乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

ケイセントラ静注用 500

ケイセントラ静注用 1000

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.11　死亡及び重篤な有害事象の叙述

2.7.6.11.3　　BE1116_3001 試験

CSL ベーリング株式会社

目次

2.7.6.11.3　BE1116_3001 試験 3
2.7.6.11.3.1　被験者 1204 3
2.7.6.11.3.2　被験者 1401 3
2.7.6.11.3.3　被験者 3302 3
2.7.6.11.3.4　被験者 8102 4

2.7.6.11.3　BE1116_3001 試験

2.7.6.11.3.1　被験者 1204

重篤な有害事象：肺塞栓症

[redacted]歳男性は、[redacted]年 8 月 22 日に本治験に組み入れられ、急性出血（[redacted]）のため治験薬 3640 IU の投与を受けた。関連する併発症は、血栓症のリスクファクターである[redacted]及び絶対性不整脈であった。治療中、治験薬投与後 4 日目に 2 回目のプロトロンビン複合体濃縮製剤の投与を要した（BE1116 の市販薬を 1500 IU 投与）。2 時間後に息切れが発現し、死亡した。肺塞栓症が疑われ、治験責任医師は、本事象と治験薬の関係を「関連あるかもしれない」と判断した。剖検による確定診断は得られなかった。

事象発現時の被験者の PT-INR は 2 であり、活動性の出血は認められなかった。また、AT IIIは低く（44%、基準値：80～120%）、D-ダイマー 38.7μg/L（基準値：0.5 未満）、CK 1118 U/L（基準値：160 未満）、CK-MB 31.5（基準値：5 未満）、トロポニン I 1.16 ng/mL（基準値：0.05 未満）、乳酸脱水素酵素 9030（基準値：250 U/L 未満）など、心筋損傷を含む複数の血栓塞栓症の兆候を示した。

2.7.6.11.3.2　被験者 1401

重篤な有害事象：末梢血管塞栓症、大脳動脈塞栓症

[redacted]歳女性は、[redacted]年 10 月 24 日に本治験に組み入れられ、心房細動のため血栓塞栓事象予防目的で経口抗凝固薬の投与を受けていた。既往歴（日付不明）：動脈塞栓症、静脈血栓症。被験者は、出血のため、経口抗凝血の是正が必要となり、同日に、治験薬 3600 IU（血液凝固第 IX 因子）の単回投与を受けた。#同年 10 月 28 日、左下肢に動脈塞栓が認められ、塞栓除去が行なわれた。#同 年 10 月 31 日、右中大脳動脈に二度目の動脈塞栓が発現した。

併用薬として #同 年 10 月 25 日から #同 年 10 月 31 日までヘパリンの投与を受け、#同 年 10 月 30 日に経口抗凝固薬の投与を再開した。#同 年 10 月 28 日から被験者の PT-INR は治療域（2～3）となり、絶対性不整脈の原因として、塞栓が疑われたが、心エコー検査での裏付けは得られなかった。

治験責任医師は、本重篤な有害事象と治験薬との関係を「関係なし」（基礎疾患と関連あり）と判断した。

2.7.6.11.3.3　被験者 3302

重篤な有害事象：心臓死

[redacted]歳の男性は、転倒後入院し、[redacted]年 6 月 18 日に[redacted]のため本治験に組み入れられ、同日に治験薬1840 IU（血液凝固第 IX 因子）の単回投与を受けた。入院治療中、septic circulatory behavior に伴う 40°C の発熱を呈し、昇圧剤による処置が行われた。いかなる神経学的な回復の兆候も認められなかったため、担当医師は、さらなる強化治療を中止した。#同 年 6 月 24 日に被験者は、循環不全のため死亡した。剖検結果：冠動脈硬化症以外の血栓塞栓事象

を示唆する明らかな心血管の所見は認められなかった。治験責任医師は本重篤な有害事象と治験薬との関係を「関連なし」と判断した。

2.7.6.11.3.4　被験者 8102

重篤な有害事象：急性腎不全、急性呼吸不全、膿胸（試験報告書では Empyema と記載）

7[redacted] 歳の女性は、[redacted] 年 3 月 22 日に緊急手術（[redacted]）のため本治験に組み入れられた。同日、被験者は、治験薬 2900 IU（血液凝固第 IX 因子）の単回投与を受けた。関連する既往歴／併発症：慢性心不全、心筋症、肺塞栓症の既往（[redacted] 年及び [redacted] 年）、インスリン非依存性糖尿病、高血圧、安定狭心症、[redacted]（[redacted]年）及び病的肥満。#治験同年 3 月 24 日、被験者は、膿胸による急性呼吸不全とその後続発した急性腎不全により死亡した。剖検は行われなかった。治験責任医師は、次の追加報告を行った。

- 胸水の生化学的検査結果から、確定前診断（working diagnosis）は重度の感染症とされ、これは膿胸と一致していた（白血球増加を伴う滲出液、pH 7.1）。
- 急性心筋虚血の疑いなし。
- 肺塞栓症の臨床上の疑いなし（胸膜炎性胸痛及び喀血なし）。被験者はヘパリンの投与を受けており、PT-INR は、1.8 であったため、血液の凝固抑制は良好とされた。

よって、本重篤な有害事象と治験薬との関係は「関連なし」と判断された。