2.5.5.3.3　有害事象

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

投与群別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.5.5.3-3 に要約した。

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）であり、投与群間に有意な差は認めなかった（Fisher の直接確率：p=0.312）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率（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、投与群間に有意な差は認めなかった（Fisher の直接確率：p=1.000）。

表 2.5.5.3-3　有害事象及び副作用発現率（SAS）

		NPB-06群				プラセボ群				
	投与日数	評価対象例数	発現例数	発現率	発現率の95%信頼区間#	評価対象例数	発現例数	発現率	発現率の95%信頼区間#	検定
有害事象	合計	36	27	75.0	[57.8,87.9]	36	22	61.1	[43.5,76.9]	p=0.312
	5日間投与	19	14	73.7	[48.8,90.9]	24	16	66.7	[44.7,84.4]	
	10日間投与	5	4	80.0	[28.4,99.5]	2	2	100.0	[15.8,100.0]	
	15日間投与	12	9	75.0	[42.8,94.5]	10	4	40.0	[12.2,73.8]	
副作用	合計	36	8	22.2	[10.1,39.2]	36	7	19.4	[8.2,36.0]	p=1.000
	5日間投与	19	2	10.5	[1.3,33.1]	24	5	20.8	[7.1,42.2]	
	10日間投与	5	2	40.0	[5.3,85.3]	2	1	50.0	[1.3,98.7]	
	15日間投与	12	4	33.3	[9.9,65.1]	10	1	10.0	[0.3,44.5]	

治験薬との因果関係が（1）関連あり、（2）おそらく関連あり、（3）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た
発現率（%）＝（発現例数/解析対象症例数）×100
#：Clopper-Pearson正確法により算出
検定：プラセボ群との群間比較，Fisherの直接確率（*：p<0.05, 両側）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.2-1 を引用）

2.5.5.3.5　有害事象の発現状況：比較的よくみられる有害事象

有害事象の器官別大分類及び基本語別の発現率を表 2.5.5.3-4 に示した。比較的よくみられる有害事象、副作用については、2 例以上（5%以上）の発現を認めた有害事象、副作用とした。

器官別大分類の内訳では、NPB-06 群においては胃腸障害 25.0%（9/36 例）、感染症および寄生虫症、一般・全身障害および投与部位の状態 16.7%（6/36 例）、皮膚および皮下組織障害、臨床検査が各 13.9%（5/36 例）、代謝および栄養障害 11.1%（4/36 例）、傷害、中毒および処置合併症が各 8.3%（3/36 例）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、血液およびリンパ系障害、精神障害、神経系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、肝胆道系障害が各 5.6%（2/36 例）認められた。同様に、プラセボ群においては一般・全身障害および投与部位の状態 22.2%（8/36 例）、胃腸障害 19.4%（7/36 例）、感染症および寄生虫症、代謝および栄養障害、皮膚および皮下組織障害、臨床検査が各 11.1%（4/36 例）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、神経系障害、肝胆道系障害が各 5.6%（2/36 例）認められた。

基本語別分類で発現率 5%以上の有害事象（比較的よくみられる有害事象）の内訳は、NPB-06 群においては低血糖、下痢が各 8.3%（3/36 例）、胃腸炎、鼻咽頭炎、肝細胞癌、凝固因子異常、悪心、発疹、好酸球数増加が各 5.6%（2/36 例）認められた。同様に、プラセボ群においては発熱が 22.2%（8/36 例）、悪心が 8.3%（3/36 例）、肝細胞癌、低血糖、門脈血栓症、白血球数減少が各 5.6%（2/36 例）認められた。

副作用の器官別大分類及び基本語別の発現率を表 2.5.5.3-5 に示した。

器官別大分類の副作用の内訳は、NPB-06 群においては一般・全身障害および投与部位の状態、

臨床検査が各 8.3%（3/36 例）認められた。同様に、プラセボ群においては感染症および寄生虫症、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、臨床検査が各 5.6%（2/36 例）認められた。

基本語別分類で発現率 5%以上の副作用の内訳は、NPB-06 群においては好酸球数増加が 5.6%（2/36 例）認められた。同様に、プラセボ群においては発熱が 5.6%（2/36 例）認められた。

表 2.5.5.3-4　有害事象の発現頻度（SAS）

		NPB-06群				プラセボ群			
治験薬投与日数		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
評価対象例数		36	19	5	12	36	24	2	10
有害事象発現例数		27	14	4	9	22	16	2	4
有害事象発現率（%）		75.0	73.7	80.0	75.0	61.1	66.7	100.0	40.0
有害事象器官別大分類		治験薬投与日数				治験薬投与日数			
	基本語	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
感染症および寄生虫症		6(16.7)	4(21.1)	1(20.0)	1(8.3)	4(11.1)	3(12.5)	0	1(10.0)
	菌血症	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	膀胱炎	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(10.0)
	胃腸炎	2(5.6)	2(10.5)	0	0	0	0	0	0
	鼻咽頭炎	2(5.6)	1(5.3)	0	1(8.3)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	偽膜性大腸炎	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
	敗血症	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	尿路感染	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	細菌性腹膜炎	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		2(5.6)	0	0	2(16.7)	2(5.6)	1(4.2)	0	1(10.0)
	肝細胞癌	2(5.6)	0	0	2(16.7)	2(5.6)	1(4.2)	0	1(10.0)
血液およびリンパ系障害		2(5.6)	2(10.5)	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	貧血	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	凝固因子異常	2(5.6)	2(10.5)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害		4(11.1)	0	1(20.0)	3(25.0)	4(11.1)	3(12.5)	1(50.0)	0
	低アルブミン血症	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	低血糖	3(8.3)	0	1(20.0)	2(16.7)	2(5.6)	2(8.3)	0	0
	低カリウム血症	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(50.0)	0
	食欲減退	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
精神障害		2(5.6)	0	0	2(16.7)	0	0	0	0
	不安	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	不快気分	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
神経系障害		2(5.6)	0	1(20.0)	1(8.3)	2(5.6)	2(8.3)	0	0
	頭痛	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
	肝性脳症	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	傾眠	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	咬舌	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
血管障害		1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
	四肢静脈血栓症	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2(5.6)	1(5.3)	0	1(8.3)	1(2.8)	0	0	1(10.0)
	咳嗽	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	呼吸困難	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	鼻出血	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(10.0)
胃腸障害		9(25.0)	3(15.8)	2(40.0)	4(33.3)	7(19.4)	6(25.0)	1(50.0)	0
	下腹部痛	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	腹水	1(2.8)	1(5.3)	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	便秘	1(2.8)	0	0	1(8.3)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	下痢	3(8.3)	1(5.3)	1(20.0)	1(8.3)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	変色便	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
	胃腸出血	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	痔核	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(50.0)	0
	悪心	2(5.6)	0	1(20.0)	1(8.3)	3(8.3)	3(12.5)	0	0
	歯痛	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	胃静脈瘤	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害		2(5.6)	1(5.3)	0	1(8.3)	2(5.6)	2(8.3)	0	0
	肝硬変	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	門脈血栓症	1(2.8)	1(5.3)	0	0	2(5.6)	2(8.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害		5(13.9)	3(15.8)	1(20.0)	1(8.3)	4(11.1)	3(12.5)	0	1(10.0)
	湿疹	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	紅斑	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	皮下出血	1(2.8)	0	1(20.0)	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	そう痒症	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	紫斑	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	発疹	2(5.6)	1(5.3)	0	1(8.3)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	皮膚剥脱	1(2.8)	1(5.3)	0	0	1(2.8)	0	0	1(10.0)
	中毒性皮疹	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害		1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	側腹部痛	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害		1(2.8)	0	0	1(8.3)	1(2.8)	0	0	1(10.0)
	血尿	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	腎機能障害	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		6(16.7)	4(21.1)	0	2(16.7)	8(22.2)	6(25.0)	0	2(20.0)
	注射部位内出血	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	注射部位皮膚炎	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	注射部位炎症	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	発熱	1(2.8)	0	0	1(8.3)	8(22.2)	6(25.0)	0	2(20.0)
	口渇	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	穿刺部位腫脹	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
臨床検査		5(13.9)	2(10.5)	1(20.0)	2(16.7)	4(11.1)	3(12.5)	1(50.0)	0
	アンモニア増加	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	血中アルブミン減少	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	好酸球数増加	2(5.6)	0	0	2(16.7)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	尿中血陽性	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(50.0)	0
	国際標準比増加	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
	体重増加	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	白血球数減少	0	0	0	0	2(5.6)	2(8.3)	0	0
	尿中ウロビリノーゲン増加	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		3(8.3)	1(5.3)	0	2(16.7)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	異物誤嚥	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	処置による低血圧	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	爪損傷	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	ストーマ部出血	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0

0各投与群内における構成比率%

MedDRA/J（Ver. 19.0）

（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.2-3 を引用）

表 2.5.5.3-5 副作用の発現頻度（SAS）

		NPB-06群				プラセボ群			
治験薬投与日数		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
評価対象例数		36	19	5	12	36	24	2	10
副作用発現例数		8	2	2	4	7	5	1	1
副作用発現率（%）		22.2	10.5	40.0	33.3	19.4	20.8	50.0	10.0
有害事象器官別大分類		治験薬投与日数				治験薬投与日数			
	基本語	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
感染症および寄生虫症		0	0	0	0	2(5.6)	1(4.2)	0	1(10.0)
	膀胱炎	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(10.0)
	敗血症	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
血液およびリンパ系障害		1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	凝固因子異常	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
神経系障害		1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
	頭痛	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害		1(2.8)	0	1(20.0)	0	2(5.6)	2(8.3)	0	0
	便秘	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	下痢	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	悪心	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		1(2.8)	0	0	1(8.3)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	発疹	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	中毒性皮疹	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0
腎および尿路障害		1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	血尿	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		3(8.3)	1(5.3)	0	2(16.7)	2(5.6)	2(8.3)	0	0
	注射部位皮膚炎	1(2.8)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
	注射部位炎症	1(2.8)	1(5.3)	0	0	0	0	0	0
	発熱	1(2.8)	0	0	1(8.3)	2(5.6)	2(8.3)	0	0
臨床検査		3(8.3)	0	1(20.0)	2(16.7)	2(5.6)	1(4.2)	1(50.0)	0
	好酸球数増加	2(5.6)	0	0	2(16.7)	1(2.8)	1(4.2)	0	0
	尿中血陽性	0	0	0	0	1(2.8)	0	1(50.0)	0
	国際標準比増加	1(2.8)	0	1(20.0)	0	0	0	0	0
	白血球数減少	0	0	0	0	1(2.8)	1(4.2)	0	0

()各投与群内における構成比率%

MedDRA/J（Ver. 19.0）

（資料番号 5.3.5.1-1 NPB-06-04/C-01 試験 表 12.2-5 を引用）

2.5.5.3.6　死亡、その他の重篤な有害事象

NPB-06-04/C-01 試験の結果、死亡例は認めなかった。

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。NPB-06 群で認められた重篤有害事象の内訳は、肝細胞癌が 5.6%（2/36 例）、菌血症、四肢静脈血栓症及び肝硬変が各 2.8%（1/36 例）であった。プラセボ群での内訳は、胃腸出血、門脈血栓症及び発熱が各 2.8%（1/36 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。

2.5.5.3.7　他の重要な有害事象

NPB-06 群では、「著しい血液学的異常又は他の臨床検査値異常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事象」13.9%（5/36 例）、「呼吸困難」2.8%（1/36 例）を認めた。

プラセボ群では、「血圧低下」、「著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常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有害事象」を 2.8%（1/36 例）認めた。

有害事象の発現により治験を中止した症例は、NPB-06 群において、血管障害、胃腸障害が各 2.8%（1/36 例：器官別大分類別）であった。基本語別の内訳は、四肢静脈血栓症、悪心が各 2.8%（1/36 例）であった。プラセボ群において、肝胆道系障害が 2.8%（1/36 例：器官別大分類別）であった。基本語別の内訳は、門脈血栓症が 2.8%（1/36 例）であった。

2.5.5.3.8　部分集団における有害事象発現率

NPB-06-04/C-01 試験では、無作為化の動的割付因子として、「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」を採用した。これらの項目を含む、背景因子別の有害事象発現率を検討した。背景因子別の有害事象発現率を表 2.5.5.3-6 に示した。

その結果、いずれの背景因子についても、有害事象の発現頻度に一定の傾向はみられなかった。

1)　有害事象の背景因子別発現状況：性別

NPB-06 群では、「男性」が 76.9%（20/26 例）、「女性」が 70.0%（7/10 例）であった。同様に、プラセボ群においては 50.0%（10/20 例）、75.0%（12/16 例）であった。

性別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「男性」が 19.2%（5/26 例）、「女性」が 30.0%（3/10 例）であった。同様に、プラセボ群においては 15.0%（3/20 例）、25.0%（4/16 例）であった。

2)　有害事象の背景因子別発現状況：年齢別

年齢層別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「65 歳未満」が 69.2%（9/13 例）、「65 歳以上」が 78.3%（18/23 例）であった。同様に、プラセボ群においては 66.7%（6/9/例）、59.3%（16/27 例）であった。

年齢層別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「65 歳未満」が 30.8%（4/13 例）、「65 歳以上」が 17.4%（4/23 例）であった。同様に、プラセボ群においては 22.2%（2/9 例）、

18.5%（5/27/例）であった。

3）　有害事象の背景因子別発現状況：体重別

体重別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「50 kg 未満」が 60.0%（3/5 例）、「50 kg 以上」が 77.4%（24/31 例）であった。同様に、プラセボ群においては 80.0%（4/5 例）、58.1%（18/31 例）であった。

体重別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「50 kg 未満」が 20.0%（1/5 例）、「50 kg 以上」が 22.6%（7/31 例）であった。同様に、プラセボ群においては 20.0%（1/5 例）、19.4%（6/31/例）であった。

4）　有害事象の背景因子別発現状況：既往歴の有無別

既往歴の有無別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「無」が 33.3%（1/3 例）、「有」は 78.8%（26/33 例）であった。同様に、プラセボ群においては 57.1%（4/7 例）、62.1%（18/29 例）であった。

既往歴の有無別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「有」が 24.2%（8/33 例）であった。同様に、プラセボ群においては「無」が 28.6%（2/7 例）、「有」が 17.2%（5/29 例）であった。

5）　有害事象の背景因子別発現状況：6 ヶ月以内の脾臓摘出術の有無別

6 ヶ月以内の脾臓摘出術の有無別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「無」が 75.0%（27/36 例）であった。同様に、プラセボ群においては「無」が 61.1%（22/36 例）であった。

6 ヶ月以内の脾臓摘出術の有無別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「無」が 22.2%（8/36 例）であった。同様に、プラセボ群においては「無」が 19.4%（7/36 例）であった。

6）　有害事象の背景因子別発現状況：初回投与前の AT-Ⅲ活性値別

初回投与前の AT-Ⅲ活性値別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「50%未満」が 91.7%（11/12 例）、「50%以上」が 66.7%（16/24 例）であった。同様に、プラセボ群においては 66.7%（10/15 例）、57.1%（12/21 例）であった。

初回投与前の AT-Ⅲ活性値別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「50%未満」が 33.3%（4/12 例）、「50%以上」が 16.7%（4/24 例）であった。同様に、プラセボ群においては 33.3%（5/15 例）、9.5%（2/21 例）であった。

7）　有害事象の背景因子別発現状況：門脈血栓の原因疾患、手技別

門脈血栓の原因疾患、手技別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「肝硬変」が 75.0%（18/24 例）、「門脈圧亢進症」が 33.3%（1/3 例）、「その他」が 88.9%（8/9 例）であった。同様に、プラセボ群においては 62.5%（20/32 例）、50.0%（1/2 例）、50.0%（1/2 例）であった。

門脈血栓の原因疾患、手技別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「肝硬変」が 16.7%（4/24 例）、「門脈圧亢進症」が 33.3%（1/3 例）、「その他」が 33.3%（3/9 例）であった。

同様に、プラセボ群においては「肝硬変」が 21.9%（7/32 例）であった。

8）　有害事象の背景因子別発現状況：肝硬変の有無別

肝硬変の有無別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「無」が 100.0%（2/2 例）、「有」が 73.5%（25/34 例）であった。同様に、プラセボ群においては「有」が 61.1%（22/36 例）であった。

肝硬変の有無別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「有」が 23.5%（8/34 例）であった。同様に、プラセボ群においては「有」が 19.4%（7/36 例）であった。

9）　有害事象の背景因子別発現状況：胃・食道静脈瘤の有無別

胃・食道静脈瘤の有無別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「無」が 87.5%（7/8 例）、「有」が 71.4%（20/28 例）であった。同様に、プラセボ群においては 58.3%（7/12 例）、62.5%（15/24 例）であった。

胃・食道静脈瘤の有無別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「無」が 25.0%（2/8 例）、「有」が 21.4%（6/28 例）であった。同様に、プラセボ群においては 8.3%（1/12 例）、25.0%（6/24 例）であった。

10）　有害事象の背景因子別発現状況：肝細胞癌の有無別

肝細胞癌の有無別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「無」が 70.4%（19/27 例）、「有」が 88.9%（8/9 例）であった。同様に、プラセボ群においては 60.0%（18/30 例）、66.7%（4/6 例）であった。

肝細胞癌の有無別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「無」が 18.5%（5/27 例）、「有」が 33.3%（3/9 例）であった。同様に、プラセボ群においては「無」が 23.3%（7/30 例）であった。

11）　有害事象の背景因子別発現状況：門脈圧亢進症の有無別

門脈圧亢進症の有無別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「無」が 100.0%（1/1 例）、「有」が 74.3%（26/35 例）であった。同様に、プラセボ群においては 33.3%（1/3 例）、63.6%（21/33 例）であった。

門脈圧亢進症の有無別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「有」が 22.9%（8/35 例）であった。同様に、プラセボ群においては「有」が 21.2%（7/23 例）であった。

12）　有害事象の背景因子別発現状況：抗凝固薬併用（併用制限薬：経口抗凝固薬）の有無別

抗凝固薬併用の有無別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「無」が 69.0%（20/29 例）、「有」が 100.0%（7/7/例）であった。同様に、プラセボ群においては 53.8%（14/26 例）、80.0%（8/10/例）であった。

抗凝固薬併用の有無別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「無」が 17.2%（5/29 例）、「有」が 42.9%（3/7 例）であった。同様に、プラセボ群においては 23.1%（6/26 例）、10.0%（1/10 例）であった。

抗凝固薬（併用制限薬：経口抗凝固薬）の併用により NPB-06 群の副作用の発現頻度に影響を及ぼす傾向が認められた。

13)　有害事象の背景因子別発現状況：初回投与 1 日目（投与前）の Child-Pugh 分類別

初回投与 1 日目（投与前）の Child-Pugh 分類別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「Grade A」が 83.3%（5/6/例）、「Grade B」が 65.2%（15/23 例）、「Grade C」が 100.0%（7/7 例）であった。同様に、プラセボ群においては 50.0%（3/6 例）、54.2%（13/24 例）、100.0%（6/6/例）であった。

初回投与 1 日目（投与前）の Child-Pugh 分類別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「Group A」が 50.0%（3/6 例）、「Group B」が 21.7%（5/23 例）であった。同様に、プラセボ群においては「Group B」が 20.8%（5/24 例）、「Group C」が 33.3%（2/6 例）であった。

14)　有害事象の背景因子別発現状況：初回投与前の対象とする血栓の血管内占有率別

初回投与前の対象とする血栓の血管内占有率別の有害事象発現率は、NPB-06 群においては「50%未満」が 69.2%（9/13 例）、「50%以上 75%未満」が 68.8%（11/16 例）、「75%以上」が 100.0%（6/6 例）であった。同様に、プラセボ群においては 57.1%（4/7 例）、61.1%（11/18 例）、60.0%（6/10 例）であった。

初回投与前の対象とする血栓の血管内占有率別の副作用発現率は、NPB-06 群においては「50%未満」が 30.8%（4/13 例）、「50%以上 75%未満」が 12.5%（2/16 例）、「75%以上」が 33.3%（2/6 例）であった。

同様に、プラセボ群においては 28.6%（2/7 例）、16.7%（3/18 例）、20.0%（2/10 例）であった。

表 2.5.5.3-6 被験者背景別有害事象（SAS）

		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
被験者背景因子	区分	発現例数/症例数（%）				発現例数/症例数（%）			
評価対象例数		36	19	5	12	36	24	2	10
性別	男	20/26(76.9)	11/14(78.6)	3/3(100.0)	6/9(66.7)	10/20(50.0)	7/13(53.8)	2/2(100.0)	1/5(20.0)
	女	7/10(70.0)	3/5(60.0)	1/2(50.0)	3/3(100.0)	12/16(75.0)	9/11(81.8)	0	3/5(60.0)
年齢	65歳未満	9/13(69.2)	5/8(62.5)	1/1(100.0)	3/4(75.0)	6/9(66.7)	5/7(71.4)	1/1(100.0)	0/1(0.0)
	65歳以上	18/23(78.3)	9/11(81.8)	3/4(75.0)	6/8(75.0)	16/27(59.3)	11/17(64.7)	1/1(100.0)	4/9(44.4)
体重	50kg未満	3/5(60.0)	2/3(66.7)	0/1(0.0)	1/1(100.0)	4/5(80.0)	3/3(100.0)	0	1/2(50.0)
	50kg以上	24/31(77.4)	12/16(75.0)	4/4(100.0)	8/11(72.7)	18/31(58.1)	13/21(61.9)	2/2(100.0)	3/8(37.5)
既往歴の有無	無	1/3(33.3)	1/3(33.3)	0	0	4/7(57.1)	3/4(75.0)	1/1(100.0)	0/2(0.0)
	有	26/33(78.8)	13/16(81.3)	4/5(80.0)	9/12(75.0)	18/29(62.1)	13/20(65.0)	1/1(100.0)	4/8(50.0)
6ヶ月以内の脾臓摘出術の有無	無	27/36(75.0)	14/19(73.7)	4/5(80.0)	9/12(75.0)	22/36(61.1)	16/24(66.7)	2/2(100.0)	4/10(40.0)
	有	0	0	0	0	0	0	0	0
初回投与前のAT-III活性値	50%未満	11/12(91.7)	3/4(75.0)	4/4(100.0)	4/4(100.0)	10/15(66.7)	6/10(60.0)	2/2(100.0)	2/3(66.7)
	50%以上	16/24(66.7)	11/15(73.3)	0/1(0.0)	5/8(62.5)	12/21(57.1)	10/14(71.4)	0	2/7(28.6)
門脈血栓の原因疾患、手技	肝硬変	18/24(75.0)	10/14(71.4)	2/2(100.0)	6/8(75.0)	20/32(62.5)	15/21(71.4)	1/1(100.0)	4/10(40.0)
	胃・食道静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0
	門脈圧亢進症	1/3(33.3)	1/2(50.0)	0	0/1(0.0)	1/2(50.0)	1/2(50.0)	0	0
	その他	8/9(88.9)	3/3(100.0)	2/3(66.7)	3/3(100.0)	1/2(50.0)	0/1(0.0)	1/1(100.0)	0
肝硬変の有無	無	2/2(100.0)	1/1(100.0)	1/1(100.0)	0	0	0	0	0
	有	25/34(73.5)	13/18(72.2)	3/4(75.0)	9/12(75.0)	22/36(61.1)	16/24(66.7)	2/2(100.0)	4/10(40.0)
	C型肝炎	9/13(69.2)	2/4(50.0)	2/3(66.7)	5/6(83.3)	9/13(69.2)	7/10(70.0)	1/1(100.0)	1/2(50.0)
	B型肝炎	6/6(100.0)	3/3(100.0)	0	3/3(100.0)	4/5(80.0)	4/5(80.0)	0	0
	アルコール性肝炎	8/11(72.7)	7/9(77.8)	0	1/2(50.0)	2/6(33.3)	1/3(33.3)	0	1/3(33.3)
	その他	2/4(50.0)	1/2(50.0)	1/1(100.0)	0/1(0.0)	7/12(58.3)	4/6(66.7)	1/1(100.0)	2/5(40.0)
胃・食道静脈瘤の有無	無	7/8(87.5)	2/2(100.0)	1/1(100.0)	4/5(80.0)	7/12(58.3)	4/7(57.1)	1/1(100.0)	2/4(50.0)
	有	20/28(71.4)	12/17(70.6)	3/4(75.0)	5/7(71.4)	15/24(62.5)	12/17(70.6)	1/1(100.0)	2/6(33.3)
肝細胞癌の有無	無	19/27(70.4)	13/18(72.2)	2/2(100.0)	4/7(57.1)	18/30(60.0)	14/21(66.7)	2/2(100.0)	2/7(28.6)
	有	8/9(88.9)	1/1(100.0)	2/3(66.7)	5/5(100.0)	4/6(66.7)	2/3(66.7)	0	2/3(66.7)
門脈圧亢進症の有無	無	1/1(100.0)	0	1/1(100.0)	0	1/3(33.3)	0/2(0.0)	0	1/1(100.0)
	有	26/35(74.3)	14/19(73.7)	3/4(75.0)	9/12(75.0)	21/33(63.6)	16/22(72.7)	2/2(100.0)	3/9(33.3)
抗凝固薬併用の有無	無	20/29(69.0)	12/17(70.6)	2/3(66.7)	6/9(66.7)	14/26(53.8)	10/16(62.5)	2/2(100.0)	2/8(25.0)
	有	7/7(100.0)	2/2(100.0)	2/2(100.0)	3/3(100.0)	8/10(80.0)	6/8(75.0)	0	2/2(100.0)
	ビタミンK依存性凝固因子合成阻害薬	4/4(100.0)	1/1(100.0)	1/1(100.0)	2/2(100.0)	6/8(75.0)	5/7(71.4)	0	1/1(100.0)
	第Xa因子阻害薬（経口）	1/1(100.0)	1/1(100.0)	0	0	0	0	0	0
	抗血小板薬（経口）	2/2(100.0)	0	1/1(100.0)	1/1(100.0)	2/2(100.0)	1/1(100.0)	0	1/1(100.0)
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0
初回投与1日目（投与前）のChild-Pugh分類	Grade A	5/6(83.3)	2/3(66.7)	0	3/3(100.0)	3/6(50.0)	2/3(66.7)	0	1/3(33.3)
	Grade B	15/23(65.2)	8/12(66.7)	2/3(66.7)	5/8(62.5)	13/24(54.2)	10/17(58.8)	2/2(100.0)	1/5(20.0)
	Grade C	7/7(100.0)	4/4(100.0)	2/2(100.0)	1/1(100.0)	6/6(100.0)	4/4(100.0)	0	2/2(100.0)
初回投与前の対象とする血栓の血管内占有率	50%未満	9/13(69.2)	4/8(50.0)	3/3(100.0)	2/2(100.0)	4/7(57.1)	2/4(50.0)	2/2(100.0)	0/1(0.0)
	50%以上75%未満	11/16(68.8)	6/7(85.7)	0/1(0.0)	5/8(62.5)	11/18(61.1)	8/11(72.7)	0	3/7(42.9)
	75%以上	6/6(100.0)	4/4(100.0)	0	2/2(100.0)	6/10(60.0)	5/8(62.5)	0	1/2(50.0)

0各背景因子内における構成比率%

MedDRA/J（Ver. 19.0）　（資料番号 5.3.5.1-1　NPB-06-04/C-01 試験　　表 12.2-10 を引用）

2.5.5.3.9 用法・用量と有害事象の関連

該当せず。

2.5.5.3.10 長期投与時の安全性

該当せず。

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

NPB-06-04/C-01 試験及び製造販売後の使用経験において、過量投与の症例はなく、薬物乱用、並びに離脱症状及び反跳現象に関する有害事象の発現を示唆する成績は得られていない。

2.5.5.4 臨床検査

当該治験では、臨床的に問題となる臨床検査の異常な変動は有害事象として取り扱うこととした。

各血液学的及び血液生化学的検査項目に関して、NPB-06 群及びプラセボ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、尿検査項目についても、特記すべき変動は認めなかった。

2.5.5.5 バイタルサイン

当該治験では、臨床的に問題となる身体所見の異常な変動は有害事象として取り扱うこととした。

いずれの身体所見・検査項目（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温）についても、NPB-06 群及びプラセボ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。

2.5.5.6 その他の安全性に関する情報

(1) 他の抗凝固薬の併用及び切り替える際の抗凝固活性

「2.5.5.3.8 部分集団における有害事象発現率」において、抗凝固薬（併用制限薬：経口抗凝固薬）の併用により NPB-06 群の副作用の発現頻度に影響を及ぼす傾向が認められた。NPB-06-04/C-01 試験においては、本試験参加前及び治験期間をとおして一定量の経口抗凝固薬を服用している症例（抗凝固薬併用「有」）は、NPB-06 群で 7 例、プラセボ群で 10 例であった。これらの症例については、出血等の有害事象は認めなかったが、本剤を投与することにより抗凝固作用が相加的に作用する可能性が考えられた。

また、NPB-06-04/C-01 試験では、プラセボ群を設定したことによる救済措置（レスキュー治療）として、治験薬投与後の画像診断（超音波ドプラ検査）で「不変」、「悪化」と評価された場合、又は治験薬初回投与から治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、実施医療機関で通常行われる治療法（レスキュー治療）に切り替えることとした。レスキュー治療を実施した症例は、NPB-06 群で 15 例（初回投与後 14 例、追加投与（1 回目）後 1 例）、プラセボ群で 25 例（初回投与後 21 例、追加投与（1 回目）後 2 例、追加投与（2 回目）後 2 例）であった（2.5.5.3.2 治験薬の曝露の程度）が、出血等の有害事象は認められなかった。

「2.5.4.2.2 有効性に関する臨床データの分析結果 (2) 副次評価項目 6) 臨床検査値の改善 ③アンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）検査値及び変化量の推移」に記載したとおり、本剤投与により治験

薬投与後観察期 21 日目においても AT-Ⅲ活性値は正常域を維持しており、ヘパリン等（低分子ヘパリンを含む）の静注の抗凝固薬に切り替えられた際、本剤投与による抗凝固作用が相加的又は相乗的に作用する可能性が考えられた。また、静注の抗凝固薬については、NPB-06-04/C-01 試験では併用禁止薬に設定していたため、本剤との併用時の安全性に関する情報はないが、実臨床においては本剤と静注の抗凝固薬が併用される可能性が考えられる。本剤と静注の抗凝固薬が併用される場合、静注の抗凝固薬の切り替え時と同様に、AT-Ⅲ活性値は正常域を維持していることから、実臨床において抗凝固作用が相加的又は相乗的に作用する可能性が考えられた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　NPB-06 のベネフィット

(1)　AT-Ⅲ補充療法、AT-Ⅲによる抗凝固療法により門脈血栓の消失・縮小効果が期待できる

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。NPB-06-04/C-01 試験は、NPB-06 群のプラセボ群に対する優越性を適切に検証するため、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較法を採用した。

NPB-06-04/C-01 試験の結果、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（対象とする血栓（体積）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（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。

以上を概括し、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面的に支持するエビデンスが得られた。

NPB-06-04/C-01 試験の用法・用量により AT-Ⅲは基準値内を維持することが示され、AT-Ⅲの補充及びその作用により門脈血栓の縮小効果が期待できることが示され、本申請効能・効果に対する臨床的有効性を多面的に裏付ける所見と考えた。

以上を概括し、主要評価項目におけるプラセボに対する優越性が検証され、加えて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 の優れた有効性が確認されたこと、AT-Ⅲの血中動態に関しても本剤投与により基準値内を維持可能なことが確認できたことから、NPB-06 の申請効能・効果に対する治療法としての妥当性が検証された。

(2)　安全性が高い（出血リスクが低い）

既存の抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリンカリウム等）における共通の副作用は、出血である。本来の薬理作用に関連した副作用であり、最も出現頻度は高い。肝硬変等の肝障害のある患者には、出血リスクを高める可能性があることから、AT-Ⅲを除く抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリンカリウム等）は原則禁忌である。肝硬変症例における門脈血栓の抗凝固療法（ヘパリン、ワルファリンカリウム等）において、下表に示すとおり高い頻度で出血が認められている[23), 27-33)]。

一方、AT-Ⅲは生体内抗凝固因子であり、過量投与においても出血リスクが増大する可能性は低いと考えられる。実際に AT-Ⅲ製剤の大量投与時において、出血リスクが低く、抗凝固作用のほか抗炎症作用を有することが知られている[34), 35)]。NPB-06-04/C-01 試験において、NPB-06 群では出血に関連する有害事象及び副作用は認められておらず、出血リスクを増大する可能性は低いと考えられる。

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)]。門脈血栓による門脈圧の上昇、静脈瘤破裂のリスクが高まること、肝機能の更なる低下により血小板数の減少や門脈圧亢進症、静脈瘤の合併、難治性腹水の増悪、更には肝不全を引き起こす可能性が考えられる。これらの患者集団では出血リスクが高いことから、本剤の投与は出血性合併症が少ない又は懸念がなく、門脈血栓の縮小効果が期待できることはベネフィットを有すると考えられる。

文献番号	対象患者	抗凝固療法	出血の発現率
23	肝硬変患者（55 例）	・低分子ヘパリン ・低分子ヘパリン、ビタミン K 拮抗薬	11 例（20%）
27	肝移植待機例（19 例）	・低分子ヘパリン、ビタミン K 拮抗薬	1 例（5.3%）
28	肝硬変患者（17 例）	・低分子ヘパリン	14 例（82.4%）
29	肝硬変患者（57 例）	・ビタミン K 拮抗薬	2 例（3.5%）
30	肝硬変患者（16 例）	・低分子ヘパリン ・ビタミン K 拮抗薬 ・低分子ヘパリン、ビタミン K 拮抗薬	0 例（0%）
31	肝硬変患者（15 例）	・低分子ヘパリン	0 例（0%）
32	肝硬変患者（26 例）	・低分子ヘパリン	0 例（0%）
33	肝硬変患者（28 例）	・ビタミン K 拮抗薬	1 例（3.6%）
全体	233 例		29 例（12.4%）

(3)　治療期間の短縮が期待できる

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 ヶ月を要すると報告されている[16,17,18)]。NPB-06-04/C-01 試験において、NPB-06「1,500 単位/日、5 日間」を 1 クールとして、1～3 クールで門脈血栓の消失又は縮小が認められており、治療期間の大幅な短縮が期待できると考えられる。

2.5.6.2 リスク

NPB-06-04/C-01 試験における臨床的安全性の検討の結果、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。

有害事象の基本語別内訳では比較的よくみられた有害事象（発現率 5%以上）は、NPB-06 群では低血糖、下痢が各 8.3%（3/36 例）、胃腸炎、鼻咽頭炎、肝細胞癌、凝固因子異常、悪心、発疹、好酸球数増加が各 5.6%（2/36 例）であった。プラセボ群では、発熱が 22.2%（8/36 例）、悪心が 8.3%（3/36 例）、肝細胞癌、低血糖、門脈血栓症、白血球数減少が各 5.6%（2/36 例）であった。

有害事象の程度別の内訳は、NPB-06 群では、高度有害事象が 5.6%（2/36 例）、中等度有害事象が 58.3%（21/36 例）、軽度有害事象が 11.1%（4/36 例）であり、高度有害事象の基本語別の内訳は、四肢静脈血栓症（被験者識別コード[redacted]、悪心（[redacted]が各 2.8%（1/36 例）であった。副作用の程度別分析の結果、NPB-06 群では、高度副作用を 2.8%（1/36 例）、中等度副作用を 11.1%（4/36 例）、軽度副作用を 8.3%（3/36 例）認め、高度副作用は、NPB-06 群の悪心の 2.8%（1/36 例）のみであった。

脳症スコア及び腹水スコア、臨床検査値及びバイタルサインに関して、NPB-06 群及びプラセボ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、特記すべき変動は認めなかった。

NPB-06-04/C-01 試験における有害事象、臨床検査値に関する成績を総合し、出血や出血傾向を増加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。

(1) 出血リスク

「2.5.6.1 NPB-06 のベネフィット」に記載したとおり、本剤単独投与において、出血リスクが増大する可能性は低いと考えられる。しかし、本邦における全国アンケート調査[13)]の結果、本剤単独投与による治療実績が少ないことから、今後も情報を集積する必要があると考えられる。

NPB-06-04/C-01 試験において、経口抗凝固薬の併用により NPB-06 群の副作用の発現頻度に影響を及ぼす傾向が認められており、他の抗凝固薬との併用及び切り替える際の出血リスクに関する情報は限定的であることから注意が必要である。

また、肝機能が低下するほど血小板数の減少や門脈圧亢進症、静脈瘤の合併が多くなるため、出血のリスクが高くなると考えられる。NPB-06-04/C-01 試験において、Child-Pugh 分類「Group C」の集団で「出血」の有害事象、副作用を認めなかったが、出血リスクに関する情報が限定的であることから注意が必要である。しかし、門脈血栓による門脈圧の上昇、静脈瘤破裂のリスクが高まること、肝機能の更なる低下による肝不全を引き起こすことを回避するため、これらの患者集団における本剤投与による門脈血栓の治療のベネフィットが上回ると考えられた。

(2) 他の既承認効能・効果との違い

本剤の既承認効能・効果である「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）」との比較において、下記の相違点が考えられた。

・患者集団
既承認効能・効果の患者集団はAT-Ⅲ欠乏症、DIC患者であり、本申請効能・効果における患者集団とは、合併症、併用薬等の背景が異なる。
・臨床効果
AT-Ⅲ補充による凝固亢進を抑制する作用機序は同様と考えられるが、本申請効能・効果においては、門脈血栓の縮小効果が認められている。

NPB-06-04/C-01試験において、本剤の特定使用成績調査や最新版の添付文書等で報告されていない未知の有害事象、副作用を認めた。しかし、他の既承認効能・効果と本申請効能・効果における本剤の安全性の比較において、NPB-06-04/C-01試験の症例数では比較は難しいと考えられた。

以上のとおり、NPB-06-04/C-01試験で認められた有害事象、副作用に関して、本剤はプラセボ群との差異は認めなかった。出血リスクに関する情報が限定的であるが、本剤投与により出血リスクが増大する可能性は低いこと、本剤投与による門脈血栓の治療のベネフィットが上回ると考えられた。他の既承認効能・効果の患者集団と本申請効能・効果における患者集団が異なるため、本剤の特定使用成績調査や最新版の添付文書等で報告されていない未知の有害事象、副作用を認めた。他の既承認効能・効果に対して本剤単独で投与された場合の本剤の安全性の所見との比較において、本質的な差異は小さいと考えられるが、NPB-06-04/C-01試験の症例数では比較は難しいと考えられた。
以上を概括し、本申請効能・効果への適用において特記すべき安全性上の問題点はなかったと判断した。

2.5.6.3 本剤の臨床的位置づけ

［本剤の想定される医療現場での使用］
●本剤が「AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症」の効能効果を取得することで、エビデンスに基づく治療法として第一選択薬となり得る。
●全国アンケート調査による門脈血栓症の治療実態より、既存の抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリン等）は、AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症患者（肝硬変症例）において、出血のリスクのため原則禁忌であるが、門脈血栓治療のベネフィットを勘案し使用されている。しかし、出血中又は出血リスクのため抗凝固療法が実施できない症例が存在すると考えられる。
●出血中又は既存の抗凝固療法では出血の懸念がある症例に対して、本剤を投与することにより門脈血栓の消失・縮小効果が期待される。

既述のとおり（2.5.1.2.3 門脈血栓に対する現在の治療法参照）、AT-Ⅲ低下を伴う門脈血栓症患者は、肝硬変などを背景に重度の肝障害を合併している患者が多く、抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリンカリウム等）は原則禁忌である。また、血栓溶解療法としてウロ

キナーゼやt-PAなどの投与の報告はあるが、主に救急治療薬として用いられることが多く、門脈血栓症に対する血栓溶解薬の適応に関するエビデンスは明確ではなく、血栓溶解薬においても出血性合併症に注意する必要がある。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。
以上のとおり既存の治療薬に問題があり標準的治療方法がない現状において、本剤が出血リスクを増大させずに、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は、適切な治療の選択肢を提供する（かつ AT-Ⅲ製剤の適用外使用の改善にも寄与する）ベネフィットを有する。

以上を概括し、NPB-06-04/C-01 試験により、日本門脈圧亢進症学会制定の「門脈圧亢進症取扱い規約第3版」[7]に規定されている「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。」に整合するエビデンスが検証された。NPB-06 は、エビデンスに基づく治療法として、本申請効能・効果の治療に寄与すると考えた。

2.5.6.4　全般的結論

以上のベネフィットとリスクに関するエビデンスを概括し、本剤は、申請効能・効果「アンチトロンビンⅢ低下を伴う門脈血栓症」の治療に必要な臨床的有効性と安全性を満たしたものと判断し、当該効能・効果の追加を目的とする一部変更承認申請をすることとした。

2.5.7 参考文献

1) Witte CL, Brewer ML, Witte MH, Pond GB. Protean manifestations of pylethrombosis. A review of thirty-four patients. Ann Surg. 1985;202:191-202.

2) Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. J Hepatol. 2009; 51: 682-9.

3) 松谷正一. 別紙 3 門脈圧亢進症における血液凝固関連因子の検討ー門脈血栓との関連についてー. 厚生労働省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班, 平成 21 年度研究報告書. 2010; 31-35.

4) Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 32: 1154-62.

5) Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23796 consecutive autopsies. World J Gastroenterol. 2006; 12: 2115-9.

6) Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. Gastroenterology. 1985; 89: 279-86.

7) 日本門脈圧亢進症学会(編). V. 治療. 門脈圧亢進症取扱い規約第 3 版. 東京: 金原出版; 2013. 63-72.

8) 日本消化器病学会（編）. 肝硬変診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）. 南江堂; 2015: 152-3.

9) 共和クリティケア株式会社. オルガラン静注 1250 単位 医薬品インタビューフォーム 2015 年 12 月改訂（第 12 版）.

10) ニプロ株式会社. ヘパリンナトリウム注 1 万単位/10mL「ニプロ」・ヘパリンナトリウム注 5 万単位/50mL「ニプロ」 医薬品インタビューフォーム 2016 年 1 月改訂（第 2 版）.

11) エーザイ株式会社. ワーファリン錠 0.5mg・ワーファリン錠 1mg・ワーファリン錠 5mg・ワーファリン顆粒 0.2% 医薬品インタビューフォーム 2015 年 8 月改訂（第 19 版）.

12) Tripod A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. NEJM. 2011;365:147-56.

13) 小嶋清一郎、渡辺勲史、松谷正一、於保和彦、大田正之、小泉淳・他. 本邦における門脈血栓症の実態：全国アンケート調査結果より. 日門亢会誌. 2016; 22: 176-89.

14) Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8: 200-5.

15) 松谷正一、小林照宗、水本英明. 門脈圧亢進症の治療 update 3. 門脈圧亢進症に対する薬物療法 (2) 門脈血栓症の薬物治療. 臨牀消化器内科. 2012; 27: 233-8.

16) Condat B, Pessione F, Denninger MH, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. Hepatology. 2000; 32: 466-70.

17) Sheen CL, Lamparelli H, Milne A, Green I, Ramage JK. Clinical features, diagnosis and outcome of acute portal vein thrombosis. QJM. 2000; 93: 531-4.

18) Rahmouni A, Mathieu D, Golli M, Douek P, Anglade MC, Caillet H, et al. Value of CT and

sonography in the conservative management of acute splenoportal and superior mesenteric venous thrombosis. Gastrointest Radiol. 1992; 17: 135-40.

19) DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G; American Association for the Study of Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. Hepatology. 2009;49: 1729-64.

20) 浜辺功一、瀬川誠、大森薫、寺井崇二、山崎隆弘、坂井田功. 当科における門脈血栓症の治療成績と安全性について. 肝臓. 2009; 50 suppl(3); A718.

21) 林武弘、鷹取元、荒井邦明、北村和哉、加賀谷尚史、山下太郎・他. 肝硬変に合併した門脈血栓症に対する Danaparoid sodium による治療. 日門亢会誌. 2013; 19: 183.

22) 脇谷勇夫、山本博、松枝和宏、有吉正憲、横井徹、毛利裕一・他. Antithrombin-Ⅲ製剤投与と静脈瘤への硬化療法が有用であった門脈血栓症を合併した静脈瘤出血の 2 例. 日消誌. 1993; 90; 1437-44.

23) Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10: 776-83.

24) 奥脇裕介、國分茂博、小野弘二、日高央、中澤貴秀、渋谷明隆・他. 門脈血栓症に対する AT-Ⅲ製剤投与の有用性. 日本肝臓学会. 2007: A93.

25) 松谷正一、福沢健、渡辺悠人、水本英明、横須賀收. 門脈血栓症の診断と治療. 肝胆膵. 2010; 61: 259-68.

26) 日本製薬株式会社. 献血ノンスロン 500 注射用・献血ノンスロン 1500 注射用医薬品インタビューフォーム. 2013 年 7 月（第 8 版）.

27) Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. Gut. 2005; 54: 691-7.

28) García-Fuster MJ, Abdilla N, Fabiá MJ, Fernández C, Oliver V, Forner M J. Venous thromboembolism and liver cirrhosis. Rev Esp Enferm Dig. 2008; 100: 259-62.

29) Riva N, Ageno W, Poli D, Testa S, Rupoli S, Santoro R, et al. Safety of vitamin K antagonist treatment for splanchnic vein thrombosis: a multicenter cohort study. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 13: 1019–27.

30) Butera G, Simone F, laco A,Calvaruso V,DiMarco V,Craxi A. Anticoagulant treatment for not neoplastic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis and esophageal varices. Dig Liver Dis 2010;42:S37.

31) Garcovich M,Zocco MA,Ainora ME,Annicchiarico BE,Ponziani FR,Cesario V,et al. clinical outcome of portal vein thrombosis (PVT) in cirrhotic patients: observe or treat? Hepatology 2011;54:1261A-1262A.

32) Naeshiro N, Aikata H, Hyogo H, Kan H, Fujino H, Kobayashi T, et al. Efficacy and safety of the anticoagulant drug, danaparoid sodium, in the treatment of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 2015;45:656-662.

33) Werner KT, Sando S, Carey EJ, Vargas HE, Byrne TJ, Douglas DD portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. Dig Dis Sci

2013;58:1776-80.

34) Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Mühlbayer D, Jochum M. Effect of antithrombin III supplementation on inflammatory response in patients with severe sepsis. Shock. 1998; 10: 90-6.

35) Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. Blood Transfus. 2009; 7: 325–34.