は 263 であった。白血球数 11000、ヘモグロビン 9、ヘマトクリット 20、正常血小板数、分節核球 79%であった。#同年 7 月 23 日 15:45、呼吸困難を発現して咳が出来ず、咽頭背部に可聴性の透明な分泌物を認め、低音性連続性ラ音及び轟音を伴っていたと報告された。16:00、投与酸素濃度 60%でのマスク着用のもと、二相性陽圧呼吸器を装着した。呼吸は速く、浅かった。同日（#同年 7 月 23 日）、被験者の状態は悪化し、挿管され、ICU に入院した。その後胸部 X線検査を複数回実施したところ、右側よりも左側に顕著な両側性の浸潤影が認められ、各検査間での有意な変化はみられなかった。#同年 8 月 6 日に最後の胸部 X 線検査を行った。深部静脈血栓症予防のため、治験実施計画書に規定されているとおりエノキサパリン投与を受けており、#同年 7 月 24 日 5:32、エノキサパリン 40 mg の初回投与を行った。被験者の状態及び検査結果が急速に変化したことから、治験責任医師は、肺 ICU で実施した気管支鏡検査に基づき誤嚥性肺炎を発現していたと判断した。肺集中治療では右気管支より膿を認めたと報告された。その後、被験者は軽快し、抜管された。股関節骨折の後の重度の体調不良、肺炎及び呼吸不全の所見は継続しており、リハビリテーションを必要とした。治験責任医師は、呼吸不全は誤嚥性肺炎が原因であり、重篤な有害事象の報告基準を満たさないと判断した。入院中、#同年 7 月 27 日に胃瘻チューブ留置術を受け、シュードモナス菌性尿路感染と診断された。シュードモナス菌性尿路感染は重篤な有害事象の報告基準を満たさないと判断された。

#同年 8 月 6 日、理学療法のためリハビリテーション施設に退院した。退院当日のバイタルサインは安定していた。熱はなく体温 98.1 F（36.7°C）血圧 120/60、室内気での酸素飽和度 91～92%であった。神経学的にベースラインの状態が続いており、この時点で肺塞栓症又は深部静脈血栓症の所見は認められなかった。#同年 8 月 7 日、被験者は本事象より回復したと報告された。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、本事象は治験薬と「関連なし」、治験手順と「関連なし」と判断した。他の原因として基礎疾患である嚥下障害及び脳卒中の既往症を報告した。

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。

2.7.6.11.2.38 被験者 062301

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]028664）：右頚部血腫（PT：血腫）

[redacted]歳女性（体重 61 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（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 5 月 16 日）。

既往歴は、心筋梗塞、冠動脈バイパス移植、僧帽弁置換、恒久的心臓ペースメーカー、両側鎖骨下ステント、左右鎖骨下血管形成、一過性脳虚血発作、乳癌、右乳房切除、僧帽弁逆流・僧帽弁置換後状態であった。本事象発現時の併発症は、リウマチ性心疾患、末梢血管疾患、高血圧、脂質異常症、慢性心房細動、2 型糖尿病、冠動脈疾患、喘息、乾癬、胃食道逆流性疾患、慢性心不全であった。併用薬は、ロラタジン、ジゴキシン、フロセミド、カリウム、メトプロロール、シンバスタチン、ヒドララジン、速効型インスリン、oxycodone・acetaminophen であった。また、[redacted] 年 5 月 13 日にクロピドグレルの投与を受けた。抗凝固療法として、登録前にワルファリン 4.5 mg/日経口投与を受けていたが、[redacted] 年に置換した僧帽弁の再置換のため#同年 5 月 10 日に中止し、アスピリン 81 mg/日の経口投与を開始し（開始日不明）、#同年 5 月 11 日 8:00 に中止した。また、ヘパリン（用量は後述）の投与を受けた。非襲侵的ドップラー検査で右内頚動脈に高度の狭窄（約 70%、3：1 の比）が認められた。血管造影 CT の追跡検査でも同様の所見が認められたため、その後、動脈内膜摘除を検討するため紹介された。

#同年 5 月 11 日 17:45、右頚動脈内膜摘除（重大な狭窄による）のため血漿（ロット番号 [redacted] 及び [redacted]）624 mL の IV 投与を受けた。投与は 18:15 に終了した。さらに、#同年 5 月 12 日 5:20～6:05 に血漿 2 単位の投与を受けた。#同年 5 月 11 日 15:51 にビタミン K の投与を受けた。登録時の PT-INR は 3.3 であった。

#同年 5 月 12 日、右頚動脈内膜摘除と同時に脳派記録のモニタリングを受けた。試験的な血流遮断（test clamp）では脳機能の低下は認められず、その後の施術は問題なく実施された。被験者は術後直ちに ICU に搬送された。ICU では、ニカルジピン 1 mg/分の点滴で血圧は安定していたため、経口降圧薬の投与に変更した。ヘパリン 5000 単位の IV 投与を #同年 5 月 12日 10:57 に 1 回受け、750 単位/時間の IV 投与を #同年 5 月 13 日 17:01 から #同年 5 月 16 日 21:09 まで受けた。また、アスピリンの投与を再開し、325 mg/日の経口投与を #同年 5 月 12 日 14:05 から #同年 5 月 13 日 8:45 まで受け、81 mg/日の経口投与を #同年 5 月 14 日 9:12 から受けた。#同年 5 月 14 日 16:58 にワルファリンの投与を受けた。術後 2 日目、嚥下障害及び呼吸困難を訴えた。検査の結果、頚部血腫の可能性が高く、抗凝固療法の是正によるリバウンドの可能性が高かった。#同年 5 月 15 日 7:00（Day 5［投与終了から発現まで 5 日間、初日を含む］）、右頚部血腫が発現し、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、生命を脅かすもの、初日を含む）。本事象発現時、抗凝固療法（アスピリン 81 mg/日及びヘパリン 750 単位/時間）を受けていた。同日の 8:41 の PT-INR は 1.4、aPTT は 33 秒（基準値：23～29 秒）、プロトロンビン時間は 13.9 秒（基準値：9.5～11.6 秒）であった。同日の 1 日を通して aPTT は増加し、21:09 に 41 秒となった。呼吸窮迫及び頚部腫脹が認められたため、手術室に運ばれた。#同年 5 月 15 日 7:18、緊急頚部診査及び挿管が実施され、血腫及び顕著な喉頭浮腫が確認された。右側の大量の血腫及び液体は除去され、止血が確認された。頚部診査は 9:55 に終了した。手術時に出血はみられなかった。注意深い観察を行うため ICU に再度入室した。#同年 5 月 15 日 10:09 に実施された胸部 X 線検査では、膨張が相対的に不十分であったが、局所的な肺胞性陰影部分や大量の胸水はみられなかった（左肺底部は最適ではない条件下での評価）。

10:56、頭部 CT 検査（非造影）では、急性期の頭蓋内異常、出血、梗塞部位はみられなかった。胸部 CT 検査（肺塞栓症用プロトコル）では、急性又は慢性肺塞栓症は認められず、少量の両側胸水及び両肺底の無気肺と右上葉の小さな部分の無気肺、腹腔動脈及び上腸間膜動脈の起始部の狭窄（ただし開存）、アテローム硬化性冠動脈疾患、少量の腹水、脂肪肝、境界域の縦隔リンパ節腫大（治療に反応する可能性大）が認められた。本事象発現時、血糖は著しく高い値で推移し、#同年 5 月 15 日 8:37 に 216 mg/dL（基準値：80～99 mg/dL）、17:32 に最高値の 292 mg/dL、23:55 に 187 mg/dL であった。静脈血の pH は 8:37 に 7.02（基準値：7.32～7.43）、9:35 に 7.23 であった。静脈血の pO_2 はそれぞれ 59 mmHg（基準値：25～40 mmHg）及び 99 mmHg であった。#同年 5 月 16 日 1:12 の aPTT は 52 秒、2:37 の PT-INR は 1.7 であった。5:08、aPTT は 50秒であった。朝に抜管が行われた。頚部のジャクソン・プラットドレーンからはあまり排液がみられなかったため、ドレナージを中止した。本事象の治療薬は投与されなかった。積極的な心肺リハビリテーションを開始し、抗凝固薬の経口投与を再開した。退院までワルファリン 2 mg と 4 mg の投与を交互に受けたが、定常状態に到達していないと主治医により判断されたため、臨床チームはその後の評価及び管理のため被験者に主治医による追跡調査を受けさせる必要があった。#同年 5 月 16 日 18:00 にワルファリンの投与を受けた。被験者は #同年 5 月 16 日 7:40 に本事象から回復したと判断された。その後の入院経過では問題は認められず、#同年 5 月 22 日まで平熱であった。収縮期血圧は 107、心拍数は 80 台、室内気吸入下での酸素飽和度は 98%と安定していた。歩行に問題はなく、経口摂取にも耐えられた。#同年 5 月 22 日、退院した。退院時の PT-INR は 2.4 であった。最終診断は右頚部血腫及び喉頭浮腫と報告された。治験責任医師は、喉頭浮腫は頚部又は首の血腫が原因と判断した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬及び治験手順と「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 #同年 5 月 12 日に実施された右頚動脈内膜摘除と併用薬のアスピリン、ヘパリン、クロピドグレルの併用を報告した。

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。

2.7.6.11.2.39 被験者 070302

重篤な有害事象 1（WAVES number: 20[redacted]027947）：右被包化胸水（PT：胸水）

9[redacted] 歳男性（体重 56.4 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（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 3 月 18 日）。

既往歴は、恒久的心臓ペースメーカー留置、動脈内膜摘除、基底細胞癌、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、脳血管発作（複数回）、上顎腫瘤、左股関節部骨折であった。本事象発現時の併発症は、発作性心房細動、洞不全症候群、脂質異常症、高血圧、徐脈、胸痛、うっ血性心不全、良性前立腺肥大・経尿道的前立腺摘除後、心筋症、両側頚動脈狭窄、慢性腎臓病ステージ3、断続的な胸部不快感、冠動脈疾患、高血圧性心疾患、心室性期外収縮、非持続性心室性頻脈、ビタミンB12欠乏、中等度の僧帽弁逆流 、中等度の三尖弁逆流、老年認知症であった。被験者は喫煙者であった（20代以降）。最近の既往歴として、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）が認められた。併用薬は、エノキサパリンナトリウム、メトロニダゾール、ドキサゾシン、アミオダロン、アスピリン、メトプロロール酒石酸塩、saccharomyces boulardii、バンコマイシン、hydrocodone、塩化カリウム、ナイスタチン、炭酸カルシウム・ビタミンD、ビタミンB12であった。 抗凝固療法として、発作性心房細動のためワルファリン4 mg/日の投与を#8年前5月13日に開始した。

[redacted]年2月24日、その他の整形外科手術（#同年2月25日に実施された左股関節半形成）のため血漿553 mLのIV投与を受けた。19:34に投与を開始し、#同年2月25日0:45に投与を完了した。#同年2月24日17:07（登録時）のPT-INRは2.5であった。

#同年3月17日19:08（Day 21［投与終了から発現まで2週間6日18時間43分、初日を含む］）、右被包化胸水が認められ、入院を要したため#同年3月17日19:08に重篤と判断された。本事象発現時、エノキサパリンナトリウムによる抗凝固療法を受けていた。#同年3月17日10:28のPT-INRは1.2（正常範囲：0.9～1.1）、PTTは29（正常範囲：25～31）であった。#同年3月2日に左股関節半形成を受けた後、退院し、リハビリテーション施設に移った。リハビリテーション施設では、ワルファリンの投与は再開されなかった。リハビリテーション中に低酸素症（#同年3月9日）が認められた。胸部X線検査では、軽度の肺血管うっ血、少量の胸水を伴う間質性陰影が認められた（#同年2月24日に実施された心エコーでは、駆出率35～37%で、リハビリテーション施設に入所した際はフロセミドを投与していたが、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎／持続性下痢の持続のため投与を中断していた）。#同年3月17日に再入院する数日前に、息切れが徐々に悪化し、咳嗽が認められ、酸素の増量が必要となった。#同年3月16日、息切れが悪化し、理学療法の間に酸素飽和度が78%まで低下した。酸素投与の実施により、酸素飽和度は90%まで改善した。#同年3月17日、評価のため救急治療室に搬送された。酸素5 L投与下で酸素飽和度が85%（正常範囲：93.1～96.2%）まで低下していた。主訴は息切れと低酸素症であった。喀痰や発熱、悪寒はなかった。白血球数は9.3と正常で、ヘモグロビンは10.2、動脈血ガス分析ではpH 7.484、pCO_2 48、pO_2 50.5であった。BNPは784であった（#同年3月1日：969）。換気・血流スキャンでは肺塞栓症を確定できず、#同年3月16日にリハビリテーションセンターで実施された下肢ドップラー超音波検査では深部静脈血栓症の所見は認められなかった。1回目の胸部X線検査では、右肺下部に持続的な硬化がみられ、胸部CTの追跡検査では、中等度の部分的に被包化した右側胸水が認められた。また、無気肺又は肺炎を示す可能性のある右肺底部の肺胞性病変も認められた。被包化胸水及び軽度のうっ血

性心不全に続発した急性呼吸不全のため入院した。治療として、フロセミド40 mgの12時間ごとのIV投与を#同年3月17日21:57から#同年3月18日8:57まで受け、肺専門科を受診した後、#同年3月20日に胸腔穿刺を受けた。右側の胸腔穿刺は超音波ガイド下で実施され、Yueh針・カテーテルが挿入された。透明な黄色の液体（合計1050 cc）が排出された。吸引された液体に微生物や抗酸性桿菌は検出されず、細胞学的検査の結果は良性であった。胸腔穿刺の後に実施された胸部X線検査では、右側胸水がわずかに残存していた。年齢を考慮し、ワルファリンの投与は再開されなかった。#同年3月22日、被験者は医学的に安定していたため、退院し高度看護施設へ移った。退院時の酸素飽和度は95%であった。本事象は#同年3月22日8:52に回復した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬及び治験手順と「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と時間的関係（投与数日後に発現）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。

SAB
重篤な有害事象: 右被包化胸水
Primary reviewer: Dr. [redacted]

9[redacted]歳男性被験者が、整形外科手術のためにPT-INRにより惹起された凝固障害を速やかに是正するための試験に組み入れられた。被験者は心房細動に対して抗凝固薬を投与されていた。既往歴は、高血圧、脂質異常代謝、心筋症、うっ血性心疾患、僧帽弁及び三尖弁の逆流弁、慢性腎臓病、老年痴呆症、並びに心筋梗塞、一過性虚血性発作、及び脳血管発作であった。

2月24日19:34、被験者は治験薬を投与された。この時点のPT-INRは2.5であった。心エコーにより、駆出率35～37%で、軽～中等度の僧帽弁逆流及び三尖弁逆流伴が認められた。

2月25日、被験者は左股関節半形成術を受けた。ワルファリンは再開しなかった。3月5日、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎の診断を受けた。被験者は下痢が持続したため、フロセミドを中断した。3月17日、被験者は数日間にわたり息切れ、咳、及び酸素必要量が増加したため再入院した。被験者は被胞化した右胸水と診断された。事象発現時、被験者はLovenoxを投与されており、PT-INRは1.2（正常値は0.9～1.1）であった。白血球数は9.3であり、ヘモグロビンは10.2 g/dL、B型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は784であった（3月1日：969から低下）であった。換気血流（VQ）スキャンにおいて肺塞栓症を確定する所見は認められず、下肢ドップラー超音波検査では深部静脈血栓症の所見は認められなかった。胸部CTスキャンにより、中等度の部分的に被包化した右側胸水が認められた。また、無気肺又は肺炎を示す可能性のある右肺底部の肺胞性病変も認められた。被験者は、被包化した胸水及び軽度うっ血性

心不全による急性呼吸不全と診断された。治療として、フロセミドを使用した。胸腔穿刺において、吸引された透明液に微生物が検出されず、結果は良性細胞であった。ワルファリンは再開しなかった。3 月 22 日、被験者は退院し事象は治癒したと判断された。

安全性検討委員会（SAB）の見解：本症例は血栓事象の可能性について評価するため SAB に報告された。9[redacted] 歳の男性被験者は、うっ血性心不全、僧帽弁置換、及び心房細動を含む複数の心疾患危険因子及び既存の心疾患を呈し、2 月 24 日にワルファリンを中止し治験薬を投与された。

治験薬投与から約 21 日後、及び股関節手術 20 日後、被験者は息切れ、咳嗽、及び低酸素血症のため再入院した。診断検査（下肢ドップラー及び換気・血流スキャン）により肺塞栓症の確認はできず、胸腔穿刺により胸水はうっ血性心不全の所見と合致した。被験者は利尿薬及び胸腔穿刺による胸水排出が奏効した。

血栓塞栓症は確認されず、SAB は、被包性の胸水の最も可能性の高い原因は被験者が重篤な心疾患の既往歴を有しフロセミドを中止したことによるうっ血性心不全であると判断した。

重篤な有害事象 2（WAVES number: 20[redacted]028026）：急性結石性胆嚢炎（PT：急性胆嚢炎）

9[redacted] 歳男性（体重 56.4 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（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 3 月 29 日）。

既往歴は、恒久的心臓ペースメーカー留置、動脈内膜摘除、基底細胞癌、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、脳血管発作（複数回）、上顎腫瘤、肺水腫、COPD、ヘルニア修復、左股関節部骨折、左股関節半形成であった。本象発現時の併発症は、発作性心房細動、洞不全症候群、脂質異常症、高血圧、徐脈、胸痛、うっ血性心不全、良性前立腺肥大・経尿道的前立腺摘除後、心筋症、両側頚動脈狭窄、慢性腎臓病ステージ 3、断続的な胸部不快感、冠動脈疾患、高血圧性心疾患、心室性期外収縮、非持続性心室性頻脈、重度の収縮不全・心血管疾患、ビタミン B12 欠乏、中等度の僧帽弁逆流、中等度の三尖弁逆流、老年認知症、脂腺嚢腫であった。被験者は喫煙者（20 代以降）であった。最近の既往歴として、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）及び胸水（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、WAVES number : 20[redacted]027947 参照）が認められた。併用薬は、エノキサパリンナトリウム、ドキサゾシン、アミオダロン、saccharomyces boulardii、アセトアミノフェン、バンコマイシンであった。抗凝固療法として、心房細動（初回診断日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のためワルファリン 4 mg/日の投与を受けていた。入院前に抗凝固療法は再開されていなかった。

[redacted] 年 2 月 24 日、その他の整形外科手術（左股関節半形成）のため血漿（ロット番号 [redacted] 及び [redacted]）553 mL の IV 投与を受けた。19:34 に投与を開始し、#同年 2 月 25 日 0:45 に投与を完了した。ビタミン K 及び PRBC の投与に関する記録はなかった。

登録時の PT-INR は 2.5 であった。ワルファリンの投与は中止され、年齢を考慮し術後に再開されなかった。

#同年 3 月 17 日、重篤な有害事象 1 の胸水（WAVES number : 20[redacted]027947）が発現し、重篤な有害事象 2 が発現した時点で回復していた（重篤な有害事象 2 が発現する 1 週間前に退院）。

＃同年 3 月 27 日 8:00（Day 32［投与終了から発現まで 31 日間、初日を含む］）、急性結石性胆嚢炎が発現し、同日重篤と判断された（入院が必要となるもの）。＃同年 3 月 26 日 23:41 の PT-INR は 1.0（基準値：0.9～1.1）、PTT は 33（基準値：25～31）であった。＃同年 3 月 26 日 23:04 に介護施設から救急治療室を訪れ、鋭く刺すような心窩部中央の疼痛及び右側腹部付近から背部及び胸部まで放散する腹痛を訴えた。また、悪心及び嘔吐が認められた。疼痛は嘔吐の後に改善した。腹部及び骨盤部 CT 検査を実施したところ、液体が充満し膨張した胆嚢と共に底部に層状の結石が認められ、胆嚢肥厚と軽度の胆嚢周囲炎による炎症性変化が認められた。＃同年 3 月 27 日 8:00、急性胆嚢炎（胆嚢水腫の可能性大）のため入院した。それ以外は、腹部は軟で、明らかなヘルニアの再発や瘢痕はみられなかった。CT 検査の結果からも通常のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎と考えられた。白血球数の増加（＃同年 3 月 26 日の白血球数 7.1×10^3、基準値：$4.8～10.8 \times 10^3$）及び腸壁浮腫は認められず、血小板数（＃同年 3 月 26 日の血小板数 207、基準値：130～400）は正常であった。しかしながら、＃同年 3 月 26 日から ＃同年 3 月 29 日のヘモグロビンが 8.9～10.4 g/dL（基準値：14.0～17.5 g/dL）と貧血が認められた。肺に異常はなく、心臓の調律は規則的であった。下痢、発熱、悪寒、発疹、関節の痛み・うずき・腫れはなかった。手術の適応が困難であったため、治療としてインターベンショナルラジオロジーによる経皮的胆嚢ドレナージ、IV 輸液蘇生（ブドウ糖 5%及び生理食塩液）、広域スペクトル抗生物質（セフトリアキソン及びメトロニダゾール）の投与が実施された。また、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム 3 g の 8 時間ごとの IV 投与が ＃同年 3 月 27 日 16:52 から ＃同年 4 月 1 日 8:45 まで実施された。＃同年 3 月 28 日、経皮的胆嚢造瘻術が問題なく実施され、10 Fr のカテーテルが留置された。濃い胆汁性液体が 60 cc 採取され、培養検査及び細胞病理学検査のため送付された。この検体の微生物学的検査では微生物の増殖はみられず、細胞病理学検査報告書によると、反応性変化を伴う（favor reactive）異型細胞が確認された。＃同年 4 月 1 日、外科の退院許可が下りた。同日退院し（ドレーン留置あり）、リハビリテーションを継続するため高度看護施設へ移った。外科による追跡調査を外来患者として外科室で受ける予定であった。治験終了日の ＃同年 5 月 6 日時点で、本事象は軽快していた。同日、経皮的胆嚢造瘻術で留置されたカテーテルの確認が行われた。その結果、カテーテルの位置と機能は適切であった。しかしながら、総胆管の陰影欠損及び結石量を考慮し、カテーテルはそのまま留置された。その後のカテーテルの確認及び変更は ＃同年 7 月に実施する予定であった。＃同年 5 月 6 日にカテーテルを確認した後の病院記録はなかった。＃同年 5 月 16 日、家族は緩和ケアの実施を依頼した。＃同年 8 月 25 日、長期ケア施設から ＃同年 5 月 21 日に被験者が死亡したとの報告を受けた。＃同年 5 月 21 日付けの医師の退院要約によると、

最終的に死亡に至るまで急速な悪化がみられた。死因は多臓器不全と記載されていた。死亡時点で、本事象は軽快していた。死亡証明書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、本事象は治験薬及び治験手順と「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結石性胆道疾患を報告した。

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。

2.7.6.11.2.40 被験者 113301

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]027823）：死亡

7[redacted]歳男性（体重 95 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（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

本事象発現時の併発症は、肝硬変、機械的黄疸、腹水、II 度高血圧性疾患、慢性血栓性静脈炎、肺血液量増加症、心 - 脳血管動脈性高血圧であった。本事象発現時点で併用薬は投与していなかった。抗凝固療法として、慢性血栓性静脈炎（血管外科医の診察を受けていなかったため、慢性血栓性静脈炎が深部静脈血栓症であるかを治験責任医師は確認できなかった）に対する acenocoumarol 2 mg/日を経口投与した（#5年前に開始し、[redacted]年 1 月 15 日に中止）。#同年 1 月 10 日、黄疸及び腹痛のため入院した。ビリルビンが高値であった。

#同年 1 月 15 日 14:05、腹腔鏡検査前に凝固障害の速やかな是正のため血漿 850 mL の投与を受けた。16:35 に投与を完了した。同日にビタミン K 10 mg/日の IV 投与を受けた。登録時の PT-INR は 3.18 であった。

#同年 1 月 16 日（Day 2）、腹腔鏡検査及び肝生検を受けた。腹腔鏡検査の所見として、大結節性肝硬変、中等度の肝外胆管の拡張、約 3 L の腹水が認められた。肝生検標本の組織学的検査で「肝臓の一部に肝硬変あり、広範囲の出血及び壊死あり」と報告された。抗生物質、鎮痛薬、生理食塩液、プロトンポンプ阻害薬、ビタミン剤の投与を開始した。エノキサパリン 0.4 mL/日の皮下投与による抗凝固療法（低分子ヘパリン）を #同年 1 月 16 日に開始した（#同年 1 月 19 日に中止）。#同年 1 月 18 日に退院し、消化器専門医及び外科医（必要な場合）による経過観察が手配された。退院した際、被験者は原疾患及び入院手術（腹腔鏡検査及び肝生検）からの回復途上であった。退院後、消化器専門医及び外科医を受診しなかった。#同年 1 月 22 日（Day 8 の追跡調査来院時）、血圧は 125/80 と正常で、脈拍数は 86/ 分、呼吸は正常、皮膚の黄疸は持続していた。#同年 1 月 31 日（Day 17［投与終了から発現まで 17 日間、初日を含む］）、有害事象の死亡が発現し、同日重篤と判断された（死亡に至るもの）。本事象発現時

点で抗凝固療法が実施されていたかは報告されなかった。#同年 1 月 16 日に最後に測定された PT-INR（死亡前）は 1.75 であった。退院後に最後に実施された臨床検査では、血糖 8.7 mmol/L、尿素 5.1 mmol/L、クレアチニン 70 mmol/L、総ビリルビン 122.6 mmol/L、AST 149 U/L、ALT 47 U/L、GGT 66 U/L であった。治験責任医師は死亡の詳細に関する情報を得られておらず、#同年 3 月 8 日に被験者の親族から通知を受けるまで被験者の死亡を認識していなかった。治験責任医師は死因やその他の病院記録を含む本症例に関する詳細情報を得られていなかった。しかしながら、被験者は自宅で死亡し、剖検は実施されず、死亡証明書は提供されなかったと報告された。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬及び治験手順と「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肝硬変、機械的黄疸、腹水を報告した。

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。

SAB

重篤な有害事象: 死亡

Primary reviewer: Dr. [redacted]

7[redacted] 歳男性被験者は肝生検を含む腹腔鏡検査を受ける前に試験に組み入れられた。被験者は、#5年前から「血栓性静脈炎硬変」に対して抗凝固薬 acenocoumarol を投与されていた。既往歴は、高血圧、心不全、及び肝硬変であった。

[redacted] 年 1 月 10 日、被験者は黄疸及び腹痛、並びに肝酵素異常のため入院した。#同年 1 月 15 日 14:05、被験者は治験薬の投与及びビタミン K 10 mg を静脈内投与された。

#同年 1 月 16 日、被験者は腹腔鏡検査及び肝生検を受けた。所見は大結節性肝硬変及び 3 L の腹水であった。肝組織学的検査において、硬変、出血、及び壊死が認められた。被験者は、低分子ヘパリン（#同年 1 月 19 日までエノキサパリン 0.4 mL/日を皮下投与）及び抗生物質を含む治療レジメンを開始した。#同年 1 月 18 日、被験者は退院した。#同年 1 月 31 日、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。

安全性検討委員会（SAB）の見解：7[redacted] 歳男性被験者は腹腔鏡検査及び肝生検の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。

死亡は治験責任医師の記録により確認された。剖検は実施されなかった。被験者は自宅で死亡し、前回被験者が退院した後追跡調査は実施されなかったことから、SAB は、死因は不明であると判断した。血栓塞栓症の臨床症状は報告されなかった。死亡は治験薬投与 16 日後に認め

られたことから、治験薬との関連性はきわめて低く、SAB は死亡の原因は別（肝硬変）となる可能性があり、治験薬との関連はなしと評価した。

2.7.6.11.2.41 被験者 204303

重篤な有害事象（3 事象）（WAVES number: 20[redacted]025433）：心停止、呼吸不全、人工呼吸器関連肺炎（PT：肺炎）

6[redacted] 歳男性（体重 95 kg、身長 175 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（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 7 月 12 日）。

既往歴は、頻回の呼吸困難を伴う慢性肺疾患（呼吸困難の原因が心臓又は肺であるかは不明）、不安定狭心症 Class III、陳旧性心筋梗塞、虚血性拡張型心筋症、心不全（ニューヨーク心臓協会［NYHA］分類 III 度）、重度の動脈性高血圧、2 型糖尿病（[redacted] 年）、高コレステロール血症、BMI 31.31 の肥満（[redacted] 年）、COPD、右腓腹部慢性虚血、末梢動脈疾患（重度でない）、僧帽弁逆流、大動脈逆流であった。本事象発現時の併発症は、急性胆嚢炎（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。被験者は喫煙者であった。併用薬は、ペリンドプリル、カルベジロール、アムロジピン、pamabrom、シンバスタチン、メトホルミン塩酸塩であった。抗凝固療法として、acenocoumarol 2 mg/日の経口投与（投与開始日不明～[redacted] 年 7 月 7 日、うっ血性心不全のため）及びアスピリン 100 mg/日の経口投与（投与開始日不明～#同年 7 月 7 日）を受けていた。#同年 7 月 8 日、胆嚢炎のため入院し、外科手術のため紹介された。

#同年 7 月 9 日 11:00、その他の外科手術（季肋下胆嚢切除）のため血漿 980 mL の IV 投与を受けた。12:58 に投与を完了した。同日にビタミン K の投与を受けた。登録時の PT-INR は 2.87 で、血漿投与後かつ術前の PT-INR は 1.5 未満であった（手術は #同年 7 月 9 日 11:40～13:30 に実施）。抗凝固薬のエノキサパリン 60 mg の皮下投与を #同年 7 月 9 日 22:00 に受け、60 mg × 2 の投与を #同年 7 月 10 日 10:00 から #同年 7 月 25 日 12:00 まで受けた。

#同年 7 月 10 日 15:00（Day 2）、呼吸不全が発現した。同日 15:45（投与終了から発現まで 26 時間 47 分）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 7 月 17 日 8:00（Day 9［投与終了から発現まで 9 日間、初日を含む］）、人工呼吸器関連肺炎が発現し、発現時に重篤と判断された（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）。#同年 7 月 26 日 1:30（Day 18［投与終了から発現まで 18 日間、初日を含む］）、心停止が認められ、同時に重篤と判断された（生命を脅かすもの、死亡に至るもの）。3 件の各有害事象が発現した時点で抗凝固療法（エノキサパリン）が実施されていた（#同年 7 月 25 日 12:00 に投与を完了した）。#同年 7 月 10 日 11:00（血漿の投与開始後 24 時間）、被験者に意識はあり、動脈圧 140/70 mmHg、心拍数 76 bpm、鼻マスクによる酸素投与下での呼吸数 22 回/分、SpO_2 96%であった。その後、午後に呼吸困難が悪化した。対応チームが呼び出され、被験者は ICU に搬送された。数時間後、2 回目の呼吸困難の悪化（SpO_2 69%）、

頻呼吸、頻脈に続けて 15:00 に呼吸不全が認められた。呼吸不全は初回入院の延長を要した。治療として、気管内挿管及び人工呼吸が実施された。#同年 7 月 10 日 16:00、人工呼吸器を装着後に低酸素症、激越、重度の洞性徐脈が発現し、その後、心臓の活動がみられなくなった。アトロピン 3 mg 及びエピネフリン 1 mg の投与と心マッサージを実施した。16:05 に除細動を行い、被験者は心停止から回復し、洞調律と機械的活動が再開した。心拍数 126 bpm、動脈圧 109/62 mmHg、SpO_2 90%であった。#同年 7 月 10 日、肺の X 線検査で肺うっ滞及び左室肥大が認められた。治験責任医師は心停止を個別の重篤な有害事象とは判断せず、重篤な有害事象の呼吸不全に含めた。バンコマイシン及びメロペネムの投与を #同年 7 月 10 日から受けた（中止日はそれぞれ #同年 7 月 19 日及び #同年 7 月 23 日）。#同年 7 月 12 日、胸部X 線検査の結果、中枢性肺うっ血及び左室肥大が認められた。血液検査の結果、白血球増加症が認められ、白血球数は #同年 7 月 13 日に 16900、#同年 7 月 14 日に 18200 であった。人工呼吸を 7 日間実施した後、#同年 7 月 17 日 8:00 に人工呼吸器関連肺炎が発現した。治験責任医師は、人工呼吸器関連肺炎は通常、長期的な人工呼吸が必要なときに発現すると報告した。#同年 7 月 13 日に採取された BAL の検体が #同年 7 月 16 日に確認された。微生物学的検査の結果からアシネトバクターが検出されたため、#同年 7 月 16 日にコリスチンが治療に追加された（中止日：#同年 7 月 25 日）。治療として、他の薬剤の投与、理学療法、噴霧剤の投与を受けた。#同年 7 月 18 日 23:30、敗血症及び敗血症性ショックと診断された。降圧薬の投与を要する高血圧が認められた。エピネフリンの持続投与を開始した。さらに、#同年 7 月 18 日の合計尿量は 370 mL/24 時間であった。#同年 7 月 19 日、腎不全が発現し、クレアチニン及びカリウムが高値で尿量減少が認められた。血液検査の結果では、白血球増加症が継続して認められ、白血球数は #同年7月18日に 39000、＃同年7月20日に27400であった。＃同年7月20日以降、真菌感染の可能性を考慮し、フルコナゾールが投与された（中止日：#同年7月25日）。＃同年 7 月 23 日 7:00、神経学的状態が悪化し、意識消失がみられた。昏睡（グレードⅡ）に陥り、グラスゴー・コーマ・スケールのスコアは 7 であった。#同年 7 月 21 日、長期間の療養と低圧による仙骨部褥瘡性潰瘍が発現した（治験責任医師は重篤な有害事象の報告基準を満たさないことを確認した）。#同年 7 月 21 日に採取された BAL の検体が被験者の死亡後、#同年 7 月 28 日に確認された。微生物学的検査の結果から黄色ブドウ球菌と緑膿菌（多剤耐性）が検出された。治験責任医師は、敗血症性ショック、腎不全、昏睡は個別の重篤な有害事象ではないと判断し、これらの事象を重篤な有害事象の人工呼吸器関連肺炎に含めた。#同年 7 月 25 日以降、血行動態が不安定となり、#同年 7 月 26 日に徐脈及び循環不全が発現した。1:30 に心停止に陥った。心マッサージが行われ、治療薬（アトロピン 3 mg、エピネフリン 4 mg）が投与された。高度の生命維持措置が実施されたが奏効せず、被験者は 2:00 に死亡した（重篤な有害事象の心停止は死亡の転帰に至った）。死亡時点で重篤な有害事象の呼吸不全及び人工呼吸器関連肺炎は未回復であった。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、これらの事象は治験薬及び治験手順と「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うっ血性心不全及びCOPDのほか、呼吸不全及び敗血症を報告した。

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

SAB
重篤な有害事象: 呼吸不全、心停止、人工呼吸器関連肺炎
Primary reviewer: Dr. [redacted]

[redacted]年7月9日、6[redacted]歳男性被験者は、急性胆嚢炎に対して外科的処置の紹介を受け本試験に組み入れられた。被験者はニューヨーク心臓協会（NYHA）分類III度のうっ血性心不全に対して抗凝固薬を受けていたが、#同年7月7日に中止した。既往歴は、重度COPD、不安定狭心症、心筋梗塞、虚血性拡張型心筋症、高血圧、大動脈弁閉鎖不全、NYHA分類III度の心不全、肥満、及び2型糖尿病であった。

#同年7月9日11:00、被験者は治験薬を投与された。11:45、胆嚢切除術を実施し、術後診断は壊疽性胆嚢炎及び局所的な二次性腹膜炎であると診断された。
#同年7月10日15:00、被験者は有害事象（AE）である呼吸不全を発現し、15:45、重篤であると判断された。被験者は挿管を受け人工呼吸を装着した。16:00、被験者は低酸素症を発現し、重度除脈及び結果的心停止が認められたが、胸部圧迫、投薬、及び除細動によって蘇生した。胸部X線検査（CXR）で肺うっ滞及び左心室肥大が認められた。被験者はバンコマイシン及びメロペネムを投与された。#同年7月10日、CXRにより中心肺うっ血及び左心室肥大が認められた。被験者は白血球数（WBC）が16,900まで上昇し、#同年7月13日には血液培養によりアシネトバクターカルコアセチカス複合体が検出され、#同年7月16日、コリスチンが治療に追加された。#同年7月17日、人工呼吸器装着7日後、被験者は人工呼吸器関連性肺炎と診断され、#同年7月18日、敗血症（WBC39,000）及び昇圧薬を必要とする低血圧と診断された。#同年7月19日、被験者は腎不全を発現した。#同年7月20日、真菌感染の疑いがあるためフルコナゾールを追加した。#同年7月21日、仙骨部褥瘡性潰瘍が診断された。#同年7月23日、昏睡と診断された。#同年7月26日、被験者は、高度な生命維持措置に反応せず心停止となった。治験責任医師の記録により死亡が確認された。剖検は実施されず死亡診断書は入手できなかった。#同年7月21日に採取した気管支肺胞洗浄検査結果が#同年7月28日に得られ、微生物学的検査では黄色ブドウ球菌と緑膿菌（多剤耐性）が検出された。最終診断は、急性壊疽性胆嚢炎、二次性腹膜炎、敗血症性ショック、及びアシネトバクターを伴う人工呼吸器関連肺炎であった。
~~安全性検討委員会（SAB）の見解：~~本症例は血栓塞栓症の可能性及び死亡について評価するためSABに報告された。6[redacted]歳男性被験者は、うっ血性心不全、NYHA分類III度、COPD、不

安定狭心症、心筋梗塞、大動脈弁閉鎖不全症、肥満、及び2型糖尿病を含む重症な心疾患の既往歴を有しており、手術治療に対する高リスク患者であり、実際、術後に心肺停止が認められた。しかし、客観的検査において血栓塞栓症は認められず、臨床経過に基づくと、血栓塞栓症が呼吸停止又は心停止の病因になったとは考えにくい。

治験責任医師の記録により死亡が確認された。剖検は実施されず、SABが確認するための死亡診断書は入手できなかった。

気管支肺胞洗浄における微生物学的検査で、過去に投与された抗生物質に耐性を有するシュードモナス感染症が認められた。他の感染の原因には、二次性腹膜炎を伴う初期急性胆嚢炎が含まれた。提供された既往歴に基づくと、死因は基礎疾患である人工呼吸器関連肺炎を伴う敗血症に後続していると考えられた。人工呼吸器関連肺炎は、治験薬投与8日後に診断され、死亡は治験薬投与17日後に認められた。死亡は治験薬とは関連なしと判断された。

2.7.6.11.2.42 被験者 20430

重篤な有害事象（6事象）（WAVES number: 20[redacted]027480）：敗血症性ショック、呼吸不全、循環不全（PT：ショック）、人工呼吸器関連肺炎（PT：肺炎）、昏睡、重度の敗血症（PT：敗血症）

7[redacted]歳女性（体重68 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（非盲検、無作為化、多施設共同第III相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted]年1月25日）。

既往歴は、尿路感染、肥大型心筋症、子宮摘出（[redacted]年）であった。本事象発現時の併発症は、急性胆嚢炎、肝臓血管腫、動脈性高血圧、心不全NYHA分類III度、全身性アテローム症、慢性心房細動、左室肥大、三尖弁逆流、全身性アテローム性動脈硬化症、右腎嚢胞、急性肺炎（寛解期）、数回の脳卒中及び虚血性脳卒中の後遺症（複数回、[redacted]年及び[redacted]年頃）であった。病院の記録によると、被験者は[redacted]年1月12日に治験実施医療機関に紹介され、急性肺炎、尿路感染、潰瘍様の消化不良症候群、急性腎不全と診断された。肺及び尿路の感染に対する治療を受け、肝トランスアミナーゼ上昇を伴う消化不良症候群のため精査を受ける予定であった。その後、結石を伴わない急性胆嚢炎と診断され、#同年1月19日に外科手術が提案された。併用薬は、ertapenem、複合ビタミン剤、フェノバルビタール、ラニチジン塩酸塩、アセトアミノフェン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、nefopam、dexketoprofen、スルピリンであった。抗凝固療法として、慢性心房細動のためacenocoumarol経口剤2 mg（Day 1）、1 mg（Day 2）、0 mg（Day 3）等の投与を#同年1月18日（開始日不明）まで受けていた。

#同年1月20日13:30、手術（#同年1月21日の胆嚢切除及び膵膿瘍のドレナージ）に先立って、凝固障害の是正のため血漿（ロット番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）1020 mL（15 mL/kg、注入速度：約100 mL/10分）のIV投与を受けた。#同年1月20日15:20に投与を完了した。

同日、利尿薬は投与されなかった。同日の12:40～15:40にビタミンK 10 mgのIV投与を2回

受けた。登録時の PT-INR は 8.53 であった。#同年 1 月 20 日及び #同年 1 月 21 日にヘパリン 40 mg の投与を受けた。

#同年 1 月 24 日 13:00（Day 5［投与終了から発現まで 5 日間、初日を含む］）、呼吸不全が発現し、同時に重篤と判断された（生命を脅かすもの、入院期間の延長を必要となるもの、持続的又は重大な障害・機能不全に陥るもの）。呼吸不全と同時に昏睡、循環不全、重度の敗血症が発現した。昏睡は #同年 1 月 24 日 17:00（Day 5）に重篤と判断され（入院期間の延長が必要となるもの）、循環不全は #同年 1 月 25 日 1:00（Day 6［投与終了から発現まで 6 日間、初日を含む］）に、重篤と判断された（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）。また、#同年 1 月 24 日 18:00（Day 5）に有害事象の敗血症が発現し、同時に重篤と判断された（生命を脅かすもの、入院期間の延長が必要となるもの）。これらの有害事象が発現した時点で抗凝固療法は実施していなかった。さらに、続けて重篤な有害事象が 2 件発現した。#同年 1 月 31 日 9:00（Day 12［投与終了から発現まで12 日間、初日を含む］）、人工呼吸器関連肺炎が発現し、同時に重篤と判断された（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）。#同年 2 月 9 日 6:00（Day 21［投与終了から発現まで 21 日間、初日を含む］）、敗血症性ショックが発現し、同時に重篤と判断された（死に至るもの）。結石を伴わない急性胆嚢炎の治療のため被験者は #同年 1 月 19 日から入院していた。#同年 1 月 21 のバイタルサインは安定していた（血圧 116/68 mmHg、心拍数 92 bpm、呼吸数 15 回/分）。同日、胆嚢切除が実施された。術中に実施された臨床検査で軽度の貧血（おそらく血液希釈のため）が認められた。嚢胞性腫瘤（CT検査で確認）は、胆嚢周囲滲出液を伴う膿瘍であることを外科医は確認した。ドレナージが実施され、その後の分泌物を排液するためドレーンが 3 本留置された。処置後の止血は正常で、失血量は予想を下回った。鎮痛薬、抗生物質、抗血栓薬、嘔気・嘔吐止め薬の投与による経過観察が継続された。抗生物質の ertapenem 1 単位/日の IV 投与を ＃同 年 1 月 21 日11:00 に開始した。ICU に入室後の数日間は、発熱はなく、血行動態の検査値は安定しており、白血球増加症はみられず（4500～6400 /mm^3）、ビリルビン値は低下し（3.5～18 mg/dL）、肝トランスアミナーゼ値は正常化していた。フロセミド 10 mg が #同年 1 月 22 日から #同年 1月 24 日までIV 投与され、尿量に問題はなかった。#同年 1 月 24 日、右胸の肺胞音の減弱が認められた。酸素飽和度 100%、血圧 113/73 mmHg、心拍数 95 bpm で、発熱はなかった。同日の午前 11:00、数秒間持続する全身性強直性間代性発作が発現し、介入なしで消失した。予防として抗痙攣薬が投与された。12:00、再度発作が認められ、自然治癒した。発作後の経過では、眠気及び浅呼吸がみられ、2 回目の発作後に呼吸が不十分になった。最終的に呼吸不全のため気管内挿管及び人工呼吸が必要となった。気管内挿管のため、軽度の鎮静薬が投与された。被験者に意識はなく、代謝性アシドーシス（pH 7.17、HCO_3^- 19.1）が認められた。治験責任医師は、発作が抗生物質のertapenemと関連しているのではないかと疑い、同日 11:00 に ertapenem の投与を中止し、併発症の腹腔内及び肺の感染の治療のためピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウムの投与に切り替えた。#同年 1 月 24 日 13:00、脳静脈圧は正常であったが、血圧が低かったため（83/56 mmHg）

強心薬の投与が必要となった。当初は、中用量で投与していたが、しばらくしてからドブタミンの増量が必要となり、ノルアドレナリンを追加した。呼吸不全及び循環不全の発現に加えて、反応が乏しくなったため、挿管の実施及び維持のため睡眠薬を投与した。意識状態は悪化し、昏睡に至った。治験責任医師は、昏睡は他の臓器不全や薬剤と関連があると判断し、本事象を軽度と判断した。脳のCT検査を実施したところ、局所病変は認められず、脳卒中の後遺症の所見がみられたのみであった。治験責任医師は、昏睡は被験者の実際の状態と関連していた可能性があると記録した。#同年1月24日18:00、腹腔内感染の結果、重度の敗血症を発症したと判断された。軽度の発熱（37.8℃）、増加を伴う白血球増加症（7000 /mm^3）、神経学的状態の変化、代謝性アシドーシスが認められた。さらに、気管内挿管後に採取した肺分泌物が微生物学的検査のため臨床検査機関に送付され、その後培養検査で多剤耐性緑膿菌が検出された。#同年1月25日1:00、循環不全は重篤と判断され、それ以降、中用量のアドレナリン（0.01 μg/kg/分）の投与が必要となった。また、抗てんかん薬を#同年1月25日から投与した。#同年1月26日10:00、抜管し、意識状態はほぼ正常であった（昏睡は#同年1月26日7:00に回復したと判断された）。同日の午後に強心薬の持続投与（アドレナリン）を中止した。フェイス・マスクによる酸素投与を実施し、酸素飽和度は100%であった。循環不全は#同年1月26日に回復し、呼吸不全は未回復と報告された。#同年1月27日以降、発作はみられなかった。治験責任医師は、強直性間代性痙攣発作は重篤基準に該当しないと判断した。#同年1月29日、CPAPマスクの装着が必要となり、#同年1月30日、再度挿管を実施した。BALで採取した肺の分泌物が再度臨床検査機関に送付され、その結果（数日後に入手）、多剤耐性緑膿菌、MRSA、大腸菌が検出された。また、肺間質（右肺底）の軽度の増加、軽度の白血球増加症（8300）、軽度の発熱（37.9℃）、中等度の肺分泌物が認められた。

有害事象の人工呼吸器関連肺炎は#同年1月31日9:00に診断され、同時に重篤と判断された。多剤耐性緑膿菌が検出され、被験者の反応が乏しかったため、治験責任医師は肺炎を重度と報告した。さらに、入院前に肺炎（重症度の低いもの）が発現していた。バンコマイシン及びピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウムはコリスチンに切り替えた。薬物療法以外の治療として、運動療法及び噴霧剤の投与を実施した。人工呼吸器関連肺炎の転帰は未回復であった。被験者の状態は改善せず、#同年2月3日に39.7℃の発熱が認められた。同日に血液培養検査が実施され、カンジダ・アルビカンスが検出された。#同年2月9日、血行動態が悪化した。同日の6:00時点で治験責任医師は、重度の敗血症は未回復で、敗血症性ショックに悪化したと記録した。敗血症性ショックは同時に重篤と判断された。敗血症性ショックは感染（腹腔内、緑膿菌、黄色ブドウ球菌による肺炎）、被験者の状態不良、心不全の既往歴が原因と報告された。血圧低値のためドパミン及びアドレナリンの漸増投与を実施した。心停止が認められ、#同年2月10日0:10に死亡に至った（敗血症性ショックの進行の最終段階と判断された）。心肺蘇生措置（心マッサージ、アトロピン3 mg、アドレナリン3 mg）を実施したが、奏効しなかった。敗血症性ショックの転帰は#同年2月10日0:10に死亡と報告された。剖検は実施されず、死亡証明書の写しは入手できなかった（原本は家族に交付され、病院に写しなし）。

治験責任医師のコメント：

治験責任医師は、これらの事象は治験薬及び治験手順と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として以下を報告した。

呼吸不全及び循環不全：基礎疾患 – 虚血性脳卒中の後遺症と肥大型心筋症があった。

敗血症：重度の敗血症及び基礎疾患の急性胆嚢炎、尿路感染の既往歴、既存の肺炎

人工呼吸器関連肺炎：基礎疾患の重度の敗血症及び寛解期肺炎

敗血症性ショック：重度の敗血症及び基礎疾患の心不全 NYHA 分類 III 度

治験依頼者のコメント：

医学評価担当者は、これらの事象は治験薬と「関連なし」と判断し、記載不要とした。

SAB

重篤な有害事象: 呼吸不全、循環不全、昏睡、重度の敗血症、人工呼吸器関連肺炎、敗血症性ショック

Primary reviewer: Dr. [redacted]

[redacted]歳女性被験者は、胆嚢切除及び膵膿瘍ドレナージの予定された手術の前に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 acenocoumarol を投与されていた。既往歴は、高血圧、心不全ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類III 度、左心室肥大、及び虚血性脳卒中（[redacted]年及び[redacted]年）であった。

入院の経過は以下のとおりである。[redacted]年 1 月 12 日、被験者は急性肺炎、尿路感染（UTI）、及び急性腎不全により本医療機関を紹介された。#同年 1 月 18 日、無石胆嚢炎と診断された後、外科的治療を推奨され、抗凝固薬を中止した。#同年 1 月 20 日、被験者は外科的治療の準備のため治験薬を投与され、ビタミン K10 mg を 2 回静脈内投与された。

#同年 1 月 21 日、被験者は胆嚢切除術及び膿瘍ドレナージを受け、特に支障なく終了した。#同年 1 月 24 日、被験者は呼吸不全、循環不全、代謝性アシドーシス、及び強直間代性痙攣発作を発症し、昏睡と診断された。頭部 CT で、局所性病変及び以前の脳卒中の痕跡は認められなかった。抗生物質は Invanz から Tazocin に変更された。18:00、腹腔内感染による重篤な有害事象（SAE）の重度敗血症が診断された。肺分泌物に多剤耐性緑膿菌が認められた。血圧を維持するため昇圧剤が投与された。#同年 1 月 26 日、被験者は抜管され、昇圧剤は中止され、意識もあった #同年 1 月 29 日、病状が悪化し再挿管した。気管支肺胞洗浄検査により、緑膿菌及びメチシリン抵抗性黄色ブドウ球菌が認められた。人工呼吸器関連肺炎と診断されたバンコマイシンを追加投与された#同年2月3日、血液培養によりカンジダ・アルビカンスが認められた。#同年 2 月 9 日、被験者は敗血症性ショックの診断を受け、#同年 2 月 10 日 00:10、昇圧剤の投与にも関わらず、被験者は心停止を発現し、#同年 2 月 10 日 00:10 に死亡した。剖検は実施されず、死亡診断書は入手できなかった。

安全性検討委員会（SAB）の見解：7[redacted]歳女性被験者は胆嚢切除及び膵膿瘍ドレナージの外科治療のために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。本症例は死亡の評価のため SAB に報告された。治験責任医師の記録により死亡が確認された。剖検は実施されず、死亡診断書は入手できなかった。

被験者は腹腔内感染症及び肺炎を呈し、培養により多剤耐性菌種が検出された。入院中の経過で敗血症性ショックを発現した。死亡は敗血症性ショックによるものであり、治験薬に起因する可能性は低く、さらに死亡は治験薬投与 21 日後であったことから、治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.11.2.43 被験者 204314

重篤な有害事象（3 事象）（WAVES number: 20[redacted]031026）：呼吸不全、敗血症、気管支肺炎

7[redacted]歳男性（体重 60 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（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted]年 1 月 31 日）。

既往歴は、腎臓下大動脈瘤及びラクナ脳卒中であった。本事象発現時の併発症は、動脈性高血圧、中等度の末梢動脈疾患、COPD、脂質異常症、冠動脈疾患、左脚ブロック、大動脈逆流、僧帽弁逆流 、心不全 NYHA 分類 II 度、左心尖部胸膜線維症、脳動脈硬化症、貧血であった。併用薬は、塩化ナトリウム、ブドウ糖、ブピバカイン、ラニチジン、フロセミド、スルピリン、sulodexide、マンニトール、オンダンセトロン、drotaverine、Kabiven®、中心静脈栄養、oxeladin、アミノフィリン、セフトリアキソン、アルプロスタジルアルファデクス、ヒドロコルチゾンであった。抗凝固療法として、入院及び有害事象発現まで長期間にわたって acenocoumarol 2 mg/日の経口投与を受け、nadroparin 0.4 mL BID の抗凝固療法を #同年 1 月 6 日から #同年 1 月 8 日 12:00 まで受けた。

右下肢休息痛が 2 週間認められた。#前年 12 月 28 日、入院し、レオロジー的治療、鎮痛薬及び血管拡張薬の投与を受けたが、症状は持続した。入院中、末梢動脈閉塞性疾患に対する対症療法（アルプロスタジル、pentoxifylline、sulodexide、鎮痛薬、抗炎症薬）を受けた。末梢血管の CT 検査に基づき、大動脈両側大腿動脈バイパスの実施が決定された。被験者は #前年 12 月 28 日に退院した。

#同年 1 月 5 日、大動脈両側大腿動脈バイパス移植のため入院した。#同年 1 月 6 日 8:14 の PT-INR は 1.11（基準値：0.88～1.10）であった。#同年 1 月 7 日に実施された胸部 X 線検査で心臓に左室肥大、石灰化した大動脈のボタン状のもの、左心尖部肥厚性胸膜炎が認められ、肺には活動性の病変はみられなかった。大動脈両側大腿動脈バイパス移植は #同年 1 月 9 日に実施された。術後に抗凝固療法として、nadroparin 0.8 mL BID の投与を #同年 1 月 9 日から #同年 1 月 15 日 12:00 まで、acenocoumarol 4 mg の投与を #同年 1 月 14 日から #同年 1 月 15 日まで受けた。#同年 1 月 10 日 9:41 の PT-INR は 1.13 であった。入院中は主にベッドで療養

ており、冠動脈疾患及び末梢血管疾患の既往歴があったため、nadroparin の投与を受けた。治験責任医師は、このような状況ではヘパリン（低分子量ヘパリン）を投与するのが普通であると判断した。初めの経過は良好で、#同年 1 月 17 日に退院する予定であった。acenocoumarol の投与下で退院し、その後は低分子量ヘパリンに切り替える方が容易に投与できかつ安価であったため、acenocoumarol を投与した。その後、咳嗽を伴う COPD 状態の急性増悪が発現したと報告された。COPD 状態の急性増悪は、最近受けた手術の後に、腹壁の術創からの腹部臓器（腸及び腹膜）突出を伴う内臓脱出に至ったと報告された。したがって、外科手術が再度必要となった。#同年 1 月 12 日に実施された腹部 X 線検査では、左側腹部及び左右腸骨窩に複数の鏡面像（air fluid level）が認められ、気腹の所見は認められなかった。

#同年 1 月 16 日 12:35、大手術（術後内臓脱出）のため血漿 600 mL の投与を受けた。#同年 1 月 16 日 13:20 に投与を完了した。再手術は #同年 1 月 16 日に受けた。再手術は、腸と腹膜が腹部から突出した（初回術創から）ため必要となった。#同年 1 月 16 日 13:30 にビタミン K 10 mg の単回 IV 投与を受けた。登録時の PT-INR（#同年1 月 16 日 11:15）は 3.3、血漿投与後の PT-INR は 1.83（#同年 1 月 16 日 13:30）及び 1.06（#同年1 月 17 日 9:39）であった。

#同年 1 月 18 日 8:00（Day 3［投与終了から発現まで 3 日間］、初日を含む）、気管支肺炎が発現した。気管支肺炎は死亡に至る事象で、生命を脅かすものと判断され、入院期間の延長を要した事象のため、#同年 1 月 20 日 2:00（Day 5［投与終了から発現まで 5 日間、初日を含む］）に重篤と判断された。本事象発現時、抗凝固療法（nadroparin 0.8 mL/日）を受けていた。本事象発現時の INR の結果は入手できなかった。

術後に肺の状態が悪化し、気管支肺炎（おそらく院内肺炎）が発現した。#同年 1 月 16 日 20:51 の分泌物の培養検査では、化膿レンサ球菌、黄色ブドウ球菌、腸内細菌科、シュードモナス属は確認されなかった。本事象は、当初は中等度であったが、その後、重度の状態に進行した。#同年 1 月 17 日 9:39 に実施された血液検査では、ヘモグロビン 8.5 g/dL（基準値：13.6～17g/dL）、白血球数 23.5 × 10^3/μL（基準値：4～9 × 10^3/μL）であった。

#同年 1 月 20 日（Day 5［投与終了から発現まで 5 日間、初日を含む］）、敗血症及び呼吸不全が発現し、それぞれ同日の 0:20 及び 2:00 に重篤と判断された（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、永続的又は重大な障害・機能不全に陥るもの）。本事象発現時、抗凝固療法（nadroparin 0.8 mL/日）を受けていた。本事象発現時の PT-INR は 1.07（#同年 1 月 20 日 2:37）であった。#同年 1 月 20 日に実施された X 線検査で両肺部分に複数の大結節陰影がみられ、左側が顕著であった。#同年 1 月 20 日に採取された BAL の検体の微生物学的検査ではセレウス菌が報告された。

院内（院内感染による）肺炎が発現した。低酸素症及び高炭酸ガス血症（呼吸不全による）のため、神経学的悪化が認められたと報告された。敗血症の徴候がみられたが、血行動態は安定していると判断された。呼吸困難、四肢冷感、酸素飽和度低下（80%）、両側肺胞音、気管支肺包ラ音が発現したと報告された。経過は不良で、呼吸状態は悪化した。呼吸不全により人工

呼吸が必要となった。初めに、非侵襲性 CPAP が実施された。呼吸状態が悪化したため、数時間後に気管内挿管及び人工呼吸が実施された。#同年 1 月 21 日、心停止に陥った。蘇生措置を行ったが（体外式心マッサージ、アドレナリン及びアトロピンの投与を受けた）、奏効しなかった。

#同年 1 月 21 日 8:30 に被験者は死亡したと報告された。同日に PT-INR は測定されなかった。治験責任医師によると、これらの有害事象が発現した際、頻回の採血は実施されず、通常の血液学的検査及び生化学検査のみが実施された。F_{1+2}、TAT、D-ダイマーの値は入手できなかった。剖検は実施されなかった。死亡証明書によると、直接（直接的な）の死因は蘇生不能の心肺停止で、推定される死因は急性呼吸機能不全であった。初めに認められた病的状態は、気管支肺炎及び慢性閉塞性気管支肺症の急性増悪であった。その他の重要な病的状態は、腹部大動脈瘤、末梢動脈閉塞性疾患、移植を含む大動脈両側大腿動脈バイパス術後状態であった。治験責任医師は、気管支肺炎が敗血症及び呼吸不全に至り、これらの事象全てが死亡の原因となったと判断した。心停止はこれらの 3 つの事象の転帰と判断された。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、これらの有害事象は治験薬及び治験手順と「関連なし」と判断した。治験責任医師はこれらの 3 つの事象の別の原因として、基礎疾患の気管支肺炎及び COPD、その他の因子の高齢及び末梢（全身性）動脈疾患を報告した。

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

SAB
重篤な有害事象: 呼吸不全、敗血症、気管支肺炎
Primary reviewer: Dr. [redacted]

[redacted]歳男性は「術後内臓脱出」のための手術前に抗凝固薬により惹起された凝固障害を是正するために試験に組み入れられた。既往歴は、腎下大動脈瘤、高血圧、末梢動脈疾患、COPD、冠動脈疾患、心不全 NYHA 分類 II 度、並びに大動脈弁及び僧帽弁の逆流であった。

入院の経過は以下のとおりである。[redacted] 年 1 月 5 日、被験者は両側大腿部大動脈バイパス移植術のため入院した。被験者は Fraxiparine 0.4 mL1 日 2 回を、1 月 6 日～1 月 8 日まで服薬した。1 月 9 日、被験者は外科手術を受けた。被験者は、Fraxiparine 0.8 mL を 1 日 2 回 1 月 9 日～1 月 15 日、及び acenocoumarol4 mg を 1 月 14 日～1 月 15 日まで投与された。咳嗽を伴う COPD の急性増悪が認められ、これにより内臓脱出を発現し、外科手術による再治療が必要となった。

1 月 16 日、被験者は治験薬の投与及びビタミン K10 mg を静脈内投与された。本被験者の治験薬投与前 PT-INR は 3.3 であった。同日、再度外科手術を実施した。1 月 18 日、被験者は気管支肺炎を発現した。（本時点で被験者は Fraxiparine 0.8 mL/日による治療中であった）。病状が

悪化し、敗血症及び呼吸不全の診断を受け、1 月 21 日心停止が認められた。剖検は実施されず、死亡診断書に、死因は気管支肺炎に関連した心肺停止及び基礎疾患の COPD であると記載された。治験責任医師は気管支肺炎により呼吸不全及び敗血症が発現し、最終的にすべての事象が死亡の起因となったと判断した。

安全性検討委員会の見解：本症例は死亡の評価のため SAB に報告された。7[redacted]歳男性被験者は、心疾患及び血管性疾患を呈しており、両側大腿大動脈バイパス移植手術後に抗凝固薬を投与された。治験薬及びビタミン K の投与 7 日後、外科手術による再治療を行った。治験薬投与及び再外科手術 2 日後、気管支肺炎を発現した。治験薬投与及び外科手術 4 日後、敗血症及び呼吸不全を発現し、翌日（治験薬投与 5 日後）死亡が確認された。治験責任医師の記録及び死亡診断書により死亡が確認され、直接の死因は気管支肺炎であることが示唆された。SAB の死因についての評価については、治験責任医師と異なる評価をするには情報不足であった。肺塞栓症のような血栓塞栓症の記録は認められず、被験者は、気管支肺炎診断時に外科手術による再治療後に抗凝固薬を投与されていた。このため、死亡は治験薬投与と関連なしと判断された。

2.7.6.11.2.44 被験者 314311

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]026981）：腫瘍出血

6[redacted]歳女性（体重 64 kg、身長 171 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（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted]年 11 月 24 日）。

既往歴は、腸骨大腿静脈血栓症、心筋梗塞、動脈性高血圧、狭心症、左側乳房切除であった。本事象発現時の併発症は、肝、腹膜、末梢リンパ節への遠隔転移を伴う左乳癌（[redacted]年[redacted]月以降）、気管支喘息、梗塞後心硬化症、心室期外収縮、虚血性心疾患、2 型糖尿病、糖尿病性血管障害、多発ニューロパチーであった。また、乳癌に対する多剤化学療法歴があり、不定期の腹水除去を受けていた。本事象発現時の併用薬は、ニフェジピン、トリメタジジン、クロピドグレル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、サルメテロールキシナホ酸塩であった。抗凝固療法として、ワルファリン 3.75 mg/日（#前年 10 月 11 日～#同年 10 月 14 日）の投与を受けていた。

#同 年 10 月 15 日 12:15、侵襲的な診断処置のため血漿（ロット番号[redacted]及び[redacted]）645 mL の IV 投与を受けた。12:55 に投与を完了した。同日にビタミン K の投与を受けた。

#同年 11 月 23 日（Day 40［投与終了から発現まで 40 日間、初日を含む］）、腫瘍出血が発現し、同日重篤と判断された（入院が必要となるもの）。過去 24 時間に頭痛が認められ、#同年 11 月 23 日 18:35 に自宅で意識を失い、脳腫脹及び昏睡の徴候のため 20:38 に入院した。同日 21:30 に実施された心電図検査で心室性二段脈が認められ、心拍は周期的、心拍数は 100 bpm で、心音の減弱が認められた。22:15 の PT-INR は 1.42 であった。22:40 に実施された脳の超音波検査では、脳底に転移（出血、脳浮腫、脳死の徴候を伴う小脳、脳橋及び四丘体への転移）

がみられた。#同年 11 月 24 日 0:20、酸素飽和度は 84%、血圧は 80/60 mmHg であった。低血圧を是正するためドパミンの注入を開始した。4:00、血行動態は不安定であり、心拍数は 110～120 bpm であった。洞調律であるが、周期的な心室性二段脈と上室性頻脈性不整脈が認められた。血圧は 70/50 mmHg まで低下し、酸素飽和度は 72%であった。同日の 8:00、心停止に陥った。蘇生措置を 45 分間実施したが、#同年 11 月 24 日 8:45 に被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。死亡証明書によると、最終的な主な診断名として、初めに肝、脳、末梢リンパ節への転移、腹膜肉腫症及び非緊張性腹水を伴う左乳癌ステージ 4 が記載され、二番目に転移性四丘体出血、脳浮腫、昏睡 II 度－弛緩ありと記載されていた。治験責任医師による最終総合診断名は腫瘍出血であった。腫瘍診断の併発症として、急性心不全が記載され、死因は脳腫脹と報告された。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬及び治験手順と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因として、基礎疾患の左乳腺癌を報告した。

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

SAB

重篤な有害事象: 昏睡を伴う脳腫脹（SAE 用語は腫瘍出血に更新された）

Primary reviewer: Dr. [redacted]

[redacted] 年 10 月 15 日、6[redacted] 歳女性被験者が治験に組み入れられた。被験者は、腸骨大腿動脈静脈血栓症に対して #前年より抗凝固薬（ワルファリン）を投与されていたが、#同年 10 月 14 日に中止した。既往歴は、心筋梗塞、高血圧、狭心症、糖尿病、#2年前に診断された左乳による右側乳房切除、及び遠隔転移を伴う左乳癌であった。

#同年 10 月 15 日 12:15、被験者は治験薬及びビタミン K を投与された。その他の入院中の経過は不明である。

#同年 11 月 23 日（治験薬投与 39 日後）、被験者は意識を消失し入院した。脳超音波検査により出血を伴う脳幹への転移が認められた。被験者は#同年 11 月 24 日 08:45、死亡した。死因は脳浮腫と報告された。治験責任医師は、死亡の別の原因として基礎疾患である左乳腺癌を報告した。死亡診断書における最終診断は、一番目に、肝、脳、末梢リンパ節への転移、腹膜肉腫症及び非緊張性腹水を伴う左乳癌第 4 期であり、二番目に、脳浮腫、無緊張の昏睡 II 度を伴う四丘体の転移巣の出血であった。剖検は実施されなかった。

安全性検討委員会（SAB）の見解：転移性乳癌を有する 6[redacted] 歳女性は、死亡評価のため SAB に報告された。被験者は予定された診断手技を受けるため試験に組み入れられ、治験薬を投与

され、39 日後に出血を伴う脳転移が認められ、脳腫張及び昏睡を発現した。これらの一連の事象は、基礎疾患の進行所見と合致している。時間的関連性及び出血事象はいずれも治験薬による原因と合致しなかった。SAB は、死因は乳癌の脳への転移であり、治験薬の使用とは関連なしと評価した。

2.7.6.11.2.45 被験者 902301

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]027778）：心房細動

6[redacted] 歳男性（体重 81.5 kg、身長 166 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（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 2 月 28 日）。

既往歴は、冠動脈バイパス、両側鼠径ヘルニア、僧帽弁修復であった。本事象発現時の併発症は、糖尿病、高血圧、脂質異常症、ビリルビン高値（黄疸）であった。併用薬は、メトロニダゾール、オメプラゾール、トリメタジジン塩酸塩、ゲムフィブロジル、セフタジジム、セフロキシム、フロセミド、ramipril であった。抗凝固療法として、冠動脈バイパス移植後のため#3年前から acenocoumarol 4 mg/日の投与を受けていた。acenocoumarol の投与は入院時（[redacted] 年 2 月 21 日）に中止した。深部静脈血栓症はなかった。また、重篤な有害事象発現時、深部静脈血栓症予防のためエノキサパリンの皮下投与を受けており、投与量は 40 mg（0.4 mL）/日（#同年 2 月 25 日に投与）から 60 mg（0.6 mL）BID（#同年 2 月 26 日 18:00 に開始）に増量されていた。#同年 2 月 21 日、高度の発熱、嘔吐、上腹部痛を訴え、入院した。#同年 2 月 23 日、PT-INR は 2.9 で、緊急腹腔鏡下胆嚢切除が必要と判断された。

#同年 2 月 23 日 15:30、腹腔鏡下胆嚢切除（その他手術）のため血漿 4 単位（800 cc）の IV 投与を受けた。21:15 に投与を完了した。#同年 2 月 24 日 10:50 に手術を受けた。#同年 2 月 25 日 23:00、PRBC 1 IU の IV 投与を開始し、#同年 2 月 26 日 2:00 まで受けた。治験薬投与開始後 24 時間の PT-INR は 1.71 であった。

#同年 2 月 26 日（Day 4［投与終了から発現まで 4 日間、初日を含む］）、同日に実施された心電図検査で心房細動の発現が確認された。心房細動は入院期間の延長を要したため同日の 17:00 に重篤と判断された。治療のため心臓科に入院した。肺炎及び肺うっ血も認められた。

治療として、発作性心房細動に対して、アミオダロン塩酸塩 150 mg の単回 IV 投与を #同年 2 月 26 日 17:30 に受けた後、同日 18:00 から #同年 2 月 27 日 9:00 まで注射用シリンジにより 450 mg の投与を受けた。注射用シリンジによる投与量を 24 時間かけて 600 mg まで増量し、#同年 2 月 27 日 9:00 から #同年 3 月 1 日 3:00 まで投与を受けた。その後、#同年 3 月 1 日及び #同年 3 月 2 日にジゴキシン（0.25 mg/日）に加えてアミオダロン（200 mg/日）を経口投与した。また、perindopril arginine 2 mg × 3/日の経口投与を再開し、ramipril 2.5 mg/ 日の経口投与（#同年 3 月 27 日～#同年 3 月 28 日）、インスリンの皮下投与（プロトコルに従って投与）、吸入器によるイプラトロピウム臭化物 2 mL の 6 時間ごとの投与を開始した。肺炎のためセフタジジ

ム 2 g の 8 時間ごとの IV 投与を開始した。治験責任医師は、入院中に認められた肺うっ血及び

肺炎は重篤な有害事象の報告基準に該当しないことを確認した。#同年 3 月 3 日、退院し、被験者の状態は良好で、安定していたと報告された（#同年 3 月 3 日に実施された心電図検査で洞性不整脈を伴う洞調律が確認された）。退院時に VKA 療法（acenocoumarol）2 mg/日（4 mg錠の半錠）の経口投与を再開した。PT-INR の検査は実施されなかった。退院時、被験者の状態は安定していた。本事象の転帰は #同年 3 月 3 日に回復と判断された。退院時にアミオダロン、ramipril、ジゴキシンは投与していなかった。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬及び治験手順と「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糖尿病、高血圧、僧帽弁修復、その他の肺うっ血、肺炎、心房細動を報告した。

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。

2.7.6.11.2.46 被験者 902303

重篤な有害事象（WAVES number: 20[redacted]029904）：入院に至る原因不明の軽度の心窩部痛（PT：上腹部痛）

3[redacted] 歳男性（体重 105 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（非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験）に組み入れられた（初回報告書受領日：[redacted] 年 9 月 27 日）。

本事象発現時の併発症は、大動脈弁置換、心房細動、うっ血性心不全、脳血管発作、脂質異常症であった。併用薬は、アトルバスタチン、リシノプリル・ヒドロクロロチアジド、スピロノラクトンであった。抗凝固療法として、大動脈弁置換のため acenocoumarol 2 mg/ 日の投与を #10年前に開始し、[redacted] 年 8 月 31 日に中止した。

#同年 9 月 1 日 7:45、その他手術のため（胆嚢切除）血漿 1000 mL の投与を受けた。#同年 9 月 1 日 11:30 に投与を完了した。血漿の投与速度は 1 単位/時間であった。ビタミン K 及び PRBC の投与は受けなかった。登録時の PT-INR は 2.02、血漿投与後の PT-INR は 1.836 であった。

#同年 9 月 27 日（Day 27［投与終了から発現まで 27 日間、初日を含む］）、入院に至る原因不明の軽度の上腹部痛が発現し、同日 1:45 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、抗凝固療法を受けていた。本事象発現時の PT-INR は 3.77 であった。#同年 9 月 27 日に軽度の心窩部痛のため入院した。アミラーゼ 64 U/L（基準値：22～80 U/L）、AST 54 U/L（基準値：35 U/L 未満）、ALT 48 U/L（基準値：45 U/L 未満）、GGT 180 U/L

（基準値：55 U/L 未満）であった。治療として、オメプラゾール 1 アンプル BID の IV 投与を#同年 9 月 27 日に受けた。心窩部痛の因果関係及び診断は未確定であった。治験責任医師は、十二指腸の酵素値上昇を伴う心窩部痛は総胆管の胆泥が原因である可能性が高かった。#同年 9 月 28 日、有害事象の転帰は回復と報告された。被験者は本事象から回復し、同日退院した。

治験責任医師のコメント：
治験責任医師は、本事象は治験薬及び治験手順と「関連なし」と判断した。治験責任医師は別の原因を不明と報告した。

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

#新薬承認情報提供時に置き換え