によるものと考えられた。右硬膜下貯留液は最大直径が約 14.5 mm、左硬膜下貯留液は最大直径 6 mm であった。下部の皮質に持続性の中等度の圧排効果及び左方に 4 mm の正中偏位が認められた。臨床相関による評価を勧められた。#同年 2 月 6 日、排液量減少のため、ドレーンを再度抜去した。

#同年 2 月 7 日、脳神経外科は被験者の引継ぎを行い、10 日以内に CT 検査による追跡調査を受けること及びフェニトインの 1 箇月間の投与を勧めた。#同年 2 月 9 日、病棟に移るための治療を受けた。尿検査を実施し、その結果、基準値である 100000 個を超えるグラム陰性桿菌を認め、ertapenem 投与を開始した。本事象は重篤な有害事象基準を満たさないと判断された。#同年 2 月 4 日、被験者は本事象より回復したと判断された。#同年 2 月 10 日、被験者は安定した状態で神経リハビリテーション施設に移された。退院時診断は慢性両側性硬膜下血腫の亜急性発現と判断された。

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。他の原因として、硬膜下血腫を報告した。

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

2.7.6.11.2.19 被験者 501303

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]027983）：足軟部組織壊死（PT：部軟部組織壊死）

6[redacted] 歳女性（体重 74 kg、身長 168 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 23 日）に登録された。既往歴には、足凍結（両足部の超低温凍結損傷）（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及びシラミ症（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）があった。本事象発現時、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、心臓硬化症、動脈性高血圧及び慢性心不全を併発していた。併用薬には、ジピリダモール、フェンタニル、atracurium besylate、phenindione、エピネフリン、ジアゼパム、ketorolac、クロピドグレル、等張液（リンゲル液）、バンコマイシンなどがあった。足部凍結（両足部の超低温凍結損傷）に対し、損傷組織への血液循環を回復するため、抗凝固療法を受けた。#治験同年 2 月 17 日よりワルファリン 2.5 mg/日の経口投与を開始し、#同年2 月 28 日に中止した。#同年 2 月 8 日、足部痛及び両足部の「凍結損傷」のため入院した。損傷組織への血液循環を回復し、切断後の再生過程を促進するため、ワルファリン投与を#同年2月17日より開始し、#同年2月 28 日に中止した。切断手術は #同年 3 月1 日に実施する予定であった。#同年3 月 1 日 8:50、両足の凍結損傷に対する切断手術のため、

BE1116（ロット番号[redacted]）3000 IU を IV 投与した。#同年 3 月 1 日、ビタミン K 10 mg の IV 単回投与を行った。試験登録時の PT-INR は 7.145（基準値：0.8～1.2）であった。

#同年 3 月 9 日（Day 9［投与終了から発現までの 9 日間、初日を含む］）、被験者は「足軟部組織壊死」を発現し、#同年 3 月 9 日 12:00、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。#同年 3 月 9 日 8:45、PT-INR は 1.28、PTT は 580 秒であった。#同年 3 月 9 日に実施した血液分析の結果、WBC の値が高かった。疾患の経過は目視のみにより評価した。壊死は、手術（両足切断）及び化膿の結果として生じたものだと報告された。壊死組織の外科的デブリードマンを含む治療を行った（壊死組織切除は #同年 3 月 9 日 12:40～13:50 に行った）。#同年 3 月 9 日、手術前に被験者は麻酔専門医の診察を受けた。被験者の状態は、全身性病変のため重篤で、錯乱状態にあると報告された。皮膚及び粘膜は蒼白で浮腫は伴っていなかった。脈拍は 80 bpm、血圧は 120/70 mmHg であった。不整脈は認められなかった。両肺の呼吸音を聴診したところ、ラ音は認められなかった。呼吸数は 18 回/分であった。胸部 X 線検査の結果、両肺葉に斑状陰影が認められた。臨床検査の結果、血糖値 2.66 mmol/L（基準値：3.6～6.3 mmol/L）、赤血球数 70 × 10^6/μL（基準値：3.9～5.0 × 10^6/μL）、ヘモグロビン 7.8 g/dL（基準値：12.0～14.0 g/dL）、ヘマトクリット 22.7%（基準値：35～47%）であった。術前及び術後診断は、第 3～4 度の両足凍傷、両脛上部 3 分の 1 の部位における筋形成切断（#同年 3 月 1 日）、術後創感染であった。治験責任医師は、本事象に対する更なる院内臨床検査／診断結果はなかったと報告した。#同年 3 月 9 日 16:15、本事象の転帰は回復と報告された。被験者は治癒のため入院を継続し、#同年 3 月 18 日～22 日は入院を継続していた。#同年 3 月 18 日～21 日、両残肢の創部にフィブリンを含む漿液性及び化膿性の滲出液が大量に認められ、包帯の使用を必要とした。#同年 3 月 22 日、被験者の状態は血行動態学的に安定していた。治験責任医師は、#同年 7 月 29 日の時点で、社会的適応のため被験者は入院を継続していたと報告した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」、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である足部凍結（両足部の超低温凍結損傷）及び壊死を報告した。

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: 足軟部組織壊死

Primary reviewer: Dr.[redacted]

6[redacted] 歳女性被験者が、両足凍傷の切断術前にワルファリ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、両足深部凍傷の損傷組織に血液循環を回復させ

るため抗凝固薬を投与された。既往歴は、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化、動脈性高血圧、及び慢性心不全であった。[redacted]年2月8日、被験者は足部疼痛及び両足凍結損傷により入院した。2月17日～2月28日、被験者はワルファリン（1日2.5 mg）を投与された。3月1日、切断術が予定された。3月1日8:50、被験者は治験薬を投与され、また同日、ビタミンK10 mgを単回静脈内投与された。この時点でPT-INRは7.145であった。切断術が実施された（詳細不明）。

3月9日、被験者は足軟部組織壊死と診断された。外科的デブリードマン前の麻酔専門医による診察で、状態が重篤であることが報告された。血圧120/70、脈拍80、及び呼吸数18 bpmであった。術前術後の診断は、両足凍傷、両脛上部までの切断、及び術後創傷感染であった。臨床検査において認められた異常値は、PT-INR1.28（基本的に正常）、ヘマトクリット22.7、及び白血球数「高値」であった。3月18日～3月21日、両足創傷に多量の繊維を伴う漿液性の滲出液が大量に認められることが報告された。

安全性検討委員会（SAB）の見解：本症例は血栓塞栓事象の可能性についての評価のためSABに報告された。3月1日、6[redacted]歳の本被験者は足部凍傷の血液循環を促進させる目的での投与の抗凝固薬の速やかな是正のため治験薬を投与された。3月9日、軟部組織壊死と診断され外科的デブリードマンを受けた。血栓塞栓症は確認されなかった。検査において血栓塞栓症の疑いを示す所見はなく、足部軟部組織壊死は、過去の術後創傷感染に対する切断術に起因した。SABは、軟部組織壊死は感染後の壊死に起因すると判断した。

2.7.6.11.2.20 被験者502303

重篤な有害事象（4事象）（WAVES number：20[redacted]022210）：術後下大静脈破裂、急性腎不全、腸閉塞、胃腸出血（PT：大静脈損傷、急性腎不全、腸閉塞、胃腸出血）

6[redacted]歳女性（体重66 kg、身長150 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1日）に登録された。既往歴には、冠動脈疾患（[redacted]年～）、安定した狭心症（[redacted]年～）、発作性心房粗動（[redacted]年～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、甲状腺炎、甲状腺機能低下症（[redacted]年～）、慢性腎盂腎炎（発症日不明）、高血圧（[redacted]年～）及び虫垂切除（日付不明）があった。直近の既往歴には、持続性心房粗動（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）及びわずかな胃前庭部びらんを伴う慢性胃炎の増悪（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～）が含まれた。併用薬には、ペリンドプリル、オメプラゾール、ソタロール、インダパミド、ドパミン、アトルバスタチンなどがあった。抗凝固療法として、以下の投与を行った：#同年2月12日～23日にワルファリン5 mg/日の投与、#同年2月25日～27日にワルファリン3.75 mg/日の経口投与；#同年2月23日までfraxiparine（用量不明）の投与、#同年2月26日～27日にfraxiparine 5700 IU BIDの皮下投与；#同年2月25日～26日にエノキサパリン0.6 mL BIDの皮下投与；ヘパリン

9000 IU の e.m.p（正式名称不明）による IV 投与。#同年 2 月 24 日、機能クラス II の労作性狭心症、大動脈及び冠動脈粥状硬化症、持続性心房粗動及び心室性期外収縮の診断のため他院より ICU に入院した。

#同 年 2 月 24 日 21:10、侵襲性の診断的処置のため、BE1116（ロット番号[redacted]）1625 IU を投与した。21:37 に投与を完了した。同日（21:40～22:05）、ビタミン K 10 mg の IV 投与を行った。重度の心調律異常（試験登録時の事象）のため、#同年 2 月 25 日（8:30～10:00）に心内膜の電気生理学的検査及び峡部のラジオ波焼灼療法による侵襲性の診断的処置を受けた。試験登録時の PT-INR は未提供であった。

被験者はその後、次の 4 つの重篤な有害事象を発現した：#同年 2 月 27 日 21:40（Day 4［投与終了から発現までの 4 日間、初日を含む］）に「術後下大静脈破裂」（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）、#同 年 2 月 28 日 14:30（Day 5［投与終了から発現までの 5 日間、初日を含む］）に「急性腎不全」（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）、#同年 3 月 1 日 06:00（Day 6［投与終了から発現までの 6 日間、初日を含む］）に「腸閉塞」（死亡したため）、16:00 に「胃腸出血」（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）。これらの事象の発現時、被験者は抗凝固療法を受けていた（#同年 2 月 27 日に中止、ヘパリンの中止日は不明）。#同年 2 月 26 日 23:00、右背部痛及び腹痛を訴えた。疼痛は #同年 2 月 27 日の日中に悪化し、被験者の状態も同時に悪化した。大静脈超音波検査により、後腹膜血腫の存在が確認された（治験責任医師は、本件を独立した重篤な有害事象とは判断しなかった）。#同年 2 月 27 日 21:40、外科的に再介入的処置が行われた。開腹により、広範囲の後腹膜血腫及び下大静脈の穿孔が認められた（腰静脈の下大静脈に流入する部位における解離が原因）。縫縮術により下大静脈穿孔を修復し、後腹膜腔及び腹腔のドレナージを行った。大量の失血のため、状態は危篤と判断された。縫縮術により出血の原因を取り除くことはできなかった。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）、10%及び 6%ヒドロキシエチルデンプン生理食塩水、ドパミン、sufentanil、インスリン、塩化ナトリウム、エピネフリン、赤血球 A（II）Rh+、血漿 A（II）、セフトリアキソン、炭酸水素ナトリウム、グルコン酸カルシウムなどによる治療を行った。#同年 2 月 28 日 1:01、血液検査の結果、WBC 数 17.7（高値）、ヘモグロビン 5.2（低値）、血小板 270 であった。#同年 2 月 28 日 1:56 に実施した血液生化学的検査の結果、AST 23.05 U/L（基準値：5.00～42.00 U/L）、ALT 25.6 U/L（基準値：5.0～42.0 U/L）、クレアチニンキナーゼ 211.7 U/L（基準値：10.0～171.0 U/L）、クレアチニン 331.5 µmol/L（3.8 mg/dL）（基準値：44.0～110.0 µmol/L）であった。#同年 2 月 28 日 9:00、乏尿が認められた。#同年 2 月 28 日の日中、無尿となり急性腎不全を発現していると判断された。#同年 2 月 28 日 14:30、低流量での持続的静脈－静脈血液濾過を開始した。これらの事象に対し、更にフロセミド、エピネフリン、10%ブドウ糖・7.5%塩化カリウム溶液、非経口栄養、コハク化ゼラチン、20%アルブミンなどによる治療を行った。予防目的のメトロニダゾール及びレボフロキサシン、モルヒネ、ベラパミル、アミオダロン投与も受けた。#同年 3 月 1 日 6:00、運動性腸閉塞を発現し、腸不全麻痺、並びに併発症

の後腹膜血腫及び内蔵血管圧迫のため増悪した。これらの事象に対し、ヘパリン及び 10%アルブミンによる治療を行った。施設内臨床検査の結果、多臓器不全が確認された。#同年 3 月 1日 6:32 に実施した血液生化学的検査の結果、AST 455.0 U/L、ALT 250.0 U/L、クレアチニンキナーゼ 1386.9 U/L、クレアチニン 196.5 µmol/L（2.2 mg/dL）であった。治験責任医師は、腸不全麻痺及び運動性腸閉塞は多臓器不全発現の徴候であり、一般的な生理学的過程であったと判断した。カルテによると、被験者の最終診断は急性腎不全、播種性血管内凝固、呼吸窮迫症候群、内因性中毒症候群、反応性膵炎、急性肝不全、急性胃体部胃潰瘍、胃腸出血、中等度の急性血栓症、急性腹膜炎からなる多臓器不全症候群の併発であった。#同年 3 月 1 日 10:40、進行性呼吸窮迫のため挿管し、機械的肺換気を開始した。これらの事象に対し、様々な治療を行った。被験者の状態は次第に悪化した。心血管不全の徴候が増し、血圧は 70/40～60/30 mmHgに低下し、30～40 bpm の徐脈を伴う心房細動が認められた。胃腸出血の発現後、#同 年 3 月 1日 22:10 に胃十二指腸内視鏡検査を実施した。その結果、出血性のびらん性食道炎、出血性のびらん性胃十二指腸炎、出血所見を伴う胃体潰瘍が認められた。集中治療にも関わらず、被験者の状態は悪化し続け、21:14 に実施した血液生化学的検査の結果、AST 3180 U/L、ALT 2600 U/L、クレアチニンキナーゼ 2505 U/L、クレアチニン 151.8 µmol/L（1.7 mg/dL）であった。#同年 3月2 日 20:00、進行性心不全及び代謝障害（代謝性アシドーシス代償不全、乳酸アシドーシス）が原因で心停止となった（治験責任医師は、心停止は独立した重篤な有害事象ではないと判断した）。可能な限り蘇生を行ったが、奏効しなかった。#同年 3 月 2 日 20:45、被験者は死亡したと判断された。治験責任医師によると、被験者の死亡は重篤な有害事象である「腸閉塞」が原因であった。死亡時、「術後下大静脈破裂」、「急性腎不全」及び「胃腸出血」は未回復であったと判断された。#同年 3 月 3 日の剖検報告書によると、被験者は急性出血後貧血のため死亡した。被験者は、腰静脈の下大静脈に流入する部位における解離に起因する後腹膜血腫を発現していた。縫縮術による再介入的処置により出血の原因を取り除くことはできなかった。被験者は急性出血後貧血、肺水腫、脳浮腫及び偏位を発現していた。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「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、「腸閉塞」は内蔵血管圧迫を伴う後腹膜血腫が原因、「急性腎不全」は失血の後に大量の赤血球輸血を行ったこと及び後腹膜血腫による腎臓血管の圧迫が原因、「胃腸出血」は重度の失血、急性低酸素血症及びストレス誘発性潰瘍が原因であったと報告した。

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。

SAB

重篤な有害事象: 多臓器不全、後腹膜血腫：術後下大静脈破裂、胃腸出血（SAE 用語は術後下大静脈破裂、急性腎不全、腸閉塞、胃腸出血に更新された）

Primary reviewer: Dr. [redacted]

[redacted] 年 2 月 24 日、6[redacted] 歳女性被験者は、心房粗動の原因である峡部の心内膜電気生理学検査及びラジオ波焼灼療法という侵襲的診処置のため試験に組み入れられた。被験者は抗凝固薬を受けていたが、#同 年 2 月 23 日投与を中止した。既往歴は、冠動脈疾患、安定した狭心症、発作性心房粗動、甲状腺炎及び甲状腺機能低下、並びに慢性腎盂腎炎であった。

#同年 2 月 24 日、被験者は、クラス II の労作性狭心症、大動脈及び冠動脈の動脈硬化、持続性心房粗動、並びに心室性期外収縮のため集中治療室（ICU）に入院した。被験者は、21:10 に治験薬及びビタミン K10 mg を投与された。#同年 2 月 25 日 8:30、被験者は電気生理学検査及び峡部のラジオ波焼灼療法を受けた。#同年 2 月 26 日 23:00、被験者は、右背部痛及び腹痛を訴え、#同年 2 月 27 日疼痛は増悪し被験者の状態も悪化した。超音波により後腹膜血腫が確認された。#同年 2 月 27 日、開腹術により下大静脈（IVC）穿孔が認められ、これは IVC の交差部位で分離した腰静脈に起因するものと判断された。穿孔は修復され、血腫は除去された。縫縮術を行うも出血を止めることができず、大量失血が報告された。#同年 2 月 28 日、乏尿が報告され、急性腎不全と診断された。#同年 2 月 28 日、血液濾過を開始した。ヘモグロビンは 5.2 g/dL であった。#同年3 月1 日、腸閉塞が発現し、多臓器不全が診断された。10:40、人工呼吸を開始した。バイタルサインが悪化した。胃腸出血の発現後、食道胃十二指腸鏡検査（EGD）により出血性食道炎、胃十二指腸炎、及び出血を伴う胃潰瘍が認められた。#同年 3月 2 日 20:00、被験者は死亡した。剖検により、死因は急性出血後貧血と報告され、縫縮不全に伴う腰静脈の下大静脈に流入する部位における解離に起因するものと報告された。

安全性検討委員会の見解：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。6[redacted] 歳女性被験者は、侵襲的処置の準備のため本試験に組み入れられた。IVC にまで至る腰静脈の医原性破裂により後腹膜出血をきたし、貧血、腎不全、多臓器不全を発現し最終的に死亡した。後腹膜出血は、治験薬投与 2 日後の手術翌日に顕性となった。下大静脈（IVC）に至る腰静脈破裂は、術中又は手術終了時に認められ、結果的に出血を伴ったため「遅発性出血」と判断された。出血は致死的かつ重要部位（後腹膜）の症候性出血であったため「大出血」と分類された。大血管が破裂した本症例において、出血は一次止血の失敗とも再出血とも判断されなかったため、治験薬とは関連なしと判断された。

胃腸出血は術後かつ治験薬投与 5 日後に認められたため、本症例も「遅発性出血」に分類された。重症貧血、低血圧、及び圧迫による腸閉塞（疑い）を勘案すると、びまん性胃腸出血は罹患前の疾患であった。また、胃腸出血は重要臓器に認められたため「大出血」に分類された。本事象は治験薬投与とは関連なしと判断された。

剖検により、死因は急性出血後貧血と報告され、縫縮術の失敗に伴う腰静脈の下大静脈からの解離によるものと報告された。死亡は治験薬投与 6 日後に確認された。SAB は、死因は下大静脈に至る腰椎静脈の破裂による出血後貧血であると判断した。IVC の破裂が、腎不全、多臓器不全、最終的に死亡の原因となった。すべての事象及び死亡は治験薬とは関連なしと判断された。

2.7.6.11.2.21 被験者 901301

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]028155）：心肺疾患の悪化（PT：心肺不全）

8[redacted] 歳女性（体重 80 kg、身長不明）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 4 月 6 日）に登録された。既往歴には、白内障、甲状腺全摘除、大腿骨骨折修復、胆嚢切除及び虫垂切除があった。本事象発現時、心房細動（[redacted] 年～）、重度の心肺疾患、再発性肺水腫、糖尿病、貧血、甲状腺機能低下症、慢性腎疾患及び高血圧を併発していた。本事象発現前の 1 年間、寝たきりであった。併用薬には、ジゴキシン、レボチロキシンナトリウム、ビソプロロールフマル酸塩、インスリンデテミル、鉄サプリメントなどがあった。心房細動に対し、10 年前より acenocoumarol 4 mg/日の投与による抗凝固療法を開始し、[redacted] 年 2 月 17 日の入院及び本試験への登録時に中止した。#同年 2 月 25 日の退院時より acenocoumarol の投与を再開した。#同年 2 月 17 日、経口摂取減少、嗜眠、全身の疲労、呼吸窮迫及び呼吸困難を訴え入院した。胸部 X 線検査に基づいた鑑別診断は、胸腔穿刺が必要な両側胸水であった。

#同年 2 月 17 日 0:35、その他の外科手術（胸腔穿刺）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）2000 IU を（80 mL を 70 分かけて）IV 投与した。0:45 に投与を完了した。貧血を認めたため、#同年 2 月 19 日 21:00～20 日 0:00、PRBC 350 mL の輸血を行った。試験登録時の PT-INR は 2.13、BE1116 投与後は 1.27 であった。

胸腔穿刺の間、淡黄色の胸水 700 mL を除去した。胸水の原因は腎疾患であると報告された。

処置の後、診察を受けたところ、創部毛細血管性出血の所見は認められなかった。#同年 2 月 17 日、胸水の微生物学的検査の結果、多形核 WBC はほとんどみられなかった。微生物は観察されず、培養後 48 時間の培地は陰性であった。胸部 X 線検査の結果、併発症は認められなかった。#同年 2 月 25 日、被験者の状態は安定しており、意識あり、協力的で見当識を有していた。担当医は被験者の状態を評価し、退院可能な状態と判断した。#同年 4 月 5 日 5:00（Day 48［投与終了から発現までの 48 日間、初日を含む］）、被験者は「心肺疾患の悪化」を発現し、同日重篤と判断された（死に至るもの）。#同 年 4 月 5 日 5:00、死亡した。本事象発現前、被験者の状態は突然悪化した。本事象発現時、抗凝固療法を受けていた。PT-INR 及び PTT 値は不明であった。本事象発現及び死亡時、被験者は自宅にいた。剖検は実施されず、死亡証明書は未入手であった。

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。別の原因として、基礎疾患である重度の心肺疾患（再発性肺水腫）を報告した。治験責任医師は、被験者の状態は突然悪化し、心肺停止及び死亡に繋がったと述べた。

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: 心肺疾患の悪化

Primary reviewer: Dr. [redacted]

8[redacted] 歳女性被験者が、予定された胸腔穿刺術の前に試験に組み入れられた。被験者は、過去 10 年間、心房細動に対して抗凝固薬 acenocoumarol を投与された。既往歴は、高血圧、糖尿病、肺水腫、重症心肺疾患、及び慢性腎臓病であった。被験者は昨年から寝たきりであった。

入院経過は以下である。[redacted] 年 2 月 17 日 00:35、被験者は胸腔穿刺の準備のため治験薬を投与された。#同年 2 月 19 日、被験者は、貧血に対して赤血球濃厚液パック（PRBC）3 単位を輸血した。

#同年 2 月 25 日、被験者は acenocoumarol 再開の指導を受け退院した。#同年 4 月 5 日 5:00、被験者は自宅で死亡した。剖検は実施されず、死亡診断書は入手不可能であった。治験責任医師は、死亡の別の原因は治験薬ではなく基礎疾患の心肺疾患であると判断した。

安全性検討委員会（SAB）の見解：8[redacted] 歳女性被験者は、両側胸水の評価のための胸腔穿刺の前に本試験に組み入れられた。本症例は死亡の評価のため SAB に報告された。

治験責任医師により死亡が確認された。剖検は実施されなかった。被験者の退院後の追跡調査は実施されず、被験者は自宅で死亡した。死因は不明であるが、SAB は治験責任医師の所見である基礎疾患の心肺疾患によると判断した。被験者は抗凝固薬を処方され退院したため、心筋梗塞、肺塞栓症、又は脳血管発作のなどの血栓塞栓症が死因であったとは考えにくかったが、これらの事象の可能性も否定できなかった。しかし、死亡は治験薬投与 47 日後であったことから、死亡は治験薬とは関連なしと判断された。

2.7.6.11.2.22 被験者 902304

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]029793）：胃腸出血

7[redacted] 歳男性（体重 80 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 9 月 14 日）に登録された。事象発現時に、心房細動、う

っ血性心不全、脳血管発作及び脂質異常症を併発していた。併用薬には、アセトアミノフェン、オメプラゾール、アモキシリン・クラブラン酸、ノルエピネフリン、酒石酸水素塩、ジアゼパム、ヘパリン類似物質などがあった。弁置換の適応のため、#11年前から acenocoumarol 4 mg/日の経口投与による抗凝固療法を開始し、#同年 9 月 8 日に中止した。#同年 9 月 8 日、被験者は左大腿骨骨折の一次診断のため入院した。入院当日のヘモグロビンのベースライン値は 11.3 g/dL（基準値：13.0～18.0 g/dL）であった。貧血は鉄欠乏性であった。#同年 9 月 9 日 7:10、広範囲にわたる整形外科手術（大腿骨骨折に対する人工股関節置換）のため、BE1116（ロット番号[redacted]）2000 IU を投与した。#同年 9 月 9 日 7:10 に投与を完了した。#同年 9 月 9 日にビタミン K 10 mg の IV 投与を、#同年 9 月 13 日 18:00 に PRBC 1 単位の輸血を行った。

試験登録時の PT-INR は 3.82、治験薬投与後（#同年9月 9 日 7:40）は 1.159 であった。手術後、低分子量ヘパリンの投与を開始した。

#同年 9 月 14 日（Day 6［投与終了から発現までの 6 日間、初日を含む）、被験者は「胃腸出血」を発現し、同日の 2:30、重篤と判断された（死に至るもの、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）。# 同年 9 月 10 日～#同年 9 月 13 日、エノキサパリン0.8 mg BID の投与による抗凝固療法を行った。本事象発現時、PT-INR は 1.36、PTT は 15.7 秒であった。#同年 9 月 14 日、ヘマトクリットの急激な減少を伴う重度の腹痛を認めた。また、血圧の低下、失血及び赤血球の減少もみられた。#同年 9 月 8 日～#同年 9 月 14 日、入院を継続していた。入院中、acenocoumarol の投与は再開されなかった。胃腸出血の可能性を除外するため ICU に入院した。#同年 9 月 13 日、全血球計算を実施した結果、WBC 9.05 × 10^3/μL（基準値：4～11 × 10^3/μL）、好中球 78%（基準値：40～65%）、リンパ球 10%（基準値：25～40%）、単球 10%（基準値：2～8.0%）、赤血球 3.15 × 10^6/μL（基準値：4.5～6.5 × 10^6/μL）、ヘマトクリット 23.3%（基準値：40～54%）、MCV 74 fL（基準値：80～94 fL）、血小板 131 × 10^3/μL（基準値：150～400 × 10^3/μL）であった。ヘモグロビンは #同年 9 月 9 日に 8.8 g/dL、#同年 9 月 13日 0:42 に 7.6 g/dL、#同年 9 月 14 日に 6.5 g/dL であった。クレアチニンは #同年9　月 9 日に 2、#同年 9 月 12 日に 1.7、#同年 9 月 14 日に 2.2 であった。胃腸科専門医は腹部 CT 検査の実施を勧めたが、被験者は血行動態的に安定していなかったため実施されなかった。血液バンクに同型の血液が不足していたため、必要時の輸血は行われなかった。胃腸出血の明らかな臨床徴候は認められなかった。胃腸出血は、ヘモグロビン低値のみに基づいて臨床的に疑われ、確認された。治験責任医師は、重度の腹痛は、胃腸出血又は腹腔内出血が原因であると考えた。

被験者の状態は急激に悪化し、ICU　すてーにおいて心停止後死亡した。心停止は、出血性ショックが原因であると報告された。心停止に対し、アドレナリン 7 アンプル、アトロピン 1 アンプル、心肺蘇生 40 分を含む治療を行った。#同年 9 月 14 日 8:00、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。死亡証明書に基づき、死亡の原因は心肺停止による併発症と報告され、退院時診断は心肺停止であった。診断検査は実施されなかった。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」、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、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: 胃腸出血
Primary reviewer: Dr. [redacted]

7[redacted]歳男性被験者は、大腿骨骨折による股関節置換術のための主要整形手術の準備のために試験に組み入れられた。被験者は、弁置換のため抗凝固薬を投与されていた。

9月8日、acenocoumarolを中止した。既往歴は、心房細動、脳血管発作、うっ血性心不全、脂質異常症、及び鉄欠乏性貧血であった。[redacted]年9月8日、被験者は左大腿骨骨折のため入院し、ヘモグロビンのベースライン値は11.3 g/dLであった。9月9日7:10、被験者は治験薬及びビタミンK10 mgを静脈内投与された。治験登録時において、PT-INRは3.82、ヘモグロビンは8.8 g/dLであり、血清クレアチニンは2であった。

9月13日、ヘモグロビンは7.6 g/dLであり、被験者はPRBC1単位を投与された。9月10日～9月13日、被験者はエノキサパリン0.8 mgを1日2回投与された。9月14日2:30、被験者は強い腹痛を発現し、ヘマトクリットは6.5 g/dLまで低下し血圧も低下した。この時点におけるPT-INRは1.36であった。出血は不可視であったが、ヘモグロビン値の低下及び腹痛が発現したことから消化管又は腹腔内の出血であると考えられた。輸血は適切な血液製剤が不足していたため実施されなかった。被験者は、胃腸出血の疑いありと診断されICUに移動した。アドレナリン（7アンプル）、アトロピン（1アンプル）、心肺蘇生術（CPR）の治療を行ったが奏効せず、被験者は8:00に死亡した。治験責任医師は、心停止の原因は出血性ショックであると報告した。死亡診断書において、死亡の原因は心肺停止と記録された。

安全性検討委員会（SAB）の見解：7[redacted]歳男性被験者は、左大腿骨骨折を呈し股関節置換術の準備のため本試験に組み入れられた。本症例は、遅発性出血及び死亡についての評価のためSABに報告された。

被験者がICUに移動した時点で胃腸出血を「鑑別すべき」と診断されたが、胃腸出血のエビデンスは認められなかった。手術部位の出血も報告されなかった。ヘマトクリット低下の原因は診断されなかった。このため、ヘマトクリットは明らかに低下したが、目視可能な出血はなく、出血の原因は、診断されなかったため、本件について遅発性出血事象は確認されなかった。

死亡は治験薬投与5日後に確認された。死亡診断書に、死因は心肺停止と記録された。心肺停止は明らかに最後の臨床的転帰であったが、提供された情報から死因は明確でなかったため、SABは不明と判断した。心疾患を有する重度貧血で高齢の男性であることが主要な又は起因と

なる要素であったが、本件は推論的であり提供されたデータによるものではない。死因は不明であるが、死亡は治験薬投与と関連なしと考えられた。

2.7.6.11.2.23 被験者 002308

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]034231）：腹部血腫（PT：腹腔内出血）

[redacted]歳女性（体重 102 kg、身長 66 インチ）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 12 月 11 日）に登録された。

本事象発現時、肥満、心房細動、高血圧、両下肢腫脹、乳癌及び胆嚢胆泥を併発していた。既往歴には、胃バイパス（[redacted] 年）が含まれた。併用薬には、セファゾリンナトリウムが含まれた。血漿の投与当日にアスピリン及びワルファリン投与を中止した。[redacted] 年 12 月 1 日、（PT-INR が治療域に入るようになるまでの間）ワルファリン 3 mg/日及びエノキサパリン 120 mg BID の投与による抗凝固療法の処方を受け退院した。

#同年 11 月 28 日 1:54、腹痛を訴え救急外来を受診し、小腸閉塞の診断を受け、手術のため入院した。13:00、ビタミン K 10 mg の IV 単回投与を行った。その他の外科手術のため、PT-INR 値 2.0 以下への低下を目的とし、#同年 11 月 28 日 14:15、血漿（ロット番号[redacted]）1020 mL を投与した。16:43 に投与を完了した。試験登録時（#同年 11 月 28 日 12:49）の PT-INR は 3.5、治験薬投与後（#同年 11 月 28 日 16:53）は 2.0 であった。#同年 11 月 29 日～12 月 1 日、アスピリンを再開した。

#同年 12 月 1 日、退院した。退院時の PT-INR は 1.1 であった。9:00 頃、自分自身でエノキサパリンを投与した。その日に、エノキサパリン投与を行った左下腹部に腫脹及び疼痛の悪化を認め、頭部ふらふら感を伴っていた。救急隊を呼び、救急外来に再搬送された。到着時、救急外来にて腹部腫脹及び低血圧が認められた。ヘマトクリットは 25%（基準値：36.0～46.0%）であり、前日の 32%より低下していた。PT-INR は 1.2 であった。腹部 CT 検査を実施し、その結果、大きさが 18 × 11 × 15 cm の皮下液貯留が確認された。

#同年 12 月 2 日 9:00（Day 5［投与終了から発現までの 5 日間、初日を含む］）、被験者は「腹部血腫」を発現し、同日重篤と判断された（緊急の輸血を必要とした生命を脅かすもの、入院又は入院期間の延長が必要となるもの）。本事象発現時、抗凝固療法を受けていた。#同年 12月 2 日15:00～19:40、330 mL の PRBC 3 単位の輸血を行い、21:43 にビタミン K 2.5 mg の IV 投与を行った。夜間に貧血の悪化を伴う頭部ふらふら感及び低血圧の悪化が認められた（治験責任医師により、これらの事象は腹部血腫に伴うものと判断された）。#同年 12 月 3 日 4:21、血腫の除去のため手術室に運ばれた。活動性の出血血管は確認されなかった。血腫より 2 L 以上の静脈血と考えられる血液を除去した。手術後、経過は良好で、当初抗凝固療法は中断された。更なる血腫は確認されなかった。手術後抜管し、ジャクソン・プラットドレーンチューブを留置及び腹帯を装着し、麻酔後治療室に移された。麻酔後治療室では熱はなく、血行動態的に安定して

いた。同日の後になって病棟に移された。術後のヘマトクリット値は低く、6:32 より 330 mL の PRBC 1 単位の輸血を行い、ヘマトクリット値を注意深く観察した。#同年 12 月 4 日 11:30 ～#同年 12 月 5 日 0:40、330 mL の PRBC 4 単位の輸血を行った。

#同年 12 月 6 日 16:39、被験者は本事象より回復したと判断され、#同年 12 月 6 日に安定した状態で退院した。ヘマトクリットは 30.2%と安定していた。退院時、エノキサパリンの予防的投与による抗凝固療法を再開した。

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。別の原因として併用薬であるエノキサパリン 120 mg の自宅での投与を報告した。

治験依頼者のコメント：

医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と評価し、記載不要とした。

重篤な有害事象 2（WAVES number：20[redacted]0344476）：肺炎

[redacted]歳女性（体重 102 kg、身長 66 インチ）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 1 月 16 日）に登録された。

本事象発現時、COPD（albuterol・ipratropium により管理されていた）、肥満、うっ血性心不全、心房細動、高血圧及び原発性甲状腺機能亢進症を併発していた。関連する既往歴には、右乳房部分切除及び右浸潤性乳管癌があった。併用薬には、エノキサパリン、シンバスタチン、メトプロロールコハク酸塩、アスピリン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、アセトアミノフェン、オキシコドンが含まれた。[redacted]年 12 月 1 日、（PT-INR が治療域に入るようになるまでの間）ワルファリン 3 mg/日及びエノキサパリン 120 mg BID の投与による抗凝固療法の処方を受け退院した。

#同年 11 月 28 日 1:54、腹痛を訴え救急外来を受診し、小腸閉塞の診断を受け、手術のため入院した。その他の外科手術に際し、PT-INR 値 2.0 以下への低下を目的として、#同年 11 月 28 日 14:15、血漿（ロット番号[redacted]）1020 mL を投与した。最終投与は 16:43 に行った。試験登録時の PT-INR は 3.5、治験薬投与後は 2.0 であった。

#同年 12 月 1 日、退院した。退院時の PT-INR は 1.1 であった。

#同年 12 月 2 日 9:00（Day 5［投与終了から発現までの 5 日間、初日を含む］）、被験者は重篤な有害事象である「腹部血腫」（WAVES number：2012034231）を発現した。#同年 12 月 6 日 16:39、本事象（腹部血腫）より回復したと判断され、#同年 12 月 6 日に安定した状態で退院した。

#同年 12 月 2 日 21:43、ビタミン K 2.5 mg の IV 投与を行った。

#新薬承認情報提供時に置き換え

#同年 12 月 24 日被験者は、右側腹痛のため救急外来を受診した。CT スキャンを含む精密検査により、副肺炎の滲出液を伴う右下葉肺炎と診断され、入院した。

#同年 12 月 24 日（Day 27［投与終了から発現までの 27 日間、初日を含む］）、「肺炎」を発現し、重篤と判断された（挿管を必要としたため生命を脅かすもの、入院又は入院期間の延長が必要となるもの）。#同年 12 月 24 日、被験者は他院に入院した。本事象発現時、PT-INR は 3.18 であった。セフェピム塩酸塩、ジフェンヒドラミン及びメチルプレドニゾロンの投与、抗生物質（バンコマイシン、レボフロキサシン及びリネゾリド）の IV 投与、画像下治療の下での胸腔チューブ留置を行った。胸水が被包化されていたため、手術室に運ばれ、気管支鏡検査のための胸腔手術及びビデオガイド胸腔鏡下手術を受けた。ビデオガイド胸腔鏡下手術中に認められた、肺の胸壁への強固な癒着は剥離し、被包化胸水 2 箇所は穿刺針を挿入し、除去した。膿はなく、胸水は排出された。胸水の細胞診の結果、炎症が認められ、悪性腫瘍陰性であった。気管支洗浄液及び胸水の培養検査の結果、微生物の増殖は認められなかった。被験者は「病棟」に移され、熱はないままであった。理学療法を受け、改善が認められていた。ワルファリンによる治療を続けた。#翌年 1 月 9 日の PT-INR は 1.75 であった。#翌年 1 月 9 日、被験者は安定と判断され退院した。抗生物質投与を完了し、リハビリテーション施設に移された。#翌年1 月 14 日、リハビリテーション施設より退院した。

#翌年 1 月 9 日の退院の後、併発している乳癌に対する継続中の治療について検討する予定だと報告した。

#翌年 1 月 16 日、治験責任医師による評価を受け、被験者は本事象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、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。他の原因は、基礎疾患である COPD 及び「腹部血腫」（WAVES number：2912934231）のための入院の既往であると報告した。

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。

2.7.6.11.2.24 被験者 005301

重篤な有害事象 1（WAVES number：20[redacted]14800）：左前頭部塞栓性梗塞（PT：塞栓性脳梗塞）

8[redacted] 歳女性（体重 55.9 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 3 月 16 日）に登録された。既往歴には、心拡大、心房細動、高血圧、高脂血症、うっ血性心不全、喘息及び COPD があった。既往症の発症時期は不明

であった。併用薬には、フルチカゾン・サルメテロール、サルブタモール、ジアゼパム、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、モルヒネ、トラマドール、オンダンセトロン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、acetaminophen・propoxyphene、ジルチアゼム、硫酸鉄、フロセミド、硫酸マグネシウム、メトプロロール、塩化カリウム、塩化ナトリウム、バンコマイシンなどがあった。慢性心房細動に対し、#前年 12 月 17 日からワルファリン 4 mg の経口投与による抗凝固療法を開始し、#同年 3 月 10 日に中止した。

#同年 3 月 13 日 6:56、緊急の股関節手術の前に、血漿 600 mL を投与した。最終投与は 10:55 に行った。

#同年 3 月 14 日 17:30（Day 2［投与終了から発現までの 2 日間、初日を含む］）、被験者は「左前頭部塞栓性梗塞」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、重大な障害・機能不全に陥るもの）。本事象発現時、抗凝固療法（ワルファリン）を受けていた。被験者は、当初転倒後の #同年 3 月 11 日に入院し、#同年 3 月 13 日に内固定による左股関節骨折観血的整復を受けた（手術終了時間は 15:02）。#同年 3 月 10 日に手術前最後のワルフ ァリン 4 mg の投与を行った。ワルファリンは、術後の #同年 3 月 13 日 21:00 に 3 mg の投与を行い再開した。#同年 3 月 14 日、ワルファリン 5 mg の投与が指示された。しかし、カルテより、被験者は嚥下困難であったためワルファリンを投与しなかったことが判明した。被験者はまた、錯乱及び失見当識の状態であり、#同年 3 月 14 日 17:30 に脳卒中の疑いがあったと考えられた。脳 CT 検査を実施したところ、放射線科医は脳の左側に非出血性の梗塞を認めた。左前頭葉の虚血性梗塞は手術後に発現し、塞栓性と考えられた。本事象発現時、心房細動が認められた。心房細動に対し、ジルチアゼムの投与及び βブロッカーであるメトプロロールによる心拍数調節を行っていた。#同年 3 月 15 日、栄養管を挿入し、酸素を投与した。#同年 3 月 15 日、エノキサパリン 30 mg/ 日の皮下投与を開始（#同年 3 月 25 日中止）し、同日の夕方、ワルファリン 5 mg の投与が指示された。#同年 3 月 16 日～19 日、クロピドグレル 75 mg/日の経口投与を行い、またワルファリン投与を開始するまでアスピリンを投与した。#同年 3 月 15 日 10:45、治験責任医師は、被験者は言語障害及び嚥下困難の梗塞関連の後遺症を残し、「左前頭部塞栓性梗塞」より回復したと報告した。#同年 3 月 16 日、重篤な有害事象である「うっ血性心不全の悪化」（WAVES number：20[redacted]020456）を発現したと報告された。COPD の増悪の一症状である肺水腫に伴うものと考えられる酸素要求量の増加が認められ、二相性陽圧呼吸器を必要とした。ネブライザーによる治療を継続し、フロセミド 40 mg 及びスピロノラクトンの IV 投与による利尿を開始した。被験者のクレアチニン値が上昇していたため、利尿効果は断続的であった。他にアセタゾラミドを含む治療を行った。#同年 3 月 16 日に実施した血流スキャンより、肺塞栓症の中等度の可能性が示唆された。#同 年 3月 18 日に実施した脳磁気共鳴画像診断の結果、急性の左前頭葉梗塞が認められた。#同年 3 月 18 日にワルファリン 3 mg を投与し、その後は PT-INR の目標値 2.0 に基づき 2～3 mg の範囲で投与を行った。被験者は、家族を含めた意思決定の結果、緩和ケアを施され、#同年 3 月 25 日、うっ血性心不全の増悪のため死亡した。死亡前の心筋酵素値に異常は認められず、BUN35高値）、クレアチニン

1.1 であった。剖検は実施されなかった。死亡証明書によると、死亡の直接の原因はう っ血性心不全であり、追加の原因として重度の三尖弁逆流、肺高血圧症及び COPD が報告された。

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「関連あるかもしれない」と判断した。他の原因として併用薬である血漿を報告した。

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「関連あり」と評価し、記載不要とした。
高齢女性である被験者は、（特に高齢での）脳卒中、高血圧、慢性心房細動、うっ血性心不全等の危険因子を有していた。本事象発現時、被験者はまた血液凝固抑制が不十分の状態であった。医学評価担当者は、血漿の投与との密接な時間的関連性から、本事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断した。

重篤な有害事象 2（WAVES number：20[redacted]020456）：うっ血性心不全の悪化（PT：うっ血性心不全）

8[redacted] 歳女性（体重 55.9 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 7 月 8 日）に登録された。既往歴には、心拡大、心房細動、高血圧、高脂血症、うっ血性心不全、喘息及び COPD があった。既往症の発症時期は不明であった。併用薬には、フルチカゾン・サルメテロール、サルブタモール、ジアゼパム、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、モルヒネ、トラマドール、オンダンセトロン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、acetaminophen・propoxyphene、ジルチアゼム、硫酸鉄、フロセミド、硫酸マグネシウム、メトプロロール、塩化カリウム、塩化ナトリウム、スピロノラクトン、バンコマイシンなどがあった。慢性心房細動に対し、#前年 12 月 17 日からワルファリン 4 mg の経口投与による抗凝固療法を開始し、#同年 3 月 10 日に中止した。#同年 3 月 13 日、ワルファリン 3 mg の単回投与を行い、#同 年3 月 15 日より投与を再開した。#同 年 3 月 15 日、エノキサパリン 30 mg/日の皮下投与も開始し、#同 年 3 月 25 日に中止した。被験者は、当初転倒後の #同年 3 月 11 日に入院し、#同年 3 月 13 日に内固定による左股関節骨折観血的整復を受けた（手術終了時間は 15:02）。

#同年 3 月 13 日 6:56、緊急の股関節手術の前に、血漿 600 mL を投与した。最終投与は 10:55 に行った。#同年 3 月 13 日 21:00、術後にワルファリン 3 mg の投与を行った。

#同年 3 月 14 日 17:30、被験者は重篤な有害事象である「左前頭部塞栓性梗塞」（WAVE number：20[redacted]14800）を発現し、#同年 3 月 15 日 10:45 に梗塞関連の後遺症を残して回復した。

#同年 3 月 16 日（Day 4［投与終了から発現までの 4 日間、初日を含む］）、「うっ血性心不全の悪化」を発現し、#同年 3 月 21 日に重篤と判断された（死に至るもの）。本事象発現時、被験者は抗凝固療法（エノキサパリン、ワルファリン）を受けていた。#同年 3 月 16 日、息切れを報告した。COPD の増悪の一症状である肺水腫に伴うものと考えられる酸素要求量の増加が認められ、二相性陽圧呼吸器を必要とした。胸部 X 線検査を実施し、その結果肺水腫（#同年 3 月 20 日に軽快）、両側胸水及び両肺底部無気肺と考えられる所見が認められた。X 線検査にて、石灰化した大動脈を伴う心拡大もまた確認された。#同年 3 月 16 日に実施した血流スキャンより、肺塞栓症の中等度の可能性が示唆された。心房細動に対し、ジルチアゼム及びβブロッカー（メトプロロール）による心拍数調節が行われていた。ネブライザー（ipratropium・levalbuterol）による治療を継続し、フロセミド 40 mg 及びスピロノラクトンの IV 投与による利尿を開始した。被験者のクレアチニン値が上昇していたため、利尿効果は断続的であった。他にアセタゾラミド、抗凝固剤のクロピドグレル硫酸塩（75 mg/日の経口投与、#同年 3 月 16日～#同年 3 月 19 日）及びアスピリン（ワルファリン投与を開始するまで）を含む治療を行った。#同年 3 月 18 日にワルファリン 3 mg を投与し、その後は 2～3 mg の範囲で投与を行った。最初に酸素要求量が減り、二相性陽圧呼吸器を必要とせず、室内気呼吸へと酸素濃度を漸減した。しかし、X 線検査（#同年 3 月 25 日）で明らかな肺水腫所見は認められなかったが、低血圧を伴う急性酸素飽和度低下及び急性頻脈を発現した。被験者は、家族を含めた意思決定の結果、緩和ケアを施され、#同年 3 月 25 日 17:14、死亡した。死亡前の心筋酵素値に異常は認められず、BUN 35（高値）、クレアチニン 1.1 であった。剖検は実施されなかった。死亡証明書によると、死亡の直接の原因はうっ血性心不全であり、追加の原因として重度の三尖弁逆流、肺高血圧症及び COPD が報告された。

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、基礎疾患であるうっ血性心不全を報告した。

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

SAB
重篤な有害事象: 左前頭部塞栓性梗塞、うっ血性心不全（SAE 用語は左前頭部塞栓性梗塞及びうっ血性心不全に更新された）
Primary reviewer: Dr. [redacted]

[redacted] 年 3 月 12 日、8[redacted] 歳女性が股関節骨折の外科手術目的で本試験に組み入れられた。既往歴は、心肥大、高血圧、心房細動、高脂血症、うっ血性心不全、及び COPD であった。#同年 3 月 11 日、被験者は入院した。#同年3月 13 日、被験者は、過去に診断された心房細動及

びうっ血性心不全のためと考えられるワルファリンを投与されていた。ワルファリンは当日中止された。

#同年 3 月 13 日 6:56、治験薬を投与され、内固定による股関節骨折観血的整復を実施した。

#同年 3 月 14 日 17:30、被験者は脳卒中（精神状態の変化及び錯乱）を疑う症状が認められた。CT スキャンから、左前頭葉に梗塞の関与が疑われる V 字型の低吸収域が認められた。重篤な有害事象（SAE）である左前頭葉の血栓性梗塞と診断された。この時点で、被験者は心房細動を呈し、Cardizem 及び βブロッカーにより心拍数はコントロールされていた。胸部 X 線検査（CXR）により、軽度間質性肺浮腫が認められたが胸水は併発せず、心拡大は変化なしであった。換気血流スキャンで、肺灌流は正常であった。#同年 3 月 15 日、SAE である左前頭葉の血栓性梗塞は「回復」と報告されたが、梗塞に関連した会話障害及び嚥下困難が後遺症として残存した。被験者はエノキサパリンの治療を受け、ワルファリン投与までの #同年 3 月 16日から 19 日、クロピドグレル及びアスピリンを投与された。#同年 3 月 16 日、被験者は息切れを訴えた。バイレベル陽圧換気を要する酸素必要量の増加が認められた。#同年 3 月 16 日、胸部レントゲン（以下、CXR）を実施し、中等度の胸水及び肺浮腫の増悪が認められた。SAEであるうっ血性心不全の増悪を報告した。クレアチニンが上昇したため利尿薬を中断した。血流スキャン（換気スキャンは実施されなかった）で #同年 3 月 13 日以降新たな部分的血流欠損が発現したことにより肺塞栓は中等度であったことから、ことが明らかとなった。心エコーにより、僧帽弁の輪状石灰化及び逆流、中等度大動脈狭窄、重度両側心房肥大、正常 RV機能を伴う心室肥大、正常収縮機能を有する左心室過剰収縮、中等～重度の三尖弁逆流が認められ、所見は肺高血圧症と一致していた。#同年03 月18 日、被験者はワルファリンを再開した。磁場共鳴映像法（MRI）において急性左前頭部梗塞が認められたが、頭蓋内の主要血管及び右内頸動脈の起始部位に重度な狭窄は認めらなかった。また、混合シグナル（平面流に関連する可能性あり）が左内頸動脈に認められた。3 月20 日、CXR により、軽微に改善した肺浮腫及び左より右側により多い持続性両側胸水が認められた。3 月25 日、CXR は低品質であったが、明らかな肺浮腫は認められないと示唆する所見であった。酸素必要量は低下していったが、飽和低下症、頻脈、及び低血圧を突然発症した後、被験者は緩和ケアを受け死亡した。死亡診断書において、直接の死因は基礎疾患である三尖弁逆流、肺高血圧症、及びCOPD を伴ううっ血性心不全によるものと判断された。

安全性検討委員会（SAB）の見解：本症例は血栓塞栓症の可能性について及び死亡についての評価のため SAB に報告された。8[redacted] 歳の本女性被験者は、心房細動及びうっ血性心不全を呈し、内固定による新規の股関節骨折観血的整復の前にワルファリンを中止した。治験薬投与及び手術から34 時間後、被験者は急性左前頭部梗塞を発現した。

SAB は、本症例について、CT スキャン（典型的楔状低吸収域）、MRI、及び一般症状において異常の客観的エビデンスが認められたことから、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。本事象は、治験薬投与34 時間後に発現し、時間的な関連

性があり、生物学的に血漿の投与が血栓又は塞栓イベントの発現に寄与したと考えられた。被験者は、外科手術や心房細動など本事象の発現に関連する他の危険因子も有していた。米国胸部専門医学会のエビデンスに基づく臨床診療ガイドライン（Singer, 2008）によれば、心房細動に対する抗凝固薬を休薬することにより急性虚血性脳卒中の危険性が上昇（年齢、基礎疾患である高血圧及び心不全）するため、本例では外科手術前のワルファリン中止も脳卒中の危険性を上昇させた。これより、脳卒中は治験薬と関連があるかもしれないがおそらく関連なしと判断された。

本症例も死亡の評価のため SAB に報告された。急性虚血性脳卒中の症状発現から 2 日後、被験者は息切れを発現し酸素必要量が増加した。利尿薬、酸素、及びエノキサパリンと抗凝固薬、アスピリン、並びにワルファリンの前にクレピドグレルを投与された。報告では、初期の改善が認められた後、急性飽和度低下、頻脈、及び低血圧が発現し死亡した。治験責任医師の記録及び死亡診断書により、直接の死因はうっ血性心不全であり、追加的死因は三尖弁逆流、肺高血圧症、及び COPD であることが確認された。

SAB が死因を評価するにあたって、直接の死因がうっ血性心不全であると記録した治験責任医師と異なる評価を行うためには情報不十分であった。特に、肺塞栓症のような二次的血栓塞栓症は明確には記録されなかった。2 回目の換気血流スキャンでは中等度と判定されたものの、CXR で異常所見がある場合には診断に有用ではなく、血流異常部位と換気異常部位が一致しているかは不明であった）（一致していれば肺塞栓症の可能性は低い）。既往歴は限定的にしか判明していないが、死亡は左前頭葉梗塞に関連しないと考えられた。本事象は治験薬投与 12 日後に認められたため、治験薬との時間的関連性はなしと考えられた。このため、死亡は治験薬とは関連なしと判断された。

2.7.6.11.2.25 被験者 005304

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]028363）: 創部ドレナージの継続（PT: 処置後分泌物）

7[redacted] 歳女性（体重 122 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 4 月 29 日）に登録された。既往歴には、深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、脳血管発作、下大静脈フィルター、右人工股関節全置換術、腸切除（[redacted] 年）、ペースメーカー植込み術、気管切開、ヘルニア 5 回があった。本事象発現時、心房細動、うっ血性心不全、高血圧、糖尿病、臨床肥満 3 度、甲状腺機能低下症、便秘、創部ドレナージ、若干の動作時右下肢痛、両足浮腫、不安、うつ病、胃食道逆流性疾患、Inazepam アレルギーを併発していた。併用薬には、フロセミド、塩化カリウム、プラバスタチン、アスピリン、カルベジロール、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、セファゾリン、エナラプリルマレイン酸塩、レボチロキシン、マルチビタミン、hydrocodone・acetaminophen、セルトラリン、ラニチジンなどがあった。右下肢に深部静脈血栓症の所見は認められなかった。心房細動に対し、抗

凝固療法としてワルファリン 6 mg の経口投与を毎週月、水、日曜日に、4 mg の経口投与を毎週木、金、土曜日に、2 mg の投与を毎週火曜日に行った。#同年 3 月 29 日、人工股関節全置換術を実施した。

#同年 4 月 13 日、登録時の処置である、人工股関節全置換術後に持続していたドレナージに対する緊急洗浄及びデブリードマン 同年 4 月 14 日 16:44 より実施）のため、血漿を 4 回分合計 1220 mL（体重 1 kg あたり 10 mL）IV 投与した。血漿（ロット番号[redacted]）の初回投与（308 mL）は、#同年 4 月 13 日 21:25 に開始し、22:15 に完了した。2 回目の投与（ロット番号[redacted]、295 mL）は、22:25 に開始し、23:15 に完了した。3 回目の投与（ロット番号[redacted]、328 mL）は、#同年 4 月 14 日 0:45 に開始し、1:15 に完了した。最終投与（ロット番号[redacted]、330 mL）は #同年 4 月 14 日 1:25 に開始し、2:45 に完了した。#同年 4月 13 日 23:49、ビタミン K 10 mg の皮下投与を行い、#同年 4 月 14 日に 2 時間かけて PRBC 4単位を輸血し、#同年 4 月 16 日 13:15～17:18 に 2 単位を輸血した。試験登録時の PT-INR は 3.29、血漿投与後は 2.11 であった。

#同 年 4 月 14 日 10:35、人工股関節全置換術における切開部位からの排液が持続しており、人工股関節の感染が報告された。#同年 4 月 14 日 16:44、右股関節の広範囲な洗浄及びデブリードマンを行い、新しい人工股関節の再置換を実施した。ヘモグロビン（基準値：12.5～15）は #同年 4 月 14 日 3:30 に 7.7 g/dL、#同年 4 月 14 日 22:30 に 9.4 g/dL、#同年 4 月 15 日 6:19 に 8.7 g/dL、#同年 4 月 16 日 6:40 に 7.7 g/dL であった。入院中、ヘモグロビン値の再測定は実施しなかった。奇異性の栄養失調の悪化及び術後の状態より、貧血状態であると報告された。#同年 4 月 18 日、退院した。#同年 4 月 28 日 12:46（Day 16［投与終了から発現までの 15 日間、初日を含む］）、被験者は「創部ドレナージの継続」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た。14:30 の PT-INR は 3.76（基準値：0.81～1.20）、PTT は 45 秒（基準値：19～39 秒）、プロトロンビン時間は 36.0 秒（基準値：11.5～15.5 秒）であった。「ドレナージ」は切開部位からの突発的及び持続的な排液を表す用語とされた。排液は漿液血液状で創部感染を示唆するものと判断された。排液の培養検査の結果、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌の増殖が認められた。21:10 に実施した尿培養検査の結果、エンテロコッカス・フェシウム（バンコマイシン耐性エンテロコッカス）50000～99000 個/mL が確認された。創部ドレナージの管理のため、陰圧閉鎖療法用の陰圧包帯／機器の使用を必要とした。被験者の陰圧閉鎖療法に対する忍容性は良好であった。また、創傷治癒促進のため、蛋白の増加を必要とした。#同年 4 月 28 日～#同年 5 月 2 日、赤血球数及びヘモグロビンは低値であった。#同年 4 月 28 日～#同年 5 月 5 日、プロトロンビン時間及び PT-INR 値は上昇が続いていた。#同年 4 月 29 日 13:44、窮迫症状が認められ、観察を継続した。#同年 5 月 1 日、腹部は柔らかく、疼痛に対する投薬（hydrocodone bitartrate及びアセトアミノフェン）を行った。 #同年5 月2 日、10 段階中 1 の右股関節痛を認め、観察を継続した。その上、病室での運動を勧めた。#同年 5 月 3 日、窮迫症状は認められなかった。#同年 5 月 5 日、入院施設に退院した。退院当日に、つま先接地による体重負荷が可能な程度の改善がみられ

た。食事制限に対する忍容性は良好で、自力での排尿も問題なく行っていた。感染症科の指示により、セファゾリン（抗生物質）の #同年 5 月 26 日までの処方を受け退院し、リハビリテーション施設において鎮痛薬及び陰圧閉鎖療法を継続した。6:14、プロトロンビン時間は 19.1 秒、PT-INR は 1.65 であった。#同年 5 月 31 日、被験者は再入院した。同日、他の外科手術（右股関節創部のドレーン上での閉鎖を伴う右股関節洗浄及びデブリードマン処置）を実施した。処置に対する忍容性は良好で、術中併発症も認められなかった。同日の 12:08、PT-INR は 1.25、プロトロンビン時間は 15.4 秒であった。前回の切開部は、中心部に 4～5 cm の開口部が認められた以外は治癒していた。創傷床の創底に大量の線維素性滲出物が認められた。線維素性滲出物を切除し、広範囲のデブリードマンを行った。この処置に対する忍容性は良好で、バイタルサインは安定しており、より深部の組織は清浄で、液体性の貯留はなく乾燥しており、切開部の筋膜及び外転筋機構を含むより深部の組織は無傷であった。術直後の併発症もみられなかった。股関節の創部を十分に洗浄した。創部の出血縁及びより深部の組織の位置するところまでデブリードマンを実施した。股関節の創部をモノフィラメント縫合糸によりドレーン上から閉鎖した。創部の上から滅菌包帯で覆った。午後 7:30 に X 線検査を実施したところ、#同年 4 月 14 日に認められた所見と同様にセメントレスの右人工股関節形成が認められ、コンポーネントの解剖学的位置は正常で、配列も適切であった。#同年 6 月 1 日 5:25 に実施した MRSA の PCR 法による検査の結果、MRSA の DNA は検出されなかった。8:22、被験者の PT-INR は依然 1.25 であり、プロトロンビン時間は 15.4 秒であった。被験者のRBC 及びヘモグロビンは依然、低値のままであった。被験者は麻酔後回復室に移り、#同年 6 月 1 日退院した。#同年 7 月 11 日 11:00、当該事象が回復したと判断した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、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。他の原因として基礎疾患である感染の可能性のある病的な肥満を報告した。

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。

2.7.6.11.2.26 被験者 013302

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]021754）：右下肢創壊死組織（PT：創壊死）

8[redacted] 歳女性（体重 98 kg、身長 137.16 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 12 月 11 日）に登録された。既往歴には、ペースメーカー（[redacted] 年）、高コレステロール血症、２型糖尿病（[redacted] 年）、高血圧（[redacted] 年）、喫煙者（[redacted]～[redacted] 年）、COPD（[redacted] 年）、喘息（[redacted] 年）、アレルギー性鼻炎、右乳癌／腫瘤摘除（乳癌）

（[redacted]年）、肥満、骨関節炎（[redacted]年）、左人工膝関節全置換術（[redacted]年）、右人工膝関節全置換術（[redacted]年）があった。直近の既往歴には、心拡大（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、第2頚椎体及び第7頚椎横突起骨折を含む多発性骨折（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、左右遠位橈・尺骨骨折（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、自動車事故後の右下肢多発性軟部組織損傷などがあった。併用薬には、ゾルピデム（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ドキサゾシン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、hydrocodone・acetaminophen（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、ラタノプロスト（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、ファモチジン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）、ジフェンヒドラミン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）などがあった。心房細動（#5年前に診断）に対し、#5年前からワルファリン8 mg/日の投与による抗凝固療法を開始し、#同年10月24日に中止した。#同年10月31日～11月2日、ワルファリン7.5 mg/日の経口投与を実施し、#同年11月2日～11日、ワルファリン 1～6 mg/日の経口投与を行った。

#同年10月24日、広範囲にわたる整形外科手術（両側手首関節）のため、血漿1176 mLをIV投与した。最終投与は12:08に行った。#同年10月25日、右手首関節の内固定による観血的整復及び左手首関節の非観血的整復を行った。試験登録時のPT-INRは未報告であった。

#同年11月12日（Day 20頃）、「右下肢創壊死組織」を認め、#同年11月24日（Day 32［投与終了から発現までの32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、抗凝固療法を受けていなかった（最終投与は#同年11月11日に実施）。リハビリテーション記録によると、#同年10月の自動車事故により、右下肢に持続性の多発性軟部組織損傷が認められ、理学療法による右下肢の創傷ケアを受けたと報告されている。創部が大きかったことから形成外科医の診察を受けた。リハビリテーション記録によると、右下肢の慢性外傷性潰瘍との診断であった。#同年11月17日、最初の右下肢及び足関節のデブリードマンを完了した（診察記録による）。（#同年11月17日の皮膚及び軟部組織、右下肢潰瘍、デブリードマンの）検査検体より、急性過炎症及び局所出血を伴う著しい皮膚及び皮下壊死が認められた。異形成又は悪性腫瘍は確認されなかった。（#同年11月24日の左右の鼻腔）検査検体より微生物は認められなかった。#同年11月24日、外科的デブリードマン及び右下肢（足関節）潰瘍に対し植皮を行うため、再入院した。右下肢及び足関節の内側面には、約10～11 cm、最大幅3.5 cmの曲線状の創傷があった。創部は初期の肉芽組織で覆われ、右足部及び下肢に多少の浮腫を認めた。処置に対する忍容性は良好で、継続的観察のため入院した。術後診断は右下肢及び足関節領域の慢性外傷性潰瘍であった。薬剤による治療を受けた（詳細は不明）。#同年11月25日5:25に実施された臨床検査の結果は、ヘモグロビン10.4 g/dL（低値、基準値：12.0～15.0 g/dL）であり、#同年11月27日5:30に実施された臨床検査の結果は、WBC数$3.3 \times 10^3/mm^3$（低値、基準値：4.8～$10.8 \times 10^3/mm^3$）、ヘモグロビン10.5 g/dL（低値）、血小板$230 \times 10^3/mm^3$（基準値：130～$400 \times 10^3/mm^3$）であった。#同年11月30日に包帯を交換したところ、移植片は95%が生着していた。#同年12月2日に再度包帯を交換したところ、移植片は安定していた。#同年12月2日5:00の臨床検査の結果は、WBC $4.7 \times 10^3/mm^3$（低値）、ヘモグロ

ビン 11.9 g/dL（低値）、血小板 252 × 10^3/mm^3 であった。#同年 12 月 3 日、被験者は退院し（5:45 の PT-INR は 1.13 であった）、他の損傷に対する継続的治療のため、リハビリテーション病院に戻された。退院時の臨床所見は、右下肢及び足関節内側の慢性外傷性潰瘍であった。#同年 12 月 3 日の（リハビリテーション病院での）既往症の聴取及び身体検査より、わずかな四肢浮腫が報告された。右下肢の創部及び植皮部分は順調に治癒しており、感染の徴候は認められなかった。リハビリテーション病院への退院時、ワルファリン 6 mg 週 3 回及び 8 mg 週 4 回投与、エノキサパリンの 60 mg BID の皮下投与（PT-INR が 2 を超えた場合は中止する予定）から成る抗凝固療法の処方を受けた。#同年 12 月 17 日、被験者が安定した状態で自宅に退院した際に、本事象より回復したと報告された。退院時の診断には、衰弱、運動性及び日常生活動作障害、#同年 11 月 24 日の術後デブリードマン及び欠損部への分層植皮後の右下肢の慢性外傷性潰瘍状態などがあった。PT-INR はわずかに上昇し 3.01 であり、その後に予定された PT-INR の測定結果に基づき、ワルファリンの用量調整を継続した。

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」と評価し、治験手順との関連性についての評価結果は報告しなかった。治験責任医師は別の原因として、自動車事故に伴う右下肢裂傷を報告した。

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。

2.7.6.11.2.27 被験者 013304

重篤な有害事象（WAVES number：20[redacted]021336）：右下肢深部静脈血栓症（PT：深部静脈血栓症）

5[redacted] 歳女性（体重 141 kg、身長 160 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 6 日）に登録された。既往歴には、深部静脈血栓症及び肺塞栓症（[redacted] 年）、高血圧、子宮部分摘除、脂質異常、病的肥満、両側白内障、胆嚢切除、左足関節靭帯損傷及び骨関節炎があった。直近では、[redacted] 年[redacted] 月に左下肢浮腫、静脈不全及び拡張機能障害を伴う左室肥大を発現し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日には頭痛を発現した。（本事象発現時の）併用薬には、アゼラスチン、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、バルサルタン、cyclobenzaprine、オメプラゾール、セファゾリン、モルヒネ、ラベタロール、オンダンセトロン、ヒドララジン、パントプラゾール、プロクロルペラジン、デキサメタゾン、フェニレフリン、スキサメトニウム、リバスチグミン、塩化カリウム、乳酸リンゲル液、リドカイン・エピ

ネフリン、ブドウ糖・塩化ナトリウム、酸素などがあった。深部静脈血栓症（[redacted]年に診断）に対し、抗凝固療法を受けていた。

[redacted]年11月1日、脳神経外科手術（圧排効果を伴う大型の左硬膜下血腫の外科的除去）におけるワルファリン是正のため、血漿1000 mLをIV投与した。5:02に投与を完了した。#同年11月1日、ビタミンK 10 mgのIV投与を行った。入院時のPT-INRは、2.28であった。#同年11月1日15:30、8:00に行われた硬膜下血腫に対する外科手術の後、両下肢の静脈超音波検査によるサーベイランスにおいて「右下肢深部静脈血栓症」が認められた。「右下肢深部静脈血栓症」は同日重篤と判断された（生命を脅かすもの）。重篤な本事象発現時、抗凝固療法を受けていなかったが、神経外科手術後の回復期初期の間はICUに滞在したままであった。#同年11月1日3:04のPT-INRは1.56、プロトロンビン時間は17.6秒（基準値：12.2～14.9秒）、5:20にはPT-INR 1.37、プロトロンビン時間16.3秒であった。被験者には深部静脈血栓症／肺塞栓症の既往があり、左硬膜下血腫除去の際にワルファリン是正が必要であったため、ICUの医師は超音波検査を指示した。症状は何も認められなかったが、慢性の両下肢浮腫がみられた。#同年11月1日の肺専門医による診察により、慢性下肢浮腫は深部静脈血栓症に関連した静脈不全が原因であることが判明した。退院時、両下肢浮腫の悪化が認められたと報告された。#同年11月1日に実施した臨床検査の結果は、ヘモグロビン11.4 g/dL（基準値:12.0～16.0 g/dL）、ヘマトクリット33.8%（基準値：37.0～47.0%）、血小板204（基準値：150～450）であった。#同年11月2日のPT-INRは1.17、プロトロンビン時間は14.8秒（基準値：12.2～14.9秒）、ヘモグロビン11.7 g/dL、ヘマトクリット35.7%、血小板214、D-ダイマー 0.54 μg/mL（基準値：40 μg/mL未満）であった。#同年11月2日、術後に抗凝固療法を受けることが可能となるまで、予防手段として下大静脈フィルターを留置した。#同年11月5日、リハビリテーション病院に退院し、#同年12月2日に下大静脈フィルターに関する説明を受けた。しかし、下大静脈フィルターを抜去することは出来ず、永久的に留置したままとなった。#同年12月21日、被験者は本事象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、本事象は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断した。治験責任医師は別の原因として、基礎疾患である深部静脈血栓症／肺塞栓症を報告した。

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。
本被験者は深部静脈血栓症、肺塞栓症、静脈不全及び高血圧の既往を有する病的肥満の女性であった。被験者は硬膜下血腫に対し神経外科手術を受け、手術の結果寝たきりとなった。更に、重篤な本事象発現時、抗凝固療法を受けていなかった。医学評価担当者は、本事象は主として寝たきりの状態、静脈不全の併発症、深部静脈血栓症の既往と関連があり、血漿と関連がある可能性は低いと判断した。

SAB

重篤な有害事象: 右下肢深部静脈血栓症（Deep vein thrombosis Right leg）（SAE 用語は右下肢深部静脈血栓症（Right leg deep vein thrombosis）に更新された）

Primary reviewer: Dr. [redacted]

[redacted] 年 11 月 1 日、5[redacted] 歳女性被験者が、左硬膜下血腫除去術の前に本試験に組み入れられた。被験者は、[redacted] 年に診断された深部静脈血栓症に対して抗凝固薬を投与されていた（PT-INR2.28）が、#同年 11 月 1 日に中止した。既往歴は、肺塞栓症（[redacted] 年）、肥満、静脈不全、高血圧、拡張機能障害を伴う左室肥大、及び変形性関節症であった。

#同年 11 月 1 日 2:05、被験者は治験薬及びビタミン K10 mg を投与された。

手術前や術直後に抗凝固療法下になかった。8:00、被験者は硬膜下血腫の外科的除去を受けた。15:30、超音波検査によるスクリーニングにより右側深部静脈血栓症（右大腿静脈）が認められた。この時点で、被験者に急性症状は認められなかったが、慢性浮腫は認められた。本事象は治験薬投与約 13.5 時間後に発現した。D ダイマーは 0.54 μg/mL （正常値は 0.4 未満）で外科手術後において予測される範囲であったが、凝血が活性化していると考慮するほど十分に高くはなかった。肺専門医は、静脈不全による慢性下肢浮腫であると記録した。（深部静脈血栓症は同年 8 月には認められなかった）治験責任医師により重篤な副作用（SAE）である深部静脈血栓症が診断された。#同年 11 月 2 日 14:40、下肢大静脈造影を実施し下大静脈（IVC）に異常所見なしを確認した。ICV フィルターを設置した。#同年 11 月 5 日、被験者は、SAE の転帰は「変化なし」と判断され退院した。（本判断後、転帰は「回復」に変更された）

安全性検討委員会（SAB）の見解：本症例は血栓塞栓症の可能性についての評価のため SAB に報告された。5[redacted] 歳女性の被験者は、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の既往歴を有し、硬膜下血腫除去術前に本試験に組み入れられた。慢性浮腫以外は無症状であったが、超音波検査を実施した。SAB　は、本症例は、ドップラー超音波により静脈血栓異常の客観的エビデンスが確認されたことから血栓塞栓性イベントであると判断した。本症例は近位血管の深部静脈血栓に分類された。詳細部位は右大腿静脈であった。

本事象は、治験薬投与約 13.5 時間後に発現したため、時間的関連性は否定できないと判断された。被験者は、ランセットのレビュー論文（Kyrle, 2005）に挙げられたリストで評価された深部静脈血栓症再発の危険因子である、外傷による硬膜下血腫、硬膜下血腫及び入院による運動停止、神経系外科手術、深部静脈血栓／肺塞栓症の既往歴、及び肥満を有していた。本事象は、抗凝固薬による治療中（PT-INR2.2 であった）に発現した。時間的経過が一致しているものの被験者が複数の他の危険因子を有したため、本事象は治験薬と関連あるかもしれないと判断した。

2.7.6.11.2.28 被験者 013308

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]027045）：肺塞栓症

9[redacted] 歳女性（体重 63.5 kg、身長 165 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）（初回報告受領日：[redacted] 年 12 月 1 日）に登録された。既往歴には息切れ、発汗、不安、腰痛、慢性背部痛、慢性関節痛、間欠性悪心、高血圧、低カリウム血症、貧血、結核、うっ血性心不全、不整脈、転倒・転落、左股関節骨折、左上腕骨骨折、黄斑変性、骨粗鬆症及び坐骨神経痛があった。本事象発現時の併発症は、僧帽弁逆流、三尖弁逆流、軽度の肺高血圧症、大動脈弁閉鎖不全、心房細動、甲状腺機能低下症及び骨関節炎であった。薬物アレルギーの既往症はなく、難聴であった。喫煙、アルコール摂取又は不正薬剤使用の既往はなかった。家族歴に慢性疾患はなかった。併用薬には、鉄多糖類複合体、レボチロキシン、フェンタニル、カルシウム及びビタミン D、メトプロロール、アセトアミノフェン、hydrocodone などがあった。心房細動に対し、ワルファリン 5 mg／日による抗凝固療法を開始し（投与開始日不明）、[redacted] 年 10 月 21 日（手術前）に中止した。また、#同年 10 月 24 日～25 日にエノキサパリン 75 mg BID の皮下投与を行った。

#同年 10 月 21 日 20:20、広範囲にわたる整形外科手術における凝固障害是正のため、血漿（ロット番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）635 mL を IV 投与した。#同年 10 月 22 日 2:18 に投与を完了した。3:00 の PT-INR は 1.5、ヘマトクリットは 20 であった。3:00 を過ぎて、血漿 1 単位を追加投与した。

被験者は、左肩関節脱臼、左上腕骨近位部骨折及び左股間節前転子部骨折を伴う力学的要因による転倒（日付不明）が続いた後、試験に登録され、#同年 10 月 22 日 8:30 に整形外科手術（左大腿骨のプレート及び釘固定）が予定された。骨折部位からの持続性出血を抑制するため、凝固障害の是正が必要とされた。被験者はエホバの証人の信者であったため、血液製剤の輸血を拒否した。#同年 10 月 22 日、ヘモグロビンは 9.5 から 6.8 に減少し、ヘモグロビン値が安定又は改善するまで手術が延期されることとなった。#同年 10 月 29 日、内固定による骨折観血的整復を受け、術後の #同年 11 月 2 日にリハビリテーション施設に移された。退院当日のバイタルサインは、過去 24 時間の最高体温 98.5°F（36.9°C）、血圧 110/120～150 台/50 台～80 台、心拍数 90 台～100、呼吸数 20、酸素飽和度 98%であった。心拍数の不整が不定期に認められたが、雑音、摩擦音、ギャロップは認められなかった。両肺底部に轟音が不定期に認められた。#同年 11 月に肺閉塞栓を発現し、#同年 11 月 5 日、(Day 16［投与終了から発現まで 15 日間、初日を含む］)、重篤と判断された（死亡に至るもの）。死亡時に抗凝固療法を受けていなかった。#同年 11 月 3 日、激越及び幻覚の悪化を認めた。疼痛に対し、acetaminophen・hydrocodone を投与したところ、約 30 分後に悪心及び嘔吐を認めた。吐血は報告されなかった。譫妄のため、思い付きで話していた。検査時、両肺の聴診に異常はなかった。心拍数不整及び心調律異常が認められたが、雑音、摩擦音、ギャロップは認められなかった。脈拍は 72、呼吸