乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

ケイセントラ静注用 500

ケイセントラ静注用 1000

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.11　死亡及び重篤な有害事象の叙述

2.7.6.11.2　　BE1116_3003 試験

CSL ベーリング株式会社

目次

2.7.6.11.2　BE1116_3003 試験 4
2.7.6.11.2.1　被験者 002303 4
2.7.6.11.2.2　被験者 005302 5
2.7.6.11.2.3　被験者 005303 7
2.7.6.11.2.4　被験者 006303 8
2.7.6.11.2.5　被験者 013306 12
2.7.6.11.2.6　被験者 029302 15
2.7.6.11.2.7　被験者 030302 17
2.7.6.11.2.8　被験者 031301 21
2.7.6.11.2.9　被験者 050304 23
2.7.6.11.2.10　被験者 051305 26
2.7.6.11.2.11　被験者 052303 29
2.7.6.11.2.12　被験者 052308 31
2.7.6.11.2.13　被験者 052312 34
2.7.6.11.2.14　被験者 056303 36
2.7.6.11.2.15　被験者 056304 39
2.7.6.11.2.16　被験者 056313 40
2.7.6.11.2.17　被験者 056317 42
2.7.6.11.2.18　被験者 065301 49
2.7.6.11.2.19　被験者 501303 51
2.7.6.11.2.20　被験者 502303 53
2.7.6.11.2.21　被験者 901301 57
2.7.6.11.2.22　被験者 902304 58
2.7.6.11.2.23　被験者 002308 61
2.7.6.11.2.24　被験者 005301 63
2.7.6.11.2.25　被験者 005304 68
2.7.6.11.2.26　被験者 013302 70
2.7.6.11.2.27　被験者 013304 72
2.7.6.11.2.28　被験者 013308 75
2.7.6.11.2.29　被験者 018302 77
2.7.6.11.2.30　被験者 030306 79
2.7.6.11.2.31　被験者 051302 85
2.7.6.11.2.32　被験者 052309 88
2.7.6.11.2.33　被験者 052310 90
2.7.6.11.2.34　被験者 053302 91

2.7.6.11.2.35　被験者 056305 95
2.7.6.11.2.36　被験者 056310 98
2.7.6.11.2.37　被験者 056316 99
2.7.6.11.2.38　被験者 062301 101
2.7.6.11.2.39　被験者 070302 103
2.7.6.11.2.40　被験者 113301 108
2.7.6.11.2.41　被験者 204303 110
2.7.6.11.2.42　被験者 204308 113
2.7.6.11.2.43　被験者 204314 117
2.7.6.11.2.44　被験者 314311 120
2.7.6.11.2.45　被験者 902301 122
2.7.6.11.2.46　被験者 902303 123

2.7.6.11.2　BE1116_3003 試験

2.7.6.11.2.1　被験者 002303

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]024466）：低血糖症

8[redacted] 歳女性（体重 81 kg、身長 132 cm）は、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者を対象とし、VKA 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 3003 試験（多施設、非盲検、無作為化第 III 相臨床試験）（初回報告書受領日：[redacted] 年 6 月 8 日）に登録された。既往歴には、２型糖尿病（発症日不明）、高血圧（発症日不明）、心房細動（[redacted] 年）、高脂血症（発症日不明）、貧血（[redacted] 年）、結腸癌（[redacted]～[redacted] 年）、右結腸切除（[redacted] 年）、うつ病（[redacted] 年）、閉塞性睡眠時無呼吸（発症日不明）、糖尿病性ニューロパチー（発症日不明）、リウマチ性多発筋痛（発症日不明）、手根管症候群（発症日不明）、左手根管開放術（[redacted] 年）、モートン神経腫（[redacted] 年）、背部痛（[redacted] 年）、肩痛（[redacted] 年）、腹部及び胸部のⅠ度熱傷（[redacted] 年）、両側性耳垢症（[redacted] 年）、右下肢蜂巣炎（[redacted] 年）、腹部蜂巣炎（[redacted] 年）、坐骨神経痛（[redacted] 年）、下肢浮腫（発症日不明）、咳嗽（発症日不明）、胃食道逆流性疾患（[redacted] 年）、腹部ヘルニア（[redacted] 年）、間欠性下痢（発症日不明）、憩室症（[redacted] 年）があった。直近の既往歴には、転倒・転落（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び右大腿骨骨折（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。併用薬には、マルチビタミン、ナイスタチン、メトプロロール、プラバスタチン、インスリン、セルトラリン、オメプラゾール、フロセミド、リシノプリル、オキシコドン、アセトアミノフェン及びグリベンクラミドがあった。被験者は、心房細動（＃治験前4年5月に診断）のためワルファリン2 mg/日による抗凝固療法を受けていたが、＃治験同年 4 月 29 日に中止した。ワルファリンは、#同年5 月1 日に 3 mg/日で投与を再開し、#同年 5 月 2 日～25日に 1 日 2 mg の用量で投与した。

＃同年 5 月 26 日にはワルファリン 4 mg を投与し、#同年 5 月 27 日から 2 mg/日の投与を再開した。更に、#同年 5 月 1 日よりダルテパリン 500 単位1 日 3 回の皮下投与を開始した（継続中）。

#同年 4 月 30 日 13:27、広範囲にわたる整形外科手術（#同年 5 月 1 日に実施された顆間の伸展を伴わない大腿骨顆上骨折に対する観血的整復内固定）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）2023 IU を IV 投与した。最終投与は 13:40 に行った。試験登録時の PT-INR は未提供であった。

#同年 5 月 26 日（Day 27［投与終了から発現までの 27 日間、初日を含む］）、「低血糖症」を発現し、同日重篤と判断された（入院が必要となるもの）。本事象発現時、被験者は抗凝固療法を受けていた。#同年 5 月 25 日、グリベンクラミドの投与を開始した。#同年 5 月 26 日 9:00 頃、リハビリテーション施設において精神状態変化及び震えを認めた。リハビリテーション施設の職員は被験者にオレンジジュースを与えた。被験者は、血糖値 65 の低血糖であることが分かった。被験者にオレンジジュースを更に与え、精査のため救急外来に運んだ。同日の 14:00、救急外来に滞在中に同様の症状を認め、血糖値は 38 であった。救急外来では、ブドウ糖 50% を IV 投与し、ブドウ糖生理食塩水の点滴を行った。本事象に対し、5%ブドウ糖の IV 投与も行った。精神状態は正常状態まで改善した。#同年 5 月 26 日、被験者は入院した。#同年 5 月

26 日の臨床検査結果では、WBC 数 6.6、ヘモグロビン 12.9、血小板 262、グルコース 79、クレアチニン 1.97（高値）、BUN 65（高値）及び PT-INR 1.5 であった。#同年 5 月 28 日の臨床検査結果では、WBC 数 8.5、ヘモグロビン 11.9、血小板 239、グルコース 131（高値）、クレアチニン 1.05、BUN 27（高値）、PT-INR 2.3 であった。入院中の末梢血の血糖値は 39 未満～179 mg/dL であった。#同年 5 月 26 日に実施した胸部 X 線検査の結果、肺炎、肺水腫、低肺容量、両肺下葉の瘢痕化及び／又は無気肺の所見は認められなかった。#同年 5 月 27 日の尿培養検査の結果、大量の大腸菌及びわずかな混合細菌が確認された。退院要約（#同年 5 月 28 日）によると、被験者のグルコース値はグリベンクラミドを中断したところ改善し、精神状態は安定した状態が続いていた。本事象の転帰は、#同年 5 月 28 日を回復日として回復と報告され、同日被験者は退院した。最終診断は、グリベンクラミドの開始に伴う低血糖症であった。

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」、治験手順と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として、グリベンクラミドによる併用療法を報告した。

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」と評価し、記載不要とした。

2.7.6.11.2.2　被験者 005302

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]021311）：右股関節手術創のドレナージ（PT：創部ドレナージ）

7[redacted]歳女性（体重 55.2 kg、身長 149.9 cm）は、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者を対象とし、VKA 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 3003 試験（多施設、非盲検、無作為化第 III 相臨床試験）（初回報告書受領日：[redacted]年 11 月 2 日）に登録された。既往歴には、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、甲状腺疾患、高血圧、高脂血症、頚動脈疾患、尿失禁、線維筋痛、ポビドンヨードアレルギー、サージカルテープアレルギー、セファレキシンアレルギー、胃食道逆流性疾患、骨関節炎、左人工股関節全置換術（[redacted]年）、過敏性腸症候群、腰仙部疾患（[redacted]年に回復）、表皮封入嚢胞破裂（[redacted]年に回復）、頚静脈血栓症（[redacted]年[redacted]月）、アイリフト（[redacted]年）及び結腸内視鏡検査（[redacted]年）があった。直近の既往歴には、右人工股関節全置換術（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、並びに右股関節周囲の感染血腫及び高度の紅斑（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）などがあった。併用薬には（投与開始日は不明）、ヒドロクロロチアジド・トリアムテレン（継続中）、エソメプラゾール（継続中）、メサラジン（継続中）、酒石酸トルテロジン（継続中）及びレボチロキシン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）などがあった。被験者は、右人工股関節全置換術後の深部静脈血栓症予防のため、#治験同年 9 月 28 日より（終了日不明）、ワルファリン 2～9 mg（1 日用量は PT-INR 値に依存）の経口投与による抗凝固療法を受けていた。

#同年 10月11日、その他の外科手術のため、BE1116（ロット番号[redacted]）1360 IU を投与した。#同年 10 月 11 日、置換した右人工股関節内の洗浄及びデブリードマンを行った。14:11 に投与を完了した。試験登録時の PT-INR は未提供であった。

#同年 10 月 12 日（Day 2）、被験者は「右股関節手術創のドレナージ」を発現し、#同年 11 月 1 日（Day 22［投与終了から発現までの 22 日間、初日を含む］）、重篤と判断された（入院が必要となるもの）。本事象発現時（#同年 10 月 12 日）、被験者は抗凝固療法を受けていたが、ワルファリンの最終投与日は不明であった。入院時（#同年 11 月 1 日）、PT-INR は 3.0 であり、入院中経過観察を受けた（ワルファリン投与は不要であった）。洗浄及びデブリードマン後、手術中に採取した MRSA 培養検体が陽性であったため、バンコマイシン投与を受けた。#同年 10 月 12 日より右股関節の手術創よりドレナージを認め、初回入院（#同年 10 月 24 日）の退院時に未回復であった。手術創のドレナージが続いていたため、創に陰圧包帯を巻き（陰圧閉鎖療法）、退院した。退院後、ワルファリンによる標準抗凝固治療を 6 週間受けた（正確な日付及びワルファリンの用量は不明）。#同年11 月 1日、包帯を除去したところ、創傷周辺の皮膚が赤かった。被験者はまた、微熱を呈していた。 #同年 11 月 1 日、被験者は介護付き住宅から病院へ移され、再入院となった。#同年 11 月 1 日に実施した臨床検査の結果、WBC 数 5.8 × 10^3/mm^3（正常値、基準値：4.8～10.8 × 10^3/mm^3）、ヘモグロビン 11.5 g/dL（低値、基準値：12.0～15.6 g/dL）、血小板 491 × 10^3/mm^3（高値、基準値：130～400 × 10^3/mm^3）、PT-INR 3.0（基準値:0.9～1.1）、赤血球沈降速度 81 mm/h（高値、基準値:0～30 mm/h）、グルコース 144 mg/dL（高値、基準値：65～110 mg/dL）、BUN 13 mg/dL（正常値、基準値：7～25 mg/dL）、クレアチニン 0.7 mg/dL（正常値、基準値：0.6～1.7 mg/dL）であった。尿検査（潜血検査）の結果、わずかに溶血が認められた。#同年 11 月 2 日に実施した血液培養検査の結果、5 日間で増殖は確認されなかった。#同年 11 月 2 日に実施した右股関節の X 線検査では、急性骨髄炎の確定所見は報告されず、股関節外側縁に認められた軟部組織の浮腫は、炎症性及び／又は術後要因による感染性のものである可能性が示された。#同年 11 月 2 日に実施した下肢静脈超音波及びドップラー検査の結果、両下肢に深部静脈血栓症の所見はみられなかった。#同年 11 月 2 日に実施した胸部 X 線検査の結果、後部肋骨横隔膜部の胸膜肥厚及び胸膜反応が認められ、肺の限局性浸潤影はなく、右腕に経皮的注入カテーテルを認めた。創傷から数本抜糸し、生理食塩で手術部位を洗浄した。手術創に銀イオン含有アクアセル®Ag ハイドロファイバー®ドレッシングを貼付した。#同年 11 月 3 日、被験者は退院し、PT-INR は 1.9 であった（入院中、ワルファリン投与は受けなかった）。（病院から高度介護付き住宅への）申し送り事項に、右股関節感染のため入院していたとの記載があった。治験責任医師はまた、被験者の手術創に対して登録前からドレナージを行っており、感染性血腫が原因であった可能性があると報告した。治験責任医師は、本事象を「右股関節手術創のドレナージ」と特定した。#同年 11 月 25 日、更なるドレナージは認められず、本事象は回復したと報告された。#同年 12 月 3 日までワルファリン投与を継続した。

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」、治験手順と「関連なし」と判断した。治験責任医師は、登録前から手術創のドレナージを行っていたことから、基礎疾患が別の原因であると報告した。

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」と評価し、記載不要とした。

2.7.6.11.2.3　被験者 005303

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]026526）：術後分泌物（PT：処置後分泌物）

5[redacted]歳男性（体重 182.35 kg、身長 185.41 cm）は、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者を対象とし、VKA 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 3003 試験（多施設、非盲検、無作為化第 III 相臨床試験）（初回報告書受領日：[redacted]年 9 月 21 日）に登録された。既往歴には、不整脈（発症日不明）、両膝及び左股関節の関節炎（[redacted]年）、高血圧（[redacted]年）、病的肥満、糖尿病（[redacted]年）、うっ血性心疾患（[redacted]年）、甲状腺機能低下症（[redacted]年）、両側性リンパ浮腫（[redacted]年）、肺高血圧症（発症日不明）、非虚血性心筋症（発症日不明）、非閉塞性冠動脈疾患（発症日不明）、下肢腫脹（発症日不明）、下肢痛（発症日不明）、前立腺癌（[redacted]年回復）、胃バイパス及び睡眠時無呼吸があった。直近の既往歴には、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された左人工股関節全置換術後に行われた[redacted]年[redacted]月[redacted]日の左股関節脱臼に対する整復処置などがあった。併用薬には、メトプロロール（投与開始日不明）、硫酸鉄（投与開始日不明）、シタグリプチン（投与開始日不明～継続中）、アミオダロン塩酸塩（投与開始日不明）、バルサルタン（投与開始日不明）、バンコマイシン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日）、ピオグリタゾン塩酸塩（投与開始日不明～継続中）、オキシコドン速放製剤（#治験同年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日）及び塩化ナトリウム（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日）などがあった。#治験同年8 月 3 日に実施された人工股関節全置換術後の深部静脈血栓症予防のため、#同年 8 月 3 日よりワルファリン 1～5 mg の経口投与による抗凝固療法を開始し、#同年 8 月 17 日に中止した（＃同 年 8 月 8 日は投与しなかった）。

#同年 8 月 17 日 12:13、広範囲にわたる整形外科手術（左股関節脱臼整復）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）2500 IU を IV 投与した。13:07 に投与を完了した。#同年 8 月 17 日、PRBC1 単位の輸血を行った。試験登録時の PT-INR は未提供であった。

#同年 8 月 18 日（Day 2）22:17、「術後分泌物」を発現し、#同年 9 月 20 日（Day 35［投与終了から発現までの 35 日間、初日を含む］）、重篤と判断された（入院が必要となるもの）。

本事象発現時、被験者は抗凝固療法を受けていなかった。#同年 8 月 17 日の左股関節脱臼整復の後、左股関節からドレナージが継続して認められた。ドレナージは漿液性であった。#同年 9 月 20 日、#同年 9 月 21 日に予定されていた左股関節の洗浄及びデブリードマンのため入院した。左股関節検体（表面組織、関節液及び切開部）の細菌培養検査の結果、D 群大便レン

サ球菌、ペプトストレプトコッカス・マグナ、B 群 ß 溶血性連鎖球菌及びコアグラーゼ陰性ブドウ球菌のわずかな増殖が認められた。本事象に対する予防的治療として、必要に応じて包帯の交換などを行った。#同年 9 月 22 日、被験者は退院した。本事象は #同年 10 月 19 日 9:30に回復したと判断された。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」、治験手順と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の病的肥満及びリンパ浮腫を報告した。

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」と評価し、記載不要とした。

2.7.6.11.2.4　被験者 006303

重篤な有害事象（2 事象）（WAVES number : 20[redacted]028646）：静脈性高血圧、左足指の微小血栓症（PT：静脈不全、血栓症）

5[redacted] 歳男性（体重 81.8 kg、身長 178 cm）は、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者を対象とし、VKA 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 3003 試験（多施設、非盲検、無作為化第 III 相臨床試験）（初回報告書受領日：[redacted] 年 5 月 18 日）に登録された。既往歴には、[redacted] 年 [redacted] 月の時点で、浮動性めまい、失神、頻発性頭痛、全身の脱力感、吐血、メレナ、上部消化管出血、血小板減少症及び頻脈があった。本事象発現時、安定した慢性左下肢深部静脈血栓症、アルコール乱用、タバコ乱用、貧血、不安、うつ病、両側性下肢痛及び胃潰瘍の併発症を有していた。併用薬には、チアミン、トラゾドン、オメプラゾールマグネシウム、フォンダパリヌクス、クリンダマイシン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート及びモルヒネなどがあった。試験登録前に静脈性高血圧の既往はなかった。試験登録前それぞれ 9 箇月（[redacted] 年 [redacted] 月）及び 12 箇月（[redacted] 年 [redacted] 月）に診断された左下肢深部静脈血栓症及び肺塞栓症のため、#前年 6 月 15 日よりワルファリン 2.5 mg/ 日による抗凝固療法を開始した。被験者はまた、追跡調査に対するコンプライアンスを遵守しておらず、追跡調査の実施が不可能であったため、（ワルファリン投与を受けた）病院を退院した。

[redacted] 年 5 月 6 日 15:41、上部消化管出血に対して食道胃十二指腸内視鏡検査を実施する際に、治療域を超える PT-INR 値の是正のため、BE1116（ロット番号[redacted]）4090 IU を投与した。15:58 に投与を完了した。登録時の PT-INR はアルコール乱用下で 17 であり、ワルファリンは登録時に中止された。再出血、コンプライアンス上の問題及びアルコール乱用の危険性があったため、治療チームは更なるワルファリン投与を行わないこととし、#同年 5 月 8 日、被験者は退院した。#同年 5 月 10 日（Day 5）7:00、被験者は「静脈性高血圧」を発現し、#同年 5 月 17 日 20:56（Day 12［投与終了から発現までの 12 日間、初日を含む］）、重篤と判断された（入

院又は入院期間の延長が必要となるもの)。本事象発現時、抗凝固療法を受けていなかった。本事象発現時、PT-INR は 0.98 であり、aPTT は 29 であった。#同年 5 月 10 日、被験者は左足関節及び左足部腫脹、疼痛、変色を訴え、救急外来を再受診した。左足関節及び左足部の X 線検査の結果、びまん性の軟部組織腫脹が認められた。静脈及び動脈血栓症の両方に関して精密検査を実施した。静脈検査（デュプレックス検査）により、慢性の非閉塞性深部静脈血栓症（左総大腿静脈に慢性血栓）が認められ、動脈検査（ドップラー法による足関節／上腕血圧比の測定）の結果は正常であった（安静時に重大な動脈疾患所見はみられなかった)。CK は 106 であった。同日、被験者は更なる治療を受けることなく、救急外来より退院した。退院時、被験者
はコンプライアンスを遵守していなかったため、ワルファリン投与を中止した。#同年 5 月 12 日、追跡調査のため来院したところ、症状は回復していた。作業診断は、被験者の忍容性が更に得られるのであれば生涯抗凝固療法を必要とする左下肢静脈性高血圧とされた。治験責任医師は、被験者の静脈性高血圧が慢性であるのかどうかは判断に至らなかったと報告した。急性の血栓症は認められなかった。治験薬の投与開始前に直接下肢のドップラー検査は実施しなかった。登録前に最後に実施した下肢のドップラー検査は、他院にて 10～11 箇月前に行い、その結果、急性の深部静脈血栓症が認められた。治験責任医師は、深部静脈血栓症は慢性状態にあると判断した。被験者は、若干の下肢痛が続いているものの、「静脈性高血圧」より軽快していると判断された。症状緩和のため、左足に圧迫靴下を履くことを必要とした。#同年 5 月 16 日（Day 11）12:00、「左足指の微小血栓症」を発現し、#同年 5 月 17 日 20:56（Day 12［投与終了から発現までの 12 日間、初日を含む］)、重篤と判断された（入院又は入院期間の延長が必要となるもの、及び静脈性高血圧の医学的に重要なもの)。本事象発現時、抗凝固療法を受けていなかった。#同年 5 月 16 日、2 日間続いた左足の腫脹悪化のため、救急外来を再受診した。左足指は青みがかった変色を呈しており、被験者は、これまでは両足に変色が及んでいたが、現在は足指のみであると述べた。左足指に多少の虚血を認めたが、軽快していると報告した。血便、浮動性めまい又は疲労の悪化は否定した。被験者はまた、動悸の後に両足のすね及び内果に若干の痛みを訴えた。被験者は容易に歩行することができ、疼痛に対しアスピリンを服用していた。#同年 5 月 16 日 12:42、PT-INR は 1.00、aPTT は 31、プロトロンビン時間は 13.1であった。左足関節、脛骨及び腓骨の X 線再検査の結果、びまん性の軟部組織腫脹が認められたが、皮下気腫又は急性の骨異常はみられなかった。大動脈腸骨動脈領域の CT 血管造影の結果、急性肺塞栓症又は血栓症陰性であり、肉眼では血管系の障害は認められなかった。デュプレックス（ドップラー超音波）検査の結果は、#同年 5 月 10 日に実施した検査結果（慢性の非閉塞性深部静脈血栓症）と変化なかった。ドップラー法により足関節／上腕血圧比を評価したところ、右足指は正常、左第 2、3 及び 5 足指の波形は低下しており、第 2 足指の波形低下が最も著しかった（足指上腕指数より、第 2、3 及び 5 足指の血流が停滞していたことが判明したが、第 2 足指が最も停滞していた)。血管専門医により、#同年 5 月 16 日 12:00 に左足指の微小血栓症と確定診断された。血管チームは、血管への介入的処置は必要ないと判断した。血流の停滞は、血栓後症候群、浮腫及び圧迫に伴う微小血栓症によるものと判断された。チームは、

当初アスピリン 325 mg を推奨したが、後にワルファリンで十分であることを確認した。チームは、その他の治療、精密検査又は処置を推奨しなかった。被験者は、圧迫靴下を履くこと及び血管クリニックで追跡調査を受けることが求められた。被験者はまた、血液専門医の診察を受け、コンプライアンスの懸念があるものの、生涯ワルファリン投与が必要であると判断された。#同年 5 月 17 日 20:56、入院中のワルファリン療法の開始を目的とし、血液病棟に再入院した。治験薬の投与を開始してから、被験者の血小板数は 317 に増加した。#同年 5 月 17 日21:25 よりフォンダパリヌクス 7.5 mg/日の皮下投与を開始し（退院後 12 日間継続した）、下肢の挙上及び圧迫靴下による治療を受けた。#同年 5 月 18 日、ワルファリン 5 mg の投与を再開した。#同年 5 月 18 日の血液検査結果では、ヘモグロビン 13.2（低値）、MCV 111（高値）、血小板 290 及び WBC 数 8.6 であり、血液塗抹標本より多染性及び大赤血球症が認められた。#同年 5 月 19 日 7:09、WBC 数は正常（9.1）であったが、ヘモグロビン及び赤血球数は低かった（それぞれ 13.5 及び 3.69、基準値は明記されず）。9:36、PT-INR は 1.01 であり、プロトロンビン時間は #同年であった。血小板数は 297 であり、ヘパリン起因性血小板減少症は発現しなかった。#同年 5 月 19 日、被験者は退院し、退院時診断は「左足指の微小血栓症」及び「安定した特発性深部静脈血栓症」であった。初回報告時、被験者の足指の変色及び温度変化は継続していた。被験者は、アルコール消費の評価のため #同年 5 月 26 日の来院予約をして退院した。#同年 6 月 7 日、追跡調査のため血管クリニックを受診した。被験者はワルファリンクリニックを定期的に受診し、5 mg の週 4 日投与及び 2.5 mg の週 3 日投与の投与レジメンにてワルファリン投与を受けていた。被験者の最終測定時の PT-INR は 2.5 と報告された。左足部及び足関節の色は正常に戻ったが、被験者は、以前よりは軽減したが、左ふくらはぎ及び大腿部に未だにわずかな腫脹感を覚えると報告した。検査時、足部及び足関節の変色は認められなかった。疼痛はわずかであり、腫脹及び足指の変色は著しく軽減していた。#同年 6 月 7 日 13:31、圧迫靴下による生涯にわたる治療が必要であるため、「左足指の微小血栓症」より後遺症を残して回復したと判断された。「静脈性高血圧」は安定と判断され、未回復であった。被験者はまた、血栓後症候群に対し、ワルファリンによる保存的治療の継続を必要とした。

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「関連あるかもしれない」、治験手順と「関連なし」と判断した。

治験責任医師は以下のように述べた：

「静脈性高血圧」については、ワルファリン及び治験薬の両方と一時的に関連があるという複雑な状況であった。ワルファリンの中止に起因するというより確かな生理学的根拠がある一方で、治験薬との関連性を確実には否定できなかった。

「左足指の微小血栓症」については、治療チームは、血栓塞栓症の所見はこれまで認められなかったことから静脈うっ血に起因する可能性があると判断した一方で、治験薬との関連性を確実には否定できなかった。

治験責任医師は、他の原因として以下のように述べた：

「静脈性高血圧」の原因は基礎疾患－急性血栓症は認められなかったことから、直近の入院時から安静にしており、試験登録時からワルファリン治療を中止していたことが、慢性の下肢静脈性高血圧に起因する症状を増悪させた可能性がより高いと考えられた。

「左足指の微小血栓症」の原因は基礎疾患－治療チームは、動脈の微小血栓症は、動脈の血栓塞栓症によるものではなく、下肢の静脈性高血圧及び血管うっ血が原因であると判断した。

治験依頼者のコメント：

医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と評価し、記載不要とした。

SAB

重篤な有害事象: 静脈性高血圧、左足指の微小血栓症

Primary reviewer: Dr. [redacted]

5[redacted]歳男性は、胃腸出血を呈し、本試験に組み入れられた。被験者は、下肢深部静脈血栓症及び肺塞栓症の既往歴を有し抗凝固薬を投与された。既往歴は、左側下肢の深部静脈血栓症（[redacted]年[redacted]月）、肺塞栓症（[redacted]年[redacted]月）、貧血、タバコ、及び飲酒であった。

[redacted]年5月6日15:41、被験者は、上部消化管出血を評価する食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）に備え、治療域を超えるPT-INR-17の是正のため治験薬を投与された。5月8日、被験者は退院しワルファリンの投与は継続した。

#同年5月10日7：00、被験者は救急外来に来院し、「静脈高血圧」と診断された。この時点でPT-INRは0.98、プロトロンビン時間（PTT）は29であった。同日後刻、被験者は、左足首及び左足に腫脹、疼痛、及び変色が認められたためERを再受診した。X線検査によりびまん性の軟部組織腫脹が認められた。静脈検査（デュプレックス検査）において慢性非閉塞性深部静脈血栓症が認められ、動脈（足首/上腕のドップラー）検査は正常であった。クレアチニン・キナーゼは106であった。他の治療は実施しなかった。5月12日、症状は回復した。5月16日（治験薬投与11日後）、被験者は足左下肢腫脹、及び足指変色が認められたため救急外来を再受診した。足首脛骨及び腓骨のX線再検査により、皮下気腫又は骨性異常を伴わない軟部組織腫脹が認められた。反復ドップラー検査の結果、5月10日から変化は認められなかった。大動脈及び腸骨システムのCT動脈造影で、肺塞栓症については陰性であり、肉眼所見での血管障害は認められなかった。PT-INRは1.0、PTは13.1であり、活性化部分プロトロンビン時間（APTT）は31であった。血液病専門医はワルファリンの生涯投与を推奨した。5月17日、被験者は抗凝固薬による治療のため入院した。被験者は、フォンダパリヌクス7.5 mg/日を皮下投与され、足挙上及び加圧ストッキングを装着した。5月18日、ワルファリン5 mg/日の投与を開始した。5月19日、足首/上腕部のドップラー検査により左側に第2、3、及び5足指の波形は低下が認められたが、右側は正常であった。血管チームは、左側の血流が緩慢であるのは血栓後症候群、浮腫、及び圧迫に続く微小血栓症によるものであると判断した。追加の検査又は

治療は推奨されなかった。被験者退院し、退院時診断は「左足指の微小血栓症」及び「安定した特発性深部静脈血栓」であった。6 月 7 日、血管外来の追跡調査において、最近の PT-INR は 2.5 であり、左足及び左足首は正常な色であることが報告された。左足指の微小血栓症は、加圧ストッキングの装着による後遺症を伴ったが「回復」と判断され、静脈性高血圧は「安定及び進行中」と判断された。

安全性検討委員会（SAB）の見解：本症例は血栓事象の評価のため SAB に報告された。5[redacted]歳男性被験者は、胃腸出血に対し本試験に組み入れられた。静脈高血圧及び微小血栓症の双方は同一の過程により形成されたと考えられたため 1 件の事象と判断された。

SAB は、本症例は微小血栓症と合致しているが微小血栓症ではないと判断した。初回下肢腫脹は、静脈高血圧と診断され、治験薬投与 4 日後に認められた。デュプレックス検査において慢性非閉塞性深部静脈血栓症が認められたが、動脈検査（足首/上腕のドップラー）は正常であった。治験薬投与後 11 日（Day12）、被験者の左足指に青色変色が認められ左足指微小血管血栓症と診断された。本件については、足首/上腕部のドップラー検査により右の第 2、3、及び 5 足指の波形が消失しており、これは特に第 2 足指において顕著に認められた。いずれの検査時点も被験者の PT-INR は治療レベルではなかった。心臓などの塞栓源については評価されなかった。

これらの事象の別の原因は、ワルファリン投与中の紫趾症候群、コレステロール塞栓、又は心源性塞栓により説明される。このため、本事象の分類は困難であるが、遠位下肢の静脈疾患と合致していることは明らかであり、また事象発現の時期より治験薬と関連あるかもしれないと判断された。

2.7.6.11.2.5　被験者 013306

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]025340）：貧血の悪化（PT：貧血）

9[redacted]歳女性（体重 61.4 kg、身長 175.3 cm）は、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者を対象とし、VKA 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 3003 試験（多施設、非盲検、無作為化第 III 相臨床試験）（初回報告書受領日：[redacted]年 7 月 1 日）に登録された。既往歴には、貧血、心房細動／粗動、肺塞栓症、うっ血性心疾患（[redacted]年[redacted]月[redacted]日の退院要約による）、冠動脈疾患、冠動脈バイパス移植（[redacted]年）、ペースメーカー（[redacted]年）、軽度の大動脈狭窄、肥大型心筋症、骨減少症、乳房切除を伴う乳癌（[redacted]年）、子宮摘出、認知症、血小板減少症及び低カリウム血症があった。直近の既往歴には、大腿骨右近位骨幹部骨折が含まれた。併用薬には、セフトリアキソン、リバスチグミン酒石酸塩、ソタロール、炭酸カルシウム・ビタミン D、ファモチジン、葉酸、鉄多糖類、マグネシウム、メマンチン、マルチビタミン、アセトアミノフェン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、hydrocodone bitartrate・acetaminophen、オランザピンなどがあった。被験者は、心房細動に対し、ワルファリン（用量、投与開始日及び中止日不明）

による抗凝固療法を受けたことがあった。治験薬の投与後、#同年 5 月28 日～6 月29 日までワルファリン4.5 mg を1 日1 回QD 経口投与し、エノキサパリンナトリウム30 mg を、#同年5 月28 日～30 日までは12 時間ごとに、#同年5 月31 日～6 月1 日まではQD 皮下投与した。

#同年5 月 26 日18:08、広範囲にわたる整形外科手術（右大腿骨転子下骨折に対する髄内釘固定を#同年5 月27 日に実施）のため、 E1116（ロット番号[redacted]）1477 IU をIV 投与した。18:15 に投与を完了した。#同年5 月26 日にビタミンK 2 mg を経口投与し、#同年5月28 日にPRBC 2 単位を、#同年 5 月30 日に PRBC1 単位を輸血した。登録時のPT-INR は未提供であった。

#同年6 月 29 日13:10（Day 35［投与終了から発現までの35 日間、初日を含む］）、「貧血の悪化」を発現し、同日重篤と判断された（入院が必要となるもの）。本事象発現時、被験者は抗凝固療法を受けていたが、#同年6 月29 日、入院時の被験者の状態より中止となった。#同年6 月29 日14:00、PT-INR は21.88 であった（#同年6 月28 日には6.1 であった）。注目すべきは、#同年6 月29 日（Day 35［投与終了から発現までの35 日間、初日を含む］）、同時に被験者は重篤な有害事象である「尿路感染」を発現し、入院期間の延長となった（WAVES number：20[redacted]027303）。#同年6 月29 日13:10、被験者は救急隊により搬送され、ヘモグロビン低値（7.1 g/dL、基準値：12.0～16.0 g/dL）のため入院となった。バイタルサインは安定していた。2010年6月29 日14:00 に実施した臨床検査結果では、WBC 数11.7 × 10^3/mm^3（高値、基準値：4.5～11.0 × 10^3/mm^3）、ヘモグロビン 7.1 g/dL（低値）及び血小板 265 × 10^3/mm^3（基準値：150～450 × 10^3/mm^3）であった。＃同年6 月29 日に血漿2 単位及びPRBC 2 単位の輸血を含む治療を行い、#同年6 月30 日に追加のPRBC 1 単位の輸血を行った。被験者は、貧血について評価を受けた。TIBC 及びフェリチンについて評価を行い、被験者は慢性貧血であることが分かった。#同年6 月30 日0:15 に実施した臨床検査の結果、WBC 数7.6 × 10^3/mm^3、ヘモグロビン 6.6 g/L 、血小板191 × 10^3/mm^3、PT-INR 4.70、TIBC 221（低値、基準値：250～450）であった。#同年7 月1 日に実施した再臨床検査の結果、WBC 数6.4 × 10^3/mm^3、ヘモグロビン9.8 g/dL（低値）、血小板193 × 10^3/mm^3 及びPT-INR 2.18 であった。#同年7 月2 日19:14 に行われた臨床検査では、ヘモグロビン11.1 g/dL（低値）であった。#同年7 月3 日7:15、WBC 数 8.3 × 10^3/mm^3（正常値）、ヘモグロビン 13.0 g/dL（正常値）、#同年ヘマトクリット 39.8%（正常値）であり、「貧血の悪化」は回復したと判断された。#同年7月4日6:15の臨床検査の結果、ヘモグロビン10.8 g/dL（低値）であった。#同年7 月8 日、「尿路感染」は回復したと判断され、同日介護施設に退院した。PT-INR は2.69 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」、治験手順と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の慢性貧血を報告した。

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

重篤な有害事象 2（WAVES number：20[redacted]027303）：尿路感染

9[redacted] 歳女性（体重 61.4 kg、身長 175.3 cm）は、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者を対象とし、VKA 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 3003 試験（多施設、非盲検、無作為化第 III 相臨床試験）（初回報告書受領日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に登録された。既往歴には、貧血、心房細動／粗動、肺塞栓症、うっ血性心疾患（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の退院要約による）、冠動脈疾患、冠動脈バイパス移植（[redacted] 年）、ペースメーカー（[redacted] 年）、軽度の大動脈狭窄、肥大型心筋症、骨減少症、乳房切除を伴う乳癌（[redacted] 年）、子宮摘出、認知症、血小板減少症及び低カリウム血症があった。直近の既往歴には、大腿骨右近位骨幹部骨折が含まれた。併用薬には、セフトリアキソン、リバスチグミン酒石酸塩、ソタロール、炭酸カルシウム・ビタミン D、ファモチジン、葉酸、鉄多糖類、マグネシウム、メマンチン、マルチビタミン、アセトアミノフェン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、hydrocodone bitartrate・acetaminophen、オランザピンなどがあった。被験者は、心房細動に対し、ワルファリン（用量、投与開始日及び中止日不明）による抗凝固療法を受けたことがあった。治験薬の投与後、#同年 5 月 28 日～6 月 29 日までワルファリン 4.5 mg を QD 経口投与し、エノキサパリンナトリウム 30 mg を、#同年 5 月 28 日～30 日までは 12 時間ごとに、#同年 5 月 31 日～6 月 1 日までは QD 皮下投与した。

#同年5 月 26 日18:08、広範囲にわたる整形外科手術（右大腿骨転子下骨折に対する髄内釘固定を #同年 5 月 27 日に実施）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）1477 IU を IV 投与した。18:15 に投与を完了した。#同年5 月26 日にビタミンK 2 mg を経口投与し、#同年5 月28 日にPRBC 2 単位を、#同年 5 月30 日に PRBC1 単位を輸血した。登録時のPT-INR は未提供であった。

#同年 6 月 29 日 13:10（Day 35［投与終了から発現までの 35 日間、初日を含む］）、重篤な有害事象である「貧血の悪化」（WAVES number：2010025340）を発現し、入院となった。「貧血の悪化」は未回復であった。#同年 6 月 29 日、Day 35（投与終了から発現までの 35 日間、初日を含む）、被験者は「尿路感染」を発現し、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、被験者は抗凝固療法を受けていたが、#同年 6 月 29 日、入院時の被験者の状態より中止となった。#同年 6 月 29 日 14:00、PT-INR は 21.88 であった（#同年 6月28 日には 6.1 であった）。#同年 6 月 29 日 13:10、被験者は救急隊により搬送され、ヘモグロビン低値（7.1 g/dL、基準値：12.0～16.0 g/dL）のため入院となった。バイタルサインは安定していた。#同年 6 月 29 日 14:00 に実施した臨床検査結果では、WBC 数 11.7 × 10^3/mm^3（高値、基準値：4.5～11.0 × 10^3/mm^3）、ヘモグロビン 7.1 g/dL（低値）及び血小板 265 × 10^3/mm^3（基準値：150～450 × 10^3/mm^3）であった。#同年 6 月 29 日に血漿 2 単位及び PRBC 2 単位の輸血を含む治療を行い、#同年 6 月 30 日に追加の PRBC 1 単位の輸血を行った。被験者は、

貧血について評価を受けた。TIBC 及びフェリチンについて評価を行い、被験者は慢性貧血であることが分かった。入院時の精神状態変化は、尿路感染によるものと判断された。尿培養検査結果が出るまでセフトリアキソン投与を行った。尿培養検査の結果、基質拡張型 β-ラクタマーゼが認められた。メロペネム 7 日間の IV 投与に切り替えられた。介護施設では、メロペネムの IV 投与が不可能であるため、入院を継続した。被験者には認知症の既往があった。入院翌日に精神状態は改善し、入院中ベースラインレベルで安定していた。#同年 6 月 30 日 0:15 に実施した臨床検査の結果、WBC 数 7.6 × 10^3/mm^3、ヘモグロビン 6.6 g/dL、血小板 191 × 10^3/mm^3、PT-INR 4.70、TIBC 221（低値、基準値：250～450）であった。#同年 7 月 1 日に実施した再臨床検査の結果、WBC 数 6.4 × 10^3/mm^3、ヘモグロビン 9.8 g/dL（低値）、血小板 193 及び PT-INR 2.18 であった。#同年 7 月 2 日 19:14 に行われた臨床検査では、ヘモグロビン 11.1 g/dL（低値）であった。＃同年7 月 3 日 7:15、WBC 数 8.3 × 10^3/mm^3（正常値）、ヘモグロビン 13.0 g/dL（正常値）、ヘマトクリット 39.8%（正常値）であり、「貧血の悪化」は回復したと判断された。#同年 7 月 4 日 6:15 の臨床検査の結果、ヘモグロビン 10.8 g/dL（低値）であった。#同年 7 月 8 日、「尿路感染」は回復したと判断され、同日介護施設に退院した。PT-INR は 2.69 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」、治験手順と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患のフォーリーカテーテル留置を報告した。

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」と評価し、記載不要とした。

2.7.6.11.2.6　被験者 029302

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]022151）：呼吸不全

8[redacted] 歳男性（体重 100 kg、身長 177.8 cm）は、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者を対象とし、VKA 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 3003 試験（多施設、非盲検、無作為化第 III 相臨床試験）（初回報告書受領日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に登録された。既往歴には、冠動脈疾患（[redacted] 年）、一過性脳虚血発作（[redacted] 年）、心筋梗塞（[redacted] 年）、冠動脈バイパス移植（[redacted] 年）、高血圧（[redacted] 年）、心房細動（[redacted] 年）、腹部大動脈瘤修復（[redacted] 年）、胃腸出血（[redacted] 年）、裂孔ヘルニア（[redacted] 年）、消化性潰瘍疾患（[redacted] 年）及び骨関節炎（発症日不明）があった。本事象発現時、被験者は左脇腹に銃創（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、左第 7 肋骨骨折（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、少量の左血胸（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、左側腹部痛（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、グルコース増加（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、胆石（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、単径ヘルニア（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び憩室症（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を併発していた。併用薬には、エソメプラゾール（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日）、セフェピム（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（[redacted]

年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、インスリン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）、センナ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日）、非経口栄養（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日）、アミオダロン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日）、フェンタニル（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日）及びアセトアミノフェン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）などがあった。慢性心房細動（#治験前12年に診断）に対し、＃12年前よりワルファリン5 mg 週 5 日及び 7.5 mg 週 2 日投与による抗凝固療法を開始し、#治験同年 2 月 17日に中止した。

#同年2 月 17 日14:47、その他の外科手術（銃創に対する左胸腔へのチューブ挿入及び診断的腹腔鏡検査）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）2500 IU をIV 投与した。14:59 に投与を完了した。#同年 2 月 17 日にビタミンK 3 mg を、#同年2 月20 日にビタミンK 5 mg をIV 投与した。#同年2 月17 日に PRBC 1160 mL を、#同年2 月20 日にPRBC 580 mL を輸血した。#同年 2月17日に血漿544 mL を輸血した。試験登録時のPT-INR は未提供であった。

#同年2 月 17 日、被験者が左胸部へ銃創を受けた後、試験に登録した。手術室において挿管し その後左胸腔へチューブを挿入し、診断的腹腔鏡検査を行った（#同年2 月17 日）。#同年2 月 20 日、気管支肺胞洗浄液を培養した結果、ミラビリス変形菌が少数認められ、口腔咽頭内細菌叢と一致して増殖はわずかであった。#同年 2 月 20 日に実施した胸部 CT 検査の結果、左肺下葉の気管支が確認されず、恐らく粘液栓又は血液による閉塞に伴う左肺下葉の完全無気肺、左肺に環状及び少量の胸水貯留、右肺に新たに少量の胸水貯留、並びに舌区無気肺及び肺炎を認めた。#同年2 月 23 日11:30（Day 7［投与終了から発現までの7 日間、初日を含む］）、被験者は「呼吸不全」を発現し、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、抗凝固療法を受けていなかった。本事象発現後、ワルファリン2.5～10 mg/日及びエノキサパリン100 mg BID を断続的に投与した。#同年 2 月23 日10:30、抜管し、酸素マスクを装着したが、大量の血性分泌物を認めた。その後、呼吸不全を起こし、同日（11:30）、再挿管した。#同年 2 月 23 日に実施した胸部 X 線検査の結果、両肺胸水及び両下肺野及び中肺野融合影の前回検査時からの悪化、並びに心拡大を認め、心嚢液貯留の可能性があると判断された。#同年 2 月 23 日に実施した臨床検査の結果、ヘモグロビン 9.1、血小板 165 及び WBC数 7.8 であった。#同年2月 26 日、経皮的気管切開を行い、40%加湿酸素の投与を行った。被験者は少量～中程度の量の赤褐色の痰が続いていた。Etomidate、デキサメタゾン、硫酸マグネシウム、アセチルシステイン、フロセミド、albuterol・ipratropium、ミダゾラム、フェンタニル及びパンクロニウムなどの投与を行った。更に、再挿管、吸引及び薬剤などによる治療を行った。#同年3 月5 日、血漿693 mL をIV 投与した#同年3月9日～#同年3月10日にワルファリン10 mg/日を経口投与し、#同年3 月11 日以降は5 mg/日の経口投与に減量した。被験者はまた、人工呼吸器関連肺炎の治療を受けた。治験責任医師は、人工呼吸器関連肺炎は、重篤な有害事象の報告基準を満たさないと判断した。#同年3 月11 日に実施した胸部X 線検査の結果、心拡大、胸水層と考えられる両肺底部の不明瞭な陰影、肺底部に無気肺の可能性、上肺野は鮮明、奇静脈葉間裂を認めた。#同年 3 月15 日、気管切開チューブを抜去した。#同年3 月17 日、患者は本事象より回復したと判断され、リハビリテーション施設に退院した。退

院時診断に、左肺挫傷、左肺裂傷及び貧血も含まれた。治験責任医師は、被験者に更なる呼吸器併発症はなく、室内気で呼吸していると報告した。

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」と評価し、治験手順との関連性に関する評価は報告しなかった。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の左肺血胸、並びに他の冠動脈疾患、心房細動及び人工呼吸器関連肺炎を報告した。

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

2.7.6.11.2.7　被験者 030302

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]020780）：急性虚血性発作（PT：虚血性脳卒中）

6[redacted] 歳男性（体重 75 kg、身長 173 cm）は、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者を対象とし、VKA 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 3003 試験（多施設、非盲検、無作為化第 III 相臨床試験）（初回報告書受領日：[redacted] 年 9 月 16 日）に登録された。既往歴には、浮動性めまい、息切れ、コレステロール高値、僧帽弁置換、心室性頻脈、植込み型自動心臓除細動器、左腕深部静脈血栓症、排尿回数減少、内頚動脈蛇行、心筋症、心房粗動、うっ血性心不全、高血圧及び週 1 箱のタバコ使用があった。更に直近の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日には、頚部痛、頚部筋痙縮、失神（3 回）、転倒／失神、悪心、嘔吐、便秘、左手及び指の間欠的なピリピリ感、血液量減少症、暗色尿及び急性腎不全が報告された。併用薬には、リシノプリル、メトプロロール、セファレキシン、cyclobenzaprine、hydrocodone、クロトリマゾール及びイブプロフェンなどがあった。心房細動（診断日不明）に対し、ワルファリン 4 mg/日による抗凝固療法を開始し（日付不明）、#同年 9 月 14 日に中止した。#同年 9 月 15 日、本試験の登録前に、心房細動に対し、選択的心臓アブレーションが予定され、入院した。入院時の診断は失神であった。救急外来は、過去 24 時間以内に失神を 3 回発現したと報告した。被験者は、失神を起こす直前に頭部ふらふら感及び左手及び指にピリピリ感を認めた。悪心及び嘔吐、並びに多少の発汗及び息切れも伴っていたと報告した。失神の明確な原因は報告されなかったが、直近の既往症である悪心、嘔吐及び息切れ、血液量減少症又はインドメタシン誘発性急性腎不全などが考えられる要因とされた。全身の（系統的）診察により、朝方のショック様の感覚は心血管性、失神は神経学的なものと考えられた。14:56 におけるベースラインのバイタルは、血圧 108/66、脈拍 65、呼吸数 16 であった。入院時の血圧は 94/60、心拍数は 63 であった。

#同年 9 月 15 日 15:17、侵襲性の診断的処置（心臓アブレーション）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）3750 IU を IV 投与した。16:05 に投与を完了した。[redacted] 年 9 月 15 日にビタ

ミンK 10 mg をIV投与した。#同年9月15日11:30のPT-INRは10.0、14:35には2.7であった。

#同年9月15日16:45（Day 1［投与終了から発現まで40分］）、被験者は「急性虚血性発作」を発現し、同日重篤と判断された（入院又は入院期間の延長が必要となるもの）。本事象発現時、被験者は抗凝固療法を受けていなかった（ワルファリンの最終投与日は#同年9月14日）。#同年9月15日、PT-INRは16:00に12.8超、18:05には1.0（正常値）であった。#同年9月15日の血小板数は、11:30に81.9に増加し、16:00に100.0超、18:05に13.7（正常値）であった。治験薬の最終投与後40分、被験者は右顔面に「違和感」を覚え、右顔面麻痺及び不明瞭発語を認めたと報告された。神経科医の診察によると、失神寸前の感覚、喚語困難及び多少の錯乱もあった。このエピソードの間、胸痛、しびれ感、ピリピリ感又は脱力は認めなかった。構語障害の既往も否定した。#同年9月15日に入手した神経科医の診察結果では、虚血性の脳血管系事象は報告されなかったが、代謝異常／脳症の可能性があった。クレアチニン及びBUNが増加し、まず急性腎不全が疑われた。本事象発現前の#同年9月10日、クレアチニンは1.4 mg/dL（高値、基準値：0.6～1.1 mg/dL）、BUNは25 mg/dL（高値、基準値：9～23 mg/dL）であった。#同年9月15日11:30、クレアチニンは3.4 mg/dL（高値）、BUNは88 mg/dL（高値）、18:05にはそれぞれ2.7 mg/dL（高値）及び78 mg/dL（高値）であった。#同年9月16日4:24、クレアチニンは2.0 mg/dL（高値）、BUNは72 mg/dL（高値）であり、#同年9月17日1:50にはそれぞれ1.2 mg/dL（高値）及び38 mg/dL（高値）であった。他の臨床検査結果として、トロポニンIウルトラによる測定値が#同年9月15日11:30及び18:05に0.1 ng/mL（基準値：0.00～0.76 ng/mL）、#同年9月16日4:24に0.13 ng/mLであった。#同年9月15日17:35（本事象発現直後）、頭部CT検査の結果は陰性であった。CT灌流画像より、左前頭弁蓋部に平均通過時間が増加した局所小領域が認められたが、相対脳血流量及び相対脳血液量は維持されていた。頭部及び頚部CT血管造影の結果、有意狭窄又は異常は認められなかった。本事象に対して行われた治療はなかった。#同年9月15日、塩化カリウムの経口投与及び生理食塩水のIV投与を行った。全ての症状は、発現後2時間以内に回復した。退院要約には、明らかな後遺症はなかったと報告された。#同年9月15日18:00に本事象は回復したと判断された。#同年9月15日、アブレーション手術の中止に続き、被験者は試験を中止した。その後の報告において、被験者は#同年9月15日23:42及び#同年9月16日に心室性頻脈も発現していたことが報告された。被験者が#同年9月15日に心室性頻脈に対して無症状であったかどうかは不明だが、#同年9月16日は無症状であった。更に、#同年9月16日に完了した診断検査のうち、脳波検査で軽度の非特異的脳症と考えられる所見が認められた。てんかん様の異常はみられなかった。#同年9月16日に実施した頭部CT検査の結果、隣接する皮質溝のわずかな消失を伴う左前頭弁蓋部における灰白質及び白質のわずかな限局性境界消失が判明し、左中大脳動脈皮質枝領域に急性虚血性発作の可能性が示唆された。#同年9月16日、ヘパリン588単位/hをIV投与し、#同年9月17日～#同年9月21日はヘパリン738単位/hをIV投与した。#同年9月16日～#同年 9月18日にワルファリン5 mgの経口投与を、#同年9月16

日にエノキサパリン 60 mg の皮下投与を行い、シンバスタチンの投与も行った。更に、#同年 9 月 17 日、神経科医は左前頭部の梗塞を疑った。磁気共鳴画像検査は実施しなかった。#同年 9 月 22 日、追加の神経科医の診察では、多数の血管危険因子存在下での左前頭部／島部の小規模な脳卒中が疑われた。#同年 9 月 21 日、被験者は退院した。

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「おそらく関連あり」、治験手順と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として基礎疾患の急性腎不全を報告した。

治験依頼者のコメント：

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

被験者は多数の血管危険因子（高血圧、心筋症、心房粗動、うっ血性心不全及び深部静脈血栓症）を有しており、本事象発現時、血液凝固抑制が不十分の状態であった。本事象と BE1116 の投与との間に密接な時間的関連性があったことから、投与と「急性虚血性発作」との関連性は除外できない。

SAB

重篤な有害事象: 急性虚血性発作

Primary reviewer: Dr.[redacted]

[redacted] 年 9 月 15 日、6[redacted] 歳の男性被験者が、心臓アブレーションの「侵襲的診断処置」のために PT-INR 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。被験者は心房細動に対して抗凝固薬の投与を受けていた。既往歴は、高血圧、高脂質、僧帽弁置換（[redacted] 年）、心室性頻脈の既往歴、植え込み型自動除細動器（[redacted] 年）、心筋症及びうっ血性心不全、心房細動、並びに左腕深部静脈血栓症（[redacted] 年）であった。

#同年 9 月 14 日、被験者はワルファリンを中止した。#同年 9 月 15 日、被験者は失神（前24 時間以内に 3 回）のため入院した。患者は左手のしびれ感、もうろう状態、嘔気・嘔吐を生じた。また、息切れ及び発汗が認められた。被験者の入院時のバイタルサインは、血圧　108/66、脈拍 65、呼吸数 16、及び血圧再検で 94/60 であった。11:30、血中尿素窒素（BUN）/クレアチニン（Cr）は 88/3.4 であった。13:30 ビタミン K を投与され、15:17 治験薬を投与された。

16:45、右顔面麻痺及び不明瞭発語が認められた。神経科医は、失神寸前状態、喚語困難及び錯乱と診断した。所見において、本事象は、血液量減少症、又は急性腎不全などの代謝に起因する可能性があると判断された。治験責任医師は、本事象は急性虚血発作であると報告した。17:35、頭部 CT は陰性であった。CT 灌流画像において、左前頭弁蓋部で平均通過時間が増加した局所小領域が認められたが、脳血流量及び脳血液量は維持されていた。CT 血管造影では有意狭窄又は異常は認められなかった。18:00、発作は治癒したと判断され、すべての症状は回復した。23:42、本被験者は心室性頻脈を発現した。本被験者は、心臓アブレーションの中止に

続き本試験を中止した。#同年９月 16 日、BUN/Cr は 72/2.0 に低下した。脳波検査（EEG）において、軽度脳症に合致する所見が認められた。頭部 CT で、隣接する皮質溝のわずかな消失を伴う左前頭弁蓋部の灰質及び白質のわずかな限局的境界消失が判明し、左中大脳動脈（MCA）皮質枝領域に急性虚血性発作の可能性が示唆された。本被験者は、２回目の心室性頻脈（無症候性）を発現した。ヘパリン、エノキサパリン、及びワルファリンの投与を開始した。#同年09月17 日、BUN/Cr はさらに 38/1.2 まで低下した。神経科医は、多数の血管危険因子存在下での左前頭部の梗塞であると診断した。#同年９月 21 日、被験者は退院し、転帰は後遺症及び神経障害なしであった。

安全性検討委員会（SAB）の見解：本症例は血栓塞栓症の評価のため SAB に報告された。本被験者は 64 歳 [redacted] 男性で、うっ血性心疾患、僧房弁置換、及び心房細動を含む複数の心疾患の危険性及び既存の心疾患を有し、#同年９月 14 日にワルファリンを中止し、#同年９月 15 日からビタミン K 及び治験薬の投与を開始した。

#同年９月 14 日、治験薬投与前、被験者は失神、左手ピリピリ感、ふらふら感、吐き気、嘔吐、息切れ、及び発汗を発現した。これらの症状が代謝異常、低血圧、又は心室性頻脈を示すものであるかは不明であった。神経科医は、代謝が原因であると考えた。

#同年９月 15 日、治験薬投与 90 分後に、神経学的症状、顔面麻痺、及び不明瞭発語が認められた。初回 CT 及び血管造影（#同年 ９ 月 15 日）において血栓は認められなかったが、#同年9 月 16 日の CT 再検査において「MCA 皮質枝領域沿に急性虚血性疾患の可能性がある皮質溝のわずかな消失」が認められた。神経科医は、複数の血管系の危険因子を背景とする左前頭部の梗塞であると診断した。

SAB は、CT スキャンにおいて異常の客観的エビデンスが認められ、顔面麻痺や不明瞭発語などの局所神経学的事象の臨床症状が認められたため、本症例は血栓塞栓症であると判断した。血栓塞栓症は、虚血性脳血管発作に分類された。

初期症状（失神、左手ピリピリ感、ふらふら感、吐き気、嘔吐、息切れ、及び発汗）は、ワルファリン中止後かつ治験薬投与前に発現しており、CT スキャンの構造的所見とは明らかに関連しておらず、おおむね代謝異常（低血圧 、急性脱水症状、尿毒症、低血圧）によるものであった。本被験者は、これらの代謝異常により二次事象（急性虚血管事象）を発現する危険性が上昇していた可能性があった。このため、血栓塞栓症の高リスクの本被験者に対し、治験薬は有害な凝固作用をもたらす可能性があった。本事象は、症状の発現が治験薬の投与時間に近接していること、また他の事象が急性虚血性発作の起因となりにくいことから、治験薬との関連はおそらくありと評価された。

2.7.6.11.2.8　被験者 031301

重篤な有害事象（3 事象）（WAVES number : 20[redacted]029702）：特発性後腹膜出血、全身性炎症反応症候群、心停止（PT : 後腹膜出血、全身性炎症反応症候群、心停止）

6[redacted] 歳男性（体重 117.7 kg、身長 182.9 cm）は、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者を対象とし、VKA 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 3003 試験（多施設、非盲検、無作為化第 III 相臨床試験）（初回報告書受領日：[redacted] 年 9 月 2 日）に登録された。既往歴には、右肩回旋筋腱板修復、心臓ステント装着、湿性壊疽、菌血症、右足指切断、右第 2 足指切断及び胸痛があった。本事象発現時、糖尿病、高血圧、糖尿病性足部潰瘍、高脂血症、冠動脈疾患、心筋症、末梢性ニューロパチー、甲状腺機能低下症、うっ血性心不全、貧血、白血球増加症、両足紅斑、両足腫脹、肥満、両下肢象皮病及び両足部痛を併発していた。併用薬には、ニコチン酸、リシノプリル、レボチロキシン、一硝酸イソソルビド、ヒドララジン、フロセミド、カルベジロール、シンバスタチン、インスリン、ファモチジン、セフェピム、メトロニダゾール、モルヒネ、アスピリン、オンダンセトロン、norepinephrine bitartrate 及びアルブミンなどがあった。心房細動（#同年 3 月 6 日に診断）に対し、試験開始前（日付不明）よりワルファリン 7.5 mg/日の経口投与による抗凝固療法を開始し、#同年8 月 19 日に中止した。#同年 8 月 19 日、両足の慢性糖尿病性足部潰瘍（右足よりも左足が悪化）、高度のニューロパチー及び軽度の左足背部紅斑のため、蜂巣炎を発現し入院した。被験者は、左胸鎖関節に前の週より疼痛を伴い体調が優れなかった。疼痛は動作時に又は押すと増悪し、硝酸又はアミノサリチル酸による緩和は認められなかった。また、胸痛が 1 週間続いており、自宅にて最高 102 の発熱がみられた。初回検査時、四肢に多数の擦過傷及び斑状出血、心拍数不整、膝までの両下肢に 2 cm の重度圧痕浮腫、足底面に白色潰瘍（2 × 2 cm）2 つを伴う右足関節までの足部紅斑が認められ、中足骨骨頭は露呈し、線維素性滲出液を伴っていた。左足部に紅斑は認められなかったが、足底面の第一中足指節関節下に潰瘍が確認された。初回の臨床検査（#同年 8 月 19 日）の結果、WBC 数（22.9 × 10^3/μL、基準値：4.5～12.0 × 10^3/μL）及び血小板数（637 × 10^3/μL、基準値：150～400 × 10^3/μL）の増加、並びに赤血球数（3.59 × 10^6/μL、基準値：4.6～6.2 × 10^6/μL）、ヘモグロビン（10.1 g/dL、基準値：14.0～18.0 g/dL）及びヘマトクリット（31.3%、基準値：40.0～54.0%）の減少が認められた。プロトロンビン時間 37.2、PT-INR 3.8、トロポニン I 0.00、CK-MB 分画1.1 であった。血液培養検査の結果、黄色ブドウ球菌（2 セット）が陽性であった。全身性敗血症の徴候はなかった（熱はなく、洞性心拍数は、心房細動のため不規則ではあったが頻脈性ではなかった）。PT-INR が 3.8 と上昇したこと及び外科手術が必要であることから、被験者はBE1116 試験への登録のため、評価を受けた。被験者は安定した状態で入院した。

#同年 8 月 20 日 10:56、（全身麻酔下でのギロチン式中足骨横断切断を伴う）左足の糖尿病性足病変に対するデブリードマン（その他の外科手術）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）2500 IU を 510 mL/h で投与した。#同年 8 月 20 日 11:13 に投与を完了した。#同年 8 月 25 日 13:46 及び #同年 8 月 26 日 15:07 にフィトナジオン 10 mg 錠を投与した。試験登録時（#同

年 8 月 20 日 10:45）の PT-INR は 3.8（基準値：1.5 未満）、投与後 30 分には 2.0（治療域：2.0～3.5）、投与後 1 時間には 2.1 であった。治験責任医師は、BE1116 の投与後 PT-INR が適切かつ大幅に是正されたと判断した。外科手術は併発症なく成功した。被験者の処置に対する忍容性は良好で、外科集中治療室にて経過観察を行った。被験者は抑うつ気分を伴う適応障害を発現していると報告されたが、精神科への入院を拒否した。しかし、治験責任医師は、その後の心理検査ではうつ病／適応障害は認められなかったことから問題ないことを確認した。被験者はまた、うつ病／適応障害の既往歴又は正式な診断を受けたことはないと報告された。

#同年 8 月 31 日 16:15（Day 12［投与終了から発現までの12日間、初日を含む］）、被験者は「全身性炎症反応症候群」を発現したと報告された。#同年 9 月 1 日 23:17（Day 13［投与終了から発現までの 13 日間、初日を含む］）、「特発性後腹膜出血」を発現し、23:30 に「心停止」を発現した。これら全ての事象は重篤と判断された（重篤の基準である生命を脅かすもの、入院又は入院期間の延長が必要となるもの）。大量の血液及び血液製剤の輸血にも関わらず、被験者のヘモグロビン及びヘマトクリットは減少し続けた。#同年 8 月 31 日～#同年 9 月 1 日に PRBC 20 単位、#同年 9 月 1 日に血漿 3 単位及び血小板 1 単位を輸血した。被験者は腹痛を新たに発現したが、管腔内消化管出血は認められなかった（鼻胃管からは胆汁のみで、直腸診では鮮血を認めなかった）。BUN／クレアチニン比が上昇していたことから CT 検査が使用できず、昇圧剤を断続的に投与した。被験者は全身性炎症反応症候群と診断され、全身に影響を及ぼす炎症状態にあった。診断は、体温、心拍数、呼吸数及び WBC 数の特定の値に基づいて行われ、被験者は診断基準を満たした。#同年 8 月 31 日 16:00、WBC 数は 30.1、ヘモグロビンは7.5、ヘマトクリットは 24.3 であった。全身性敗血症の所見はみられなかった。#同年 8 月 31 日、カテーテルチップ培養 1 セット、血液培養 2 セット及び尿培養 1 セットの検体を採取した。これらの検体から増殖は認められなかった。大量の輸血が奏効不良でヘモグロビン及びヘマトクリット値が減少したこと、WBC 数が増加したこと、腹痛及び嘔吐が認められたことから、経鼻胃管の挿入を必要とした。当初の計画としては、腹腔内由来の出血について調査するため、診断的腹腔鏡検査を行う予定であった。#同年 9 月 1 日の夜、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少が続き、頻回の輸血が必要であったため手術室に運ばれた。麻酔導入時、徐脈となり、心室細動を伴う心停止が認められたことから、心肺蘇生を約 10 分間（除細動 5 回及びエピネフリン投与 2 回）行った。洞調律及び動脈波が回復し、危篤状態で外科集中治療室に戻された。昇圧剤、ノルエピネフリン及びエピネフリンを投与し、人工呼吸器を装着した。その後、画像下治療の下、腹部及び骨盤血管造影を行い、外側腸骨回旋動脈及び左第 5 腰動脈に対する閉塞術を施行した。この処置により、併発症なく後腹膜出血の治療が成功した。処置に対する忍容性は良好で、直接的併発症は認められなかった。ICU に滞在中、心房細動／心房粗動及び低血圧を多数回発現した。治験責任医師は、被験者には心房細動の既往歴があることから、心房細動は重篤な有害事象の報告基準を満たさないと判断した。治験責任医師はまた、被験者の慢性的な心房細動により心拍数が調節不能となった結果、低血圧を発現したと判断した。心拍数の調節不能は、被験者が出血性ショック／全身性炎症反応症候群を発現した際に心

拍数調節治療が中断されたことに起因した。#同年 9 月 22 日、陰圧創傷閉鎖療法システムの設置による左中足骨横断切断端修復を行うため、手術室に再度戻された。処置は併発症なく成功した。被験者の処置に対する忍容性は良好であった。その後の入院中の経過は良好であった。#同年 9 月 1 日 23:45、被験者は「心停止」より回復し、#同年 9 月 2 日 16:40 に「特発性後腹膜出血」より回復し、#同年 9 月 5 日 1:29 に「全身性炎症反応症候群」より回復した。WBC 数は、#同年 9 月 4 日 2:00 に 13.4、#同年 9 月 5 日 1:29 には 7.9 であった。治験責任医師によると、ワルファリンは再開されなかった。#同年 9 月 27 日、被験者は高度介護施設に移された。退院当日、被験者は平熱で血行動態的に安定しており、経口摂取、自発的な排尿、放屁及び自力での歩行が可能であった。疼痛は良好に管理されていた。切断面は清潔で乾燥しており、無傷であった。

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」、治験手順と「関連なし」と判断した。治験責任医師は、別の原因として以下の通り報告した：
他の有害事象である「特発性後腹膜出血」が「全身性炎症反応症候群」の原因；
併用薬であるエノキサパリンナトリウムが特発性後腹膜出血の原因；
基礎疾患のうっ血性心不全及び他に後腹膜出血に伴う血液量減少症が「心停止」の原因。

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」と評価し、記載不要とした。

2.7.6.11.2.9　被験者 050304

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]031671）：上部消化管出血

7[redacted] 歳女性（体重 119 kg、身長 159 cm）は、緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する患者を対象とし、VKA 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 3003 試験（多施設、非盲検、無作為化第 III 相臨床試験）（初回報告書受領日：[redacted] 年 3 月 19 日）に登録された。

既往歴には、右肩手術、ポリオ及び異形成に対する円錐生検があった。本事象発現時、被験者は高血圧、心房細動、高脂血症、肥満、変形性関節症、側弯症、線維筋痛、悪性貧血、反応性気道疾患、胃食道逆流性疾患、子宮頚管炎、子宮頚管内膜炎、憩室症、拘束性肺疾患、裂孔ヘルニア、バレット食道、慢性静脈機能不全及び頚管狭窄を併発していた。本事象発現時の併用薬には、ランソプラゾール、アテノロール、カプトプリル、ジルチアゼム、フェキソフェナジン、サルメテロール・フルチカゾン、ヒドロクロロチアジド、オキシコドン、パントプラゾール、葉酸含有妊婦用ビタミン剤、センナ、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、セルトラリン、エルゴカルシフェロール、アセトアミノフェン及び hydrocodone・acetaminophen などがあった。心房細動に対し、#8年前11 月 10 日よりワルファリンによる抗凝固療法を開始した。

ワルファリンの用量は週1回PT-INR値により決定した。試験登録1週間前の実際のワルファリンの用量は、日付順に#同年 3 月 8 日に 1.25 mg、 ＃同年 3 月 9 日に 2.5 mg、#同年3月10 日に 2.5 mg、#同年 3 月 11 日に 2.5 mg、#同年 3 月 12 日に 2.5 mg であった。#同年 3 月13日、PT-INR が 3.4 であったため、ワルファリンの投与を中断した。#同年 3 月 13 日以前に肝疾患の既往はなく、肝機能検査異常も認められなかった。

#同年 3 月 5 日、胸やけ及び腹痛の評価のため、地域の家庭医を受診した。オメプラゾールからランソプラゾールの投与に切り替えられた。#同年 3 月 13 日 13:20、被験者は腹痛の追跡調査のため再度地域の家庭医を受診し、入院となった。被験者は、過去 2～3 週間、上腹部痛の背中への放散痛の悪化を認めていた。被験者はランソプラゾールにより腹痛がいくらか緩和したが、前日（#同年 3 月 12 日）は痛みがまだひどかったと報告した。#同年 3 月 13 日に実施した腹部超音波検査では、胆嚢胆泥が少量認められたが、明確な胆石の所見は得られず、膵体及び膵尾は確認されなかった。その他に異常所見は認められなかった。#同年 3 月 14 日、被験者は腹痛、背部痛、悪心及び緑便のため救急治療室を受診した。

#同年 3 月 14 日 22:51、その他の外科手術（腹腔鏡下胆嚢切除）のため、BE1116（ロット番号 [redacted] ）2500 IU を IV 投与した。#同年3 月 14 日 23:21 に投与を完了した。投与速度は 200 mL/h であった。#同年 3 月 14 日にビタミン K 2 mg も経口投与した。#同年 3 月 16 日に腹腔鏡下胆嚢切除を行った。更に、#同年 3 月 15 日に食道胃十二指腸内視鏡検査による生検、並びに内視鏡的逆行性胆道膵管撮影による胆膵管膨大部括約筋切開、乳頭切開及び総胆管結石除去を行った。試験登録時の PT-INR は 3.6（#同年 3 月 14 日 20:10）、治験薬投与後は 1.1（#同年 3 月 15 日 0:13）であった。#同年3月16 日及び #同年3月 17 日、エノキサパリンを投与した。

＃同年 3 月18 日 9:40（Day 5［投与終了から発現までの 5 日間、初日を含む］）、「上部消化管出血」を認め、＃同年 3 月19日 9:24（Day 6）に重篤と判断された（入院期間の延長が必要となるもの）。本事象発現時、被験者は抗凝固療法（エノキサパリン）を受けていた。＃同年3月 19 日6:37、PT-INR は 1.3 であった。

#同年 3 月 18 日 7:16、被験者は「多数の赤褐色便」を認め、軽度のびまん性腹痛を訴えた。腹部の検査の結果、腸音陽性であり、腹部は柔軟であった。被験者は動悸を伴う軽度の圧痛を訴え、腹壁反跳及び防御は認められなかった。消化器専門医は連絡を受けた。被験者の胃及び十二指腸に出血は確認されなかった。食道胃十二指腸内視鏡検査による再評価で少量の胃腸出血が認められたが、これは、直近で抗凝固療法を行った状況下において、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影を行った部位からの少量の毛細血管性出血が原因と考えられた。#同年3月19 日に行った内視鏡的逆行性胆管造影及び露出血管のアルゴンプラズマ凝固を伴う側視十二指腸内視鏡検査の結果、括約筋切開後の出血と考えられる所見及び微小な露出血管が認められた。#同年 3 月 19 日に実施した血液検査の結果、ヘモグロビン 8.2 g/dL（基準値：11.7～15.8 g/dL）、赤血球 2.48 × 10^6/μL（基準値:3.70～5.40 × 10^6/μL）、ヘマトクリット 23.8%（基準値:33.2～48.0%）、血小板 147 × 10^3/μL（基準値:150～400 × 10^3/μL）、カリウム 3.0 mEq/L（基準値:3.4～5.1 mEq/L）

であった。これ以前のヘモグロビン値は、#同年3月18日に9.2 g/dL 及び10.8 g/dL、#同年3月15日に12 g/dL、#同年3月14日に12.3 g/dL、#同年3月13日に14.6 g/dL、#同年3月5日に15.2 g/dLであった。#同年3月19日の便は黒色で、#同年3月20日～#同年3月21日、茶色の便を4回排出した。

#同年3月16日、肝機能検査値上昇も認められた：総ビリルビン2.1 mg/dL（基準値：0.1～1.2 mg/dL）、直接ビリルビン0.6 mg/dL（基準値：0.0～0.5 mg/dL）、間接ビリルビン1.5 mg/dL（基準値：0.1～1.2 mg/dL）、ALP 219 mg/dL（基準値：25～125 mg/dL）、ALT 250 IU/L（基準値：5～31 IU/L及びAST 178 IU/L（基準値：10～40 IU/L）。被験者は、試験登録前にも肝機能検査値上昇が認められていた（#同年3月13日）：総ビリルビン3.5 mg/dL、直接ビリルビン2.1 mg/dL、間接ビリルビン1.4 mg/dL、ALP 301 mg/dL、ALT 341 IU/L、AST 332 IU/L。#同年3月16日6:22に肝機能検査異常が認められた際、PT-INRは1.1、プロトロンビン時間は12.6であっ#同年3月13日より前に、肝疾患の既往や肝機能検査異常が認められたことはなかった（#2年前1月7日の肝機能検査値は、総ビリルビン1.0 mg/dL、ALP 56 mg/dL、ALT 17 IU/L、AST 24 IU/Lであった）。

上部消化管出血に対し、PRBC 2単位の輸血を行った（#同年3月19日～#同年3月20日）。本事象は入院期間の延長が必要となるものと報告された。被験者は絶食下に置かれ、ヘモグロビン値9～10の維持のため、抗凝固療法を中断して輸血を行うよう指示された。治験責任医師は、上部消化管出血の原因は以前実施した括約筋切開であると判断した。肝機能検査異常は孤立性胆石を伴う11 mmまで拡張した肝外胆管、III型のわずかな胆管下部の十二指腸壁内での嚢状拡張（共通管の拡張）及び軽度の膵管拡張が原因であった。
#同年3月19日15:28、（#同年3月19日時点で）未回復の貧血の後遺症を残し、「上部消化管出血」より回復したと報告された。#同年3月21日、ヘモグロビン9.4 g/dLと安定した状態で退院した。#同年3月20日に実施したLFTでは改善が認められ、総ビリルビン1 mg/dL、ALP 93 mg/dL、ALT 80 IU/L、AST 46 IU/Lであった。退院後、（#同年3月26日に）ワルファリン投与を再開した。未回復の貧血は#同年4月27日に回復したと報告された。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」、治験手順と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として括約筋切開に伴う胃腸出血の疑いを報告した。

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」と評価し、記載不要とした。