EF15～20%である回復していないうっ血性心不全と報告されている。#翌年 2 月 23 日、植え込み型除細動器の取り付けが行なわれた。#翌年 2 月 26 日、重篤な有害事象であるうっ血性心不全の悪化が発現した（WAVES number : 20[redacted]022488）。

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及び心筋症を報告した。

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]022488）：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）、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、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）、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：5%リドカイン貼布剤、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、アスピリン、オメプラゾール、メトプロロール、フロセミド、ビタミン D、カルベジロール及び魚油。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 25 日までワルファリン 2.5 mg 週 3 日の経口投与を受けていた。その後、ワルファリン 2.5 mg の週 3 回経口投与が再開された（投与開始日不明）。#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、血胸が、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。血胸のリスクがあるため、#同年 12 月 27 日 23:50 から #同年 12 月 28 日まで

血漿 317 mL（非治験薬）の追加投与が行われた。#同年12 月 28 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 4 日までエノキサパリン 40 mg/日 QD の皮下投与が行われた。#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、重篤な有害事象であるうっ血性心不全の悪化が発現した（WAVES number : 20[redacted]022486）が #翌年 1 月 5 日（退院日）、後遺症を伴い回復したと判断された。後遺症は、改善したが（#同年 12 月 31 日の EF15～20%）回復していないうっ血性心不全と報告されている。#翌年1 月 26 日（Day 31［投与終了から発現までの期間：31 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（治験実施施設以外の病院に入院を要したもの）と判断された。治療のために、フロセミドが 200 mg/日に増量され、カルベジロールの投与が開始された。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、本事象発現時に抗凝固療法を受けていたか否かは不明である。転帰は、後遺症を伴う回復で（うっ血性心不全は改善したが未回復）、転帰日は、#翌年 2 月3 日と報告された。同日、被験者は退院となった。#翌年2 月 23 日、植え込み型除細動器の取り付けが行なわれた。3 度試みたが、診療記録と臨床検査（及びその結果）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及び心筋症を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、治験薬との時間的関連性が示されないため、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。

2.7.6.11.1.50 被験者 038002

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]022087）：地面転倒後のくも膜下出血（PT：くも膜下出血）

7[redacted] 歳男性（体重 120 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 2 月 16 日）に組み入れられた。既往歴：大脳皮質基底核変性症、うっ血性心不全を伴わない心拡大（記録はないが、うっ血性心不全の長期治療を受けていたとの報告あり）、心房細動、不安定狭心症、心筋梗塞、高血圧、冠動脈疾患、冠動脈バイパス移植、心停止、経皮的冠動脈形成、頚動脈内膜摘除、下肢浮腫、下肢蜂巣炎、肥満、閉塞性睡眠時無呼吸、タ

バコ乱用、高脂血症、アルコール乱用、アルコール性肝炎、胆道障害、胆嚢炎／胆石症、胆嚢切除、腎臓結石、瘢痕ヘルニア、憩室穿孔を伴う憩室性疾患、S 状結腸切除、結腸瘻造設及びハルトマン手術、虫垂切除、骨関節炎、右膝手術、背部手術、右人工股関節置換手術、結核、再発肺炎、扁桃摘出／アデノイド切除、副鼻腔炎、神経過敏及び右側脱力（[redacted]年 8 月から）。

併用薬：アムロジピンベシル酸塩、フロセミド、リシノプリル、総合ビタミン剤、シンバスタチン、スルファメトキサゾール、メトプロロール酒石酸塩、ペニシリン、塩酸セルトラリン及びジゴキシン。被験者は、心房細動（診断日：[redacted]年8 月 15 日）のため 1998 年から #12年後年 1 月 17 日までワルファリン 7 mg/日経口投与及びアスピリン（最終投与日：[redacted]年 1 月 17 日）からなる抗凝固療法を受けていた。被験者は、転倒後に発現した ICH により、[redacted]年1 月 17 日に本治験に組み入れられた。くも膜下出血は少量で、精神状態の変化の兆候はないと報告された。被験者は意識があり、見当識障害も認めず、コミュニケーション可能であった。#同年 1 月 17 日、頻脈、右指打撲、労作性息切れ（個別の発作）、肋骨痛、右手右足浮腫を発現した。また、後頭部 6 cm 裂傷縫合、動脈出血を伴う頭部及びくも膜下の縫合を行った。

[redacted]年 1 月17 日 19:37、#同年 1 月17 日時点で持続していた ICH のため、血漿 1000 mL（ロット番号[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）が投与された。投与は 20:50 に完了した。また、同日のビタミン K 5 mg の IV 投与に続いて、#同年 1 月 18 日及び 19 日にビタミン K 5 mg が経口投与された。さらに、#同年 1 月 18 日、血漿 0:40 から 1:15 まで 282 mL、1:20 から 1:50 まで 266 mL）及び WBC 除去処理済み RBC（14:05 から 14:10 まで 347 mL）が追加投与された。登録時の PT-INR は提供されていない。

#同年 1 月19 日、被験者に水分過負荷が認められた（#同年 2 月 12 日に重篤と報告された）（WAVES number : 20[redacted]022142）が、#同年 2 月 15 日に回復した。#同年2 月 12 日（Day 27［投与終了から発現までの期間：27 日、初日を含む］）15:00 に地面転倒後のくも膜下出血が発現し、同日に重篤（生命を脅かすもの及び入院を要するもの）と判断された。事象発現時に被験者は、抗凝固療法（#同年 1 月 26 日に再開したアスピリン 81 mg/日及び #同年 2 月 2 日に再開したワルファリンを月、水、金に 7 mg/日及び火、木、土、日に 5 mg/日の経口投与）を受けていた。#同年 2 月 12 日 17:19 の PT-INR は 2.0 であった。同日、被験者バランスを崩し、縁石に上がろうとしたときに立位で仰向きに倒れ、歩道に頭を打った。頭部に損傷（擦過傷）を負い、被験者は、後頭部を打撲したが事故後の意識の消失や錯乱はないと説明した。緊急外来でも症状は変わらず、症状の訴えはなかった。#同年2 月 12 日に低酸素症と頭部損傷との予備診断で入院。同日の頭部 CT の結果、少量の急性高密度のくも膜下出血が右前頭葉前部に認められた。これは過去の出血とはわずかに異なる位置であり、高密度のため #同年 1 月 17 日の一度目の転倒の際の出血は識別できなかった。入院時のバイタルサインは、体温 36.1、血圧 166/74、脈拍 71、呼吸数 16、SpO_2 は、85%（室温）、98%（酸素 5 L）、瞳孔は同大、対光反射正常であった。神経外科では PT-INR の是正と継続した CT の（出血の）モニタリングの勧めを受けた。#同年 2 月 12 日、ワルファリンの投与を中止し、ビタミン K の投与（同日 20:19 5 mg 経口）を開始した。また、#同年 2 月 13 日 6:00 に 202 mL 未満の血漿が IV 投与されたが、発

疹が発現したため血漿の投与を中止した。#同年 2 月 14 日及び 15 日の入院中にさらなる出血を防ぐためにビタミン K 5 mg が経口投与された。事象に関連するその他の薬剤は使用されなかった。一連の CT によりくも膜下出血には全く変化がみられなかった。事象の転帰は回復とされ、転帰日の #同年 2 月 12 日までに後遺症は認められなかった。#同年 2 月 12 日以降に出血の兆候はなく、#同年 2 月 15 日に PT-INR 1.5 にて退院した。被験者の転倒の既往により、抗凝固療法には適格ではないと思われたため、ワルファリンの再開はされなかった。退院要約（#同年 2 月 15 日）には、被験者は転倒後、PT-INR 2.0 で少量のくも膜下出血が認められた、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、本事象の他の原因について、転倒によるもの、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]022142）：水分過負荷

7[redacted] 歳男性（体重 120 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 2 月 22 日）に組み入れられた。既往歴：大脳皮質基底核変性症、うっ血性心不全を伴わない心拡大（記録はないが、うっ血性心不全の長期治療を受けていたとの報告あり）、心房細動、不安定狭心症、心筋梗塞、高血圧、冠動脈疾患、冠動脈バイパス移植、心停止、経皮的冠動脈形成、頚動脈内膜摘除、下肢浮腫、下肢蜂巣炎、肥満、閉塞性睡眠時無呼吸、タバコ乱用、高脂血症、アルコール乱用、アルコール性肝炎、胆道障害、胆嚢切除／胆石症、腎臓結石、瘢痕ヘルニア、憩室穿孔を伴う憩室性疾患、S 状結腸切除、結腸瘻造設及びハルトマン手術、虫垂切除、骨関節炎、右膝手術、背部手術、右人工股関節置換手術、結核、再発肺炎、扁桃摘出／アデノイド切除、副鼻腔炎、神経過敏及び右側脱力（[redacted] 年 8 月～。併用薬：アムロジピンベシル酸塩、フロセミド、リシノプリル、総合ビタミン剤、シンバスタチン、スルファメトキサゾール、メトプロロール酒石酸塩、ペニシリン、塩酸セルトラリン、ジゴキシン及び肺炎球菌ワクチン。被験者は、心房細動（診断日：[redacted] 年 8 月 15 日）のため [redacted] 年から#12年後 1 月 17 日までワルファリン 7 mg/日経口投与及びアスピリン（最終投与日：[redacted] 年 1 月 17 日）からなる抗凝固療法を受けていた。被験者は、転倒後に発現した ICH により、[redacted] 年1 月 17 日に本治験に組み入れられた。くも膜下出血は少量で、精神状態の変化の兆候はないと報告された。被験者は意識があり、見当識障害も認めず、コミュニケーション可能であった。#同年 1 月 17 日、頻脈、右指挫傷、労作性息切れ（個別の発作）、肋骨痛、右手右足浮腫を発現し

た。また、後頭部 6 cm 裂傷縫合、動脈出血を伴う頭部及びくも膜下の縫合を行った。#同年 1 月 17 日から #同年 1 月19 日までフロセミド 40 mg/日が必要に応じて IV 投与された。

[redacted] 年 1 月 17 日 19:37 に同日時点で持続していた ICH のため、血漿 1000 mL（ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）が投与された。投与は 20:50 に完了した。また、同日のビタミン K 5 mg の IV 投与に続いて、#同年1 月 18 日及び 19 日にビタミン K 5 mg が経口投与された。さらに、2010 年 1 月 18 日、血漿（0:40 から 1:15 まで 282 mL、1:20 から 1:50 まで 266 mL）及び WBC 除去処理済み RBC（14:05 から 16:10 まで 347 mL）が追加投与された。#同年 1 月 17 日の登録時 19:06 の PT-INR は 2.5 であった。同日（Day 3）水分過負荷が発現し、#同年 2 月 12 日（Day 27［投与終了から発現までの期間：27 日、初日を含む］）に本事象は重篤（進行中のくも膜下出血による入院／入院の延長を要するもの、WAVES number : 20[redacted]022087）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1 月26 日からアスピリン81 mg、#同年2 月2 日からワルファリン投与[redacted]月、水、金に 7 mg/日及び火、木、土、日に 5 mg/日経口投与］を再開した）。#同年 2 月12 日 17:19 の PT-INR は 2.0 であった。同日、被験者は入院し、予備的診断は、再度転倒した後の低酸素症及び頭部損傷であった。救急外来到着時、被験者は頭部には問題ないと語り、浮動性めまい及び頭痛はなかったものの、有意な息切れが生じた。被験者は、息切れは入院後に発現し、3 週間の間で徐々に悪化し、労作時の呼吸困難が悪化したが、発作性夜間呼吸困難はない、と説明した。二枕起座呼吸（2 pillow orthopnea）は安定、と報告されている。また、被験者によると、咳嗽、発熱、動悸及び下肢の浮腫の悪化、悪心及び嘔吐は否定したものの、全身の脱力を訴えた。身体所見では、頸静脈怒張が陽性で、下肢に静脈うっ血の有意な変化が認められた。左下肺葉クラックルが聴取された以外は、肺の異常は認められなかった。#同年 2 月 12 日の入院時のバイタルサイン：体温 36.1、血圧 166/74、脈拍 71、呼吸数 16。SpO_2 85%（室温）、98%（酸素 5 L）。臨床検査結果は、BNP が 829 であったが、過去の BNP 値の記録がないため比較ができなかった。同日の胸部 X 線検査では、軽度の肺うっ血を伴う心肥大及び少量の両側胸水が認められた（#同年 1 月 19 日の胸部 X 線検査では心陰影拡大が認められたが、肺炎、肺水腫及びその他の急性過程は認められなかった）。その他の関連する放射線検査として入院時に実施された CT 肺血管造影図では、肺塞栓症の兆候なし、無気肺を伴う中等度の右胸水、少量の流動左胸水、感染過程はほぼなかったと考えられる軽度の肺水腫が推定される両側に散在した実質の不透明部分が認められた。#同年 2 月 12 日に胸腔穿刺が行なわれた。胸水分析より、悪性腫瘍の兆候のない慢性の炎症が確認された。胸水は漏出性胸水と同様であった。抗酸菌の培養は行われなかった。被験者は、軽度の水分過負荷と診断され、フロセミドの IV 投与に続き、自宅での 80 mg/日の経口による治療を受けた。#同年 2 月 14 日の胸部 X 線検査の結果、右肺基底部に持続した無気肺及び軽度の肺うっ血が認められた。退院要約には、水分過負荷に伴う労作時の呼吸困難は、回復した、と記載されている。治験責任医師は、呼吸困難は、水分過負荷により引き起こされたもので、個別の重篤な有害事象ではないと判断した。事象の転帰は、#同年 5 月15 日に完全に回復、と報告された。同日、被験者は退院となった。#同年 2 月 12

日に被験者は、重篤な有害事象である、くも膜下出血を発現し（WAVES number：20[redacted]022087）、同日に回復したと判断された。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連あるかもしれない」と判断した（治験責任医師によると、「本事象は、おそらく関連はないが、完全に否定できない」とのこと）。治験責任医師は、本事象の別の原因として基礎疾患の記録がないうっ血性心不全の長期治療を報告した。

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「関連あるかもしれない」と判断し、要記載とした。

2.7.6.11.1.51 被験者 039002

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]021555）：敗血症性ショック

8[redacted] 歳女性（体重 66.9 kg、身長 162.56 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 11 月 23 日）に組み入れられた。既往歴：慢性呼吸不全及び肺高血圧症を伴う COPD（家庭酸素療法）、発作性心房細動、肺塞栓症（[redacted] 年）、深部静脈血栓症（[redacted] 年）、低血圧（[redacted] 年）、高血圧、うっ血性心不全、乳癌及び高脂血症。併用薬：モンテルカスト、エソメプラゾール、フルチカゾン、メトクロプラミド、フロセミド、ミダゾラム、ロラゼパム、アミオダロン及びサルブタモール・イプラトロピウム。[redacted] 年から #翌年 11 月 18 日まで深部静脈血栓症／肺塞栓症のため被験者はワルファリン 2.5～5.0 mg による抗凝固療法を受けていた。

[redacted] 年 11 月 18 日 17:40、被験者は消化管出血（吐血及び黒色便）のため、血漿 1005 mL の IV 投与を受けた。投与は 20:10 に完了した。登録時の PT-INR は、提供されていない。

#同年 11 月 22 日 8:00（Day 5［投与終了から発現までの期間：5 日、初日を含む］）に被験者は敗血症性ショックを発現し、同日に重篤（入院の延長を要するもの及びそれに続く死亡）と判断された。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。#同年 11 月 18 日、複数回にわたる吐血及び下血の発作を呈し、同日、第一回目の入院となった。入院時の PT-INR は有意に上昇し、ヘモグロビンはわずか 8.9 であったため、直ちに RBC 及び治験薬（血漿）が投与された。同日の胸部 X 線検査により、正常範囲内のアテローム硬化性変化を伴う心影像が大動脈弓に認められた。#同年 11 月 18 日 16:54 に実施された ECG 検査により、異所性心房律動の可能性のある p 軸の異常が認められた。また、ST 波及び T 波異常により側壁虚血が疑われた。#同年 10 月 27 日の ECG 検査結果と比較し、非特異性 T 波異常が下壁誘導の陰性 T 波

に変わりT波逆転はもはや前壁領域には認められなかった。#同年11月18日のD-ダイマーは3504であった。その後の24時間にわたり、被験者のPT-INRは改善した。上部消化管内視鏡検査の結果、重度の食道炎が認められ、プロトンポンプ阻害薬の投与を開始した。#同年11月22日、被験者は低血圧を呈した。#同年11月18日，肺の診察にて、血圧低下を伴う急性の息切れが指摘された。喘鳴及び上気道音も認められた。被験者は、呼吸困難の既往があり、進行性呼吸不全のため挿管（人工呼吸器）を行った。血圧低下のため急速輸液（生理食塩水）が必要となり、90超の収縮期血圧を維持するためにノルエピネフリン及びのバソプレシンの投与を開始した。#同年11月22日7:12の血液及び尿培養では、大腸菌が認められたため、結果は陽性であった。また、追加治療薬としてトブラマイシンのIV投与、レボフロキサシン、アズトレオナム、メトロニダゾール及びバンコマイシンが使用された。#同年11月22日にWBCが12.8（5:45）にわずかに上昇し、体温が100.6°F（38.1°C）（9:39）で、敗血症性ショックが懸念された。被験者は、抗生剤の他、急速輸液の投与も受けており、「敗血症プロトコル」に従って治療を受けた。#同年11月18日及び23日の両日にビタミンK 5 mgのIV投与が行われた。#同年11月23日、血漿882 mLの投与も行われた。#同年11月22日の臨床検査（及びその結果）：WBC 12.8（高値）、PLT 108（低値）、RBC 3.68（低値）、ヘモグロビン9.8（低値）、ヘマトクリット29.9（低値）、乳酸1.7、ブドウ糖104（高値）、BUN 30（高値）、クレアチン1.32（高値）、CO_2 25（低値）、pCO_2 33.2（低値）、（挿管、基準値：35～45）、pO_2（重症）270、（挿管、基準値：80～100）、プロトロンビン時間51.8（高値）、PT-INR 16.4（重症）、CK 343（高値）、CK-MB分画3.8、CK-MBインデックス1.1及びトロポニンT 0.03（高値）。同日9:39に追加報告されたバイタルサインは、血圧92/53、脈拍125、洞性頻脈であった。また、同日の肺の診察結果は、胸部X線：異常なし、鑑別診断では心筋梗塞が、ECG検査では軽微なST変化が認められた。PT-INRの上昇（16.4）及び身体検査の結果は肺塞栓症を裏付けるものではなかった（PT-INRは、#同年11月18日の治験薬投与後3時間以内に正常値に達した。BNP濃度は500に上昇し、うっ血性心不全が示唆された。#同年11月22日に実施されたECG検査の結果は、ST-T波異常であり、側壁虚血が疑われた。#同年11月23日に実施された心エコー図検査では、重度の肺高血圧症、拡張型右心室機能障害が認められ、左室収縮機能は正常であった。完了した心筋マーカーは1セットのみであった。#同年11月23日に実施された尿培養結果：陰性、喀痰培養結果：分離による病原体の検出なし。同日の臨床検査（及びその結果）：WBC 16.1（高値）、PLT 70（低値）、RBC 3.64（低値）、ヘモグロビン9.4（低値）、ヘマトクリット29.5（低値）、乳酸1.6、ブドウ糖299（高値）、BUN 30（高値）、クレアチニン1.30（高値）、CO_2 20（低値）。同日に実施された胸部X線検査により、少量の両側胸水及び左下肺葉に浸潤及び肺気腫が認められた。#同年11月27日に実施された追加の胸部X線検査では、浸潤及び気胸は認められなかった。#同年11月28日の臨床検査（及びその結果）では、D-ダイマーは5000超であった。治療効果は示されず、被験者の家族は、積極的な治療手段を辞退した。被験者は、蘇生処置拒否の意思を示した。最終的に生命維持は中止し、#同年12月1日、被験者は死亡した。退院要約には、主診断は、肺炎を伴う敗血症性ショックと記載されている。治験責任医

師は、本事象を「敗血症性ショック」と判断した。死亡証明書には、直接の死因として敗血症性ショックが報告されている。肺炎は、基礎疾患として記載されている。剖検は実施されなかった。#同年 11 月 28 日に重篤な有害事象である「肝転移の可能性」が発現した（WAVES NUMBER : 20[redacted]021605）。

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。
医学評価担当者は、本事象と治験薬及び血漿との関係を「関連なし」と考えた理由として、被験者は、治験組み入れ時に高齢（8[redacted] 歳）であり、肺高血圧症を伴う COPD 及びうっ血性心不全の重大な併発症があったこと、また、被験者は、急性重篤出血（消化管出血）のため重篤な状態にあったことがあげられる。これら全ての臨床状態及び肺炎による敗血症が多臓器不全を引き起こし、死亡に至ったと考えられる。

重篤な有害事象 2（WAVES number : 20[redacted]021605）：肝転移の可能性（PT : 肝転移）
8[redacted] 歳女性（体重 66.9 kg、身長 162.56 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 11 月 30 日）に組み入れられた。既往歴：慢性呼吸不全及び慢性閉塞性肺疾患（家庭酸素療法）を伴う肺高血圧症、発作性心房細動、肺塞栓症（[redacted] 年）、深部静脈血栓症（[redacted] 年）、低血圧（[redacted] 年）、高血圧、うっ血性心不全、乳癌及び高脂血症。併用薬：エソメプラゾール、メトクロプラミド、ミダゾラム、アミオダロン、ノルエピネフリン、バソプレシン、アズトレオナム、メチルプレドニゾロン、インスリン、メトロニダゾール、バンコマイシン、レボフロキサシン、重炭酸塩 3 アンプル及びデキストロース 5%溶液、サルブタモール・イプラトロピウム。[redacted] 年から #翌年 11 月 18 日まで深部静脈血栓症／肺塞栓症のため被験者はワルファリン 2.5～5.0 mg による抗凝固療法を受けていた。
[redacted] 年 11 月 18 日 17:40、被験者は消化管出血（吐血及び黒色便）のため、血漿 1005 mL の IV 投与を受けた。投与は 20:10 に完了した。登録時の PT-INR は、提供されていない。
#同年 11 月 22 日、被験者は重篤な有害事象である敗血症性ショックを発現し（WAVES number : 20[redacted]021555）、本事象発現時には未回復であった。#同年 11 月 28 日 22:54、Day 11［投与終了から発現までの期間：11 日、初日を含む］）、肝転移が認められ、本事象は、同日、重篤な有害事象（永続的又は重大な障害／機能不能に陥るもの及び医学的に重要なもの）と判断された。また、生命を脅かすものであると判断された。事象発現時に、被験者は抗凝固療法

を受けていなかった。#同年 11 月 18 日、初回入院となった。#同年 11 月 28 日、凝血異常及び腹痛が再発した。同日の右上腹部及び膵臓の超音波検査では、肝臓に異常な複数の不明瞭な病変が認められ、転移性疾患の可能性が示唆された（既往歴不明）。同日の臨床検査（及びその結果）：WBC 12.0（高値）、PLT 90（低値）、RBC 3.20（低値）、ヘモグロビン 8.4（低値）、ヘマトクリット 25.9（低値）、ブドウ糖 126（高値）、BUN 73（高値）、クレアチニン 2.23（高値）、CO_2 17（低値）、プロトロンビン時間 19.1（高値）及び PT-INR 2.5。#同年 11 月 30 日の臨床検査（及びその結果）：WBC 21.5（重症）、PLT 50（低値）、RBC 2.73（低値）、ヘモグロビン 7.0（低値）、ヘマトクリット 21.7（低値）、ブドウ糖 202（高値）、BUN 91（高値）、クレアチニン 2.19（高値）、CO_2 21 及びプロトロンビン時間 30.9（高値）であった。また、同日に PT-INR が、6.1 に上昇した（抗凝固療法なし）。治験責任医師は、PT-INR の上昇は、新たに診断されたな肝疾患による可能性が高いと判断した。被験者は、蘇生処置拒否をしており、家族は、生検、手術などのさらなる治療介入は希望しなかった。経過記録によると、被験者の反応はなく、循環不全、神経障害、腎不全、呼吸器不全、血液不全、重度の代謝異常により危篤状態であった。#同年 11 月 30 日、家族は緩和ケアのみと決断し、生命維持装置（人工呼吸器）は継続されたが、最終的には #同年 12 月 1 日に中止された。全ての薬剤、IV 輸液及び採血は中止された。#同年 12 月 1 日 15:52、被験者は死亡した。死亡証明書に記載されている直接の死因は敗血症性ショックである（WAVES number : 20[redacted]021555）。剖検は行われなかった。本肝転移の事象は、被験者の死亡時の最終評価で継続中とされた。

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、別の原因として肝臓癌の可能性を報告した。

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：多臓器不全を伴う敗血症（SAE 用語は敗血症ショックを確認後に更新された）
Primary review: Dr. [redacted]

[redacted] 年 11 月 18 日、8[redacted] 歳女性が消化管出血を呈し試験に組み入れられた。被験者は、#前年に診断された深部静脈血栓及び肺塞栓症に対し抗凝固薬を投与されていた。#同年 11 月 8 日、ワルファリンを中止した。既往歴は、肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、自宅酸素治療、発作性心房細動、うっ血性心不全、深部静脈血栓症（[redacted] 年）、肺塞栓症（[redacted] 年）、及び左側乳癌による乳房切除であった。

[redacted] 年 11 月 18 日、被験者は吐血及びメレナのため入院した。17:40、治験薬を投与された。同日、胸部 X 線検査（CXR）は、大動脈弓の動脈硬化症所見以外は正常であった。心電図（ECG）

により、異所性調律の可能性を有するP軸異常が認められ、ST-T波異常は側面虚血の可能性が考えられ、Dダイマーは3504であった。#同年11月19日の食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）において、重度食道炎、裂孔ヘルニア、胃の前庭及び小彎に小結節が認められた。#同年11月22日、被験者は低血圧（血圧92／53、脈拍125、体温100.6 F）が認められ、急性呼吸不全を発現した。重篤な有害事象である敗血症性ショックが診断された。被験者は、挿管され、昇圧薬、輸血による蘇生、並びにトブラマイシン、レボフロキサシン、アズトレオナム、フラジール、及びバンコマイシンの投与を含む敗血症の治療を開始した。#同年11月22日、血液培養によりE-coli検出された。ECGにおいてST-T波に異常が示され壁側虚血と合致した。CXRは異常なしであった。臨床検査において、トロポニン0.03 ng/mL、クレアチニン・キナーゼ（CK）343、CKMB値3.8、インデックス1.1、白血球数（WBC）12.8、血小板数108、ヘモグロビン値9.8であった。呼吸器科専門医は身体所見から「肺塞栓症を疑う所見はなし」と判断した。#同年11月23日、心エコーにおいて、重度の肺高血圧症、右心房室拡張、正常な左心室機能が認められた。#同年11月25日、CXRにおいて、両側胸水、無気肺、及び左下葉浸潤の疑いが認められた。#同年11月28日、Dダイマーは5000超となった。同日、重篤な有害事象（SAE）の肝転移の可能性と診断された。#同年12月1日、生命維持は中止された。死亡診断書において、死因は、敗血症性ショックで、肺炎とCOPDによって誘発されたと判断された。

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。8[redacted]歳女性被験者が、PT-INR上昇した状態で消化管出血を発現後、低血圧及び敗血症が認められた。治験薬投与13日後（生命維持治療を中止直後）、被験者は死亡した。死亡診断書により死亡が確認され、死因は肺炎を基礎とした敗血症ショックで、背景因子がCOPDであるとされた。

Dダイマーの軽微な上昇は、敗血症又は悪性新生物によるものではなく、敗血症による多臓器不全であると考えられた。本診断は、血液培養陽性、臨床検査値異常、及びCXR異常に基づく。敗血症の兆候及び症状は治験薬投与3日後に開始した可能性があり、死亡は治験薬投与13日後であった。SABは、死因は基礎疾患の肺炎を伴う敗血症に後続したものであり、治験薬と関連なしと判断した。

2.7.6.11.1.52 被験者046003

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]022984）：肝不全の悪化（PT：肝不全）

7[redacted]歳女性（体重78 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）（初回報告書受領日：[redacted]年5月4日）に組み入れられた。既往歴：心房細動（発症日不明）、卵巣癌（寛解期）（[redacted]年発症）、多形性神経膠芽細胞腫切除後状態（[redacted]年発症）、切除を伴う開頭（[redacted]年12月17日）、発作性疾患（発症日不明）、緑内障、喘息、永久ペースメーカー（投与開始日不明）、不安障害、深部静脈血栓症（[redacted]年）、急性肝不全及びアルコール症。併用薬：セフト

リアキソン、カリウム、サルブタモール、ブリモニジン、モメタゾンフランカルボン酸エステル、イプラトロピウム、citalopram、ラクツロース、硫酸ネオマイシン、pantoprazole sodium、トピラマート、トラボプロスト、硫酸第一鉄及びアセトアミノフェン。被験者は、抗凝固療法として、深部静脈血栓症のため、[redacted]年3月18日までワルファリン4 mgの投与を受けていた（投与開始日不明）。

[redacted]年3月18日18:18、被験者は「目に見える出血」のため、血漿940 mLのIV投与を受けた。投与は22:00に完了した。被験者は、主訴の膣出血及び血尿のため、本治験に組み入れられた。PT-INRは、15超であった。肝機能検査値上昇により、急性肝不全が示唆された。被験者の無気力及び黄疸が増し、同日の肝プロファイルは、総ビリルビン13.1（高値）、ALP 1291（高値）、AST 369（高値）及びALT 1640（高値）であった。B型肝炎コア抗体、A型肝炎免疫グロブリンM抗体、C型肝炎抗体、抗核抗体及びHBV遺伝子検査は全て陰性であった。A型肝炎総抗体及びB型肝炎抗体検査では反応性が示された。肝生検の結果、敗血症及び薬物性胆汁うっ滞を伴い、悪性腫瘍が示唆されない急性胆汁うっ滞型肝損傷を疑う所見を得た。術後診断では、慢性アルコール性肝炎が示唆された。被験者は肝性脳症のためネオマイシン及びラクツロースの投与を受けていた。

病院のからの報告によると、#同年4月1日にワルファリンを再開し、PT-INRの目標値は2～3であった。退院診断は、肝不全であった。#同年4月2日の入院時から退院時までの予後は不良であった。健康状態は良好から不良となったが安定であった。入院中の肝機能検査結果：総蛋白5.1（#同年3月19日、4.4（#同年3月24日、5.3（#同年3月29日）及び4.8（#同年4月2日）；アルブミン2.5（#同年3月19日、2.1（#同年3月24日、2.3（#同年3月29日）及び2.2（#同年4月2日）;総ビリルビン12.5（#同年3月19日、15.9（#同年3月24日、17.8（#同年3月29日）及び12.3（#同年4月2日;ALP 852（#同年3月19日、1527（#同年3月24日、1561（#同年3月29日）及び1520（#同年4月2日;AST（SGOT）256（#同年3月19日、455（#同年3月24日、436（#同年3月29日）及び306（#同年4月2日;ALT（SGPT）953（#同年3月19日、936（#同年3月24日、952（#同年3月29日）及び708（#同年4月2日）。#同年4月9日（Day 23［投与終了から発現までの期間：23日、初日を含む］）、被験者は、「肝不全の悪化」を発現し、本事象は、同日に重篤（死亡に至るもの）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。被験者は、急性肝不全（老人ホーム滞在中）の悪化を発現した。被験者は次第に瀕死状態となり、血圧低下により昏睡状態に陥った。#同年4月10日、被験者は、自発呼吸、脈拍及び血圧はなく、無反応であった。同日9:50に被験者は死亡した。被験者は蘇生処置拒否をしており、事象に対する薬剤投与及び治療は行われなかった。死亡証明書は入手不可である。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急性肝不全悪化を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断し、記載不要とした。
医学評価担当者は、本事象と治験薬及び血漿との関係を「関連なし」と考えた理由として、被験者は、入院時（[redacted]年3月18日）肝不全と診断され、入院中に肝性脳症の治療を受けたこと、退院時の予後は不良で、延命は期待されなかったことをあげている。

SAB
重篤な有害事象: 心肺停止に繋がる急性肝不全の増悪（SAE用語は肝不全の増悪確認後に更新された）
Primary review: Dr. [redacted]
[redacted]年3月18日、7[redacted]歳女性被験者は可視的出血のため本試験に組み入れられた。被験者は、深部静脈血栓に対し抗凝固薬を投与されていたが、#同年3月18日中止した。既往歴は、心房細動、卵巣癌切除（[redacted]年）多形性神経膠芽細胞腫切除（[redacted]年）、てんかん、喘息、急性肝不全、及びアルコール依存症であった。
[redacted]年3月18日、被験者は腟出血及び血尿を発現し、PT-INR15であった。18:15、被験者は治験薬を投与された。入院時の肝臓検査において、急性肝不全（ビリルビン12.3、アルカリホスファターゼ1520、アスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）306、アラニンアミノ基転移酵素（ALT）708）と診断された。
#同年3月30日、肝生検を実施したところ、急性胆汁うっ滞性肝炎、敗血症及び薬物誘導性胆汁うっ滞の所見と合致した。脳症に対してネオマイシン及びラクチュロースを含む治療を行った。入院経過は進行性の嗜眠及び黄疸に分類された。入院経過中、肝検査結果は軽微な変動が認められた。血清ウイルス及びANAは陰性であった。確定診断は下されなかった。#同年4月2日、被験者は予後不良とされ介護施設に退院した。#同年4月9日、被験者は多発性疾患のため急性肝不全が悪化し、「蘇生措置拒否」の状態となった。#同年4月10日、被験者は死亡した。剖検は実施されず、死亡診断書は入手できなかった。
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、卵巣癌及び多形性神経膠芽細胞腫切除を呈し、病因不明の急性肝不全により入院した。治験担当医師の記録により死亡が確認された。
SABは、治験薬投与22日後に認められた死亡は病因不明の肝不全によるものであると判断した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.11.1.53 被験者 051007

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]026355）：胃腸炎

7[redacted]歳男性（体重 73.48 kg、身長 160.02 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 9 月 3 日）に組み入れられた。既往歴：高血圧及び心房細動。最近の既往歴：上部消化管出血（[redacted]年 5 月 29 日）。併用薬：アムロジピンベシル酸塩、ベナゼプリル、カルベジロール、ジゴキシン 0.25 mg/日（投与開始日不明）、ヒドロクロロチアジド、塩化カリウム、総合ビタミン剤、ビタミン E 及び魚油。被験者は、心房細動（診断日は提供されていない）のため、[redacted]年 4 月から #2年後 5 月 29 日まで抗凝固療法として、ワルファリン 5 mg 週5 日及び2.5 mg 週 2 日、並びにアスピリン81 mg/日を #2年後 5 月29 日まで（投与開始日不明）投与していた。

[redacted]年 5 月 29 日 14:56、被験者は、消化管出血のため、血漿 735 mL（ロット番号[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の IV 投与を受けた。投与は 17:57 に完了した。治験登録前、登録時（ベースライン時）及び治験薬投与終了後 30 分の PT-INR は、それぞれ 2.09（10:30）、2.38（13:39）、1.69、#同年 5 月 29 日のヘモグロビンは、14.2 であった。

#同年 5 月29 日に入院した。#同年 5 月 30 日に実施された上部消化管内視鏡検査の結果、幽門前洞の目に見える出血を伴う焼灼後の臍窩状の胃潰瘍が認められた。#同年 5 月 31 日に実施された結腸内視鏡検査の結果、複数の結腸ポリープが認められたものの結腸は正常であった（陰性生検）。#同年 6 月 1 日（Day 4［投与終了から発現までの期間：4 日、初日を含む］）、胃腸炎が発現し、同日に重篤（入院の延長を要するもの）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なかった。事象発現時の PT-INR は、報告されていない。被験者は、著しい悪心、嘔吐、腹痛及び下痢を発現し、内視鏡検査及び結腸内視鏡検査後も継続した。#同年 6 月 2 日 5:35、ヘモグロビンは、11.1 g/dL であった。被験者にメトロニダゾールが投与され、#同年 6 月4 日の退院時には有形便により事象は徐々に改善していた。退院診断は、悪心を伴う急性胃腸炎（回復）、嘔吐（回復）、腹痛及び下痢（継続中）であった。最終評価では、事象が継続していたため、転帰は未回復と判断された。

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、治験責任医師による別の原因についての報告はなかった。

治験依頼者のコメント：

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

2.7.6.11.1.54 被験者 051009

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]026516）：両側胸水（PT：胸水）

4[redacted]歳女性（体重 125.6 kg、身長 175 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）（初回報告書受領日：[redacted]年 4 月 16 日）に組み入れられた。既往歴：深部静脈血栓症（[redacted]年 12 月）、肺塞栓症（[redacted]年 1 月）、肥満、類線維腫、脱水（発症日不明）、悪心（[redacted]年 7 月 3 日）、嘔吐（発症日不明）、左下葉肺炎（発症日不明）。最近の既往歴：骨盤痛、左卵巣嚢胞破裂に伴う血腹腔症、急性失血性貧血（[redacted]年 7 月 17 日）、高カリウム血症（[redacted]年 7 月 23 日～24 日）、肝機能検査異常（[redacted]年 7 月 23 日～28 日）。併用薬：鉄多糖（[redacted]年 7 月 19 日から継続中）、モキシフロキサシン（[redacted]年 7 月 19 日～24 日）及び総合ビタミン剤（[redacted]年 7 月 21 日から継続中）。被験者は、肺動脈塞栓（初回診断日：[redacted]年 1 月）のため抗凝固治療としてエノキサパリン 125 mg（最終投与日：[redacted]年 1 月 17 日）皮下投与を 12 時間毎に、ワルファリン 5 mg を週に 5 日、6 mg を週に 2 回受けていた。

[redacted]年 7 月 18 日 5:55、被験者は、「目に見えない出血」（左卵巣嚢胞破裂に伴う腹腔内出血）のため血漿 1500 mL の IV 投与を受けた。投与は 8:57 に完了した。また、同日にビタミン K 10 mg の IV 投与を一度受けた。治験登録時及び治験薬投与後 30 分の PT-INR はそれぞれ 6.50 及び 3.52 であった。#同年 7 月 19 日にワルファリン 2.5 mg が経口投与された。

#同年 7 月23 日（Day 6［投与終了から発現までの期間：6 日、初日を含む］）に両側胸水が発現し、同日に重篤（入院を要するもの）と判断された。同日、呼吸時に悪化する重度の突発的右胸痛を発現した。被験者は数時間後に救急外来を受診したが、緩和要因及び随伴症状は認められなかった。その時点での治療には、フェンタニル 100 µg 及び点滴が用いられた。ECG 検査では虚血に関連する ST 部分の変化なし、非特異性 ST 異常あり、QRS 群正常であった。#同年 7 月23 日の胸部X 線検査の結果では浅促呼吸を除き正常、胸部 CT 検査の結果では肺塞栓症の兆候を伴わない安定した少量の両側胸水及び両肺底部無気肺ありであった。両側胸水及び両肺底部無気肺は、#同年 7 月 20 日の胸部 CT 検査結果から変化なし。#同年 7 月 23 日の右上腹部超音波検査の結果では異常なし。心筋酵素 2 セット陰性。#同年 7 月 23 日の臨床検査の結果：CK-MB 分画 0.3（20:30）及び 0.2（23:20）、ミオグロビン 11.5（低値）、BNP 52、ヘモグロビン 10.1（低値）、カリウム 5.6（高値）。#同年 7 月 24 日の臨床検査結果：ヘモグロビン 8.5（低値）、カリウム 3.2（低値）。臨床所見より急性胸痛とされた。#同年 7 月 24 日の記録及び身体検査報告では、疼痛の程度により ketorolac trometamol 及び麻酔薬（頓用）投与予定（これ以上の詳述なし）。#同年 7 月 24 日、肺専門医は、痛みの評価を 10/10 と報告した。また、左卵巣嚢胞破裂から生じた腹水の刺激による可能性が最も高いと考えられる胸膜炎性胸痛の所見が認められた。ketorolac trometamol 投与により被験者による疼痛評価レベルは、改善し、#同年 7 月 25 日、イブプロフェン経口投与治療中に退院となった。退院診断は、ketorolac trometamol 投与により改善した胸膜炎性胸痛であった。治験責任医師は、両肺底部無気肺は、

個別の重篤な有害事象と判断しなかった。転帰は不明であった。被験者は、治験を中止し、追跡不能であった。

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、基礎疾患の両側胸水及び両側肺底部無気肺を報告した。

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。

2.7.6.11.1.55 被験者 052006

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]022428）：低血糖症

5[redacted]歳女性（体重 66.8 kg、身長 165 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）（初回報告書受領日：[redacted]年 4 月 8 日）に組み入れられた。既往歴：２型糖尿病（[redacted]年）、低血糖症、ニューロパチー（発症日不明）、神経因性膀胱（[redacted]年）、ニューロパチー（[redacted]年）、網膜症（[redacted]年）、腎症（発症日不明）、慢性腎機能不全（発症日不明）、糖尿病性胃不全麻痺（発症日不明）、塞栓性脳卒中（[redacted]年）、右側片麻痺（[redacted]年）、嚥下障害（[redacted]年）、胃瘻管挿入後状態（[redacted]年）、嚥下性肺炎（[redacted]年）、高血圧（[redacted]年）、冠動脈疾患（[redacted]年）、男性型多毛症（[redacted]年）、慢性貧血（発症日不明）、駆出率減少 27%/左室収縮能低下（発症日不明）、軽度前壁中隔虚血（発症日不明）、虚血性心筋症（[redacted]年）、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌/尿路感染（MRSA/UTI）（発症日不明）、タバコ乱用（[redacted]年）、部分的子宮摘出（[redacted]年）、ブドウ球菌性顔面及び直腸周囲膿瘍（[redacted]年）、高カリウム血症、恥骨上カテーテル留置、部分的失明、収縮期性心雑音、左足かかとの皮膚潰瘍、浮腫、両側胸水、全身性浮腫（発症日不明）、高脂血症及び起坐呼吸。最近の既往歴：上部消化管出血（[redacted]年 2 月 15 日～18 日）、中心静脈カテーテル留置（[redacted]年 2 月 17 日）、頻脈（発症日不明、[redacted]年 2 月 18 日まで）及びA型肝炎抗体陽性（[redacted]年 2 月 17 日）。併用薬：アムロジピンベシル酸塩、fluoxetine、フロセミド、ガバペンチン、glipizide、カルベジロール、インスリン、総合ビタミン剤、塩化カリウム、ワルファリン、アミノ酸及び free water flush。被験者は、抗凝固療法として、塞栓性脳血管発作（診断日：[redacted]年 9 月）のため[redacted]年 2 月 17 日まで胃瘻管を介したワルファリン 4 mg/日（最終投与日：#同年 2 月 17 日）の投与を受けていた。

[redacted]年 2 月 17 日 17:54、被験者は、消化管出血のため、血漿 802 mL の IV 投与を受けた。投与は #同年 2 月 18 日 0:54 に完了した。また、#同年 2 月 17 日 21:30 から 21:45 まで、リン酸緩衝液を加えたビタミン K 5 mg が IV 投与された。登録時の PT-INR は、提供されていない。

#同年 3 月31 日（Day 43［投与終了から発現までの期間：42 日、初日を含む］）、低血糖が発現し、同日に重篤な有害事象（入院を要するもの）と判断された。被験者は、発現時にワルファリンの抗凝固療法を受けていた。#同年3 月 31 日、低血糖のため、救急医療サービスを介して入院した。精神状態の変化が認められた。同日 22:15、エノキサパリン 30 mg が 1 回投与された。入院時の記録及び身体検査報告には、低血糖による精神状態の変化と記載されている。自宅での血糖値は、29～73 の範囲であり、救急治療室に輸送される前にインスリンの一部 10 単位及びグルセルナ（ボーラス投与の栄養補給剤）が投与された。内分泌系検査資料では、被験者の通常の血糖値は 100～200 台と記載されている。入院時のバイタルサイン：血圧 124/70、脈拍 73、呼吸数 18、体温 97.6°F（36.4°C）、SpO_2 95%（室温）、#同年 3 月 31 日付入院時の記録及び身体検査による臨床検査（及びその結果）：ブドウ糖 152、ヘモグロビン 10.7、PT-INR 1.63、ナトリウム 134、カリウム 6.2、BUN 40、クレアチニン 1.4、アルブミン 2.1、総プロテイン 6.2、BNP 1280。心筋酵素 1 セット陰性。尿タンパク軽度陽性を除き尿検査陰性。胸部 X 線検査の結果、心肥大、硬化の可能性のある肋骨横隔膜角鈍化が認められた。ECG 検査の結果、洞調律は正常であった（心拍数 72）。#同年3 月 31 日に実施された胸部 X 線の結果：軽度の血管のうっ血及び基部の無気肺に起因すると考えられる肺紋理のびまん性隆起、少量の左胸水の可能性、気胸なし。左下葉に市中肺炎が認められた。被験者は低血糖のみのために入院し、一晩観察が行なわれ、翌日の夜に退院した。退院要約には、入院中、glipizide の投与は中断され、ブドウ糖値は 100 を超えたままであった、と記載されている。治療のために、維持液として、50%ブドウ糖液 1 アンプル及び 5%ブドウ糖を加えた生理食塩水 500 mL の IV 投与が行われた。事象の転帰は、後遺症なしの回復、転帰日は、#同年 4 月 1 日であった。被験者は同日に退院となった。退院診断は、２型糖尿病を伴う低血糖症、低血糖による可能性がある精神状態の変化であった。退院時に、被験者の精神状態は通常の状態に回復した。

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２型糖尿病を報告した。

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。

2.7.6.11.1.56 被験者 052007

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]022438）：心不全

7[redacted] 歳男性（体重 89.1 kg、身長 175 cm）は、急性重篤出血患者を対象とし、ワルファリンにより惹起された凝固障害の速やかな是正に対する BE1116 の有効性、安全性及び忍容性を血漿との比較において評価する 3002 試験（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）（初回報告書受領日：[redacted] 年 4 月 9 日）に組み入れられた。既往歴：肺塞栓症（[redacted] 年）、心不全、カテ

ーテル処置を伴う冠動脈疾患（[redacted]年）、心尖部心臓内血栓（[redacted]年1月）、肝臓うっ血及びトランスアミナイティスを伴う虚血性心筋症（[redacted]年1月）、高脂血症、高血圧（[redacted]年）、末梢血管障害、右総腸骨動脈血管形成（[redacted]年）、慢性腎臓病ステージ3（ベースライン クレアチニン 1.7～1.8 mg/dL）（[redacted]年5月）、内痔核（[redacted]年）、2型糖尿病（[redacted]年）、胃ポリープ（過形成）（[redacted]年）、びらん性萎縮性胃炎、裂孔ヘルニア（[redacted]年）、ヘリコバクター・ピロリ（[redacted]年）、管状腺腫（[redacted]年）、鉄欠乏性貧血及び膝関節痛。被験者はペニシリンアレルギーであると申告した。最近の既往歴：労作性呼吸困難（[redacted]年2月10日～28日）、肝機能検査異常及びBNP増加（[redacted]年2月24日）、胃腸出血（[redacted]年2月24日）及び便秘（[redacted]年2月）。併用薬：カルベジロール、硫酸鉄（投与開始日：[redacted]年3月2日）、インスリングラルギン（投与開始日：[redacted]年3月2日）、リシノプリル（投与開始日：[redacted]年3月2日）、アトルバスタチン、pantoprazole及びアセトアミノフェン。被験者は、抗凝固療法として、肺塞栓症（[redacted]年）のため[redacted]年2月24日まで（投与開始日不明）ワルファリン7.5 mg QD及びアスピリン（投与量不明）（最終投与日：#同年2月24日）の経口投与を受けていた。

[redacted]年2月24日20:18、被験者は、消化管出血のため、血漿870 mL（ロット番号の提供なし）のIV投与を受けた。投与は#同年2月25日3:59に完了した。また、#同年2月24日、ビタミンK 2 mg、#同年2月24日から#同年2月26日までPRBC 1単位/日及び#同年2月26日に（非治験薬）血漿が2単位追加IV投与された。登録時及び治験薬投与後30分のPT-INRは、それぞれ、2.38及び1.60であった。

#同年3月9日（Day 14［投与終了から発現までの期間：13日、初日を含む］）、被験者は、収縮不全悪化を発現し、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を受けておらず、PT-INRは、1.48であった。#同年3月9日、被験者は、息切れ、浮腫、起坐呼吸及び発作性夜間呼吸困難のため、入院となった。入院時の記録及び身体検査報告では、2+両膝浮腫、呼吸音減少、咳嗽（mostly in recombinant state）があり、痰、発熱、悪寒はなかった。被験者は、吐血、血便、黒色便は否定し、胸痛及び動悸の既往なしとのことであった。入院時のバイタルサイン：血圧150/84、心拍数87、体温98.4°F（36.9°C）及びSpO_2 100%（室温）。#同年3月9日の臨床検査値：WBC 5.0 $\times 10^3/mm^3$（基準値：4.5～11.0 $\times 10^3/mm^3$）、ヘモグロビン 9.5 g/dL（低値、基準値：14.0～18.0 g/dL）、BNP 1769 pg/mL（高値、基準値：100 pg/mL未満）及びトロポニンI 0.05未満。#同年3月9日から10日までの間にフロセミド40 mgのIV投与を4回受け、利尿作用が活発であったが、その後、8時間毎に60 mgを3回の投与に増量し、さらに40 mg BID経口投与に減量した。体重は、6.8 kg（88.9 kgから82.1 kgに）減少し、腫脹は回復した。クレアチニンは約1.8～1.9 mg/dLで安定したままであった。#同年3月9日に実施されたECG検査結果：洞律動正常、ST-T変化異常なし、R波増高不良、左軸偏位、ボダーライン上QT延長、左房拡大の可能性、QRS-T夾角異常、T波異常。追加治療薬剤：ニトログリセリン（グリセリルトリニトラート）舌下及びペースト状投与、塩化カリウム、一硝酸イソソルビド。左葉浸潤（左下葉肺炎）も認められ、モキシフロキサシンが投与され、その後、咳嗽が改善した。#同年3月10日、心エコー図検査により、両室肥

大、右室肥大、軽度求心性心室肥大、EF20%未満の左室拡張障害及び収縮障害、中等度から重度の大動脈弁狭窄、弁閉鎖不全、重度の肺高血圧が認められたが、心臓内血栓、弁疣贅及び心嚢液貯留は認められなかった。#同年 3 月 12 日、ヘモグロビン 9.6 g/dL。同日、事象は回復した（後遺症なし）と判断され、退院となった。退院主診断は、心不全、体液量過剰を伴う慢性収縮不全の急性増悪で、利尿良好にて回復した。薬物治療コンプライアンスの必要性が強調された。

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。

2.7.6.11.1.57 被験者 052012

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]025672）：左中心溝くも膜下出血（PT：くも膜下出血）

9[redacted] 歳女性（体重 64.4 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 7 月 28 日）に組み入れられた。入院時の記録及び身体検査報告（[redacted] 年 6 月 10 日）の既往歴：甲状腺機能低下症、高血圧、心房細動、心臓ペースメーカー挿入後状態（[redacted] 年）、右基底核ラクナ梗塞（[redacted] 年）、乳癌（[redacted] 年腫瘤摘除）、うっ血性心不全及び胆嚢切除。入院時の記録及び身体検査報告（[redacted] 年 6 月 10 日）の併用薬：hydrocodone・acetaminophen、アムロジピン、アモキシシリン・クラブラン酸塩、フロセミド、ラタノプロスト、レボチロキシン、メトプロロール及び pantoprazole。被験者は、抗凝固療法として、心房細動のためワルファリン（正確な投与スケジュール不明）1 mg の経口投与を [redacted] 年 4 月 29 日まで（投与開始日不明）、2 mg を #同年 4 月 30 日まで（投与開始日不明）受けていた。

[redacted] 年 5 月 1 日 16:11、ICH のため血漿（ロット番号の提供なし）（投与量不明）が投与された。投与は 17:35 に完了した。#同年 5 月 1 日 14:50 から 15:00 まで、ビタミン K 5 mg の IV 投与が行われた。登録時及び治験薬投与後 30 分の PT-INR は、それぞれ 2.67 及び 1.46 であった。治験責任医師の報告では、#同年 5 月 10 日に、被験者はワルファリンを再開した。

#同年 6 月10 日（Day 41［投与終了から発現までの期間：41 日、初日を含む］）、左頭骨頭頂部くも膜下出血が発現し、同日に重篤な有害事象（入院を要するもの）と判断された。治験責任医師の報告では、事象発現時に、被験者は抗凝固療法を受けていたが、#同年 6 月 10 日の入院時に中止した。#同年 6 月 10 日の PT-INR は、2.9 であった。同日、被験者は歩行中に

転倒し、緊急治療室に搬送された。入院時の診断は、転倒後の外傷性脳損傷であり、重度の顔面打撲及び擦り傷を伴い、くも膜下出血が持続していた。CT スキャンの結果、左頭頂骨円蓋部に、くも膜下出血に認められ、右頭頂葉円蓋部では軽度であった。#同年 6 月 10 日、被験者はリハビリのために入院となり、血漿 3～4 単位及びビタミン K（投与量不明）の投与を受けた。同日に再度実施された CT スキャンではさらなる出血は認められなかった。#同年 6 月 14 日、事象は、回復とみなされ、被験者は退院となった。退院診断は、転倒後の左頭頂骨円蓋部外傷性脳出血であった。

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、外傷を報告した。

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。

2.7.6.11.1.58 被験者 304003

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]020280）：慢性腎不全の急性増悪（PT：急性腎不全）

4[redacted] 歳女性（体重 80 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 5 月 28 日）に組み入れられた。既往歴：僧帽弁置換（[redacted] 年）、慢性腎盂腎炎を伴う慢性腎不全（[redacted] 年）、慢性腎不全（[redacted] 年）及び左腎移植（[redacted] 年 1 月）。併用薬：レボチロキシン、moxonidine、fosinopril、ビソプロロール、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン、バラシクロビル、硫酸マグネシウム、インスリン、ブドウ糖 5%、リンゲル液（塩化ナトリウム―塩化カルシウム―塩化カリウム―注射用水）、塩化カリウム 4%、セフェピム塩酸塩、メトロニダゾール、オメプラゾール、メチルプレドニゾロン、ヒトエリスロポエチン、pentoxifylline、フロセミド、フェンタニル及びラクツロース。被験者は、抗凝固療法として、僧帽弁置換のため、[redacted] 年 5 月からワルファリン 2.5 mg/日、#4年後 1 月から #5年後 5 月 24 日 18:00 まで 8.75 mg/日の投与を受けていた。治験登録前の [redacted] 年 5 月 24 日 23:40、被験者は、右腸骨部の急性疼痛のために緊急入院した。#同年 5 月 25 日 2:40、急性蜂巣炎性虫垂炎の診断がなされ、緊急虫垂切除が行なわれた。入院時の臨床検査値：ヘモグロビン 11.3 g/dL、ヘマトクリット 0.308。手術直後の臨床検査値：ヘモグロビン 7.2 g/dL、ヘマトクリット 0.214 l/dL。同日 10:30、手術創傷部位から重篤出血が認められた。

[redacted] 年 5 月 25 日 14:30、目に見える出血（手術創の出血）のため、血漿 1215 mL（ロット番号 [redacted]、[redacted]、[redacted] 、[redacted] 及び [redacted]）が投与された。投与は 15:30 に完了した。

登録時の PT-INR は、8.19 であった。翌日の PT-INR は、3.19 であった。#同年 5 月 26 日、血漿 500 mL が追加投与され、その後、13:15 の PT-INR は、1.53 であった。さらに、同日 17:00 から 18:20 まで RBC 500 mL が輸血された。手術前に凝固障害の是正のための血漿、またはその他の因子製剤の投与は行われなかった。

#同年 5 月26 日（Day 2［投与終了から発現までの期間：21 時間 10 分］）12:40、被験者は、急性腎不全を発現し、同日に重篤（生命を脅かすもの、入院の延長を要するもの、永続的又は重大な障害／機能不能に陥るもの）と判断され、続けて血液透析の治療を受けた。尿素は、21 mmol/L、クレアチニンは、0.44 mmol/L であり、窒素血上昇が認められた。#同年 5 月 27 日のヘモグロビンは、8.1 g/dL 及びヘマトクリットは、0.245 l/dL であった。#同年6 月 1 日 10:00 に、腎機能は回復し、事象は回復したと報告された。同日、ワルファリンが投与量 2.5 mg/日で再開された。#同年 6 月 12 日、被験者は退院となった。

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。

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。

2.7.6.11.1.59 被験者 601003

重篤な有害事象（WAVES number : 20[redacted]022426）: 出血性貧血後の増悪（PT : 出血性貧血）

8[redacted] 歳女性（体重 55 kg、身長 158 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 22 日）に組み入れられた。既往歴：深部静脈血栓症。その他の既往歴は入手できなかった。併発症：[redacted] 年 1 月 29 日に発現した十二指腸後壁潰瘍の急性（胃腸）出血。併用薬：血液透析液（[redacted] 年 2 月 3 日 10:00～#同年 2 月 6 日 10:00）、Ionotek（20[redacted] 2 月 6 日 10:00～2010 年 2 月 8 日 7:30）、ファモチジン（[redacted] 年 2 月 2 日 19:00～#同年 2 月 7 日 20:00）、simethicone（[redacted] 年 2 月 2 日 19:00～#同年 2 月 8 日 0:00）、メチル硫酸ネオスチグミン（[redacted] 年2 月 6 日 14:30～#同年 2 月 8 日 4:00）、ビサコジル（[redacted] 年2 月 5 日 10:00～#同年 2 月 7 日 16:00）及びアミノフィリン（[redacted] 年 2 月 6 日 1:30 から 120 mg/日 IV 投与、ボーラス投与～#同年 2 月 6 日 13:30）。被験者は、抗凝固療法として、深部静脈血栓症（診断日：[redacted] 年 8 月）のため #同年 8 月から #2年後 1 月まで（正確な日付は不明）ワルファリン 2.5 mg/日の経口投与を受けていた。

[redacted] 年 2 月2 日 19:30、#同年 1 月 29 日に出血が始まった十二指腸後壁潰瘍からの急性胃腸出血のため、血漿 660 mL（44 mL／分）（ロット番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）が投与された。投与は 22:00 に完了した。また、#同年 2 月 2 日 19:10 から 19:30 までビタミン K 10 mg の IV

投与を受けた。登録時（19:20）の PT-INR は、5.9 であり、治験薬投与開始後 30 分には 5.1 に、治験薬投与終了後 30 分には 4.1 に減少した。さらに、治験薬投与開始後 6 時間には、2.4、治験薬投与開始後 12 時間には 2.8 に減少した。

#同年 2 月2 日に実施された関連する検査結果は、腹部超音波検査結果 : 肝臓正常及び均質 ; 胆のう収縮 ; 門脈高血庄症、大静脈高血圧、胆管圧亢進症は認められなかった。膵臓所見不良、脾臓肥大なし、腎臓の形態、大きさ、位置、正常。表面平滑、腎実質保持、腎盂腎杯システムの縦断面尿流動態正常、大結石は検出されなかった。腸液で充満した腸係蹄に、内容物が見え、伸びがみられた。網内の鼓腸により、膀胱は空で自由液体がみられた。腹部単純 X 線検査では、腸閉塞、遊離ガス、Kloyter’s bowls（cups）は認められなかった。小腸腸係蹄の急速な拡大が認められた。胸部 X 線検査では、肺硬化部と肺根の境界の重度の高血圧型肺門部紋理隆起が高血圧を生じさせ、拡大したことが認められた。入院時の胃カメラ検査では、消化性潰瘍疾患が、また食道胃十二指腸内視鏡検査では、十二指腸の後壁の出血性潰瘍が認められた。入院時（#同年 2 月 2 日 19:20）の臨床検査値 : ヘモグロビン 7.7 g/dL、ヘマトクリット 23%、PLT 180×10^9。治験薬投与開始後 3 時間の臨床検査値：ヘモグロビン 7.3 g/dL、ヘマトクリット 22%、PLT 188×10^9。#同年 2 月 3 日（Day 2）出血性貧血後の増悪が認められ、本事象は、#同年 2 月 7 日（Day 6［投与終了から発現までの期間：6 日、初日を含む］）23:30、重篤な有害事象（事象に続く#同年2 月8日の死亡によるもの）と判断された。凝固検査は実施されなかったため、本重篤事象発現時の抗凝固療法の有無は不明。#同年 2 月 3 日 19:30 の PT-INR は、2.8、#同年 2 月 5 日 12:00 の PT-INR は、2.3 であった。入院後に出血の明らかな兆候（明らかな胃吸引物、嘔吐なし及び排便なし）についての記録はなかった。これらの兆候が認められなかったため、出血性貧血後の増悪の正確な原因を特定することは困難であった。事象経過中のヘモグロビンは、#同年2 月3 日1:30 7 g/dL から#同年2 月3 日19:30 6.1 g/dL（ヘマトクリット18%）、#同年 2 月4 日 11:00 5.5 g/dL へと減少し、その後は、#同年 2 月 5 日 8:00 7 g/dL、#同年 2 月5 日12:00 及び#同年2 月6 日10:00 6.6 g/dL、#同年2 月7 日10:00 7.5 g/dL であった。#同年 2 月 4 日 14:00 から 15:20 まで血漿 440 mL（2 単位）及び 17:00 から 17:50 まで PRBC 300 mL の投与を受けた。PRBC の追加投与により、ヘモグロビン及びヘマトクリットは一次的に改善した。明らかな出血の兆候は認められなかったものの、貧血は、入院期間中継続し、低酸素化及びさらなる状態の悪化を引き起こした。その後、フェイスマスクにより酸素吸入が行なわれた。入院中に報告された血液ガス検査の結果は、#同年2 月5 日pH 7.297、pO_2 29.0、pCO_2 112.3、SpO_2 97.6、#同年 2 月 6 日 12:00 pH 7.471、pO_2 34.6、pCO_2 59.6、SpO_2 93.7pH、#同年 2 月 6 日 20:30 7.481、pO_2 35.1、pCO_2 53.1、SpO_2 80.7、#同年 2 月 7 日 10:00 pH 7.416、pO_2 29.2、pCO_2 49.4、SpO_2 85.2 及び #同年 2 月 7 日 20:00 pH 7.365、pO_2 27.8、pCO_2 48.2、SpO_2 80.2 であった。呼吸不全は、その後、低酸素症の悪化、最終的に意識障害及び心静止を引き起こした。治験責任医師は、心静止、呼吸不全及び意識障害は、出血性貧血後の増悪の結果引き起こされたものであり、個別の重篤な有害事象とみなさなかった。心静止の発現時、心臓マッサージ及び換気などの一次心肺機能蘇生が実施された。心静止に対する特定の薬剤投与は行われなかった。心

肺機能蘇生の効果はなく、#同 年 2 月 8 日 7:30、被験者は死亡した。出血性貧血後の増悪の転帰は、死亡であった。剖検により消化性潰瘍疾患（胃腸出血を伴う慢性十二指腸潰瘍、出血後の貧血、縦隔、傍大動脈及び腸間膜リンパ腺の悪性リンパ腫、重度の心筋、肝臓及び腎臓の蛋白―リポイド変性）及び冠動脈性心疾患（粥状動脈硬化、粥状硬化冠状動脈心臓硬化症、心膜腔の閉塞を伴う心臓肥大、総静脈系うっ血、左胸膜腔癒着を伴う慢性肺炎）が認められた。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。治験責任医師は、別の原因は不明と報告した。

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: 出血性貧血の増悪（SAE 用語は出血後貧血の増悪を確認後に更新された）
Primary review: Dr. [redacted]

[redacted] 年 2 月 2 日、8[redacted] 歳女性被験者は消化管出血を呈し、本試験に組み入れられた。
被験者は、深部静脈血栓に対して #2年前 8 月より抗凝固薬を投与されていたが、#同年 1 月中止した。既往歴は、深部静脈血栓症であった。
[redacted] 年 1 月29 日、消化管出血が発現した。#同年 2 月 2 日 19:30、被験者は治験薬を投与された。食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）により十二指腸後壁に出血性露出血管を伴う 9 mm の潰瘍が認められた。その後、数日間のヘモグロビン値は以下のとおりである。

2 月 3 日 1:30　7 g/dL
2 月 3 日 19:30　6.1 g/dL
2 月 4 日 8:00　5.9 g/dL
2 月 4 日 11:00　5.5 g/dL
2 月 5 日 8:00　7 g/dL
2 月 5 日 12:00　6.6 g/dL
2 月 6 日 10:00　6.6 g/dL
2 月 7 日 10:00　7.5 g/dL

#同年2 月3 日、有害事象である出血性貧血が診断され、#同年2 月7 日重篤と判断された。他の出血の兆候（胃吸引は透明で嘔吐内容物及び便中に認められない）は認められなかった。#同年 2 月6 日、被験者は呼吸機能低下と診断され、#同年 2 月 7 日、意識障害を呈し、#同年 2 月 8 日死亡した。剖検報告書において、消化性潰瘍疾患、慢性十二指腸潰瘍、及び転移性リンパ腺出血、及び縦隔、傍大動脈、及び腸間リンパ節の悪性リンパ腫、アテローム性硬化症、並びに慢性肺炎が報告された。

安全性検討委員会（SAB）の見解：

本症例は遅延性出血の可能性及び死亡についての評価のためSABに報告された。初回出血事象の終了については記録又は検査結果からは不明である。出血性露出血管を伴う9 mmの潰瘍は、EGDにおいて記録されたが、肉眼的出血の終了については記録されず、また、治療（凝固薬の注入）が行われたかについても不明であった。[redacted]年2月3日から2月5日にかけて、ヘモグロビンが低下したが、「遅発性出血」ではなく継続的出血であった。

カルテにより治験薬投与6日後に死亡が確認された。死亡診断書は入手できなかったが、剖検報告書により消化管出血を伴う消化性潰瘍、並びに縦隔、傍大動脈、及び腸間リンパ節における悪性リンパ腫が確認された。SABは、死因は基礎疾患の消化管出血を伴う低酸素症及び貧血による呼吸不全であると評価した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。