受性を示した。#同年 7 月 21 日に両側上肢静脈の超音波検査を実施したところ、肘前窩に右橈側皮静脈の表在性血栓性静脈炎が認められ、原因は菌血症と考えられた。バンコマイシンとペニシリンの IV 投与による治療が行われ、入院中にフロセミド、オメプラゾール、メトプロロール酒石酸塩及びアスピリンが投与された。また、塩化カリウム及び硫酸マグネシウムも投与された。PIC が挿入された。#同年 7 月 23 日に被験者は退院した。治験責任医師は、被験者が #同年 8 月 3 日にかかりつけ医院へ来院し（最終来院）、症状の訴えもなく体調は良好であったことを報告した。被験者は #同年 8 月 1 日に本事象から回復していたと判断され、#同年 8 月 4 日に抗生物質の投与が中止された。

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、本事象の原因を IV 注射部位の皮膚感染の可能性と報告した。

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。

重篤な有害事象 2（WAVES number：20[redacted]020557）：心筋酵素の需要増加に関連した心筋虚血（PT：心筋虚血）

7[redacted]歳女性（体重 90 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）（初回報告書受領日：[redacted] 年 7 月 21 日）に組み入れられた。既往歴は、うっ血性心不全（[redacted] 年 1 月）、冠動脈疾患（[redacted] 年 6 月）、冠動脈バイパス移植（[redacted] 年 6 月）、左前下行枝ステント（[redacted] 年 6 月）、頸動脈狭窄（[redacted] 年）、発作性心房細動（[redacted] 年 6 月）、前壁誘導 ST 上昇／心筋梗塞（[redacted] 年 6 月）、自動植込み型除細動器／ペースメーカー（[redacted] 年 7 月）、拡張型免疫性心筋症（[redacted] 年 8 月）、EF27%の心筋症（[redacted] 年）、甲状腺機能低下症、緑内障、痛風、肺炎、副腎腫瘤、高血圧、左腸骨閉塞／ステント挿入、末梢血管疾患、高脂血症、慢性腎臓病、アミオダロン誘発性肺毒症の疑い、COPD、裂孔ヘルニア、軽度胃炎、盲腸及び直腸の動静脈奇形、貧血（[redacted] 年 5 月）、胃腸出血（[redacted] 年 5 月）、大腸血管異形成（[redacted] 年 5 月）及び下痢（[redacted] 年 7 月）であった。[redacted] 年 7 月 15 日（本事象発現日）、被験者は併用薬として、フロセミド、エソメプラゾール、PEG-3350・sodium chloride・sodium bicarbonate・potassium chloride 及び酸素の服用を開始した。被験者は頻回心室応答を伴う心房細動（[redacted] 年 6 月に診断）の治療のため、#同年7 月 27 日から #2年後 7 月 15 日までワルファリン 3 mg の経口抗凝固療法を受けていた。

[redacted] 年7月 15 日 12:20、被験者は胃腸出血のため、血漿（ロット番号[redacted]及び[redacted]）400 mL の IV 投与を受けた。投与は 17:30 に完了した。同日（#同年7 月 15 日）にビタミン K 10 mg のIV 投与とPRBC330 mL の輸血を受けた。また、翌日（#同年7 月16 日）にPRBC 660 mL の輸血を受けた。

#同年 7 月15 日 19:00（Day 1［投与終了から発現までの期間：90 分］）、心筋虚血が発現し、同日、重篤な有害事象と判断された（その他医学的に重要な状態のため）。被験者は、抗凝固療法を受けていたが、本事象発現日（#同年 7 月 15 日）に中止された。組入れ後の#同年 7 月 15 日、軽度のトロポニン上昇が発現した。#同年 7 月 15 日、トロポニン I は陰性であった。トロポニン T は、#同年 7 月 15 日が 0.04 ng/mL、#同年7 月 16 日が0.05 ng/mL、#同年 7 月 17 日が 0.07 ng/mL であった（基準値：0.03 ng/mL 未満）。被験者に胸痛及び呼吸困難の症状はなかった。#同年 7 月 15 日、胸部 X 線検査を実施したところ急性浸潤は認められず、ECG 検査では急激な変動はなく一定のリズムを示した。また、同日の脳性ナトリウム利尿ペプチドは 8743 pg/mL（基準値：0～1800 mg/mL）であった。#同年7 月 17 日、心臓超音波検査の結果、僧帽弁逆流の増加及び右室収縮期圧の上昇が認められた。EF は 25%であった。#同年 7 月 20 日、TTE 検査の結果、心臓弁上の疣贅は認められなかった。臨床ケアチームは、重度の貧血状態のために心筋酵素の需要が増加し心筋虚血が発現、これに続発して心筋酵素が上昇したと判断した。#同年7 月 22 日、被験者は心臓外科を受診し、本事象は軽快しており緊急の経皮的冠動脈形成術は不要と診断された。治験責任医師は、本事象の原因は、胃腸出血に続発した低血圧が心筋の低灌流状態を引き起こしたためとした。また、血漿及び／又は PRBC の輸血による循環血液量の増加が心筋のストレインを増加させたと判断した。本事象に対する薬物

療法はなかった。#同年 7 月 22 日、治験責任医師は転帰を軽快（後遺症なし）とした。#同年 7 月 18 日、被験者は重篤な有害事象の菌血症を発現した（WAVES number：20[redacted]020499）。

治験責任医師のコメント：治験責任医師は、本事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断した。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（EF 27%）及び胃腸出血を報告した。

治験依頼者のコメント：医学評価担当者は、本事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断し、記載不要とした。

SAB

重篤な有害事象: 酸素需要に関連した心筋虚血

Primary review: Dr. [redacted]

[redacted]年 7 月 15 日、7[redacted]歳女性被験者は消化管出血をきたし試験に組み入れられた。被験者は、#2年前 6 月に診断された慢性心房細動に対し、抗凝固薬を投与された。既往歴は、冠動脈疾患、冠動脈バイパス移植、心筋梗塞（[redacted]年）、高血圧、うっ血性心不全、駆出率 27%の心筋症（[redacted]年）、心房細動、及び慢性肺閉塞疾患であった。

[redacted]年 7 月 15 日、被験者は消化管出血、ヘマトクリット 15.1、及び低血圧のため入院した。被験者は赤血球濃厚液パック（PRBCs）（330 mL)を投与され、ワルファリンを中止した。被験者は胸痛又は息切れの症状はなかった。初回トロポニン値は陰性（正常値 0.03 ng/mL 未満）であった。12:20、被験者は治験薬の投与及びビタミン K を 10 mg 静脈内投与された。16:52、心電図（ECG）において異常が認められたが、洞律は調整されていたため虚血所見の診断は困難であった。19:00、トロポニン値は 0.04 ng/mL（軽微高値）に上昇した。脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は 8743 pg/mL（正常値 1800 pg/mL 未満）であった。#同年 7 月 16 日、被験者はPRBC660 mL を投与された。トロポニン値は0.05 ng/mL に上昇した。#同年7 月17 日11:35、トロポニン値は 0.07 ng/mL に上昇した。

心エコーにおいて僧帽弁逆流及び駆出率 25%が認められた。被験者はスタチン、メトプロロール、及びバルサルタンを投与された。

#同年 7 月18 日、被験者は発熱し、菌血症（後に黄色ブドウ球菌培養陽性）が認められた。表在性血栓性静脈炎に対し、バンコマイシン及びペニシリン G による治療を行った。#同年 7 月 22 日、冠動脈疾患は回復し転帰は後遺症なしで回復した。

<u>安全性検討委員会の見解：</u>

7[redacted]歳女性被験者は重度な肝疾患を呈し、消化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の評価のため SAB に報告された。本症例は、心筋梗塞に対する生化学的マーカー（トロポニン値）の上昇を伴う血栓塞栓症に分類された。

入院時、被験者は低血圧、ヘマトクリット 15.1、及び消化管出血を認め、特に駆出率 25%の心機能であり、これらにより低潅流が発現した。しかし、初期において被験者のトロポニン値は正常であった。治験薬投与約 7 時間後トロポニン値は軽微に上昇したが、被験者は胸痛を認めなかった。低血圧及び低潅流により、被験者は治験薬による血栓の危険性が疑われた。治験薬投与後に本事象が発現したことから、治験薬と関連あるかもしれない判断された。

2.7.6.11.1.35 被験者 002011

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]020545）：心筋酵素の重要増大に関連した心筋虚血（PT：心筋虚血）

7[redacted] 歳女性（体重 100 kg、身長 171.5 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）（初回報告書受領日：[redacted] 年 7 月 31 日）に組み入れられた。既往歴は、心房細動、2 型糖尿病、COPD、心筋症、EF68%（[redacted] 年）、脳血管発作を伴うラクナ梗塞、虚血性大腸炎、憩室炎、結腸切除、網膜症、末梢性ニューロパチー、末梢血管疾患、高血圧、高脂血症、甲状腺機能低下症、粘液水腫、骨減少症、除脈、グレーブス病、慢性静脈不全、高血圧性脳症、腎臓下腹部大動脈瘤、上腸間膜動脈閉塞、うっ血性心不全、卵巣嚢胞、脛骨骨折、自動車事故、背部痛、低血圧、心臓ペースメーカー挿入、うつ病、痔核、腓骨骨折、左前十字靭帯断裂、腹式子宮全摘、脛部紅斑性皮膚潰瘍、跛行、蜂巣炎、冠動脈疾患、肺炎、慢性腎臓病、末梢性浮腫であった。併用薬は、エソメプラゾール及びオクトレオチドであった。心房細動（[redacted] 年 11 月に診断）の治療のため、ワルファリン 28.75 mg 週 1 回の抗凝固療法を受けていた。

[redacted] 年 7 月 30 日 14:06、被験者は胃腸出血のため、血漿（ロット番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）600 mL の IV 投与を受けた。投与は 16:39 に完了した。#同年 7 月 30 日、被験者はビタミン K（総量 7.5 mg）の IV 投与と PRBC（総量 990 mL）の輸血を受けた。

#同年 7 月31 日 0:31（Day 2［投与終了から発現までの期間：7 時間 52 分］）、心筋酵素の重要増大に関連した心筋虚血が発現し、同日に重篤な有害事象と判断された（医学的に重要なため）。被験者は本事象発現時点で抗凝固療法を受けておらず、#同年7 月29 日に中止していた。また、被験者は組入れ後に低血圧を発症し、動脈圧を測定するための動脈ラインを挿入した。医師は、低血圧は胃腸出血と「関連あるかもしれない」と判断した。被験者は PRBC の輸血を受け、血圧は改善した。#同年 7 月 30 日に入手した ECG 検査の結果から症状は認められなかった。#同年 7 月 31 日から ECG 検査の結果は入手していない。被験者に胸痛又は息切れの症状はなかった。ベースラインのトロポニン I は陰性であった（ベースラインのトロポニン T は入手できていない）。#同年 7 月 31 日 0:31 の心筋酵素の測定結果は陽性となった；CK アイソザイムが 6.2（正常値）、CPK アイソザイム値が 2.7（正常値）、トロポニン T が 0.10 ng/mL（高値、基準値 0.03 未満）及び CK が 228（高値）であった。被験者は一度も胸痛の症状を訴えたことがなく、ECG 検査でも ST 上昇は認められなかったため、心筋酵素の測定結果が陽性とな

ったのは心筋酵素の需要増加に関連した心筋虚血に関連する可能性が高いと考えられた。また、この測定結果から、胃腸出血による末端器官の低潅流が起こることも考えられるため、被験者は入院して ICU で心臓及び血圧のモニタリングを受けることとなった。本事象に対する薬物療法はなかった。#同年7 月 31 日、オメプラゾール、レボチロキシンナトリウム、アスピリン及びメトプロロール酒石酸塩が投与された。#同年 7 月 31 日 6:42 の臨床検査の結果は、CK アイソザイムが 6.0（正常値）、CPK がアイソザイム 2.9（正常値）、トロポニン T が 0.08 ng/mL（高値）及び CK が 210（高値）であった。また、同日の胸部 X 線検査の結果、軽度の間質性肺水腫が認められた。#同年 7 月 31 日 12:00、被験者の臨床状態は安定しており、本事象は軽快（後遺症なし）と判断された。また、同日 ICU から一般病棟へ移動となった。#同年 8 月 28 日、被験者はその後、重篤な有害事象である再発性胃腸出血を発症した（WAVES number : 20[redacted]020664）。

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胃腸出血及び肥大型心筋症を報告した。

治験依頼者のコメント：医学評価担当者は、本事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断し、記載不要とした。

重篤な有害事象 2（WAVES number：20[redacted]020664）：再発性胃腸出血（PT：胃腸出血）

7[redacted] 歳女性（体重 100 kg、身長 171.5 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）（初回報告書受領日：[redacted] 年 7 月 31 日）に組み入れられた。既往歴は、心房細動、2 型糖尿病、COPD、心筋症、EF68%（[redacted] 年）、脳血管発作を伴うラクナ梗塞、虚血性大腸炎、憩室炎、結腸切除、網膜症、末梢性ニューロパチー、末梢血管疾患、高血圧、高脂血症、甲状腺機能低下症、粘液水腫、骨減少症、除脈、グレーブス病、慢性静脈不全、高血圧性脳症、大動脈瘤、腎臓下腹部腸間膜閉塞、うっ血性心不全、卵巣嚢胞、脛骨骨折、自動車事故、背部痛、低血圧、心臓ペースメーカー挿入、うつ病、痔核、腓骨骨折、左前十字靭帯断裂、腹式子宮全摘、脛部紅斑性皮膚潰瘍、跛行、蜂巣炎、冠動脈疾患、肺炎、慢性腎臓病、末梢性浮腫であった。また、最近の既往歴は、MRSA 感染症であった。併用薬は、オメプラゾール、アトルバスタチン、ジルチアゼム、フロセミド、リシノプリル、アスコルビン酸、アテノロール、ビタミン B12、硫酸鉄、glipizide、ビタミン B6 及びインスリンであった。被験者は心房細動（[redacted] 年 11 月に診断）の治療のため、ワルファリン 4 mg 週 2 日及び 3 mg 週 5 日とアスピリンの経口抗凝固療法を受けていた。

[redacted] 年 7 月30 日 14:06、被験者は胃腸出血のため、血漿（ロット番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）600 mL の IV 投与を受けた。投与は 16:39 に完了した。#同年 7 月 30 日、被験者は

ビタミンK（総量7.5 mg）のIV投与とPRBC（総量990 mL）の輸血を受けた。組入れ時のPT-INRは入手できなかった。

注記：[redacted]年7月31日、重篤な有害事象の心筋酵素の需要増大に関連した心筋虚血が発現し（WAVES number : 20[redacted]020545）、本事象発現時に回復した。#同年8月20日（Day 22）、再発性胃腸出血が発現し、#同年8月28日（Day 30［投与終了から発現までの期間：30日、初日を含む］）に入院が必要となるため重篤と判断された。被験者は、本事象発現時点で抗凝固療法を受けていたが、#同年8月27日に抗凝固療法は中止となった。PT-INRは2.9であった。被験者は、1週間続いた下痢と2日間続いた右下腹部の鈍痛のため来院したが、数時間後に軽快した。退院要約に、1週間続いた食欲不振及び疲労、入院2日前の嘔吐1回（内容物なし）が記録されている。

被験者に吐血、直腸からの鮮血又は発熱の症状はなかった。ヘマトクリットが21.3まで低下した（2週間前のヘマトクリットは31であった）。#同年8月27日のその他の臨床検査の結果は、ヘモグロビン7.2（低値）、リンパ球20（低値）、好中球74（高値）、BUN 39（高値）、クレアチニン1.61（高値）、プロトロンビン時間29.5（高値）及びPT-INR 2.9であった。#同年8月28日、被験者は入院しPT-INRは是正した。鼻腔栄養チューブが挿入され、コーヒー様残差のない鮮紅色の小さな血塊が認められた。直腸検査の結果、茶色の便鮮血陽性が認められた。また、収縮期血圧が低下し、生理食塩水500 mLを投与後に回復した。#同年8月28日、被験者は消化器科を受診し、血清ヘリコバクター・ピロリ菌陽性（#同年7月31日時点）と診断された。#同年8月28日、上部消化管内視鏡検査を実施しところ出血源は認められなかった。食道及び胃は正常であった。出血を伴わない軽度の粘膜紅斑が局部的に認められた。また、十二指腸球部に出血の跡はなかった。同日に腹部及び骨盤のCT検査を実施したところ、虚血性大腸炎を示す所見は認められなかった。#同年8月29日、大腸内視鏡検査を実施、虚血性大腸炎を示す所見及び出血源も認められなかった。盲腸に過去の回腸 - 直腸吻合が認められた。#同年8月29日に実施したカプセル内視鏡検査の結果は正常であった。退院要約に、凝固障害及び低血圧の治療に、血漿400 mLの輸血とビタミンK 10 mg（#同年8月28日及び29日）の経口投与が記録されている。被験者は、PRBC 2単位（600 mL）の輸血とエソメプラゾールBIDのIV投与を受けた。また、ヘリコバクター・ピロリ菌感染の治療のため、アモキシシリン（1000 mg）及びクラリスロマイシン（500 mg）の経口投与を開始した。その他に、シプロフロキサシンのIV投与（12時間ごとに400 mg）、オメプラゾールの経口投与（20 mg BID）、アミドトリゾ酸ナトリウム、アミドトリゾ酸メグルミン、硫酸鉄及びビタミンB12の投与を受けた。被験者の出血は止まり、ヘマトクリットは正常値を維持し、血圧も安定した。治験責任医師は、本事象（胃腸出血）の原因は不明とし、組入れ時に発現した最初の胃腸出血と、今回の胃腸出血の両方を引き起こしたと考えられる間欠的な胃腸出血の根本的な原因があると考えた。また、治験責任医師は、根本的な原因は何か、なぜこのような胃腸出血が発現するのかは不明であると判断した。#同年8月29日3:02、治験責任医師は、本事象の転帰を軽快（後遺症なし）と報告した。被験者は#同年8月31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、別の原因を「不明」とした。

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: 酸素需要に関連した心筋虚血（SAE 用語は酸素需要に関連した心筋虚血を確認後に更新された）

Primary review: Dr. [redacted]

[redacted]年 7 月 30 日、7[redacted]歳女性被験者が消化管出血のため試験に組み入れられた。被験者は慢性心房細動に対し #3年前から抗凝固薬が投与されていたが、7 月 29 日中止した。既往歴は、慢性上腸間膜動脈閉塞、虚血性結腸炎、右結腸切除、及び腎下腹部大動脈瘤であった。また、典型的な冠動脈疾患、心房細動、うっ血性心不全（[redacted]年）、駆出力 68%の心筋症（[redacted]年）、糖尿病、ラクナ梗塞の脳血管障害（[redacted]年）、ペースメーカー、慢性肺梗塞疾患の既往であった。

[redacted]年 7 月 30 日未明、被験者は消化管出血を伴う低血圧を発現し、生理食塩水及び赤血球濃厚液パック（990 mL）が投与された。収縮期血圧は 80 台であり、10:31 の心電図（ECG）変化は心筋梗塞（心房細動及び ST-T 波異常で下側及び前側壁虚血症と考えられる）の所見と合致した。初回ヘマトクリットは 31.6 であった。11:59、クレアチニン・キナーゼ（CK）及びトロポニンは陰性であった。14:06、被験者は治験薬の投与及びビタミン K が 7.5 mg 静脈内投与された。18:02、ECG における変化は、心筋梗塞（心房細動及び ST-T 波異常で下側及び前側壁虚血症と考えられる）と合致していた。7 月 31 日 00:20、トロポニン値は 0.10 ng/mL（正常値 0.3 ng/mL 未満）であり、本以上は 6 時間後にも異常として認められ、クレアチニン・キナーゼは 228 U/L（正常値 40～150 U/L）であった。#同年 7 月 31 日 00:31、有害事象である酸素需要に関連した心筋虚血 が報告された。本事象発現中に胸痛又は息切れは認められなかった。同日後刻、再検査の報告においてトロポニン及びクレアチニン・キナーゼは低下し、後遺症なしの回復と判断された。

<u>安全性検討委員会（SAB）の見解：</u>

7[redacted]歳女性被験者は、重度心疾患を有し、消化管出血のため抗凝固薬により惹起された凝固異常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、非 ST 型心筋梗塞に特徴づけられる血栓塞栓症であると判断された。ECG 異常が認められたが ST 上昇は認められず、心臓疾患関連バイオマーカー上昇が認められた。

入院時、重度な基礎疾患の心疾患を有する本被験者は消化管出血によると考えられる低血圧を発現しヘマトクリットは 31.6 であった。治験薬投与前及び投与 6 時間後の ECG において異常が認められ、両者は虚血／梗塞を示唆していた。治験薬投与約 10 時間後に初めてトロポニン値の異常が認められた。発現した AE は低血圧及び潅流低下と合致したことから、治験薬による血栓症のリスクを上昇させた可能性がある。本事象（トロポニン及び CK 上昇）が治験薬投与 10 時間後に認められたことから、治験薬と関連あるかもしれないと判断された。

2.7.6.11.1.36 被験者 003002

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]020562）：転移性肺癌の悪化（PT：転移性肺癌）

8[redacted] 歳男性（体重 79 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）（初回報告書受領日：[redacted] 年 8 月 4 日）に組み入れられた。既往歴は、高血圧、心房細動、2 型糖尿病、膀胱悪性腫瘍、膀胱腫瘍切除を伴う膀胱鏡検査、左股関節置換、右股関節置換、黄斑変性、胆管膵炎、急性胆嚢炎、総胆管結石症、胆嚢切除、経尿道的前立腺切除術、多因子性呼吸困難 、虫垂切除、聴覚障害、法的盲、COPD、右腎嚢胞（[redacted] 年 6 月）、胸水（[redacted] 年 6 月）、喀血を伴う右肺腫瘤（[redacted] 年 6 月）、全身脱力（[redacted] 年 7 月）、遠隔転移を伴う腺癌（[redacted] 年 7 月 6 日）、低カルシウム血症（[redacted] 年 7 月 24 日）、軽度の低ナトリウム血症（[redacted] 年 7 月 24 日）、呼吸困難（[redacted] 年 7 月 24 日）であった。本事象発現時点の併用薬は、ジオクチルソジウムスルホサクシネート及びモルヒネであった。被験者は心房細動の治療のため、[redacted] 年 7 月 24 日まで（投与開始日は不明）ワルファリン 2.5 mg の抗凝固療法を受けていた。

[redacted] 年 7 月 24 日、被験者は不可視性の出血のため、血漿（ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）1266 mL の IV 投与を受けた。また、同日に、ビタミン K 10 mg の IV 投与を受けた。組入れ時の PT-INR は 9.0 であった（治療域以上）。

被験者は #同年 7 月 24 日（組入れ日）に入院し、呼吸器科の診察で喀血を伴う右肺腫瘤が見つかった。被験者は化学療法を拒否し、気管支鏡検査又は肺生検では不安定な状態であった。#同年 7 月29 日、被験者は遠隔転移を伴う肺癌と診断され院内ホスピスに転院した。#同年 7 月 29 日（Day 6［投与終了から発現までの期間：6 日、初日を含む］）、遠隔転移を伴う肺癌が発現し、同日に本事象は重篤な有害事象と判断された（生命を脅かすもの）。被験者は本事象発現時に抗凝固療法を受けていなかった。また、本事象に対する薬物療法は受けていない。#同年 7 月 30 日、被験者は転移性肺癌のため死亡した。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転移性肺癌を報告した。

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:転移性肺癌の増悪

Primary review: Dr. [redacted]

[redacted]年7月24日、8[redacted]歳男性被験者が不可視性の出血のため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を投与中で、PT-INRは9.0であった。既往歴は、高血圧、糖尿病、膀胱癌切除（[redacted]年）、右肺腫瘤（[redacted]年6月）、転移性腺癌（[redacted]年7月）、及び慢性閉塞性肺疾患であった。

[redacted]年7月24日14:30、治験薬投与及びビタミンKを10 mg静脈内投与された。肺専門医は、喀血、体重減少、疲労、X線における右肺腫瘤、及び1週間前に診断された原発不明の転移性甲状腺結節癌を記録した。#同年7月29日、被験者は不安定なため、気管支鏡検査及び肺生検を実施が不可能であると判断された。被験者は化学療法を拒否し、ホスピスケアに退院した。#同年7月30日、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。死亡診断書において、死因は転移性肺癌と記録された。

安全性検討委員会（SAB）の見解：

8[redacted]歳男性被験者が、PT‐INR9で入院し、抗凝固薬により惹起された凝固異常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及び死亡診断書において死亡が確認された。死亡診断書において、死因は転移性肺癌であると記録された。

SABは、死因は転移性肺癌に後続するものと評価した。血栓塞栓症の原因となる兆候は認められなかった。死亡は治験薬投与6日後に認められ、治験薬と関連なしと評価された。

2.7.6.11.1.37 被験者003003

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]021772）：貧血の悪化（PT：貧血）

7[redacted]歳男性（体重142.3 kg、身長176.5 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）（初回報告書受領日：[redacted]年12月16日）に組み入れられた。既往歴は、肥満（発症日不明）、高血圧（発症日不明）、糖尿病（発症日不明）、DVT（[redacted]年）、関節炎（発症日不明）、前立腺癌（[redacted]年）、根治的前立腺摘除（[redacted]年）、高コレステロール血症（発症日不明）、労作性呼吸困難（発症日不明）、軽度の肺高血圧症（発症日不明）、軽度の僧帽弁逆流（発症日不明）、軽度の三尖弁逆流（発症日不明）、貧血（発症日不明）、吻合部潰瘍（発症日不明）、左軸偏位（発症日不明）、右脚ブロック（発症日不明）及び中隔心筋梗塞（発症日不明）であった。最近の既往歴は、嘔吐（[redacted]年12月11日～#同年12月15日）、食欲不振（[redacted]年12月11日）、疲労（[redacted]年

12 月 11 日）、頭部ふらふら感（[redacted]年 12 月 11 日～#同年12 月 19 日）、直腸からの出血（[redacted]年 12 月 11 日～#同年12 月 19 日）、トロポニン上昇（[redacted]年 12 月 15 日）、白血球数増加[redacted]年12 月15 日～#同年12 月17 日）、乳酸血症（[redacted]年12 月15 日）、血液量減少性ショック（[redacted]年 12 月 15 日）、脱水による急性腎障害（[redacted]年 12 月 15 日～#同年12 月 17 日）、発作性心房細動（[redacted]年 12 月 15 日～#同年12 月 16 日）、悪心（[redacted]年 12 月 11 日～#同年12 月 15 日）及び胃バイパス（[redacted]年 11 月 16 日）であった。併用薬は、インスリン及び pantoprazole であった。被験者は DVT の治療のため[redacted]年から #7年後年 12 月 13 日までワルファリン 7 mg の抗凝固療法を受けていた。

[redacted]年 12 月 15 日 17:10、被験者は胃腸出血のため血漿（ロット番号の提供なし）1136 mL の IV 投与を受けた。投与は 1:17 に完了した。#同年 12 月 15 日、被験者はビタミン K（10 mg）の IV 投与と PRBC1 単位の輸血を受けた。また、同日に生理食塩水 2000 mL の IV 投与を受けた。

被験者はベースライン時に貧血の治療のため入院した。ヘモグロビンは 8.7、ヘマトクリットは 26 であった。#同年 12 月 16 日 7:00（Day 2［投与終了から発現までの期間：6 時間43 分］）、貧血が発現し、同日に重篤な有害事象と判断された（入院の延長を要するもの）。被験者は、本事象発現時に抗凝固療法を受けていなかった。PT-INR の改善及び PRBC の輸血にも関わらず、ヘマトクリット及びヘモグロビンは低値であった。ヘモグロビンは 6.4（1:00）及び 7.2（5:00）であった。ヘマトクリットは 19.6（1:00）及び 21.5（5:00）であった。PT-INR は 1.3 であった。バイタルサインは安定していたが、注意深いモニタリングが必要なため ICU へ移動となった。#同年 12 月 16 日、EGD を実施したところ出血は見つからなかった。EGD で非出血性の吻合部潰瘍と微量の出血を伴う胃粘膜びらんが認められた。被験者は、ICU で注意深くモニタリングされ、#同年 12 月 16 日 4 単位の PRBC を受けた。被験者の状態は継続して安定し、WBC 数も改善した。#同年 12 月 17 日、ヘモグロビンは 9.2、ヘマトクリットは 28 であった。同日、被験者は一般病棟へ移動した。#同年 12 月 17 日及び #同年 12 月 18 日に硫酸マグネシウムの IV 投与を受けた。#同年 12 月 17 日、被験者は本事象から回復したと判断された。2009 年 12 月 19 日に被験者は退院した。退院時の便潜血検査は陰性であった。

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、別の原因として生理食塩水投与を報告した。

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。

2.7.6.11.1.38 被験者 009001

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]020279）：全身性感染（PT：感染）

8[redacted]歳女性（体重 47 kg、身長 161 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 27 日）に組み入れられた。既往歴は、陳旧性頚椎骨折、股関節部骨折、CABG、僧帽弁置換、心房細動、痛風、腎機能不全、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、白血球増加症、胃酸逆流、アシドーシス、低血糖、低ナトリウム血症、貧血、低クロール血症であった。また、最近の既往歴は低血圧（[redacted]年 5 月 21 日）であった。併発症は、尿路感染（発症日不明）及び筋肉／骨格の出血（[redacted]年 5 月 21 日から）を患っていた。本事象発現時の併用薬は、セフェピム、フルコナゾール、メトロニダゾール、フェニトイン、5%ブドウ糖／0.9%塩化ナトリウム、ドブタミン、ランソプラゾール及び opthalmic lubricant であった。被験者は僧帽弁置換（[redacted]年に診断）及び心房細動の治療のため[redacted]年 5 月 21 日まで（投与開始日は不明）ワルファリン 1 日 2.5 mg の抗凝固療法を受けていた。

[redacted]年 5 月 21 日、被験者は、脳内出血（硬膜下血腫）及び起立状態から転倒し、その治療として血漿（ロット番号の提供なし）675 mL の IV 投与を受けた。また、同日ビタミン K の IV 投与と PRBC の輸血を受けた。

#同年 5 月23 日 2: 30（Day 3［投与終了から発現までの期間：3 日、初日を含む］）、全身性感染が発現し、同日に重篤な有害事象として判断された（死亡に至るもの）。本事象発現時に被験者は抗凝固療法を受けていなかった。呼吸困難、静脈うっ滞及び浮腫を伴う進行性の心不全／原因不明の代償不全が発現した。心筋梗塞は認められなかった。連続 TTE を実施したところ、右室ストレインがわずかに認められたが EF に変化はなかった。#同年 5 月 23 日の臨床検査値は、ヘモグロビンが 7.9、クレアチニンが 2.5、WBC が 16.9、クロストリジウム・ディフィシレ毒素陰性であった。MRSA は検出されなかった。さらに、#同年5 月 21 日の血液培養 2×は陰性、尿培養はクレブシエラ・オキシトカが 100,000 CFU/mL 以上であった。創傷培養では、稀なコアグラーゼ陰性 *Staphylococcus* 属が認められた。是正処置として肺動脈カテーテル留置が行われた。強心薬及び昇圧薬が投与されたが腎不全及び進行性の酸血症が発現した。#同年 5 月 23 日、被験者は、ヒドロキシエチルデンプン,ミダゾラム、フェニレフリン、フェンタニルの投与を受けた。また、同日、ビタミン K（1 mg）IV 投与、PRBC1 単位の輸血及び血漿 450 mL の輸血を受けた。#同年 5 月 24 日、被験者はエピネフリン、コルチゾール、ノルエピネフリン、塩化カリウム及び炭酸水素ナトリウムの投与、ビタミン K（1 mg）の IV 投与を受けた。退院要約に、被験者は以前からクロストリジウム・ディフィシレに感染しており、最初の（事前の）入院時で治療を受けていたことが記録されている。しかし、基礎疾患による体調不良が重なったことで最初に腎不全、次に肝不全、最終的に多臓器不全が発現した。被験者の精神状態は悪化し、また、気管挿管が行われた。被験者の家族は、治療方針を緩和ケアへ変更することを希望した。被験者の状態が悪化したが、蘇生は実施しなかった。人工呼吸器が外され、全

ての生命維持治療が中止された。#同年 5 月 24 日 21:46、被験者は死亡した。死亡診断書の死因は全身性感染であった。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、別の原因として全身性感染を報告した。

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:全身感染

Primary review: Dr. [redacted]

[redacted] 年 5 月 21 日、8[redacted] 歳女性被験者が転倒後に頭蓋内出血（硬膜下血腫）を呈し試験に組み入れられた。被験者は、#18年前から僧帽弁置換及び心房細動のため抗凝固薬（ワルファリン）を投与されていたが、5 月 21 日中止した。既往歴は、冠動脈バイパス移植（[redacted] 年）、腎機能不全、及び最近の尿路感染症であった。

[redacted] 年 5 月 21 日 16:06、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を投与された。被験者の白血球数（WBC）は 25000 に上昇した。検尿（11:37）で懸濁が認められ、多数の細菌と WBC が認められた。#同年 5 月 23 日、被験者は心不全を発現した。心筋梗塞は認められず、心エコーにおいて右室ストレインがわずかに認められたが、EF は正常であった。被験者は、強心剤及び昇圧薬投与されたが、薬腎不全及びアシドーシスを発現した。被験者は血漿及び赤血球濃厚液パックを 1 単位投与された。

#同年 5 月24 日、被験者は多臓器不全、クロストリジウム・ディフィシル感染、及び精神機能低下と診断された。被験者は緩和ケアのみに移行して抜管し、死亡した。死亡診断書において、死因は全身性感染症と判断された。尿培養において 100000 超のクレブシエラ・オキシトカが検出され、創傷培養においてコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出された。

<u>安全性検討委員会（SAB）の見解：</u>

8[redacted] 歳女性被験者は、転倒後に頭蓋内出血を呈し、抗凝固薬により惹起された凝固異常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及び死亡診断書において死亡が確認された。

被験者は入院中に、心不全、腎不全、アシドーシス、及び感染症を発現した。SAB は死亡診断書の評価に同意し、死因は治験薬投与 3 日後の全身感染に続発したと判断した。血栓塞栓症のエビデンスは認められなかった。治験薬投与前に採取された尿解析で、最終的にクレブシエラ・オキシトカが検出され、感染症が示唆された。死亡は治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.11.1.39 被験者 013016

重篤な有害事象（2 事象）（WAVES number：20[redacted]030159）：中等度の後方突進を伴う第 1 腰椎破裂骨折の悪化、周術期心筋梗塞（PT：脊椎骨折、心筋梗塞）

6[redacted] 歳男性（体重 76 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）（初回報告書受領日：[redacted] 年 10 月 24 日）に組み入れられた。

既往歴は、ステント留置、ペースメーカー挿入及び左開胸後状態であった。本事象発現時の併発症は、心房細動、脂質異常症、憩室症、甲状腺機能低下症、境界型糖尿病、シプロフロキサシン及びペニシリンに対するアレルギー、冠動脈疾患、自動車事故、第 1 腰椎骨折（手術なし）、中等度の後方突進を伴う第 1 腰椎破裂骨折（第 12 胸椎から第 2 腰椎）、自動車事故後の腰痛、末梢神経障害、高血圧（治験責任医師は未確認）及び良性前立腺肥大症であった。被験者に外傷性脳損傷の既往歴はなかった。併用薬は、levothyroxine hydrochloride、シンバスタチン、midazolam hydrochloride、フェンタニル、リドカイン、プロポフォール、ロクロニウム、デスフルラン、hydromorphone hydrochloride、水酸化マグネシウム、モルヒネ、塩化カリウム及び Plantago ovata であった。被験者は心房細動の治療のため、[redacted] 年2 月から #同年 4 月 25 日まで、ワルファリン 1 日 7.5 mg（月・水・木・日曜日）及びカドミウム（ワルファリン）1 日 10 mg（火・土曜日）の経口抗凝固療法を受けていた。

[redacted] 年 4 月 26 日、被験者はバイクの衝突事故に遭った。ヘルメットは着用していた。同日に入院となった。被験者は腰痛を訴え、意識消失については否定した。腰椎－脊椎の CT 検査の結果、軽度の後方突進を伴う第 1 腰椎破裂骨折が認められ、不安定な状態であった。被験者は IMC 室に移り、注意深くモニタリングされ、脊柱の治療及び疼痛管理を受けた。この段階で手術は実施されなかった。

#同年 4 月26 日 19:33、被験者は神経外科を受診後、PT-INR を正常値にして第 1 腰椎破裂骨折による脊髄出血を予防するため、血漿の投与を受けた。被験者は、筋肉／骨格出血の治療のため、血漿（ロット番号[redacted]）984 mL の投与を受けた。投与は 21:31 に完了した。#同年4 月26 日、ビタミンK 2 mg のIV 投与を受けた。組入れ時及び投与後1 時間のPT-INR は、2.45 及び 1.85 であった。

被験者の主治医は、既往歴である冠動脈疾患について心臓病専門医に相談したところ、さらなる検査が終わるまでは、ワルファリンとアスピリンの投与を継続した方が良いとの判断であった。被験者は神経外科を受診し、胸腰仙椎装具を装着してみることになった。被験者は最終的に、IMC 室から ECG モニター付きの病室へ移動となった。#同年5 月 3 日、疼痛が徐々に悪化し、X 線検査の結果、状態が悪化していることが分かった。#同年 5 月 7 日に腰部脊椎骨折の外科的固定を行うことになり、被験者は手術室へ移ることになった。被験者は、#同年 5 月 4 日から#同年 5 月 5 日まで、ワルファリン 10 mg の経口投与を受けた。

#同年 5 月7 日 11:25（Day 12［投与終了から発現までの期間：12 日、初日を含む］）、中等度の後方突進を伴う第 1 腰椎破裂骨折の悪化が発現し、同日に重篤な有害事象と判断された（入院の延長を要するもの）。被験者は、本事象発現時に抗凝固療法を受けていなかった。#同年 5 月 7 日 13:49 の PT-INR 及び PTT は、それぞれ 1.04 及び 26.4 であった。

#同年 5 月7 日、被験者は手術室へ移動し、第 1 腰椎の椎骨形成術及び後腹膜第 12 胸椎から第 2 腰椎の前方椎体間固定術を受けた。術後、被験者は強い鎮静剤を投与されていたが血行動態は安定しており、ICU へ移動した。被験者は血液検査を受けており、最新のデータでは、CK が 23、トロポニンが 71（バイク事故後に脳神経外科処置を受けた時）であった。その後、被験者は IMU へ移動した。

#同年 5 月8 日（Day 13［投与終了から発現までの期間：13 日、初日を含む］）、心筋梗塞を発現し、同日に重篤な有害事象と判断された（医学的に重要な事象のため）。

術後すぐ、被験者は胸痛を訴え、心筋酵素が調べられた。トロポニンの上昇が認められ、心臓病専門医は軽度の周術期心筋梗塞と判断した。#同年5 月 8 日 0:27、CK は 2200、CK-MB は 45.4、トロポニンは 7.03 であった。#同年 5 月 8 日 7:50、CK は 2823、CK-MB は 71.1、トロポニンは 10.83 であった。#同年 5 月 9 日 0:12、CK は 1879、CK-MB は 12.6、トロポニンは 5.64 であった。ヘモグロビンは 12、ヘマトクリットは 38、カリウムは 5.2、クレアチンは 1 であった。心エコー検査が予約された。#同年5 月 10 日、アスピリン及びエノキサパリンの投与を開始した。ECG のリズムは正常で、房室のリズムも一定であった。心エコー検査の結果、65%の EF と心臓の壁運動異常が認められ、先般の心筋梗塞を示す所見と合致した。その後、心臓病専門医は、アスピリン、メトプロロール、リシノプリル、シンバスタチン及びエノキサパリンの投与を受けた。その後胸痛の症状はなく、理学療法も順調であった。治験責任医師は、被験者に高血圧の既往歴があることに疑念を呈していた。治験責任医師は、心筋梗塞後の治療にメトプロロールを使用し、リシノプリルの使用は不要と考えた。被験者の血圧はかなり低く、また、降圧薬を必要とするような症状はなかった。

#同年 5 月7 日 14:49 に中等度の後方突進を伴う第 1 腰椎破裂骨折の悪化は軽快、#同年 5 月 8 日に心筋梗塞は軽快した。#同年 5 月 12 日、被験者はリハビリテーションセンターを退院した。強い痛みは継続していた。退院時の WBC 数は 7.8、ヘモグロビンは 10.1、ヘマトクリットは 30、PLT 数は 381 であった。PT-INR は 1.19 であった。被験者は 1 ヶ月以内に経過観察のため来院し、心臓専門医を受診するよう言われた。リハビリテーションセンター入院時に、高用量のエノキサパリンを服用しており、ワルファリンの投与も再開した。リハビリテーションセンターに入院中、肝機能検査値が高かったため、疼痛の治療薬がアセトアミノフェンへ変更となった。被験者はアセトアミノフェンを使用したことはなかった。臨床検査の結果、軽度のトランスアミナイティスが認められたが、前回の値（ALT 86、AST 45）より回復しており、これはビタミン B3 とシンバスタチン投与と関連がある可能性が高いと考えられた。被験者は重度の便秘を有しており、様々な緩下剤及び座薬で治療していた。また、神経障害性とみられる左側腹部痛が発現した。#同年5 月 26 日、腹部痛及び背部痛が悪化したため、脊柱再建治

療を行ったこともあり、腹部及び骨盤の CT 検査（単純 CT 及び造影 CT）を実施した。その結果、急性症状を示すような所見は認められなかった。#同年 5 月 29 日、被験者は退院した。リハビリテーションセンターの滞在延期は、有害事象及び重篤な有害事象としてではなく、予測される臨床経過として報告された。治験責任医師は、間欠的な便秘を有害事象とし、転帰をリハビリテーションセンター退院時点で継続中と判断した。また、左側腹部痛／神経根障害を被験者の障害から予測可能な事象と判断した。腹部痛及び背部痛を、予測された臨床経過の一部及び関連した症状と判断した。治験担当医師は、軽度のトランスアミナイティスを重要ではない事象であるとし、明確な説明はなされなかったが、退院する前に回復した、と判断した。

治験責任医師のコメント：治験責任医師は、脊椎骨折及び心筋梗塞（PT：中等度の後方突進を伴う第 1 腰椎破裂骨折の悪化、周術期心筋梗塞）は治験薬と「関連なし」と判断した。治験責任医師は、別の原因として初期の外傷及び基礎疾患の冠動脈疾患（[redacted]年に診断）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:中等度後方突進を伴う L1 破裂骨折及び術後心筋梗塞の増悪

Primary review: Dr. [redacted]

[redacted]年 4 月 26 日、6[redacted]歳男性被験者が、オートバイの衝突事故後、L1 破裂骨折から脊髄血腫の尤度を軽減するため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を投与されていたが、#同年 04 月 25 日、クマジンを中止した。既往歴は、冠動脈疾患、ステント留置、ペースメーカー挿入、脂質異常症、境界型糖尿病、及び甲状腺機能低下症であった。

[redacted]年 4 月 26 日、被験者はオートバイの衝突事故により入院した。CT により、軽度の後方突出を伴う不安定な L1 破裂骨折が認められた。PT-INR は 2.45 であった。19:33、被験者は治験薬を投与された。被験者はビタミン K を 2 mg 静脈内投与された。ワルファリン及びアセチルサリチル酸は継続した。

#同年 5 月3 日、被験者の状態が悪化した。#同年 5 月 4 日及び 5 日、ワルファリンを 10 mg 経口投与された。#同年 5 月 7 日、被験者は L1 脊椎形成術及び後腹膜 T12-L2 前腰椎由融合手術を受けた。被験者は、抗凝固治療を受けていなかった（PT-INR1.04 及び PTT26.4)。被験者は手術直後胸痛を訴えた。#同年 5 月 08 日 07:50、クレアチニン・キナーゼ 2823、CK-MB71、トロポニン 10 であった。循環器専門医は、周術期小心筋梗塞と診断された。ECG において、ペースメーカー調律下にあり（虚血変化の診断は困難)、下壁梗塞（発症年齢不詳）及び前壁梗塞は否定できないと判断された。心エコーにおいて、駆出率 65%、壁運動異常が認められ、最

近発症の心筋梗塞と合致した所見であった。被験者はエノキサパリン、アセチルサリチル酸、及びメトプロロールの投与を開始した。

#同年 5 月7 日被験者は手術から回復し、#同年 5 月 8 日心筋梗塞から回復した。#同年 5 月 12 日、被験者はリハビリテーションセンターに退院した。

安全性検討委員会（SAB）の見解：

本症例は血栓事象の可能性についての評価のため SAB に報告された。6[redacted]歳男性被験者は、冠動脈疾患、過去のステント留置、心房細動の既往歴を有し、[redacted]年 8 月 26 日にオートバイの衝突事故により脊髄損傷の可能性が疑われた。同日、被験者は脊椎血腫の予防に治験薬及びビタミン K を投与された。#同年5 月 7 日、治験薬投与 11 日後の抗凝固薬を休薬中、被験者は前部及び後部の腰椎骨折の広域手術を受けた。被験者は周術期心筋梗塞を発現した。既往歴、心酵素異常、及び心エコーにおいて血栓塞栓症と合致することが確認された。心筋梗塞症は、「生物学的マーカーのみ」に分類された。

本事象は治験薬投与 12 日後に認められた。被験者は、冠動脈疾患、過去の冠動脈ステント設置前、及び前部及び後部の脊椎骨折状況下における手術前のアスピリン中止を含む心筋梗塞について複数の危険因子を有していた。このため、周術期心筋梗塞は治験薬と関連なしと評価された。

2.7.6.11.1.40 被験者 029002

重篤な有害事象 1（WAVES number: 20[redacted]020024）：右足蜂巣炎の悪化による入院（PT：蜂巣炎）

8[redacted]歳男性（体重 99.7 kg、身長 185 cm）は、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 31 日）に組み入れられた。既往歴：高血圧、糖尿病、心房細動、（推定糖尿病及び高血圧性腎症を伴うステージ III～IV の）慢性腎臓病、腎前性高窒素血症、心筋症、高脂血症、前立腺癌（[redacted]年 12 月 18 日から[redacted]年）、貧血、痛風、蜂巣炎（発現日：[redacted]年 11 月）、悪性黒色腫（[redacted]年）及び膀胱移行上皮癌。過去の手術歴：放射線シード設置を伴う前立腺の経尿道的切除術、皮膚切除、白内障手術、リンパ節摘出、基底細胞癌切除（[redacted]年）、膀胱腫瘍切除（[redacted]年）及び胆嚢切除。併用薬：メトプロロール、フェノフィブラート、ピオグリタゾン、キナプリル、アトルバスタチン、カリウム及びフロセミド。被験者は、ワルファリン 2.5 mg の経口投与による抗凝固療法を受けていた。

[redacted]年 2 月 9 日 18:45、被験者は、胃腸出血のため血漿 1212 mL（ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の投与を受けた。投与は #同年 2 月 10 日 2:15 に完了した。登録時の PT-INR は提供されていない。

#同年 3 月21 日（Day 41）に発現した軽度の症状は、右足蜂巣炎が悪化したため入院し、#同年 3 月28 日（Day 48［投与終了から発現までの期間：47 日、初日を含む］）に重篤（入院

を要するもの）と判断された。事象発現時に被験者は抗凝固療法を受けていた。右足蜂巣炎の診断を受け、抗生剤の IV 投与が開始された。クリンダマイシンの IV 投与並びにリネゾリド及びドキシサイクリンの経口投与が行われた。#同年 3 月 28 日の臨床検査（及びその結果）：ブドウ糖 125 mg/dL（高値）、WBC 4.6 nL（正常値）、血液培養：陰性（正常）。PT-INR は、1.7 であった。#同年 4 月 2 日、状態は安定し、退院となった。なお、退院前の #同年 3 月 29 日に重篤な有害事象である貧血が発現した（WAVES number : 20[redacted]020026）。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。また、治験責任医師は、別の原因として、基礎疾患の糖尿病を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象と治験薬との関係を「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]020026）：貧血

8[redacted] 歳男性（体重 99.7 kg、身長 185 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 31 日）に組み入れられた。被験者は、過去数年間に渡り、深刻な貧血の問題を抱えており、慢性腎疾患によりエリスロポエチンの産生量が減少していた。既往歴：高血圧、糖尿病、心房細動、（推定糖尿病及び高血圧性腎症を伴うステージ III～IV の）慢性腎臓病、腎前性高窒素血症、心筋症、高脂血症、前立腺癌（[redacted] 年から#3年後）、痛風、蜂巣炎（発現日：[redacted] 年 11 月）、悪性黒色腫（[redacted] 年）及び膀胱移行上皮癌。過去の手術歴：放射線シード設置を伴う前立腺の経尿道的切除術、皮膚切除、白内障手術、リンパ節摘出、基底細胞癌切除（[redacted] 年）、膀胱腫瘍切除（[redacted] 年）及び胆嚢切除。併用薬：メトプロロール、フェノフィブラート、ピオグリタゾン、キナプリル、アトルバスタチン、カリウム及びフロセミド。被験者は、ワルファリン 2.5 mg の経口投与による抗凝固療法を受けていた。

[redacted] 年 2 月 9 日 18:45、被験者は、胃腸出血のため血漿 1212 mL（ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）の投与を受けた。投与は #同年 2 月 10 日 2:15 に完了した。登録時の PT-INR は提供されていない。

#同年 3月 21 日に発現した症状は、#同年 3 月28 日に重篤な有害事象である蜂巣炎に至った。蜂巣炎は、本事象発現時において未回復であった。#同年 3 月 28 日（Day 48）、「貧血」が発現し、#同年 3 月 29 日（Day 49［投与終了から発現までの期間：48 日、初日を含む］）に重篤（重大な医学的事象）と判断された。事象発現時に被験者は抗凝固療法を受けていた。被験者には脱力が認められ、直腸検査ではヘム陽性の軽度の貧血と判断された。#同年 3 月 28 日の臨床検査（及びその結果）：ヘモグロビン 8.6 g/dL（低値）、ヘマトクリット 26.9 %（低値）、

RBC 数 2.84（低値）、PT-INR 1.7 （低値）及びプロトロンビン時間 18.7 秒（高値）。その後、#同年 3 月29 日 20:50 に PRBC 2 単位の輸血を受けた。追加治療として、スクロース及びエリスロポエチンが投与された。#同年 4 月 2 日に被験者は完全に回復し、退院となった。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。また、治験責任医師は、別の原因として、ステージ III から IV の慢性腎疾患を報告した。

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

2.7.6.11.1.41 被験者 029004

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]021910）：うっ血性心不全の急性増悪（PT：うっ血性心不全）

6[redacted] 歳男性（体重 92.8 kg、身長 166 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 1 月 14 日）に組み入れられた。既往歴：第 2、第 3 腰椎のブドウ球菌感染症（[redacted] 年）、冠動脈疾患（[redacted] 年）、心筋症（[redacted] 年）、高血圧（[redacted] 年）、肺塞栓症（[redacted] 年）、深部静脈血栓症（[redacted] 年）、大静脈フィルター挿入（[redacted] 年）、心房細動（[redacted] 年）、慢性貧血（[redacted] 年 1 月）、慢性うつ病（発症日不明）、痛風（[redacted] 年）、ツベルクリン反応陽性（発症日不明）、高コレステロール血症（発症日不明）、脳血管発作（[redacted] 年）、脊椎固定術（[redacted] 年 6 月）、部分的右腎摘除（[redacted] 年）、腎細胞癌（[redacted] 年）、腹部ヘルニア（発症日不明）、慢性腎疾患（[redacted] 年）、腎結石症（発症日不明）、両心室植込み型除細動器（[redacted] 年）、冠動脈形成（[redacted] 年）、虫垂切除（発症日不明）、胆嚢切除（発症日不明）、大動脈弁閉鎖不全症（発症日不明）、心室性頻脈（[redacted] 年）、うっ血性心不全（発症日不明）、末梢動脈障害（発症日不明）、第 7 肋骨溃散性病変（転移の可能性）（[redacted] 年）、市中肺炎（[redacted] 年 8 月）、慢性背部痛（[redacted] 年）、肺炎（[redacted] 年 8 月）、脊柱管狭窄症（発症日不明）、トロポニン増加（[redacted] 年 9 月）、心停止（[redacted] 年）、心拡大、心筋梗塞（[redacted] 年）及び左室リード機能不全（[redacted] 年 1 月）。最近の既往歴：右足脱力に続発した不安定歩行（[redacted] 年 11 月 6 日）、脱力（[redacted] 年 11 月 7 日）、浮動性めまい（[redacted] 年 11 月 7 日）、腹痛（[redacted] 年 11 月 7 日）、胸痛（[redacted] 年 11 月 7 日）、呼吸困難（[redacted] 年 11 月 7 日）、頭痛（[redacted] 年）、右胸水（[redacted] 年 11 月 7 日）、腹水（[redacted] 年 11 月 6 日）、筋肉内血腫（[redacted] 年 11 月 7 日）及び転倒による外傷性肝裂傷（[redacted] 年 11 月 20 日）。併用薬：リシノプリル（[redacted] 年 12 月 9 日まで）、アロプリノール、ジゴキシン、カルベジロール、エゼチミブ、フロセミド、アルブテロール（[redacted] 年 12 月 8 日投与中止）及びエス citalopram（[redacted] 年 12 月 8 日投与中止）。被験者は、心房細動（診断日：[redacted] 年）のためワルファリン 2.5 mg/日（投与開始日不明）の

経口投与及びアスピリン 81 mg/日（投与開始日不明、継続中）の経口投与による抗凝固療法を受けていた。ワルファリンは、[redacted]年 11 月 21 日に投与され、翌日に投与が中止された。#同年 11 月 23 日、ワルファリン 4 mg/日が経口投与され、#同年 11 月 24 日から #同年 12 月 8 日まで 2 mg/日の経口投与が行われた。

[redacted]年 11 月 20 日 10:20、被験者は、その他の目に見えない出血のため血漿 856 mL（ロット番号 [redacted] 及び [redacted]）の IV 投与を受けた。投与は 12:55 に完了した。17:09 から 17:10 まで血漿 472 mL の追加投与を受けた。治験薬投与後（13:30）及び血漿の追加投与前（16:10）の PT-INR はそれぞれ、2.8 及び 2.4 であった。

#同年 12 月 8 日（Day 19［投与終了から発現までの期間：19 日、初日を含む］）にうっ血性心不全の急性増悪が発現し、同日に重篤（入院を要するもの）と判断された。事象発現時に被験者は抗凝固療法を受けていた。入院時の PT-INR は、6.6 であり、ワルファリンの投与は #同年12 月8 日に中止された。#同年12 月8 日、被験者が心臓医による定期経過観察を受けた際、被験者の妻は、被験者は食欲が減退し、睡眠時間が増えたと報告した。身体検査では、頸静脈圧 13～14 cm、胸の上部 1/3 の部分に両側のクラックル音並びに下肢浮腫 2+及び 3+が認められた。#同年 12 月 8 日の臨床検査結果：BUN 39 mg/dL（高値）、クレアチニン 1.6 mg/dL（高値）、AST 47 単位/L（高値）、ALT 38 単位/L、BNP 14327、ヘモグロビン 14.4 g/dL 及び PLT 100 L。心臓検査では、S1 正常、S2 正常の不規則な心リズム及び尖部に III/VI 度の汎収縮期雑音が認められた。被験者は、うっ血性心不全の急性増悪による利尿剤 IV 投与のために入院した。#同年 12 月 8 日から#同年 12 月 15 日までフロセミドの IV 投与、#同年 12 月 8 日から 12 日までミルリノンの IV 投与を受けた。通常のカルベジロールの投与は#同年 12 月 8 日に中止され、#同年 12 月 10 日から減量した 3.125 mg BID 投与にて再開した。#同年 12 月 8 日の胸部#同年 X 線検査では、重大な間隔の変化は認められず、右胸水の変化も認められなかった。#同年 12 月 9 日、PT-INR が 5.1 に上昇したため、ビタミン K 10 mg の IV 投与が行われた。通常のリシノプリル 2.5 mg/日の用量は、12.5 mg/日に増量され（#同年12 月 16 日に 2.5 mg/日に減量）、塩化カリウム 40 μg/日の経口投与が開始された（#同年 12 月 15 日まで）。#同年 12 月 12 日の PT-INR は 1.55 であった。同日、エノキサパリン 80 mg の皮下投与が行われた。入院中、左室リード機能不全のため両心室植え込み型除細動器が設置されていた。当該のリードは少なくとも治験登録前の #同年 1 月 16 日から機能していなかった。#同年 12 月 14 日に左室リードの置換が試みられたが成功せず、左室リードは抜去された。#同年 12 月 15 日、事象の転帰は回復（後遺症なし）、PT-INR は、1.3 により、退院となった。被験者は、当日、フロセミド 60 mg BID の経口投与（40 mg BID からの変更）を受けていた。#同年 12 月17 日にワルファリンの投与が再開された。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。また、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、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断し、記載不要とした。

2.7.6.11.1.42 被験者 030007

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]14648）：慢性心不全（の悪化）（PT：慢性心不全）

8[redacted] 歳男性（体重 94 kg、身長 182 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 2 月 10 日）に組み入れられた。既往歴：心筋梗塞、冠動脈バイパス移植、頻脈、脳血管発作（3 回）、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓症、貧血、腎不全、腰背部外科手術、ツベルクリン反応陽性及び左鼠径ヘルニア。併発症：うっ血性心不全、心筋症、冠動脈疾患、2 型糖尿病、高コレステロール血症、COPD、喘息、GERD 及び良性前立腺肥大。併用薬：シアノコバラミン、フロセミド、アトルバスタチンカルシウム、オメプラゾール、スピロノラクトン、メトプロロール、テラゾシン、硫酸第一鉄、ビタミン B12 及びエゼチミブ。被験者は、3 回に及ぶ脳血管発作のため [redacted] 年からワルファリン 5 mg/日の経口投与による抗凝固療法を受けていた。#9年後 2 月 1 日、鼻出血のために入院した際、ワルファリンの投与は一時的に中止された。被験者は、アスピリンも使用していた。

[redacted] 年 2 月 2 日 16:45、被験者は、ほぼ 2 日間連続していた鼻出血のため血漿 925 mL（ロット番号の提供なし）の IV 投与を受けた。投与は 17:22 に完了した。被験者は、治験薬投与前の #同年 2 月2 日 16:05 にビタミン K 5 mg の IV 投与を受けた。登録時（#同年 2 月 2 日 15:55）の PT-INR は、2.6 であった。

#同年 2 月9 日（Day 8［投与終了から発現までの期間：8 日、初日を含む］）に慢性心不全が発現し、同日に重篤（入院を要するもの）と判断された。鼻出血による前回の入院時に抗凝固療法は一時的に中止されており、事象発現時に被験者は抗凝固療法を受けていなかった。事象発現時にアスピリン 81 mg/日を使用していた。#同年 2 月 9 日、PT-INR は、1.6 であった。呼吸困難の悪化、起坐呼吸、浮腫及び胸部不快感のために受診した。呼吸困難の悪化は、慢性心不全及び容量過負荷に続発するものであった。被験者に低酸素症が認められており、入院時の臨床検査値は、BNP 3381 pg/mL、ヘマトクリット 33 %、PLT 数 188 × 10^3/mL であった。胸部 X 線検査により、心肥大及び右側胸水が認められた。#同年 2 月 10 日の両側下肢静脈超音波検査で、総大腿から膝窩静脈に両側深部静脈血栓症の兆候が認められなかった。#同年 2 月 11 日の臨床検査結果：BUN 40 mg/dL、クレアチニン 1.9 mg/dL 及び糸球体ろ過量 34。治験責任医師は、慢性心不全の悪化の診断を確認した。被験者は、フロセミド 20 mg TID の経口投与及びフロセミド 60～80 mg の IV 投与、酒石酸メトプロロール 50 mg/日の経口投与、酸素（連続）2 L 及びポリエチレングリコール 17 g の経口投与を受けていた。また、#同年 2 月 12 日に開

始されたリシノプリル 10 mg の経口投与が、継続中であった。フロセミド 40 mg/日の経口投与は、退院時に継続中であった。#同年 2 月 10 日から #同年 2 月 13 日までヘパリン 5000 U の皮下投与が行われ、#同年 2 月 11 日にワルファリン 5 mg の経口投与が再開された。#同年 2 月 13 日に被験者は完全に回復し、退院となった。その後、#同年 2 月23 日に被験者は重篤な有害事象である「肺炎」を発現し、#同年 2 月 25 日に重篤と判断された（WAVES number : 20[redacted]020281）。また、#同年 3 月 13 日に発現した「慢性心不全の悪化」は、#同年 3 月 15 日に重篤と判断された（WAVES number : 20[redacted]020017）。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。また、治験責任医師は、別の原因として、基礎疾患の COPD、慢性心不全、心肥大、陳旧性心筋梗塞の既往及び胸水を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」（血漿の投与と事象発現の時間差及び重大な既往歴のため）と判断し、記載不要とした。

重篤な有害事象 2（WAVES number : 20[redacted]020281）：肺炎

8[redacted] 歳男性（体重 92.5 kg、身長 182 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 28 日）に組み入れられた。既往歴：心筋梗塞、冠動脈バイパス移植、頻脈、脳血管発作（3 回）、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓症、貧血、腎不全、外科手術、ツベルクリン反応陽性及び左鼠径ヘルニア。併発症：うっ血性心不全、心筋症、冠動脈疾患、２型糖尿病、高コレステロール血症、COPD、喘息、GERD 及び良性前立腺肥大。併用薬：アトルバスタチンカルシウム、オメプラゾール、スピロノラクトン、リシノプリル、フロセミド、メトプロロール、テラゾシン、硫酸第一鉄、エゼチミブ、水酸化マグネシウム、ビタミン B12 及びセチリジン。被験者は、3 回に及ぶ脳血管発作のため [redacted] 年からワルファリン 5 mg/日の経口投与による抗凝固療法を受けていた。#9年後 2 月 1 日、鼻出血のために入院した際、ワルファリンの投与は一時的に中止されたが、#9年後 2 月 11 日に再開した。被験者は、アスピリンも使用していた。

[redacted] 年 2 月 2 日 16:45、被験者は、ほぼ 2 日間連続していた鼻出血のため血漿 925 mL（ロット番号の提供なし）の IV 投与を受けた。投与は 17:22 に完了した。被験者は、治験薬投与前の #同年 2 月2 日 16:05 にビタミン K 5 mg の IV 投与を受けた。登録時（#同年 2 月 2 日 15:55）の PT-INR は、2.6 であった。

#同年2 月9 日に被験者は重篤な有害事象である「慢性心不全の悪化」を発現したが（WAVES number : 20[redacted]14648）、本事象発現時には回復していた。#同年 2 月 23 日（Day 22）「肺炎」が発現し、#同年 2 月 25 日（Day 24［投与終了から発現までの期間：24 日、初日を含む］）に重篤（入院を要するもの）と判断された。事象発現時、被験者は抗凝固療法を受けており、#同年 2 月 25 日の PT-INR は、1.5 であった。#同年 2 月 25 日、肺炎のため入院となった。2 日間続いた息切れ、倦怠感、乾性咳嗽、発汗及び食欲減退のため、緊急治療室で受診した。入院時の胸部 X 線検査の結果、肺右下隣接部位の混濁化を伴う僅かな右胸水の貯留間隔延長が認められ、圧迫性無気肺が疑われた。WBC 3.1（低値）、分葉核好中球 72 %及びヘモグロビン 9.4 であった。入院時の診断は、肺炎であった。併発症は、うっ血性心不全及び COPD であった。#同年 2 月 25 日から#同年 2 月 27 日まで、モキシフロキサシン 400 mg の IV 投与が行われ、#同年 2 月 27 日からモキシフロキサシン 400 mg の経口投与が継続中である。また、酸素（継続中）、フロセミド及び生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム溶液）の投与も行われた。#同年 2 月 28 日、ワルファリンが中止され、#同年 3 月 1 日、被験者は安定し、事象は回復し、同日退院となった。

#同年 3 月13 日、被験者は「慢性心不全の悪化」を発現し、#同年 3 月 15 日に重篤と判断された（WAVES NUMBER : 20[redacted]020017）。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。また、治験責任医師は、別の原因として、慢性心不全、COPD 及び心肥大などの基礎疾患を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象と治験薬との関係を「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]020017）：慢性心不全の悪化（PT : 慢性心不全）

8[redacted] 歳男性（体重 92.5 kg、身長 182 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 27 日）に組み入れられた。既往歴：心筋梗塞、冠動脈バイパス移植、頻脈、脳血管発作（3 回）、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓症、貧血、腎不全、外科手術、ツベルクリン反応陽性及び左鼡径ヘルニア。併発症：うっ血性心不全、心筋症、冠動脈疾患、2 型糖尿病、高コレステロール血症、COPD、喘息、GERD 及び良性前立腺肥大。併用薬：硫酸第一鉄、morniflumate、フロセミド、アトルバスタチンカルシウム、リシノプリル、エゼチミブ、オメプラゾール、スピロノラクトン、メトプロロール及びジオクチルソジウムスルホサクシネート。被験者は、3 回に及ぶ脳血管発作のため [redacted] 年からワルファリン 5 mg/日の経口投与による抗凝固療法を受けていた。#9年後 2 月 1 日、鼻出血のために入院した際、ワルファリンの

投与は一時的に中止されたが、#9年後 2 月 11 日に再開した。被験者は、アスピリンも使用していた。

[redacted]年 2 月 2 日 16:45、被験者は、ほぼ 2 日間連続していた鼻出血のため血漿 925 mL（ロット番号の提供なし）の IV 投与を受けた。投与は 17:22 に完了した。被験者は、治験薬投与前の#同年 2 月2 日 16:05 にビタミン K 5 mg の IV 投与を受けた。登録時（#同年 2 月 2 日 15:55）の PT-INR は、2.6 であった。

被験者は、#同年 2 月 9 日に重篤な有害事象である「慢性心不全の悪化」（WAVES number : 20[redacted]14648）を発現した。#同年 2 月 23 日に発現した「肺炎」は、#同年 2 月 15 日に重篤と判断された（WAVES number : 20[redacted]020281）。両事象は、本事象発現時には回復していた。#同年 3 月 13 日（Day 40）に慢性心不全が発現し、#同年 3 月 15 日（Day 42［投与終了から発現までの期間：42 日、初日を含む））に重篤（入院を要するもの）と判断された。事象発現時に、被験者は抗凝固療法を受けていた。#同年 3 月 15 日の PT-INR は 1.4 であった。#同年 3 月 13 日、慢性心不全及び容量過負荷による息切れが発現した。体重は 2 日間で 8 ポンド（約 3.6 kg）増加し、#同年 3 月 15 日に入院となった。被験者には、間欠性頻脈及び喀血が認められた。入院日の臨床検査値：ヘマトクリット 35%、BUN 30 mg/dL、クレアチニン 1.6 mg/dL 及びアニオンギャップ 9。#同年 3 月 15 日の胸部 X 線検査結果：右下肺部の持続している混濁に変化なし、右胸水の変化なし、心肥大安定。退院要約には、被験者に EF10～15%の両心室うっ血性心不全の悪化が認められたことが記載されている。治療は、フロセミド 60 mg IV 投与、リシノプリル、エゼチミブ及び酸素 2 L／分の継続投与であった。#同年 3 月 15 日から#同年 3 月 19 日までヘパリン 5000 U が皮下投与された。また、#同年 3 月 19 日にフロセミド 80 mg の経口投与が開始された。#同年 3 月 21 日に被験者の状態は安定し、事象は回復と判断され、同日退院となった。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。また、治験責任医師は、別の原因として、慢性心不全、COPD、服薬不履行及び胸水などの基礎疾患を報告した。

治験依頼者のコメント：

医学評価担当者は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」（治験薬と有害事象の時間的な因果関係は可能性小）と判断し、記載不要とした。

2.7.6.11.1.43 被験者 030008

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]020283）：うっ血性心不全の悪化（PT：うっ血性心不全）

7[redacted]歳女性（体重 50 kg、身長 153 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 28 日）に組み入れられた。既往歴：虚血性心筋症、COPD、冠動脈疾患、心房細動、２型糖尿病、末梢血管障害、高血圧、乳癌、慢性腎疾患による血液透析、胆嚢切除、うっ血性心不全、GERD、骨粗鬆症、喘息、メレナ（[redacted]年）、急性腎不全／尿細管壊死、胃腸出血、急性呼吸不全、食道炎、十二指腸ポリープ、痔核、肺高血圧症及び肺水腫。併用薬：ジゴキシン、エゼチミブ（開始日：[redacted]年 3 月 15 日）、シンバスタチン（投与開始日：[redacted]年 3 月 15 日）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、pantoprazole、カルベジロール、硫酸第一鉄、クエン酸カルシウム及び総合ビタミン剤。被験者は、心房細動（診断日：[redacted]年）のため[redacted]年 3 月 19 日まで（投与開始日不明）ワルファリン 2.5 mg/日及びアスピリン 81 mg（投与開始日不明、継続中）の経口投与による抗凝固療法を受けていた。

[redacted]年 2 月 20 日、被験者は、胃腸出血のため血漿 750 mL（ロット番号の提供なし）の IV 投与を受けた。投与は 14:16 に完了した。ワルファリン投与方法／用量の変更に関する情報は提供されていない。

#同年 3 月15 日（Day 24［投与終了から発現までの期間：24 日、初日を含む］）にうっ血性心不全の悪化が発現し同日に重篤（入院を要するもの）と判断された。事象発現時に抗凝固療法は受けていた。PT-INR は、2.5、部分トロンボプラスチン時間は 200 超（基準値及び単位は提供されていない）であった。うっ血性心不全及び肺水腫による息切れが認められた。肺水腫は基礎疾患のうっ血性心不全によるものと判断された。退院要約では、入院の理由は急性収縮性うっ血性心不全、と報告されている。入院時のポータブル胸部 X 線検査では、ベースラインから変化のない両側性肺水腫を伴う心肥大が認められた。#同年 3 月 15 日の臨床検査結果：BNP 9634（高値）、ヘモグロビン 10.7（低値）、トロポニン I 0.19（正常値）及び PT-INR 2.5。治療のため、フロセミド 100 mg IV 投与、モルヒネ及びニトログリセリン 20 mg IV 投与及び局所投与が行われた。Torsemide も使用された。また、血液透析施設にて限外ろ過を実施した。#同年 3 月 17 日、硫酸第一鉄の投与は中止され、#同年 3 月 20 日から #同年 3 月 23 日までワルファリンの経口投与は 4 mg に増量され、#同年3 月 24 日にさらに 5 mg に増量された後、#同 #同年 3 月 25 日から #同年 3 月 26 日まで 4 mg に減量された。ワルファリンは、#同年 3 月 27 日に休薬となり、#同年 3 月 28 日に 3 mg/日にて経口投与が再開された（報告のあった最終投与日：#同年 4 月 1 日 21:00）。#同年 4 月 2 日、被験者は安定し、ワルファリン 3 mg の使用で PT-INR は 2.2 であった。同日、被験者は退院となった。退院時診断は、うっ血性心不全であったが、詳細は不明である。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。また、治験責任医師は、別の原因として、基礎疾患の既知のうっ血性心不全、慢性腎不全（血液透析中）及び喘息を報告した。

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

2.7.6.11.1.44 被験者 030015

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]020224）：急性脳症（PT：脳症）

8[redacted] 歳女性（体重 58 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）（初回報告書受領日：[redacted] 年 5 月 14 日）に組み入れられた。既往歴：心房細動（[redacted] 年）、糖尿病（[redacted] 年）、冠動脈疾患（発症日不明）、高血圧（[redacted] 年）、骨関節炎（[redacted] 年）、甲状腺機能低下症（[redacted] 年）、胆嚢切除（[redacted] 年）、子宮摘出（[redacted] 年）、左膝関節置換（[redacted] 年）、左人工股関節置換（[redacted] 年）、うっ血性心不全（発症日不明）、うつ病（[redacted] 年）、ヘパリン及び hydrocodone・acetaminophen にアレルギー（発症日不明）、左膝に巨大血腫（[redacted] 年 2 月）、帯状疱疹（[redacted] 年）、左下肢深部静脈血栓症（[redacted] 年）、斑状出血（[redacted] 年 2 月）、尿失禁及び腹圧性尿失禁（発症日不明）、憩室炎（[redacted] 年 4 月）、僧帽弁逆流（発症日不明）、骨粗鬆症（[redacted] 年）、白内障手術（両眼）（[redacted] 年）、急性腎不全（[redacted] 年）、高脂血症（[redacted] 年）及び絞扼性ヘルニア修復（[redacted] 年）。併用薬：トラゾドン塩酸塩、エスシタロプラム、levothroid、リシノプリル、メトプロロール、オメプラゾール、総合ビタミン剤、オーグメンチン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ポリエチレングリコール及びインスリン。被験者は、心房細動のため [redacted] 年から #9年後 4 月 22 日までワルファリンによる抗凝固療法を受けていた。

[redacted] 年 4 月 22 日に胃腸出血のため、血漿 870 mL の投与を受けた。投与は 17:07 に完了した。また、同日にビタミン K 5 mg の IV 投与、#同年 4 月 26 日にビタミン K 5 mg の経口投与を受けた。

#同年 6 月9 日に重篤な有害事象であるうっ血性心不全（WAVES number：20[redacted]020351）が発現した。#同年 5 月 9 日（Day 18）には、精神状態の低下、錯乱、腹痛及び下痢が認められ、急性脳症を発現した。本事象は #同年 5 月 11 日（Day 20［投与終了から発現までの期間：20 日、初日を含む］）に重篤と判断された（入院を要するもの）脳症によるものであった。被験者は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び腸球菌性菌血症に伴う脳症／譫妄の診断を受けた。#同年 5 月 11 日に実施された頭部 CT スキャン検査では、急性の頭蓋内の異常は認められず、出血も認められなかった。同日に実施された腹部及び骨盤 CT 検査では、S 状結腸憩室炎の軽快（また、基礎疾患である腫瘍も認められた）の他、回腸末端部の盲腸に持続性壁肥厚及び不完全な膨張が認められた。#同年5 月11 日の臨床検査（及びその結果）：WBC 9.1、PT-INR 1.5、ヘモグロビン 12.9。血液培養結果により腸球菌属が検出され、糞便細菌検査ではクロストリジウム・ディフィシルが検出された。#同年 5 月 22 日付退院計画サマリーでは、急性脳症は、脳症の代謝性のものまたは感染によるものと考えられることが示唆されている。下痢に対する便培養は、クロストリジウム・ディフィシレ毒素陽性、代謝プロファイルでは、重度の異

常は認められなかった。メトロニダゾールの IV 投与（#同 年 5 月 11 日）とその後の経口投与（#同年 5 月 12 日）により、下痢及び精神状態は急速に改善した。治療には、メトロニダゾール 500 mg の TID 経口投与、アンピシリン 1 g の 8 時間毎の IV 投与が行われ、バンコマイシン、ラベタロール塩酸塩、ヒドララジン塩酸塩及びミルタザピンが使用された。#同年 5 月 27 日、被験者は安定し、感染に続発した急性脳症の診断を受け、退院した。#同年 5 月 27 日付退院要約の補遺にクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎に続発した下痢は消失し、急性脳症は回復したと記載されている。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。また、治験責任医師は、別の原因として、基礎疾患のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び敗血症を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象と治験薬との関係を「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]020351）：うっ血性心不全の悪化（PT：うっ血性心不全）

8[redacted] 歳女性（体重 58 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）（初回報告書受領日：[redacted] 年 5 月 14 日）に組み入れられた。既往歴：心房細動（[redacted] 年）、糖尿病（[redacted] 年）、冠動脈疾患（発症日不明）、高血圧（[redacted] 年）、骨関節炎（[redacted] 年）、甲状腺機能低下症（[redacted] 年）、胆嚢切除（[redacted] 年）、子宮摘出（[redacted] 年）、左膝関節置換（[redacted] 年）、左人工股関節置換（[redacted] 年）、うっ血性心不全（発症日不明）、うつ病（[redacted] 年）、ヘパリン及び hydrocodone・acetaminophen にアレルギー（発症日不明）、左膝に巨大血腫（[redacted] 年 2 月）、帯状疱疹（[redacted] 年）、下肢深部静脈血栓症（[redacted] 年）、斑状出血（[redacted] 年 2 月）、尿失禁及び腹圧性尿失禁（発症日不明）、憩室炎（[redacted] 年 4 月）、僧房弁逆流（発症日不明）、骨粗鬆症（[redacted] 年）、白内障手術（両眼）（[redacted] 年）、急性腎不全（[redacted] 年）、高脂血症（[redacted] 年）及び絞扼性ヘルニア修復（[redacted] 年）。併用薬：デジレル、エスシタロプラムシュウ酸塩、levothroid、リシノプリル、メトプロロール、オメプラゾール、総合ビタミン剤、オーグメンチン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ポリエチレングリコール及びインスリン。被験者は、心房細動のため [redacted] 年から #9年後 4 月22 日までワルファリンによる抗凝固療法を受けていた。

[redacted] 年 4 月 22 日に胃腸出血のため、血漿 870 mL の投与を受けた。投与は 17:07 に完了した。また、同日にビタミン K 5 mg の IV 投与、#同年 4 月 26 日にビタミン K 5 mg の経口投与を受けた。

#同年 6 月9 日に重篤な有害事象であるうっ血性心不全（WAVES number : 20[redacted]020351）が発現した。#同年 5 月 9 日（Day 18）には、精神状態の低下、錯乱、腹痛及び下痢が認められ急性脳症を発現した。本事象は#同年 5 月 11 日（Day 20［投与終了から発現までの期間：20 日、初日を含む））に重篤と判断された（入院を要するもの）脳症によるものであった。被験者は、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎及び腸球菌性菌血症に伴う脳症／譫妄の診断を受けた。#同年 5 月 11 日に実施された頭部 CT スキャン検査では、急性の頭蓋内の異常は認められず、出血も認められなかった。同日に実施された腹部及び骨盤 CT 検査では、S 状結腸憩室炎の軽快（また、基礎疾患である腫瘍も認められた）の他、回腸末端部の盲腸に持続性壁肥厚及び不完全な膨張が認められた。#同年5 月11 日の臨床検査（及びその結果）：WBC 9.1、PT-INR 1.5、ヘモグロビン 12.9。血液培養結果により腸球菌属が検出され、糞便細菌検査ではクロストリジウム・ディフィシルが検出された。#同年 5 月 22 日付退院計画サマリーでは、急性脳症は、脳症の代謝性のものまたは感染によるものと考えられることが示唆されている。下痢に対する便培養は、クロストリジウム・ディフィシル毒素陽性、代謝プロファイルでは、重度の異常は認められなかった。メトロニダゾールの IV 投与（#同年 5 月 11 日）とその後の経口投与（#同年 5 月 12 日）により、下痢及び精神状態は急速に改善した。治療には、メトロニダゾール 500 mg の TID 経口投与、アンピシリン 1 g の 8 時間毎の IV 投与が行われ、バンコマイシン、ラベタロール塩酸塩、ヒドララジン塩酸塩及びミルタザピンが使用された。#同年 5 月 27 日、被験者は安定し、感染に続発した急性脳症の診断を受け、退院した。#同年 5 月 27 日付退院要約の補遺にクロストリジウム・ディフィシル大腸炎に続発した下痢は消失し、急性脳症は回復したと記載されている。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。また、治験責任医師は、別の原因として、既知の慢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、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断し、記載不要とした。

2.7.6.11.1.45 被験者 030018

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]020451）：小腸閉塞

5[redacted] 歳女性（体重 59 kg、身長 152.4 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 7 月 7 日）に組み入れられた。既往歴：虚血性心筋症、２型糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、貧血、末梢血管疾患、高脂血症、心停止／血液量減量に続発する興奮収縮解離（[redacted] 年 4 月）、単腔植込み型除細動器挿入（[redacted] 年）、子宮摘出（[redacted] 年）、脂質異常症、消化性潰

瘍、心筋症（[redacted]年）、冠動脈バイパス移動（3回）（[redacted]年）、左心カテーテル（[redacted]年）、腸骨動脈ステント挿入（[redacted]年）、両側下腿膝窩動脈バイパス手術（[redacted]年）、COPD、右顎痛、右膝止血（[redacted]年5月19日）、右膝関節痛（[redacted]年5月19日）及び片頭痛。併用薬：アトルバスタチン、インスリングラルギン、チオトロピウム吸入、オメプラゾール、カルベジロール、リシノプリル、ガバペンチン、アセトアミノフェン、パロキセチン塩酸塩、スマトリプタンコハク酸塩及びニコチン。被験者は、右側関節血症のため[redacted]年5月20日まで（投与開始日不明）ワルファリン5 mg経口投与、また、アスピリン325 mgの経口投与（投与開始日不明／継続中）及び硫酸クロピドグレル75 mgの経口投与（投与開始日不明／継続中）による抗凝固療法を受けていた。（適応症の提供なし）

[redacted]年5月20日に被験者は、筋骨格出血（出血性関節症）のため血漿885 mL（ロット番号の提供なし）のIV投与を受けた。投与は15:30に完了した。登録時のPT-INRは、報告されていない。

#同年5月30日（Day 11）に小腸閉塞が発現し、#同年6月13日（Day 25［投与終了から発現までの期間：25日、初日を含む］）に重篤（入院を要するもの）と判断された。重篤な事象の発現時に被験者はアスピリン及び硫酸クロピドグレルの投与を受けており、#同年5月20日以降、ワルファリンは再開されていなかった。#同年5月20日及び#同年6月13日9:00のPT-INRは共に1.0であった。腹痛、膨満感、悪心及び嘔吐の症状は悪化し入院前の2週間は放屁のみで、排便がなかった。濃緑色の嘔吐が2日間続いた。入院日に発汗が認められた。#同年6月13日に実施された腹部及び骨盤のCT検査により、小腸の近位から中間位に閉塞が認められた。同日の臨床検査結果：WBC 7.7、ヘマトクリット37及びPLT 277。生化学検査結果は、BUN 24、カルシウム10.4及び総プロテイン8.4を除き全て基準値範囲内であった。治療として膨満感緩和、腸管安静のための経鼻胃管挿入、IV輸液及びプロメタジン、ketorolac tromethamine及びhydromorphone hydrochlorideの投与が行われた。また、オンダンセトロン、pantoprazole、塩化カリウム、塩酸ヒドララジン及び塩酸ラベタロールの投与も行われた。#同年6月20日、被験者は完全に回復し、同日に退院となった。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。また、治験責任医師は、別の原因として、子宮摘出による瘡蓋を報告した。

治験依頼者のコメント：

医学評価担当者は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断し、記載不要とした。

2.7.6.11.1.46 被験者 030019

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]020532）：胃瘻管位置ずれ（PT：医療機器位置異常）

8[redacted]歳男性（体重 86.3 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）（初回報告書受領日：[redacted]年 7 月 27 日）に組み入れられた。既往歴：進行性高血圧（発症日不明）、高血圧ステージ 2（発症日不明）、左前頭葉遠位部梗塞（発症日不明）、一過性脳虚血発作（発症日不明）、２型糖尿病（発症日不明）、高脂血症（発症日不明）、嚥下障害（発症日不明）、接触性皮膚炎（発症日不明）、動脈硬化症（発症日不明）、不明瞭発語（発症日不明）、両耳難聴（発症日不明）、認知症（発症日不明）、嚥下不能（発症日不明）、冠動脈バイパス移植（[redacted]年）、うっ血性心不全（発症日不明）、心房細動、頻回転倒の既往（発症日不明）、便秘（[redacted]年 1 月）、慢性腎臓病ステージ 3（発症日不明）、徐脈（発症日不明）、関節炎（発症日不明）、末梢性ニューロパチー（発症日不明）、右股関節部骨折（[redacted]年）、白内障手術後の左瞳孔反射障害（発症日不明）、貧血（発症日不明）、左でん部挫傷（発症日不明）及び COPD（発症日不明）。最近の既往歴：左上下肢不全片麻痺（[redacted]年 7 月 13 日）、顔面神経麻痺（[redacted]年 7 月 13 日）、食欲減退（[redacted]年 7 月 13 日）、錯乱状態及び失見当識（[redacted]年 7 月 13 日）、左ネグレクト（[redacted]年 7 月 13 日）及び尿・便失禁（[redacted]年 7 月 13 日）。併用薬：アムロジピン、アテノロール、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ヒドロクロロチアジド、インスリン、リシノプリル、シンバスタチン、ソルビトール、ビサコジル、ミコナゾール及びアセトアミノフェン。被験者は、心房細動（診断日不明）のため、抗凝固療法を受けていた。

[redacted]年 7 月 13 日、被験者は ICH のため、血漿 853 mL の投与を受けた（出血性脳血管発作）。投与は 22:04 に完了した。登録時の PT-INR は、提供されていない。

#同年 7 月25 日（Day 13［投与終了から発現までの期間：13 日、初日を含む］）に被験者は胃瘻管を引き抜き（医療機器位置異常）、同日に重篤（胃瘻管交換のための入院を要するもの）と判断された。事象発現時に抗凝固療法は受けておらず、ワルファリンの投与を 10 日以上休薬した。救急診療部の報告によると、最初の胃瘻管の造設は #同年 7 月 20 日に行なわれ、一度目の退院日は、#同年 7 月 24 日であった。#同年 7 月 28 日に胃瘻管の交換が行われた。再入院時の退院要約には、軽度の胃炎が認められた、と記載されている。被験者は、再度チューブを引き抜き、胃腸チームは、再度の交換を決定した。栄養注入及び経口流動食摂取のために引き続き PIC を使用した。#同年 8 月 19 日、完全に回復し、同日退院となった。退院時には、健康的なカロリーの経口摂取を継続することができた。#同年 7 月 25 日、重篤な有害事象である「急性脳症」を発現した（WAVES NUMBER：20[redacted]020546）。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。また、治験責任医師は、別の原因として、「自身による胃瘻管除去」を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象と治験薬との関係を「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]020546）：急性脳症（PT：脳症）

8[redacted] 歳男性（体重 86.3 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）（初回報告書受領日：[redacted] 年 7 月 27 日）に組み入れられた。既往歴：進行性高血圧（発症日不明）、高血圧ステージ 2（発症日不明）、左前頭葉遠位部梗塞（発症日不明）、一過性脳虚血発作（発症日不明）、嚥下障害（発症日不明）、接触性皮膚炎（発症日不明）、動脈硬化症（発症日不明）、不明瞭発語（発症日不明）、両耳難聴（発症日不明）、認知症（発症日不明）、嚥下不能（発症日不明）、冠動脈バイパス移植（[redacted] 年）、うっ血性心不全（発症日不明）、心房細動、頻回転倒の既往（発症日不明）、便秘（[redacted] 年 1 月）、慢性腎臓病ステージ 3（発症日不明）、徐脈（発症日不明）、関節炎（発症日不明）、末梢性ニューロパチー（発症日不明）、右股関節部骨折（[redacted] 年）、白内障手術後の左瞳孔反射障害（発症日不明）、貧血（発症日不明）、左臀部挫傷（発症日不明）及び COPD（発症日不明）。最近の既往歴：左上下肢不全片麻痺（[redacted] 年 7 月 13 日）、顔面神経麻痺（[redacted] 年 7 月 13 日）、食欲減退（[redacted] 年 7 月 13 日）、錯乱状態及び失見当識（[redacted] 年 7 月 13 日）、左ネグレクト（[redacted] 年 7 月 13 日）及び尿・便失禁（[redacted] 年 7 月 13 日）。併用薬：アムロジピン、アテノロール、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ヒドロクロロチアジド、インスリン、リシノプリル、シンバスタチン、ソルビトール、ビサコジル、ミコナゾール及びアセトアミノフェン。被験者は、心房細動（診断日不明）のため、抗凝固療法を受けていた。

[redacted] 年 7 月 13 日、被験者は ICH のため、血漿 853 mL の投与を受けた（出血性脳血管発作）。投与は 22:04 に完了した。登録時の PT-INR は、提供されていない。

#同年 7 月 25 日（Day 13［投与終了から発現までの期間：13 日、初日を含む］）に被験者は易感染性脳に伴う尿路感染（腸球菌）に続発したと考えられる急性脳症及び軽度の脱水を発現し、同日に重篤（入院及び入院の延長を要するもの）と判断された。事象発現時に抗凝固療法は受けておらず、ワルファリンの投与を 10 日以上休薬した。尿路感染の治療にはクエチアピンフマル酸塩及び抗生剤が使用された。退院要約には、セフトリアキソン及びオーグメンチンが投与されたと記載されている。脳症は、治療開始後に改善した。#同年 7 月 25 日に実施された頭部 CT 検査により、予想された右側島性／大脳基底核出血の間隔進化以外に急激な変化はなく、新たな出血も認められなかった。同日の臨床検査結果：WBC 10.2（高値）、ヘモグロビン 12.2（低値）、ヘマトクリット 38 （低値）、PT-INR 1.2（高値）、ブドウ糖 282（高値）、トロ

ポニンI 0.05（正常）、BUN 22 及びクレアチニン 0.8。尿検査結果：RBC 1024（高値）、WBC 76（高値）、細菌 1+及び顆粒円柱 2。#同年 8 月 6 日、尿路感染及び脳症の症状は、完全に回復したと判断された。#同年 8 月 19 日、被験者は退院となった。退院診断は、急性脳症であった。#同年7 月25 日、重篤な有害事象である「医療機器位置異常」（WAVES number : 20[redacted]020532）も発現していた。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。また、治験責任医師は、別の原因として、基礎疾患である尿路感染及び軽度の脱水を報告した。

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

2.7.6.11.1.47 被験者 030029

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]021792）：呼吸不全

6[redacted] 歳女性（体重 109.5 kg、身長 162.6 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 12 月 21 日）に組み入れられた。既往歴：腹部刺創、うつ病、病的肥満、基底細胞癌（[redacted] 年 5 月～12 月）、閉塞性睡眠時無呼吸、COPD、酸素依存症、急性膵炎、大動脈弁置換（[redacted] 年）、骨減少症、２型糖尿病、気管支炎、脂肪肝、心筋梗塞（[redacted] 年）、冠動脈疾患、冠動脈バイパス移植、腹壁ヘルニア修復、圧痕浮腫、うっ血性心不全、両側性脚ブロック（[redacted] 年 1 月）、ヘモフィルス性肺炎（[redacted] 年 9 月）、腰椎症、ニコチン依存、爪真菌症、性病（[redacted] 年 11 月）、右脚ブロック（[redacted] 年）、ALT 増加（[redacted] 年 9 月）、頻脈、低血圧（[redacted] 年）、左下腹部圧痛、高脂血症（[redacted] 年 11 月）、軽度僧帽弁逆流（[redacted] 年 10 月）及び機能低下を伴う心室拡張（[redacted] 年 10 月）。最近の既往歴：胃腸出血（[redacted] 年 12 月 10 日）、浮動性めまい（[redacted] 年 12 月）、低血圧（[redacted] 年 12 月）、白血球増加症（[redacted] 年 12 月）及び急性貧血（[redacted] 年 12 月）。併用薬：インスリングラルギン、バルサルタン、メトホルミン、経鼻酸素吸入 2 L／分、ジルチアゼム、ガバペンチン、セチリジン塩酸塩、サルブタモール硫酸塩、炭酸カルシウム（ビタミン D と併用）、エス citalopram、インスリンアスパルト、トラマドール塩酸塩、フロセミド及び hydrocodone・acetaminophen。酸素以外の全ての併用薬は、[redacted] 年 12 月 12 日に中止した。被験者は、大動脈弁置換（[redacted] 年）のためワルファリン 7.5 mg の QD による抗凝固療法投与を受け、[redacted] 年 12 月 11 日（治験登録のための入院）に投与を中止した。

[redacted] 年 12 月 11 日 21:00、被験者は、胃腸出血のため血漿 1480 mL（ロット番号 [redacted]）の IV 投与を開始し、23:30 に投与を終了した。また、ビタミン K 10 ユニット IV 及び PRBC 6 単位（PRBC 300～400 mL／単位）が投与された。登録時の PT-INR は、8.2 であった。

健康状態は一晩で悪化し、#同年12 月 12 日 4:00 に ICU に入室 13:29 となった。7:00 に挿管が行なわれ、被験者には激越及び息切れが認められ、非協力的で鎮静状態にあった。臨床検査値は、PT-INR 1.2、ヘマトクリット 25、トロポニンはベースラインから上昇し 3.74 mg/mL であった。#同年 12 月 12 日（Day 2［投与終了から発現までの期間：9 時間］）8:30 に呼吸不全が発現し、同日に重篤（入院の延長を要するもの及び生命を脅かすもの）と判断された。被験者は、事象発現時に抗凝固療法を受けていなかった。#同年 12 月 12 日 13:29、ピークトロポニン値 5.28 の非ＳＴ上昇型心筋梗塞（消失日：#同年 12 月 13 日）を発現した。治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連あるかもしれない」と判断したが、重篤な有害事象の判断基準を満たさない、とした。#同年 12 月 12 日にジルチアゼム 10 mg IV、#同年 12 月 13 日16:30 に20 mg IV が追加投与された。また、#同年12 月13 日エスモロール57500 µg が17:45 から 18:20 までの間に 3 回 IV 投与され、その後 20 mg/mL の投与が #同年 12 月 14 日まで継続された。#同年 12 月14 日、常用薬剤として酒石酸メトプロロール（300 mg QD）の経口投与が開始された。#同年 12 月 12 日、被験者は両側のラ音及び喘鳴の診断を受けた。ポータブル胸部 X 線検査の結果、軽度の慢性心不全に伴う間質性陰影微増が認められた。また、容量過負荷により、呼吸不全が悪化した。SpO_2 40 %にて、その後気管切開が行なわれ、治療にはフロセミドのボーラス投与及び点滴静注が行われた。また、#同年 12 月 16 日から #同年 12 月 18 日までmetolazone 2.5 mg QD のIV 投与が行われた。#同年12 月14 日の心エコー図検査では、左回旋枝及び下行後動脈の分布の壁運動異常、左室駆出率 40～45%、求心性左室肥大、左房の拡大、収縮機能低下を伴う右心室拡張、機械的人工二葉弁、軽度僧帽弁逆流痕が認められた。#同年 10 月のドブタミン負荷心エコー図結果と比較して相対的な変化は認められなかった。#同年 12 月 16 日に低酸素症のために行われた胸部 X 線検査の結果、基底部にわずかな滲出及び軽度の浮腫を伴う数か所の無気肺が認められた。#同年 12 月 13 日から #同年 12 月 18 日まで、ヘパリン（スライディングスケール）の投与が行われた。#同年 12 月 14 日に、ヘパリン 250 単位の単回 IV 投与、#同年12 月 18 日に、ダルテパリン 10,000 単位の 12 時間毎の皮下投与が行われ、#同年 12 月 24 日にワルファリン（5 mg QD 経口投与）が再開された。#翌年 1 月 1 日、人工呼吸器が取り外され、歩行時の SpO_2 は 90%を越えた。#翌年 1 月 2 日、転帰は回復、と報告された。#翌年1 月 5 日、気管切開チューブが取り外された。#翌年 1 月 12 日、フロセミドの経口投与量が増量され（朝 40 mg、午後 20 mg）、自宅への退院となった。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「おそらく関連あり」と判断した。また、治験責任医師は、別の原因として、基礎疾患の COPD を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象と治験薬との関係を「関連あり」と判断し、記載不要とした。

2.7.6.11.1.48 被験者 030032

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]022143）：脳卒中（PT：脳血管発作）

7[redacted]歳男性（体重 142 kg、身長 188 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 2 月 22 日）に組み入れられた。既往歴：急性腎不全（発症日不明）、慢性腎不全（発症日不明）、高血圧性腎症、心房細動、肥満、COPD、酸素依存症、低血圧、結腸の良性新生物（[redacted]年）、結腸ポリープ（[redacted]年）、血液量減少症、２型糖尿病、徐脈、肺癌（[redacted]年）、右葉切除（[redacted]年）、アスベスト曝露、前頭部扁平上皮癌（[redacted]年）、うっ血性心不全（発症日不明）、両下肢圧痕浮腫（発症日不明）、喘息、高脂血症、GERD 及び左頸部基底細胞癌（[redacted]年）。最近の既往歴：出血性胃炎（[redacted]年 12 月 20 日～24 日）、出血性貧血（[redacted]年 12 月 22 日）、ジゴキシンの副作用（[redacted]年 12 月 21 日～25 日）、下痢（[redacted]年 12 月 20 日～24 日）、右腹部痛（[redacted]年 12 月 21 日）、コーヒー残渣様嘔吐（[redacted]年 12 月 21 日～22 日）、血便（[redacted]年 12 月 20 日～24 日）、息切れの増加（[redacted]年 12 月 22 日～24 日）、精神状態変化（[redacted]年 12 月 22 日）、蒼白（[redacted]年 12 月 22 日～23 日）、腹部膨満（[redacted]年 12 月 22 日）及び胸痛（[redacted]年 12 月 22 日）、多汗症（[redacted]年 12 月 22 日～23 日）。併用薬：アルプラゾラム、クリンダマイシン、フルチカゾン、サルメテロール、アセトアミノフェン、コデイン、シルデナフィル及び酸素 4 L（経鼻的に継続吸入）。2[redacted]年 12 月 24 日にトリアムシノロン、#同年 12 月 25 日に ramipril 及びフロセミド、#同年 12 月 26 日からグリメピリド、ジゴキシン（最終投与 #翌年 1 月 12 日）、ヒドララジン、硫酸第一鉄、インスリングラルギン、インスリンアスパルト、オメプラゾール、サルブタモール、チオトロピウム及びスピロノラクトンの投与を受けた。被験者は、抗凝固療法として、心房細動（診断日：不明）のため[redacted]年 12 月 22 日（投与開始日不明）までワルファリン1 mg 及び5 mg の隔日投与及び#同年12 月26 日からアスピリン81 mg/日（最終投与日：#翌年 1 月 17 日）の経口投与（継続中）を受けていた。

[redacted]年 12 月 22 日 17:55、胃腸出血のため血漿 1420 mL（ロット番号 [redacted]）が IV 投与された。投与は #同年 12 月 23 日 6:10 に完了した。#同年 12 月 22 日、ビタミン K 5 mg の IV 投与及び PRBC1050 mL（PRBC の投与は #同年 12 月 23 日まで）が追加投与された。#同年 12 月 24 日、PRBC が追加投与された。登録時の PT-INR は、提供されていない。

#翌年 1 月12 日（Day 22［投与終了から発現までの期間：21 日、初日を含む］）、被験者は、脳卒中を発現し、本事象は、同日に重篤（入院に至るもの）と判断された。事象発現時、被験者は抗凝固療法（アスピリン 81 mg/日経口投与）を受けており、入院時の PT-INR は、1.1 であった。#翌年 1 月 12 日、左半身の脱力及び右顔面下垂のため、緊急治療室を受診し、入院となった。また、頭痛の既往が 1 日あり、その頃、反応低下が認められる期間があった。入院時の血圧は 144/55、脈拍は 76 であった。意識清明であり、神経学的検査では、左側の感覚及び視覚刺激に対する無視が認められた。#翌年1 月 12 日の頭部 CT スキャン検査（灌流、血管造影検査を含む）では、海綿静脈洞に変動性狭窄内腔を伴う頸動脈のアテローム性石灰化が認

められ、急性の頭蓋内異常、限局性の灌流異常及び ICH の兆候は認められなかった。ECG 検査の結果は、心房細動及び非特異性 T 波異常なし、心エコー図検査の結果は、心房シャントは見られなかった。#翌年 1 月 12 日の臨床検査結果： ヘマトクリット 25、ナトリウム 124、BUN 64 及びクレアチニン 1.6、事象経過中の臨床検査値は全て安定していた。事象の治療のための薬剤投与はなかったものの、#翌年 1 月 12 日に PRBC 約 760 mL、また、入院期間中を通してフロセミド、ジゴキシン及び metrazol が投与された。さらなる出血のリスクがあるため、組織プラスミノゲン活性化因子の対象外であった。#翌年 1 月 18 日に高度看護施設へ転院となった。診断は、右後大脳動脈梗塞であった。左側の感覚及び視覚刺激に対する無視の回復により障害は有意に改善したが、左側視野欠損は継続した。#翌年 2 月 26 日、本事象は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、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。また、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、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断し、記載不要とした。

SAB
重篤な有害事象: 発作
Primary review: Dr. [redacted]

[redacted]年 12 月 22 日、消化管出血をきたす 7[redacted]歳男性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を投与されていた。既往歴は、急性腎不全、慢性腎不全、肥満、慢性肺閉塞性疾患（COPD）、2 型糖尿病、うっ血性心不全、胃食道逆流性疾患であった。

[redacted]年12 月 22 日 17:55、治験薬及びビタミンK5mg を静脈内投与した。#同年12 月 23 日、最終の赤血球濃厚液パック（PRBC）1050 mL が投与された。ワルファリンを中止した。#同年 12 月 24 日、PRBC1 単位が投与された。

#翌年 1 月12 日、被験者は左側脱力、右顔面麻痺、及び頭痛により入院した。被験者は、事象発現時、アスピリン（1 日 1 回 81 mg）を投与中で、ヘマトクリット 25 であった。PBRC760 mL を投与された。有害事象である脳卒中が認められ、重篤であると考えられた。頭部、並びに頭部血管及び頸部血管の CT の放射線科報告書において、海綿静脈洞に様々な程度の狭窄を伴う頸動脈のアテローム硬化性石灰部が認められた。急性異常又は潅流異常は認められず、頭蓋内出血の所見も認められなかった。(検査は体動のアーチファクトのため技術的に限界があった）退院要約（神経学）では血管 CT において右側下垂体脳血管（PCA）における陰影欠損、CT 潅流では脳血流量が保存された前大脳静脈（PCA）における平均通過時間の延長を伴う脳血管血流の低下が認められた。心電図（ECG）において、心房細動及び非特異的 T 波異常が認め

られた。心エコーにおいて、左心房拡大、中等～重度の三尖弁閉塞不全症及び右心拡大、並びに右心室縮小機能低下及び（推定的）中等度肺高血圧症が認められた。造影検査では心房レベルのシャント術については陰性であった。#翌年 1 月 18 日、被験者は右前側脳卒中と診断されて退院した。被験者の左盲は改善したものの、左側視野欠損は残留した。（本評価後、評価は変更され被験者は回復した。）

安全性検討委員会（SAB）の見解：

7[redacted]歳男性は、消化管出血のために抗凝固薬により惹起された凝固異常を速やかに是正するための試験に組み入れられた。本症例は血栓事象の評価のため SAB に報告された。治験薬投与 21 日後、被験者は脳卒中を疑う神経学的徴候を発現した。臨床経過は、血栓塞栓症と合致したが、CT 又は血管造影による確定診断（放射線学的判断及び神経学的判断による違い）はできなかった。本症例は虚血を伴う脳血管発作 CVA に分類された。

脳血管発作の明らかなエビデンスが認められる可能性のある核磁気共鳴画像法（MRI）検査は実施されなかった。

治験薬投与 21 日後に神経学的徴候が発現した。被験者は事象発現時にアスピリン（81 mg1 日 1 回）を投与されていた。被験者は、肥満、糖尿病など、CVA を発現する他の複数の危険因子を有し、さらに今回の事象の発現を説明し得る消化管出血の既往による貧血もあった。時間的関連性及び他の危険因子を有したことから、虚血性脳卒中の血栓塞栓症は治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.11.1.49 被験者 033002

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]022486）：うっ血性心不全の悪化（PT：うっ血性心不全）

6[redacted]歳男性（体重 139 kg、身長 180 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 4 月 16 日）に組み入れられた。既往歴：うっ血性心不全（NYHA 分類 III）、僧帽弁逆流（基礎疾患の重度の左室肥大及び心筋症が原因）、両下肢浮腫、心筋症、心筋梗塞、冠動脈疾患、冠動脈ステント挿入、冠動脈バイパス移植、心房細動、不整脈、高血圧、脂質異常症、２型糖尿病、肥満、アルコール乱用、COPD、閉塞性睡眠時無呼吸、肝機能異常、痛風、貧血、胃酸逆流、憩室症、胆嚢切除後状態、良性前立腺肥大症、尿道狭窄、右膝関節置換及び口腔内潰瘍。併用薬：リドカイン貼付剤、スピロノラクトン、塩化カリウム、オキシコドン・アセトアミノフェン、ニトログリセリン、アロプリノール、フィナステリド、総合ビタミン剤、ロサルタン、ロラゼパム、フルチカゾンプロピオン酸エステル、dofetilide、アスピリン、エソメプラゾール、レボフロキサシン及びクロルヘキシジングルコン酸塩。被験者は、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 2.5 mg 週 3 日の経口投与を受け、[redacted]年 12 月 25 日に投与を中止した。#同年 12 月27 日、被験者は、血胸及びうっ血性心不全のた

め、入院し、本治験に組み入れられた。#同年 12 月 8 日、胸血が、転倒（飲酒時）による肋骨骨折に続発した。疼痛を伴う第 9 肋骨及び第 10 肋骨骨折が認められた。また、入院時には、悪心、嘔吐、アルコール離脱及び右胸水が認められた。

[redacted]年 12 月 27 日 14:42、被験者は、他の目に見えない出血（血胸を伴う肋骨骨折）のため、血漿 596 mL の IV 投与を受けた。投与は 19:00 に完了した。うっ血性心不全のため、血漿の投与速度及び投与量を下げて投与され、計画用量は、1000 mL であったが、投与量は 596 mL であった。#同年 12 月 27 日及び #同年 12 月 28 日にビタミン K 10 mg がそれぞれ IV 及び経口投与された。#同年 12 月 27 日の治験薬投与後の PT-INR は、2.6（30 分後 15:15）、2.3（1 時間後 15:45）、1.8（3 時間後 17:45）、1.6（6 時間後 21:38）、1.4（12 時間後 #同年 12 月 28 日 2:50）及び 1.3（24 時間後 #同年 12 月 28 日 12:24）であった。

#翌年 1 月1 日（Day 6［投与終了から発現までの期間：6 日、初日を含む］）にうっ血性心不全が悪化し、同日に重篤（入院の延長を要するもの）と判断された。一度目の入院は、心不全の治療のために延長された。事象発現時にワルファリンの投与は受けていなかった。血胸のリスクがあるため、#同年 12 月 27 日 23:50 に治験薬の他に血漿（非治験薬）の追加投与を受けた。#同年 12 月 28 日の最終投与、317 mL であった。同日、ヘパリン 5000 U/日 TID の皮下投与が行われ、翌日から #翌年 1 月 3 日までエノキサパリン 40 mg/日 QD の皮下投与が行われた。フロセミド 80 mg QD の経口投与が #同年 12 月 31 日まで（投与開始日不明）、#同年 12 月 27 日から#同年 12 月 31 日までフロセミド 20～80 mg が頓用で IV 投与された#同年 12 月 31 日の心エコー図検査にて、EF15～20%の重度の左室収縮機能低下（#同年 2 月 EF；50%、#2年前 EF；40%）、さらに、局所心壁運動異常を伴う重度のびまん性運動低下、下壁無動、下側壁運動低下、中等度から重度の収縮機能低下を伴う右心室拡張、肺動脈圧約 40 mmHg、中等度僧帽弁逆流及び軽度から中等度の三尖弁逆流が検出された。#翌年 1 月 1 日にうっ血性心不全の悪化が認められた。同日の心臓の診察では、#2年前の LV グラムと比較して左心室機能の著しい低下が認められたが、比較のためには被験者の心臓医からの最新の心エコー図の入手の必要がある。被験者は自宅で、スピロノラクトンを使用しているために重度のうっ血性心不全を呈していることが示唆され、エコー造影の間隔により EF が低下したと考えられる（治験責任医師によると、事象発現日は、被験者が心臓医を受診した日であった）。治験責任医師は、EF15～20%は今回の入院前の数値であることが推定されるが、被験者がほかの病院で治療を受けていたため、比較のための追加検査は実施できなかったとコメントしている。身体検査では、呼吸数は不規則で、心音は弱かった。治療のため、#翌年1月1日から4日までフロセミド80 mg/日 BID から QID の IV 投与、#翌年1 月 5 日から退院時までフロセミド 80 mg/日 BID 経口投与、#翌年 1 月 3 日から退院時までメトプロロール 12.5 mg BID の経口投与を受けた。#翌年 1 月 5 日 7:00 の臨床検査結果：ヘモグロビン 11.2、PLT 188、ヘマトクリット 34.1。報告では、被験者は、Day 10 から Day 45（#翌年 1 月 5 日から #翌年 2 月 9 日まで）の間に抗凝固療法を再開したとされているが、正確な日付は不明である。事象の転帰は、後遺症を伴う回復で、転帰日は、#翌年 1 月 5 日であった。同日、被験者は退院となった。後遺症は、改善したが