2.7.6.11.2.10 被験者 051305

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]026795）：再発性上部消化管出血（PT：上部消化管出血）

8[redacted]歳男性（体重 65.7 kg、身長 170.18 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 10 月 28 日）に登録された。既往歴には、両側性肺塞栓症（[redacted]年[redacted]月）、深部静脈血栓症（[redacted]年[redacted]月）、アルコール摂取、タバコ使用、急性腎不全、脳血管発作、並びに本事象発現前 2 箇月間に悪心、嘔吐及びコーヒー残渣様吐物のための入院が 2 回あった（このため、上部消化管内視鏡検査及び生検を行った）。本事象発現時、精神状態変化、進行性認知症、高血圧、変性関節疾患、左上肢運動力低下、左手拘縮、間欠性のコーヒー残渣用吐物（[redacted]年）、びらん性食道炎（[redacted]年[redacted]月）、便及び尿失禁、少量の両側胸水（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、内痔核、裂孔ヘルニア、貧血を併発していた。併用薬には、ドネペジル、megestrol、メトプロロール、パントプラゾール、リスペリドン、ベンラファキシン、チアミン、マルチビタミン、クリンダマイシンなどがあった。肺塞栓症（#治験同年 4 月 23 日）に対し、#同年 5 月よりワルファリン 2.5 mg/ 日の経口投与による抗凝固療法を開始し、#同年 9 月 14 日に中止した。また、アスピリン 1 錠／ 日を投与した（投与開始日及び中止日不明）。

#同年 9 月 14 日 14:07、侵襲性の診断的処置（#同年 9 月 15 日の上部消化管内視鏡検査及び生検）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）1625 IU を IV 投与した。14:17 に投与を完了した。#同年 9 月 14 日、ビタミン K 5 mg の経口投与及び PRBC 1 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 10 月 6 日（Day 23［投与終了から発現までの 23 日間、初日を含む］）、重篤な有害事象である「再発性上部消化管出血」を発現し、#同年 10 月 9 日（Day 26［投与終了から発現までの 26 日間、初日を含む］）、重篤な有害事象である「嚥下性肺炎」（WAVES number：20[redacted]027210）を発現した。#同年 10 月 12 日に「再発性上部消化管出血」より、#同年 10 月（正確な日付は未報告）に「嚥下性肺炎」より回復したと判断された。#同年 10 月 19 日 13:55（Day 36［投与終了から発現までの 36 日間、初日を含む］）、「再発性上部消化管出血」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（ワルファリン）を受けていなかったが、アスピリンの投与を受けており、PT-INR は正常（1.01）であった。#同年 10 月 19 日、悪心、嘔吐及びコーヒー残渣様吐物のため、救急治療室を受診し、（介護施設より）入院した。バイタルサインは、血圧 123/85、心拍数 118、呼吸数 20、体温 37.5°C 及び SpO_2 は室内気で 100%であった。ECG 検査により、ST 又は T 波異常を伴わない心拍数 109 bpm の洞性頻脈が判明した。救急治療室に滞在中、経鼻胃チューブの挿入を試みたが、被験者はひどく激越し、最終的には拒否した。IV 輸液及びパントプラゾールによる治療を行った。担当医は、消化管症状は被験者の激越に伴う薬物治療コンプライアンスの低下が原因と考え、内視鏡検査は実施しないことを決定した。担当医のカルテによると、診断は上部消化管出血／胃炎であっ

た。腹部X線検査の結果、正常な腸内ガスパターンであり、閉塞所見はみられなかった。入院中、ヘモグロビンは2 gに減少し、PRBC 2単位の輸血を行った。#同年10月19日の臨床検査結果では、ヘモグロビン10.3、ヘマトクリット31.3、WBC数9.7、血小板349であり、#同年10月21日にはヘモグロビン10.5、ヘマトクリット31.6、WBC数6.3、血小板256であった。被験者の状態は安定しており、更なる悪心、嘔吐又は吐血は認められなかったと報告され、#同年10月21日、被験者は本事象より回復したと判断された。同日、被験者は介護施設に退院した。退院時診断として、上部消化管出血及びコーヒー残渣様吐物が含まれた。退院時、パントプラゾールを含む投薬を行った。

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。別の原因は特定されなかった。

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

重篤な有害事象2（2事象）（WAVES number：20[redacted]027210）：再発性上部消化管出血、嚥下性肺炎（PT：上部消化管出血、嚥下性肺炎）

8[redacted]歳男性（体重65.7 kg、身長170.18 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　10　月 28　日）に登録された。既往歴には、両側性肺塞栓症（[redacted]　年[redacted]月）、深部静脈血栓症（[redacted]　年[redacted]月）、アルコール摂取、タバコ使用、急性腎不全、脳血管発作、並びに本事象発現前 2 箇月間に悪心、嘔吐及びコーヒー残渣様吐物のための入院が 2 回あった（このため、上部消化管内視鏡検査及び生検を行った）。本事象発現時、精神状態変化、進行性認知症、高血圧、変性関節疾患、左上肢運動力低下、左手拘縮、間欠性のコーヒー残渣用吐物（[redacted]年～未回復）、びらん性食道炎（[redacted]年[redacted]月）、便及び尿失禁、少量の両側胸水（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、内痔核、裂孔ヘルニア、貧血を併発していた。併用薬には、パントプラゾール、オメプラゾール、マルチビタミン、ベンラファキシン、リシノプリル、リスペリドン、ドネペジル、チアミン、megestrolなどがあった。肺塞栓症（#治験同年4月23日）に対し、#同年5月よりワルファリン2.5 mg/日の経口投与による抗凝固療法を開始し、#同年9月14日に中止した。また、アスピリン1錠／日を投与した（投与開始日及び中止日不明）。

#同年9月14日14:07、侵襲性の診断的処置（#同年9月15日の上部消化管内視鏡検査及び生検）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）1625 IUをIV投与した。14:17に投与を完了した。#同年9月14日、ビタミンK 5 mgの経口投与及びPRBC 1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 10 月 3 日、嘔吐及び難治性しゃっくりを認め、（介護施設から）救急治療室を受診した。オンダンセトロン及びクロルプロマジン投与を受け、症状が緩和したことから介護施設に退院した。#同年 10 月 6 日（Day 23［投与終了から発現までの 23 日間、初日を含む］）、重篤な有害事象である「再発性上部消化管出血」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（ワルファリン）を受けていなかったが、アスピリンの投与を受けていた。#同年 10 月 6 日の PT-INR は 1.34 であった。再発性上部消化管出血に加え、#同年 10 月 9 日 7:45（Day 26［投与終了から発現までの 26 日間、初日を含む］）、「嚥下性肺炎」を発現し、同時に重篤と判断された（入院期間の延長が必要となるもの）。#同年 10 月 6 日（3 日後）、被験者は更なるコーヒー残渣様吐物、重度の嘔吐及び便潜血検査陽性を呈し、救急治療室を再受診した。ヘモグロビンは 10.5、ヘマトクリットは 31.9、WBC 数は 6.2、血小板は 289 であった。19:16、注意深く経過観察を行うため、被験者は入院した。#同年 10 月 7 日に実施された食道胃十二指腸内視鏡検査では、4 cm の裂孔ヘルニア及び遠位食道のびらん性食道炎が認められ、出血性潰瘍は確認されなかった。吐血又は血便はなかった。治療として、パントプラゾールの IV 投与への切り替え、10 日間のクリンダマイシン経口投与による抗生剤治療などを行った。#同年 10 月 9 日 7:30、病院の記録によると、夜間に高粘調性の（わずかに変色した）粘液を伴う重度及び持続性の咳嗽を認め、肺の検査の結果、肺上葉において呼吸音が粗く、肺下葉では呼吸音が低下していた。被験者は洞性頻脈を発現し、飲食する度に咳嗽を認めていたことから、病院職員は食べ物を与えることを止めた。バイタルサインは、血圧 165/87、心拍数 80、SpO_2 は室内気で 98%であった。7:45、嚥下性肺炎を発現した。被験者は楽な姿勢を取り、誤嚥防止のため必要に応じて吸引を行った。10:45、携帯型Ｘ 線検査装置を使用した胸部Ｘ線検査により、無気肺様変化と考えられる両肺底部の陰影増加が認められ、臨床的に肺炎が疑われた。#同年 10 月 10 日、咳嗽は軽快し、SpO_2 は室内気で 100%であった。更に、クリンダマイシンの IV 投与（#同年 10 月 12 日に経口投与に戻った）、IV 輸液、半固形物による栄養サポートなどによる治療を行った。#同年 10 月 12 日の臨床検査の結果、ヘモグロビン 9.0、ヘマトクリット 27.1、WBC 数5.3、血小板 260 であった。#同年 10 月 12 日、被験者は介護施設に退院した。被験者は、#同年 10 月 12 日に「再発性上部消化管出血」より、#同年 10 月（正確な日付は未報告）に「嚥下性肺炎」より回復したと判断された。#同年 10 月 19 日（Day 36［投与終了から発現までの 36 日間、初日を含む］）、重篤な有害事象である「再発性上部消化管出血」（WAVES number：20[redacted]026795）を発現し、#同年 10 月 21 日に回復したと判断された。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」と評価し、治験手順との関連性の評価については報告しなかった。「嚥下性肺炎」については、別の原因として基礎疾患である上部消化管出血に伴う吐血を報告したが、「再発性上部消化管出血」については、別の原因は特定されなかった。

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

2.7.6.11.2.11 被験者 052303

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]022045）：進行期肺癌の悪化（PT：肺癌第４期、細胞タイプ不明）

6[redacted] 歳女性（体重 74.5 kg、身長 155 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 8 日）に登録された。既往歴には、非小細胞肺癌第４期（[redacted] 年[redacted] 月）、嚥下障害（[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、上気道性喘鳴（[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、左声帯麻痺（[redacted] 年[redacted] 月）、リンパ浮腫（[redacted] 年[redacted] 月）、肺腫瘤（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、両側胸水（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、パクリタキセルによる化学療法（[redacted] 年～[redacted] 年[redacted] 月）、カルボプラチンによる化学療法（[redacted] 年～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、放射線療法（[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月[redacted] 日）及び放射線による肺の変化（発症日不明）があった。更に、高血圧（[redacted] 年）、甲状腺機能低下症（[redacted] 年）、子宮頚部及び外陰部癌（[redacted] 年）、タバコ乱用（[redacted] 年～[redacted] 年）、不安（[redacted] 年）、注意欠陥障害（[redacted] 年）、左甲状腺腫瘤（[redacted] 年）、軽度の肺気腫（発症日不明）、子宮頚管拡張、子宮内掻爬並びに子宮摘出（[redacted] 年）、脱修復（[redacted] 年）、人工膝関節置換後状態（[redacted] 年）、上部消化管内視鏡検査による胃炎（[redacted] 年）、季節性アレルギー（発症日不明）、便秘（発症日不明）、帯状疱疹（発症日不明）、右内頚静脈パワーポート留置（[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、propoxyphene・acetaminophen アレルギー（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、hydrocodone・acetaminophen アレルギー（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、進行性呼吸困難（発症日不明）、全身性疼痛（発症日不明）、悪心（発症日不明～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などの既往歴があった。家族歴として、被験者の姉妹が 56 歳の時に肺癌のため死亡、母親が 69 歳の時に、父親が 52 歳の時に共に肺癌のため死亡した。直近の既往歴には、再発性尿路感染（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日）、間欠熱（[redacted] 年[redacted] 月）、低酸素血症（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、左足のピリピリ感及びしびれ感（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、労作時の息切れ（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、洞性頻脈（[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。併用薬には、グアイフェネシン（投与開始日不明～継続中）、レボチロキシン（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日）、ロラゼパム（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、hydrocodone・acetaminophen（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、hydromorphone（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日、投与開始日不明～継続中）、モルヒネ（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、クエン酸マグネシウム（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、硫酸マグネシウム（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ヒドロクロロチアジド（投与開始日不明～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ロサルタン（投与開始日不明～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、tiagabine（投与開始日不明～継続中）、パントプラゾール（投与開始日不明～継続中）、塩化カリウム（投与開始日不明～継続中）、イミプ

ラミン（投与開始日不明～継続中）、トラゾドン（投与開始日不明～継続中）、フェキソフェナジン・プソイドエフェドリン（投与開始日不明～継続中）、カニューレによる酸素 2 L、乳酸菌（投与開始日不明～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（投与開始日不明～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、サルブタモール（投与開始日不明～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。右鎖骨下静脈血栓（#前年 9 月 5 日に診断）に対し、#前年 9 月よりワルファリン 4の週 4 日経口投与及び 3 mg の週 3 日経口投与による抗凝固療法を開始し、[redacted] 年 1 月 2 日に中止した。#同年 1 月 5 日からエノキサパリン 40 mg/日の皮下投与を開始し、継続中であった。

#同年 1 月 2 日 19:36、侵襲的診断処置（胸腔穿刺）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）1862.5 IU を IV 投与した。19:43 に投与を完了した。#同年 1 月 2 日 19:44、ビタミン K 10 mg の IV 投与（1 回）を行った。試験登録時の PT-INRは 3.8 であった。

被験者は、「進行期肺癌の悪化」を発現し、#同年 1 月 27 日（Day 26［投与終了から発現までの 26 日間、初日を含む］）、重篤と判断された（生命を脅かすもの、死に至るもの）。治験責任医師は、本事象発現時、被験者が抗凝固療法を受けていたかは不明であった。被験者は入院し、#同年 1 月 2 日に試験に登録された。同日発現した既往歴として、両側性心嚢液貯留、胆石症、軽度の心拡大、肺水腫、浮腫を伴う右肺門周囲の硬化、左足硬化、呼吸窮迫（#同年 1 月 27 日回復）、全身脱力（#同年 1 月 27 日回復）が報告された。#同年 1 月 3 日には肝腫瘤と診断された。#同年 1 月 2 日に実施した胸部 X 線検査の結果、広範囲に両側性肺浸潤が認められた。#同年 1 月 2 日に行われた胸腔穿刺によって、変性変化を伴う異型細胞がわずかに認められ、悪性腫瘍が疑われた。胸腔穿刺の後、症状が若干回復した。#同年 1 月 2 日に胸部 CT 検査も実施し、両側胸水の増加、転移を示すものと考えられる肝円蓋部の輝度増強領域、安定性の右肺上葉腫瘤及び左肺上葉空洞病変が認められた。肺塞栓症を示唆する所見はみられず、転移性癌（進行期肺癌）と診断された。一般状態不良及び疾患進行のため、ホスピスケア施設に相談した。被験者はホスピスケア施設に入所することを選択し、治療的化学療法を中止し、対症療法及び緩和療法に特化することとなった。#同年 1 月 8 日、安定した状態で退院した。本事象に対し、薬物療法は行われなかった。#同年 1 月 27 日、被験者は死亡した。法定代理人が多数回の問い合わせにも関わらず依頼に応じなかったため、死亡証明書は入手不可能で、剖検が実施されたかどうかは不明であった。臨床検査（及び結果）は入手不可能であった。

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、別の原因について報告しなかった。

治験依頼者のコメント：

医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と評価し、記載不要とした。

SAB

重篤な有害事象: 進行期肺癌の悪化

Primary reviewer: Dr. [redacted]

[redacted] 年 01 月 02 日、6[redacted] 歳の女性被験者が、胸腔穿刺の侵襲的診断処置の準備のため、本試験に組み入れられた。被験者は、右鎖骨下静脈血栓のため #前年 9 月から抗凝固薬を投与されていたが #同年 1 月 2 日中止した。既往歴は、非小細胞性肺癌第 4 期（[redacted] 年[redacted] 月）、両側胸水（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、肺水腫（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、肝腫瘤、化学療法及び放射線療法後、及び声帯麻痺であった。

#同年 1 月 2 日 19:36、被験者は治験薬の投与後ビタミン K の投与を受けた。

胸腔穿刺において悪性腫瘍の疑いが認められ、CT により両側胸水、安定した右肺上葉腫瘤及び左上葉空洞病変、並びに転移の可能性のある肝円蓋部の病変が認められた。肺塞栓症を示唆するエビデンスは認められなかった。進行期肺癌の悪化という有害事象が診断された。#同年 1 月 5 日、進行期肺癌の悪化という有害事象が診断された。#同年 1 月 8 日、被験者は自宅でホスピスケアを受けるため退院した。#同年 1 月 27 日（治験薬投与 25 日後）、被験者は重篤な有害事象（SAE）である進行期肺癌の悪化との診断で、死亡した。死亡は治験責任医師の記録により確認されたが、死亡診断書は入手できなかった。死因の評価についての情報は治験責任医師に報告されなかった。

安全性検討委員会（SAB）の見解：転移性肺癌を有する 6[redacted] 歳女性の死亡を評価するため SAB に報告された。被験者は侵襲的処置である胸腔穿刺の準備のため試験に組み入れられた。死亡は治験薬投与 25 日後に確認された。血栓塞栓症の既往はなかった。

肺癌の TNM ステージについての詳しい情報は入手不可能であっても、転移性非小細胞性肺癌の予後はきわめて不良である点に留意すべきである。Clifton（以下参照）の記述では、

「T、N、MI いずれにおいても第 4 期の患者の生存期間は、1 年が 20%、2 年が 5%、そして 5 年が 1%のみである。」

時間との関連性が認められないこと、基礎疾患である第 4 期の非小細胞性肺癌が死因となった可能性があることから、当該死亡は治験薬と関連なしと、SAB は判断した。

参照：1997 Chest Journal article entitled, “Revisions in the International System for Staging Lung Cancer” by Clifton F. Mountain.

2.7.6.11.2.12 被験者 052308

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]022816）：急性腎不全

8[redacted] 歳男性（体重 87.27 kg、身長 177.8 cm）は、緊急の外科手術又はその他の外科手術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 4 月 28 日）に登録された。既往歴には、心房細動（[redacted] 年[redacted] 月）、高血圧（[redacted] 年）、発作性心房粗動（[redacted] 年）、洞不全症候群（[redacted] 年）、左

頚動脈閉塞、２型糖尿病（[redacted]年）、高脂血症（[redacted]年）、良性前立腺肥大（[redacted]年）、血尿、浮腫、痔核（[redacted]年）、骨盤骨折（[redacted]年）、手首関節骨折（[redacted]年）、椎間板ヘルニア（[redacted]年）、左足指骨折（[redacted]年）、脊椎痛（[redacted]年）、甲状腺機能低下症（[redacted]年）、胆石症（[redacted]年）があった。直近の既往歴には膀胱内血塊（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、急性失血性貧血（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び高カリウム血症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）があった。併用薬には、アムロジピン（[redacted]年～継続中）、benazepril・hydrochlorothiazide（投与開始日不明～継続中）、ジゴキシン（[redacted]年[redacted]月～継続中）、dronedarone（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）、硫化鉄（[redacted]年[redacted]月～継続中）、glipizide（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）、レボチロキシン（[redacted]年～継続中）、メトカルバモール（[redacted]年～継続中）、バルサルタン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）、hydrocodone・acetaminophen（[redacted]年～継続中）、タムスロシン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）、インスリン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日）、シタグリプチン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）、塩化カリウム（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）、ピオグリタゾン [redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）などがあった。心房細動（#同年3月に診断）に対し、#3年前10月よりワルファリン5 mg及び2.5 mgの隔日投与による抗凝固療法を開始し、#同年4月9日に中止した。また、#3年前10月よりアスピリン325 mg/日の投与を開始し、継続中であった。報告された抗凝固療法開始日の#3年前10月及び心房細動の診断日の#同年3月との間に矛盾があった。#3年前10月より開始した抗凝固療法の理由は未報告であった。

#同年4月10日16:15、その他の外科手術（肉眼的血尿に対する膀胱鏡検査及び血塊除去、両側逆行性腎盂造影及び経尿道的前立腺切除）のため、BE1116（ロット番号 [redacted]）2181.75 IUをIV投与した。16:26に投与を完了した。#同年4月10日、ビタミンK 10 mgの経口投与を行った。試験登録時のPT-INRは未報告であった。

#同年4月9日、肉眼的血尿の治療のため入院し、#同年4月10日に試験に登録された。ワルファリン是正を行い、膀胱鏡検査を実施して血塊を除去した。前立腺出血が認められ、経尿道的前立腺切除を行った。病理所見は前立腺癌陽性であった。生検の結果、腺房型前立腺癌が判明し、周辺組織への転移は認められなかった。グリーソンスコアは6/10であった。#同年4月15日、フォーリーカテーテルを留置し、退院した。退院時の臨床検査結果では、クレアチニン1.4 mg/dL（基準値：0.5～1.2 mg/dL）及びBUN 13 mg/dL（基準値：6～20 mg/dL）であった。#同年4月18日、ワルファリン 5 mg（月、水、金曜日）及び2.5 mg（火、木、土、日曜日）の投与を再開した。#同年4月23日、フォーリーカテーテルを抜去した。#同年4月26日16:15（Day 17［投与終了から発現までの17日間、初日を含む］）、「急性腎不全」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4月26日、PT-INRは3.65であった。＃同年4月26日、被験者は再入院し、脱力及び錯乱を呈した。救急治療室に搬送され、クレアチニンが6.4 mg/dL、BUNが111 mg/dLと著しく増加しており、急性腎不全であることが分かった。元々、救急治療室に来院する3日前にフォーリーカテーテルを抜去して以来、排尿がなかった。食欲不振及び経口摂取減少が認められ、徐々に衰弱していた。1～2日前には多少の錯乱が認められ、（2日前の）体温は101.6°F

（38.7℃）まで上昇した。被験者は低血糖及び低血圧となり、血圧は 80/40 であった。評価時は覚醒しており、熱はなかった。多少の労作性呼吸困難を認めたものの、激しい浮動性めまい、腹痛、悪心、嘔吐又は息切れは否定した。過去 2 週間、度重なる下痢があったと報告された。下肢腫脹、側腹部痛、背部痛又は出血は認められなかった。#同年 4 月 26 日、フォーリーカテーテルを挿入した。胸部 X 線検査（#同年 4 月 26 日）の結果、急性心肺疾患の所見は認められなかった。#同年 4 月 26 日、腎臓専門医の診察が完了し、3 日前のフォーリーカテーテルの抜去と一致し、過去 8 日間に急性腎不全が進行したと考えられた。また、経口摂取減少及び軽度の下痢による血管内血液量減少を発現していた可能性が報告された。50%ブドウ糖、生理食塩水、乳酸リンゲル液（塩化ナトリウム・乳酸ナトリウム・塩化カリウム・塩化カルシウム）などによる治療を行った。#同年 4 月 26 日、腎超音波検査の結果、軽度の皮質菲薄化を除き、異常は認められなかった。#同年 4 月 26 日に実施した尿検査の結果、赤血球数 3～5、WBC 数は測定不能多数、細菌中等量、上皮細胞 0～2 であった。尿培養検査の結果、大便レンサ球菌 100000 コロニー形成単位/mL 超であった。#同年 4 月 27 日に採取した糞便検体は、クロストリジウム・ディフィシレ陰性であり、糞便培養検査の結果も陰性であった。#同年 4 月 27 日、PRBC 1 単位を輸血した。#同年 4 月 27 日、バンコマイシン及びセフトリアキソン（#同年 4 月 29 日に中止）を含む治療を行った。#同年 4 月 27 日 4:45 の PT-INRは 4.12、#同年 4 月 28 日 5:15 には 2.61 であった。入院中、ワルファリンは中断された。　#同年 4 月 28 日に実施した胸部 X 線検査の結果、初期の軽度間質浮腫の疑いを伴う中心肺静脈うっ血の前回検査時からの多少の悪化、右内側肺底区に更に肺胞性陰影を伴う両肺底部亜区域性無気肺が認められ、硬化の進行又は顕性浮腫が示唆された。#同年 4 月 29 日、アンピシリン（#同年 5 月 1 日に中止）を含む治療を行った。#同年4月 30 日、更に胸部 X 線検査を実施した結果、少量の両側胸水が持続していたものの、肺換気の改善が認められた。#同年 4 月 30 日、エポエチンアルファ（#同年 5 月 5 日に中止）を含む治療を行った。#同年 5 月 1 日、フロセミド及びアモキシリンを含む治療を行った。LFT の結果は本質的に正常で、ECG はペーシング調律を示した。#同年 5 月 1 日 19:00、被験者は本事象より回復したと判断され、#同年 5 月 2 日、退院した。クレアチニンは 1.7 mg/dL であった。退院時診断には、カテーテル抜去後尿閉が原因の急性高窒素血症（回復）が含まれた。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」、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尿閉を報告した。

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。

2.7.6.11.2.13 被験者 052312

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]026452）：急性術後脳症（PT：脳症）

8[redacted]歳女性（体重 70.5 kg、身長 162.56 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 9 日）に登録された。既往歴には、ペースメーカー挿入があった。本事象発現時、アルツハイマー型認知症、心房細動、心房粗動（[redacted]年）、ペースメーカー留置後状態、ダルベポエチンアルファ投与を受けた慢性貧血、慢性腎機能不全、慢性腎臓病ステージ 3、虚血性心疾患、冠動脈疾患、うっ血性心不全、僧帽弁逆流、三尖弁逆流、尿路感染、アミオダロンアレルギー、甲状腺機能低下症、うつ病、糖尿病、高血圧を併発していた。直近の既往歴には転倒・転落及び股関節部骨折が含まれた。併用薬には、ドネペジル塩酸塩、レボチロキシン、カルベジロール、フェソテロジン、gemfibrozil、パントプラゾール、metformin・sitagliptin、オンダンセトロン、インスリン、フェンタニル、塩化ナトリウム、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、レベチラセタム、腎疾患用栄養剤などがあった。心房細動（[redacted]年に診断）に対し、#10年前よりワルファリン 2 mg/日の経口投与による抗凝固療法を開始し、[redacted]年 9 月 2 日に中止した。また、#同年 9 月 3 日よりエノキサパリン 40 mg/日の皮下投与を開始し、#同年 9 月 4 日 15:00 に中止した。更に、アスピリン 81 mg 週 2 回の経口投与を行った（投与開始日不明～#同年 9 月 2 日）。

#同年 9 月 2 日 20:38、広範囲にわたる整形外科手術（左転子間股関節部骨折に対する非観血的整復及び髄内固定を #同年 9 月 2 日に実施）のため、BE1116（ロット番号[redacted]及び[redacted]）1761.25 IU を IV 投与した。20:47 に投与を完了した。#同年 9 月 2 日の 16:15～19:00、4 時間ごとにビタミン K 10 mg の皮下投与を行った。入院時（登録時）の PT-INR は 2.35、手術時には 1.72 であった。

#同年 9 月 2 日、被験者は試験に登録され、転倒・転落後の整形外科手術のため入院した。手術後、ナロキソンに加え、覚醒させるための薬剤を投与したが、目を覚まさなかった。被験者は、評価及び人工呼吸器装着のため、ICU に移された。#同年 9 月 2 日に実施した頭部 CT検査の結果、慢性虚血性変化の所見が認められ、急性出血又は梗塞は確認されなかった。#同年 9 月 2 日の入院時の腎機能は、クレアチン 1.8 mg/dL（基準値：0.5～1.2 mg/dL）、BUN 30 mg/dL（基準値：6～20 mg/dL）であった。24 時間以内の精神状態は安定していた。#同年 9 月 3 日11:00 及び 13:00、フェンタニル 25 μg を投与した。#同年 9 月 4 日の朝 7:45、更にフェンタニル 25 μg を投与した。フェンタニル投与後、重度の嗜眠を伴い、覚醒に強弱が認められた。会話不能となり、物の名前を言うことができず、極度に錯乱していた。#同年 9 月 4 日（Day 3［投与終了から発現までの 3 日間、初日を含む］）、「急性術後脳症」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、並びに持続的又は重大な障害・機能不全に陥るもの）。本事象発現時、被験者は抗凝固療法（エノキサパリン）年を受けていた（15:00に中止された）。#同年9月3日18:00、PT-INR は1.93であった。#同年 9月 4日の神経科医の診察では、

被験者は生気のない顔つきで、わずかに手を握ること及びつま先を小刻みに動かすことが可能であり、右側と比べ左側で顕著であった、と報告された。被験者はペンの名称を言うことができなかったが、その後 2～3 文での会話をすることができ、娘の名前を言うことも可能になった。鑑別診断には、閉塞性及び出血性脳卒中が含まれた。間欠性の表出性失語症であったため、発作の可能性を否定できなかった。精神状態変化は、フェンタニルの投与に伴う薬剤誘発性の事象であった可能性があった、と報告された。#同年 9 月 4 日に実施した頭部 CT 検査の結果、中等度の全脳実質量減少及び微小血管変化が認められた。アンモニア値が上昇しており（結果は未提供）、肝機能検査の結果は正常（結果は未提供）であった。レベチラセタム及び経管栄養（嚥下障害のため）を含む治療を行った。栄養補給チューブは後に除去された。#同年 9 月 4 日の不特定の時間にナロキソン 4 mg の IV 投与を行った。#同年 9 月 4 日 4:10、クレアチニンは 2.4 mg/dL、BUN は 39 mg/dL であった。#同年 9 月 5 日の腎専門医の診察では、急性腎不全と断定した（#同年 9 月 5 日のクレアチニンは 2.5 mg/dL、BUN は 45 mg/dL）。しかし、入院時に被験者は腎機能不全を発現していたにも関わらず（クレアチニンは 1.8 mg/dL）、透析又は利尿剤の適応はなかった。腎機能不全は、精神状態の悪化とほぼ同時に悪化した、と報告された。#同年 9 月 6 日の頭部 CT 検査の結果、急性所見は認められず、脳波検査の結果、顕著な全脳症（無症候性発作の可能性は否定できず）が判明した。#同年 9 月 7 日、追跡調査時の脳波検査では、非特異的な原因による中等度の全脳症が認められた。更に、尿路感染も発現し、抗生剤投与を行った。被験者は時折、発語可能で分別があった。#同年 9 月 8 日の身体検査では、疼痛性刺激に対し、逃避、しかめ面及び呻吟するのみであった。#同年 9 月 10 日、腎機能不全は軽快した（クレアチニン 1.1 mg/dL、BUN 30 mg/dL）。精神状態は変動が続いていた。#同年 9 月 13 日、被験者は退院した。退院時、ワルファリンの経口投与量は 5 mg/ 日であった。退院時（#同年 9 月 12 日）の腎機能は、クレアチニン 0.9 mg/dL、BUN 22 mg/dL であった。退院時診断には急性術後脳症が含まれた。カルテによると、精神状態変化は、麻酔及び麻薬性鎮痛剤の投与と密接な時間的関連性があり、慢性腎機能不全のため悪化したと考えられた。治験薬の関連性を示す生理学的及び薬理学的要因はなかった。退院時、被験者は経過良好であり、より覚醒し、記憶はベースラインに戻っていた。#翌年 3 月 7 日 18:15、本事象の転帰は回復と報告された。

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。別の原因は報告しなかった。

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

2.7.6.11.2.14 被験者 056303

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]027670）：急性呼吸不全

7[redacted]歳男性（体重 85 kg、身長 183 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 2 月 21 日）に登録された。既往歴には、転移性腎癌、低ナトリウム血症、放射線療法、化学療法、肺炎、相対的副腎機能不全、右腎摘除、代謝性アシドーシス、（右腎摘除後の）単腎に伴う慢性腎臓病ステージ 3、放射線腎症、心房細動、高血圧、脳血管発作、半結腸切除 2 回、直腸出血、大量の胃腸出血の既往、創部感染、精神状態変化（錯乱、幻覚）などがあった。直近の既往歴には、右半胸郭の帯状疱疹及び MRSA 陽性前腕膿疱があった。帯状疱疹及び MRSA に対し、アシクロビル及びスルファメトキサゾール・トリメトプリムを投与した。また、急性腎不全、鼻出血、脳血管疾患、脂質異常症、甲状腺機能低下症、憩室症、冠動脈疾患、A 型肝炎、貧血、軽度の肥満、湿性咳嗽、肺転移、第 7 及び第 12 胸骨転移を併発していた。被験者はヨウ素アレルギーであった。併用薬には、アセトアミノフェン、アミオダロン、アスピリン、アトルバスタチンカルシウム、セチリジン、ドキサゾシン、モルヒネ徐放性製剤、炭酸カルシウム、gemfibrozil、グルコサミン、hydrocodone・acetaminophen、レボチロキシン、ロペラミド、メトプロロール徐放性製剤、オメプラゾール、ファモチジン、シンバスタチン、ブメタニド、サルブタモール、ethinylestradiolum propansulfonicum などがあった。心房細動に対し、ワルファリン 5 mg/日（月、火、水、金、土曜日）及び 2.5 mg/日（木、日曜日）による抗凝固療法を受けていた。#治験同年　2　月　16　日、急性腎不全及び軽度の尿毒症に伴う代謝性要因によるものと思われる精神状態変化、錯乱及び幻覚を認め、救急治療室を介してテレメトリー室に入院した。明らかな局所性神経脱落症候は認められなかった。被験者は、急性腎不全、治療域を超える　PT-INR　値を伴う心房細動、転移を伴う転移性腎細胞癌ステージ　4に起因する脳転移の疑いと診断された。右大腿静脈に一時的な血液透析カテーテルの挿入が計画されたが、PT-INR は 20、プロトロンビン時間は 190 であった（抗凝固療法は入院時に中断された）。クレアチニンは 5.73 であった。診察報告書及び退院要約によると、急性腎不全は薬剤誘発性（アシクロビル誘発性結晶性腎症及びトリメトプリム・スルファメトキサゾール誘発性間質性腎炎）であり、経口摂取減少、血行動態変化（BUN／クレアチニン比が上昇していた）及び腎細胞癌に伴う慢性腎疾患の既往により増悪した可能性が最も高いと報告された。脳 CT検査の結果、急性の頭蓋内病変の所見は認められなかった。 #同年 2 月 17 日 21:40、プロトロンビン時間は150超であり、PT-INRは測定できなかった。

#同年　2　月　18　日　0:15、他の外科手術（腎透析カテーテルの緊急な必要性）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）4250 IU/170 mL を IV 投与した。0:45 に投与を完了した。治験薬の投与開始前にビタミン K の投与は受けなかった。1 回目の透析は PT-INR が 1.5 になるまで中断された。ワルファリンは再開されなかった。PT-INR は 0:48 に 1.5、3:19 に 1.6 であった。

#同年 2 月 18 日 9:00（Day 1［投与終了から発現までの 8 時間 15 分］）、「急性呼吸不全」を発現し、同日重篤と判断された（生命を脅かすもの及び入院期間の延長が必要となるもの）。その後、緊急の透析のため、被験者はテレメトリー棟から ICU に移され、右大腿静脈に一時的に血液透析カテーテルが挿入された。被験者は錯乱している様子で呼吸窮迫状態と報告され、呼吸音は「湿性」であり、喘鳴及び気道うっ血が認められた。脈拍 100、血圧 102/70、SpO_2 94%、呼吸数 14、ヘモグロビン 9.0、WBC 数 7.3、血小板数 441、BUN 76、クレアチニン 6.5（単位及び基準値は未報告）であった。ECG 検査の結果は正常洞調律であった。同日の 14:20 に実施した胸部 X 線検査では、境界型心拡大、肺血管うっ血、軽度の間質性肺水腫が認められた（#同年 2 月 16 日に実施した X 線検査結果と変化はなかった）。胸部 X 線検査の結果及び臨床所見は、治験責任医師が報告したとおり、急性呼吸不全を発現していると考えられる所見であった。腎機能代替療法及び血行動態学的補助が開始された。23:25、ヘモグロビンは 8.7 g/dL（基準値：14.0～18.0 g/dL）、ヘマトクリット 25.6%（基準値：42.0～52.0%）、PT-INR 1.7 であった。#同年 2 月 19 日、被験者は多少の脳障害を呈しており、胸部の検査により、両肺に低音性連続性ラ音が認められ、洞性頻脈であった。慢性腎不全の急性増悪のため、透析を行った。治験責任医師は、脳症又は腎機能の悪化は重篤な有害事象の報告基準を満たさないと判断した。5:50 に、血圧は 97/76、SpO_2 は 90%、呼吸数 20、脈拍 114、血小板数 455、PT-INR 2 であった（単位及び基準値は未提供）。#同年 2 月 20 日、被験者は覚醒しており、見当識は保たれていたが、衰弱していた。精神状態変化は回復したと判断された。食事を十分に摂ることができ、疼痛、悪心又は嘔吐の訴えはなかった。更なる胸部画像検査より、感染性又は嚥下性のものと疑われる両肺の肺胞性陰影が認められ、両側性肺炎と診断された。ネブライザー及び対症療法を含む治療を行った。治験責任医師により、両側性肺炎は「急性呼吸不全」に包含されると判断された。#同年 2 月 22 日 11:55、赤血球数は $2.97 \times 10^6/\mu L$（基準値：$4.70 \sim 6.10 \times 10^6/\mu L$）であった。#同年 2 月 23 日 15:24、PT-INR は 2.7 であった。#同年 2 月 24 日、追加の血液カテーテル挿入を行い、診断は末期腎不全とされた。同日より、呼吸困難、低血圧又は嘔吐は認められなかった。#同年 2 月 25 日 5:20、全血球計算の結果、WBC 数及び血小板数は正常、ヘモグロビン 7.8 g/dL、ヘマトクリット 23.4%及び赤血球 $2.82 \times 10^6/\mu L$ の低値であった。基礎的な生化学検査の結果、BUN 48 mg/dL（基準値：9～21 mg/dL）及びクレアチニン 3.85 mg/dL（基準値：0.7～13 mg/dL）の高値であった。カテーテルからの多少の失血の結果、貧血を発現し、同日、PRBC 1 単位の輸血及びビタミン K（10 mg の経口）投与を受けた。追加のビタミン K 投与は受けなかった。11:30、患者の状態は安定しており、体調は良く、息切れも認められなかった。全体的な予後は不良と報告された。治験責任医師はカテーテルからの失血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 2 月 26 日、臨床的改善がみられ、PT-INR は 1.3 であり、アモキシリン・クラブラン酸カリウム及び家庭酸素療法の処方を受け、退院した。退院時の一次診断は、血液透析を必要とする慢性腎疾患の急性増悪、両側性肺炎、転移性腎細胞癌及び高血圧であった。指示を受け、外来での血液透析のため、腎臓科及び腫瘍科での追跡調査が計画された。透析の継続は必要としなかった。#同年 2 月 26 日、本事象の転帰は回復と判断された。

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。治験責任医師は併用薬物療法の別の原因として、併発症である肺転移を伴う転移性腎癌（#3年前に診断）、心房細動及び心血管疾患を報告した。

治験依頼者のコメント：

医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と評価し、記載不要とした。

SAB

重篤な有害事象: 急性呼吸不全

Primary reviewer: Dr. [redacted]

[redacted]歳男性被験者は、精神状態の変化、及び腎透析のための腎透析カテーテル挿入を必要とする慢性腎不全の急性悪化を呈し、本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、転移性腎癌、右腎摘除、左股関節の現行放射線治療、骨及び肺への転移、高血圧、冠動脈疾患、脳血管発作、半結腸切除、帯状疱疹、及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の皮膚感染であった。[redacted]年2月16日、被験者は、尿毒症を伴う急性腎不全による代謝障害に起因する神経学的巣症状を伴わない精神状態変化のためテレメトリーモニター室に入院した。黄色痰を伴う咳嗽も報告された。被験者のPT-INRは20、プロトロンビン時間（PT）は190、及びクレアチニンは5.73であった。急性腎不全は、アシクロビル誘導性クリスタル腎症及びバクトリム誘導性間質性腎炎に起因する慢性腎臓病から生じた。脳のCTスキャンを実施したところ、急性頭蓋内病変は認められなかった。2月17日、被験者のPTは150超であった。

2月18日、0:15、被験者は治験薬を投与され、透析カテーテルを装着した。ワルファリンは再開しなかった。

治験薬投与8時間後、被験者は急性呼吸不全を発現した。被験者は集中治療室に移され、右大腿静脈に透析カテーテルを留置した。被験者のバイタルサインは、脈拍は100、呼吸数は14、血圧は102/70であり、酸素飽和度は94%であった。臨床検査で有意なものは、ヘモグロビン9 g/dL、白血球数（WBC）7.3、血中尿素窒素（BUN）76、クレアチニン6.5であった。胸部X線から、肺うっ血及び軽度間質性肺浮腫（2月16日のX線から変化なし）が認められ、心電図（EKG）による洞調律は正常であった。腎代替療法及び血行支持療法を開始した。2月19日、被験者は軽度脳症を発現した。聴診では低音性連続性ラ音が認められ、洞性頻脈が認められた。2月20日までに、被験者は覚醒下にあり見当識があった。胸部X線により、感染又は誤嚥を疑わせる両側気道疾患が認められた。抗生物質（ゾシン）、ネブライザー、及び支持療法による治療を行った。2月24日、追加の透析カテーテルを留置し、末期腎不全と診断記録された。2月25日、被験者は、ヘモグロビン7.8 g/dL及びカテーテルからの出血を治療するため、赤血球濃

厚液パック 1 単位を投与された。被験者はビタミン K10 mgを経口投与された。2 月 26 日、被験者は臨床的回復が認められ、オーグメンチン及び自宅酸素治療の処方を受け自宅に退院した。退院時の診断は、慢性腎疾患の急性増悪、両側性肺炎、転移性腎癌及び高血圧であった。

安全性検討委員会（SAB）の見解：7[redacted] 歳男性被験者は、緊急透析カテーテルを設置するため、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。被験者は、治験薬投与 8 時間後に急性呼吸不全を発現した。診断検査又は客観的検査において血栓塞栓症は認められず、症例は血栓塞栓症ではないと判断された。肺塞栓症の可能性を評価する検査は実施されなかった。被験者には、透析、抗生物質、及び輸血の組み合わせが奏効した。呼吸不全の病因は、おそらく腎不全による水分過負荷を合併した肺炎であると考えられた。

2.7.6.11.2.15 被験者 056304

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]028623）：急性貧血（PT：貧血）

7[redacted] 歳女性（体重 75.0 kg、身長 170 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 16 日）に登録された。既往歴には、腹痛、悪心、嘔吐、壊疽性骨髄炎に伴う多数手足指切断、胆嚢切除、子宮摘出、白内障手術、胸痛、脳血管発作及び心筋梗塞があった。本事象発現時、慢性心房細動、小腸閉塞、腹水、胃潰瘍、胃粘膜下ポリープ状病変、末梢血管疾患、甲状腺機能低下症、胃食道逆流性疾患、糖尿病、慢性貧血、コレステロール増加、左足関節部から足部にかけての疼痛、左下肢痛、高血圧、ペニシリンアレルギー、肩及び腕関節炎、左手橈骨神経麻痺及び間欠性胃腸出血（[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 年[redacted]月の間に 3～4 回入院した）を併発していた。併用薬には、メトクロプラミド、ジルチアゼム塩酸塩、インスリンデテミルなどがあった。脳血管発作の既往に伴う心房細動（[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に診断）に対し、#3年前 5 月 29 日よりワルファリン 5 mg/日の経口投与による抗凝固療法を開始し、#同年4月1日に中止した。#同年 4 月 3 日、嘔吐及び腸閉塞の疑いのため入院した。

#同年 4 月 4 日 20:05、小腸閉塞に対する試験開腹のため、BE1116（ロット番号 [redacted]）1875 IU を 75 mL、84 mL/分で投与した。#同年 4 月 4 日 20:13 に投与を完了した。試験登録時の PT-INR は 2.3 であった。

#同年 4 月 5 日、試験開腹及び癒着部剥離の処置を行った。術後の診断結果は、小腸遠位部が癒着で固まった小腸閉塞、腸浮腫、少量の腹水及び回腸拡張であった。除去した腹水は約 200 mL であった。出血はごく少量で、30 mL 未満であった。#同年 4 月の不明日、「急性貧血」を発現し、#同年 5 月 9 日（Day 36［投与終了から発現までの 36 日間、初日を含む］）に重篤と判断された（生命を脅かすもの及び入院が必要となるもの）。本事象発現時、被験者はワルファリン投与を受けていた。#同年 5 月 9 日の夕方、深刻な貧血のため、救急外来を受診した。試験開腹直後から過去 2 週間（#同年 4 月）にわたって、黒色のタール様便が認められたと報告

した。腹痛は否定した。被験者は娘の家で転倒し、背部に怪我を負い、重度の背部痛を認めたと報告した。救急外来で実施した全血球計算の結果は、ヘモグロビン4、ヘマトクリット12であった。MCVは88であり、急性失血を示すものであった。入院時、PT-INRは8.2、プロトロンビン時間は70.9と著しく延長していた。入院時（#同年5月9日）、ワルファリン投与を中止し、本事象発現後再開しなかった。ビタミンKを投与し、PRBC 4単位及び血漿1単位の輸血を行った。#同年5月10日、食道胃十二指腸内視鏡検査の結果、胃前庭部に小さな潰瘍が認められた。過去にも同様の経験があった。#同年3月に行われた前回の食道胃十二指腸内視鏡検査では、胃潰瘍2つ及び粘膜下ポリープ状病変2つが認められており、活動性の出血はなかった。結腸内視鏡検査（#同年3月にも実施）の結果、痔核が判明し、肛門管及び直腸に若干の炎症性変化（直腸炎）が認められた。#同年5月10日、体調が良くなった。ヘモグロビンは9.2、ヘマトクリットは27.1であった。腹痛、胸痛又は呼吸困難は認められなかった。被験者は右腰部の背部痛を訴えた。プロトロンビン時間は18.6、PT-INRは1.5であった。担当医は、過去2年間にわたって発現した再発性胃腸出血はワルファリン投与が原因の可能性が最も高いと考え、ワルファリン投与の無期限中止を判断した。被験者には脳血管発作の既往があり、ワルファリンの中止により脳血管発作のリスクが増大する可能性があった。#同年5月16日、再発性胃腸出血は止まったと判断された。#同年5月16日、被験者は本事象より回復したと判断され、安定した状態で退院した。退院時、ワルファリン投与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、本事象は治験薬と「関連なし」、治験手順と「関連なし」と判断した。別の原因として、基礎疾患であるワルファリン投与に伴う再発性胃腸出血を報告した。被験者には胃潰瘍の既往歴があったが、胃腸科専門医は、出血は小腸の動静脈奇形が原因の可能性があると考えた。

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。

2.7.6.11.2.16 被験者 056313

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]030663）：進行性認知症（PT：認知症）

9[redacted]歳女性（体重59 kg、身長157.5 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、脳血管発作、尿路感染、慢性便秘、歩行障害、振戦、筋力低下、易挫傷性、治療域以下のジゴキシン濃度、治療域以下のフェニトイン濃度、両肺rales音、内固定による左股関節骨折観血的整復、認知症に伴う脳卒中、大動脈弁置換、僧帽弁修復、心臓除細動、骨盤腹腔

鏡検査、頻脈及び脳手術があった。本事象発現時、発作障害、骨粗鬆症、多発脳梗塞性認知症、高血圧、骨関節炎、高脂血症、甲状腺機能低下症、うつ病、幻覚、不安、食欲減退、うっ血性心不全、完全右脚ブロック、心拡大、貧血、右股関節骨折及び衰弱を併発していた。被験者は非喫煙者及び非飲酒者であった。併用薬には、眼用サプリメント、ヒドララジン、ジゴキシン、メマンチン、フェニトインナトリウム、リバスチグミン、パントプラゾールナトリウム、メトプロロール、カルバマゼピン、ジルチアゼム、トラマドール、クロニジン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、セフジニル、valproate semisodium、ラベタロール塩酸塩などがあった。心房細動に対し、#同年よりワルファリン 6 mg/日の経口投与による抗凝固療法を開始し、#同年 12 月 20 日に中止した。

#同年 12 月 19 日、介護施設にて転倒した後に右大腿骨頚部骨折を呈し、#同年 12 月 22日に入院した。

#同年 12 月 22 日 1:01、その他の外科手術（右大腿骨頚部の右股関節半形成）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）1475 IU を投与した。#同年 12 月 22 日 1:01 に投与を完了した。#同年 12 月 22 日 15:15 に切開し、#同年 12 月 22 日 15:54 に縫合した。#同年 12 月 22 日 0:39 にビタミン K 5 mg の IV 投与を、#同年 12 月 27 日 10:19 に 5 mg の皮下投与を行った。試験登録時（＃同年 12 月 21 日 22:31）のPT-INR は 2.3 であり、治験薬投与（#同年 12 月 22 日 1:46）後は 1.2 であった。

#同年 12 月 26 日 11:52（Day 5［投与終了から発現までの 5 日間、初日を含む］）、「進行性認知症」を発現し、#同年 12 月 27 日 17:42（Day 6［投与終了から発現までの 6 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、被験者は抗凝固療法を受けていた。本事象発現時（#同年 12 月 26 日 15:50）の PT-INR は 1.9 であった。被験者は当初、除脈が認められ、処方計画が調整された。テレメトリー室において経過観察を受けたところ、基礎疾患である慢性心房細動の増悪が認められ、ジルチアゼムの処方計画が調整された。治験責任医師は、「徐脈」及び「基礎疾患の慢性心房細動の増悪」の事象は、被験者が通常の経口投与による治療ではない治療を受けている間に発現した可能性があると判断した。これらの事象は重篤な有害事象又は有害事象の基準を満たさなかった。被験者はまた、（入院してから）大半の食事及び経口摂取を拒否したと報告された。被験者の夫によると、被験者は体重が著しく減少し、過去 6～12 箇月間に、体重が大幅に減少したように見えた。進行性認知症の発現により、食事をする能力及び／又は意欲が低下したと判断された。その後、経皮的内視鏡下胃瘻チューブを留置した。併発症なく、チューブ留置の処置を受けた。それまで投与していた Jevity 1.2（栄養剤）を 1 日 3.5 缶の投与に増加したところ、被験者の忍容性は問題なく良好であった。入院中、理学療法及び作業療法を受けて経過観察を受け、継続中の理学療法及び作業療法を受けるため介護施設へ戻ることがふさわしいと判断された。治験責任医師は、「体重減少」及び「経口摂取減少」は認知症の症状であり、それゆえ個別の有害事象ではないと判断した。

被験者は本事象より未回復と判断された。しかし、臨床的には安定した状態が続いていた。#翌年 1 月 4 日、回復及びリハビリテーションのため、高度介護施設に退院した。PT-INR を 2～3 に維持することを目的とし、ワルファリン 5 mg/日の経口投与を受け、退院した。経皮的内視鏡下胃瘻チューブによる栄養摂取を増加し、継続した。基礎疾患である認知症は、被験者の症状及び他の因子に基づき、「悪化したり緩和したりしている」と考えられた。被験者は、現在は多少の食物を正常に摂取しているが、ベースライン状態に戻っているとは言えなかった。

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」、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である多発脳梗塞性認知症を報告した。

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」と評価し、記載不要とした。

2.7.6.11.2.17 被験者 056317

重篤な有害事象 1（2 事象）（WAVES number：20[redacted]033177）：頻回心室応答を伴う心房細動、うっ血性心不全の増悪（PT：心房細動、うっ血性心不全）

9[redacted] 歳女性（体重 70 kg、身長 157 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 8 月 21 日）に登録された。

既往歴には、左人工膝関節全置換術、右人工膝関節全置換術、心房粗動、左眼白内障手術、右眼白内障手術、右乳房腫瘤摘除、右腕癌病変部切除、左母指癌病変切除、ペースメーカー植込み術及び電気的除細動があった。本事象発現時、頻回心室応答を伴う発作性心房細動（#同年[redacted] 月 [redacted] 日に診断）、高血圧、高脂血症、甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、右乳管癌、洞不全症候群、低血圧、変性関節疾患及び間欠性の非特異的中毒性皮疹を併発していた。併用薬には、メトプロロール、ピペラシリン・タゾバクタム、塩化ナトリウム、オンダンセトロン、パントプラゾールナトリウム、エノキサパリン、ヒドララジン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩、リシノプリル、シンバスタチン、塩化カリウム、レボチロキシン、妊婦用ビタミン剤、アムロジピン、アスピリンなどがあった。頻回心室応答を伴う発作性心房細動に対し、不明日よりワルファリン6 mg を毎週金曜日に、#2年前 4 月不明日よりワルファリン 4 mg を毎週日、月、火、水、木、土曜日に経口投与する抗凝固療法を開始し、それぞれ #同年 8 月 10 日及び #同年8 月 12 日に中止した。

#同年 8 月 13 日、小腸穿孔（小腸憩室穿孔）のため入院した。

#同年 8 月 13 日 18:15、その他の外科手術（試験開腹、小腸切除及び吻合）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）1757.5 IU を投与した。投与速度は 504 mL/h であった。18:15 に投与

を完了した。#同年 8 月 13 日 18:04、ビタミン K 5 mg の IV 投与を 1 回行った。試験登録時（#同年 8 月 13 日 16:19）の PT-INR は 3.7、治験薬投与後（#同年 8 月 13 日 19:00）は 1.2 であった。#同年 8 月 13 日、小腸切除を行い、問題はなかった。術中又は術直後出血は認められなかった。経過は良好であった。腸の機能は標準の術後期間中に回復し、食事療法を再開した。術後は、活動及び歩行能力が限られた。

#同年 8 月 18 日 8:29（Day 6［投与終了から発現までの 6 日間、初日を含む］）、「頻回心室応答を伴う心房細動」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た。#同年 8 月 17 日 16:42 にワルファリン 4 mg を投与し、その後 #同年 8 月 21 日まで連日投与した。本事象発現時（#同年 8 月 18 日 4:40）、PT-INR は 1.6 であった。本事象発現時、F_{1+2}、TAT 及び D-ダイマー測定用の血液は採取しなかった。前回 F_{1+2}、TAT 及び D-ダイマー測定用の血液を採取したのは、（BE1116 の投与開始後 24 時間の）#同年 8 月 14 日 16:24 であった。

#同年 8 月 18 日 8:29（Day 6［投与終了から発現までの 6 日間、初日を含む］）、「頻回心室応答を伴う心房細動」を発現した。当初、ペーシング調律であった。被験者が心房細動の基礎疾患を本当に有していたかは不明であったが、その後頻回心室応答が認められた。被験者は「若干の」震えを覚えたが、胸痛、息切れ、頭部ふらふら感及び浮動性めまいは認めず、無症候であった。バイタルサインは、血圧 133/76、脈拍 100、呼吸数 20 であった。心調律は時折不規則で頻脈性であった（心拍数 135～157）。S1 及び S2 は正常であった。S3 又は S4 は報告されなかった。前胸部に顕著な摩擦音、雑音、動悸、ギャロップは報告されなかった。心拍動最強点にずれは認められず、傍胸骨隆起がみられた。カリウムは 3.2 であった。診察した医師は、フレカイニド 100 mg BID の経口投与を中止するよう勧めた。これは、心房細動が継続しており、家族に質問した後に、最小限の症状を伴う発作性心房細動を発現している様子が見られたことに基づいた勧告であった。診察した医師はまた、心拍数コントロールの改善及びジルチアゼムの漸減を目的として、ジルチアゼムの IV 投与の開始、メトプロロールの経口投与量の増加及びジゴキシンの追加を勧めた。被験者はジルチアゼムの IV 投与を受けて管理されたが、テレメトリーによる経過観察及び入院期間の延長を必要とした。ジルチアゼムの IV 投与は後に中止された。

#同年 8 月 20 日 17:33、本事象（頻回心室応答を伴う心房細動）より回復したと報告された。#同年 8 月 27 日、被験者は退院した。正常食の摂取が可能で、血行動態学的に安定しており、創部はきれいであった。

その後、#同年 8 月 22 日 22:10、被験者は重篤な有害事象である「胃腸出血」（WAVES number：20[redacted]033230）を発現し、「うっ血性心不全の増悪」発現時に未回復であった。被験者はまた、#同年 8 月 31 日に重篤な有害事象である「両側性末梢性深部静脈血栓症」（WAVES number：20[redacted]033230）を発現し、その転帰は報告されなかった

#同年 9 月 6 日（Day 25［投与終了から発現までの 25 日間、初日を含む］）、被験者は「うっ血性心不全の増悪」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、抗凝固療法を受けていなかった。本事象発現時(#同年９月６日 18:05)の PT-INR は 0.9 であった。本事象発現時、F_{1+2}、TAT 及び D-ダイマー測定用の血液は採取しなかった。

#同年８月 18 日、被験者は末梢性浮腫（後の #同年８月 21 日に有害事象として記録された）を発現した。その当時、末梢性浮腫は術中の輸液及び不動性の状態が原因とされた。しかし、その後数週間、状態は悪化し、#同年８月 31 日に「両側性末梢性深部静脈血栓症」(WAVES number：20[redacted]033230）を発現し、再入院した。#同年９月６日には拡張機能障害のため、新たにうっ血性心不全を発現した。

#同年９月２日、退院した。

#同年９月６日、妄想及び錯乱を伴っており、精神状態変化の評価のため、救急治療室に来院した。被験者の家族は、被験者にはその場に存在しない人が見えており、妄想を抱いていたと述べた。家族はまた、当日（#同年９月６日）に息切れが悪化し、両下肢腫脹の悪化を認めたと報告した。被験者は覚醒しており、時間・場所・人物に対する見当識を有していた。病状は自然に改善した。精神状態変化は断続的で一過性のものであり、救急治療室に来院した際にはすでに認められなかった。治験責任医師は、軽度の錯乱／精神状態変化は、自然に改善し、入院は必要なかったことから、重篤な有害事象の基準を満たさないと判断した。局所神経所見は確認されず、胸痛又は動悸は否定した。脳 CT 検査の結果、加齢に伴う変化が認められ、活性型の頭蓋内病変はみられなかった。腹部及び胸部Ｘ線検査を実施した。胸部Ｘ線検査の結果、うっ血性心不全と考えられる進行性の血管うっ血、間質性肺水腫及び胸水を伴う心拡大が認められた。腹部 Ｘ線検査の結果、下大静脈は定位置にあり、非特異的なガス像が認められ、異常所見はみられなかった。ECG 検査の結果、ペーシング調律が確認された。救急治療室での評価の結果、胸部 Ｘ線検査の所見及び BNP が 1089 pg/mL（基準値：0～100 pg/mL）と増加していたことから、うっ血性心不全が有意であった。また、甲状腺刺激ホルモン 21.571 μIU/mL（基準値：0.35～4.94 μIU/mL）の増加が報告された。尿検査の結果は正常であった。血液検査の結果、WBC 数 $7.5 \times 10^3/\mu L$（基準値：4.8～$10.8 \times 10^3/\mu L$）、血小板 $322 \times 10^3/\mu L$（基準値：130～$400 \times 10^3/\mu L$）、ヘモグロビン 9.8 g/dL（基準値：12.0～16.0 g/dL）、C-反応性蛋白 2.6 mg/dL（基準値：0.5 mg/dL 以下）、心筋酵素陰性であった。ナトリウムは 144 mmol/L（基準値：136～145 mmol/L）、カリウム 3.3 mmol/L（基準値：3.5～5.1 mmol/L）、BUN 10 mg/dL（基準値：9.8～20.1 mg/dL）、クレアチン 0.83 mg/dL（基準値：0.6～1.1 mg/dL）、グルコース 107 mg/dL（基準値：83～110 mg/dL）、LFT 結果は正常であった。被験者は、テレメトリーによる経過観察、フロセミドの IV 投与及び酸素療法、心筋酵素の経過観察、T_4 の確認が必要であったため、その後入院した。被験者は、家庭での治療を再開するよう指示を受け、レボチロキシンを 88 μg/日に増量し、カリウムを十分量投与する予定であった。治験責任医師は、「甲状腺刺激ホルモン増加」は重篤な有害事象の基準を満たさないと判断した。

#同年９月８日、携帯型胸部Ｘ線再検査の結果、両肺底部の胸膜実質陰影の継続及び肺血管うっ血の改善が認められた。#同年９月９日の心エコー検査の結果では、駆出率 50～55%、拡

張機能障害及びペースメーカーが報告された。有意な臨床検査結果には、ナトリウム 141 mmol/L、カリウム 4.0 mmol/L、BUN 15 mg/dL、クレアチニン 0.82 mg/dL、心筋酵素陰性（3 回）、C-反応性蛋白 2.6 mg/dL、BNP 1089 pg/mL、甲状腺刺激ホルモン 21.57 μIU/mL、WBC 数 $6.4 \times 10^3/\mu L$、ヘモグロビン 10.9 g/dL、血小板 $306 \times 10^3/\mu L$、PT-INR 0.9 などがあった。尿検査の結果、異常は認められなかった。血液及び尿培養検査の結果は陰性のままであった。フロセミドの IV 投与を継続したところ、低酸素血症に顕著な改善が認められた。全入院期間にわたり、酸素療法を継続した。治療チームはかかりつけ医に酸素要求量を評価するよう要請し、下肢浮腫に対してフロセミドの経口投与に治療法を変更したところ、相対的に浮腫が改善した。被験者は両肺にラ音が認められたが、軽快していた。

#同年 9 月 10 日、被験者は安定した状態で高度看護施設に退院した。酸素の継続的要求量を評価するため、看護施設で又は看護施設から退院後に酸素状態を確認するよう指示を受けた。
#同年 9 月 11 日、被験者は「うっ血性心不全の増悪」より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、「頻回心室応答を伴う心房細動」は治験薬と「関連なし」、治験手順と「関連なし」と判断した。他の原因として基礎疾患（発作性心房細動及び発作性頻回心室応答の既往）を報告した。
治験責任医師は、「うっ血性心不全の増悪」は治験薬と「関連なし」、治験手順と「関連なし」と判断した。他の原因として基礎疾患（デコンディショニング、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、「頻回心室応答を伴う心房細動」及び「うっ血性心不全の増悪」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（2 事象）（WAVES number：20[redacted]033230）：胃腸出血、両側性末梢性深部静脈血栓症（PT：胃腸出血、深部静脈血栓症）

9[redacted] 歳女性（体重 70 kg、身長 157 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 8 月 21 日）に登録された。

既往歴には、左人工膝関節全置換術、右人工膝関節全置換術、心房粗動、左眼白内障手術、右眼白内障手術、右乳房腫瘤摘除、右腕癌病変部切除、左母指癌病変切除、ペースメーカー植込み術及び電気的除細動があった。本事象発現時、頻回心室応答を伴う発作性心房細動（#同年 4 月 26 日に診断）、高血圧、高脂血症、甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、右乳管癌、洞不全症候群、低血圧、変性関節疾患及び間欠性の非特異的中毒性皮疹を併発しており、A 型肝炎陽性であった。併用薬には、メトプロロール、ピペラシリン・タゾバクタム、塩化ナトリウム、オ

ンダンセトロン、ヒドララジン塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、エノキサパリン、フレカイニド酢酸塩、リシノプリル、パントプラゾールナトリウム、シンバスタチン、レボチロキシン、妊婦用ビタミン剤、アムロジピン、塩化カリウム、アスピリンなどがあった。頻回心室応答を伴う発作性心房細動に対し、不明日よりワルファリン 6 mg を毎週金曜日に、#2年前 4 月不明日よりワルファリン 4 mg を毎週日、月、火、水、木、土曜日に経口投与する抗凝固療法を開始し、それぞれ #同年 8 月 10 日及び #同年 8 月 12 日に中止した。

#同年 8 月 13 日、小腸穿孔（小腸憩室穿孔）のため入院した。

#同年 8 月 13 日、18:15、その他の外科手術（試験開腹、小腸切除及び吻合）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）1757.5 IU を投与した。投与速度は 504 mL/h であった。18:15 に投与を完了した。#同年 8 月 13 日 18:04、ビタミン K 5 mg の IV 投与を行った。試験登録時（#同年 8 月 13 日 16:19）のPT-INR は 3.7、治験薬投与後（#同年 8 月 13 日 19:00）は1.2 であった。#同年 8 月 13 日、小腸切除を行い、問題はなかった。術中又は術直後出血は認められなかった。経過は良好であった。腸機能は標準の術後期間中に回復し、食事を再開した。術後は、活動及び歩行能力が限られた。

#同年 8 月 18 日 8:29、重篤な有害事象である「頻回心室応答を伴う心房細動」（WAVES number：20[redacted]033177）を発現し、本事象（胃腸出血）発現時に未回復であった。

#同年 8 月 20 日 7:16（Day 8［投与終了から発現までの 8 日間、初日を含む］）、「胃腸出血」を発現し、#同年 8 月 22 日 22:10（投与終了から発現までの 10 日間、初日を含む］）に重篤と判断された（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た。（腸機能が十分に回復した後の）#同年 8 月 17 日よりエノキサパリン、続いてワルファリン 4 mg/日の投与を開始し、#同年 8 月 21 日まで投与した。本事象発現時（#同年 8 月 20 日 5:16）、PT-INR は 1.9 であった。本事象発現時、F_{1+2}、TAT 及び D-ダイマー測定用の血液は採取しなかった。前回F_{1+2}、TAT 及び D-ダイマー測定用の血液を採取したのは、（BE1116 の投与開始後 24 時間の）#同年 8 月 14 日 16:24 であった。

#同年 8 月 20 日、（ワルファリン投与開始後）術後 8 日にホチキスの縫い目部分からの出血に伴うと考えられる胃腸出血を発現した。直腸に多少の出血が認められた。吐血はなかったものの、悪心及び嘔吐を認めたと報告された。腹痛は否定した。被験者は約 2 年前に結腸内視鏡検査を受けており、異常又は憩室が認められたか覚えていなかった。臨床検査結果は、ヘマトクリット 31.2、WBC 数 14.8、血小板数 277 であった。ヘモグロビンは #同年 8 月　0 日 5:16 に 13.0 g/dL（基準値：12.0～16.0 g/dL）、#同年 8 月 22 日 22:10 に 8.8 g/dL、#同年 8 月 23 日 14:29 に 10.4 g/dL、#同年 8 月 24 日 5:50 に 7.9 g/dL、#同年 8 月 24 日 14:56 に 10.8 g/dL であった。#同年 8 月 23 日 18:19、ビタミン K 5 mg 1 回の皮下投与による是正を行った。#同年 8 月 23 日 1:30、#同年 8 月 23 日 4:10、#同年 8 月 24 日 9:05 及び #同年 8 月 24 日 12:00 に、PRBC 合計 4 単位の輸血を行った。プロトンポンプ阻害薬の投与を開始し、被験者を高度看護施設に搬送する際に中断した。吻合したホチキスの縫い目からの出血が増加している可能性があったため、抗凝固療法を中止することを決定した。#同年 8 月 24 日、胃腸出血検査の結果

は陰性と判断された。正常血管反応が認められ、急性胃腸出血を示唆する異常反応は認められなかった。ヘモグロビン濃度はその後安定と報告された。本事象のため、入院期間が延長された。#同年 8 月 24 日 20:50、ヘモグロビンは 10.8 g/dL であった。#同年 8 月 27 日、被験者は退院した。正常食の摂取が可能で、血行動態学的に安定しており、創部はきれいであった。

#同年 8 月 30 日、直腸出血を訴え、救急治療室を受診した。排便の後、便所にて出血したと報告した。出血の色は最初暗赤色で、過去 2 日間は鮮赤色であった。下肢腫脹も報告した。臨床検査の結果、カリウム 2.9 mmol/L（基準値：3.4～4.4 mmol/L）の濃度（重症）であった。

塩化カリウム 40 mEq の経口投与を行った。ヘモグロビンは 10.3 g/dL であった（#同年 8 月 30 日）。救急治療室の医師の診察を受け、同日退院した。症状が悪化した場合又は更なる懸念事項があった際には救急治療室を再受診するよう勧められた。

#同年 9 月 2 日、被験者は「胃腸出血」より回復したと判断された。

#同年 8 月 31 日（Day 19［投与終了から発現までの 19 日間、初日を含む］）、「両側性末梢性深部静脈血栓症」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、並びに他の医学的に重要な事象［追加の外科手術が必要］のため）。本事象発現時、被験者は抗凝固療法を受けていなかった。本事象発現時（#同年 8 月 30 日 17:33）の PT-INR は 0.9 であった。本事象発現時、F_{1+2}、TAT 及び D-ダイマー測定用の血液は採取しなかった。

#同年 8 月18 日、軽度の両側性浮腫の悪化を認めた（有害事象として記録された）。#同年 8 月 29 日、両下肢の腫脹に気づいた。#同年 8 月 30 日、両下肢が「とても腫れ上がっている」と報告した。救急治療室にてフロセミド投与を受け、腫脹は軽度改善した。#同年 8 月 31 日、両下肢腫脹、持続性の直腸出血及び下肢蜂巣炎のため、救急治療室を再受診した。不安定歩行を認め、歩行器又は車椅子を使用していた。両下肢は赤く、右足約 1 × 2 cm の範囲に多数の創（ドレナージなし）、左足は数個の小水疱を伴った創（清澄液のドレナージ）を伴っていた。ECG 検査の結果、調律ペーシング、心拍数は 65 bpm、完全右脚ブロックを伴う伝導、左軸及び非特異的 ST/T 波変化が認められた。#同年 8 月 31 日、セフトリアキソン 1 g の IV 投与を行い、同日入院した。両下肢超音波検査を実施し、右膝窩静脈及び左大腿静脈遠位部の深部静脈血栓症陽性と報告された。#同年 9 月 1 日、下大静脈フィルターの留置を必要とした。明らかな問題はなく、処置に対する忍容性は良好であった。胃腸出血が持続していたことから、抗凝固療法を施行しないことを判断した。「両側性末梢性深部静脈血栓症」をいつ発現したかは不明であるが、治験責任医師は、「両側性末梢性深部静脈血栓症」は最初に認められた浮腫の原因である可能性があると考えた。（胃腸出血のため）ワルファリン投与を中止してから軽度の両側性浮腫の悪化が報告された。そのため、治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係の可能性を除外することができなかった。

#同年 9 月 2 日、理学療法及びリハビリテーションの継続のため、病院を退院した。臨床的観点から、治験責任医師は #同年 10 月 12 日に被験者は「両側性末梢性深部静脈血栓症」より回復したと判断した。「両側性末梢性深部静脈血栓症」の症状は全て回復した。しかし、治験責

任医師は、(標準治療ではなかった) 画像検査を実施しなかったため、実際に血塊が完全に消失したかどうかは確認できなかった。

#同年9月6日、重篤な有害事象である「うっ血性心不全の増悪」(WAVES number:20[redacted]033177)を発現した。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、「胃腸出血」は治験薬と「関連なし」、治験手順と「関連なし」と判断した。他の原因として併用薬（ワルファリン投与）及び他の要因（腹腔内手術部位における出血の可能性）を報告した。

治験責任医師は、「両側性末梢性深部静脈血栓症」は治験薬と「関連あり」、治験手順と「関連なし」と判断した。

治験依頼者のコメント：

医学評価担当者は、「胃腸出血」は治験薬と「関連なし」と評価し、記載不要とした。

医学評価担当者は、「両側性末梢性深部静脈血栓症」は治験薬と「関連あり」と判断し、要記載とした。

SAB

重篤な有害事象: 両側性末梢性深部静脈血栓症

Primary reviewer: Dr. [redacted]

[redacted] 年8月13日、9[redacted]歳女性が手術（小腸穿孔）前にクマジンにより惹起された凝固障害を速やかに是正する試験に組み入れられた。被験者は、発作性心房細胞（#2年前4月から）して抗凝固薬を投与され、入院時点でPT-INRは3.7であった。既往歴は、高血圧、右乳管癌であった。[redacted] 年8月10日、クマジンを中止した。

#同年8月13日18:15、被験者は治験薬及びビタミンK5 mgを静脈内投与された。

8月18日、被験者は急速心室応答（SAEと判断された）を伴う心房細動を発現した。

#同年8月17～8月21日、被験者はクマジンを再開したが、胃腸出血のため再度中止した。8月20日、ヘモグロビンは13.0 g/dLから7.9 g/dLまで低下し、8月23日、被験者はPRBC4単位の輸血及びビタミンK5 mgを投与された。胃腸出血は停止(8月24日スキャンにて陰性判定)した。8月27日、被験者は退院した。

#同年8月30日、被験者は直腸出血のため再入院し、ヘモグロビンは10.3であった。同日、被験者は退院した。

8月29日、被験者は両側性浮腫を認め、8月30日に悪化した。8月18日には既に軽度両側性浮腫が記録されていた。8月31日、被験者は救急治療室を再受診し、同日、超音波検査により両側性深部静脈血栓症の診断を受けた。深部静脈血栓症は、右膝窩静脈及び左大腿静脈に認

められた。#同年９月１日、下大静脈フィルターを留置した。被験者は#同年９月２日退院した。

90 日目の再評価のための来院で、深部静脈血栓症は「治癒された」と判断された。

安全性検討委員会（SAB）の見解：本症例は血栓塞栓症の評価のため SAB に報告された。SAB は、本症例について客観的診断手順（超音波検査法）により血栓塞栓症と判断された。本症例は近位部静脈の深部静脈血栓症に分類された。発現部位は左大腿静脈及び右膝窩静脈であった。

治験薬投与と時間の関連性は適合せず事象は治験薬投与約 18 日後に認められたが、軽度浮腫は投与 5 日後には既に報告されていた。被験者は他の深部静脈血栓症の危険因子として、ランセット（Kyle, 2005）の評価リストに挙げられている、高齢、手術歴、癌の既往歴を有していた。時間との関連性は一致しているが他の多数の危険因子を有したため、SAB は、本事象は治験薬と関連あるかもしれないとの判断を下した。転帰は、後遺症（90 日目まで中止日なし）を伴う回復であった。

2.7.6.11.2.18 被験者 065301

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]031203）：不完全なドレナージに伴う上部残存両側性硬膜下血腫（PT：硬膜下血腫）

7[redacted] 歳男性（体重 65 kg、身長 180 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 2 月 15 日）に登録された。

既往歴には、左眼球摘除（[redacted] 年～[redacted] 年）、心臓手術（[redacted] 年）、並びに精神状態変化、錯乱、激越、歩行不安定及び右上肢振戦（[redacted] 年[redacted] 月）があった。[redacted] 年[redacted] 月下旬に転倒・転落の既往を有し、病院で精密検査をうけたところ、無傷であることが分かった。本事象発現時、高血圧を併発していた。ECG 検査の結果、頻回心室応答を伴う心房細動が認められた。併用薬には、hydrocodone・acetaminophen、塩化ナトリウム、ブドウ糖、バシトラシン、ロラゼパム、レベチラセタム、メトプロロール、nafcillin、パントプラゾール、シンバスタチン、ジゴキシンなどがあった。心房細動に対し、試験登録前にワルファリン 5 mg による抗凝固療法を開始した（投与開始日及び中止日不明）。

#同年 1 月 30 日、精神状態変化のため入院した。#同年 1 月 27 日及び #同年 1 月 28 日にも精神状態変化のため病院に搬送されていた。被験者の息子によると、被験者は最近より激越及び錯乱しており、歩行不安定及び右上肢振戦を伴っていた。頭部 CT 検査の結果、両側性の慢性硬膜下血腫が認められ、左脳より右脳がより大きく、7 mm の正中線左方移動が認められた。

#同年 1 月 30 日 21:00、その他の外科手術（右前頭頭頂部穿頭孔による慢性硬膜下血腫除去及びブレイクドレーン留置の脳神経外科的処置、#同年1月31日に実施）のため、BE1116（ロ

ット番号[redacted]）1625 IU を（1 バイアル 65 mL を 8 分かけて）投与した。#同年 1 月 30 日 21:10 に投与を完了した。#同年 1 月 30 日、ビタミン K 10 mg のピギーバック法による IV 投与も行った。BE1116 投与前（10:20）の PT-INR は 2.9、投与後（22:00）は 1.4 であった。

#同年 2 月 4 日 9:50（Day 6［投与終了から発現までの 6 日間、初日を含む］）、「不完全なドレナージに伴う上部残存両側性硬膜下血腫」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。17:09 の PT-INR は 1.1 であった。

#同年 2 月 1 日、食事療法を開始した。頭部及び脳 CT 検査の結果、亜急性硬膜下血腫と考えられる混合吸収域を有する両側性硬膜下血腫が認められた。隣接する脳実質に軽度の圧排効果が確認され、ヘルニア又は水頭症の所見はみられなかった。これらの所見は最近行った右前頭部硬膜下カテーテル除去を示唆するものであった。右頭頂部の硬膜下カテーテルは留置したままであった。

#同 年 2 月 2 日、脳 CT 再検査の結果、亜急性硬膜下血腫と考えられる混合吸収域を有する両側性の硬膜下貯留液が認められた。右脳半球に左方への正中偏位を伴う圧排効果が継続して確認された。右硬膜下血腫の大きさは約 1.7 cm であり、間隔の大きさの減少は認められなかった。持続する右前硬膜下腔の小室性局所気脳体の可能性が認められた。#同年 2 月 2 日、ドレーンを抜去した。硬膜下血腫のため、ワルファリンは再開されなかった。退院後にワルファリンを再開することが決定された。

#同年 2 月 2 日に実施した心エコー検査の結果、軽度の左房、右房及び大動脈起始部拡張、並びに中等度の求心性左室肥大が報告された。

#同年 2 月 3 日、アミオダロン点滴を開始した。#同年 2 月 4 日、CT 再検査の結果、右前頭凸面に亜急性硬膜下血腫の持続が確認され、前回の CT 検査から大きさに有意な変化はなかった。隣接する脳実質には、右から左へのわずかな正中偏位を伴う安定した圧排効果がみられた。左小脳にも隣接する脳実質にわずかな圧排効果を伴う小さい安定した亜急性硬膜下血腫が認められた。ヘルニア、水頭症、実質内血腫の有意義な所見は確認されなかった。#同年 2 月4 日、ブレイクドレーン留置を伴う、右前頭頭頂部の開頭及び硬膜下血腫除去並びに左頭頂部開頭による硬膜下血腫除去を行った。初回手術後に血腫のドレナージが不完全であったため、根治的開頭を実施した。初回手術後、被験者の臨床状態に変化はなかった。治験責任医師によると、CT　検査では開頭の脳神経学的診断は不明瞭であった。これは、右側に大半の固形成分が認められたためと考えられた。CT 検査ではこの固形成分を十分に確認できず、厚めの外部膜を認めた。

#同年 2 月 5 日、CT 検査の結果、これまでみられた右硬膜下の混合貯留液のほぼ完全な除去が確認された。術後、隣接する前頭葉の圧排効果を示す気脳体が前方に認められた。被験者は追跡調査を受けることを勧められた。#同年 2 月 5 日、抜管した。

#同年 2 月 6 日、脳 CT 検査の結果、硬膜下気脳体の前回検査時からの減少が認められ、液体に置き換わっているようであった。両硬膜下領域に観察された持続性の高吸収域は血液製剤