数は 20、体温は 97.4°F（36.3°C）であった。被験者は重度の貧血を呈していたが、エホバの証人の信者であったため、最小限の採血とし、ビタミン B12、鉄多糖類及びエリスロポエチンの投与を継続した。#同年 11 月 3 日に実施した全血球計算の結果、ヘモグロビンは 6.7 g/dL（基準値：12.0～16.6 g/dL）、ヘマトクリットは 20.2%（基準値：35.0～46.0%）と非常に少なく、赤血球数も 2.25×10^6/μL（基準値：3.90～5.20×10^6 /μL）と少なかった。入院中尿感染を認め、フォーリーカテーテルを留置したままであった。感染の可能性を除外するため尿検査を行ったところ、結果は正常であった。担当医師は、（出血リスクの増大及び被験者がエホバの証人の信者であることから）エノキサパリン投与を中止すること、深部静脈血栓症予防のため圧迫靴下の使用を継続すること、心房細動の既往から脳卒中予防のためアスピリンの投与を開始すること、消化管の疾患予防のためオメプラゾール投与を行うことを計画した。#同年 11 月 4 日、左肺水腫を発現した。内固定による骨折観血的整復の切開創をステープルにより閉鎖したところ、感染の徴候、紅斑、血腫は認められなかった。浮腫に伴い左股関節より漿液のドレナージを行った。経過観察を続けた。入院中、ECG 検査、肺換気血流スキャン、CT 血管造影（肺）、静脈造影、D-ダイマー検査は実施されなかった。#同年 11 月 5 日 14:35、直近の治験薬（血漿）投与後 15 日、被験者は死亡した。家族の要望により剖検は実施されなかった。死亡証明書に記載されていた直接の死亡原因は肺塞栓症であり、肺塞栓症の根本原因は股関節骨折であると記載されていた。診断検査の結果は入手不可能であった。死亡時、抗凝固療法を受けていなかった。リスクベネフィット解析が実施され、重度の貧血のため、凝固抑制のリスクがより高かったと判断された。治験責任医師は、肺塞栓症は血漿の初回投与前には認められなかったことを確認した。

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、他の可能性のある要因として股関節骨折、並びに寝たきりの状態及び凝固性亢進を報告した。

治験依頼者のコメント：
医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。
治験責任医師の因果関係に関する評価は、医学評価担当者の評価と一致した。

SAB

重篤な有害事象: 肺塞栓症

Primary reviewer: Dr. [redacted]

[redacted] 年 10 月 21 日、9[redacted] 歳女性被験者は、転倒による左肩脱臼、左近位上腕骨骨折、及び左股関節骨折を呈し試験に組み入れられた。#同年 10 月 22 日、整形外科手術（左大腿骨の固定術）を予定した。手術に伴う出血を緩和するため凝固障害を是正する必要があった。被験者はエホ

バの証人の信者であったため輸血を拒否した。既往歴は、うっ血性心不全、心臓不整脈、僧帽弁逆流、三尖弁逆流、大動脈弁閉鎖不全、軽度の肺高血圧症、及び貧血であった。被験者は心房細動に対して抗凝固薬を投与されていたが、#同年 10 月 21 日に 中止した。

#同年 10 月 21 日 20:20、治験薬を投与された。

#同年 10 月 29 日、整形手術（内固定による観血的整復術）を実施した。#同年 11 月 3 日、被験者は興奮及び幻覚を認めた。身体所見で不整脈及び洞律異常が認められ、脈拍 72、呼吸数 20、及び体温 97.4F であった。臨床検査の異常値として、ヘモグロビンは 6.7 g/dL であった。

#同年 11 月 4 日、被験者は左肺浮腫を発症した。#同年 11 月 5 日、被験者は「睡眠中安らかに」死亡した。被験者は死亡時に、抗凝固薬は投与されていなかった。心エコー（EKG）、換気血流スキャン、CT、肺血管造影、静脈造影図、又はＤダイマーなどの診断的検査は実施されなかった。死亡診断書において、直接の死因は基礎疾患の股関節骨折に伴う肺塞栓症であると判断された。治験責任医師は本事象の他の寄与因子として、股関節骨折、運動停止、及び凝固能亢進があると判断した。剖検は実施されなかった。

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及び死亡についての評価のため SAB に報告された。本件は、うっ血性心疾患及び慢性心房細動を呈し、転倒後に数回の骨折手術をうけた 9[redacted] 歳高齢女性被験者についてである。被験者が抗凝固薬を含む血液製剤を拒否したため、重度貧血（ヘモグロビン 6.7 g/dL）は治療されなかった。

死亡は治験薬投与 15 日後に確認された。1 箇月後、死後医療記録には、肺塞栓症の診断が記録されたが、肺塞栓症又は血栓塞栓症の客観的エビデンス又は症状は認められなかった。死亡は重度貧血であり、それが既に心機能の低下していた患者においてうっ血性心不全を発症したことによると考えられた。死亡は治験薬との関連はなしと考えられた。

2.7.6.11.2.29 被験者 018302

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]027856）：感染性クロストリジウム・ディフィシレ汎大腸炎の悪化（PT：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）

7[redacted] 歳男性（体重 73.5 kg、身長 177 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）（初回報告受領日：[redacted] 年 3 月 10 日）に登録された。既往歴には、網膜静脈閉塞、網膜出血、前立腺特異性抗原増加、アルコール乱用、気管支炎、右四頭筋腱の外科的修復、脂腺嚢腫（球状）、左眼硝子体切除、肺塞栓症、深部静脈血栓症、白血球増加症、直近の穿孔性 S 状結腸憩室炎があった。本事象発現時の併発症は、汎大腸炎、ギラン・バレー症候群、四肢不全麻痺、神経因性膀胱、嚥下障害、構語障害、関節拘縮、開放隅角緑内障、高血圧、良性前立腺肥大症、前立腺癌、高脂血症、爪肥厚、爪真菌症、刺爪、ラクトース不耐症、排尿困難、左足部種子骨炎、羞明、外科的肺塞栓症、下大静脈フィルター留置、憩室炎、下腹部痛、下腹

部浮腫、粘着テープアレルギーであった。併用薬には、マルチビタミン・フッ化物、ユビデカレノン、アトルバスタチン、トラボプロスト、アムロジピン、ドルゾラミド・チモロール、オキシコドン、オキシコドン・アセトアミノフェン、アスピリン、サルブタモール・イプラトロピウム、インスリンアスパルト、オンダンセトロン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、マグネシウム、センノシド、ラニチジンなどがあった。深部静脈血栓塞栓症に対し、[redacted]年1月12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2月7日に中止した。

#同年2月9日12:50、凝固障害の速やかな是正（その他の外科手術）のため、血漿（ロット番号[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）1131 mLをIV投与した。16:30に投与を完了した。#同年2月9日16:10～19:14、穿孔性（S状結腸）憩室炎に対する腹腔内手術（S状結腸切除、脾摘、単孔式結腸瘻造設）を受けた。試験登録時のPT-INRは6.1、治験薬投与後30分は1.8であった。

#同年3月7日9:51（Day 27［投与終了から発現まで27日間、初日を含む］）、被験者は感染性クロストリジウム・ディフィシレ汎大腸炎の悪化を発現し、同日の13:25に重篤と判断された（入院が必要となるもの）。被験者はびまん性腹痛が1日続いたと訴え来院した。汎大腸炎は治験薬の初回投与前より発現していた。本事象発現時、抗凝固療法を受けていた。来院時の臨床検査の結果、白血球数が33と著しい低値であった。#同年3月7日のCT検査の結果、左横隔膜下液貯留、クロストリジウム・ディフィシレ関連汎大腸炎及び術後変化が認められた。

横隔膜下液貯留より膿瘍、又は血腫及び汎大腸炎の可能性が考えられた。#同年2月9日（登録時の入院中）に実施した前回のCT検査では、穿孔性S状結腸憩室炎が報告された。貯留液のドレナージの可能性について消化器病専門医及び介入放射線医の診察を受けた。被験者は、関連するリスクのため介入放射線医によるドレナージを辞退した。入院中安定した状態が続き、推定された横隔膜下膿瘍に対し、抗生物質（モキシフロキサシンの経口投与の後にバンコマイシンの経口投与）による治療を受けた。深部静脈血栓症の既往を考慮し、抗凝固療法に関する勧告を受けるため肺臓学専門医の診察を受け、抗凝固療法を継続した。#同年3月15日に実施されたドップラー検査では、左膝窩静脈及び大腿静脈に過去に再疎通した静脈血栓症と考えられる変化が認められた。#同年3月15日、被験者は介護施設へ退院した。PT-INRは1.9であった。被験者の状態は改善したが、未回復であった。被験者は、かかりつけ医及び外科クリニックより追跡調査を受けること、腹部／骨盤のCT再検査を受けること、症状が悪化／症状が未回復／他の懸念事項がある場合はより早急に治療を受けることを勧められた。ワルファリンの投薬を受け退院した。治験責任医師は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び穿孔性憩室炎は全て汎大腸炎の症状であると判断した。#同年3月30日に腹部／骨盤CT再検査を実施し、左横隔膜下液貯留のほぼ完全な消失及びS状結腸切除部位の安定した外科的変化が報告された。#同年3月30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を報告した。

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

2.7.6.11.2.30 被験者 030306

重篤な有害事象 1（WAVES number: 20[redacted]022484）：フラッシュ肺水腫（PT：急性肺水腫）

6[redacted] 歳男性（体重 81.5 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）（初回報告受領日：[redacted] 年 4 月 15 日）に登録された。既往歴には心房細動（[redacted] 年）、重度の大動脈狭窄（[redacted] 年）、2 型糖尿病、高脂血症、高コレステロール血症、高血圧、弁疾患、胸骨下胸痛、労作時呼吸困難、低血圧及び食道下部切除（数十年前）後の食道狭窄があった。直近の既往歴には、胸痛、失神症状（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、リンパ節症（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中等度の心拡大（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、軽度の肺水腫（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、原因不明の多数の肺小結節（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。深部静脈血栓症／肺塞栓症の既往歴はなかった。併用薬には、メトホルミン、ジルチアゼム徐放性製剤、シンバスタチン、ジコキシン、ヒトインスリン、メトプロロール酒石酸塩、フロセミド、モルヒネ硫酸塩、フィトナジオン、アセトアミノフェンなどがあった。抗凝固療法として、重度の大動脈狭窄及び心房細動に対してワルファリン 3 mg/日の経口投与を[redacted] 年 4 月 12 日まで（投与開始日不明）、アスピリン 81 mg/日の経口投与を #同年 4 月 12 日まで（投与開始日不明）、アスピリン 325 mg/日の経口投与を #同年 4 月 14 日～18 日に行った。#同年 4 月 12 日、被験者は試験に登録され、入院した。救急外来によると、被験者の主な訴えは失神及び狭心症であった。救急外来到着時（16:40）、バイタルサインは血圧 134/77、心拍数 86、呼吸数 24、体温36°C、疼痛0、室内気での酸素飽和度 97%であった。入院時の診断は重度の症候性大動脈狭窄であった。#同年 4 月 19 日に大動脈弁置換術を受ける予定であったが、被験者を評価したところ、より早急に手術を受けることが適切であるとされた。被験者は血行動態的に安定していた。入院時の胸部 CT 検査の結果、右肺に（おそらく感染性の）多数の小結節及びリンパ節症が認められた。肺塞栓症又は大動脈解離は観察されなかった。

#同年 4 月 12 日 21:55、侵襲性の診断処置（大動脈弁置換術の準備のための冠動脈造影）のため、血漿 815 mL を IV 投与した。23:45 に投与を完了した。#同年 4 月 12 日にビタミン K 10 mg の IV 単回投与を行った。試験登録時（16:50）の PT-INR は 2.3 であった。

同日の 21:55、最初の血漿の静注バッグの投与を開始した際、被験者の血圧は 121/73、室内気での酸素飽和度は 94%であった。22:20、2 つ目の血漿の静注バッグの投与を開始後 10 分、室内気での酸素飽和度は 90%に低下し、鼻カニューレを通して酸素 2 L/分の投与を開始した。

22:50、3つ目の血漿の静注バッグの投与を開始した際、血圧は136/70、酸素飽和度は酸素2L/分の投与下で92%であった。血漿投与の完了時（23:45）、輸血反応の徴候及び症状が認められ、呼吸困難を認めたと報告された。23:45のバイタルサインは呼吸数18、心拍数96、血圧128/69、体温36.8℃酸素飽和度は鼻カニューレを通じ5Lの酸素投与下で91%であった。治療として酸素を増量して投与した。

#同年4月13日0:15（Day 2［投与終了から発現まで30分間、初日を含む］）、被験者はフラッシュ肺水腫を発現し、同日重篤と判断された（生命を脅かすもの）。#同年4月12日に、

被験者は最後のワルファリン及びアスピリンの投与を受けた。#同年4月13日、進行性呼吸困難を継続して訴え、息切れを発現した。肺音は水分過負荷を示唆するものであった。呼吸状態が急速に悪化したため、更に積極的な酸素供給を必要とし、非再呼吸式マスクによる100%酸素を投与した。0:45、モルヒネ2 mgの投与及びフロセミド20 mgのIV投与を行った。#同年4月13日0:47の胸部X線検査の結果、前回検査時には認められなかった、より顕著な両側性の斑状肺胞性陰影が両下肺野に確認され、肺水腫が示唆された。投与酸素濃度は100%から50%に切り替えられた。2:00頃、症状の悪化を認め、酸素濃度を高くし、二相性陽圧呼吸器も使用した。2:45、フロセミド20 mgのIV投与を行い、2:55のPT-INRは1.3と報告された。その後ICUに移された。#同年4月13日8:40、胸部X線再検査の結果、肺水腫の前回検査時からの軽快が認められた。臨床検査結果は未入手であった。大動脈弁置換術の準備のため、#同年4月13日16:43に冠動脈造影を完了した。#同年4月14日8:40、被験者は本事象より回復したと報告された。心房細動の既往に対し、#同年4月14日にヘパリン点滴（スライディングスケール）による抗凝固療法を開始した。#同年4月16日、機械弁による大動脈弁置換術を行い、メイズ手術を試みた。心室細動、R on T、QRS幅の広い頻脈、管理困難な低血圧を含む多数の併発症を発現した。#同年4月16日8:15（Day 5［投与終了から発現まで5日間、初日を含む］）、他の重篤な有害事象であるST上昇型心筋梗塞（WAVES number : 20[redacted]022510）を発現した。その後、家族の判断により治療を中止し、#同年4月19日3:43、被験者はST部分上昇型心筋梗塞のため死亡した。

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「関連あり」、治験手順と「関連あり」と判断した。他の原因として重度の大動脈狭窄及び急速な投与速度を報告した。

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、要記載とした。

重篤な有害事象 2（WAVES number: 20[redacted]022510）：ST 部分上昇型心筋梗塞（PT：急性心筋梗塞）

6[redacted] 歳男性（体重 81.5 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）（初回報告受領日：[redacted] 年 4 月 15 日）に登録された。既往歴には心房細動（[redacted] 年）、重度の大動脈狭窄（[redacted] 年）、2 型糖尿病、高脂血症、高コレステロール血症、高血圧、弁疾患、胸骨下胸痛、労作時呼吸困難、低血圧及び食道下部切除（数十年前）後の食道狭窄があった。直近の既往歴には、胸痛、失神症状（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、リンパ節症（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、中等度の心拡大（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、軽度の肺水腫（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、原因不明の多数の肺小結節（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などがあった。深部静脈血栓症／肺塞栓症の既往歴はなかった。併用薬には、メトホルミン、ジルチアゼム徐放性製剤、シンバスタチン、ジコキシン、ヒトインスリン、メトプロロール酒石酸塩、フロセミド、モルヒネ硫酸塩、フィトナジオン、アセトアミノフェンが含まれた。抗凝固療法として、重度の大動脈狭窄及び心房細動に対してワルファリン 3 mg/日の経口投与を #同年 4 月 12 日まで（投与開始日不明）、アスピリン 81 mg/日の経口投与を #同年 4 月 12 日まで（投与開始日不明）、アスピリン 325 mg/日の経口投与を #同年4 月 14 日～18 日に行った。#同年 4 月 12 日、被験者は試験に登録され、入院した。救急外来によると、被験者の主な訴えは失神及び狭心症であった。救急外来到着時（16:40）、バイタルサインは血圧 134/77、心拍数 86、呼吸数 24、体温 36、疼痛 0、室内気での酸素飽和度 97% であった。入院時の診断は重度の症候性大動脈狭窄であった。#同年 4 月 19 日に大動脈弁置換術を受ける予定であったが、被験者を評価したところ、より早急に手術を受けることが適切であるとされた。被験者は血行動態的に安定していた。入院時の胸部 CT 検査の結果、右肺に（おそらく感染性の）多数の小結節及びリンパ節症が認められた。肺塞栓症又は大動脈解離は観察されなかった。

#同年 4 月 12 日 21:55、侵襲性の診断処置（大動脈弁置換術の準備のための冠動脈造影）のため、血漿 815 mL を IV 投与した。23:45 に投与を完了した。#同年 4 月 12 日にビタミン K 10 mg の IV 単回投与を行った。試験登録時（16:50）の PT-INR は 2.3 であった。#同年 4 月 13 日 16:34、大動脈弁置換術の準備のための冠動脈造影を完了した。

#同年 4 月 13 日 0:15（Day 2［投与終了から発現まで 30 分間、初日を含む］）、重篤な有害事象であるフラッシュ肺水腫（WAVES number : 20[redacted]022484）を発現した。0:47 に実施した胸部 X 線検査の結果、前回検査時には認められなかった、両下肺野により顕著な両側性の斑状肺胞性陰影が確認され、肺水腫が示唆された。本事象（ST 部分上昇型心筋梗塞）発現前の #同年 4 月 14 日 8:40 にフラッシュ肺水腫より回復したと判断された。#同年 4 月 13 日 9:00、弁領域機能の評価のため経胸壁心エコー検査を完了した。その結果、左房拡大を伴う同心円性左室肥大、著しい局所壁運動異常を伴わない正常左室駆出率、重度の大動脈弁狭窄、狭窄を伴わない僧帽弁硬化が報告され、推定肺動脈圧は正常高値であった。更に、#同年 4 月 13 日に冠動脈

造影を実施した結果、時に労作性胸痛が報告され、軽度の（非閉塞性）冠動脈疾患を発現していると結論づけられた。#同年４月 14 日、心房細動の既往に対し、ヘパリン点滴（スライディングスケール）による抗凝固療法を開始し、#同年４月 16 日に中止した。#同年４月 16 日、ワルファリン 1 mg/日の経口投与を開始した（#同年４月 18 日に中止）。#同年4月 16日 8:15（Day 5［投与終了から発現まで 5 日間、初日を含む］）、被験者は ST 部分上昇型心筋梗塞を発現し、同日重篤と判断された（死に至るもの、生命を脅かすもの、入院期間の延長が必要となるもの、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（ヘパリン及びワルファリンによる）抗凝固療法を受けていた。重大な大動脈狭窄及び心房細動の診断のため、#同年４月 16 日に大動脈弁置換術を完了した。手術報告書によると、血行動態は悪化し、血圧は約 60 であり、前方 ST 上昇と考えられる所見が認められた。細動が認められ、除細動及びヘパリン投与を行い、迅速に心肺バイパスを開始した。その後大動脈弁置換術を実
施した（大動脈弁をセント・ジュード社の機械弁に置換した）。術後の ECG 検査の結果、ST 上昇が認められたが、血行動態は許容範囲内であった。左前下行枝に血栓症は報告されなかった。術後（11:30）の ECG 検査の結果、ST 上昇の継続が認められたが、血行動態は改善し、血圧は 125/66 であった。12:32、被験者は心カテーテル検査室に移された。重度の血管障害が報告され、左冠動脈前下行枝に 99%の狭窄が認められた。ベアメタルステントによる左前下行枝への経皮的冠インターベンションが実施され成功した。#同年４月 17 日 7:00、心室細動を発現し、カテーテル検査室に再度移された。右冠動脈に重度の疾患が認められたにも関わらず、左前下行枝に閉塞性疾患は認められなかった。#同年４月 17 日（10:00）、大動脈内バルーンポンプ及び一時的ペーシングワイヤーの挿入に成功し、併発症はみられなかった。カテーテル報告書によると、被験者には持続性の徐脈性ショックが認められ、ペースメーカー及び大動脈内バルーンポンプによる拡張の両方による補助を必要とした。#同年４月 17 日（13:44）、冠動脈造影
及び経皮的冠動脈形成術を実施した。カテーテル報告書によると、#同年４月 16 日の術後に、重大な大動脈狭窄、心房細動、大動脈弁の機械弁への置換後状態及び前方 ST 上昇型心筋梗塞
が継続していた。また、カテーテル報告書によると、被験者は心室細動（#同年４月 17 日）を発現し、心エコー検査の結果、重度の右室機能低下を伴う左室駆出率低下が認められた。被験者はまた凝固障害の状態であった。右冠動脈虚血の可能性を評価するため、冠動脈造影を勧められた。臨床的には、被験者は収縮期血圧 70 の心原性ショックの状態で、多数の昇圧剤投与及び大動脈内バルーンによる補助を受けた。右冠動脈近位部に重度の（閉塞性）血栓性狭窄を認めた。結論として、新たな右冠動脈の完全閉塞及び心室細動後状態を伴う、大動脈弁置換術及び左前下行枝の経皮的冠インターベンション後の心原性ショックが報告された。ガイドワイヤーによる右冠動脈近位部の閉塞部貫通を試みたが失敗したため、16:28 にバイパス移植をすることとした。#同年４月 17 日、伏在静脈の右冠動脈への冠動脈バイパス 1 本、左室補助人工心臓及び右室補助人工心臓の装着を完了した。術前及び術後診断は、大動脈弁置換術、左前下行枝の経皮的冠インターベンション、右冠動脈への経皮的冠インターベンション試行後の心原性ショック状態であった。処置中、駆出率約 25%の重大な左室機能不全、正しく機能してい

るセント・ジュード社の人工弁、重度の右室運動過多などの所見が認められた。処置中、血圧は約 90 であった。被験者が細動を呈したため、再度心肺バイパスを実施した。最終的に、(心肺バイパスを中止し) 補助循環装置を使用した。止血は十分であると考えられた。補助人工心臓の挿入後、左室機能が改善し、両心室に一部の負荷軽減が認められ、人工弁は正常に機能し、開閉も良好であった。静脈の血流は十分であり、右冠動脈はかなり石灰化していた。圧力が回復したため、大動脈内バルーンポンプをその後中止した。被験者は徐脈の状態が続いていた。ペースメーカー及び経静脈ペーシングは一時的に機能していなかったと報告された。臨床医は、右室補助人工心臓より限外濾過液を約 200～300 cc/時で除去しようと試みた。#同年 4 月 17 日 (投与開始時間及び中止時間は不明)、PRBC 6 単位、血漿 3 単位、血小板 5 単位の輸血を行った。#同年 4 月 18 日、心室性頻脈が再度認められ、除細動を 5 回行った。QRS 幅の広い頻脈に変化した。血圧は低かった。昇圧薬の使用にも関わらず、臨床医は被験者の血圧を上昇させることができなかった。被験者の家族に連絡したところ、治療の中止を要請された。#同年 4 月 19 日 3:43、被験者は死亡した。治験責任医師は、致死的事象として、ST 部分上昇型心筋梗塞を特定した。死亡証明書には、急性心筋梗塞の結果としての心不全が死亡の直接の原因であると記載されていた。家族は剖検を拒否した。臨床検査 (及び結果) の詳細は入手できなかった。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「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重大な大動脈狭窄を報告した。

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

被験者は多数の血管リスク因子を有していた。本事象発現前の #同年 4 月 14 日～16 日にヘパリンによる抗凝固療法を受けていた。医学評価担当者は、本事象の原因は既存のリスク因子及び冠動脈疾患であるとした。

SAB

重篤な有害事象: ST 部位上昇型心筋梗塞

Primary reviewer: Dr. [redacted]

[redacted] 年 04 月 12 日、6[redacted] 歳の男性被験者が、予定された冠動脈造影という侵襲的診断処置のために試験に組み入れられた。被験者は]、重度大動脈狭窄に対して #21年前から抗凝固薬を投与されていたが、#同年 4 月 12 日に中止した。既往歴は、心房細動、糖尿病、及び高脂血症であった。

#同年 4 月 12 日 21:55、被験者は治験薬及びビタミン K10 mg を投与された。

#同年4月13日、冠動脈造影により、軽度非閉塞性冠動脈疾患が認められた。#同年4月16日、重篤な大動脈狭窄症に対する大動脈弁置換手術を完了した。手術報告書には、低血圧（血圧60台）、細動、及び前方ST上昇を記録した。術後の心エコーの結果、ST上昇が認められた。術後カテーテルにおいて、左前下行枝（LAD）に重度（99%）の狭窄が認められたが、ステントの挿入は成功した。8:15、ST型心筋梗塞の有害事象が報告された。術前外科評価では、術中の死亡率は3～5%であり、心筋梗塞、脳卒中、及び他の併発症の罹患率は12～20%であった。

#同年4月17日10:00、持続性徐脈に対して大動脈内バルーン、ポンプ、及び一時的ペーシングを実施した。#同年4月17日、被験者は赤血球濃厚液（PRBC）6単位、新鮮冷凍血漿（FFP）3単位、及び血小板（PLT）5単位を投与された。#同年4月17日13:44、冠血管造影再検査で右近位冠動脈に新規の重度閉塞性血栓が認められた。ガイドワイヤによる閉塞の開通を試みたが失敗した。伏在静脈の右冠動脈への冠動脈バイパス、及び両側心室補助装置（VAD）に設置する2回目の手術が実施された。手術中の所見は、駆出率25%の左心室（LV）機能不全、セントジュード社の人工弁、及び重度の右室の運動亢進であった。細動は治療され、手術終了時には血行動態は認められた。手術後、左心室機能の改善が認められ、人工補助装置も機能していることが確認された。伏在静脈は適切で、右冠動脈の石灰化が報告された。#同年4月19日、被験者は心室性頻脈を発現したが、QRS幅の広い頻脈に変換された。血圧は低く、昇圧薬は奏効しなかった。被験者の家族が治療中止を希望し、被験者は3:40に死亡した。治験責任医師により死因はST上昇型心筋梗塞であると判断された。死亡診断書において、直接の死因は急性心筋梗塞による心不全であると判断された。

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及び死亡についての評価のためSABに報告された。

臨床経過（心筋梗塞）及び冠動脈造影により血栓が認められ、血栓塞栓イベントと確認された。#同年4月13日、冠動脈造影により非閉塞性疾患が認められ、#同年4月16日、術後カテーテルにより左前部下行動脈に重度（99%）狭窄が認められたが、狭窄へのステント挿入は成功した。

#同年4月16日、大動脈弁置換手術を実施したが、低血圧、心室細動、及び術中のST上昇などの合併はなかった。本件は冠動脈血栓の危険因子であった。しかし、#同年4月12日に投与された治験薬が凝固能亢進に寄与した可能性を否定することはできない。

#同年4月17日13:44、3回目の冠血管造影で右近位冠動脈に新規の重度閉塞性血栓が認められた。初回血栓塞栓イベントの発現した時点で2回目のイベントが生じていた可能性がある、すなわち、凝固能亢進と初回イベントそのものが2回目の危険因子であった。2件の新規の冠動脈閉塞があり、左下行冠動脈ついで右冠動脈における冠動脈閉塞は、それぞれ治験薬投与4日後及び5日後に認められた。また、他の血液製剤投与及び手術などの他の危険因子も有していた。術前外科評価では、術中の死亡率は3～5%であり、心筋梗塞、脳卒中、及び他の併発症

の罹患率は12～20%であった。それゆえ、両事象は発症前の治験薬の投与との関連があるかもしれないと考えられた。血栓塞栓症は、ST上昇型心筋梗塞に分類された。

治験医師の記録により、本死亡はST型心筋梗塞と関連性ありと判断され、死亡診断書において、死亡は急性心筋梗塞による心不全であると判断された。SABは、治験薬投与7日後に認められた死亡は急性心筋梗塞に起因すると判断した。血栓塞栓症（冠動脈閉塞）は治験薬と関連するかもしれないことから、死亡は治験薬と関連あるかもしれないと判断された。#同年4月12日治験薬投与後、被験者は#同年4月12～16日まで安定しており、治験薬が効果を示していたと考えるなら、治験薬の投与が直接明らかな血栓塞栓症に繋がらなかったことを示唆している。低血圧、心房細動、及び術中心筋梗塞を含む手術歴を有していたため、手術自体が危険因子であった。そのため、死亡と治験薬の関連性については、「おそらく関連あり」ではなく「関連あるかもしれないと判断された。術中の不幸なイベントが発現しなかったなら、関連性はさらに適格に「おそらく関連あり」と判断されたであろう。

2.7.6.11.2.31 被験者 051302

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]021918）：非ST型心筋梗塞（PT：急性心筋梗塞）

7[redacted]歳男性（体重72 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）（初回報告受領日：[redacted]年1月13日）に登録された。既往歴には、両側性深部静脈血栓症、胃酸逆流、前立腺腫大、骨粗鬆症、背骨の微小骨折、背部手術、尿路感染、胃腸出血（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日）があった。併用薬には、dutasteride、タムスロシン、ランソプラゾール、hydrocodone及びアレンドロン酸などがあった。両側性深部静脈血栓症（[redacted]年に診断）に対し、ワルファリン6 mgによる抗凝固療法を開始し（投与開始日不明）、[redacted]年1月6日に中止した。#同年1月5日、生検を伴う診断的上部及び下部消化管内視鏡検査、並びに結腸内視鏡検査を行った。#同年1月6日、メレナの治療及び評価のため入院した（#同年1月6日のヘモグロビンは 7.3 g/dL、血小板は251）。

#同年1月6日22:13、侵襲的な診断処置（計画された更なる食道胃十二指腸内視鏡検査）のため、血漿（ロット番号[redacted]及び[redacted]）460 mLをIV投与した。血漿の初回投与は終了し、22:48に2回目の投与を開始した。2回目の投与は報告された重篤な有害事象のため中断され、23:50に投与を終了した。#同年1月7日1:38～2:29の間、追加の血漿（[redacted]及び[redacted]）406 mLのIV投与を行った。治験薬（血漿）の全投与量は866 mLであった。#同年 1月6日、ビタミンK 10 mgのIV投与及びPRBC 2単位の輸血を行った。#同年1月7日に2450 mLのPRBC 1単位を追加で輸血した。#同年1月6日のPT-INRは、19:00に6.13、20:40に5.86、22:33に2.04、23:03に1.86であった。

#同年1月6日、Day 1、非ST型心筋梗塞を発現し、同日の23:13、治験薬投与後60分に重篤と判断された（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、抗凝固療法は中断されていた。#同年 1 月 6 日 23:03、PT-INR は 1.86 であった。被験者は

#同年 1 月 7 日に食道胃十二指腸内視鏡検査を受ける予定であったが、#同年 1 月 6 日に ICU に滞在中に胸部不快感を訴え始めた。疼痛は胸骨左下部及びわずかに上腹部に認められ、主に圧痛タイプで鋭い痛みであった。嘔吐及びおくび後に軽快した。ECG 検査の結果、急性心筋梗塞（後壁梗塞と報告されたが、前壁梗塞の可能性は除外できず、発現時期は不明）及び ST 異常が認められた。#同年 1 月 6 日に実施した CT 検査の結果、胸部、腹部及び骨盤に急性所見は確認されなかったが、COPD が認められた。#同年 1 月 6 日、トロポニン I は 0.01 未満、CK-MB 分画 1.5、CK 43、脳性ナトリウム利尿ペプチド 25 pg/mL であった。#同年 1 月 7 日、ヘモグロビンは 7.6 g/dL、トロポニン I は 5:25 に 1.18、12:00 に 4.66、PT-INR は 0:51 に 1.44、3:00 に 1.11 であった。#同年 1 月 7 日に心室性頻脈もまた報告された。#同年 1 月 8 日の負荷心筋シンチ検査の結果、異常所見が認められ、梗塞周囲虚血を伴う下部の心尖部欠損が示唆され、駆出率は 57%と維持されていた。#同年 1 月 8 日のトロポニン I は 2.37 であった。ST 変化が認められたが、T 波の変化はみられず、テレメトリーにより重大な不整脈は確認されなかった。#同年 1 月 6 日に PRBC 初回 2 単位の輸血をした後に、胸痛及び ECG 変化より回復した。本事象に対し、モルヒネ、ニトログリセリン、メトプロロールの IV 投与、アスピリンによる治療を行った。メトプロロール及びカルベジロールの経口投与も行った。#同年 1 月 10 日、ワルファリンを再開した。#同年1月10日、被験者は本事象より後遺症（駆出率は 57%と維持されたままの梗塞周辺虚血を伴う下部の心尖部欠損及び心エコー検査より確認された軽度の心尖部運動低下の可能性）を残して回復したと報告された。出血部位が推定され、おそらく直近の生検実施部位と考えられたため、内視鏡検査による再評価は実施されなかった。#同年 1 月 11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「関連なし」と判断し、治験手順との関連性評価については報告しなかった。他の原因として、基礎疾患である冠動脈疾患の既往症及び貧血の原因である胃腸出血に伴う心筋虚血（demand ischemia）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」と判断し、記載不要とした。

治験責任医師の因果関係に関する評価は、医学評価担当者の評価と一致した。

SAB

重篤な有害事象: 非 ST 型心筋梗塞

Primary reviewer: Dr. [redacted]

[redacted] 年 1 月 06 日、7[redacted] 歳の男性被験者が、予定された侵襲的診断処置のために本試験に組み入れられた。被験者は、#19年前から深部静脈血栓症に対して抗凝固薬を投与されたが、#同

年1月06日に中止した。既往歴は、左側性深部打静脈血栓再発（4回以上）、グリーンフィールドフィルター設置（[redacted]年代）、病因不明の凝固能亢進、胃食道逆流性疾患、前立腺肥大、骨粗鬆症、及び[redacted]年[redacted]月の背部手術であった。

#同年1月5日約10:30、バレット食道の評価及び過去の大腸ポリープ遠隔除去に対する生検を伴う上部及び下部の消化管内視鏡検査を実施した。本処置はワルファリンの投与中及び投与後に実施され、14:30、被験者はメレナを報告した。1月6日10:00、被験者はメレナを発現し、数時間のうちに、痙攣を伴う恥骨上部の痙攣性腹痛を伴い何度か繰り返した。約18:30、消化器専門医の診察時に息切れを訴えたが、胸痛の自覚はなかった。バイタルサインは、血圧105/63、脈拍91であった。臨床検査値は16:20にヘモグロビン9.5 g/dL及びヘマトクリット30.5 %であり、21:30では、それぞれ7.3 g/dL及び23.4 %であった。22:13、被験者は治験薬及びビタミンKを投与され、ワルファリンを中止した。

#同年1月6日23:13、集中治療室（ICU）にて赤血球濃厚液パック（PRBC）の輸血前に新規の胸部圧迫を発現したが、嘔吐及び噯気により消失した。心電図（EKG）により、急性心筋梗塞（後壁梗塞であるが前壁塞栓も除外できない）及びST異常が認められた。トロポニン濃度は、当初正常値内であった。治験責任医師により、重篤な副作用（SAE）である非ST型心筋梗塞が報告された。#同年1月7日、非持続性心室性頻脈が発現した。1:45の臨床検査値は、ヘモグロビン7.6 g/dL、ヘマトクリット23.6 %であった。2:22、循環器専門医コンサルテーション時、2単位の血液及び硝酸塩を投与され、輸血後の血圧は130/70、脈拍100であり、胸痛は消失した。EKGにおいて、（過去に認められた後方、前方、及び側面リードの重篤な降下と比べて）軽微なST降下を伴う正常な洞調律が認められた。被験者は、PRBC2450 mL（本事象のコース全体において6単位を1晩かけて実施）を投与された。被験者は硝酸塩、モルヒネ、及びβブロッカーを投与された。トロポニン濃度は2回とも高値（5:25で1.18 ng/mL、12:00で4.66 ng/mL）（正常値は0.5未満）であった。予定されていたEGD再検査は実施しなかった。#同年1月8日、心臓核医学検査は異常であり、梗塞周囲虚血を伴う下部の心尖部欠損の所見であった。トロポニン濃度は高かった（2.37 ng/mL）。#同年1月10日、SAEの転帰は、心エコーにおいて軽度の心尖部運動低下を認める梗塞周辺虚血の後遺症を残しての回復と報告された。心エコーにおいて軽度心尖部運動低下が認められた。ワルファリン治療が再開された。#同年1月11日、被験者は非ST型心筋梗塞と診断され退院した。

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評価するためSABに報告された。7[redacted]歳男性被験者は、既存心疾患の既往歴を有さず、抗凝固薬による治療中の生検後の胃腸出血、ヘモグロビン7.3 g/dLと低値の貧血、低血圧、非ST型心筋梗塞を発現した。心筋梗塞の危険因子として、高齢、性、胃腸出血に対するワルファリン中止後の凝固能亢進の既往歴があった。

SAB は、本症例は血栓塞栓イベントを発症したものであると判断した。本症例は、臨床症状、EKG、トロポニン濃度上昇、及び心臓核医学検査により、非 ST 型心筋梗塞であると判断された。

非 ST 型心筋梗塞は治験薬と関連あるかもしれないと評価された。

胸痛及び EKG 変化は治験薬投与 1 時間後に発現し、時間的に関連ありと判断された。しかし、複数回のメレナ、急性ヘマトクリット低下、及び息切れは治験薬投与前に発現した。これらの症状は、抗凝固薬の投与中止により凝固能亢進状態である場合における心筋虚血及び心筋梗塞の危険因子である。症状及び EKG の変化は、輸血及び硝酸塩化合物療法により症状開始 3 時間後（治験薬投与 4 時間後）に改善した。速やかに症状が改善したことより、7[redacted] 歳男性被験者における本症例は急性ヘマトクリット低下及び低血圧に起因する可能性が示唆されたが、治験薬との関連性は否定できないと判断された。

2.7.6.11.2.32 被験者 052309

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]032762）：症候性貧血（PT：貧血）

6[redacted] 歳男性（体重 110 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）（初回報告受領日：[redacted] 年 6 月 26 日）に登録された。

既往歴には、過去のアルコール摂取、第一度房室ブロックを伴う洞調律、前立腺手術、嵌入爪切除、右足首手術及び血尿があった。本事象発現時の併発症は、COPD、良性前立腺肥大、高コレステロール、肺病変を伴うサルコイドーシス、緑内障、うつ病、オレンジ剤曝露、高血圧、不安、反応性気道疾患、喘息及び心房細動であった。治験薬投与前に貧血の既往症はなかった。併用薬には、センノシド・ジオクチルソジウムスルホサクシネート、鉄多糖類複合体（[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 21:00 に投与開始、本事象発現前の最終投与は[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日 18:00）、サルブタモール、イプラトロピウム臭化物、メトプロロール、temazepam、オキシコドン・アセトアミノフェン、フルチカゾン・サルメテロール、loteprednol、フィナステリド、ロスバスタチン、バラシクロビル、エスシタロプラム、bupropion、リシノプリル、ドルゾラミド、チモロール、トラボプロスト、アトロバスタチン、ミコナゾール、ビタミンA・ビタミンD、パントプラゾール、alfuzosin、nitrofurantoin などがあった。心房細動に対し、#2年前～#同年 5 月 17 日にワルファリン 2.5 mg/日の経口投与及びワルファリン 1.25 mg 週 5 回の経口投与による抗凝固療法を行った。

#同年 5 月 16 日、重度の急性難治性左股関節痛を発現し、#同年 5 月 17 日に入院した。

#同年 5 月 17 日 3:15、その他の外科手術（股関節骨折に対する内固定による左股関節骨折観血的整復）のため、血漿（ロット番号[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）1000 mL を IV 投与した。治験責任医師は、股関節骨折は緊急の事象と判断した。#同年 5 月 17 日 7:53 に投与を完了した。#同 年5 月17 日6:30 にビタミンK 4 mg

の経口投与を行った。試験登録時(#同年 5 月 17 日 1:00)のPT-INR は 2.23、治験薬投与後(#同年 5 月 17 日 9:04）は 1.43 であった（基準値：外来手術では 1.5 未満、深部静脈血栓症、肺塞栓症、高リスク手術、組織心臓弁、急性心筋梗塞、心房細動では 2.0～3.0、機械弁、再発性心筋梗塞では 2.5～.3.5)。#同年 5 月 17 日 16:02 に内固定による左股関節骨折観血的整復を実施した。

#同年 5 月 17 日（Day 1［投与終了から発現まで 1 日間、初日を含む]）、被験者は症候性貧血を発現し、#同年 5 月 23 日 9:00 に重篤と判断された（入院期間の延長が必要となるもの)。被験者は #同年　5 月19 日に退院する予定であった。本事象発現時、抗凝固療法を受けていなかった。 #同年 5　月　3 日 5:18 の PT-INR は 3.10 であった。

#同年 5月 23 日 9:00 ヘモグロビンは 7.9（基準値：14.0～18.0)、ヘマトクリットは 23.0（基準値:40.0～54.0）であった。治験薬の投与前にヘモグロビンは #同年 5 月 16 日 21:27 に 14.0、#同年 5 月 17 日 3:08 に 14.0、ヘマトクリットは #同年 5 月 16 日 21:27 に 40.9、#同年 5 月 17 日 3:08 に 39.9、血小板は #同年 5 月 17 日 3:08 に 126 であった。治験責任医師は、治験薬投与前の全ての値を臨床的に意義のあるものではないと評価した。貧血のため、入院期間が延長され、理学療法及び移送が延期となった。これにより、心拍数の上昇及びトロポニン値の上昇が促進された可能性があった。#同年 5 月 19 日のトロポニン値は 0.11 ng/mL（基準値：0.5 ng/mL 未満)、#同年 5 月 19 日 19:13 の最大心拍数は 144 bpm であった。治験責任医師は、本事象は外科的処置、並びにワルファリン及びエノキサパリン投与を再開したことが原因であると判断した。

貧血に対し、PRBC 1 単位の輸血を行った（#同年 5 月 23 日 16:20)。#同年 5 月 25 日 6:00、ヘモグロビン、ヘマトクリット、PT-INR、プロトロンビン時間はそれぞれ 9.5（治験責任医師により臨床的に意義のあるものではないと判断された)、28.3、1.74、18.8 秒であった。被験者は正球性貧血と分類された。

#同年 5 月 26 日、被験者は硫酸鉄の投薬を受け退院した。本事象の転帰は未回復であり、回復日は不明であった。回復を示す詳細な記録はなかった。しかし、被験者は本事象に対し安定であると判断された。退院時の診断は、左転子間骨折、内固定による骨折観血的整復後状態、力学的転倒・転落の既往、慢性心房細動の既往、肺サルコイドーシスの既往、慢性抗凝固療法に起因する COPD の既往であった。治験責任医師は症候性貧血のみが入院期間の延長に至った原因であることを確認した。

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」、内固定による左股関節骨折観血的整復の治験手順と「関連あり」と判断した。他の原因として左股関節骨折を報告した。

治験依頼者のコメント：

医学評価担当者は、本事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。本事象は術後の状態によるものかもしれない、また、慢性貧血によるものと判断した。

2.7.6.11.2.33 被験者 052310

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]026651）：尿路性敗血症

[redacted]歳男性（体重 100.4 kg、身長 187.96 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[redacted]月[redacted]日）に登録された。既往歴には房室結節アブレーション（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、左不全片麻痺及び左眼視力消失を伴う脳血管発作（[redacted]年）、胃瘻チューブ留置（[redacted]年）、頻回心室応答を伴う心房細動、高血圧、高脂血症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、腹痛、両側性腎結石、閉塞性腎結石、閉塞性腎盂腎炎、胃酸逆流、嚥下障害、胃腸出血（[redacted]年）、ペースメーカー留置、短期記憶喪失、慢性的衰弱、MRSA 性気管炎（[redacted]年）、部分的失語症、心疾患、大発作（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）があった。直近の既往歴には、発熱（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）が含まれた。併用薬には、ロペラミド（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）、ドネペジル（継続中）、ガバペンチン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）、レベチラセタム（継続中）、セルトラリン（継続中）、センノシド（継続中）、アセトアミノフェン（継続中）、アモキシシリン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）、acetaminophen・hydrocodone（継続中）、ジフェンヒドラミン（継続中）、メトカルバモール（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）、トラマドール（継続中）、メトプロロール（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）、リシノプリル（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）、melatonin（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）、マグネシウム（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）、buspirone（継続中）、ファモチジン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）、マルチビタミン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）、ポリエチレングリコール・プロピレングリコール（継続中）などがあった。心房細動／右中大脳動脈性卒中（#25年前）に対し、#25年前～#同年 7 月 14 日にワルファリン 5～6 mg/日の経口投与による抗凝固療法を行った。#同年 7 月 14 日、被験者は嗜眠、経口摂取減少、非特異的腹痛、下痢、発汗増加及び錯乱悪化のため救急治療室を受診した。バイタルサインは、血圧 140/65 mmHg、心拍数 80 bpm、呼吸数 16 回／分、口腔体温 100.3°F（37.9°C）であった。その際、尿培養のため尿検体を採取し、血液培養のため血液検体を採取した（治験薬投与後、尿検査で測定不能多数の白血球数と、多数の細菌［肺炎桿菌 100000 個超］が認められ、敗血症が確認された。また、血液培養検査の結果、腸球菌及び肺炎桿菌が認められた）。初期の敗血症と考えられる心拍数増加を伴う一過性の血圧低下が認められた。胸部 X 線検査を実施し、その結果、明らかな限局性浸潤影又は胸水は認められなかった。IV 輸液、セフトリアキソン、アンピシリン、セファゾリンなどによる治療を行った。腹部及び骨盤の CT 検査の結果、両側性の腎結石及び左尿管上部の閉塞性水腎症が確認された。#同年 7 月 14 日、診察記録によると、被験者には両側性腎結石の既往症があった。#同年 7 月 14 日に実施した臨床検査の結果は、血清中白血球数 $15.3 \times 10^3/mm^3$（基準値：

4.5～11.0 × 10^3/mm^3）、BUN 29 mg/dL（基準値：6～20 mg/dL）、クレアチニン 1.5 mg/dL（基準値：0.5～1.2 mg/dL）、BNP 216 pg/mL（基準値：100 pg/mL 未満）であった。

#同年 7 月 14 日 22:21、その他の外科手術（左尿管へのステント装着を伴う膀胱鏡検査）のため、血漿（ロット番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）6 units、1500 mL を IV 投与した。#同年 7 月 15 日（時間不明、最後から 2 番目の血漿投与は #同年 7 月 15 日 4:44 に開始した）に投与を完了した。#同年 7 月 14 日 22:01 にビタミン K 10 mg の IV 投与を行った。#同 年 7 月 14 日 14:45 の PT-INR は治療域を超える 13.48、血漿投与を開始後の 23:06 には 5、#同年 7 月 15 日 8:03 には 1.08 であった。

#同年 7 月 15 日 0:00（Day 2［投与終了から発現まで 1 時間 39 分間、初日を含む］）、被験者は尿路性敗血症を発現し、同時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）。最後に抗凝固療法（ワルファリン）を受けたのは #同年 7 月 14 日であった。#同年 7 月 15 日 0:00、被験者は入院した。12:00、血圧は 90/57 mmHg に低下した。治験責任医師は、

敗血症性低血圧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 7 月 15 日、左尿管へのステント装着を伴う膀胱鏡検査を実施した。術後診断は尿路性敗血症を伴う左尿管及び腎結石であった。#同年 7 月 17 日 5:05、PT-INR は 1.21 であり、17:00 にワルファリン 5 mg/日の経口投与を再開した。#同年 7 月 17 日に実施した糞便培養検査の結果、血清中白血球13.1 × 10^3/mm^3 であり、#同年 7月 21 日には BUN 5 mg/dL、クレアチニン 0.9 mg/dL であった。 #同年 7 月 21 日、被験者は本事象より回復したと判断され、退院した。退院時の診断は、初期の尿路性敗血症、複数菌菌血症及び左尿管結石に対するステント装着後状態であった。退院時、アモキシシリン及びシプロフロキサシンを含む投薬を受けた。レーザー砕石のため、手術が予定された。

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。他の原因として複数菌菌血症を報告した。

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

2.7.6.11.2.34 被験者 053302

重篤な有害事象 1（WAVES number: 20[redacted]026851）：高血圧の悪化（PT：高血圧）

9[redacted] 歳女性（体重 52.7 kg、身長 165.1 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11月5日）に登録された。既往歴には、気管支拡張症、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラレ、高血圧、ペースメーカー（[redacted]年に移植、[redacted]年に交換）、発作性心房細動（[redacted]年）、認知症、転倒・転落（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により発現した右前頭血腫（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右骨盤、手首及び上腕骨頚部骨折（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右膝及び手首の皮膚裂傷があった。他にA型肝炎抗体陽性、関節炎、胃腸潰瘍、COPD、貧血、脱水（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に回復）などの既往症があった。併用薬には、塩化カリウム、マルチビタミン及びミネラル、ドネペジル、アムロジピン、バルサルタン、ソタロール、メトクロプラミド、オンダンセトロン、モルヒネ、bacitracin polymyxin B、polymyxin・bacitracin・neomycin、セフジニル、セフトリアキソン・生理食塩水、メトプロロール、パントプラゾール、docusate calcium、hydrocodone・acetaminophen、ラベタロール、硫酸マグネシウム、塩化カリウム及び炭酸水素ナトリウム、プロメタジン、塩化ナトリウムなどがあった。抗凝固療法として、心房細動及びペースメーカーの既往より#2年前8月28日～[redacted]年9月27日にワルファリン5 mg週5回及び2.5 mg週2回の投与を行い、#同年9月29日20:00～10月4日10:25にエノキサパリン60 mgを12時間ごとに皮下投与した。#同年10月1日にワルファリン2.5～5 mg/日の経口投与を再開した。#同年9月28日、力学的転倒・転落による頭部外傷、並びに重度の右上腕骨近位部骨折、右手首骨折及び転位のない骨盤骨折（右上及び下恥骨枝骨折）を含む多発骨折のため入院した。頭部CT検査の結果、右前頭部及び眼窩上頭皮挫傷／血腫が認められ、頭蓋内出血は確認されなかった。救急外来を受診し、#同年9月29日に手術が予定された。#同年9月28日21:55に、ビタミンK 1 mgのIV投与により凝固障害是正を開始した。

#同年9月29日0:55、広範囲にわたる整形外科手術（内固定による右肩骨折観血的整復）のため、血漿（ロット番号[redacted]及び[redacted]）527 mLをIV投与した。7:40に投与を完了した。試験登録時のPT-INRは未入手であった。投与開始前の血圧は148/94 mmHgであった。

#同年9月29日、予定されていた手術は実施されなかった。整形外科医の診察により骨折が広範囲にわたることから、右肩の広範囲の再建が必要であると結論づけられた。被験者が複数の疾患を有していること及び年齢のため、手術は推奨されなかった。スリングの使用を継続し、約5週間後に整形外科手術の追跡調査を受けるよう勧められた。#同年10月1日9:00（Day 3［投与終了から発現まで3日間、初日を含む］）、被験者は高血圧の悪化を発現し、#同年10月5日13:13（Day 7［投与終了から発現まで7日間、初日を含む］）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（エノキサパリン）を受けていた。入院中の#同年10月1日9:00、血圧は201/85 mmHg、心尖部の心拍数は77であった。#同年10月1日、ラベタロール、バルサルタン、ソタロールなどの投与を開始した。この初回入院中、尿路感染に対する治療も受けた。#同年10月1日～3日にワルファリン5 mg/日の経口投与を、#同年10月4日～5日にワルファリン2.5 mg/日の経口投与を行った。#同年10月1日3:55、臨床検査の結果、平均赤血球ヘモグロビン濃度31.8 g/dL（基準値：32.0～37.0 g/dL）、ヘマトクリット24.2%（基準値：37.0～47.0%）、ヘモグロビン7.7 g/dL（基準値：12.0～16.0 g/dL）、血小

板 167 mm^3（基準値：150～450 mm^3）、赤血球 2.55 × 10^6/μL（基準値：3.80～5.40 × 10^6/μL）、カルシウム 8.1 mg/dL（基準値：8.5～10.5 mg/dL）であった。#同年 10 月 2 日 2:20 には、ヘマトクリット 36.9%、血小板 145 mm^3、カリウム 3.2 mmol/L（基準値：3.6～5.0 mmol/L）、カルシウム 8.0 mg/dL であった。その他の血液学的検査値は基準値内であった。#同年 10 月 6 日 5:04 には、平均赤血球ヘモグロビン濃度 31.4 g/dL、ヘマトクリット 35.4%、ヘモグロビン 11.6 g/dL、血小板 479 mm^3、赤血球3.69 × 10^6/μL であった。その他の血液学的検査値は基準値内であった。カルシウムは #同年 10 月 6 日に 8.9 mg/dL、PT-INR は #同年 10 月 2 日に 1.28、#同年 10 月 4 日に 2.20、#同年 10 月 6 日に 1.65 であった。#同年 10 月 5 日、登録時の事象のための入院に対する退院日であったが、血圧は 172/105 mmHg、心尖部の心拍数は 75 であり、悪心を訴えた。#同年 10 月 5 日、アムロジピン及びメトプロロールによる治療を行った。血圧上昇及び悪心が認められたため、更に 24 時間入院を継続した。#同年 10 月 6 日、悪心より回復し、（高い値のままではあったが）血圧は改善して 141/72 mmHg であり、15:33 に本事象より回復したと判断された。被験者は高度看護施設を退院した。#同年 10 月、被験者はまた有害事象である両側性の硬膜下血腫／硬膜下出血及び左くも膜下出血（WAVES number : 2010[redacted]6959）を発現し、#同年 11 月 3 日（Day 36［投与終了から発現まで 36 日間、初日を含む］）に重篤と判断された。#同年 11 月 11 日、被験者は試験を中止した。

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。他の原因として高血圧、慢性及び遅発性外傷性出血を報告した。

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

重篤な有害事象 2（WAVES number: 20[redacted]026959）：両側性の硬膜下血腫／硬膜下出血、左くも膜下出血（PT：硬膜下血腫、くも膜下出血）

9[redacted] 歳女性（体重 52.7 kg、身長 165.1 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[redacted] 月[redacted] 日）に登録された。既往歴には、気管支拡張症、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラレ、高血圧、ペースメーカー（[redacted] 年に移植、[redacted] 年に交換）、発作性心房細動（[redacted] 年）、認知症、転倒・転落（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）により発現した右前頭血腫（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、右骨盤、手首及び上腕骨頚部骨折（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、右膝及び手首の皮膚裂傷があった。他に A 型肝炎抗体陽性、関節炎、胃腸潰瘍、COPD、貧血、脱水（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に回復）などの既往症があった。併用薬には、塩化カリウム（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止）、マルチビタミン及びミネラル、ドネペジル、アムロジピン、バルサルタ

ン、ソタロール、オンダンセトロン（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）、モルヒネ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）、polymyxin・bacitracin・neomycin、パントプラゾール（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）、hydrocodone・acetaminophen（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）、ラベタロール（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止）などがあった。抗凝固療法として、心房細動及びペースメーカーの既往より #2年前 8 月 28 日～[redacted]年 9 月 27 日にワルファリン 5 mg 週 5 回及び 2.5 mg 週 2 回の投与を行い、#同年 9 月 29 日 20:00～#同年 10 月 4 日 10:25 にエノキサパリン 60 mg を 12 時間ごとに皮下投与した。#同年 10 月 1 日にワルファリン 2.5～5 mg/日の経口投与を再開した。#同年 9 月 28 日、力学的転倒・転落による頭部外傷、並びに重度の右上腕骨近位部骨折、右手首骨折及び転位のない骨盤骨折（右上及び下恥骨枝骨折）を含む多発骨折のため、入院した。頭部 CT 検査の結果、右前頭部及び眼窩上頭皮挫傷／血腫が認められ、頭蓋内出血は確認されなかった。救急外来を受診し、#同年 9 月 29 日に手術が予定された。#同年 9 月 28 日 21:55 に、ビタミン K 1 mg の IV 投与により凝固障害是正を開始した。

#同年 9 月 29 日 0:55、広範囲にわたる整形外科手術（内固定による右肩骨折観血的整復）のため、血漿（ロット番号[redacted]及び[redacted]）527 mL を IV 投与した。7:40 に投与を完了した。試験登録時の PT-INR は未入手であった。投与開始前の血圧は 148/94 mmHg であった。

#同年 9 月 29 日、予定されていた手術は実施されなかった。整形外科医の診察により骨折が広範囲にわたることから、右肩の広範囲の再建が必要であると結論づけられた。被験者が複数の疾患を有していること及び年齢のため、手術は推奨されなかった。スリングの使用を継続し、約 5 週間後に整形外科手術の追跡調査を受けるよう勧められた。#同年 10 月 1 日、被験者は高血圧の悪化（WAVES number : 20[redacted]026851）を発現し、#同年 10 月 5 日 13:13（Day 7［投与終了から発現まで 7 日間、初日を含む］）に重篤と判断され、#同年 10 月 6 日に回復したと判断された。#同年 10 月（正確な日付は不明）、左くも膜下出血及び両側性の硬膜下血腫／硬膜下出血を発現し、#同年 11 月 3 日（Day 36［投与終了から発現まで 36 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（#同年 9 月 29 日～#同年 10 月 4 日にエノキサパリン、#同年 10 月 1 日よりワルファリン）を受けていた。転倒・転落後、#同年 10 月 6 日まで初回入院した。初回入院時の臨床検査の結果、白血球数は変動し、#同年 10 月 3 日に最高値の $12.0 \times 10^3/mm^3$（高値、基準値：$4.5～11.0 \times 10^3/mm^3$）、#同年 10 月 5 日に $8.7 \times 10^3/mm^3$（正常値）であった。ヘモグロビンは #同年 10 月 2 日に最高値の 12.4 g/dL（正常値、基準値：12.0～16.0 g/dL）、#同年 10 月 5 日には 10.9 g/dL（低値）であった。#同年 10 月 2 日、血小板数は $145 \times 10^3/mm^3$（低値、基準値：$150～450 \times 10^3/mm^3$）であり、#同年 10月 5日には $232 \times 10^3/mm^3$（正常値）であった。更に、この初回入院中、尿路感染に対する治療も受けた。#同年 10 月 1 日にワルファリン 2.5～5 mg/日の経口投与を再開した。PT-INR は、#同年 10 月 2 日に 1.28、#同年 10 月 4 日に 2.20、#同年 10 月 6 日に 1.65 であった。#同年 10 月 6 日、被験者は高度看護施設に退院した。血圧は 141/72 mmHg であった。#同年10月 8 日、PT-INR 2～3 を目標とし、ワルファリンの用量を変えて投与を継続した。

#同年 10 月 13 日の臨床検査値は、白血球 16.5 × 10^3/mm^3（高値）、ヘモグロビン 11.6 g/dL（低値）、血小板 479 × 10^3/mm^3（高値）であった。看護施設の記録によると、#同年 10 月 20 日～#同年 11 月 1 日の間、PT-INR は 2.5～3.3 に上昇した。#同年 11 月 3 日、ワルファリン 2.5 mg を投与したところ、PT-INR は 1.2 であった。#同年 11 月 3 日、（看護施設から）救急外来を受診し、悪心の悪化、嘔吐及び頭痛のため入院した。被験者は覚醒しており、快い状態であり、協調性があった。頭部 CT 検査の結果、中等度の大きさの慢性両側性硬膜下血腫／硬膜下出血の急性増悪及び左前頭葉に少量のくも膜下出血が認められ、意味のある正中線偏位はみられなかった。また、脳外科医、集中治療医、外傷外科医の診察及び評価を受けた。被験者は ICU に移された。家族は被験者の状態を蘇生処置拒否に変更し、挿管を外すよう要請した。頭部 CT 再検査により、4 時間前の検査時と比較して病状の悪化は認められなかった。#同年 11 月 5日、被験者は神経学的に無傷であり、一連の CT 検査結果、安定した状態が続いていた。放射線医による最後の検査の結果、右前頭部の実質内に出血がわずかに小さくなっていた。ワルフ ァリンをもはや必要とせず、リハビリテーションを行い、看護施設へ転院した。両側性の硬膜下血腫／硬膜下出血及び左くも膜下出血の転帰及び回復日は不明と報告されている。#同年 11月 11 日、被験者は試験を中止した。

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。他の原因として遅発性外傷性出血を報告した。

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

2.7.6.11.2.35 被験者 056305

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]031027）：急性脳血管発作（PT：脳血管発作）

7[redacted] 歳女性（体重 92 kg、身長 163 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 2 月 3 日）に登録された。既往歴には、冠動脈バイパス移植、左人工股関節置換、完全子宮摘出、虫垂切除、尿路感染、両側性手根管手術、水晶体植込みを伴う右眼白内障手術、椎弓切除（部位不明）及び（右）肩整形外科手術があった。本事象発現時の併発症は、高血圧、2 型糖尿病、高脂血症、冠動脈疾患の既往、慢性背部痛、喘息性気管支炎及び COPD の既往、タバコ使用、腹痛、左股関節痛、不安、左下肢短縮、左股関節滲液腫、左大腿骨骨折、不眠症、胃腸疾患、A 型肝炎抗体陽性、右乳房腫瘤、脊柱管狭窄症、肥満、低カリウム血症、間欠性の浮動性めまい、間欠性胸痛、骨関節炎、貧血、右下肢のしびれ感、間欠性の心調律異常、視力低下、並びにヨウ素、非ステロイド性抗炎症薬、サルファ剤、nalbuphine、

プロメタジン、ペンタゾシン及びゲンタマイシンに対するアレルギーであった。併用薬には、docusate calcium、エノキサパリン、ゾルピデム、hydrocodone・acetaminophen、ipratropium・albuterol、アスピリン、トラマドール、hydrocodone、アルプラゾラム、パントプラゾール、temazepam、オキシコドン、セルトラリン、セファレキシン、バンコマイシン、ピオグリタゾン、鉄、アムロジピン、エキセナチド、プラバスタチン、オメプラゾール、センノシド、docusate combination、マルチビタミン、メトプロロール、メントール及びフェノール含有トローチ、インスリンアスパルトなどがあった。深部静脈血栓症予防のため、[redacted]年5月5日にワルファリン5 mg/日の経口投与による抗凝固療法を開始し、#同年5月21日に中止した。

#同年5月23日2:45、広範囲にわたる整形外科手術（股関節全再置換）のため、血漿928 mLを投与した。3:51に投与を完了した。#同年5月23日に手術を実施した。固定を必要とする新たな大腿骨骨折が認められたため、手術は急を要すると判断された。凝固障害のため（出血のリスクが高いため）、緊急に骨折箇所を固定する必要があった。股関節再置換は、固定処置の一部として必要であった。#同年5月23日0:41、ビタミンK 5 mgの経口単回投与を行い、#同年5月23日15:00にPRBC 1単位の輸血を行った。試験登録時のPT-INRは2.1、治験薬投与後30分には1.6であった。

#同年7月17日（Day 56［投与終了から発現まで56日間、初日を含む］）、被験者は急性脳血管発作を発現していることが分かり、重篤と判断された（医学的に重要なもの）。本事象の正確な発症日は不明であり、本事象発現時、抗凝固療法を受けていたかどうかは不明であった。本事象発現時のPT-INRは報告されなかった。#同年7月17日、失神症状を認めた後、救急治療室を受診した。全身のしびれ感及び全身のピリピリ感の違和感を認め、詳細を思い出せないが黒くらみを覚え、転倒したようであった。被験者は救急治療室に搬送され、CT検査の結果、前回#前年（12月19日）に実施したCT検査では認められなかった2つの小梗塞が確認された。出血はみられなかった。#前年12月に実施した前回のCT検査の結果は正常であり、本事象は#同年7月17日に実施したCT検査で確認されたことから、治験責任医師は本事象の発症日を特定することはできなかった。被験者は、高レベルの介護を受けるため、その後地域の診療センターに移された。被験者は、失神の症状以外、更なる詳細については覚えていなかった。四肢における局所徴候は否定し、頭痛、胸痛又は動悸は認めなかった。体調は良好で、発語、嚥下又は左右の動作は困難ではなかったと報告した。生化学検査の結果、ナトリウム144、カリウム3.2、塩素102、炭酸水素29、BUN 12、クレアチニン0.5、グルコース143であった。心筋酵素は、CK-MB 0.3、トロポニン0.017であった。他の臨床検査結果は、ヘモグロビン11.6、ヘマトクリット34.0、白血球数8.6、血小板292000であった。尿検査の結果は陰性であった。ECG検査の結果は、多少の心室性期外収縮及び非特異的ST-T波変化を伴う洞調律であった。脳の磁気共鳴画像検査の結果、左皮質下領域に右領域よりも多く白質の虚血性変化が認められた。拡散画像検査により、これらの所見の進行度がある程度示された。頚動脈のドップラー検査の結果、右頚動脈に約50%の狭窄が確認され、左頚動脈に異常は認められなかった。脳血管の磁気共鳴造影検査の結果、左M1区域の狭窄が認められた。臨床チームは2つの小梗塞の発

現期間は不明であると判断した。診察した医師は、入手した情報に基づき、失神は発作性のものである可能性は低いと判断した。虚血性損傷は急性ではなく、診察した医師は精密検査が完了したことを確認した。被験者は血管疾患の基礎疾患を有していたが、現時点では全て手術不要であった。脳卒中は無症候性であり、積極的治療を必要としなかった。診察した医師は、抗血小板療法が最も適していると判断した。今後の脳卒中予防としてアスピリン投与を行った。#同年 7 月 17 日、被験者は本事象より回復したと判断された。#同年 7 月 23 日、被験者は自宅に退院した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」、治験手順と「関連なし」と判断した。他の原因は不明であると報告した。本事象の発現時期は、報告期間の 45 日以内であった可能性があると報告した。

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」と判断し、記載不要とした。

SAB

重篤な有害事象: 急性脳血管発作

Primary reviewer: Dr. [redacted]

7[redacted] 歳女性被験者は、整形外科の大手術の準備のために試験に組み入れられた。被験者は深部静脈血栓症の予防のため抗凝固薬([redacted] 年 5 月 5 日～#同年 5 月 21 日までワルファリン 5 mg/日）を投与された。既往歴は、冠動脈疾患、冠動脈バイパス移植、高血圧、COPD、2 型糖尿病、高脂血症、喫煙であった。

#同年 5 月 23 日、被験者は治験薬及びビタミン K5 mg の経口投与、及び赤血球濃厚液パック（PRBC）1 単位を投与された。同日、股関節再置換手術を行った。

7 月 17 日、被験者は失神発作を発現し、救急外来に来院した。広範囲の感覚鈍麻及びピリピリ感が認められた。頭部 CT により、#前年 12 月の CT では認められなかった 2 つの小梗塞が認められた。被験者は急性脳血管発作（CVA）と診断され、重篤な有害事象であると判断された。本事象の発現時に被験者が抗凝固治療を受けていたかは不明である。被験者は近隣の医療機関に来院したが、追加検査においても脳血管性病因の病因については判明しなかった。心筋酵素及び血清学的検査に異常は認められなかった。心電図において心室性期外収縮及び不特定 ST 変化を伴う洞調律が認められた。脳血管の磁場共鳴血管画像（MRA）で、左中央大動脈に狭窄が認められた。核磁気共鳴画像法（MRI）で、皮質下の特に左側に、上衣下及び深部に虚血性変化である白色物質が認められた。拡散強調画像において、いくつかの急性又は亜急性の所見が認められた。被験者は、本件以外は無症候性でありアスピリン治療を開始されたが、それ以外の治療や措置は行われず、7 月 17 日回復したと判断され、7 月 23 日退院した。

安全性検討委員会の見解：重篤な心疾患を有する7[redacted]歳女性被験者は、人工股関節置換術の再手術のため本試験に組み入れられた。#同年5月23日、被験者は治験薬及びビタミンK5 mgの経口投与及びPRBC1単位を投与された。7月17日、治験薬投与及び手術から55日後、被験者は急性CVAを発現した。本症例は血栓塞栓症（TEE）の評価のためSABに報告された。CTスキャン、MRI、及びMRA所見において血栓塞栓症の客観的エビデンスが示され、新規梗塞の分布と合致した。このため、本症例は血栓塞栓症と判断された。本症例は虚血性CVAと特徴づけられた。

CVAの発現を説明し得る別の原因は、糖尿病、高脂血症、高血圧、及び冠動脈疾患の危険因子を含む既存血管及び高齢女性であった。周術期における心房細動又は血栓のエビデンスや症状は認められなかった。症状の発現時期（治験薬及び手術から55日後）により、明らかに血栓塞栓症は治験薬投与との関連なしと判断された。

2.7.6.11.2.36 被験者056310

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]029842）：術後出血（PT：処置後出血）

8[redacted]歳男性（体重63.5 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）（初回報告受領日：[redacted]年9月20日）に登録された。既往歴には、大動脈弁置換、ペースメーカー、肩回旋筋腱板修復、肺塞栓症、貧血及び白内障があった。本事象発現時の併発症は、甲状腺機能低下症、胃食道逆流性疾患、高血圧、肺気腫、肺高血圧症、腎臓病ステージ3、扁桃摘出、精管切除、痔核、便秘、閉塞性睡眠時無呼吸、高脂血症、第一度房室ブロック、骨関節炎、良性前立腺腫大、勃起不全、脂肪肝、冠動脈疾患及び下大静脈フィルターであった。併用薬には、ルビプロストン、タダラフィル、オルメサルタンメドキソミル、エソメプラゾールマグネシウム、metoprolol succinate、エリスロポエチン、タムスロシン塩酸塩、シンバスタチン、レボチロキシンナトリウム、ヒドロコルチゾン坐剤、エプレレノン、alfuzosin hydrochloride、セレコキシブ、パントプラゾール、メトプロロールなどがあった。肺塞栓症（[redacted]年）に対し、#2年前よりワルファリン3 mg/日の経口投与による抗凝固療法を受けた。[redacted]年9月15日、入院した。

#同年9月15日23:45、その他の外科手術（右嵌頓臍径ヘルニア修復、#同年9月16日に実施）のため、血漿（ロット番号[redacted]及び[redacted]）635 mLを投与した。#同年9月16日0:21に投与を完了した。#同年9月15日22:59にビタミンK 5 mgを経口投与した。試験登録時（#同年9月15日）のPT-INRは2.4、治験薬投与後（#同年9月16日1:03）は1.9であった。

#同年9月17日13:10（Day 3［投与終了から発現まで2日間、初日を含む］）、被験者は術後出血を発現し、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。深部静脈血栓症予防のため、術後にエノキサパリン投与(#同年 9 月 16 日 18:06～#同年 9 月 18 日 4:57 に 65 mg を計 4 回皮下投与）を行った。また、ワルファリン 3 mg/日の経口投与（#同年 9 月 16 日 18:06 に再開し、#同年 9 月 17 日 17:28 に中止）を行った。本事象発現時の PT-INR は 1.6 であった。術直後の併発症は認められなかった。
#同年 9 月 17 日、下腹部及び背部にかけて重度の斑状出血を認め、術後より出血が持続していた。サンドバッグにより直接圧力をかけたが、出血は止まらなかった。治験責任医師は、重度の斑状出血は有害事象の基準を満たさないと判断した。#同年 9 月 17 日 14:20、赤血球数2.73 × 10^6/μL（基準値 : 4.70～6.10 × 10^6/μL）、ヘモグロビン 9.5 g/dL（基準値 : 14.00～18.0 g/dL）、ヘマトクリット 27.2%（基準値 : 42.0～52.0%）、血小板数 107 × 10^3/mm^3（基準値 : 130～400 × 10^3/mm^3）であった。#同年 9 月 18 日 7:00、ワルファリン及びアスピリン投与を中断した。7:41 の PT-INR は 1.5、PTT は 55.8 秒であった。被験者は、再検査の必要性はなかった。凝固障害に対し、#同年 9 月 18 日にビタミン K 10 mg を筋肉内投与し、#同年 9 月 18 日 10:25及び 11:10 に血漿 2 単位の投与を行った。持続していた失血に対し、PRBC 2 単位の輸血も行った（#同年 9 月 18 日 15:45～18:57 に 1 回目の 1 単位、#同年 9 月 18 日 19:30～23:05 に 2 回目の 1 単位を投与)。これらの措置により出血は回復した。#同年 9 月 19 日 5:19 の全血球再計算の結果は、赤血球数 2.69 × 10^6/μL、ヘモグロビン 9.1 g/dL、ヘマトクリット 26.1%、血小板数 93 × 10^3/mm^3、PT-INR 1.4、PTT 38.8 秒であった。#同年 9 月 19 日 13:36、被験者は本事象より回復したと判断され、同日退院した。排尿困難もまた認められたため、退院時導尿カテーテル及びレッグバッグを装着した。カテーテル抜去のため、1 週間後に院内で追跡調査を受ける必要があった。治験責任医師は、排尿困難は個別の有害事象であると判断した。

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。他の原因として試験登録時の手術を報告した。ヘルニア切開組織縫合部位からの出血を認めたが、これは PT-INR が 1.9 であり、術後 24 時間以内にエノキサパリン投与を行ったことが原因と考えられた。

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

2.7.6.11.2.37 被験者 056316

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]032930）：誤嚥性肺炎（PT：嚥下性肺炎）

8[redacted] 歳男性（体重 87 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）（初回報告受領日：[redacted] 年 7 月 24 日）に登録された。

既往歴には、関節炎、脳血管発作、心筋梗塞、冠動脈バイパス移植、冠動脈形成、経尿道的前立腺切除、右鼠径部ヘルニア修復、左鼠径部ヘルニア修復、精管切除、椎弓切除、頚部基底細胞癌の外科的除去、胃瘻チューブ留置、白内障の外科的除去、胃瘻チューブ抜去、間欠性心房細動及び心房粗動があった。本事象発現時、心房細動、高血圧、2 型糖尿病、冠動脈疾患、前立腺肥大、高コレステロール血症、頚部及び顔面の基底細胞癌、胃食道逆流性疾患、難聴、全失語、不全片麻痺（右）、口腔咽頭機能障害、嚥下障害及びうつ病を併発していた。被験者は生涯を通して喫煙歴がなかった。併用薬には、モルヒネ、インスリンリスプロ、マルチビタミン、リシノプリル、グルコン酸第一鉄、glipizide、メトプロロール、メトホルミン、トラマドール塩酸塩、グルカゴン、ipratropium・albuterol、levalbuterol、オンダンセトロンなどがあった。心房細動に対し、#前年 12 月～#同年 7 月 16 日、月、火、木、土曜日にワルファリン 6 mg の経口投与、日、水、金曜日にワルファリン 5 mg の経口投与を含む抗凝固療法を行った。

#同年 7 月 17 日、力学的転倒・転落及び右股関節転子部骨折のため、入院した。椅子より立ち上がる際に転倒・転落した。

#同年 7 月 17 日 17:05、その他の外科手術（髄内釘及びラグスクリュー固定を伴う内固定による観血的整復）のため、血漿（ロット番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）873 mLを投与した。19:21 に投与を完了した。#同年7月 17 日 16:08、ビタミン K 5 mg の IV 単回投与を行った。試験登録時（#同年 7 月 17 日 15:40）の PT-INR は 2.3、治験薬投与後（#同年 7月 17 日 19:43）は1.5 であった。#同年 7 月 18 日 13:15 に股関節手術を実施し、問題はなかったと報告された。

#同年 7 月 21 日 11:49（Day 5［投与終了から発現まで 5 日間、初日を含む］）、被験者は誤嚥性肺炎を発現し、同日重篤と判断された（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 7 月 19 日 17:27 にワルファリン 6 mg の投与を行った。本事象発現時 (#同年 7 月 21 日 11:49) のPT-INR は 1.4 であった。

#同年 7 月 18 日 16:15、分泌物を喀出した。吸引を行った。酸素飽和度は低く、心拍数及び呼吸数は増加した。再呼吸式マスクを装着したところ、酸素飽和度は 95%まで上昇した。#同年 7 月 21 日 11:49 に実施した胸部 X 線検査の結果、前回検査時と比較し、両肺底部浸潤の発現が認められた。#同年 7 月 17 日に実施した胸部 X 線検査では急性の心肺疾患は認められなかった。胸部 X 線検査及び治療チームによる評価に基づき、肺炎と診断された。抗生物質（クリンダマイシン及びアジスロマイシン）投与を開始した。他に、アセトアミノフェン、グルコン酸第一鉄、ラベタロール、ipratropium・albuterol、リバスチグミン、レボフロキサシン、フェンタニル、ミダゾラム、ジルチアゼム塩酸塩、リネゾリド、メトクロプラミド塩酸塩、メチルプレドニゾロン、ファモチジン、塩化カリウムなどによる治療を行った。#同年 7 月 23 日の呼吸数は 40～60 回／分であった。脈拍は 130～140、血圧は 180/60 であった。換気率が低く、軽快は認められなかった。依然として極度の嗜眠、頻呼吸及び頻脈が続いていた。血液ガス分析の結果、投与酸素濃度 50%でのマスク着用のもと、動脈血の pO_2 はわずか 49、動脈血の pCO_2 は 23、pH は 7.44 であった。代謝プロファイルは、正常 BUN 及びクレアチニン、グルコース