

目 次

2.5 臨床に関する概括評価	2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠	2.5.1-1
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類	2.5.1-1
2.5.1.2 本承認申請における新規効能・効果に関する概説	2.5.1-2
2.5.1.2.1 門脈血栓症の病態	2.5.1-2
2.5.1.2.2 門脈血栓症の疫学	2.5.1-3
2.5.1.2.3 門脈血栓に対する現在の治療法	2.5.1-4
2.5.1.2.4 門脈血栓に対する現在の治療法の問題点	2.5.1-6
2.5.1.3 本剤の開発の経緯	2.5.1-10
2.5.1.3.1 開発の動機	2.5.1-10
2.5.1.3.2 臨床開発の経緯	2.5.1-10
2.5.1.3.3 臨床開発計画	2.5.1-11
2.5.1.3.4 その他の関連するガイダンス	2.5.1-13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価	2.5.4-1
2.5.4.1 臨床試験の概要	2.5.4-1
2.5.4.1.1 治験デザイン	2.5.4-1
2.5.4.1.2 評価項目	2.5.4-2
2.5.4.2 有効性に関連する臨床データの分析結果	2.5.4-9
2.5.4.2.1 対象となった患者集団の特性	2.5.4-9
2.5.4.2.2 有効性に関する臨床データの分析結果	2.5.4-13
2.5.4.3 血中濃度モニタリングによる治療成績改善データ及び至適血中薬物濃度範囲を示すデータ	2.5.4-17
2.5.4.4 本剤の臨床的意義	2.5.4-17
2.5.5 安全性の概括評価	2.5.5-1
2.5.5.1 本剤の属する臨床薬理学的分類に特徴的な有害事象	2.5.5-1
2.5.5.2 安全性の評価対象となった臨床試験	2.5.5-2
2.5.5.3 投与対象となった患者集団の特徴と曝露の程度	2.5.5-3
2.5.5.3.1 投与対象となった患者集団の特徴	2.5.5-3
2.5.5.3.2 治験薬の曝露の程度	2.5.5-4
2.5.5.3.3 有害事象	2.5.5-6
2.5.5.3.4 有害事象の発現状況：NPB-06 群とプラセボ群の比較	2.5.5-6
2.5.5.3.5 有害事象の発現状況：比較的良好とみられる有害事象	2.5.5-6
2.5.5.3.6 死亡、その他の重篤な有害事象	2.5.5-10
2.5.5.3.7 他の重要な有害事象	2.5.5-10
2.5.5.3.8 部分集団における有害事象発現率	2.5.5-10

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.5.3.9 用法・用量と有害事象の関連	2.5.5-15
2.5.5.3.10 長期投与時の安全性	2.5.5-15
2.5.5.3.11 過量投与、薬物乱用、並びに離脱症状及び反跳現象	2.5.5-15
2.5.5.4 臨床検査	2.5.5-15
2.5.5.5 バイタルサイン	2.5.5-15
2.5.5.6 その他の安全性に関する情報	2.5.5-15
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	2.5.6-1
2.5.6.1 NPB-06 のベネフィット	2.5.6-1
2.5.6.2 リスク	2.5.6-2
2.5.6.3 本剤の臨床的位置づけ	2.5.6-4
2.5.6.4 全般的結論	2.5.6-5
2.5.7 参考文献	2.5.7-1

2.5 臨床に関する概括評価

略号及び用語の定義一覧

略号	省略前の表記
ALP	Alkaline phosphatase アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase アラニンアミノ基転移酵素 Glutamic pyruvic transaminase グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノ基転移酵素 Glutamic oxaloacetic transaminase グルタミン酸オキザロ酢酸転移酵素
AT-III	Antithrombin III アンチトロンビンⅢ
aPTT	activated partial thromboplastin time 活性化部分トロンボプラスチン時間
B-RTO	Balloon-occluded retrogradetransvenous obliteration バルーン閉塞下逆行経静脈的塞栓術
CK (CPK)	Creatine kinase クレアチンキナーゼ Creatine phosphokinase クレアチンフォスフォキナーゼ
CT	Computed tomography コンピュータ断層撮影
DIC	Disseminated intravascular coagulation 播種性血管内凝固症候群
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid エチレンジアミン四酢酸
EIS	Endoscopic injection sclerotherapy 内視鏡的硬化療法
EVL	Endoscopic variceal ligation 内視鏡的静脈瘤結紮術
FDP	Fibrin/fibrinogen degradation products フィブリン/フィブリノゲン分解物
GCP	Good clinical practice 医薬品の臨床試験の実施の基準
GFDR	Glomerular fibrin deposit rate 腎糸球体フィブリン沈着率
HIT	Heparin-induced thrombocytopenia ヘパリン起因性血小板減少症
INR	International normalized ratio 国際標準比
IVR	Interventional radiology 放射線診断技術の治療的応用
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
PAI	Plasminogen activator inhibitor プラスミノゲン活性化抑制因子
PC	Protein C プロテイン C
PS	Protein S プロテイン S
PSE	Partial splenic embolization 部分的脾動脈塞栓術
PT	Prothrombin time プロトロンビン時間
TAT	Thrombin-antithrombin complex トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt 経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術
t-PA	Tissue plasminogen activator 組織プラスミノゲンアクチベーター
TT	Thrombotest トロンボテスト
T.Tpl	tissue thromboplastin 組織トロンボプラスチン
vWF	von Willebrand factor フォンヴィレブランド因子
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase グルタミルトランスペプチダーゼ

2.5 臨床に関する概括評価

解析対象集団の定義

	第Ⅲ相
	NPB-06-04/C-01
Full analysis set (FAS)	最大の解析対象集団 本治験に登録され、治験薬が投与された症例から重大な GCP 違反例を除いた集団
Per-protocol set (PPS)	治験実施計画書に適合した対象集団 最大の解析対象集団 (FAS) から重大な治験実施計画書違反例を除いた集団
Safety analysis set (SAS)	安全性評価対象集団 本治験に登録され、治験薬が投与された集団

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

今般、効能・効果「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」の追加に係る一部変更承認申請をする（以下、「本承認申請」と略す場合あり）、「献血ノンスロン 1500 注射用」（以下「本剤」と略す場合あり）、「献血ノンスロン 500 注射用」は、人のアンチトロンビンⅢ（1,500 国際単位又は 500 国際単位）を有効成分として含む凍結乾燥製剤であり、凍結乾燥品の「NPB-06」1 瓶とその溶解液である「添付溶解液」1 瓶から構成される。本剤は、1 瓶中に表 2.5.1.1-1 に示す成分を含有する。

（参考情報）

「献血ノンスロン（現在：献血ノンスロン 500 注射用）」は「先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向」を効能・効果として 1996 年 8 月に製造承認を取得した。続いて、DIC の治療には通常 1,500 国際単位を使用することから、「アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC：Disseminated intravascular coagulation）」に適した製剤として、2001 年 2 月に 1,500 国際単位製剤として「献血ノンスロン 1500 注射用」の製造承認を取得し、両製剤（500 及び 1,500 国際単位製剤）とも既に市販されている。

本承認申請は、「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」を新たに追加する一部変更承認申請となる。本剤の承認取得済みの効能・効果と用法・用量を表 2.5.1.1-2 に要約した。

表 2.5.1.1-1 献血ノンスロン 1500 注射用及び 500 注射用の組成・性状

成分		1 瓶中の含量	
有効成分	人アンチトロンビンⅢ	1,500 国際単位	500 国際単位
添加物	局外規 L-グルタミン酸ナトリウム	300 mg	100 mg
	日局 クエン酸ナトリウム水和物	177 mg	59 mg
	日局 塩化ナトリウム	123 mg	41 mg
添付溶解液	日本薬局方注射用水	30 mL	10 mL

本剤の主成分である人アンチトロンビンⅢ（Antithrombin Ⅲ、AT-Ⅲ 又は AT Ⅲ と略記する場合あり）は、日本において採取された献血血液を原料としている。

また、製造工程中においてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

2.5.1 製品開発の根拠

表 2.5.1.1-2 献血ノンスロン注射用の製造承認取得済みの効能・効果及び用法・用量

既存の効能・効果	既存の用法・用量
先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向	本剤 1 日 1,000～3,000 国際単位（又は 20～60 国際単位/kg）を投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）	アンチトロンビンⅢが正常の 70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに、本剤 1 日 1,500 国際単位（又は 30 国際単位/kg）を投与する。ただし、産科的、外科的 DIC など緊急処置として本剤を使用する場合は、1 日 1 回 40～60 国際単位/kg を投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

添付資料番号 5.4-24 献血ノンスロン医薬品インタビューフォーム（2013 年 7 月）第 8 版を引用

2.5.1.2 本承認申請における新規効能・効果に関する概説

本承認申請における新規効能・効果「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」の「門脈血栓」は、肝内門脈・門脈本幹に出現した血栓を指し、これに連続した脾静脈・上腸間膜静脈に存在した血栓も含まれる。肝細胞癌などに伴う腫瘍塞栓は除外される。

門脈血栓は、血栓形成の成因として提唱された Virchow の三原則である血管壁因子（血管内皮の障害・欠損、内膜変性など）、血流因子（血流の低下）、血液性状因子（血液凝固能の亢進、線溶能の低下、血小板数の増加、血小板数機能の過剰など）の 3 因子が様々な疾患を背景に門脈に及ぶことによって発生する。

肝で合成されるアンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）の血中濃度が産生と消費とのバランスにより左右され、肝硬変などの肝疾患により AT-Ⅲが減少し、凝固優位の状態になると AT-Ⅲが一層消費されるため、NPB-06（本剤）の対象である「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓」が生じると考えられる。

2.5.1.2.1 門脈血栓症の病態

門脈血栓は、肝内門脈・門脈本幹に出現した血栓、これに連続した脾静脈・上腸間膜静脈に出現した血栓を指し、肝硬変など門脈圧亢進症を合併するときには門脈圧の急上昇によって食道・胃静脈瘤の急性増悪や静脈瘤破裂、腹水・脾腫の増大、血液検査上肝機能の増悪、脾機能亢進による軽度の貧血、白血球及び血小板減少を伴うこともある。上腸間膜静脈に血栓を形成した場合、腸管の虚血や壊死が生じ、ショックや DIC 等の重篤な状態に陥り、死亡に至ることもある¹⁾

門脈圧亢進症に門脈血栓が発生する原因としては、主として門脈血のうっ滞や門脈血流の減少、血液凝固異常、細菌感染による門脈炎などの可能性があり、さらに利尿薬の投与や下痢、嘔吐などによる脱水などがその引き金になると考えられる。また、肝硬変などでは血液中の凝固抑制因子が減少することによる血栓の高危険度状態と関連すると報告されている^{2),3)}。

2.5.1.2.2 門脈血栓症の疫学

スウェーデンにおける疫学調査では、10万人あたりの門脈血栓症の罹患者数は3.7〔95%信頼区間 2.6, 4.8〕人、年間 0.7〔95%信頼区間 0.3, 1.2〕人の新たな発症を認め、この調査の年齢の平均値（範囲）は 57（15～94）歳で、男女比は約 1.2 : 1 であった⁴⁾。剖検例における検討では、スウェーデンの門脈血栓症例の平均年齢は 68.5〔95%信頼区間 65.8, 71.3〕歳で、男女比は約 1.5 : 1 であった⁵⁾。

門脈血栓症の患者数を疫学的調査及び肝硬変に続発する門脈血栓症の発生頻度より推定した。厚生労働省のデータベースシステム平成 26 年患者調査より、肝硬変患者数は 89,000 人（肝硬変（アルコール性のものを除く）、アルコール性肝疾患）である。1975 年から 1982 年までの日本人 247,728 人の剖検記録の統計調査より、重症例を含むすべての肝硬変における門脈血栓症の発生頻度は、6.59%であったと報告されていることから⁶⁾肝硬変における門脈血栓症患者数は約 5,900 人と推定した。

門脈血栓症の疫学的調査や基礎疾患の検討より、肝硬変における門脈血栓症は、門脈血栓症全体の約 24～32%を占めると報告されていることから^{1), 4), 6)}、肝硬変における門脈血栓症患者数（約 5,900 人）を門脈血栓症全体の約 30%として、本邦における門脈血栓症の患者数は約 20,000 人と推定した。

2.5.1.2.3 門脈血栓に対する現在の治療法

門脈血栓症の治療法は、「門脈圧亢進症取扱い規約（第3版）」⁷⁾に記載のとおり、「薬物療法（抗凝固療法、血栓溶解療法）」、「外科的処置」がある。

また、「肝硬変診療ガイドライン2015（改訂第2版）」⁸⁾においても、進行性の門脈血栓症例、肝移植待機例、急性期の門脈血栓症例には抗凝固薬療法が推奨（推奨度2）されている。

(1) 治療適応

半年以上前には門脈系に異常はなく血栓の存在が確認されず、比較的最近にできたと考えられる門脈血栓症が治療対象となる。発熱の持続、腹水の新たな出現・急激な増加などの門脈圧亢進症状の増悪・門脈炎を伴うものなどは、より迅速な適応とすべきである⁷⁾。

(2) 治療法

【薬物療法】

抗凝固療法	AT-III製剤	血中 AT-III濃度の低下を認めた症例が対象となる。1,500 単位/日を5日間静脈投与する。画像診断で少しでも改善傾向があれば、これを繰り返す。急性期には経皮経肝的に門脈内に直接投与される場合もある。
	ダナパロイドナトリウム	高選択的抗活性化第 X 因子阻害作用を有するダナパロイドナトリウム 1,250 単位を1日2回、6日間静脈投与する。血小板への影響が少なく、プロトロンビン時間の延長作用も弱く、出血を惹起する危険性が少ないため静脈瘤止血後も投与可能である。
	未分画ヘパリン/ 低分子ヘパリン	いずれもアンチトロンビン活性を促進することによって抗凝固活性を発揮する。半減期が短いが故に、出血時の投与中止によって速やかに出血傾向が緩和される（長所）が、一方で基本的には24時間持続静脈投与が必須である（短所）。未分画ヘパリンは活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を指標にして投与量を調節する。
	ビタミン K 拮抗薬 （ワルファリン）	唯一の経口投与薬である。特に血栓溶解後の持続投与には外来通院でも可能である。プロトロンビン時間（% or INR（International normalized ratio 国際標準比））の値で管理する。3～5mg/日よりスタートするが、進行肝硬変では1mg/日と0.5mg/日の隔日投与でも有効な例もある。
血栓溶解療法	ウロキナーゼ	24～32 万単位/日を連日静脈投与する。

【血管内治療（IVR）】

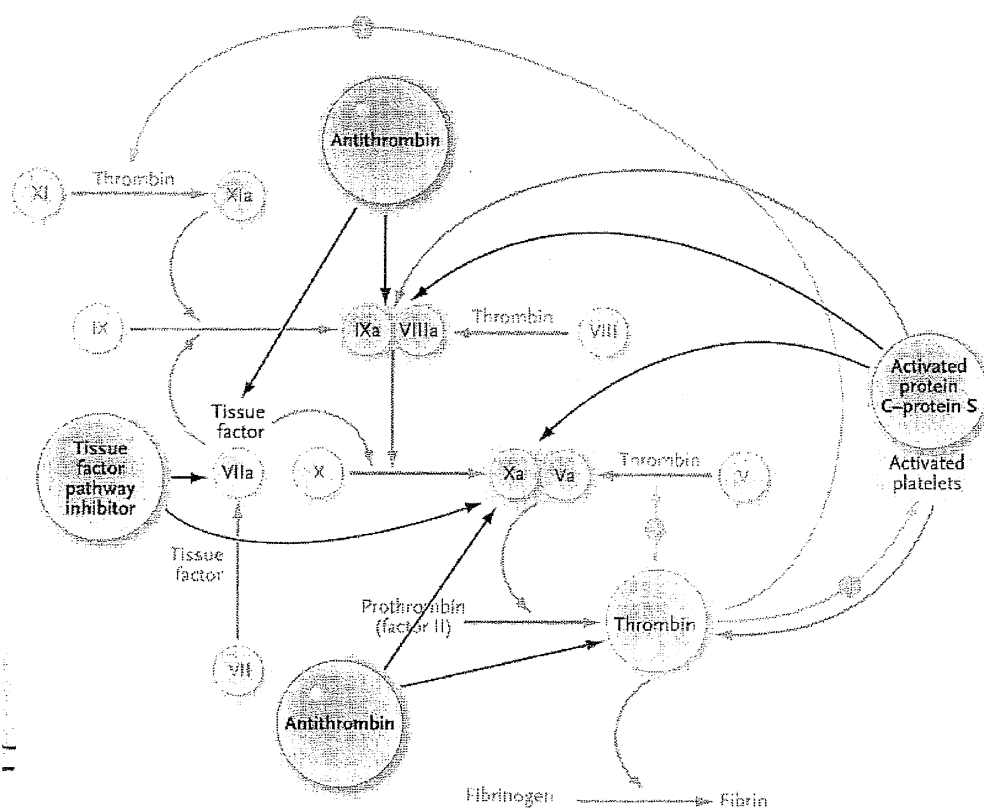
経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）	急性期には門脈圧を低下させ、さらに門脈血流の維持により血栓増悪の予防に有用である。
-----------------------	---

2.5.1 製品開発の根拠

(3) 作用機序

抗凝固療法における作用機序について、下表及び下図に示す。

AT-III製剤	AT-IIIは、血液凝固系のセリンプロテアーゼの重要なインヒビターであり、XIIa 因子、XIa 因子、Xa 因子、IXa 因子、トロンビン、カリクレイン、プラスミンなどほとんどのセリンプロテアーゼの活性を阻害する。
ダナパロイドナトリウム ⁹⁾	ダナパロイドナトリウムの抗凝固作用はアンチトロンビンIIIによる第Xa因子の阻害作用を増強することが主な作用であると考えられる。
ヘパリンナトリウム ¹⁰⁾ (未分画ヘパリン、低分子ヘパリンを含む)	AT-IIIがヘパリンにより活性化され、トロンビンをはじめ第IXa～XIIa因子及びカリクレインを阻害することによって、血液凝固を抑制する。
ビタミンK拮抗薬 ¹¹⁾	ビタミンK作用に拮抗し肝臓におけるビタミンK依存性血液凝固因子(プロトロンビン、第VII、第IX、及び第X因子)の生合成を抑制して抗凝血効果及び抗血栓効果を発揮する。



資料番号 5.4-37 より引用¹²⁾

(4) 本邦における使用実態

本邦における全国アンケート調査¹³⁾による、門脈血栓症に対する薬物治療の内訳を表 2.5.1.2-1 に示す。本邦における門脈血栓症に対する薬物治療において、最も多かったのはダナパロイド単独であり、次いでワルファリン、ダナパロイド+AT-III、ヘパリン+ワルファリンであった¹³⁾。

表 2.5.1.2-1 門脈血栓症に対する治療法

	肝硬変群 (n=406)	非肝硬変群 (n=133)	計
ウロキナーゼ (u-PA)	15	8	23
アルテプラザーゼ (t-PA)	1	0	1
ヘパリン	63	30	93 *
ダルテパリン	4	2	6
ダナパロイド	195	52	247 *
アンチトロンビン III (AT-III)	80	11	91 *
ワルファリン	95	46	141 *
アルガトロバン	1	0	1
アスピリン	8	3	11
経過観察のみ	91	30	121
ヘパリン単独	15	5	20
ダナパロイド単独	116	33	149
アンチトロンビン III (AT-III) 単独	2	0	2
ワルファリン単独	50	15	65
ヘパリン+ダナパロイド	6	2	8
ヘパリン+AT-III	9	0	9
ヘパリン+ワルファリン	18	16	34
ダナパロイド+AT-III	55	7	62
ダナパロイド+ワルファリン	7	5	12
AT-III+ワルファリン	0	0	0
ヘパリン+ダナパロイド+AT-III	2	1	3
ヘパリン+ダナパロイド+ワルファリン	0	1	1
ヘパリン+AT-III+ワルファリン	2	0	2
ダナパロイド+AT-III+ワルファリン	5	5	10
上記4種類すべて	2	0	2

*投与頻度上位4位までの治療薬剤の組み合わせを検討した。

資料番号 5.4-15 より引用¹³⁾

2.5.1.2.4 門脈血栓に対する現在の治療法の問題点

(1) 出血リスクが高い

門脈血栓症患者の中で特に本剤の対象となる「AT-III低下を伴う門脈血栓症」は、肝硬変などを背景に重度の肝障害を合併している患者であり、血小板や凝固因子の減少による出血傾向に加え出血危険度の高い食道・胃静脈瘤や門脈圧亢進症胃腸症を合併していることが多い。本邦における全国アンケート調査において、門脈血栓症診断時の臨床検査値、合併症を肝硬変群、非肝硬変群で比較した場合、出血リスクとなる血小板数、プロトロンビン時間 (PT)、フィブリノーゲン、肝硬変群で有意に低値であった ($p<0.0001$) と報告されている¹³⁾。また、食道静脈瘤の合併率も肝硬変群で有意に高く ($p<0.001$; 肝硬変群 70.6%、非肝硬変群 38.6%)、内視鏡所見による静脈瘤の形態、色調等で、肝硬変群において発達した静脈瘤が多いと報告されている (表 2.5.1.2-2 参照)。

2.5.1 製品開発の根拠

上記のとおり本剤の対象となる「AT-III低下を伴う門脈血栓症」患者は、背景として出血リスクが高く、AT-IIIを除く抗凝固療法（ダナパロイドナトリウム、未分画ヘパリン/低分子ヘパリン、ビタミンK拮抗薬）、血栓溶解療法（ウロキナーゼ）を実施することにより出血を惹起する可能性が懸念されている。実際に静脈瘤合併例でのビタミンK拮抗薬治療は出血リスクが高いと報告されており¹⁴⁾、血栓溶解療法においても出血性合併症に注意する必要があることが知られている¹⁵⁾。

これらの出血リスクを高める可能性があることから、肝硬変などの肝障害のある患者にはAT-IIIを除く抗凝固療法（ダナパロイドナトリウム、未分画ヘパリン/低分子ヘパリン、ビタミンK拮抗薬）は原則禁忌である。

表 2.5.1.2-2 門脈血栓症診断時の患者背景

	肝硬変群			非肝硬変群		
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	10.6 $\pm$ 9.6	[8.3]	(n=398)	23.2 $\pm$ 18.9	[18.7]	(n=133) $p<0.0001^\dagger$
PT% (%)	69.6 $\pm$ 15.1	[70]	(n=377)	77.6 $\pm$ 21.5	[80]	(n=120) $p<0.0001$
Fibrinogen (mg/dL)	254.1 $\pm$ 113.2	[234.5]	(n=176)	420.2 $\pm$ 189.5	[430]	(n=71) $p<0.0001$
AT-III (%)	61.6 $\pm$ 19.1	[61]	(n=139)	81.3 $\pm$ 27.4	[81]	(n=46) $p<0.0001$
D-dimer ($\mu\text{g/mL}$)	11.4 $\pm$ 13.9	[6.6]	(n=174)	11.8 $\pm$ 11.8	[8.1]	(n=66) NS [†]
FDP ($\mu\text{g/dL}$)	19.7 $\pm$ 25.8	[12.2]	(n=133)	23.0 $\pm$ 17.6	[17.7]	(n=56) NS [†]
AST (IU/L)	76.3 $\pm$ 386.3	[39]	(n=400)	104.2 $\pm$ 311.8	[34]	(n=133) NS [†]
ALT (IU/L)	42.9 $\pm$ 102.1	[26]	(n=400)	118.5 $\pm$ 355.3	[31]	(n=133) $p<0.05^\dagger$
ALP (IU/L)	370.5 $\pm$ 205.5	[321]	(n=395)	575.9 $\pm$ 604.0	[384]	(n=131) $p<0.0005^\dagger$
γ GTP (IU/L)	62.4 $\pm$ 81.8	[38]	(n=393)	144.0 $\pm$ 176.8	[77]	(n=127) $p<0.0001^\dagger$
Alb (g/dL)	3.1 $\pm$ 0.6	[3.1]	(n=395)	3.3 $\pm$ 0.7	[3.3]	(n=127) $p<0.01$
NH ₃ ($\mu\text{g/dL}$)	79.3 $\pm$ 54.1	[66]	(n=246)	63.9 $\pm$ 54.1	[39.3]	(n=36) NS [†]
T.bil (mg/dL)	1.8 $\pm$ 2.3	[1.3]	(n=399)	1.8 $\pm$ 2.5	[0.9]	(n=133) NS [†]

平均 $\pm$ 標準偏差 [中央値] (例数). [†]は分散分析, 無印は student の t 検定.

	肝硬変群 (n=406)		非肝硬変群 (n=133)	
食道静脈瘤				
あり/なし/不明	247 (70.6%)/103 (29.4%)/56		34 (38.6%)/54 (61.4%)/45	$p<0.001$
Li/Lm/Ls	109 (44.1%)/108 (43.7%)/30 (12.1%)		15 (44.1%)/16 (47.1%)/3 (8.8%)	NS
F0/F1/F2/F3	22(8.6%)/133(52.2%)/77(30.2%)/23(9.0%)		10(27.0%)/12(32.4%)/11(29.7%)/4(10.8%)	$p<0.05$
Cw/Cb	58 (23.2%)/192 (76.8%)		16 (53.3%)/14 (46.7%)	$p<0.001$
RC0/RC1/RC2/RC3	139(55.2%)/70(27.8%)/34(13.5%)/9(3.6%)		16 (47.0%)/9 (26.5%)/9 (26.5%)/0 (0.0%)	NS
胃静脈瘤				
あり/なし/不明	89 (30.2%)/206 (69.8%)/111		32 (36.8%)/55 (63.2%)/46	NS
Lg-c/Lg-f/Lg-cf	47 (52.8%)/20 (22.5%)/22 (24.7%)		16 (50.0%)/6 (18.8%)/10 (31.2%)	NS
F0/F1/F2/F3	7 (7.6%)/45 (48.9%)/34 (37.0%)/6 (6.5%)		2 (6.2%)/18 (56.3%)/10 (31.3%)/2 (6.2%)	NS
Cw/Cb	55 (62.5%)/33 (37.5%)		16 (53.3%)/14 (46.7%)	NS
RC (-) /RC (+)	76 (83.5%)/15 (16.5%)		24 (77.4%)/7 (22.6%)	NS
異所性静脈瘤				
十二指腸/小腸/直腸	1/1/9		1/2/4	
腹水				
あり/なし/不明	203 (50.2%)/201 (49.8%)/2		33 (25.0%)/99 (75.5%)/1	$p<0.0001$
軽度/中等度以上	102 (50.2%)/101 (49.8%)		20 (60.6%)/13 (39.4%)	NS
肝性脳症				
あり/なし/不明	54 (13.5%)/347 (86.5%)/5		6 (4.7%)/121 (95.3%)/5	$p<0.005$
I/II/III/IV/V 度	11 (20.4%)/31 (57.4%)/9 (16.7%)/1 (1.9%)		2 (33.3%)/4 (66.7%)/0 (0.0%)/0 (0.0%)	NS
	/2 (3.7%)		/0 (0.0%)	

比較には χ^2 分析, 分割表分析を用いた.

資料番号 5.4-15 より引用¹³⁾

2.5.1 製品開発の根拠

表 2.5.1.2-3 抗凝固薬の原則禁忌例

薬剤名	原則禁忌
AT-III製剤	・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
低分子ヘパリノイド（ダナパロイドナトリウム）	・出血している患者 ・血液透析が必要な患者 ・重篤な肝障害のある患者 [凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下しているので、本剤の作用が変動するおそれがある。] ・本剤又は亜硫酸塩に対し過敏症の患者 ・出血する可能性が高い患者 ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 ・ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：Heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者で、ヘパリン抗体と本剤との交差反応性のある患者 ・脳、脊椎、眼科手術又は頭部外傷後の日の浅い患者
低分子ヘパリン/ 未分画ヘパリン （ダルテパリンナトリウム）	・高度な出血症状を有する患者（汎発性血管内血液凝固症（DIC）を除く） ・ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往歴のある患者 ・本剤の成分又はヘパリン、他の低分子量ヘパリンに対し過敏症の既往歴のある患者 ・重篤な肝障害又はその既往歴のある患者
ヘパリンナトリウム	・出血している患者 ・出血する可能性が高い患者 ・重篤な肝障害のある患者 [凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下しているので、本剤の作用が変動するおそれがある。] ・重篤な腎障害のある患者 ・中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者 ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往歴のある患者
ワルファリンカリウム	・出血している患者 ・出血する可能性が高い患者 ・重篤な肝障害 ・腎障害のある患者 [ビタミン K 依存性凝固因子は肝臓で産生されるので、これが抑制され出血することがある。また、本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。] ・中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者 ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 ・骨粗鬆症治療用ビタミン K2（メナテトレノン）製剤を投与中の患者

(2) 確立された標準治療がない

門脈血栓症に対する抗凝固療法の有用性は、ケースコントロールスタディやケースシリーズによる検討であることから、肝硬変診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）⁸⁾ ではエビデンスレベル C である。

低分子ヘパリンやビタミン K 拮抗薬での抗凝固療法では、最適な投与期間は決定されておらず¹⁹⁾、血栓消失まで少なくとも 6 ヶ月もの長期間を要すると報告されている^{16), 17), 18)}。

また、ビタミン K 拮抗薬は、血栓消失、縮小後の維持療法として用いられており、短期間での血栓の完全消失を期待して使用することは少ない。

ウロキナーゼなどの血栓溶解療法は、主に救急治療薬として用いられ¹⁹⁾、発症後 24 時間以内に投与することが望ましいとされている。しかし、門脈血栓症では非常に早期の血栓に遭遇することは少ないことから、血栓溶解薬の適応は明確ではない²⁾。

ヘパリンは血中 AT-III の凝固抑制作用を促進して作用するため、血中 AT-III が低下した症例

2.5.1 製品開発の根拠

では効果が不十分となる可能性が懸念されており、「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症」に対しては、低分子ヘパリンを含むヘパリン製剤は、有効性が低い可能性が示唆されている^{20), 21)}。また、肝硬変診療ガイドライン 2015（改訂第2版）⁸⁾ においては、既存の抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリンカリウム等）が現在保険適用外であることが問題点として記載されている。

表 2.5.1.2-4 既存薬の効能・効果

薬剤名	効能・効果
AT-Ⅲ製剤	・先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向 ・アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）
ダナパロイドナトリウム	・汎発性血管内血液凝固症（DIC）
ダルテパリンナトリウム	・血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析） ・汎発性血管内血液凝固症（DIC）
ワルファリンカリウム	・血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防
ウロキナーゼ	・急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後 6 時間以内）

以上のとおり、本邦での使用実態のある薬剤別の問題点を下表に示す。

表 2.5.1.2-5 既存薬の問題点

薬剤名	問題点
ヘパリンナトリウム	(1) 出血を惹起する可能性がある（原則禁忌）
ワルファリンカリウム	(1) 出血を惹起する可能性がある（原則禁忌）
ダナパロイドナトリウム	(1) 出血を惹起する可能性がある（原則禁忌） (2) 保険適用外である
ダルテパリンナトリウム	(1) 出血を惹起する可能性がある（原則禁忌） (2) 保険適用外である
アルガトロバン	(1) 出血を惹起する可能性がある（原則禁忌） (2) 保険適用外である
アスピリン	(1) 出血を惹起する可能性がある（原則禁忌） (2) 保険適用外である
ウロキナーゼ	(1) 出血を惹起する可能性がある（原則禁忌） (2) 保険適用外である
アルテプラゼ	(1) 出血を惹起する可能性がある（原則禁忌） (2) 保険適用外である
AT-Ⅲ製剤	(2) 保険適用外である

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.3 本剤の開発の経緯

2.5.1.3.1 開発の動機

門脈血栓症に対し、出血性合併症の少ない又は懸念がなく、短期間で血栓の縮小、消失が期待できる門脈血栓症の治療薬が望まれていた。肝硬変等の肝疾患を背景とする「AT-III低下を伴う門脈血栓症」において、抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリンカリウム等）は原則禁忌であり、有効性が証明された治療法ではなく、確立された標準治療はない。一方、本剤は出血リスクを増大させず、AT-IIIの補充及び凝固亢進を阻害し、二次的な線溶系の作用により門脈血栓を消失させることが期待できることから本剤の適用取得が望まれている。

以上より、「AT-III低下を伴う門脈血栓症」に対する治療薬として、人のアンチトロンビンⅢ（1,500 国際単位）を含む凍結乾燥製剤（乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ）である NPB-06 の開発を決定した。

2.5.1.3.2 臨床開発の経緯

臨床開発の経緯を表 2.5.1.3-1 に示した。

表 2.5.1.3-1 開発の経緯

区分	試験項目	実施時期	20 年	20 年	20 年
			H 年	H 年	H 年
臨床試験*1	第Ⅲ相比較試験	20 年 月 ～ 20 年 月			
対面助言	第Ⅱ相試験終了後相談	20 年 月 日			

*1 臨床試験の実施時期は、最初の被験者の同意取得月より最終の被験者の観察終了月とした。

医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（20 年 月 日・ ）において、臨床試験の実施の妥当性について相談を行った。

その結果、主に以下の意見及び助言を受けた。

- 1) 可能と考える。
- 2) 可能と考える。
- 3) 考える。
- 4) 考える。
- 5) 考える。

2.5.1 製品開発の根拠

上記 1)～5)の意見及び助言内容を踏まえて第Ⅲ相臨床試験計画を再検討の上、試験を実施した。

2.5.1.3.3 臨床開発計画

本承認申請に際して、アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者に対する NPB-06 の臨床的有効性及び安全性を検討するため、新たに実施した臨床試験（評価資料）は表 2.5.1.3-2 に示す 1 試験のみであった。

表 2.5.1.3-2 門脈血栓症の効能・効果追加のため実施した NPB-06 の臨床試験（評価資料）

相	試験番号 (添付資料 番号)	試験 の目的	デザイン	投与量・投与方法	症例数※1	投与 期間※2	治験期間
Ⅲ相	NPB-06-04/C-01 (5.3.5.1-1)	有効性の 検証 安全性の 確認	プラセボ対照、 無作為化、二重 盲検、並行群間 比較試験	人アンチトロンビンⅢ（1,500 国際単位/日）又はプラセボを 5 日間連続で静脈内点滴投与 した。 投与後の画像診断（超音波ド ブラ検査）において改善傾向 を認め、門脈血栓の消失に 至っていない場合、治験薬の 追加投与（5 日間）を行う。 追加投与は最大 2 回までとし た。	1 群 36 例 計 72 例	5 日間 連日投与	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日

※1 治験薬投与例数

※2 血栓縮小傾向が認められた場合には、追加投与を最大 2 回実施する

以下に、当該臨床試験の治験計画及び結論を表 2.5.1.3-3 に要約した。

NPB-06-04/C-01 試験は、アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者を対象に NPB-06 投与後の造影 CT 検査において対象とする 血栓が消失又は縮小した症例の割合を有効性の主要評価項目として、門脈血栓症に対する NPB-06 のプラセボに対する優越性を多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較法により検証した。加えて、安全性の評価として、治験薬初回投与開始後から最終の治験薬投与開始日より 21 日目±3 日までに観察された有害事象及び副作用を検討した。

2.5.1 製品開発の根拠

表 2.5.1.3-3 NPB-06-04/C-01 試験の治験計画及び結論（要約）

項 目	内 容
治験実施 計画書番号	NPB-06-04/C-01
相	第Ⅲ相
治 験 の 目 的	アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者を対象に NPB-06 投与後の造影 CT 検査において対象とする 血栓が消失又は縮小した症例の割合を主要評価項目として、門脈血栓症に対する NPB-06 のプラセボに対する優越性を無作為化二重盲検並行群間比較法により検証することとした。安全性の評価は、治験薬初回投与開始後から最終の治験薬投与開始日より 21 日目±3 日までに観察された 有害事象及び副作用を検討することとした。
治験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較
目 標 症 例 数	1 群 35 例 計 70 例（投与例）
用 法 ・ 用 量	治験薬を 5 日間静脈内投与した。投与後の画像診断（超音波ドプラ検査）において改善傾向を認め、門脈血栓の消失に至っていない場合、治験薬の追加投与（5 日間）を行うこととした。追加投与は最大 2 回までとした。 被験薬投与群：NPB-06 1,500 国際単位/日・5 日間連続投与 対照薬投与群：NPB-06 0 国際単位/日・5 日間連続投与
主要評価項目	(1) 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）
結 論	症例の内訳： 有効性の主要解析対象集団である FAS は 72 例（各投与群 36 例）となり目標症例数（各投与群 35 例）を超え、優越性の検証に必要となる被験者数を達成した。PPS は 63 例（NPB-06 群 31 例及びプラセボ群 32 例）となった。SAS は FAS と一致した。なお、治験期間を通じて盲検性は維持され、GCP 違反は認めなかった。 有効性： 主要評価項目の対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（95%信頼区間）は、NPB-06 群 55.6 [38.1, 72.1] % (20/36 例)、プラセボ群 19.4 [8.2, 36.0] % (7/36 例)、投与群間の差（95%信頼区間）は 36.1 [12.0, 57.1] %であり、NPB-06 群はプラセボ群よりも有意に高値を示した（Fisher の直接確率計算法：p=0.003）。以上の結果から、主要評価項目に関して NPB-06 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。主要評価項目に関する感度分析の結果、PPS においても FAS と同様の結果を得た。 副次評価項目に関して、対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合、対象とする血栓の縮小率（各評価時点の造影 CT による評価）、対象とする血栓の各評価時点の推移、臨床検査値の改善（FDP、D-ダイマー、AT-III 及びトロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体（TAT））に関して、プラセボ群と比較して NPB-06 群の有効性が確認された。 以上を総括し、主要評価項目に関する NPB-06 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、当該治験の有効性に関する目的が達成された。副次評価項目に関して本剤のアンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症に対する臨床的有効性を多角的に支持する結果を得た。 安全性： 死亡例は認めなかった。その他の重篤な有害事象発現率は、NPB-06 群では 13.9% (5/36 例)、プラセボ群では 8.3% (3/36 例) であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬（NPB-06 又はプラセボ）との因果関係は「関連なし」と判定され、重篤な副作用は認めなかった。その他の重要な有害事象のうち因果関係が否定できなかった事象は、NPB-06 群の悪心 2.8% (1/36 例) のみであった。 有害事象発現率（95%信頼区間）は、NPB-06 群 75.0 [57.8, 87.9] % (27/36 例)、プラセボ群 61.1 [43.5, 76.9] % (22/36 例)（Fisher の直接確率：p=0.312）、副作用発現率（95%信頼区間）は、NPB-06 群 22.2 [10.1, 39.2] % (8/36 例)、プラセボ群 19.4 [8.2, 36.0] % (7/36 例) であり（Fisher の直接確率：p=1.000）であり、有害事象発現率及び副作用発現率とも投与群間に有意な差は認めなかった。 脳症スコア及び腹水スコアに対して安全性上懸念すべき変化は両投与群とも認めなかった。臨床検査値及びバイタルサインに関して、両投与群とも安全性上懸念されるような、要約統計量の特記すべき変動や系統的な変動は認めなかった。定性的な検査項目についても、特記

項 目	内 容
	すべき変動は認めなかった。 特記すべき安全性上の所見として、有害事象、臨床検査値に関する成績を総合し、出血や出血傾向を増悪させるような安全性上の特記すべき所見は認めなかった。 以上を総括し、アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症に対する本剤の適用時に、懸念を要するような臨床的安全性上の問題点は認めなかった。 結論： アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者に対する本剤の有効性（優越性）がプラセボを対照群として検証され、加えて安全性が確認されたことから、当該治験の目的が達成された。

2.5.1.3.4 その他の関連するガイダンス

本剤の臨床的有効性及び安全性を検討した評価資料となる国内臨床第Ⅲ相試験（NPB-06-04/C-01 試験）は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容（中央薬事審議会答申）」（1997 年 3 月 13 日付中薬審第 40 号）、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）」（1997 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号）及びこれら関連通知のその後の改訂を含め関連法規を遵守して実施した。

NPB-06-04/C-01 試験の有効性及び安全性の統計解析に関しては、「臨床試験のための統計的原則」（1998 年 11 月 30 日付医薬審第 1047 号）及び「臨床試験における対照群の選択とそれに関する諸問題について」（2001 年 2 月 27 日付医薬審発第 136 号）のガイドラインを考慮して実施した。

また、NPB-06-04/C-01 試験の実施前に、承認申請者である日本製薬株式会社は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第一部（第1分野）と医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（平成27年12月15日）を実施し、以下の論点につき協議・合意のうえ、本剤の臨床試験を実施した。

(当該相談の議事録及び添付資料等の資料一式は 1.13.2 に別添した)

以上の経緯に基づき実施した NPB-06-04/C-01 試験の結果、本剤の「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」に対する臨床的有効性及び安全性が検証されたことから、本剤の適正使用が確保されるよう効能・効果、用法・用量及び使用上の注意を適切に設定することで本承認申請を行うことは妥当であると判断し、「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」を追加効能・効果とする一部変更承認申請を行うこととした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当せず。

(本承認申請のために新たな試験・検討は行わなかった)

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

該当せず。

(本承認申請のために新たな試験・検討は行わなかった)

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 臨床試験の概要

本承認申請に際して、アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者に対する NPB-06 の臨床的有効性（及び安全性）を検討するため、新たに実施した臨床試験（評価資料）は表 2.5.4.1-1 に示す 1 試験のみであった。

表 2.5.4.1-1 臨床的有効性及び安全性を検討した臨床試験（評価資料）

相	試験番号 (添付資料番号)	試験 の目的	デザイン	投与量・投与方法	症例数※1	投与 期間※2	治験期間
Ⅲ相	NPB-06-04/C-01 (5.3.5.1-1)	有効性の 検証 安全性の 確認	プラセボ対照、 無作為化、二重 盲検、並行群間 比較試験	人アンチトロンビンⅢ（1,500 国際単位/日）又はプラセボを 5 日間連続で静脈内点滴投与した。 投与後の画像診断（超音波ドプラ検査）において改善傾向を認め、門脈血栓の消失に至っていない場合、治験薬の追加投与（5 日間）を行うこととした。追加投与は最大 2 回までとした。	1 群 36 例 計 72 例	5 日間 連日投与	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日

※1 治験薬投与例数

※2 血栓縮小傾向が認められた場合には、追加投与を最大 2 回実施する

以下に、治験デザイン上の要点と妥当性を概説した。

2.5.4.1.1 治験デザイン

NPB-06-04/C-01 試験は、アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者を対象に、被験薬として NPB-06（1,500 国際単位）又は対照薬としてプラセボを 5 日間静脈内投与し、主要評価項目として「対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）」を採用して NPB-06 のプラセボに対する優越性を多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較法により検証した。

2.5.4.1.2 評価項目

2.5.4.1.2.1 有効性の評価項目

(1) 有効性の主要評価項目

NPB-06-04/C-01 試験の主要評価項目は、「対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）」とした。

CT 画像評価委員が「初回投与前」の造影 CT（Computed tomography）画像より対象とする血栓の最大径となる断面を決定し、「最終投与後」（追加投与（1 回目）6～9 日目又は追加投与（2 回目）6～9 日目）の造影 CT 画像について、「初回投与前」の断面と同様の断面を決定した。決定された血栓の断面積を算出し、「最終投与後」に対象とする血栓が消失又は初回投与前と比べて 50%以上縮小している症例を「有効例」とし、その割合をプラセボ群と比較した。

追加投与を実施していない症例は、「初回投与後」（初回投与 6～9 日目）のデータを用いて評価した。

【設定根拠】

- 1) 主要評価項目は、造影 CT 画像から評価用画像を作成し、その評価用画像を用いて第三者である CT 画像評価委員が読影を行い、画像解析ソフトより陰影血栓の断面積を算出することで客観的な評価を行うこととした。
- 2) 本試験で対象とする血栓は、臨床上早期の治療が必要となる血管内腔面積（断面積）の 50%以上占める急性期血栓であり、血栓の消失だけでなく 50%以上の縮小であっても、血流の改善により上記に示した門脈血栓症に伴う事象を抑制することができると考えられる。実際に、門脈血栓治療の有効例において、臨床症状の改善や食道胃静脈瘤合併症例において RC（Red Color Sign）の改善が報告されている^{22), 23)}。また、専門医の意見より、門脈血栓に伴う合併症のリスクがあるため、できるだけ早く門脈血流を改善する必要がある、血栓を縮小することで門脈血栓に伴う合併症のリスクを軽減できること、薬剤での消失が困難になった古い小さな血栓を土台に新たな血栓が増大してくる場合もあり、完全な消失に至らない症例であっても、50%以上の血栓の縮小は臨床上意義があり有効例と判断できるとのことであったため、初回投与前に比べ 50%以上の縮小を有効と考えた。
- 3) 急性期に発生する門脈血栓は、多くの場合 1 つであり、複数存在する場合は門脈の分岐部で左右に発生することもあるとのことを専門医より聴取している。複数存在する場合でも血栓同士が近接していることから、臨床現場では対象とする血栓を決めて、治療を行っているとのことであり、対象とする血栓が複数存在する場合は、血栓の発生部位、大きさによって対象とする血栓 1 つを実施医療機関の評価担当者により決定することとした。

[対象とする血栓の判断基準]

評価担当者（治験責任（分担）医師）は、超音波ドプラ画像より対象とする血栓を決定した。対象とする血栓に該当する血栓が複数存在する場合、評価担当者（治験責任（分担）医師）が初回投与前の超音波ドプラ画像より、下記の対象とする血栓の基準に基づ

2.5.4 有効性の概括評価

き対象とする血栓を 1 つ決定した。なお、脾臓摘出術後の場合は脾静脈にできた血栓は対象としなかった。

対象とする血栓の基準

- ・ 対象部位：門脈系の血管（門脈本幹、肝内門脈、脾静脈、上腸間膜静脈）に形成される血栓
- ・ 大きさ：超音波ドプラ検査にて血管内腔面積（断面積）の 50%以上占める血栓（ただし、完全閉塞の場合は除外した）
- ・ 除外する血栓：陳旧性、慢性の血栓※、がん浸潤のある血栓
- ・ スクリーニング期の造影 CT 検査日又は超音波ドプラ検査日を基準に過去 6 ヶ月以内に形成された血栓を対象とした。なお、過去の画像データがない場合又は 6 ヶ月より前の画像の場合、「陳旧性、慢性血栓の判断基準」に合致せず、過去 6 ヶ月以内に IVR 治療等を行い、その手術に伴い形成された血栓と判断される場合のみ対象とした。
※ スクリーニング期の対象とする血栓が過去 6 ヶ月以内の画像（造影 CT 又は超音波ドプラ）と比べて 2 倍以上大きくなっている場合、対象とする血栓として決定することとした。
- ・ 対象とする血栓の基準を満たす血栓が複数存在する場合、下記の優先順位により「対象とする血栓」を決定し、それ以外の血栓を「その他の血栓」とすることとした。ただし、完全閉塞している血栓は対象外とした。
- ・ 優先順位：1.門脈本幹、2.肝内門脈、3.脾静脈、4.上腸間膜静脈

【設定根拠】

急性期に発生する門脈血栓は、多くの場合 1 つであるが、門脈の分岐部で左右に発生することもあるとのことであり、その場合血栓が近接していることから、臨床現場では「対象とする血栓」を決めて、治療を行っていることを専門医より聴取しており、血栓の発生部位によって対象とする血栓 1 つを決定することとした。

- ・ 部位：脾臓摘出術後、脾静脈のみに形成される血栓は、治療対象ではないことを専門医より聴取したことから、脾臓摘出術後の脾静脈のみにできた血栓を対象とする血栓から除外した。脾臓摘出術後の血栓で、脾静脈から門脈本幹まで進出する血栓の場合は除外しないこととした。
- ・ 大きさ：臨床上問題となる血栓として、血管内腔面積の 50%以上の血栓であることを専門医より聴取したことから、対象とする血栓の大きさの規定を設定した。ただし、完全閉塞の場合は IVR（Interventional radiology）治療等の緊急な処置を必要となるため除外した。超音波ドプラ検査でわずかでもカラーサインが認められる場合又は造影 CT 画像で閉塞部位以降の血管で血流が認められる場合は除外しないこととした。
- ・ 過去 6 ヶ月以内に形成された血栓：早期に形成された血栓と陳旧性、慢性血栓で有効性に差異が生じる可能性があると考えられ、門脈圧亢進症と取り扱い規約に記載を参考に、過去 6 ヶ月以内に形成された血栓を対象とした。原則、過去の画像データで過去 6 ヶ月以内に形成されたことが確認できる血栓を対象とした。過去の画像データがない場合又は 6 ヶ月より前の画像の場合、「陳旧性、慢性血栓の判断基準」に合致せず、IVR 治療等の術後に形成された血栓と判断できる場合のみ対象とすることとした。

(2) 有効性の副次評価項目

NPB-06-04/C-01 試験の有効性の副次評価項目を以下のとおり設定した。

- 1) 対象とする血栓が消失した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）
- 2) 門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合
 - ① 複数存在する門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）
 - ② 対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した症例の割合(最終投与後の造影 CT による評価)
 - ③ 対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した症例の割合(最終投与後の造影 CT による評価)
 - ④ 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）
 - ⑤ 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（初回投与後の造影 CT による評価）

【設定根拠】

- ① 本剤は静脈内投与による全身性の作用のため、血管内腔面積（断面積）が 50%未満等の急性期の門脈血栓を含めたすべての血栓に対する効果を確認するために設定した。
 - ② 主要評価項目における陰影血栓の断面積による評価は、臨床現場で行われている診断方法であるが、血栓の形状、造影 CT の撮影方法等により評価結果の相違がないか確認するために設定した。
 - ③ 主要評価項目における陰影血栓の断面積による評価は、臨床現場で行われている診断方法であるが、血栓の退縮が血栓の形状により評価結果の相違がないか確認するために設定した。
 - ④ CT 画像評価委員による評価と実施医療機関の評価担当者との評価の相関性を確認するために設定した。
 - ⑤ 1,500 国際単位/日、5 日間連続投与での本剤の有効性を確認するために設定した。
- 3) 対象とする血栓の縮小率（各評価時点の造影 CT による評価）
 - 4) 対象とする血栓の各評価時点の推移
 - ① 対象とする血栓の評価分類の推移（各評価時点の造影 CT による評価）
 - ② 対象とする評価分類の推移（各評価時点の超音波ドブラによる評価）
 - 5) Child-Pugh スコアの改善
 - 6) 臨床検査値の改善
 - ① アルブミン
 - ② 総ビリルビン
 - ③ プロトロンビン時間
 - ④ FDP
 - ⑤ D-ダイマー

2.5.4.1.2.2 治験期間

NPB-06-04/C-01 試験では、被験者への治験参加の説明から治験薬投与後観察終了までのスケジュールとして、スクリーニング期、治験薬搬入期、治験薬投与期、検査期、治験薬投与後観察期を設けた。また、有害事象の発現時には経過観察（追跡調査）を行うための追跡調査期間を設けた。

2.5.4.1.2.3 選択基準及び対象となった患者集団の特性

NPB-06-04/C-01 試験では、市販後の実際の医療現場において本剤が適用の対象となる患者集団での有効性（及び安全性）が適切に評価されるよう、選択基準を以下のとおり設定した。

本治験の参加に対して、本人による文書同意が得られ、下記(1)～(4)の条件にすべて適合する門脈血栓症患者を対象とし、性別は問わなかった。

- (1) AT-III活性が 70%以下の患者
- (2) 門脈系の血管（門脈本幹、肝内門脈、脾静脈、上腸間膜静脈）に血栓が認められ、超音波ドプラ検査にて対象の血栓が描出可能な患者
- (3) 超音波ドプラ検査にて血管内腔面積（断面積）の 50%以上を占める血栓がある患者（ただし、完全閉塞（100%）の場合は除外した）
- (4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者

【設定根拠】

- (1) 既承認の「アンチトロンビンⅢ低下を伴う DIC」の用法及び用量と同様に、AT-III活性が 70%以下に低下した患者とした。

【取扱い】

治験責任（分担）医師は、スクリーニング期の中央測定値による AT-III活性（採血後、結果判明まで 3 日間程度必要）より選択基準への適合を判断するが、出来る限り治験薬投与までの期間を短くするため、院内検査値（同意取得前 2 週間以内から登録までの間に実施したものは使用可能）より判断することを可能とした。被験者の適格性を院内測定値（測定法は合成基質法のみとする）で判断した場合は、中央測定値で AT-III活性が 70%を超えた場合でも、適格と判断した。

- (2) 門脈系の血管（門脈本幹、肝内門脈、脾静脈、上腸間膜静脈）に形成される血栓を対象とし、造影 CT 検査、超音波ドプラ検査により評価を行うため、超音波ドプラ検査で描出可能な血栓とした。
- (3) 臨床上問題となる血栓として、血管内腔面積（断面積）の 50%以上の血栓を対象とした。ただし、完全閉塞（100%）の場合は IVR 治療等の緊急な処置が必要となるため除外した。対象とする血栓の基準に詳細を記載した。
- (4) 本人の同意取得が可能な 20 歳以上の患者を対象とした。

2.5.4.1.2.4 対照群の選択及び盲検化

(1) 対照薬の選択

NPB-06-04/C-01 試験では、下記の理由により、プラセボを対照とした比較試験を実施した。

1) 既存の抗凝固薬を対照としない理由

本試験の対象となる肝硬変等により AT-III低下を伴う門脈血栓症患者に対して、既存薬（低分子ヘパリン、ワルファリンカリウム等）は原則禁忌である。また、出血性合併症のリスクを上回るベネフィットがあるかについてエビデンスが得られておらず、有効性が証明された標準治療でもないことから、既存の抗凝固薬を対照とすることは不適當であると考えた。

2) プラセボ設定による救済措置

本試験での対象となる肝硬変等により AT-III低下を伴う門脈血栓症患者に対して、救急の処置が必要な患者を除き、下枠に示す救済措置を行うことでプラセボの設定は可能であると判断した。

プラセボ設定による救済措置

試験薬 5 日間連続投与後の超音波ドプラ検査の画像診断において「不変」、「悪化」と判断される場合又は試験薬初回投与から試験終了までの間で門脈血栓に起因する臨床症状の増悪を認めた場合は、試験薬の追加投与を実施せず、実施医療機関で通常行われる治療法に切り換えることとした。

(2) 盲検化

被験薬と対照薬の性状（被験薬は凍結乾燥製剤、対照薬は液剤）は異なり、溶解時の透明度、溶液の色、泡立ちも異なるため、これらは識別可能であった。また、溶解時の透明度、溶液の色・泡立ちが被験薬と同一となる対照薬を製造することは困難であった。

したがって、試験薬の識別不能性を保つためには「盲検用カバー」で薬剤を隠し、被験薬又は対照薬のいずれが用いられたか判別できない状態で試験薬の投与を実施することとした。

また、下表に示す調剤担当者、投与実施者、評価担当者が独立して業務を実施することで、盲検性を担保することとした。評価担当者、試験責任医師が調剤担当者又は投与実施者となることは不可とした。評価担当者は点滴開始時から終了時までは投与に立ち会わないこととした。なお、薬剤の割付コードの開封前に造影 CT 画像の評価を実施し、CT 画像評価委員に対する盲検性を確保した。

なお、エマージェンシーキーの開封はなく盲検性は維持された。

2.5.4 有効性の概括評価

各担当者の業務内容

担 当 者	業 務	兼 任
調剤担当者 (複数名可)	治験薬の投与準備、回収	原則不可
投与実施者 (医師) (複数名可)	被験者への治験薬投与、投与中の 対処	原則不可
評価担当者 (医師) (複数名可)	被験者の観察・評価、治療指示	不可

2.5.4.1.2.5 無作為化

NPB-06-04/C-01 試験では、以下の手順により被験薬及び対照薬を無作為化した。

- 1) 割付責任者は、実施医療機関での使用時を想定して、調剤され盲検用カバーで盲検化された NPB-06 について点滴ライン等の外観より相互に識別不能であることを確認した。
- 2) 割付責任者は乱数を発生させて治験薬割付表を作成し、治験薬を割り付けた。
- 3) 割付責任者は治験薬割付後、治験薬割付表を封緘のうえ開鍵まで保管した。
- 4) 割付責任者は治験薬割付表に基づきエマージェンシーキーを作成した。
- 5) エマージェンシーキーは緊急センターにて保管した。
- 6) 動的割付により群間のバランスを確保する項目は、スクリーニング期に調査した。
- 7) AT-III活性値 (50%以上、50%未満)、過去 6 ヶ月以内の脾臓摘出術の有無とした。

なお、開鍵までの期間、治験薬割付表は封緘されたまま開鍵まで保管された。

2.5.4.1.2.6 治験薬の用法・用量

NPB-06-04/C-01 試験における治験薬（被験薬及び対照薬）の用法・用量は以下のとおり設定した。

(1) 投与量

被験薬投与群：NPB-06 1,500 国際単位/日・5 日間連続投与

対照薬投与群：NPB-06 0 国際単位/日・5 日間連続投与

投与後の画像診断（超音波ドプラ検査）において改善傾向を認め、門脈血栓の消失に至っていない場合、治験薬の追加投与（5 日間）を行った。追加投与は最大 2 回までとした。

【設定根拠】

門脈血栓症の治療法は、「門脈圧亢進症取扱い規約 第 3 版」⁷⁾ で、AT-III製剤 1,500 国際単位/日を 5 日間静脈投与を行うこと、改善傾向があれば繰り返し投与することが推奨されており、臨床報告のある一般的な投与方法である「1,500 国際単位/日・5 日間連続投与」とした。

(2) 投与方法（投与速度）

緩徐に静脈内点滴投与した（1-2 mL/分程度）。

なお、NPB-06-04/C-01 試験の結果をもとに、申請用法・用量の設定根拠の詳細を「2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析」において分析・詳述した。

2.5.4.1.2.7 統計学的手法及び試験結果の解釈に影響を与えられる種々の問題点

NPB-06-04/C-01 試験において、最初の治験実施計画書に記載されたエンドポイントの評価及び計画された解析等重要な試験デザイン上の変更、当初は計画されていなかったものの実際には実施された解析の適切性、欠測データの取扱い手順、複数エンドポイントに対する補正等を行わなかった。

統計解析に関するその他の軽微な変更等は、統計解析計画書（添付資料 5.3.5.1-1 治験総括報告書 付録 16.1.9）の制定・改訂履歴項で詳述した。

2.5.4.1.2.8 目標被験者数

NPB-06-04/C-01 試験の目標被験者数を計 70 例（1 群 35 例×2 群）とした。

【設定根拠】

文献報告^{24),25)}より本剤及びプラセボの推定有効率を算出した。

- ・AT-III投与による門脈血栓症の有効率（本剤の推定有効率）：75%（15/20 例）
- ・自然経過例における有効率（プラセボ群の推定有効率）：33.3%（11/33 例）

本剤及びプラセボの推定有効率より母比率の差の症例数を検出力 90%で算出し、治験薬投与後の中止例及びデータの欠測を考慮し、1 群あたりの例数を 35 例、計 70 例を目標症例数（投与症例）として設定した。

2.5.4.1.2.9 臨床データの新地域への外挿の可能性

該当せず。

2.5.4.1.2.10 長期使用医薬品における用法・用量の根拠

該当せず。

2.5.4.2 有効性に関連する臨床データの分析結果

NPB-06-04/C-01 試験の有効性の主解析対象集団は FAS（感度分析として PPS）、安全性の解析対象集団は SAS とした。有効性の結果に関する感度分析の結果 FAS と PPS による解析結果に特記すべき差異は認めなかったため（添付資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験治験総括報告書 11.4.2.6 参照）、以下の分析結果は、は FAS による解析結果を中心に概説した。

2.5.4.2.1 対象となった患者集団の特性

NPB-06-04/C-01 試験の FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性の要約を表 2.5.4.2-1 に示した。

本治験の結果、適格性の判定時の AT-III 活性値の内訳は、NPB-06 群では 50%未満が 22.2% (8/36 例)、50%以上が 77.8% (28/36 例) であり、プラセボ群ではそれぞれ 22.2% (8/36 例)、77.8% (28/36 例) であった (Fisher の直接確率計算法: $p=1.000$)。6 ヶ月以内の脾臓摘出術の有無は、NPB-06 群及びプラセボ群とも脾臓摘出術を受けた被験者は認めなかった。以上のとおり動的割付因子に関して、両投与群間に不均衡 (有意水準: 両側 15%) は認めなかった。

動的割付因子以外の項目に関する投与群間の不均衡に関する検定 (有意水準: 両側 15%) の結果、不均衡を認めた項目は、年齢の平均値 (2 標本 t 検定: $p=0.136$)、体重の平均値 (2 標本 t 検定: $p=0.069$)、門脈血栓の原因疾患、手技の内訳 (Fisher の直接確率計算法: $p=0.046$)、初回投与前の対象とする血栓の血管内占有率の平均値 (2 標本 t 検定: $p=0.047$) であった。

投与群とこれらの因子をモデルに含めた Logistic 回帰によるプラセボ群に対する NPB-06 群のオッズ比の推定と Wald χ^2 統計量による検定を行った結果、NPB-06 のプラセボに対する有効性の検証において、これらの因子による特記すべき影響は認めなかった (資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 11.4.2.1 を参照)。

2.5.4 有効性の概括評価

表 2.5.4.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（NPB-06-04/C-01 試験）（FAS、SAS）

項目		NPB-06群	プラセボ群	検定
解析対象例数		36	36	
性別	例数	36	36	p=0.219 1)
	男	26(72.2)	20(55.6)	
	女	10(27.8)	16(44.4)	
年齢（歳）	例数	36	36	p=0.136* 2)
	平均値±標準偏差	66.2±10.2	69.6±8.5	
	中央値	66.0	69.5	
	最小値～最大値	39～80	48～86	
	65歳未満	13(36.1)	9(25.0)	p=0.443 1)
	65歳以上	23(63.9)	27(75.0)	
体重（kg）	例数	36	36	p=0.069* 2)
	平均値±標準偏差	63.73±13.15	58.33±11.64	
	中央値	61.75	58.70	
	最小値～最大値	39.9～90.5	31.9～79.8	
	50kg未満	5(13.9)	5(13.9)	p=1.000 1)
	50kg以上	31(86.1)	31(86.1)	
既往歴の有無	例数	36	36	p=0.307 1)
	無	3(8.3)	7(19.4)	
	有	33(91.7)	29(80.6)	
6ヶ月以内の脾臓摘出術の有無	例数	36	36	p= - 1)
	無	36(100.0)	36(100.0)	
	有	0(0.0)	0(0.0)	
適格性の判定時のAT-Ⅲ活性値（%）	例数	36	36	p=0.621 2)
	平均値±標準偏差	55.5±11.9	56.8±9.4	
	中央値	56.5	58.5	
	最小値～最大値	24～70	38～69	
	50%未満	8(22.2)	8(22.2)	p=1.000 1)
	50%以上	28(77.8)	28(77.8)	
初回投与前のAT-Ⅲ活性値（%）	例数	36	36	p=0.864 2)
	平均値±標準偏差	52.0±14.4	52.5±9.9	
	中央値	53.0	53.0	
	最小値～最大値	0～73	28～73	
	50%未満	12(33.3)	15(41.7)	p=0.626 1)
	50%以上	24(66.7)	21(58.3)	
	50%未満	12(33.3)	15(41.7)	p=0.590 1)
	50%以上60%未満	12(33.3)	12(33.3)	
	60%以上70%未満	8(22.2)	8(22.2)	
	70%以上	4(11.1)	1(2.8)	
門脈血栓の原因疾患、手技	例数	36	36	p=0.046* 1)
	肝硬変	24(66.7)	32(88.9)	
	胃・食道静脈瘤	0(0.0)	0(0.0)	
	肝細胞癌	0(0.0)	0(0.0)	
	門脈圧亢進症	3(8.3)	2(5.6)	
	その他	9(25.0)	2(5.6)	
肝硬変の有無	例数	36	36	p=0.492 1)
	無	2(5.6)	0(0.0)	
	有	34(94.4)	36(100.0)	
	C型肝炎#	13(38.2)	13(36.1)	
	B型肝炎#	6(17.6)	5(13.9)	
	アルコール性肝炎#	11(32.4)	6(16.7)	
	自己免疫性肝炎#	1(2.9)	3(8.3)	
	原発性胆汁性肝硬変#	0(0.0)	2(5.6)	
	特発性門脈圧亢進症#	0(0.0)	0(0.0)	
	その他#	3(8.8)	7(19.4)	
胃・食道静脈瘤の有無	例数	36	36	p=0.430 1)
	無	8(22.2)	12(33.3)	
	有	28(77.8)	24(66.7)	
肝細胞癌の有無	例数	36	36	p=0.562 1)
	無	27(75.0)	30(83.3)	
	有	9(25.0)	6(16.7)	
門脈圧亢進症の有無	例数	36	36	p=0.614 1)
	無	1(2.8)	3(8.3)	
	有	35(97.2)	33(91.7)	

2.5.4 有効性の概括評価

	項目	NPB-06群	プラセボ群	検定
抗凝固薬併用の有無	解析対象例数	36	36	
	例数	36	36	p=0.579 1)
	無	29(80.6)	26(72.2)	
	有	7(19.4)	10(27.8)	
	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬##	4(57.1)	8(80.0)	
	第Xa因子阻害薬（経口）##	1(14.3)	0(0.0)	
スクリーニング期の血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	抗血小板薬（経口）##	2(28.6)	2(20.0)	
	その他##	0(0.0)	0(0.0)	
	例数	32	35	p=0.202 2)
	平均値±標準偏差	10.03±5.93	12.02±6.66	
	中央値	8.15	9.90	
	最小値～最大値	3.1～28.3	5.3～33.5	
スクリーニング期のアルブミン\$ (g/dL)	例数	36	36	p=0.869 2)
	平均値±標準偏差	3.30±0.56	3.28±0.42	
	中央値	3.30	3.25	
	最小値～最大値	2.2～4.4	2.6～4.3	
スクリーニング期の総ビリルビン\$ (mg/dL)	例数	36	36	p=0.901 2)
	平均値±標準偏差	1.68±0.91	1.64±1.95	
	中央値	1.40	1.10	
	最小値～最大値	0.5～4.5	0.4～12.0	
スクリーニング期のクレアチニン (mg/dL)	例数	36	36	p=0.480 2)
	平均値±標準偏差	0.793±0.259	0.753±0.214	
	中央値	0.745	0.765	
	最小値～最大値	0.40～1.43	0.32～1.23	
スクリーニング期の プロトロンビン時間\$ (%)	例数	36	36	p=0.537 2)
	平均値±標準偏差	55.7±10.6	57.5±13.9	
	中央値	57.0	58.0	
	最小値～最大値	28～77	12～79	
初回投与1日目（投与前）の プロトロンビン時間 (%)	例数	36	36	p=0.649 2)
	平均値±標準偏差	54.2±11.8	55.5±11.5	
	中央値	55.0	57.0	
	最小値～最大値	28～75	28～72	
初回投与1日目（投与前）の Child-Pughスコア\$	例数	36	36	p=0.591 2)
	平均値±標準偏差	7.9±1.6	8.1±1.5	
	中央値	7.0	8.0	
	最小値～最大値	5～12	5～11	
初回投与1日目（投与前）の Child-Pugh分類\$	例数	36	36	p=0.877 3)
	Grade A	6(16.7)	6(16.7)	
	Grade B	23(63.9)	24(66.7)	
	Grade C	7(19.4)	6(16.7)	
初回投与前の対象とする 血栓の大きさ（断面積） (mm ²)	例数	35	35	p=0.240 2)
	平均値±標準偏差	123.95±75.59	145.46±76.27	
	中央値	113.71	135.38	
	最小値～最大値	29.3～318.9	36.1～362.3	
初回投与前の対象とする 血栓の血管内腔面積 (mm ²)	例数	35	35	p=0.661 2)
	平均値±標準偏差	221.01±99.06	232.76±123.54	
	中央値	208.57	225.39	
	最小値～最大値	61.7～464.8	45.2～713.8	
初回投与前の対象とする 血栓の血管内占有率 (%)	例数	35	35	p=0.047* 2)
	平均値±標準偏差	56.07±21.56	65.85±18.80	
	中央値	52.18	66.78	
	最小値～最大値	19.0～100.0	17.3～100.0	
	50%未満	13(37.1)	7(20.0)	p=0.261 1)
	50%以上75%未満	16(45.7)	18(51.4)	
その他の門脈血栓の個数（合計）	75%以上	6(17.1)	10(28.6)	
	例数	36	36	p=1.000 3)
	なし	32(88.9)	32(88.9)	
	1個	4(11.1)	4(11.1)	
	2個	0(0.0)	0(0.0)	
	3個	0(0.0)	0(0.0)	
	それ以上	0(0.0)	0(0.0)	

2.5.4 有効性の概括評価

項目		NPB-06群	プラセボ群	検定
解析対象例数		36	36	
対象とする血栓の発生部位	例数	36	36	p=0.379 1)
	門脈本幹	14(38.9)	20(55.6)	
	肝内門脈	16(44.4)	11(30.6)	
	脾静脈	1(2.8)	0(0.0)	
	上腸間膜静脈	5(13.9)	5(13.9)	
対象とする門脈血栓の発症時期	例数	36	36	p=0.750 3)
	1ヶ月以内	3(8.3)	6(16.7)	
	3ヶ月以内	15(41.7)	12(33.3)	
	6ヶ月以内	18(50.0)	18(50.0)	
対象とする血栓部位の側副血行路の有無	例数	36	36	p=1.000 1)
	無	9(25.0)	10(27.8)	
	有	27(75.0)	26(72.2)	

0各投与群内における構成比率%

: 0各投与群内における肝硬変の有無が有の症例における構成比率%

: 0各投与群内における併用制限薬の有無が有の症例における構成比率%

\$: 中央測定値に基づいて算出

* : $p < 0.15$

1) : Fisherの直接確率計算法

2) : 2標本t検定

3) : 2標本Wilcoxon検定

(資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 11.2-1 を引用)

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.2.2 有効性に関する臨床データの分析結果

(1) 主要評価項目

対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）の結果を表 2.5.4.2-2 及び図 2.5.4.2-1 に示した。

対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合 (95%信頼区間) は、NPB-06 群 55.6 [38.1, 72.1] % (20/36 例)、プラセボ群 19.4 [8.2, 36.0] % (7/36 例)、投与群間の差 (95%信頼区間) は 36.1 [12.0, 57.1] %であり、NPB-06 群はプラセボ群よりも有意に高値を示した (Fisher の直接確率計算法 : $p=0.003$)。PPS を対象とした同一の解析においても同様の結果を得た。

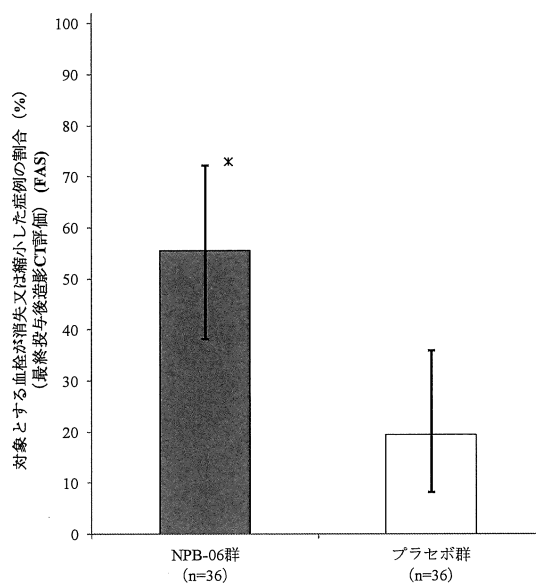
以上の結果から、主要評価項目に関して NPB-06 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

表 2.5.4.2-2 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合 (FAS)

投与群	対象とする血栓が消失又は縮小した例数/評価対象例数	対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合 (%) [95%信頼区間]#	対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合の差 (%) [95%信頼区間]\$	検定
NPB-06群	20/36	55.6[38.1,72.1]	36.1[12.0,57.1]	$p=0.003^*$
プラセボ群	7/36	19.4[8.2,36.0]		

割合の差 : NPB-06群-プラセボ群
: Clopper-Pearson正確法による信頼区間
\$: 正確法による信頼区間
検定 : Fisherの直接確率計算法
* : $p<0.05$

(資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 11.4-1 を引用)



点推定値及び 95%信頼区間 (Clopper-Pearson 正確法) を示す。 * : $p<0.05$ (Fisher の直接確率計算法)

図 2.5.4.2-1 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合 (最終投与後の造影 CT による評価) (FAS)

(資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 図 11.4-1 を引用)

(2) 副次評価項目

- 1) 対象とする血栓が消失した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）
対象とする血栓が消失した症例の割合（95%信頼区間）は、NPB-06 群 16.7 [6.4, 32.8] % (6/36 例)、プラセボ群 5.6 [0.7, 18.7] % (2/36 例)、投与群間の差（95%信頼区間）は 11.1 [-13.3, 34.6] % であり、投与群間に有意な差はみられなかったが（Fisher の直接確率計算法： $p=0.260$ ）、NPB-06 群はプラセボ群よりも高い傾向が認められた。
- 2) 門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合
 - ① 複数存在する門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）
複数存在する門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合は、NPB-06 群では 0% (0/2 例)、プラセボ群では 0% (0/2 例) であった。
 - ② 対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）
対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した症例の割合（95%信頼区間）は、NPB-06 群 47.2 [30.4, 64.5] % (17/36 例)、プラセボ群 16.7 [6.4, 32.8] % (6/36 例)、投与群間の差（95%信頼区間）は 30.6 [6.3, 52.2] % であり、NPB-06 群はプラセボ群よりも有意に高値を示した（Fisher の直接確率計算法： $p=0.010$ ）。
 - ③ 対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）
対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した症例の割合（95%信頼区間）は、NPB-06 群 30.6 [16.3, 48.1] % (11/36 例)、プラセボ群 16.7 [6.4, 32.8] % (6/36 例)、投与群間の差（95%信頼区間）は 13.9 [-10.5, 37.1] % であり、投与群間に有意な差はみられなかったが（Fisher の直接確率計算法： $p=0.266$ ）、NPB-06 群はプラセボ群よりも高い傾向が認められた。
 - ④ 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価：実施医療機関の評価担当者による評価）（FAS）
対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合は、NPB-06 群では 44.4% (16/36 例)、プラセボ群では 13.9% (5/36 例) であり、NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示した。
 - ⑤ 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（初回投与後の造影 CT による評価）（FAS）
対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（95%信頼区間）は、NPB-06 群 38.9 [23.1, 56.5] % (14/36 例)、プラセボ群 19.4 [8.2, 36.0] % (7/36 例)、投与群間の差（95%信頼区間）は 19.4 [-5.0, 42.2] % であり、投与群間に有意な差はみられなかったが（Fisher の直接確率計算法： $p=0.118$ ）、NPB-06 群はプラセボ群よりも高い傾向が認められた。

- 3) 対象とする血栓の縮小率（各評価時点の造影 CT による評価）
 - ① 対象とする血栓の造影 CT による断面積の縮小率（%）の推移に関して、評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）[95%信頼区間] は、「初回投与 6～9 日目」では 21.40 (7.74) [5.97, 36.84] ($p=0.007$)、「最終投与後」では 29.53 (7.69) [14.18, 44.87] ($p<0.001$) であり、対象とする血栓の造影 CT による断面積の縮小率に関して NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示し有意な差を認めた。
 - ② 対象とする血栓の造影 CT による体積の縮小率（%）の推移に関して、評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）[95%信頼区間] は、「初回投与 6～9 日目」では 29.54 (9.06) [11.46, 47.61] ($p=0.001$)、「最終投与後」では 34.69 (9.83) [15.06, 54.32] ($p<0.001$) であり、対象とする血栓の造影 CT による体積の縮小率に関して NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示し有意な差を認めた。
 - ③ 対象とする血栓の造影 CT による血管の走行に平行な長さの縮小率（%）の推移に関して、評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）[95%信頼区間] は、「初回投与 6～9 日目」では 13.16 (8.34) [-3.48, 29.81] ($p=0.119$)、「最終投与後」では 14.42 (9.37) [-4.28, 33.12] ($p=0.128$) であり、対象とする血栓の造影 CT による血管の走行に平行な長さの縮小率に関して NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示した。
 - ④ 対象とする血栓の造影 CT による血管内占有率の縮小率（%）の推移に関して、評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）[95%信頼区間] は、「初回投与 6～9 日目」では 19.00 (8.79) [1.46, 36.54] ($p=0.034$)、「最終投与後」では 27.97 (9.13) [9.75, 46.18] ($p=0.003$) であり、対象とする血栓の造影 CT による血管内占有率の縮小率（%）の推移に関して NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示し有意な差を認めた。
- 4) 対象とする血栓の各評価時点の推移
 - ① 対象とする血栓の評価分類の推移（各評価時点の造影 CT による評価）

CT 画像評価委員による、造影 CT の血栓の評価分類の推移に関して、「初回投与 6～9 日目」では、NPB-06 群はプラセボ群よりも「消失」、「縮小」及び「やや縮小」のそれぞれの割合が高く、両投与群間に有意な差を認めた（2 標本 Wilcoxon 検定： $p=0.003$ ）。同様に「最終投与後」においても、両投与群間に有意な差を認めた（同： $p<0.001$ ）。
 - ② 対象とする血栓の評価分類の推移（実施医療機関の評価担当者による造影 CT 評価）

実施医療機関の評価担当者による、造影 CT の血栓の評価分類の推移に関して、「初回投与 6～9 日目」では、NPB-06 群はプラセボ群よりも「消失」及び「縮小」のそれぞれの割合が高く、両投与群間に有意な差を認めた（2 標本 Wilcoxon 検定： $p=0.030$ ）。同様に「最終投与後」においても、両投与群間に有意な差を認めた（同： $p=0.006$ ）。
 - ③ 対象とする血栓の評価分類の推移（各評価時点の超音波ドプラによる評価）

実施医療機関の評価担当者による、超音波ドプラの血栓の評価分類の推移に関して、「初回投与 3 日目」、「初回投与 6～9 日目」及び「最終投与後」の各時点における群間

比較 (2 標本 Wilcoxon 検定) の結果、両投与群間に有意な差を認めた (各 $p=0.007$ 、 $p=0.009$ 、 0.002)。

また、「初回投与 3 日目」を対照とした群内比較 (1 標本 Wilcoxon 検定) の結果、NPB-06 群では「初回投与 6~9 日目」は $p=0.003$ 、「最終投与後」は $p<0.001$ であった。同様にプラセボ群では $p=0.001$ 及び $p=0.021$ であった。

5) Child-Pugh スコアの改善

Child-Pugh スコア及び変化量の推移について、評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均 (標準誤差) [95%信頼区間] は、「初回投与 6~9 日目」では $0.0 (0.2) [-0.4, 0.3]$ ($p=0.828$)、「最終投与後」では $0.0 (0.2) [-0.3, 0.4]$ ($p=0.814$)、「投与後観察期 14 日目」では $-0.1 (0.2) [-0.5, 0.3]$ ($p=0.557$)、「投与後観察期 21 日目」では $-0.1 (0.2) [-0.6, 0.4]$ ($p=0.635$) であった。以上のとおり、Child-Pugh スコアの改善に関して、各評価時点において、投与群間に有意な差はみられなかった。

6) 臨床検査値の改善

① FDP 検査値及び変化量の推移

FDP ($\mu\text{g/mL}$) に関して、評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均 (標準誤差) [95% 信頼区間] の比較の結果、「初回投与 6~9 日目」($p<0.001$)、「最終投与後」($p<0.001$)、「投与後観察期 14 日目」($p<0.001$)、「投与後観察期 21 日目」($p=0.002$) の各評価時点において、NPB-06 群はプラセボ群との比較で有意な減少を示し、治験薬投与後観察期 21 日目においてもその効果は持続していた。

② D-ダイマー検査値及び変化量の推移

D-ダイマー ($\mu\text{g/mL}$) に関して、同様の比較の結果、「初回投与 6~9 日目」($p<0.001$)、「最終投与後」($p<0.001$)、「投与後観察期 14 日目」($p<0.001$)、「投与後観察期 21 日目」($p=0.002$) の各評価時点において、NPB-06 群はプラセボ群との比較で有意な減少を示し、治験薬投与後観察期 21 日目においてもその効果は持続していた。

③ アンチトロンビンⅢ (AT-Ⅲ) 検査値及び変化量の推移

AT-Ⅲ (%) に関して、同様の比較の結果、「初回投与 6~9 日目」($p<0.001$)、「最終投与後」($p<0.001$)、「投与後観察期 14 日目」($p<0.001$)、「投与後観察期 21 日目」($p<0.001$) の各評価時点において、NPB-06 群はプラセボ群との比較で有意な増加を示し、治験薬投与後観察期 21 日目においてもその効果は持続していた。

④ トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体 (TAT) 検査値及び変化量の推移

トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体 (TAT) (ng/mL) に関して、同様の比較の結果、「最終投与後」($p=0.041$)、「投与後観察期 14 日目」($p=0.019$) の各評価時点において、NPB-06 群はプラセボ群との比較で有意な減少を示し、治験薬投与後観察期 14 日目においてもその効果は持続していた。

総ビリルビン値、アルブミン値、PT（秒）、PT（活性値）及びPT（国際標準比）に関して、各評価時点において、両投与群間に特記すべき差異は認めなかった。

2.5.4.3 血中濃度モニタリングによる治療成績改善データ及び至適血中薬物濃度範囲を示すデータ

該当せず。

2.5.4.4 本剤の臨床的意義

本承認申請は新規効能・効果「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」の追加を目的とし、当該対象疾患に対する臨床的有効性の検証のために、NPB-06-04/C-01 試験を実施した。

主要評価項目である「対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）」は、NPB-06 群 55.6 [38.1, 72.1] % (20/36 例)、プラセボ群 19.4 [8.2, 36.0] % (7/36 例)、投与群間の差（95%信頼区間）は 36.1 [12.0, 57.1] %であり、NPB-06 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（Fisher の直接確率計算法： $p=0.003$ ）。

加えて、副次評価項目に対する結果を概括し、プラセボ群との比較で NPB-06 群の臨床的有効性を支持する複数のエビデンスを得た。

(1) 対象とする血栓が消失した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価）：

対象とする血栓が消失した症例の割合（95%信頼区間）は、NPB-06 群 16.7 [6.4, 32.8] % (6/36 例)、プラセボ群 5.6 [0.7, 18.7] % (2/36 例)、投与群間の差（95%信頼区間）は 11.1 [-13.3, 34.6] %であり、NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示した（Fisher の直接確率計算法： $p=0.260$ ）。

(2) 門脈血栓が消失又は縮小した症例の割合：

① 対象とする血栓（体積）が消失又は縮小した症例の割合に関して、NPB-06 群はプラセボ群よりも有意に高値を示した（Fisher の直接確率計算法： $p=0.010$ ）。

② 対象とする血栓（長さ）が消失又は縮小した症例の割合に関して、NPB-06 群 30.6 [16.3, 48.1] % (11/36 例)、プラセボ群 16.7 [6.4, 32.8] % (6/36 例)、投与群間の差（95%信頼区間）は 13.9 [-10.5, 37.1] %であり、NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示した（Fisher の直接確率計算法： $p=0.266$ ）。

③ 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（最終投与後の造影 CT による評価：実施医療機関の評価担当者による評価）は、NPB-06 群では 44.4% (16/36 例)、プラセボ群では 13.9% (5/36 例)であり、NPB-06 はプラセボ群よりも高値を示した。

④ 対象とする血栓が消失又は縮小した症例の割合（治験薬初回投与後の造影 CT による評価）（95%信頼区間）に関して、NPB-06 群 38.9 [23.1, 56.5] % (14/36 例)、プラセボ群 19.4 [8.2, 36.0] % (7/36 例)、投与群間の差（95%信頼区間）は 19.4 [-5.0, 42.2] %であり、NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示した（Fisher の直接確率計算法： $p=0.118$ ）。

(3) 対象とする血栓の縮小率（各評価時点の造影 CT による評価）：

- ① 対象とする血栓の造影 CT による断面積の縮小率（%）の推移：評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均（標準誤差）に関して、「初回投与 6～9 日目」（ $p=0.007$ ）、「最終投与後」（ $p<0.001$ ）であり、NPB-06 群はプラセボ群よりも有意に高値を示した。
- ② 対象とする血栓の造影 CT による体積の縮小率（%）の推移：上記と同様に、「初回投与 6～9 日目」（ $p=0.001$ ）、「最終投与後」（ $p<0.001$ ）において、NPB-06 群はプラセボ群よりも有意に高値を示した。
- ③ 対象とする血栓の造影 CT による血管の走行に平行な長さの縮小率（%）の推移：上記と同様に、「初回投与 6～9 日目」では 13.16 (8.34) [-3.48, 29.81] ($p=0.119$)、「最終投与後」では 14.42 (9.37) [-4.28, 33.12] ($p=0.128$) であり、NPB-06 群はプラセボ群よりも高値を示す傾向にあった。
- ④ 対象とする血栓の造影 CT による血管内占有率の縮小率（%）の推移：上記と同様に、「初回投与 6～9 日目」（ $p=0.034$ ）、「最終投与後」（ $p=0.003$ ）において、NPB-06 群はプラセボ群よりも有意に高値を示した。

(4) 対象とする血栓の各評価時点の推移：

- ① CT 画像評価委員による、造影 CT の血栓の評価分類の推移に関して、「初回投与 6～9 日目」では、NPB-06 群はプラセボ群よりも「消失」、「縮小」及び「やや縮小」のそれぞれの割合は有意に高かった（2 標本 Wilcoxon 検定： $p=0.003$ ）。同様に「最終投与後」においても、両投与群間に有意な差を認めた（同： $p<0.001$ ）。
- ② 実施医療機関の評価担当者による、造影 CT の血栓の評価分類の推移に関して、「初回投与 6～9 日目」では、NPB-06 群はプラセボ群よりも「消失」及び「縮小」のそれぞれの割合は高かった（2 標本 Wilcoxon 検定： $p=0.030$ ）。同様に「最終投与後」においても、両投与群間に有意な差を認めた（同： $p=0.006$ ）。
- ③ 実施医療機関の評価担当者による、超音波ドプラの血栓の評価分類の推移に関して、「初回投与 3 日目」、「初回投与 6～9 日目」及び「最終投与後」の各時点における群間比較（2 標本 Wilcoxon 検定）の結果、両投与群間に有意な差を認めた（各時点： $p=0.007$ 、 $p=0.009$ 、 0.002 ）。また、「初回投与 3 日目」を対照とした群内比較（1 標本 Wilcoxon 検定）の結果、NPB-06 群では「初回投与 6～9 日目」は $p=0.003$ 、「最終投与後」は $p<0.001$ であった。同様にプラセボ群では $p=0.001$ 及び $p=0.021$ であった。

(5) Child-Pugh スコアの改善：

評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均に関して、「初回投与 6～9 日目」（ $p=0.828$ ）、「最終投与後」（ $p=0.814$ ）、「投与後観察期 14 日目」（ $p=0.557$ ）、「投与後観察期 21 日目」（ $p=0.635$ ）であり、両投与群間に特記すべき差異は認めなかった。

(6) 臨床検査値の改善：

- ① FDP ($\mu\text{g/mL}$)：評価時期別の投与群間の差の最小二乗平均に関して、「初回投与 6～9 日目」（ $p<0.001$ ）、「最終投与後」（ $p<0.001$ ）、「投与後観察期 14 日目」（ $p<0.001$ ）、「投与後

2.5.4 有効性の概括評価

観察期 21 日目」($p=0.002$) であり、NPB-06 群はプラセボ群との比較で有意な減少を示し、治験薬投与後観察期 21 日目においてもその効果は持続していた。

- ② D-ダイマー ($\mu\text{g/mL}$) : 同様に「初回投与 6~9 日目」($p<0.001$)、「最終投与後」($p<0.001$)、「投与後観察期 14 日目」($p<0.001$)、「投与後観察期 21 日目」($p=0.002$) において、NPB-06 群はプラセボ群との比較で有意な減少を示し、治験薬投与後観察期 21 日目においてもその効果は持続していた。
- ③ AT-III (%) : 同様に「初回投与 6~9 日目」($p<0.001$)、「最終投与後」($p<0.001$)、「投与後観察期 14 日目」($p<0.001$)、「投与後観察期 21 日目」($p<0.001$) において、NPB-06 群はプラセボ群との比較で有意な増加を示し、治験薬投与後観察期 21 日目においてもその効果は持続していた。
- ④ トロンビン・アンチトロンビン III 複合体 (TAT) (ng/mL) : 同様に「最終投与後」($p=0.041$)、「投与後観察期 14 日目」($p=0.019$) において、NPB-06 群はプラセボ群との比較で有意な減少を示し、治験薬投与後観察期 14 日目においてもその効果は持続していた。
- ⑤ 総ビリルビン値、アルブミン値、PT (秒)、PT (活性値) 及び PT (国際標準比) に関して、各評価時点において、両投与群間に特記すべき差異は認めなかった。

以上のとおり主要評価項目に加え複数の副次評価項目において、プラセボ群との比較で NPB-06 の優れた有効性が検証・確認され、NPB-06 の申請効能・効果に対する臨床的有効性が支持された。

以上を概括し、本承認申請の追加効能・効果である「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」に対する本剤の有効性が検証された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 本剤の属する臨床薬理学的分類に特徴的な有害事象

NPB-06 の最新版添付文書及びインタビューフォーム（添付資料番号 5.4-24）²⁶⁾には、重大な副作用として「ショック、アナフィラキシー」、「呼吸困難」、「喘鳴」、「胸内苦悶」、「血圧低下」、「チアノーゼ」に関する有害事象（重篤な有害事象を除く）を重要な有害事象とする。」が記載され注意が喚起されていることから、これらの有害事象を「他の重要な有害事象」として採り上げ「2.5.5.3.7 他の重要な有害事象」において検討した。また、重篤な有害事象として報告されているもの以外で、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（重篤という定義を満たすものの以外）及びそれにより治験薬治療の中止、減量、又は重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかった全ての事象を「他の重要な有害事象」として併せて検討した。

表 2.5.5.1-1 献血ノンスロン500注射用及び1500注射用 添付文書及びインタビューフォームにおける「4. 副作用」の記載

(1) 重大な副作用	
・ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
(2) その他の副作用	
	程度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、蕁麻疹等
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等
消化器	嘔気、嘔吐
その他	悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多
注2) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	

添付資料番号 5.4-24 献血ノンスロン医薬品インタビューフォーム（2013 年 7 月）改訂 第 8 版を引用

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.2 安全性の評価対象となった臨床試験

本承認申請に際して、アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者に対する NPB-06 の臨床的安全性及び有効性を検討するため、新たに実施した臨床試験は 表 2.5.5.2-1 に示す 1 試験のみであった。

表 2.5.5.2-1 臨床的安全性及び有効性を検討した臨床試験（評価資料）

相	試験番号 (添付資料 番号)	試験 の目的	デザイン	投与量・投与方法	症例数※1	投与 期間※2	治験期間
Ⅲ相	NPB-06-04/C-01 (5.3.5.1-1)	有効性・ 安全性の 検証	プラセボ対 照、無作為化、 二重盲検、並 行群間比較試 験	人アンチトロンビンⅢ（1,500 国際単位/日）又はプラセボを 5日間連続で静脈内点滴投与 した。 投与後の画像診断（超音波ド プラ検査）において改善傾向 を認め、門脈血栓の消失に 至っていない場合、治験薬の 追加投与（5日間）を行う。 追加投与は最大2回までとし た。	1群 36 例 計 72 例	5日間 連日投与	20 年 月 日 ～ 20 年 月 日

※1 治験薬投与例数

※2 血栓縮小傾向が認められた場合には、追加投与を最大2回実施する

臨床的安全性の評価において重要となる取り決めに以下に概説した。

- NPB-06-04/C-01 試験に組み入れられ、治験薬の投与を一度でも受けた被験者集団を「安全性評価対象集団」（SAS : safety analysis set）と定義した。以下の結果の概説においては SAS における解析結果を記述した。
- 有害事象名は、「ICH 国際医薬用語集日本版（以下 MedDRA/J : Medical Dictionary for Regulatory Activities/J）」Version 19.0 により読み替え・分類・解析した。
- NPB-06-04/C-01 試験における、有害事象と治験薬との因果関係の判定基準（副作用判定基準）の一覧表を表 2.5.5.2-2 に要約した。「関連なし」を除く「関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を副作用として取り扱った。

表 2.5.5.2-2 治験薬との因果関係の判定基準（副作用判定基準）（NPB-06-04/C-01 試験）

関連なし	事象発生の直接的な原因が、治験薬以外の併用薬や他の原因によることが特定でき、治験薬との因果関係を否定できるもの
関連あるかもしれない※	原疾患、合併症、併用薬、併用療法、造影 CT 検査など他の要因を特定できず、因果関係の可能性がはっきりと断定できないもの
おそらく関連あり※	時間的に相関関係があると判断され、原疾患、合併症、併用薬、併用療法、造影 CT 検査など他の要因が否定され、治験薬との因果関係の可能性が大きいと思われるもの
関連あり※	時間的に明白な相関関係があり、治験薬との因果関係が確実と思われるもの

※：副作用として取り扱った。

2.5.5.3 投与対象となった患者集団の特徴と曝露の程度

2.5.5.3.1 投与対象となった患者集団の特徴

NPB-06-04/C-01 試験では、市販後の実際の医療現場において本剤が適用の対象となる患者集団での安全性（及び有効性）が適切に評価されるよう、「2.5.4.1.2.3 選択基準及び対象となった患者集団の特性」に示した選択基準を設定のうえ実施した。その結果、投与対象となった患者集団の特徴は、「2.5.4.2.1 対象となった患者集団の特性」に詳述した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.3.2 治験薬の曝露の程度

治験薬の曝露状況を表 2.5.5.3-1、治験薬の追加投与の有無を表 2.5.5.3-2 に示した。

NPB-06-04/C-01 試験は、アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症患者を対象に、被験薬として NPB-06（1,500 国際単位）又は対照薬としてプラセボを 5 日間静脈内投与した。投与後の画像診断（超音波ドプラ検査）において改善傾向を認め、門脈血栓の消失に至っていない場合、治験薬の追加投与（5 日間）した。追加投与は最大 2 回までとした。

治験薬の曝露状況は、NPB-06 群では、5 日間投与が 19 例、10 日間投与が 5 例、15 日間投与が 12 例であった。プラセボ群では、5 日間投与が 24 例、10 日間投与が 2 例、15 日間投与が 10 例であった。

治験薬の追加投与の有無は、NPB-06 群では、追加投与を実施しなかった症例数は 52.8%（19/36 例）であった。そのうちレスキュー治療した症例は 38.9%（14/36 例）、レスキュー治療しなかった症例数は 13.9%（5/36 例）であった。追加投与を実施した症例数は 47.2%（17/36 例）であった。そのうちレスキュー治療した症例は 2.8%（1/36 例）、レスキュー治療しなかった症例数は 44.4%（16/36 例）であった。プラセボ群では、追加投与を実施しなかった症例数の割合は 66.7%（24/36 例）であった。そのうちレスキュー治療した割合は 58.3%（21/36 例）、レスキュー治療しなかった割合は 8.3%（3/36 例）であった。追加投与を実施した割合は 33.3%（12/36 例）であった。そのうちレスキュー治療した割合は 11.1%（4/36 例）、レスキュー治療しなかった割合は 22.2%（8/36 例）であった。

表 2.5.5.3-1 治験薬の曝露状況（SAS）

時期	区分	NPB-06群				プラセボ群			
		合計	5日間投与	10日間投与	15日間投与	合計	5日間投与	10日間投与	15日間投与
初回投与5日間	投与症例数	36	19	5	12	36	24	2	10
	150mL	36(100.0)	19(100.0)	5(100.0)	12(100.0)	33(91.7)	21(87.5)	2(100.0)	10(100.0)
	120mL<= <150mL	0	0	0	0	3(8.3)	3(12.5)	0	0
	<120mL	0	0	0	0	0	0	0	0
追加投与1回目5日間	投与症例数	17		5	12	12		2	10
	150mL	16(94.1)		4(80.0)	12(100.0)	12(100.0)		2(100.0)	10(100.0)
	120mL<= <150mL	1(5.9)		1(20.0)	0	0		0	0
	<120mL	0		0	0	0		0	0
追加投与2回目5日間	投与症例数	12			12	10			10
	150mL	12(100.0)			12(100.0)	10(100.0)			10(100.0)
	120mL<= <150mL	0			0	0			0
	<120mL	0			0	0			0

0各投与症例数における構成比率%

（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 11.3-1 を引用）

2.5.5 安全性の概括評価

表 2.5.5.3-2 治験薬の追加投与の有無 (SAS)

	NPB-06群	プラセボ群
評価対象例数	36	36
追加投与を実施しなかった症例数	19(52.8)	24(66.7)
レスキュー治療した症例	14(38.9)	21(58.3)
レスキュー治療しなかった症例	5(13.9)	3(8.3)
追加投与を実施した症例数	17(47.2)	12(33.3)
レスキュー治療した症例	1(2.8)	4(11.1)
レスキュー治療しなかった症例	16(44.4)	8(22.2)
10日間投与	5(13.9)	2(5.6)
レスキュー治療した症例	1(2.8)	2(5.6)
レスキュー治療しなかった症例	4(11.1)	0(0.0)
15日間投与	12(33.3)	10(27.8)
レスキュー治療した症例	0(0.0)	2(5.6)
レスキュー治療しなかった症例	12(33.3)	8(22.2)

0各投与群内における構成比率%

(資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 11.3-2 を引用)